

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2006年10月5日 (05.10.2006)

PCT

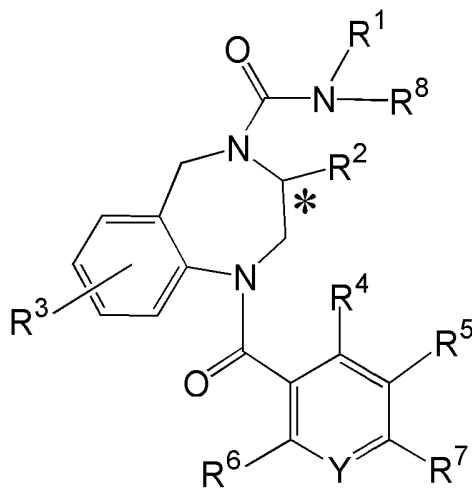
(10) 国際公開番号  
WO 2006/104008 A1

- (51) 国際特許分類:  
*C07D 243/14* (2006.01)    *C07D 401/14* (2006.01)  
*A61K 31/5513* (2006.01)    *C07D 403/06* (2006.01)  
*A61K 45/00* (2006.01)    *C07D 403/10* (2006.01)  
*A61P 7/12* (2006.01)    *C07D 403/12* (2006.01)  
*A61P 43/00* (2006.01)    *C07D 403/14* (2006.01)  
*C07D 401/06* (2006.01)    *C07D 413/10* (2006.01)  
*C07D 401/10* (2006.01)    *C07D 413/12* (2006.01)  
*C07D 401/12* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/305820
- (22) 国際出願日: 2006年3月23日 (23.03.2006)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
 特願2005-090221 2005年3月25日 (25.03.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒3998710 長野県松本市芳野19番48号 Nagano (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 鈴木 律 (SUZUKI, Ritsu) [JP/JP]; 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原4365-1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内 Nagano (JP). 横山 健二 (YOKOYAMA, Kenji) [JP/JP]; 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原4365-1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内 Nagano (JP). 近藤 龍大 (KONDO, Tatsuhiro) [JP/JP]; 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原4365-1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内 Nagano (JP). 平澤 秀明 (HIRASAWA, Hideaki) [JP/JP]; 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原4365-1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内 Nagano (JP). 神原 実季恵 (KAMBARA, Mikie) [JP/JP]; 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原4365-1 キッセイ薬品

[続葉有]

(54) Title: UREA DERIVATIVE, MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME, AND MEDICINAL USE OF THESE

(54) 発明の名称: ウレア誘導体、それを含有する医薬組成物およびそれらの医薬用途



(A)

(57) Abstract: A urea derivative represented by the following general formula (I). It has irritative activity on a V2 receptor and is useful as a preventive or therapeutic agent for central diabetes insipidus, night frequent urination, night enuresis, etc. A compound represented by the formula (A) [wherein R<sup>1</sup> and R<sup>8</sup> each independently is, e.g., hydrogen or optionally substituted C<sub>1-7</sub> alkyl; R<sup>2</sup> is, e.g., hydrogen or optionally substituted C<sub>1-7</sub> alkyl; R<sup>3</sup> is, e.g., hydrogen or halogeno; R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, and R<sup>6</sup> each independently is, e.g., hydrogen, halogeno, or halo(C<sub>1-7</sub> alkyl); R<sup>7</sup> is, e.g., heteroaryl, C<sub>6-10</sub> aryl, or -O-R<sup>71</sup> (R<sup>71</sup> is, e.g., optionally substituted C<sub>1-7</sub> alkyl); Y is, e.g., CH; and the asterisked carbon atom is a carbon atom in the R or S configuration or indicates a mixture of

the two configurations], a pharmacologically acceptable salt of the compound, or a prodrug of either is provided.

(57) 要約: 下記一般式 (I) で表されるウレア誘導体は、V<sub>2</sub>受容体刺激作用を有し、中枢性尿崩症、夜間頻尿、夜尿症等の予防または治療剤として有用である。〔式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>8</sup>は、例として、独立して、水素原子または置換可C<sub>1-7</sub>アルキル基であり; R<sup>2</sup>は、例として、水素原子または置換可C<sub>1-7</sub>アルキル基であり; R<sup>3</sup>は、例として、水素原子またはハロゲン原子であり; R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、例として、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子またはハロ(C<sub>1-7</sub>アルキル)基であり; R<sup>7</sup>は、例として、ヘテロアリール基、C<sub>6-10</sub>アリール基または-O-R<sup>71</sup>であり; R<sup>71</sup>は、一例として、置換可C<sub>1-7</sub>アルキル基であり; Yは、一例としてCHであり; \*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示す〕で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

WO 2006/104008 A1



工業株式会社中央研究所内 Nagano (JP). 小林 広明 (KOBAYASHI, Hiroaki) [JP/JP]; 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原 4 3 6 5 - 1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内 Nagano (JP).

- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,

SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部分、請求に基づき国際事務局から入手可能

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

### ウレア誘導體、それを含有する医薬組成物およびそれらの医薬用途 技術分野

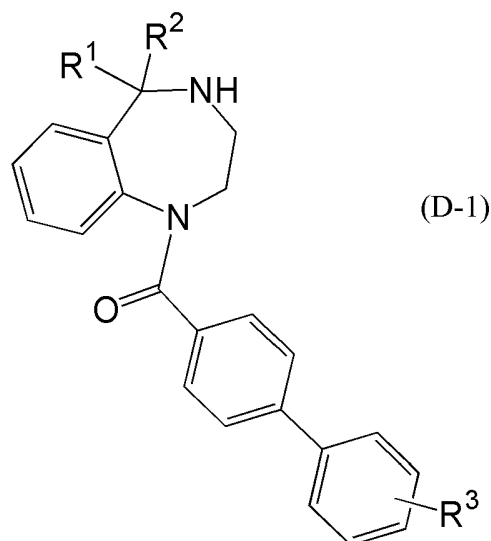
- [0001] 本発明は、医薬品として有用なウレア誘導體またはその薬理的に許容される塩、あるいはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物およびそれらの医薬用途に関するものである。
- [0002] さらに詳しく述べれば、本発明は、2型アルギニンバゾプレッシン受容体(以後V2受容体と称する)刺激作用を有する新規なウレア誘導體またはその薬理的に許容される塩、あるいはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物およびそれらの医薬用途に関するものである。

### 背景技術

- [0003] アルギニンバゾプレッシンは、視床下部で生合成され、下垂体後葉より分泌されるニューロホルモンの一つである。アルギニンバゾプレッシンの受容体は、V1a、V1b、V2のサブタイプに分類される。腎集合管にはV2受容体が存在し、アルギニンバゾプレッシンが、その腎集合管に存在するV2受容体に結合し、V2受容体作動作用を発揮することにより、腎集合管での水の再吸収を促進し、尿量を減少させることから、抗利尿ホルモンと呼ばれている(非特許文献1を参照)。そのためアルギニンバゾプレッシンが不足することにより多尿を呈することになり、具体的な疾患として、特に、中枢性尿崩症、小児の夜尿症、加齢による夜間頻尿等が挙げられる(非特許文献2および3を参照)。
- [0004] 従来、V2受容体作動薬としてペプチドタイプの化合物が中枢性尿崩症・夜尿症の治療に使用されている(非特許文献3を参照; デスマプレシン((1-desamino, D-Arg8) vasopressin, DDAVP)。しかしながら、ペプチドタイプの化合物は、経口吸収率の面において、吸収に個人差が見られるため血中濃度のばらつきが報告されている(非特許文献4を参照)。そのため、これに起因する副作用の発生が懸念され、安全上必ずしも満足できるものではない。上記疾患に対する薬剤としては、非ペプチド性薬剤即ち低分子化合物によるV2受容体作動薬がもっとも望ましいと考えられる。

[0005] これまで特許文献1に下記一般式(D-1)で表される化合物が報告されているが、該特許文献に記載されている化合物は、本発明とは異なりウレア構造を有しない化合物であり、しかも、バゾプレッシン受容体の刺激作用ではなく、バゾプレッシンの拮抗薬であり、本発明の化合物とは異なる作用を有するものである。

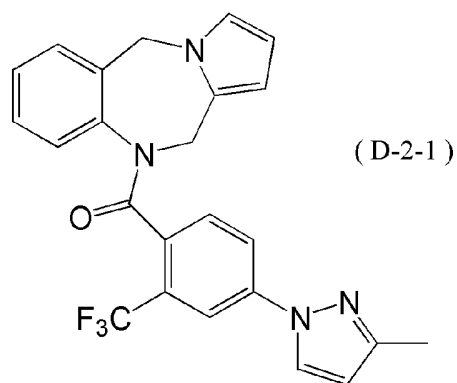
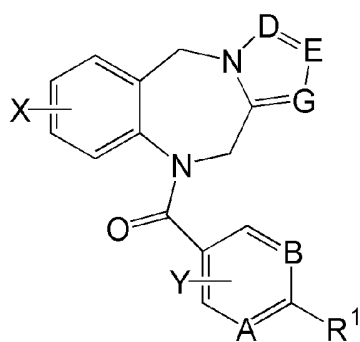
[0006] [化1]



(式中の記号は特許文献1を参照)

[0007] また、バゾプレッシン受容体を刺激する作用を有する化合物として、特許文献2に下記化合物(D-2)および化合物(D-2-1)が報告されている。しかしながら、該化合物は、ベンゾジアゼピンに芳香環が縮環している3環系の誘導体であり、本発明の化合物とは化学構造式が異なるものである。

[0008] [化2]



(式中の記号は特許文献2を参照)

[0009] 以上のように、いずれの特許文献にも、ウレア構造を有するベンゾジアゼピン誘導体に関する開示は一切ない。本発明のウレア誘導体は、構造式中にウレア構造を有する全く新規なベンゾジアゼピン誘導体であり、当該化合物がV2受容体刺激作用を有しており、中枢性尿崩症、小児の夜尿症、加齢による夜間頻尿等を治療もしくは予防する薬剤として有用であることはこれまで何ら報告されていない。

[0010] 特許文献1:特開平06-016643号報

特許文献2:国際公開第2001/022696号パンフレット

非特許文献1:Goodman & Gilman's, 「The Pharmacological Basis of Therapeutics (Tenth Edition), McGraw-Hill社発行

非特許文献2:Tsutomu Aikawa, 他2名, 「Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl」, 1999年, 第202巻, p. 47-49

非特許文献3:Jeffrey P. Weiss, 他1名, 「J. Urol. 」, 第163巻, 2000年, p. 5-12

非特許文献4:Mogens Hammer, 他1名, 「J. Pharmacol. Exp. Ther. 」, 第234巻, 1985年, p. 754-760

発明の開示

発明が解決しようとする課題

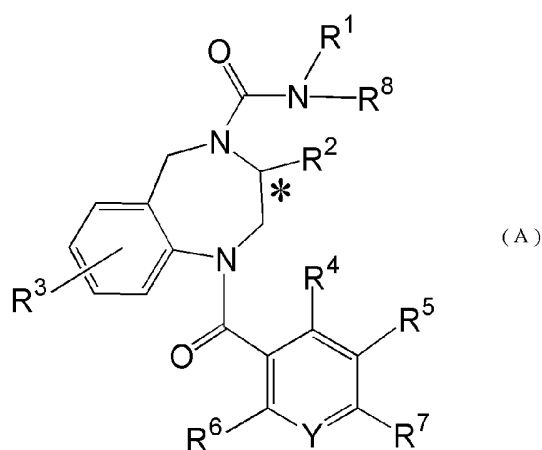
[0011] 本発明は、V2受容体刺激作用を有する、新規な化合物を提供するものである。

課題を解決するための手段

[0012] 本発明者等は、V2受容体刺激作用を発現する化合物を見出すべく鋭意研究した結果、下記一般式(A)で表されるある種のウレア誘導体が、驚くべきことにV2受容体刺激作用を有し、下記の如く尿量減少作用を有する優れた薬剤であるという知見を得、本発明を成すに至った。

[0013] 即ち、本発明は、一般式(A)

[0014] [化3]



[式中、

$R^1$ および $R^8$ が、それらが結合している窒素原子と一緒になって脂環式アミノ基を形成するか、或いは、 $R^1$ および $R^8$ が、それぞれ独立して、以下のa)～o)：

- a) 水素原子、
  - b)  $C_{3-7}$  シクロアルキル基、
  - c)  $C_{1-7}$  アルキル基、
  - d) ハロ( $C_{1-7}$  アルキル)基、
  - e)  $C_{6-10}$  アリール基、
  - f) ヘテロアリール基、
  - g) ヒドロキシ( $C_{1-7}$  アルキル)基、
  - h)  $C_{3-7}$  シクロアルキル( $C_{1-7}$  アルキル)基、
  - i)  $C_{1-6}$  アルコキシ( $C_{1-7}$  アルキル)基、
  - j)  $C_{2-7}$  アシルオキシ( $C_{1-7}$  アルキル)基、
  - k)  $C_{6-10}$  アリール( $C_{1-7}$  アルキル)基、
  - l) ヘテロアリール( $C_{1-7}$  アルキル)基、
  - m)  $-M^1-COOR^{11}$ 、
  - n)  $-M^1-CONR^{12}R^{13}$ 、または
  - o)  $-M^1-NR^{12}-SO_2R^{13}$ であり；
- $M^1$ は $C_{1-7}$ アルキレン基であり；
- $R^{11}$ は水素原子または $C_{1-7}$ アルキル基であり；

$R^{12}$ 及び $R^{13}$ が、それらが結合している原子と一緒に脂環式アミノ基を形成するか、或いは、 $R^{12}$ 及び $R^{13}$ が、それぞれ独立して、以下のa)～i):

- a) 水素原子、
- b)  $C_{6-10}$  アリール基、
- c)  $C_{1-7}$  アルキル基、
- d) ヒドロキシ( $C_{1-7}$  アルキル)基、
- e)  $C_{1-6}$  アルコキシ( $C_{1-7}$  アルキル)基、
- f) ヘテロアリール( $C_{1-7}$  アルキル)基、
- g)  $C_{6-10}$  アリール( $C_{1-7}$  アルキル)基、
- h)  $-M^2-CONR^{14}R^{15}$ 、または
- i)  $-M^2-NR^{16}SO_2R^{17}$ であり;

$M^2$ は $C_{1-7}$ アルキレン基であり;

$R^{14}$ 及び $R^{15}$ が、それらが結合している原子と一緒に脂環式アミノ基を形成するか、或いは、 $R^{14}$ 及び $R^{15}$ が、独立して、以下のa)～f):

- a) 水素原子
- b)  $C_{1-7}$  アルキル基、
- c) ヒドロキシ( $C_{1-7}$  アルキル)基、
- d)  $C_{1-6}$  アルコキシ( $C_{1-7}$  アルキル)基、
- e) ヘテロアリール( $C_{1-7}$  アルキル)基、または
- f)  $C_{6-10}$  アリール基( $C_{1-7}$  アルキル)基であり;

$R^{16}$ は水素原子または $C_{1-7}$ アルキル基であり;

$R^{17}$ は $C_{1-7}$ アルキル基であり;

$R^2$ は、以下のa)～g):

- a) 水素原子、
- b)  $C_{1-7}$  アルキル基、
- c) ヒドロキシ( $C_{1-7}$  アルキル)基、
- d)  $C_{1-6}$  アルコキシ( $C_{1-7}$  アルキル)基、
- e)  $C_{6-10}$  アリール( $C_{1-7}$  アルキル)基、

f)  $-M^1-CONR^{12}R^{13}$  (式中、 $M^1$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は前記と同じ意味をもつ)、または

g)  $-M^1-COOR^{11}$  (式中、 $M^1$ 及び $R^{11}$ は前記と同じ意味をもつ)であり;

$R^3$ は、以下のa)~d):

a) 水素原子、

b) ハロゲン原子、

c) 水酸基、または

d)  $C_{1-6}$  アルコキシ基であり;

$R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ は、それぞれ独立して、以下のa)~f):

a) 水素原子、

b) ハロゲン原子、

c)  $C_{1-7}$  アルキル基、

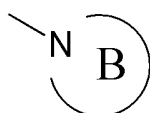
e)  $C_{1-6}$  アルコキシ基、または

f) ハロ( $C_{1-7}$  アルキル)基であり;

$R^7$ は、以下のa)~c):

a) 一般式

[化4]



(式中、環Bはヘテロアリーール基または脂環式アミノ基である)で表される基、

b) 一般式

[化5]



(式中、環CはC<sub>6-10</sub> アリール基、ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基である)で表される基、または

c)  $-M^3-R^{71}$ であり;

M<sup>3</sup>は単結合、 $-O-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ または $-CF_2-$ であり;

R<sup>71</sup>は、以下のa)~e):

a) 水素原子、

b) ハロゲン原子、

c) C<sub>1-7</sub> アルキル基、

d) ハロ(C<sub>1-7</sub> アルキル)基、または

e) ヒドロキシ(C<sub>1-7</sub> アルキル)基であり;

Yは、NまたはCHであり;

\*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示す]で表されるウレア誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグなどに関する。

[0015] また別の局面において、前記一般式(A)で表されるウレア誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物に関する。

[0016] さらに別の局面において、V2受容体作動薬である、前記一般式(A)で表されるウレア誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物に関する。

[0017] さらに別の局面において、中枢性尿崩症、夜間頻尿または夜尿症の治療または予防剤である、前記一般式(A)で表されるウレア誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物に関する。

[0018] さらに別の局面において、V2受容体作動薬以外の中枢性尿崩症治療薬、夜間頻尿治療薬および夜尿症治療薬から選択される少なくとも1種の薬剤を組み合わせる、前記一般式(A)で表されるウレア誘導体またはその薬理的に許容される塩、

或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物に関する。

[0019] さらに別の局面において、V2受容体作動薬以外の中枢性尿崩症治療薬、夜間頻尿治療薬および夜尿症治療薬から選択される薬剤が、 $\alpha$ 1遮断薬、抗コリン薬、コリン作動薬、鎮痙薬、アンチアンドロゲン薬、抗鬱薬、カルシウム拮抗薬、K<sup>+</sup>チャネルオープナー、知覚神経抑制剤、 $\beta$ 作動薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、抗アレルギー薬である、前記一般式(A)で表されるウレア誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物に関する。選択される薬剤としては、好適には $\alpha$ 1遮断薬、カルシウム拮抗薬、K<sup>+</sup>チャネルオープナー、 $\beta$ 作動薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬である医薬組成物に関する。

[0020] さらに別の局面において、中枢性尿崩症、夜間頻尿または夜尿症の治療または予防剤を製造するための、前記一般式(A)で表されるウレア誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用に関する。

[0021] 本発明の前記一般式(A)で表される化合物は、V2受容体刺激作用は、ヒトV2受容体を発現させた細胞をことにより確認することができ、本発明の化合物は強いV2受容体刺激作用を有することが確認された。また、本発明の前記一般式(A)で表される化合物は、低浸透圧溶液還流ラットを用いた抗利尿作用確認試験により、強い抗利尿作用を発揮することが確認された。

[0022] 本発明において、下記の用語は、特に断らない限り、以下の意味を有する。

[0023] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子であり、さらに好適には塩素原子またはフッ素原子である。

[0024] 「C<sub>1-7</sub>アルキル基」とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、n-ヘプチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、イソヘキシル基等の炭素数1~7の直鎖または枝分かれ状のアルキル基を意味する。R<sup>1</sup>、R<sup>8</sup>におけるC<sub>1-7</sub>アルキル基は、好適には「C<sub>1-3</sub>アルキル基」で表される炭素数1~3のアルキル

基であり、さらに好適には、メチル基、エチル基、プロピル基またはイソプロピル基である。R<sup>2</sup>におけるC<sub>1-7</sub>アルキル基は、好適には「C<sub>1-3</sub>アルキル基」で表される炭素数1~3のアルキル基であり、さらに好適にはメチル基またはエチル基である。

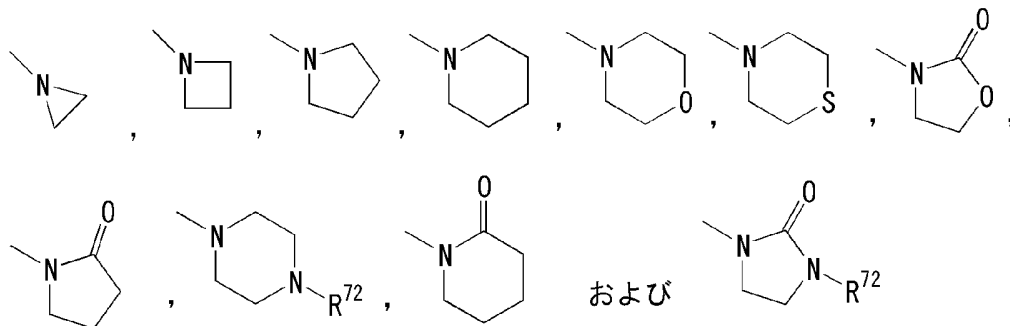
[0025] 「ハロ(C<sub>1-7</sub>アルキル)基」とは、トリフルオロメチル基、2-クロロエチル基、2-フルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基等の、1~3個の同種または異種の上記ハロゲン原子で置換されたC<sub>1-7</sub>アルキル基を意味する。好適には、フッ素原子で置換されたC<sub>1-7</sub>アルキル基であり、さらに好適にはトリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基または2, 2, 2-トリフルオロエチル基である。

[0026] 「ハロ(C<sub>2-7</sub>アルキル)基」とは、2-クロロエチル基、2-フルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基等の、1~3個の同種または異種の上記ハロゲン原子で置換されたC<sub>2-7</sub>アルキル基を意味する。好適には、フッ素原子で置換されたC<sub>2-7</sub>アルキル基であり、さらに好適には2-フルオロエチル基または2, 2, 2-トリフルオロエチル基である。

[0027] 「C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基」とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等の炭素数3~7の単環性脂肪族アルキル基、或いはベンゼン環が縮環したシクロペンチル基またはシクロヘキシル基を意味する。

[0028] 「脂環式アミノ基」とは、下記の群、

[0029] [化6]



[0030] (式中R<sup>72</sup>は、水素原子、C<sub>1-7</sub>アルキル基、ヒドロキシ(C<sub>2-7</sub>アルキル)基またはC<sub>2-7</sub>

アシル基である)で表されるように、環内に酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群から選択される一種以上のヘテロ原子を1~4個含有する3~6員の環状のアミノ基を意味し、環上にオキシ基もしくは以下の置換基 $\alpha$ 群から独立して選択される置換基を有していてもよい。

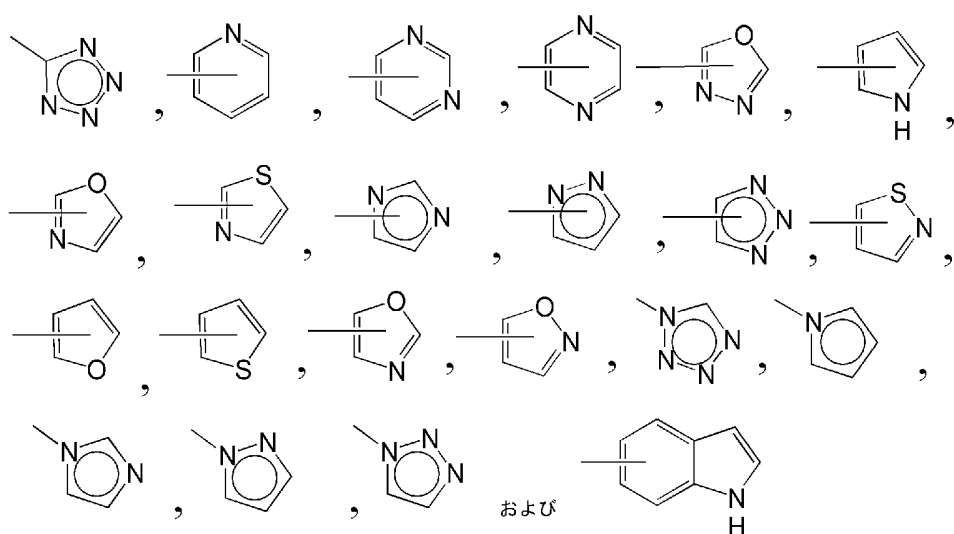
(置換基 $\alpha$ 群): ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 $C_{1-7}$ アルキル基、ハロ( $C_{1-7}$ アルキル)基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $-OW^1$ 、 $-OCOW^2$ 、 $-COOW^3$ 、 $-NW^4W^5$ 、 $-NW^6COW^7$ 、 $-CONW^8W^9$ 、 $-SO_2NW^{10}W^{11}$ または $-NW^{12}-SO_2W^{13}$ であり、 $W^1$ ~ $W^{13}$ はそれぞれ独立して、水素原子、 $C_{1-7}$ アルキル基、ヒドロキシ( $C_{1-7}$ アルキル)基、若しくは $C_{6-10}$ アリール( $C_{1-7}$ アルキル)基であるか、または、 $W^4$ および $W^5$ 、 $W^6$ および $W^7$ 、 $W^8$ および $W^9$ 並びに $W^{10}$ および $W^{11}$ は結合している窒素原子を含めて脂環式アミノ基を形成しても良い。

[0031] 「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」とは、メキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の、直鎖または枝分かれ状の炭素数1~6のアルコキシ基を意味する。好適には炭素数1~4のアルコキシ基であり、さらに好適にはメキシ基、エトキシ基、プロポキシ基である。

[0032] 「 $C_{6-10}$ アリール基」とは、非置換もしくは上記の置換基 $\alpha$ 群から独立して選択される1~5個の基で置換される、フェニル基またはナフチル基等の炭素数6~10の芳香族炭化水素基を意味する。好適には非置換若しくは上記の置換基 $\alpha$ 群から独立して選択される1~3個の基で置換されるフェニル基である。

[0033] 「ヘテロアリール基」とは、下記の群、

[0034] [化7]



[0035] で表されるように、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意の1~4個のヘテロ原子を環内に含む5~10員環の芳香族ヘテロ環基、又はインドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、キノキサリン、キナゾリン、シノリン、インドリジン、ナフチリジン、プテリジン、フタルイミド等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意の1~4個のヘテロ原子を環内に含む5又は6員環と6員環が縮合した芳香族ヘテロ環基を意味し、これら芳香族ヘテロ環基は、非置換若しくは上記の置換基 $\alpha$ 群から独立して選択される1~4個の基で置換される。また、これらの芳香族複素環基の全ての位置異性体が考えられる(例えば、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基など)。好適には5~6員環の上記芳香族ヘテロ環である。

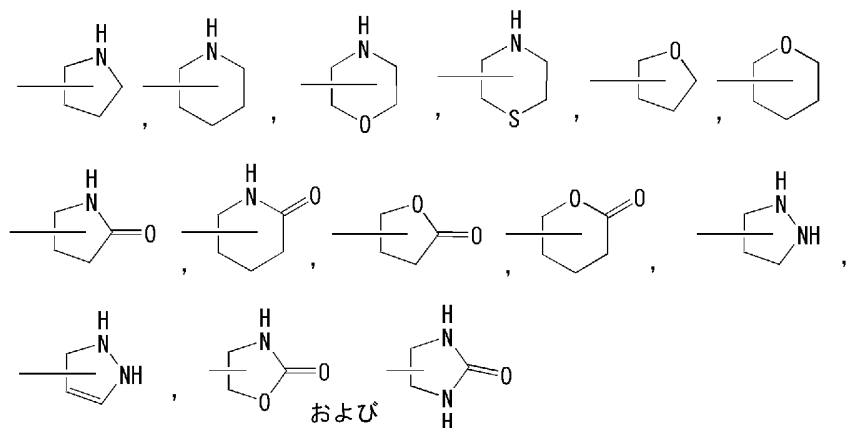
[0036] 「ヒドロキシ( $C_{1-7}$ アルキル)基」とは、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基等の、水酸基で置換された上記 $C_{1-7}$ アルキル基を意味する。好適にはヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基である。

[0037] 「ヒドロキシ( $C_{2-7}$ アルキル)基」とは、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基等の、水酸基で置換された炭素数2~7の直鎖または枝分かれ

状のアルキル基を意味する。R<sup>71</sup>またはR<sup>72</sup>におけるヒドロキシ(C<sub>2-7</sub>アルキル)基は、好適には2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基である。

[0038] 「ヘテロシクロアルキル基」とは、下記の群、

[0039] [化8]



[0040] で表されるように、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される任意のヘテロ原子を1~3個結合部位以外の環内に含み、オキシ基もしくは上記置換基α群で置換されていてもよい5又は6員環の環状のアルキル基を意味し、環内には、単結合と二重結合とが混在していてもよい。

[0041] 「C<sub>1-7</sub>アルキレン基」とは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6-$ 、 $-(\text{CH}_2)_7-$ などの炭素数1~7の直鎖状または枝分かれ状のアルキレン基を意味する。好適には、「C<sub>1-4</sub>アルキレン基」で表される炭素数1~4のアルキレン基であり、さらに好適には、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ である。

[0042] 「C<sub>1-6</sub>アルコキシ(C<sub>1-7</sub>アルキル)基」とは、上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されたC<sub>1-7</sub>アルキル基を意味する。

[0043] 「C<sub>2-7</sub>アシル基」とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等の炭素数2~7の直鎖状または枝分かれ状のアシル基を意味する。

[0044] 「C<sub>2-7</sub>アシルオキシ基」とは、上記C<sub>2-7</sub>アシル基で置換された、C<sub>2-7</sub>アシル-O-で表される基を意味し、例えば、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリル

オキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基等の炭素数2~7の直鎖状または枝分かれ状のアシルオキシ基を意味する。

[0045] 「C<sub>3-7</sub> シクロアルキル(C<sub>1-7</sub> アルキル)基」とは、上記C<sub>3-7</sub> シクロアルキル基で置換されたC<sub>1-7</sub> アルキル基を意味し、例えば、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基等が挙げられる。

[0046] 「C<sub>2-7</sub> アシルオキシ(C<sub>1-7</sub> アルキル)基」とは、上記C<sub>2-7</sub> アシルオキシ基で置換されたC<sub>1-7</sub> アルキル基を意味し、例えば、アセチルオキシメチル基、アセチルオキシエチル基、プロピオニルオキシメチル基、プロピオニルオキシエチル基、ブチリルオキシメチル基、ブチリルオキシエチル基、イソブチリルオキシメチル基、バレリルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、ヘキサノイルオキシメチル基、等の炭素数2~7の直鎖状または枝分かれ状のアシルオキシ(C<sub>1-7</sub> アルキル)基を意味する。

[0047] 「C<sub>6-10</sub> アリール(C<sub>1-7</sub> アルキル)基」とは、上記C<sub>6-10</sub> アリール基で置換されたC<sub>1-7</sub> アルキル基を意味し、例えば、ベンジル基、フェニルエチル基が挙げられる。

[0048] 「ヘテロアリール(C<sub>1-7</sub> アルキル)基」とは、上記ヘテロアリール基で置換されたC<sub>1-7</sub> アルキル基を意味し、例えば、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、2-ピリジリエチル基、3-ピリジリエチル基、4-ピリジリエチル基等が挙げられる。

[0049] 本発明の前記一般式(A)で表される化合物において1つまたはそれ以上の不斉炭素原子が存在する場合、本発明は各々の不斉炭素原子がR配置の化合物、S配置の化合物、およびそれらの任意の組み合わせの化合物のいずれも包含する。またそれらのラセミ化合物、ラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物が本発明の範囲に含まれる。また本発明の前記一般式(A)で表される化合物において1つまたはそれ以上の幾何学異性が存在する場合、本発明はそのcis異性体、trans異性体、それらの混合物のいずれも包含する。さらに本発明の前記一般式(A)で表される化合物には、水和物やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

[0050] 本発明において、プロドラッグとは、薬理的に許容できる通常プロドラッグにおいて使用される基で親化合物を修飾した化合物をいい、例えば、安定性や持続性の改善等の特性が付与され、生体内で親化合物に変換されて効果を発現することが期待できる。本発明の前記一般式(A)で表される化合物のプロドラッグは、相当するハロゲン化物等のプロドラッグ化試薬を用いて、常法により、前記一般式(A)で表される化合物における水酸基、カルボキシ基、アミノ基、その他プロドラッグ化の可能な基から選択される1以上の任意の基に、常法に従い適宜プロドラッグを構成する基を導入した後、所望に応じ、適宜常法に従い単離精製することにより製造することができる。(「月刊薬事 医薬品適正使用のための臨床薬物動態」, 2000年3月号臨時増刊号, 第42巻, 第4号, p. 669-707、「新・ドラッグデリバリーシステム」, 株式会社シーエムシー発行, 2000年1月31日, p. 67-173参照)。

[0051] 例えば、本発明の前記一般式(A)で表される化合物がカルボキシ基を有する場合、プロドラッグとして、当該カルボキシ基の水素原子と、以下のような基: $C_{1-7}$  アルキル基(例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基など);  $C_{2-7}$  アシルオキシメチル基(例えば、ピバロイルオキシメチル基など);  $1-(C_{2-7}$  アシルオキシ)エチル基(例えば、1-(ピバロイルオキシ)エチル基など);  $C_{3-7}$  シクロアルコキシカルボニルオキシ( $C_{1-7}$  アルキル)基(例えば、1-シクロヘキシルオキシカルボニルエチル基など);  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルオキシメチル基(例えば、tert-ブトキシカルボニルオキシメチル基など);  $1-(C_{1-6}$  アルコキシカルボニルオキシ)エチル基(例えば、1-(tert-ブトキシカルボニルオキシ)エチル基など); または3-フタリジル基との置換により形成されるエステルが挙げられる。

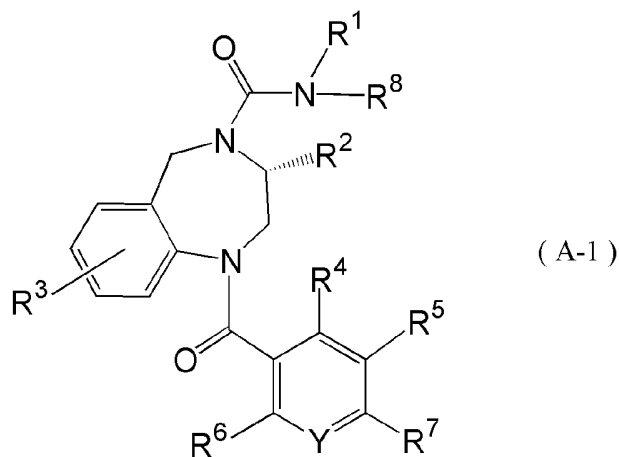
[0052] また本発明の前記一般式(A)で表される化合物が水酸基を有する場合、プロドラッグとして、当該水酸基の水素原子と、以下のような基: $C_{2-7}$  アシル基(例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基など);  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基(例えば、メキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基など); スクシノイル基;  $C_{2-7}$  アシルオキシメチル基(例えば、ピバロイルオキシメチル基など);  $1-(C_{2-7}$  アシルオキシ)エチル基(例えば、1-(ピバロイルオキシ)エチル基など); ま

たはC<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニルオキシメチル基(例えば、tert-ブトキシカルボニルオキシメチル基など);C<sub>3-7</sub> シクロアルコキシカルボニル基(例えばシクロヘキシルオキシカルボニル基など)との置換により形成される化合物が挙げられる。

[0053] また本発明の前記一般式(A)で表される化合物が、アミノ基を有する場合、プロドラッグとして、当該アミノ基の水素原子と、以下のような基:C<sub>2-7</sub> アシル基(例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基など);またはC<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル基(例えば、メキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基など);C<sub>3-7</sub> シクロアルコキシカルボニル基(例えばシクロヘキシルオキシカルボニル基など)との置換により形成される化合物が挙げられる。

[0054] 本発明の前記一般式(A)で表される化合物において、  
\*が付された炭素原子は、好ましくは、一般式(A-1):

[化9]



で表される立体配置であり;

R<sup>1</sup>は、好ましくは、以下のa)~i):

- a) C<sub>1-7</sub> アルキル基、
- b) ヒドロキシ(C<sub>1-7</sub> アルキル)基、
- c) C<sub>3-7</sub> シクロアルキル(C<sub>1-7</sub> アルキル)基、
- d) C<sub>1-6</sub> アルコキシ(C<sub>1-7</sub> アルキル)基、
- e) C<sub>2-7</sub> アシルオキシ(C<sub>1-7</sub> アルキル)基、

f)  $C_{6-10}$  アリール ( $C_{1-7}$  アルキル) 基、

g) ヘテロアリール ( $C_{1-7}$  アルキル) 基、

h)  $-M^1-COOR^{11}$ 、または

i)  $-M^1-CONR^{12}R^{13}$  であり;

$M^1$  は  $C_{1-7}$  アルキレン 基であり;

$R^{11}$  は水素原子または  $C_{1-7}$  アルキル 基であり;

$R_{12}$  及び  $R_{13}$  は、それぞれ独立して、以下の a) ~ i):

a) 水素原子、

b)  $C_{6-10}$  アリール 基、

c)  $C_{1-7}$  アルキル 基、

d) ヒドロキシ ( $C_{1-7}$  アルキル) 基、

e)  $C_{1-6}$  アルコキシ ( $C_{1-7}$  アルキル) 基、

f) ヘテロアリール ( $C_{1-7}$  アルキル) 基、

g)  $C_{6-10}$  アリール ( $C_{1-7}$  アルキル) 基、

h)  $-M^2-CONR^{14}R^{15}$ 、または

i)  $-M^2-NR^{16}SO_2R^{17}$  であるか、或いは

$R^{14}$  及び  $R^{15}$  が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって脂環式アミノ基を形成し;

$R^{16}$  は、好ましくは、水素原子または  $C_{1-7}$  アルキル 基であり;

$R^{17}$  は、好ましくは、 $C_{1-7}$  アルキル 基であり;

$R^2$  は、好ましくは、 $C_{1-7}$  アルキル 基であり;

$R^3$  は、好ましくは、水素原子またはハロゲン原子であり;

$R^4$  は、好ましくは、以下の a) ~ c):

a) 水素原子、

b) ハロゲン原子、または

c) ハロ ( $C_{1-7}$  アルキル) 基であり;

$R^5$  及び  $R^6$  は、好ましくは、水素原子であり;

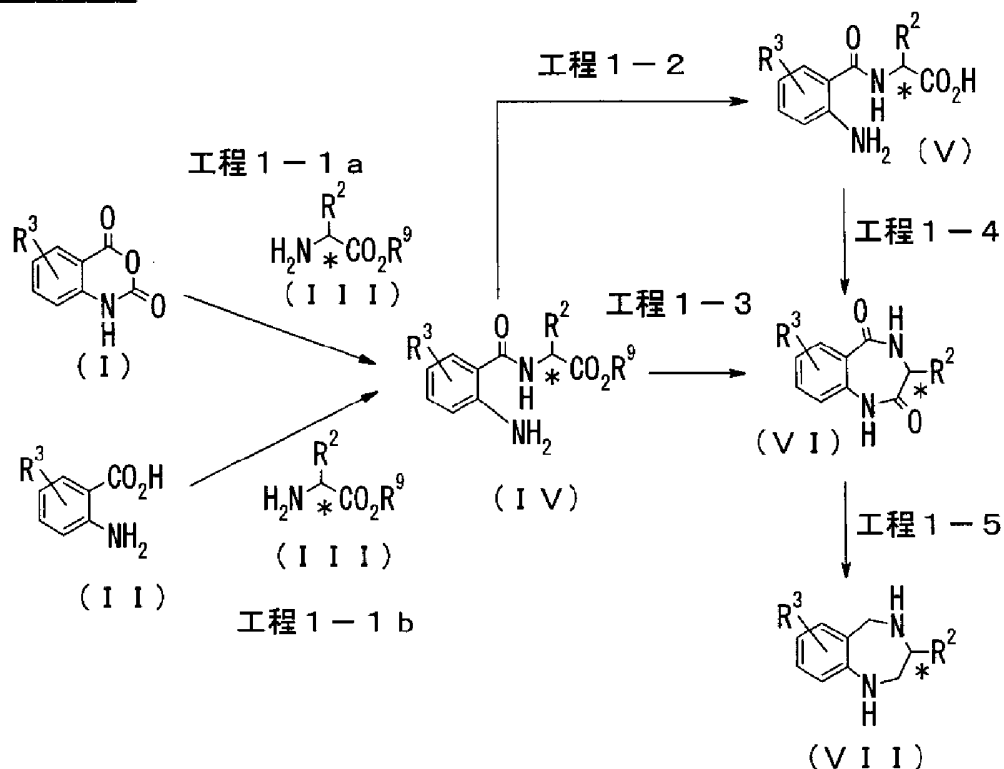
$R^7$  は、好ましくは、 $-O-R^{71}$  (式中の  $R^{71}$  は水素原子、 $C_{1-7}$  アルキル 基、ハロ ( $C_{2-7}$



式(VII)で表される化合物を製造中間体として製造することができる。化合物(VII)は、例えば下記のスキーム1に示す方法で製造することができる。尚、スキーム1に示す製造方法は立体保持で実施することができるため、光学活性な出発原料若しくは試薬を用いることにより、立体を保持した光学活性な化合物(VII)を得ることができる。

[0060] [化11]

スキーム 1



(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ は前記と同じ意味をもち、 $R^9$ は $\text{C}_{1-7}$ アルキル基を表し、\*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示す)

[0061] 工程1-1a

一般式(I)で表されるイサト酸無水物誘導体と、一般式(III)で表されるアミノ酸誘導体とを溶媒中で反応させることにより一般式(IV)で表される化合物を得ることができる。該反応は、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルスルホキシド、N、N-ジメチルアセトアミド、それらの混合溶媒中で行うことができる。前記一般式(III)で表されるアミ

ノ酸誘導体は前記一般式(I)で表されるイサト酸無水物誘導体に対して0.5~5当量用いるのが望ましい。反応温度は、通常0℃~溶媒還流温度であり、反応時間是用いる原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分~3日間である。

[0062] 前記一般式(IV)で表される化合物は、以下に示す方法(工程1-1b)によっても製造することが出来る。

[0063] 工程1-1b

一般式(II)で表されるアントラニル酸誘導体と、前記一般式(III)で表されるアミノ酸誘導体とを、1-エチル-3-(N,N-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩またはジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤存在下、必要に応じ4-ジメチルアミノピリジンまたはトリエチルアミン等の塩基を添加し、溶媒中で縮合することによって、前記一般式(IV)で表される化合物を得ることができる。該反応に用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などが挙げられる。前記一般式(III)で表されるアミノ酸誘導体、縮合剤および塩基は前記一般式(II)で表されるアントラニル酸誘導体に対して0.5~5当量用いるのが望ましい。反応温度は、通常0℃~溶媒還流温度であり、反応時間是用いる原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分~3日間である。

[0064] 工程1-2

前記一般式(IV)で表される化合物を、溶媒中で水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウム等の塩基を用いて加水分解することにより、一般式(V)で表される化合物を得ることができる。該反応に用いられる溶媒としては、水、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、それらの混合溶媒などが挙げられる。塩基は前記一般式(IV)で表される化合物に対して1~5当量用いるのが望ましい。反応温度は、通常0℃~溶媒還流温度であり、反応時間是用いる原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分~3日間である。

[0065] 工程1-3

本工程は以下に示す(a)または(b)の方法を適用することにより、一般式(VI)で表される化合物を得ることができる。

(a)前記一般式(IV)で表される化合物を、溶媒中でシアン化ナトリウム、ナトリウムメ

トキシド、*n*-ブチルリチウム、水素化ナトリウム等の塩基存在下または非存在下、環化することにより、前記一般式(VI)で表される化合物を得ることができる。該反応に用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルアセトアミド、エタノール、それらの混合溶媒などが挙げられる。塩基は前記一般式(IV)で表される化合物に対して触媒量～1倍量用いるのが望ましい。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度であり、反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分～3日間である。

(b)前記一般式(IV)で表される化合物を、溶媒中または無溶媒中、酢酸、塩化水素、硫酸等の酸性条件下に環化することにより、前記一般式(VI)で表される化合物を得ることができる。該反応に用いられる溶媒としては、水、トルエン、エタノール、それらの混合溶媒などが挙げられる。酸は前記一般式(IV)で表される化合物に対して触媒量～過剰量用いるのが望ましい。反応温度は、通常0℃～150℃であり、反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分～3日間である。

[0066] 工程1-4

前記工程1-1bに記載の手法に準ずることにより、前記一般式(VI)で表される化合物を得ることが出来る。

[0067] 工程1-5

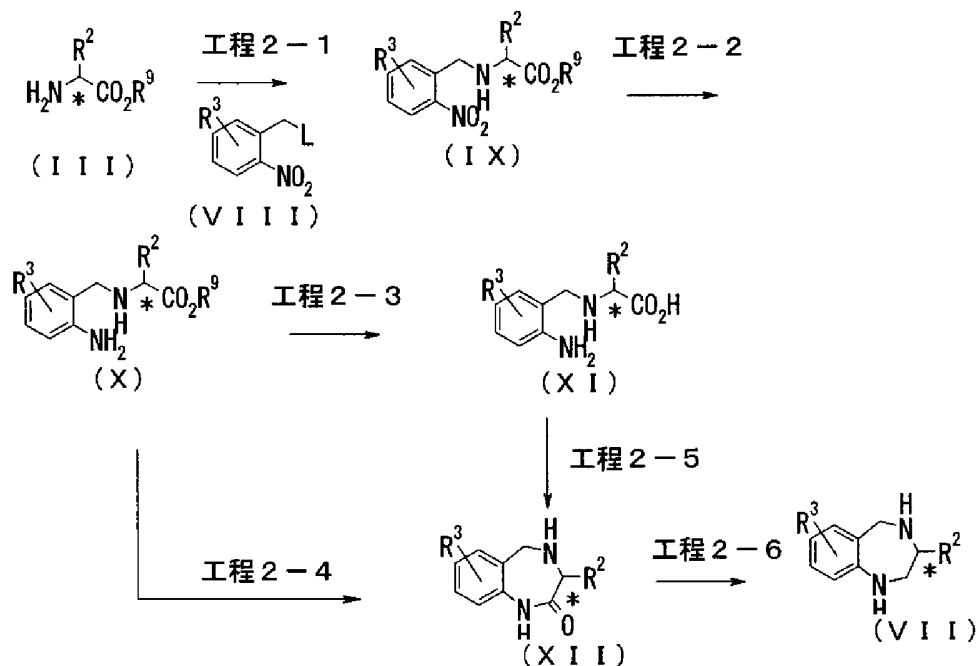
前記一般式(VI)で表される化合物を溶媒中で水素化リチウムアルミニウムまたはジボラン等の還元剤を用いて還元することにより、一般式(VII)で表される化合物を得ることができる。該反応に用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、それらの混合溶媒などが挙げられる。還元剤は前記一般式(VI)で表される化合物に対して1～5当量用いるのが望ましい。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度であり、反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分～3日間である。

[0068] 前記一般式(VII)で表される化合物は、以下に示すスキーム2の方法によっても製造することが可能である。尚、スキーム2に示す製造方法は立体保持で実施することが出来るため、光学活性な出発原料を用いることにより、立体を保持した光学活性な

前記一般式(VII)で表される化合物を得ることができる。

[0069] [化12]

スキーム 2



[0070] (式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^9$ は前記と同じ意味をもち、Lは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基などの脱離基を表し、\*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示す)

[0071] 工程2-1

前記一般式(III)で表されるアミノ酸誘導体を、一般式(VIII)で表される反応性官能的誘導体を用いて、トリエチルアミン、水酸化ナトリウムまたは炭酸カリウム等の塩基存在下、溶媒中でアルキル化することにより、一般式(IX)で表される化合物を得ることができる。該反応に用いられる溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などが挙げられる。前記一般式(VIII)で表される反応性官能的誘導体及び塩基は前記一般式(III)で表されるアミノ酸誘

導体に対して0.5～5当量用いるのが望ましい。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度であり、反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分～3日間である。

[0072] 工程2-2

本工程は以下に示す(a)または(b)の方法により、一般式(X)で表される化合物を得ることができる。

(a)前記一般式(IX)で表される化合物を、水素ガス雰囲気下、溶媒中で金属触媒を用いて還元することにより、前記一般式(X)で表される化合物を得ることができる。該反応に用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などが挙げられる。用いる金属触媒としては、パラジウム-炭素、酸化白金などを挙げるができる。金属触媒は前記一般式(IX)で表される化合物に対して触媒量～1倍量用いるのが望ましい。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度であり、反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分～3日間である。

(b)前記一般式(IX)で表される化合物のニトロ基を、塩酸、硫酸、酢酸などの酸性条件下、鉄、亜鉛等の金属あるいは金属塩を用いて、溶媒中で還元することによって、前記一般式(X)で表される化合物を得ることができる。該反応に用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、それらの混合溶媒などが挙げられる。金属あるいは金属塩は前記一般式(IX)で表される化合物に対して1～5当量用いるのが望ましい。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度であり、反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分～3日間である。

[0073] 工程2-3

工程1-2に記載の手法に準ずることにより、化合物(XI)を得ることが出来る。

[0074] 工程2-4

工程1-3に記載の手法に準ずることにより、化合物(XII)を得ることが出来る。

[0075] 工程2-5

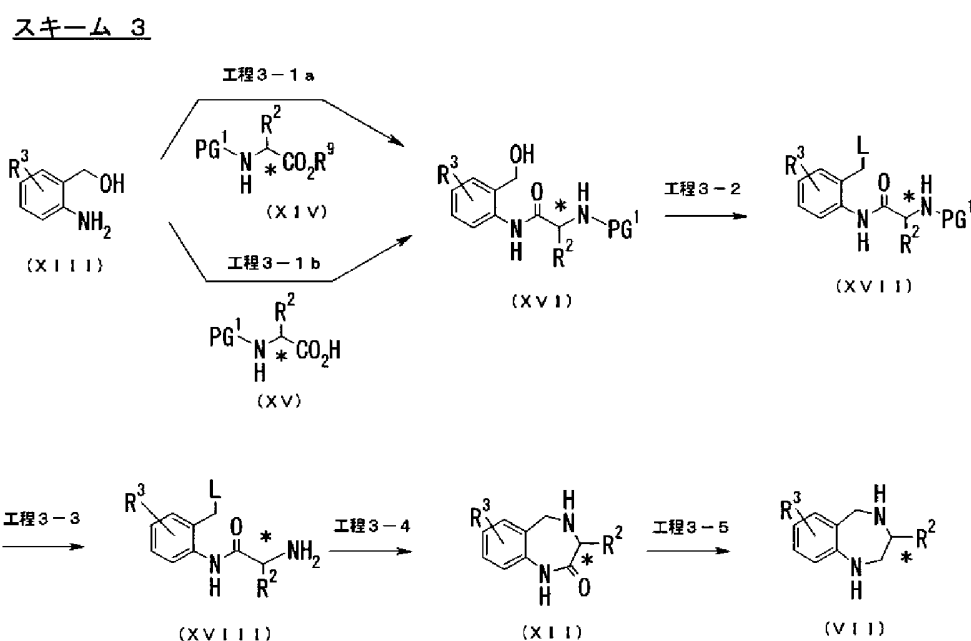
工程1-1bに記載の手法に準ずることにより、化合物(XII)を得ることが出来る。

[0076] 工程2-6

工程1-5に記載の手法に準ずることにより、化合物(VII)を得ることが出来る。

[0077] さらに、前記一般式(VII)で表される化合物は、以下に示すスキーム3の方法によっても製造することが可能である。尚、スキーム3に示す製造方法は立体保持で実施することが出来るため、光学活性な出発原料若しくは試薬を用いることにより、立体を保持した光学活性な前記一般式(VII)で表される化合物を得ることができる。

[0078] [化13]



[0079] (式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>9</sup>およびLは前記と同じ意味をもち、PG<sup>1</sup>はベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、トリフェニルメチル基などの保護基を表し、\*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示す)

[0080] 工程3-1a

工程1-3に記載の手法に準ずることにより、化合物(XVI)を得ることが出来る。

[0081] 工程3-1b

工程1-1bに記載の手法に準ずることにより、化合物(XVI)を得ることが出来る。

[0082] 工程3-2

前記一般式(XVI)で表される化合物のアルコール性水酸基は、例えば、丸善株式

会社出版の「実験化学講座(第4版)」日本化学編、第19巻(有機合成I)(1992年)、  
「新実験化学講座」日本化学編、第14巻(有機化合物の合成と反応III)(1978年)  
等に記載の方法を適用することにより脱離基Lへと変換することができ、相当する反  
応性官能的誘導体(XVII)を得ることができる。

[0083] 工程3-3

前記一般式(XVII)で表される反応性官能的誘導体の保護基除去は、通常、WIL  
EY-INTERSCIENCE社出版の「Protective Groups in Organic Synthes  
is(third edition)」(Green&Wuts著編)記載の方法に従い実施することができ、  
相当する一般式(XVIII)で表される反応性官能的誘導体を得ることができる。

[0084] 工程3-4

前記一般式(XVIII)で表される反応性官能的誘導体を、溶媒中で炭酸カリウム、  
水酸化ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基存在下、環化することにより、前記一般式  
(XII)で表される化合物を得ることができる。該反応に用いられる溶媒としては、テトラ  
ヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、エタノール、それらの混合溶媒などが挙  
げられる。塩基は前記一般式(XVIII)で表される反応性官能的誘導体に対して1~  
5当量用いるのが望ましい。反応温度は、通常0°C~溶媒還流温度であり、反応時間  
は用いる原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分~3日間である。

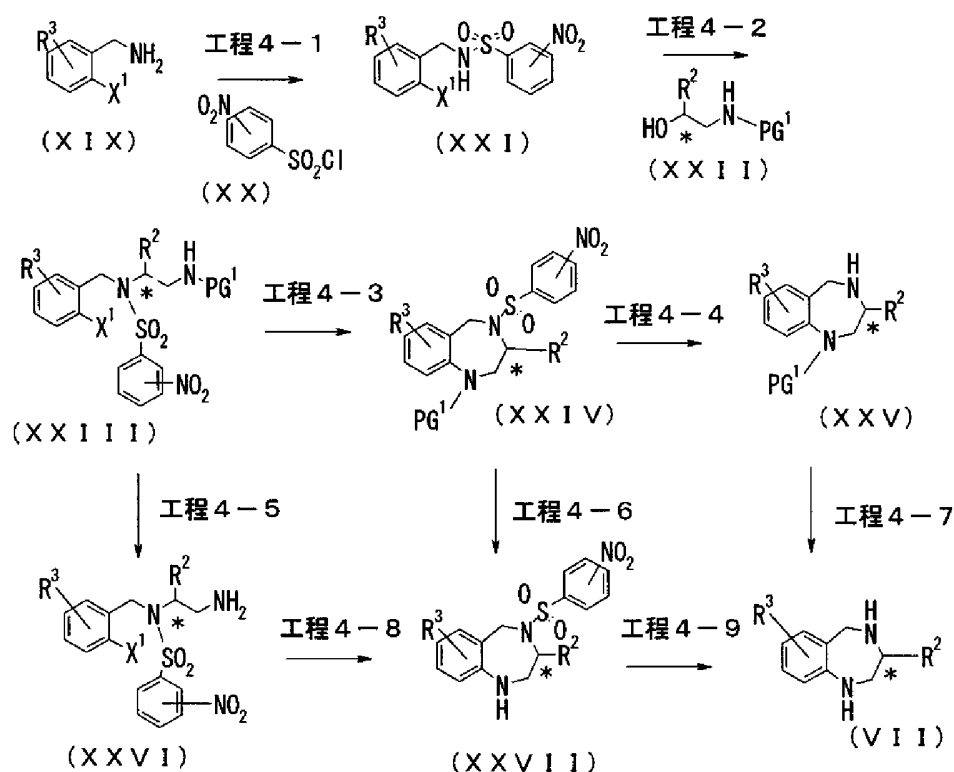
[0085] 工程3-5

工程1-5に記載の手法に準ずることにより、化合物(VII)を得ることが出来る。

[0086] さらに、前記一般式(VII)で表される化合物は、以下に示すスキーム4の方法によ  
っても製造することが可能である。尚、スキーム4に示す製造方法は立体保持で実施  
することが出来るため、光学活性な出発原料若しくは試薬を用いることにより、立体を  
保持した光学活性な前記一般式(VII)で表される化合物を得ることができる。

[0087] [化14]

## スキーム 4



[0088] (式中、 $R^2$ 、 $R^3$ および $PG^1$ は前記と同じ意味をもち、 $X^1$ は臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基を表し、\*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示す)

## [0089] 工程4-1

一般式 (XIX) で表されるベンジルアミン誘導体と、一般式 (XX) で表されるベンゼンスルホニルクロリド誘導体とをトリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム等の塩基存在下、溶媒中で縮合させることにより、一般式 (XXI) で表される化合物を得ることができる。該反応に用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などが挙げられる。前記一般式 (XX) で表されるベンゼンスルホニルクロリド誘導体及び塩基は前記一般式 (XIX) で表される化合物に対して1~5当量用いるのが望ましい。反応温度は、通常 $0^{\circ}\text{C}$ ~溶媒還流温度であり、反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分~3日間である。

## [0090] 工程4-2

前記一般式(XXI)で表される化合物と、一般式(XXII)で表される化合物とを、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジエチルあるいはアゾジカルボン酸ジイソプロピル等の脱水縮合試薬の存在下、溶媒中で縮合させることにより、一般式(XXIII)で表される化合物を得ることができる。該反応に用いられる溶媒としては、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などが挙げられる。前記一般式(XXII)で表される化合物、脱水縮合試薬及びトリフェニルホスフィンが前記一般式(XXI)で表される化合物に対して1~5当量用いるのが望ましい。反応温度は、通常0°C~溶媒還流温度であり、反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分~3日間である。

## [0091] 工程4-3

前記一般式(XXIII)で表される化合物を、炭酸セシウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム等の塩基、酢酸パラジウム(II)あるいはビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)等のパラジウム触媒及び9, 9-ジメチル-4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテンの存在下、溶媒中で環化させることによって、一般式(XXIV)で表される化合物を得ることができる。該反応に用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、それらの混合溶媒などが挙げられる。塩基は、前記一般式(XXIII)で表される化合物に対して1~5当量用いるのが望ましい。また、パラジウム触媒、9, 9-ジメチル-4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテンは前記一般式(XXIII)で表される化合物に対して触媒量~1倍量用いるのが望ましい。反応温度は、通常室温~溶媒還流温度であり、反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分~3日間である。

## [0092] 工程4-4

前記一般式(XXIV)で表される化合物を溶媒中、炭酸カリウム存在下または非存在下、ベンゼンチオール、メチルアミン、プロピルアミン等の求核試薬と反応させることにより、一般式(XXV)で表される化合物を得ることができる。該反応に用いられる溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、それらの混合溶媒などが挙げられる。用いる求核試薬は前記一般式(XXIV)で表される化合

物に対して1～5当量用いるのが望ましい。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度であり、反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分～3日間である。

[0093] 工程4-5

工程3-3に記載の手法に準ずることにより、化合物 (XXVI) を得ることが出来る。

[0094] 工程4-6

工程3-3に記載の手法に準ずることにより、化合物 (XXVII) を得ることが出来る。

[0095] 工程4-7

工程3-3に記載の手法に準ずることにより、化合物 (VII) を得ることが出来る。

[0096] 工程4-8

前記一般式 (XXVI) で表される化合物を、炭酸セシウム、ナトリウム-tert-ブトキシド等の塩基、酢酸パラジウム (II)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (0) 等のパラジウム触媒及び2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルの存在下、溶媒中で環化させることによって、前記一般式 (XXVII) で表される化合物を得ることができる。該反応に用いられる溶媒としては、トルエン、キシレン、それらの混合溶媒などが挙げられる。塩基は、前記一般式 (XXVI) で表される化合物に対して1～5当量用いるのが望ましい。また、パラジウム触媒または2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルは前記一般式 (XXVI) で表される化合物に対して触媒量～1倍量用いるのが望ましい。反応温度は、通常室温～溶媒還流温度であり、反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分～3日間である。

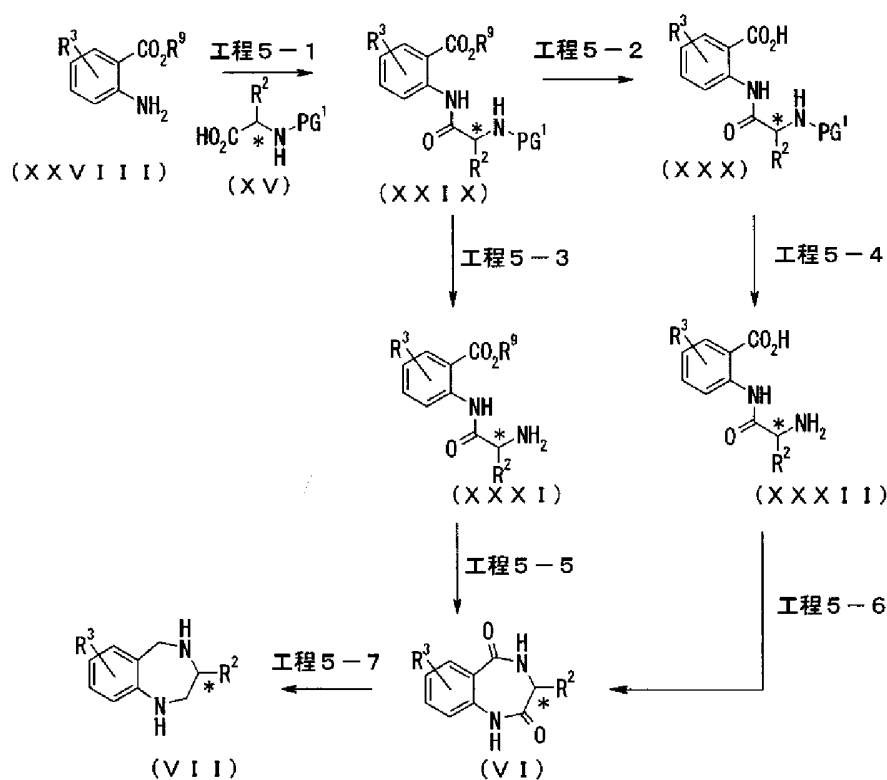
[0097] 工程4-9

工程4-4に記載の手法に準ずることにより、化合物 (VII) を得ることが出来る。

[0098] さらに、前記一般式 (VII) で表される化合物は、以下に示すスキーム5の方法によっても製造することが可能である。尚、スキーム5に示す製造方法は立体保持で実施することが出来るため、光学活性な出発原料若しくは試薬を用いることにより、立体を保持した光学活性な前記一般式 (VII) で表される化合物を得ることができる。

[0099] [化15]

## スキーム5



[0100] (式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^9$ および $\text{PG}^1$ は前記と同じ意味をもち、\*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示す)

[0101] 工程5-1

工程1-1bに記載の手法に準ずることにより、化合物(XXIX)を得ることが出来る。

[0102] 工程5-2

工程1-2に記載の手法に準ずることにより、化合物(XXX)を得ることが出来る。

[0103] 工程5-3

工程3-3に記載の手法に準ずることにより、化合物(XXXI)を得ることが出来る。

[0104] 工程5-4

工程3-3に記載の手法に準ずることにより、化合物(XXXII)を得ることが出来る。

[0105] 工程5-5

工程1-3に記載の手法に準ずることにより、化合物(VI)を得ることが出来る。

[0106] 工程5-6

工程1-1bに記載の手法に準ずることにより、化合物(VI)を得ることが出来る。

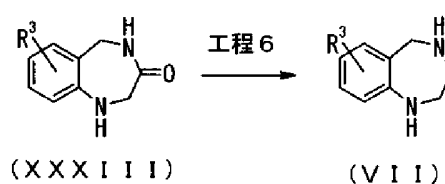
[0107] 工程5-7

工程1-5に記載の手法に準ずることにより、化合物(VII)を得ることが出来る。

[0108] さらに、前記一般式(VII)で表される化合物のうち、 $R^2$ が水素原子の場合は、以下に示すスキーム6の方法によっても製造することが可能である。

[0109] [化16]

スキーム6



[0110] (式中、 $R^3$ は前記と同じ意味をもつ)

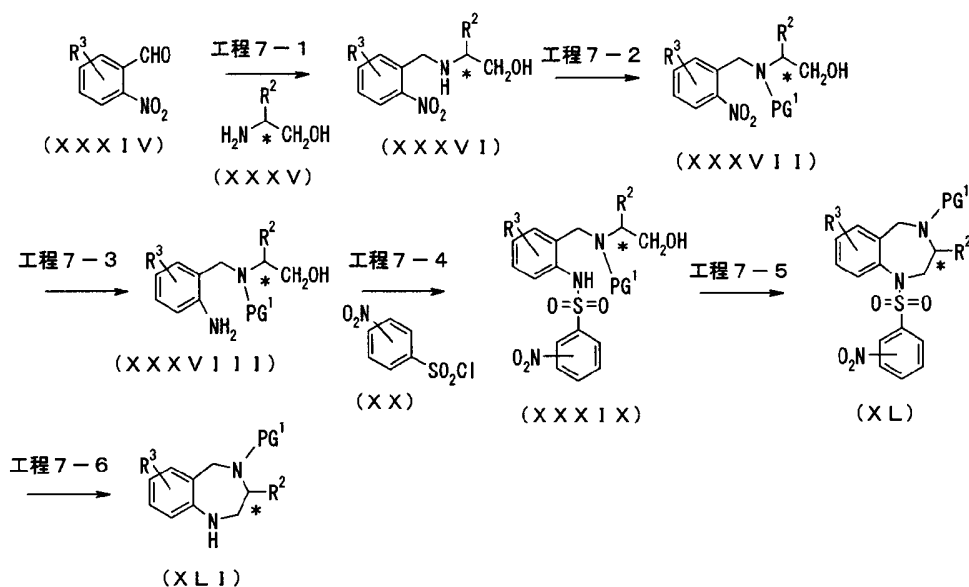
[0111] 工程6

工程1-5に記載の手法に準ずることにより、化合物(VII)を得ることが出来る。

[0112] 本発明の前記一般式(A)で表されるウレア誘導体は下記スキーム7に示す一般式(XLI)で表される化合物を製造中間体として用いることにより製造することができる。一般式(XLI)で表される化合物は、例えば下記のスキーム7に示す方法で製造することが出来る。尚、スキーム7に示す製造方法は立体保持で実施することが出来るため、光学活性な出発原料若しくは試薬を用いることにより、立体を保持した光学活性な前記一般式(XLI)で表される化合物を得ることができる。

[0113] [化17]

## スキーム7



[0114] (式中、 $R^2$ 、 $R^3$ および $PG^1$ は前記と同じ意味をもち、\*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示す)

[0115] 工程7-1

一般式(XXXIV)で表されるベンズアルデヒド誘導体を、溶媒中、炭酸カリウム或いは水酸化カリウム等の塩基の存在下又は非存在下、一般式(XXXV)で表されるアミノアルコール誘導体で処理することによって反応系内に生成したイミンを、水素化リチウムアルミニウム、テトラヒドロホウ酸ナトリウム、シアノ水素化ホウ酸ナトリウム等の還元剤を用いて還元することにより、一般式(XXXVI)で表される化合物を得ることができる。該反応に用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などが挙げられる。前記一般式(XXXV)で表されるアミノアルコール誘導体、塩基および還元剤は、いずれも前記一般式(XXXIV)で表される化合物に対して1~5当量用いるのが望ましい。反応温度は、通常 $0^{\circ}\text{C}$ ~溶媒還流温度であり、反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分~3日間である。

[0116] 工程7-2

前記一般式(XXXVI)で表される化合物の窒素原子上への保護基導入は、通常、WILEY-INTERSCIENCE社出版の「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」(Green&Wuts著編)記載の方法に従い実施することができ、相当する一般式(XXXVII)で表される化合物を得ることができる。

[0117] 工程7-3

工程2-2に記載の手法に準ずることにより、化合物(XXXVIII)を得ることが出来る。

[0118] 工程7-4

工程4-1に記載の手法に準ずることにより、化合物(XXXIX)を得ることが出来る。

[0119] 工程7-5

工程4-2に記載の手法に準ずることにより、化合物(XL)を得ることが出来る。

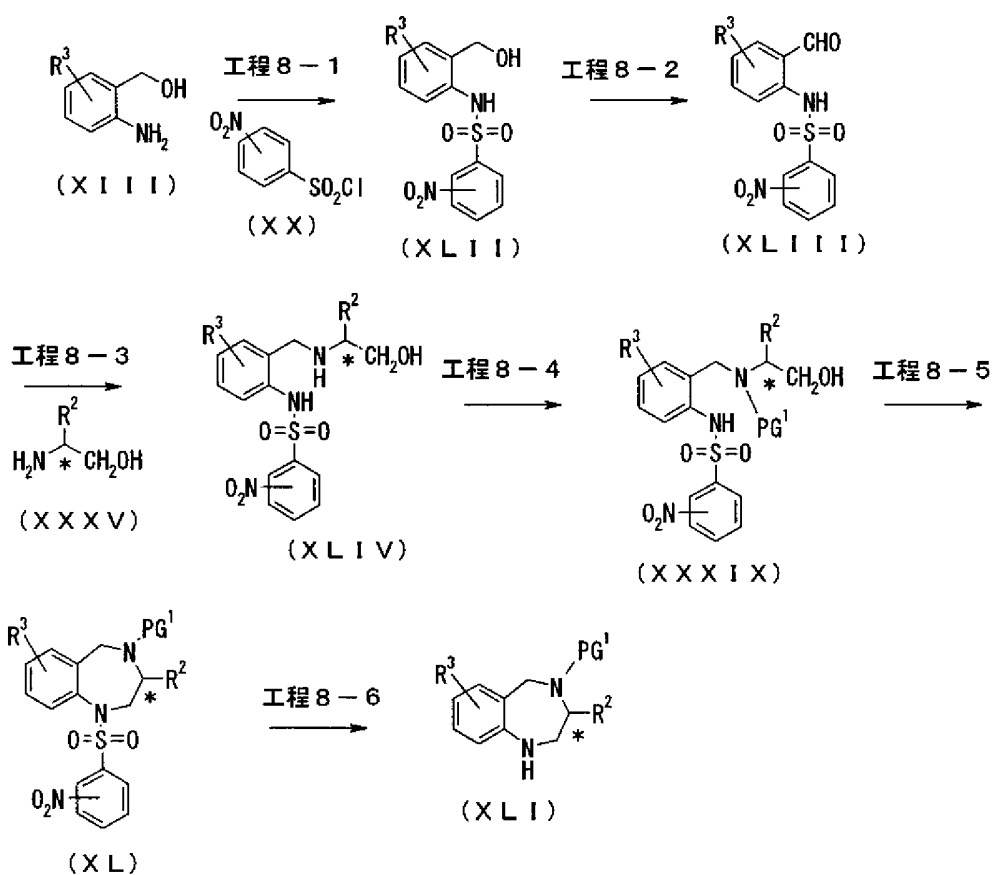
[0120] 工程7-6

工程4-4に記載の手法に準ずることにより、化合物(XLI)を得ることが出来る。

[0121] また、前記一般式(XLI)で表される化合物は、下記のスキーム8に示す方法によっても製造することが出来る。尚、スキーム8に示す製造方法は立体保持で実施することが出来るため、光学活性な出発原料若しくは試薬を用いることにより、立体を保持した光学活性な前記一般式(XLI)で表される化合物を得ることができる。

[0122] [化18]

## スキーム 8



[0123] (式中、 $R^2$ 、 $R^3$ および $PG^1$ は前記と同じ意味をもち、\*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示す)

[0124] 工程8-1

工程4-1に記載の手法に準ずることにより、化合物(XLII)を得ることが出来る。

[0125] 工程8-2

前記一般式(XLII)で表されるアルコール性水酸基を有する化合物は、公知の酸化反応を適用することにより相当する一般式(XLIII)で表される化合物へと誘導することが出来る。具体的には、活性二酸化マンガンによるアルコール性水酸基の酸化等を挙げることができ、これらの反応は丸善社出版の「実験化学講座(第4版)」日本化学編、第23巻(有機合成V 酸化反応)(1992年)記載の方法を適用して行うことができる。

[0126] 工程8-3

工程7-1に記載の手法に準ずることにより、化合物(XLIV)を得ることが出来る。

[0127] 工程8-4

工程7-2に記載の手法に準ずることにより、化合物(XXXIX)を得ることが出来る。

[0128] 工程8-5

工程4-2に記載の手法に準ずることにより、化合物(XL)を得ることが出来る。

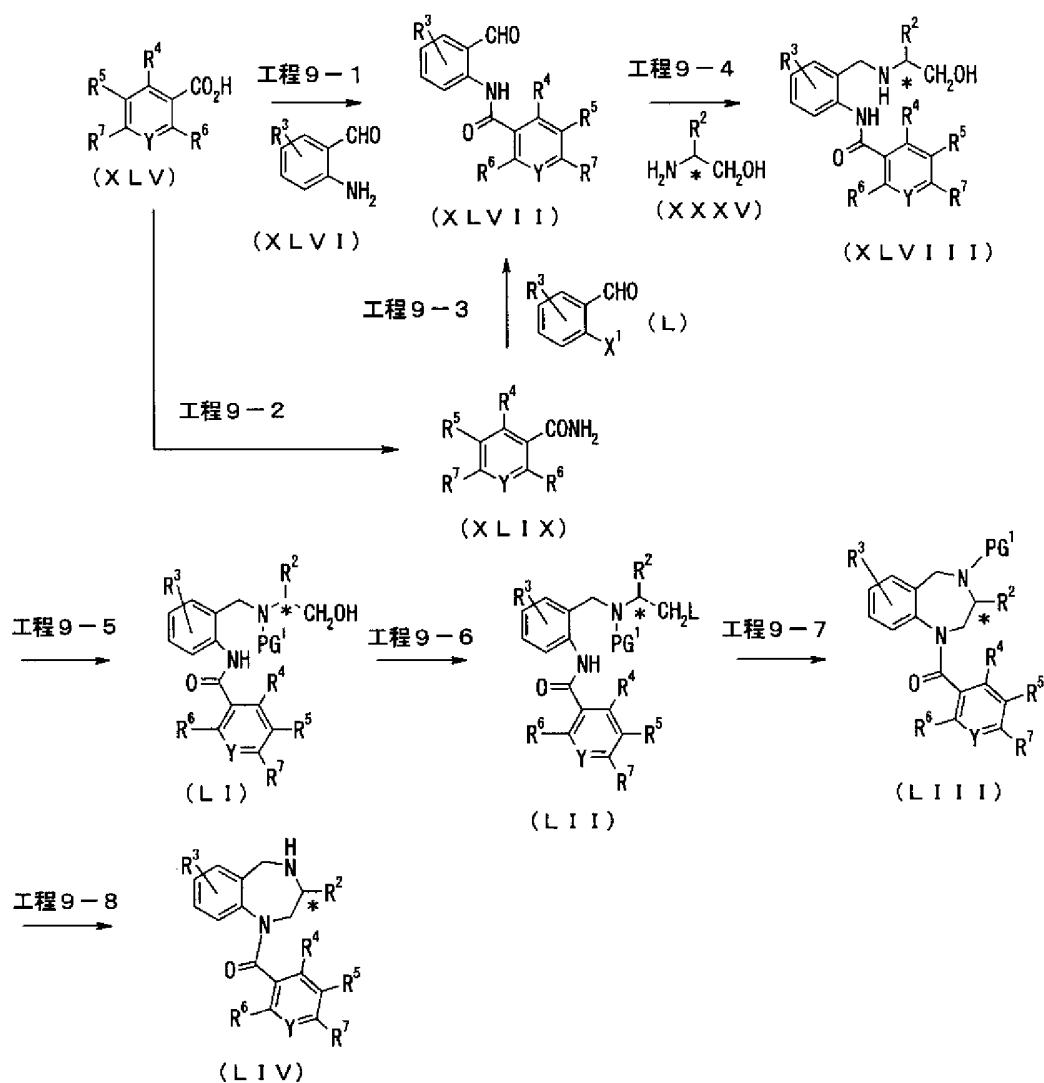
[0129] 工程8-6

工程4-4に記載の手法に準ずることにより、化合物(XLI)を得ることが出来る。

[0130] 本発明の前記一般式(A)で表されるウレア誘導体は下記スキーム9に示す一般式(LIV)で表される化合物を製造中間体として製造することができる。化合物(LIV)は、下記のスキーム9に示す方法により製造することが出来る。尚、スキーム9に示す製造方法は全て立体保持で実施することが出来るため、光学活性な出発原料若しくは試薬を用いることにより、立体を保持した光学活性な化合物(LIV)を得ることが出来る。

[0131] [化19]

## スキーム 9



[0132] (式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $X^1$ 、 $Y$ 、 $L$ および $PG^1$ は前記と同じ意味をもち、\*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示す)

[0133] 工程9-1

工程1-1bに記載の手法に準ずることにより、化合物(XLVII)を得ることが出来る。

[0134] 工程9-2

工程1-1bに記載の手法に準ずることにより、化合物(XLIX)を得ることが出来る。

[0135] 工程9-3

工程4-3に記載の手法に準ずることにより、化合物(XLVII)を得ることが出来る。

[0136] 工程9-4

工程7-1に記載の手法に準ずることにより、化合物(XLVIII)を得ることが出来る。

[0137] 工程9-5

工程7-2に記載の手法に準ずることにより、化合物(LI)を得ることが出来る。

[0138] 工程9-6

工程3-2に記載の手法に準ずることにより、化合物(LII)を得ることが出来る。

[0139] 工程9-7

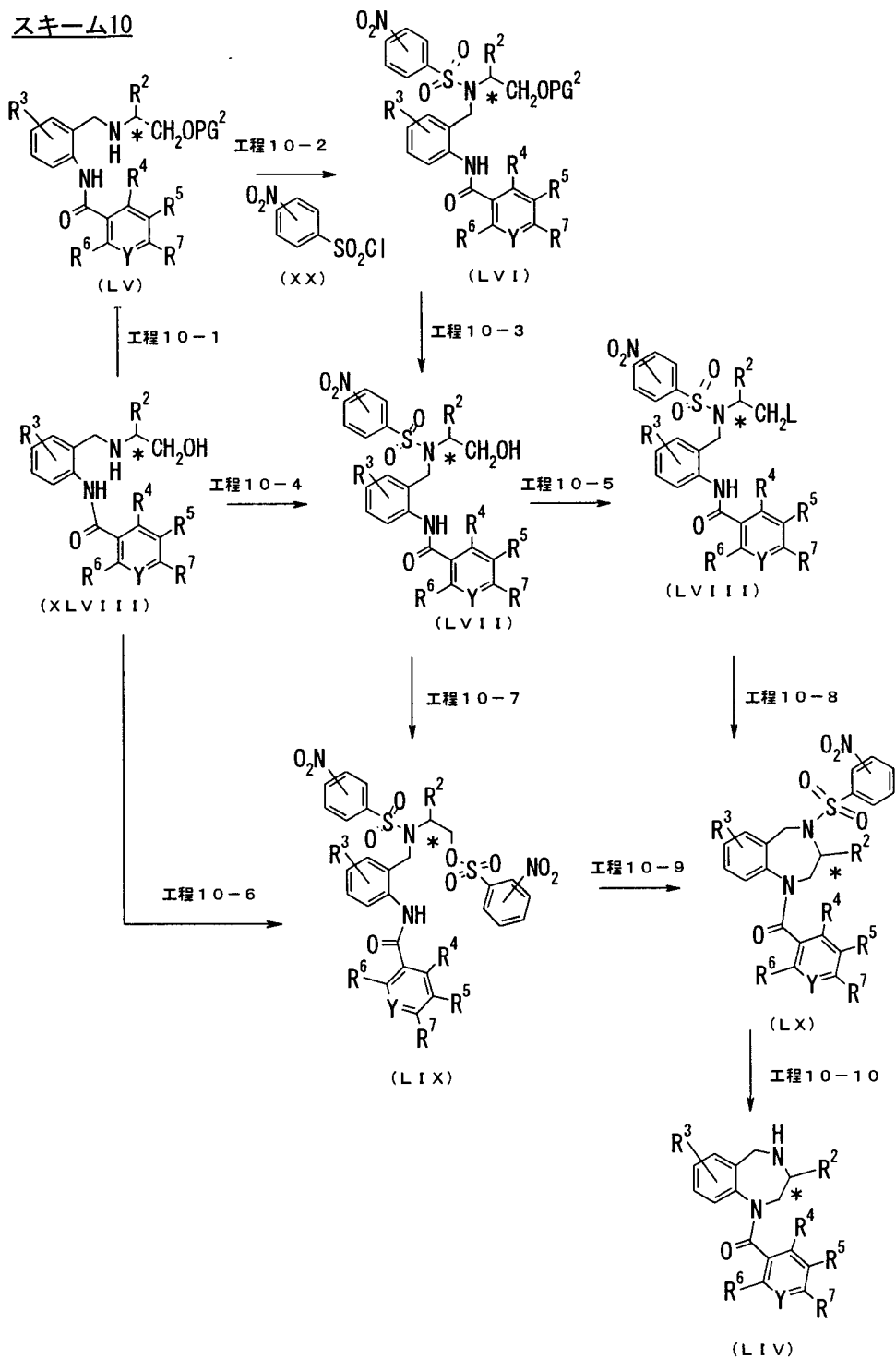
前記一般式(LII)で表される化合物を、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド等の塩基存在下、溶媒中で環化させることにより、一般式(LIII)で表される化合物を得ることができる。該反応に用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などが挙げられる。塩基は前記一般式(LII)で表される化合物に対して1~5当量用いるのが望ましい。反応温度は、通常-78℃~溶媒還流温度であり、反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分~3日間である。

[0140] 工程9-8

工程3-3に記載の手法に準ずることにより、化合物(LIV)を得ることが出来る。

[0141] また、前記一般式(LIV)で表される化合物は、下記のスキーム10に示す方法によっても製造することが出来る。尚、スキーム10に示す製造方法は全て立体保持で実施することが出来るため、光学活性な出発原料若しくは試薬を用いることにより、立体を保持した光学活性な前記一般式(LIV)で表される化合物を得ることができる。

[0142] [化20]



[0143] (式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、LおよびYは前記と同じ意味をもち、 $PG^2$ は、tert-ブチルジメチルシリル基などの保護基を表し、\*が付された炭素原子はR配置または

S配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示す)

[0144] 工程10-1

前記一般式(XLVIII)で表される化合物のアルコール性水酸基の保護は、通常、WILEY-INTERSCIENCE社出版の「Protective Groups in Organic Synthesis(third edition)」(Green&Wuts著編)記載の方法に従い実施することができ、相当する一般式(LV)で表される化合物を得ることができる。

[0145] 工程10-2

工程4-1に記載の手法に準ずることにより、化合物(LVI)を得ることが出来る。

[0146] 工程10-3

前記一般式(LVI)で表される化合物の保護基除去は、通常、WILEY-INTERSCIENCE社出版の「Protective Groups in Organic Synthesis(third edition)」(Green&Wuts著編)記載の方法に従い実施することができ、相当する一般式(LVII)で表されるアルコール体を得ることができる。

[0147] 工程10-4

工程4-1に記載の手法に準ずることにより、化合物(LVII)を得ることが出来る。

[0148] 工程10-5

工程3-2に記載の手法に準ずることにより、化合物(LVIII)を得ることが出来る。

[0149] 工程10-6

工程4-1に記載の手法に準ずることにより、化合物(LIX)を得ることが出来る。

[0150] 工程10-7

工程4-1に記載の手法に準ずることにより、化合物(LIX)を得ることが出来る。

[0151] 工程10-8

工程9-7に記載の手法に準ずることにより、化合物(LX)を得ることが出来る。

[0152] 工程10-9

工程9-7に記載の手法に準ずることにより、化合物(LX)を得ることが出来る。

[0153] 工程10-10

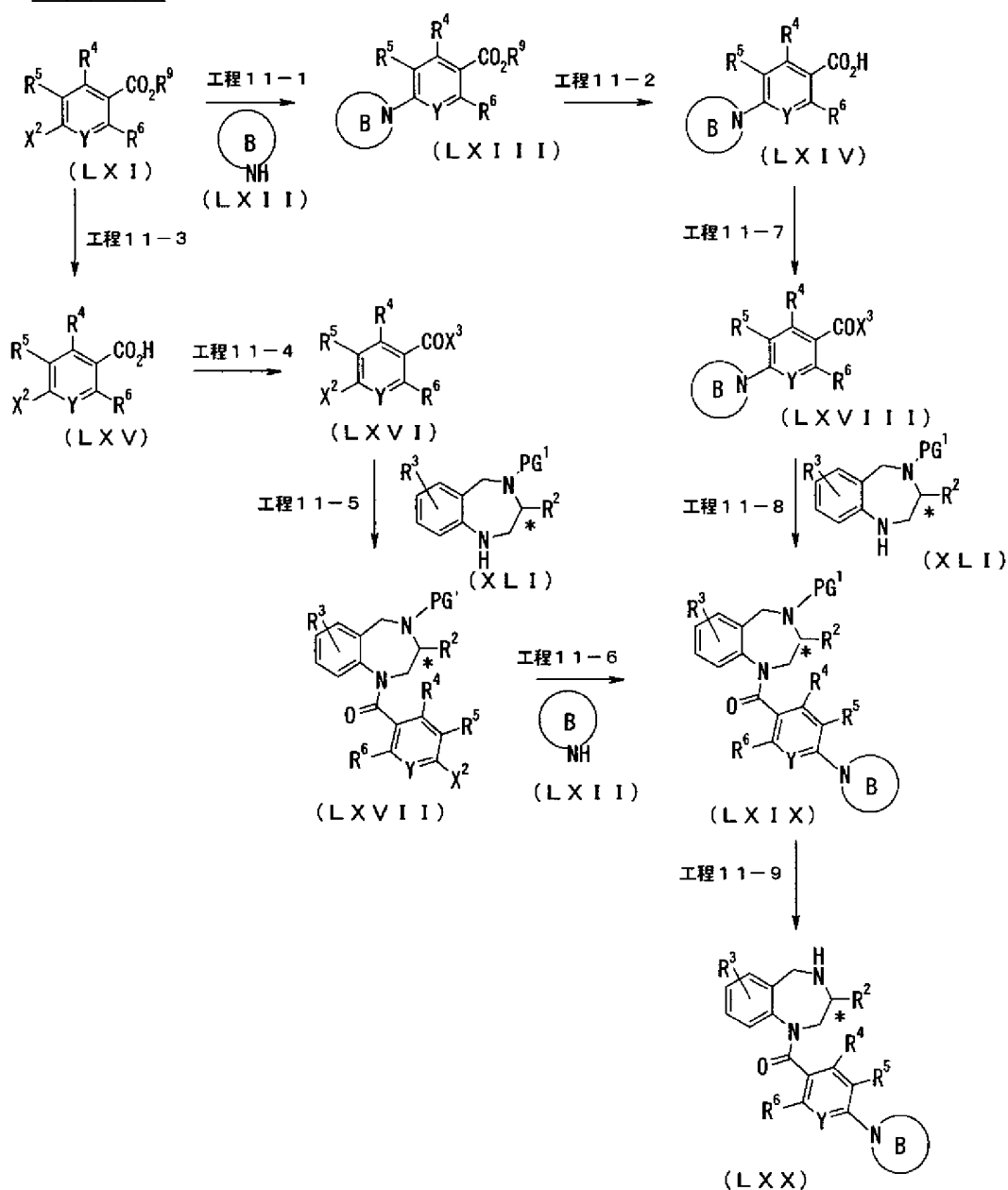
工程4-4に記載の手法に準ずることにより、化合物(LIV)を得ることが出来る。

[0154] 本発明の前記一般式(A)で表されるウレア誘導体の製造中間体として有用な前記

一般式(LIV)で表される化合物のうち、 $R^7$ がヘテロアリアル基または脂環式アミノ基である場合は、下記のスキーム11に示す方法により製造することができる。尚、スキーム11に示す製造方法は立体保持で実施することが出来るため、光学活性な出発原料若しくは試薬を用いることにより、立体を保持した光学活性な化合物(LXX)を得ることができる。

[0155] [化21]

スキーム11



[0156] (式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^9$ 、Y、環BおよびPG<sup>1</sup>は前記と同じ意味をもち、 $X^2$ はハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基を表し、 $X^3$ はハロゲン原子を表し、\*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示す)

[0157] 工程11-1

以下に示す(a)または(b)の方法を適用することにより、化合物(LXIII)を得ることができる。

(a)一般式(LXI)で表される化合物と一般式(LXII)で表されるアミン誘導体とを、溶媒中で炭酸カリウムまたは炭酸セシウム等の塩基存在下又は非存在下、反応させることにより、一般式(LXIII)で表される化合物を得ることができる。該反応に用いられる溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などが挙げられる。前記一般式(LXII)で表される化合物及び塩基は前記一般式(LXI)で表される化合物に対して1~5当量用いるのが望ましい。反応温度は、通常0℃~溶媒還流温度であり、反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分~3日間である。

(b)工程4-8に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXIII)を得ることが出来る。

[0158] 工程11-2

工程1-2に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXIV)を得ることが出来る。

[0159] 工程11-3

工程1-2に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXV)を得ることが出来る。

[0160] 工程11-4

前記一般式(LXV)で表される安息香酸誘導体に、溶媒中又は無溶媒中、塩化チオニル又は塩化オキサリルなどのハロゲン化剤を作用させることによって、一般式(LXVI)で表される酸ハロゲン化物を得ることができる。該反応に用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、ベンゼン、トルエン、それらの混合溶媒などが挙げられる。ハロゲン化剤は前記一般式(LXV)で表される安息香酸誘導体に対して1当量~過剰量用いるのが望ましい。反応温度は、通常0℃~200℃であり、反応時間は用いる原料物

質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分～1日間である。なお本反応は、必要に応じて触媒量のN,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどを添加して行ってもよい。

[0161] 工程11-5

スキーム7または8に示す方法により製造した前記一般式(XLI)で表される化合物、または、スキーム1～6に示す方法により製造した前記一般式(VII)で表されるベンゾジアゼピン誘導体の4位の窒素原子へ、常法により保護基を導入することにより製造した前記一般式(XLI)で表される化合物と、前記一般式(LXVI)で表される酸ハロゲン化物とをトリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム等の塩基存在下、溶媒中で縮合させることにより、一般式(LXVII)で表される化合物を得ることができる。該反応に用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などが挙げられる。前記一般式(LXVI)で表される酸ハロゲン化物及び塩基は前記一般式(XLI)で表される化合物に対して1～5当量用いるのが望ましい。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度であり、反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分～3日間である。

[0162] 工程11-6

工程11-1に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXIX)を得ることが出来る。

[0163] 工程11-7

工程11-4に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXVIII)を得ることが出来る。

[0164] 工程11-8

工程11-5に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXIX)を得ることが出来る。

[0165] 工程11-9

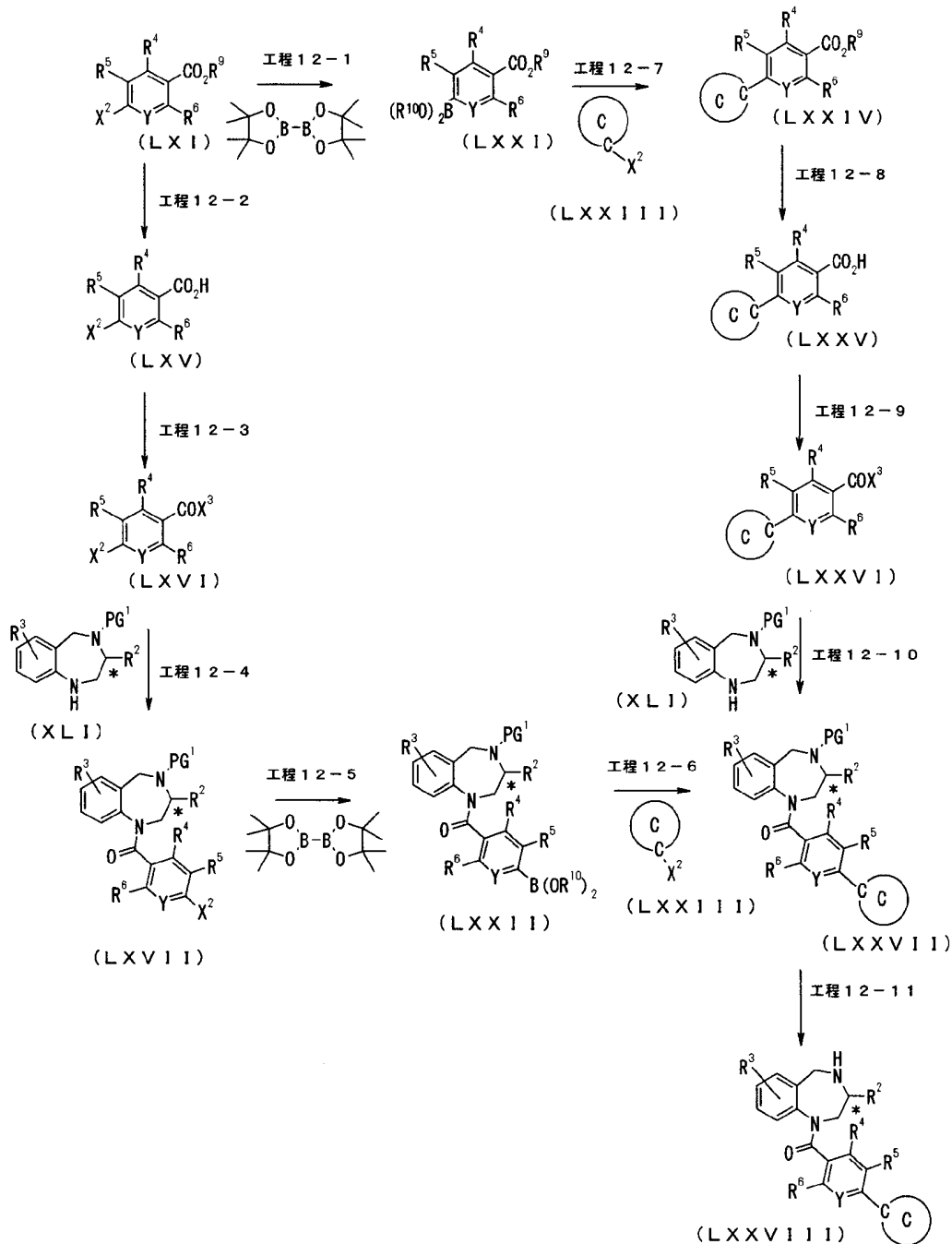
工程3-3に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXX)を得ることが出来る。

[0166] 本発明の一般式(A)で表されるウレア誘導体は、下記スキーム12に示す一般式(LXXVIII)で表される化合物を製造中間体として製造することができる。化合物(LXXVIII)は、例えば下記のスキーム12に示す方法で製造することが出来る。尚、スキーム12に示す製造方法は立体保持で実施することが出来るため、光学活性な出発

原料若しくは試薬を用いることにより、立体を保持した光学活性な前記一般式(LXXVIII)で表される化合物を得ることができる。

[0167] [化22]

スキーム12



[0168] (式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^9$ 、 $Y$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、環CおよびPG<sup>1</sup>は前記と同じ意味をもち、 $R^{10}$ は水素原子あるいは2つの $R^{10}$ が $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ で表される基を形成し、\*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示す)

[0169] 工程12-1

前記一般式(LXI)で表される化合物とビス(ピナコラート)ジボロンとを、溶媒中、酢酸カリウム等の塩基及びジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることにより、一般式(LXXI)で表される化合物を得ることができる。該反応に用いられる溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、それらの混合溶媒などが挙げられる。ビス(ピナコラート)ジボロン及び塩基は前記一般式(LXI)で表される化合物に対して1~5当量用いるのが望ましい。反応温度は、通常室温~溶媒還流温度であり、反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分~3日間である。なお本反応は、必要に応じてビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンなどの配位子を添加して行ってもよい。

[0170] 工程12-2

工程1-2に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXV)を得ることが出来る。

[0171] 工程12-3

工程11-4に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXVI)を得ることが出来る。

[0172] 工程12-4

工程11-5に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXVII)を得ることが出来る。  
。

[0173] 工程12-5

工程12-1に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXXII)を得ることが出来る。  
。

[0174] 工程12-6

前記一般式(LXXII)で表されるボロン酸誘導体と前記一般式(LXXIII)で表される化合物とを、溶媒中、炭酸ナトリウムやフッ化セシウム等の塩基及びジクロロビス(トリ

フェニルホスフィン)パラジウム(II)やテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることにより、一般式(LXXVII)で表される化合物を得ることができる。該反応に用いられる溶媒としては、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、それらの混合溶媒などが挙げられる。前記一般式(LXXIII)で表される化合物及び塩基は前記一般式(LXXII)で表されるボロン酸誘導体に対して1~5当量用いるのが望ましい。反応温度は、通常室温~溶媒還流温度であり、反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分~3日間である。なお本反応は、必要に応じてビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンなどの配位子を添加して行ってもよい。

[0175] 工程12-7

工程12-6に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXXIV)を得ることが出来る。

[0176] 工程12-8

工程1-2に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXXV)を得ることが出来る。

[0177] 工程12-9

工程11-4に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXXVI)を得ることが出来る。

[0178] 工程12-10

工程11-5に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXXVII)を得ることが出来る。

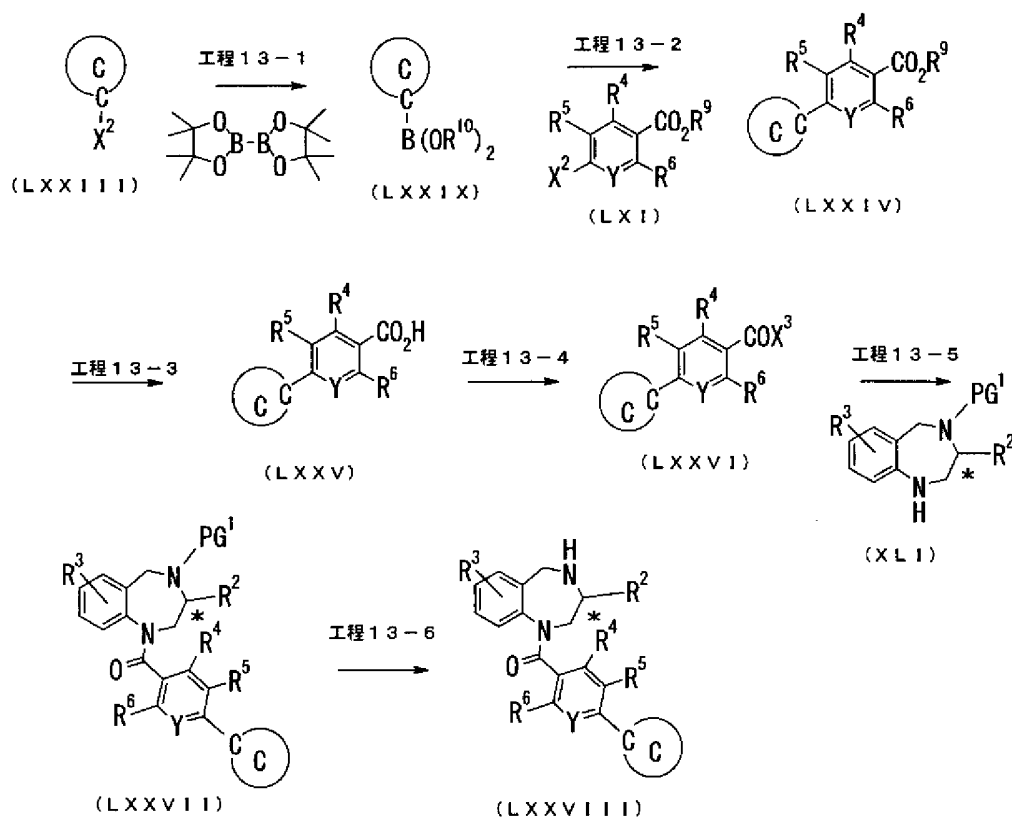
[0179] 工程12-11

工程3-3に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXXVIII)を得ることが出来る。

[0180] さらに、前記一般式(LXXVIII)で表される化合物は、以下に示すスキーム13の方法によっても製造することが可能である。尚、スキーム13に示す製造方法は立体保持で実施することが出来るため、光学活性な出発原料を用いることにより、立体を保持した光学活性な前記一般式(LXXVIII)で表される化合物を得ることができる。

[0181] [化23]

## スキーム13



[0182] (式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、Y、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、PG<sup>1</sup>および環Cは前記と同じ意味をもち、\*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示す)

[0183] 工程13-1

工程12-1に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXXIX)を得ることが出来る。

。

[0184] 工程13-2

工程12-6に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXXIV)を得ることが出来る。

。

[0185] 工程13-3

工程1-2に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXXV)を得ることが出来る。

[0186] 工程13-4

工程11-4に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXXVI)を得ることが出来る。

[0187] 工程13-5

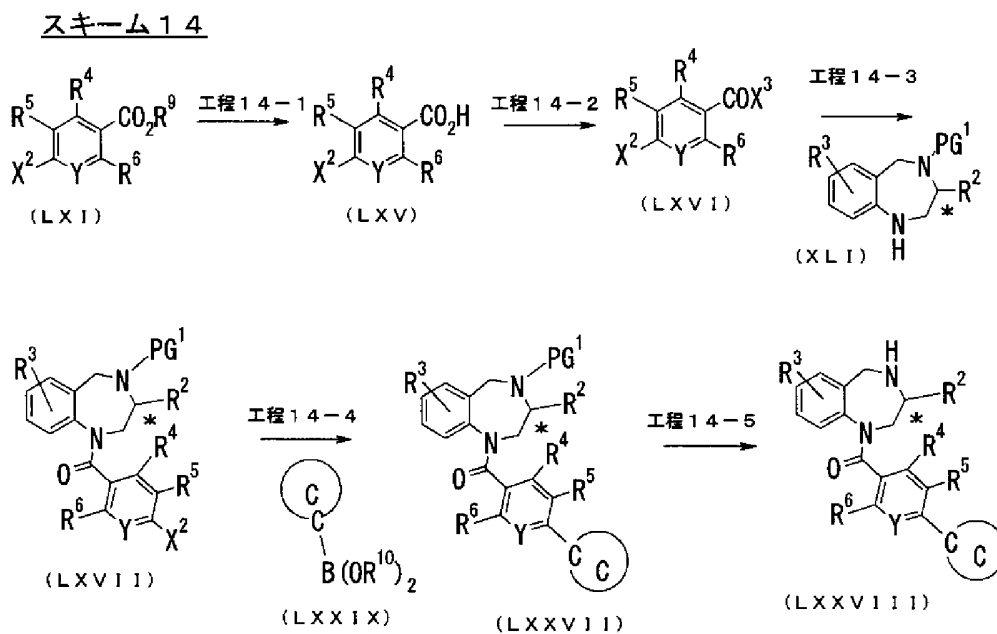
工程11-5に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXXVII)を得ることが出来る。

[0188] 工程13-6

工程3-3に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXXVIII)を得ることが出来る。

[0189] さらに、前記一般式(LXXVIII)で表される化合物は、以下に示すスキーム14の方法によっても製造することが可能である。尚、スキーム14に示す製造方法は立体保持で実施することが出来るため、光学活性な出発原料を用いることにより、立体を保持した光学活性な前記一般式(LXXVIII)で表される化合物を得ることができる。

[0190] [化24]



[0191] (式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $Y$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $PG^1$ および環Cは前記と同じ意味をもち、\*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示す)

[0192] 工程14-1

工程1-2に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXV)を得ることが出来る。

[0193] 工程14-2

工程11-4に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXVI)を得ることが出来る。

[0194] 工程14-3

工程11-5に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXVII)を得ることが出来る

。

[0195] 工程14-4

工程12-6に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXXVII)を得ることが出来る。

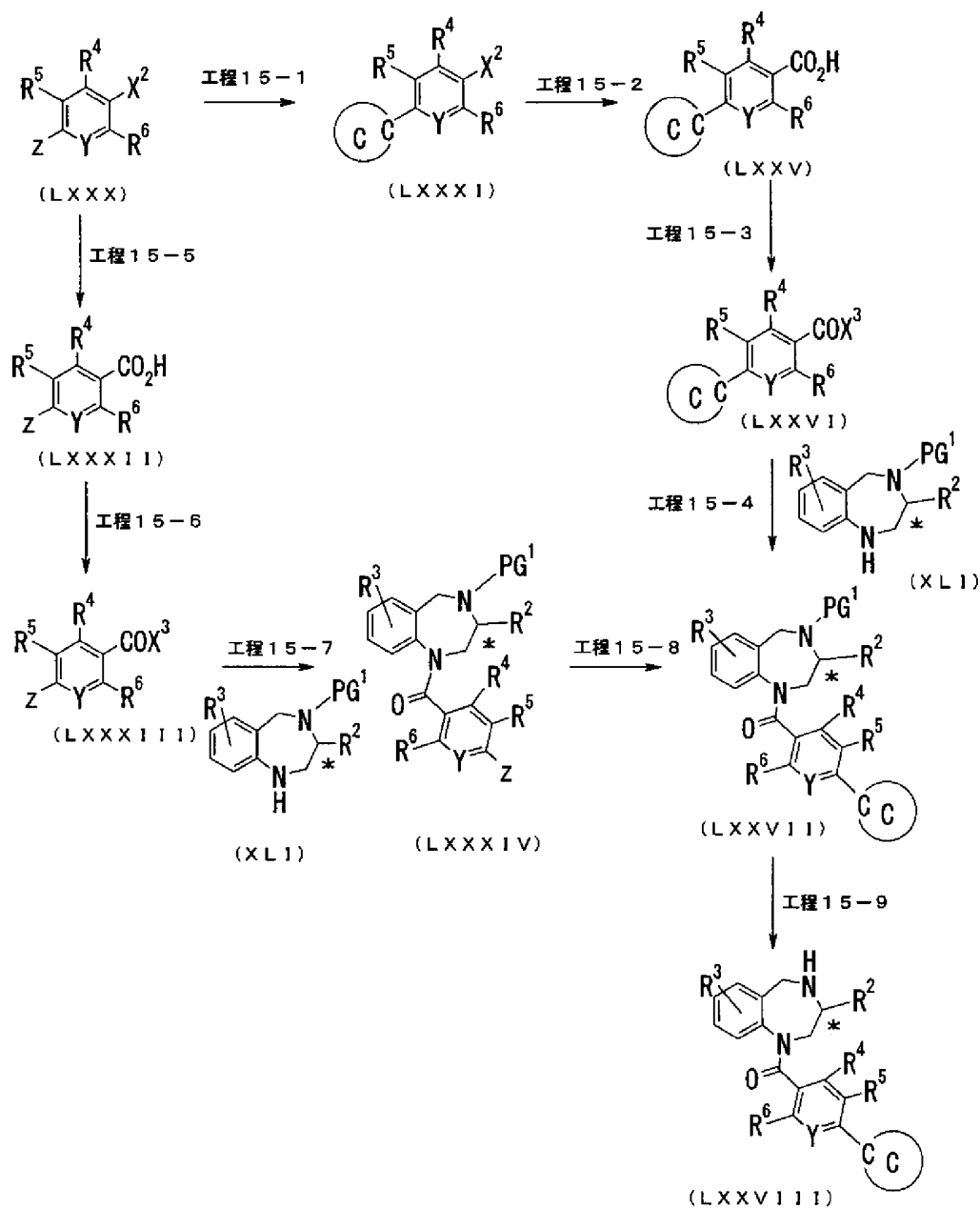
[0196] 工程14-5

工程3-3に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXXVIII)を得ることが出来る。

[0197] さらに、前記一般式(LXXVIII)で表される化合物は、以下に示すスキーム15の方法によっても製造することが可能である。尚、スキーム15に示す製造方法は立体保持で実施することが出来るため、光学活性な出発原料を用いることにより、立体を保持した光学活性な前記一般式(LXXVIII)で表される化合物を得ることができる。

[0198] [化25]

## スキーム15



[0199] (式中、 $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $Y$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $PG^1$  および環Cは前記と同じ意味をもち、 $Z$ は環Cに誘導可能な官能基を表し、\*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示す)

[0200] 工程15-1

一般式(LXXX)で表される化合物の官能基Zを、C<sub>6-10</sub>アリール基またはヘテロアリール基に誘導する反応は、通常、株式会社講談社サイエンティフィック出版の「新編ヘテロ環化合物 応用編」(第1刷)及び「新編ヘテロ環化合物 基礎編」(第1刷)などに記載の方法に従い実施することが可能である。該製造方法によれば、例えば、シアノ基、カルボキシル基、アシル基等の官能基Zを、C<sub>6-10</sub>アリール基またはヘテロアリール基に変換することが可能であり、一般式(LXXXI)で表される化合物を得ることができる。

[0201] 工程15-2

前記一般式(LXXXI)で表される化合物を、溶媒中、n-ブチルリチウムなどの塩基存在下リチオ化し、二酸化炭素と反応させることにより前記一般式(LXXV)で表される化合物を得ることができる。該反応に用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などが挙げられる。塩基は前記一般式(LXXXI)で表される化合物に対して1~5当量用いるのが望ましい。二酸化炭素は前記一般式(LXXXI)で表される化合物に対して大過剰量用いるのが望ましい。反応温度は、通常-78℃~室温であり、反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分~1時間である。

[0202] 工程15-3

工程11-4に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXXVI)を得ることが出来る。

[0203] 工程15-4

工程11-5に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXXVII)を得ることが出来る。

[0204] 工程15-5

工程15-2に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXXXII)を得ることが出来る。

[0205] 工程15-6

前記一般式(LXXXII)で表される化合物において、Zがカルボキシル基以外の官能基である場合、工程11-4記載の手法に準ずることにより、前記一般式(LXXXIII)

)で表される酸ハロゲン化物を得ることができる。

[0206] 工程15-7

工程11-5に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXXXIV)を得ることが出来る。

[0207] 工程15-8

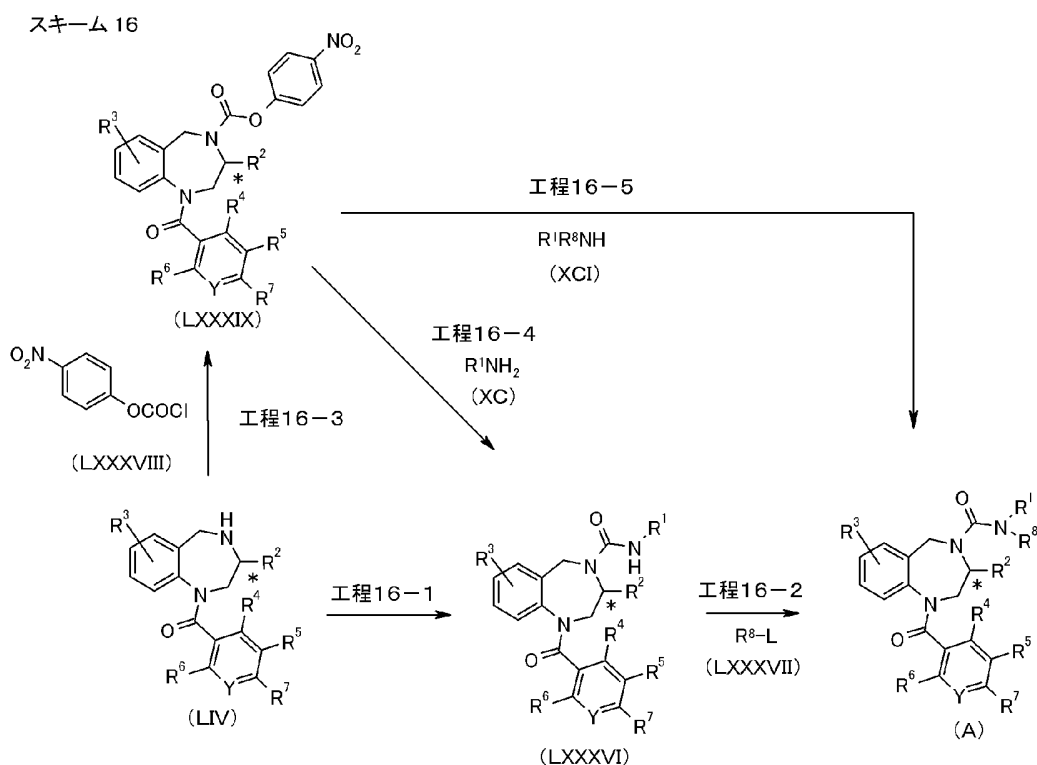
工程15-1に記載の手法に準ずることにより、化合物(LXXVII)を得ることが出来る。

[0208] 工程15-9

工程3-3に記載の手法に準ずることにより、前記一般式(LXXVIII)で表される化合物を得ることが出来る。

[0209] 本発明の前記一般式(A)で表されるウレア誘導体は、スキーム9、10に示す方法により得られる前記一般式(LIV)で表される化合物を製造中間体として用いることにより製造することができる。化合物(A)は、例えば下記のスキーム16に示す方法で製造することが出来る。尚、スキーム16に示す製造方法は立体保持で実施することが出来るため、光学活性な出発原料若しくは試薬を用いることにより、立体を保持した光学活性な前記一般式(A)で表される化合物を得ることができる。

[0210] [化26]



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、LおよびYは前記と同じ意味をもち、\*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示す)

[0211] 工程16-1

以下に示す(a)または(b)の方法に準ずることにより、化合物(LXXXVI)を得ることができる。

(a)前記一般式(LIV)で表される化合物と一般式(LXXXV)で表されるイソシアナート化合物とを、溶媒中でトリエチルアミンまたはピリジンなどの塩基存在下又は非存在下、反応させることにより、前記一般式(LXXXVI)で表される化合物を得ることができる。該反応に用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、それらの混合溶媒などが挙げられる。前記一般式(LXXXV)で表されるイソシアナート化合物及び塩基は前記一般式(LIV)で表される化合物に対して1~5当量用いるのが望ましい。反応温度は、通常0℃~溶媒還流温度であり、反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分~3日間である。なお、前

記一般式(LIV)で表される化合物に、イソシアン酸トリメチルシリルを反応させることによって、R1が水素原子である前記一般式(LXXXVI)で表される化合物を得ることができる。

(b)一般式(XC)で表される化合物又はその塩とトリホスゲンとを、溶媒中でトリエチルアミンまたはN, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下又は非存在下、反応させた後、前記一般式(LIV)で表される化合物と反応させることにより、一般式(LXXXVI)で表される化合物を得ることができる。該反応に用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などが挙げられる。トリホスゲンは前記一般式(XC)で表される化合物に対して0.3~1当量用いるのが望ましく、塩基は前記一般式(XC)で表される化合物に対して1~5当量用いるのが望ましい。また、前記一般式(LIV)で表される化合物は前記一般式(XC)で表される化合物に対して1~5当量用いるのが望ましい。反応温度は、通常-20℃~溶媒還流温度であり、反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分~1日間である。なお本工程は、例えば1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール等の活性化試薬をトリホスゲンの代わりに用いても行うことができる。

[0212] 工程16-1および16-2

工程16-1b記載の製造方法により、前記一般式(LIV)で表される化合物と、一般式(XCI)で表されるアミン誘導体とを縮合させることにより、本発明の前記一般式(A)で表されるウレア誘導体を、一工程で製造することができる。

[0213] 工程16-2

前記一般式(LXXXVI)で表される化合物を、溶媒中、水素化ナトリウムあるいはn-ブチルリチウムなどの塩基で処理した後、一般式(LXXXVII)で表されるアルキル化剤を用いてアルキル化することにより、本発明の前記一般式(A)で表されるウレア誘導体を得ることができる。該反応に用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などが挙げられる。塩基及びアルキル化剤は前記一般式(LXXXVI)で表される化合物に対して1~5当量用いるのが望ましい。反応温度は、通常-78℃~溶媒還流温度であり、反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分~3日間である。

## [0214] 工程16-3

前記一般式(LIV)で表される化合物と一般式(LXXXVIII)で表される活性化エステル試薬とを、溶媒中でトリエチルアミンまたはピリジンなどの塩基存在下、反応させることにより、一般式(LXXXIX)で表される活性エステル化合物を得ることができる。該反応に用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、それらの混合溶媒などが挙げられる。前記一般式(LXXXVIII)で表される活性化エステル試薬及び塩基は前記一般式(LIV)で表される化合物に対して1~5当量用いるのが望ましい。反応温度は、通常0°C~溶媒還流温度であり、反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分~3日間である。

## [0215] 工程16-4

前記一般式(LXXXIX)で表される活性エステル化合物と、前記一般式(XC)で表されるアミン誘導体又はその塩とを、溶媒中でトリエチルアミンまたはピリジンなどの塩基存在下又は非存在下、縮合させることにより、前記一般式(LXXXVI)で表される化合物を得ることができる。該反応に用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、それらの混合溶媒などが挙げられる。前記一般式(XC)で表されるアミン誘導体又はその塩及び塩基は前記一般式(LXXXIX)で表される化合物に対して1~5当量用いるのが望ましい。反応温度は、通常0°C~溶媒還流温度であり、反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分~3日間である。

## [0216] 工程16-5

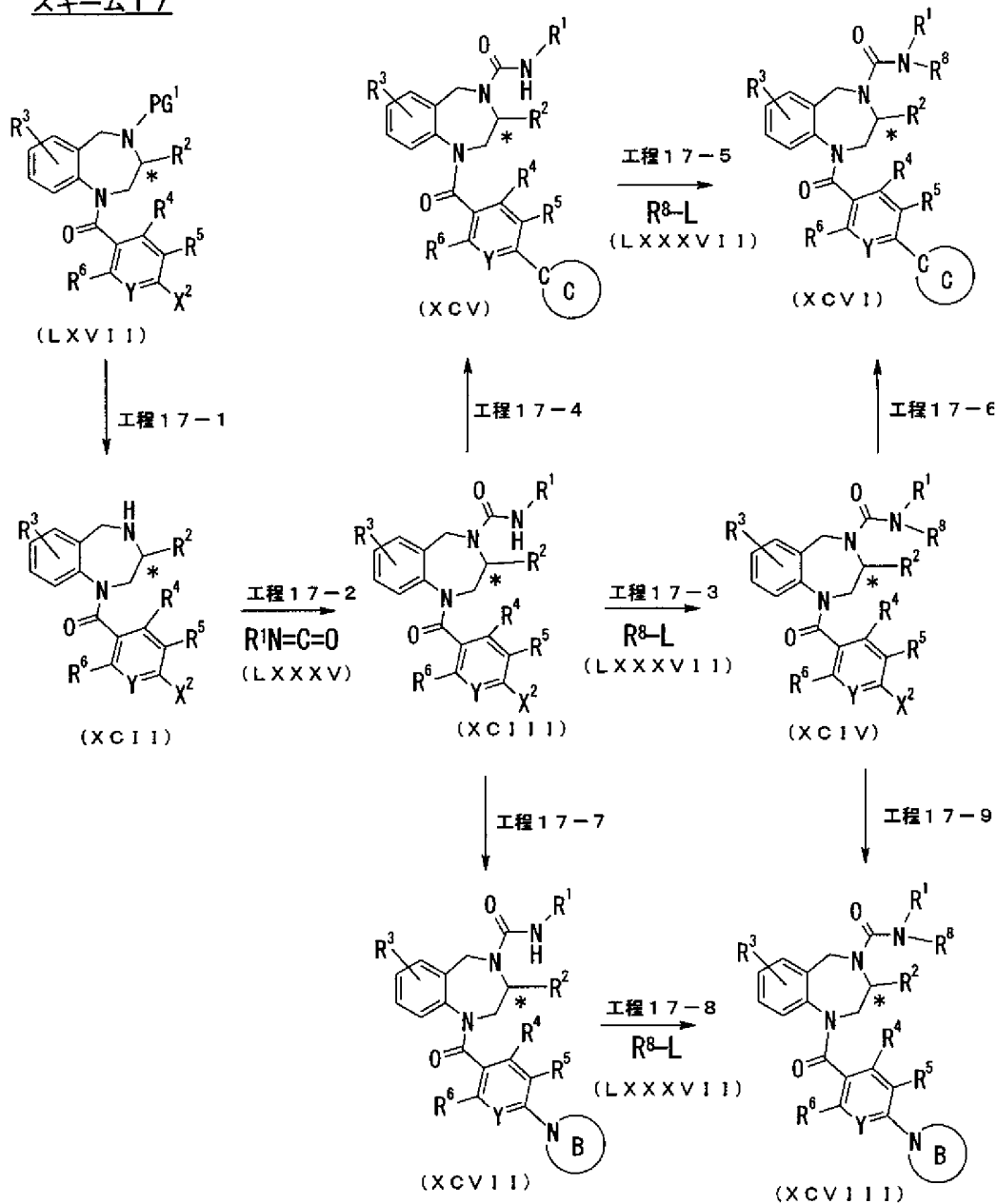
工程16-4に記載の手法に準ずることにより、本発明の前記一般式(A)で表されるウレア誘導体を得ることが出来る。

[0217] 本発明の前記一般式(A)で表されるウレア誘導体のうち、一般式(XCV)で表されるウレア誘導体、一般式(XCVI)で表されるウレア誘導体、一般式(XCVIII)で表されるウレア誘導体または一般式(XCVII)で表されるウレア誘導体は、スキーム11で製造した前記一般式(LXVII)で表される化合物を製造中間体として製造することができ、例えば、下記のスキーム17に示す方法で製造することができる。尚、スキーム17に示す製造方法は立体保持で実施することが出来るため、光学活性な出発原料若

しくは試薬を用いることにより、立体を保持した光学活性な、前記一般式(XCVI)で表される化合物および前記一般式(XCVIII)で表される化合物を得ることができる。

[0218] [化27]

スキーム17



[0219] (式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>、L、Y、X<sup>2</sup>、PG<sup>1</sup>、環Bおよび環Cは前記と同じ

意味をもち、\*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示す)

[0220] 工程17-1

工程3-3に記載の手法に準ずることにより、化合物(XCII)を得ることが出来る。

[0221] 工程17-2

(a) 工程16-1aに記載の手法に準ずることにより、化合物(XCIII)を得ることが出来る。

(b) 工程16-1bに記載の手法に準ずることにより、化合物(XCIII)を得ることが出来る。

[0222] 工程17-2および17-3

一般式(XCI)および前記一般式(XCII)で表される化合物と、前記一般式(XCI)で表されるアミン誘導体とを、工程16-1bに記載の手法を適用し縮合させることにより、前記一般式(XCIV)で表される化合物を一工程で製造することができる。

[0223] 工程17-3

工程16-2に記載の手法に準ずることにより、化合物(XCIV)を得ることが出来る。

[0224] 工程17-4

工程12-1および12-6に記載の手法に準ずることにより、化合物(XCV)を得ることが出来る。

[0225] 工程17-5

工程16-2に記載の手法に準ずることにより、本発明の化合物(XCVI)を得ることが出来る。

[0226] 工程17-6

工程12-1および12-6に記載の手法に準ずることにより、本発明の化合物(XCVI)を得ることが出来る。

[0227] 工程17-7

工程11-1に記載の手法に準ずることにより、本発明の化合物(XCVII)を得ることが出来る。

[0228] 工程17-8

工程16-2に記載の手法に準ずることにより、本発明の化合物(XCVIII)を得ることが出来る。

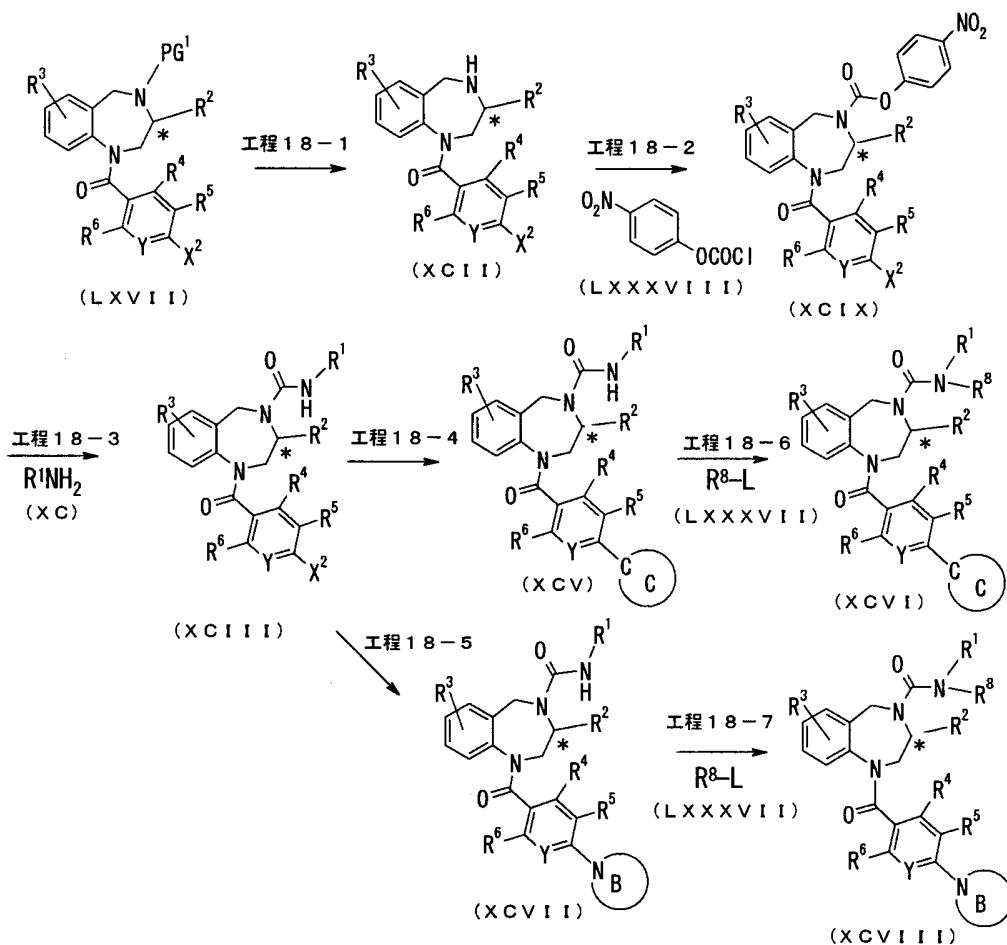
[0229] 工程17-9

工程11-1に記載の手法に準ずることにより、本発明の化合物(XCVIII)を得ることが出来る。

[0230] 本発明の前記一般式(XCV)、前記一般式(XCVI)、前記一般式(XCVII)、および前記一般式(XCVIII)で表されるウレア誘導体は、スキーム11で製造した前記一般式(LXVII)で表される化合物を製造中間体として、以下に示すスキーム18の方法によっても製造することが可能である。尚、スキーム18に示す製造方法は立体保持で実施することが出来るため、光学活性な出発原料を用いることにより、立体を保持した光学活性な、前記一般式(XCVI)で表される化合物および前記一般式(XCVIII)で表される化合物を得ることができる。

[0231] [化28]

## スキーム18



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、Y、X<sup>2</sup>、PG<sup>1</sup>、環Bおよび環Cは前記と同じ意味をもち、\*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示す)

[0232] 工程18-1

工程3-3に記載の手法に準ずることにより、化合物(XCII)を得ることが出来る。

[0233] 工程18-2

工程16-3に記載の手法に準ずることにより、化合物(XCIX)を得ることが出来る。

[0234] 工程18-3

工程16-4に記載の手法に準ずることにより、化合物(XCIII)を得ることが出来る。

[0235] 工程18-4

工程12-1および12-6に記載の手法に準ずることにより、本発明の化合物(XCV)を得ることが出来る。

[0236] 工程18-5

工程11-1に記載の手法に準ずることにより、本発明の化合物(XCVII)を得ることが出来る。

[0237] 工程18-6

工程16-2に記載の手法に準ずることにより、本発明の化合物(XCVI)を得ることが出来る。

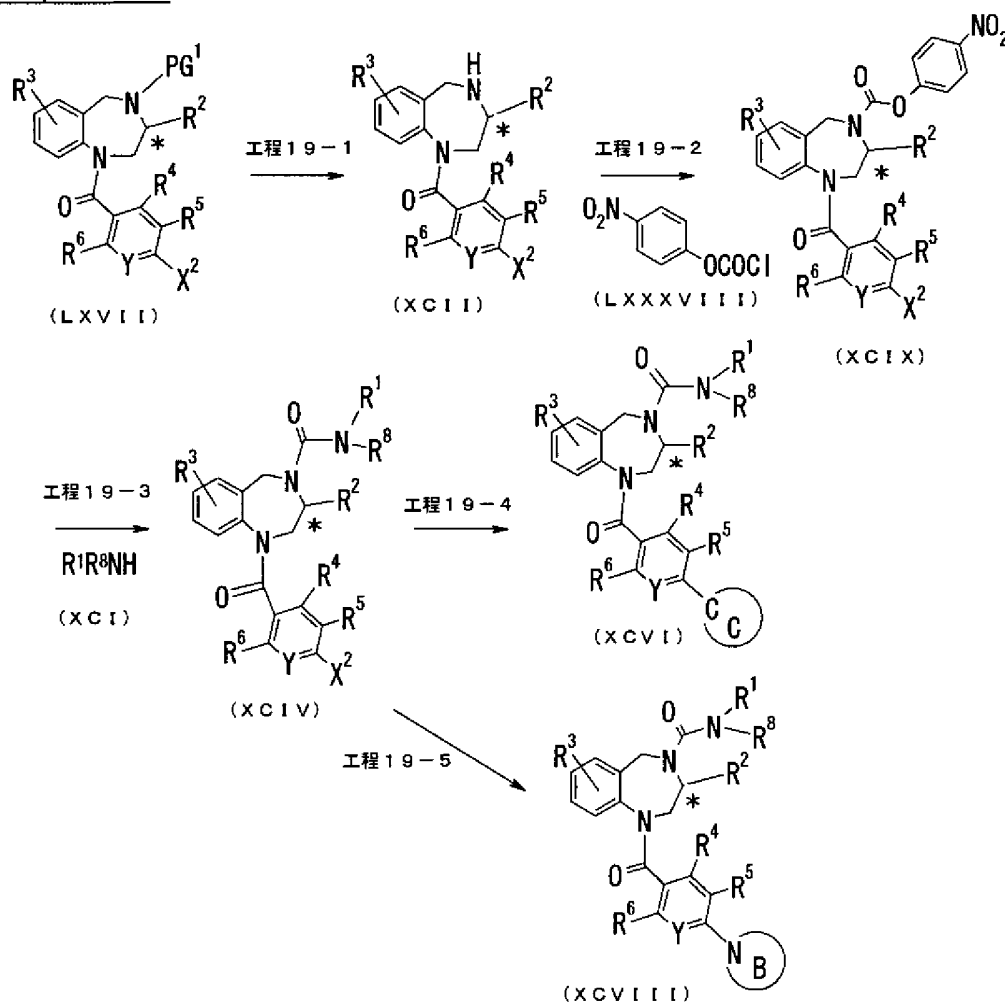
[0238] 工程18-7

工程16-2に記載の手法に準ずることにより、化合物(XCVIII)を得ることが出来る。

[0239] さらに、本発明の前記一般式(XCVI)、および前記一般式(XCVIII)で表されるウレア誘導体は、スキーム11で製造した前記一般式(LXVII)で表される化合物を製造中間体として、以下に示すスキーム19の方法によっても製造することが可能である。尚、スキーム19に示す製造方法は立体保持で実施することが出来るため、光学活性な出発原料を用いることにより、立体を保持した光学活性な、前記一般式(XCVI)で表される化合物および前記一般式(XCVIII)で表される化合物を得ることができる。

[0240] [化29]

## スキーム 19



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$ 、 $Y$ 、 $X^2$ 、 $PG^1$ 、環Bおよび環Cは前記と同じ意味をもち、\*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示す)

[0241] 工程19-1

工程3-3に記載の手法に準ずることにより、化合物(XCII)を得ることが出来る。

[0242] 工程19-2

工程16-3に記載の手法に準ずることにより、化合物(XCIX)を得ることが出来る。

[0243] 工程19-3

工程16-5に記載の手法に準ずることにより、化合物(XCIV)を得ることが出来る。

[0244] 工程19-4

工程12-1および12-6に記載の手法に準ずることにより、本発明の化合物(XCVI)を得ることが出来る。

[0245] 工程19-5

工程11-1に記載の手法に準ずることにより、化合物(XCVIII)を得ることが出来る。

[0246] 上記に示したスキームは、本発明の化合物またはその製造中間体を製造するための方法のいくつかの例示であり、それらは当業者には容易に理解され得るようなスキームへの様々な改変が可能である。

[0247] 本発明の前記一般式(A)で表されるウレア誘導体、および当該誘導体を製造するために使用される中間体は、必要に応じて、当該分野の当業者には周知の単離・精製手段である溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、分取高速液体クロマトグラフィーなどの操作を行うことにより、単離・精製することができる。

[0248] 本発明の前記一般式(A)で表される化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物は、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤、舌下剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。

[0249] これらの医薬組成物は、その剤型に応じ製剤学的に公知の手法により、適切な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解することにより調剤することができる。

[0250] 本発明でいうV2受容体作動薬とは、V2受容体を刺激する作用を有し、V2受容体に対しアゴニスト、またはV2受容体のパーシャルアゴニストとして作用することを意味する。本発明の前記一般式(A)で表される化合物は、V2受容体に対し、アゴニストまたはパーシャルアゴニストとして作用することができる。

[0251] 本発明の前記一般式(A)で表される化合物は、例えば、ヒトV2受容体結合実験お

よびV2受容体刺激作用測定試験において強力なヒトV2受容体刺激作用を示す。それ故、本発明の前記一般式(A)で表される化合物は、尿量を有意に低下させることができる。そのため、本発明の前記一般式(A)で表される化合物は、尿の排出量の増加を要因とする全ての症状に適用されうる。また、血液第VIII因子及びフォンウィルブランド因子放出作用を有するので出血性疾患の治療を行うことができる。それ故、本発明の前記一般式(A)で表される化合物、その薬理的に許容される塩およびそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物は、例えば、様々な排尿障害、大量尿又は出血傾向に有用であり、頻尿、尿失禁、遺尿症、中枢性尿崩症、夜間頻尿、自然発生性出血、血友病、フォンウィルブランド病、先天的又は後天的血小板機能障害等の治療または予防剤として好適である。

[0252] また、本発明によれば、V2受容体を刺激することにより改善される疾患を予防、治療または軽減する方法を提供することができる。V2受容体を刺激するこれらの方法としては、例えば、頻尿、尿失禁、遺尿症、中枢性尿崩症、夜間頻尿、自然発生性出血、血友病、フォンウィルブランド病、先天的又は後天的血小板機能障害等の疾患を予防、治療または軽減する方法が挙げられる。

[0253] 本発明の前記一般式(A)で表される化合物またはその薬理的に許容される塩は、少なくとも1種類の下記薬剤と適宜組み合わせることもできる。本発明の前記一般式(A)で表される化合物と組み合わせる使用できる薬剤としては、 $\alpha$ 1遮断薬、抗コリン薬、コリン作動薬、鎮痙薬、アンチアンドロゲン薬、抗鬱薬、カルシウム拮抗薬、K<sup>+</sup>チャネルオープナー、知覚神経抑制剤、 $\beta$ 作動薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、抗アレルギー薬等が挙げられる。

[0254] 本発明の前記一般式(A)で表される化合物と上記の薬剤を1種類又はそれ以上組み合わせる使用する場合、本発明は、単一の製剤としての同時投与、別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による同時投与、及び別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による間隔をずらした投与のいずれの投与形態を含み、本発明の化合物と上記の薬剤を組み合わせるなる医薬組成物とは、上記の如く単一製剤としての投与形態や別個の製剤を組み合わせる投与形態を含む。

[0255] 本発明の前記一般式(A)で表される化合物は、1種類又はそれ以上の上記薬剤と

組み合わせる使用することにより、上記疾患の予防又は治療上相加以上の有利な効果を得ることができる。または、同様に、単独に使用する場合に比較してその使用量を減少させたり、或いは併用する薬剤の副作用を回避又は軽減させることができる。

- [0256] 組み合わせる使用される薬剤の具体的な化合物や処置すべき好適な疾患について以下の通り例示するが、本発明の内容はこれらに限定されるものでなく、具体的な化合物においてはそのフリー体、及びその薬理的に許容される塩を含む。
- [0257]  $\alpha$ 1遮断薬としては、テラゾシン、ブナゾシン、ウラピジル、タムスロシン、ブニトロール、ドキサゾシン、プラゾシン、カルベジロール、ベバントロール、WY-21901、ナフトピジル、アルフゾシン、レボブノロール、シロドシン、IDR-16804、フィデュキソシン、SPM-969、(S)-doxazosin、KRG-3332等が挙げられる。
- [0258] 抗コリン薬としては、プロピベリン、オキシブチニン、トルテロジン、ソリフェナシン等が挙げられる。
- [0259] コリン作動薬としては、ベサコリン等が挙げられる。
- [0260] 鎮痙薬としてはフラボキサート等が挙げられる。
- [0261] アンチアンドロゲン薬としては、酢酸クロルマジノン、アリルエストレノール等が挙げられる。
- [0262] 抗鬱薬としては、イミプラミン等が挙げられる。
- [0263] カルシウム拮抗薬としては、ファスジル、ニフェジピン、ニモジピン、ニルバジピン、ベプリジル、マニジピン、バルニジピン、ニトレンジピン、ベニジピン、イスラジピン、ニカルジピン、レルカニジピン、アムロジピン、ニソルジピン、エホニジピン、ガロパミル、ジルチアゼム、シルニジピン、アゼルニジピン、フェロジピン、ラシジピン、アラニジピン、プラニジピン、ラノラジン、IQB-875D、イガニジピン等が挙げられる。
- [0264] K-チャンネルオープナーとしては、NS-8、ニコランジル、チリソロール、ピナシジル、レブクロマカリム、GKE-841、PNU-83757、NN-414、KCO-912、AZD-0947、ABT-598等が挙げられる。
- [0265] 知覚神経抑制剤としては、KW-7158、カプサイシン、レジニフェラトキシシン等が挙げられる。
- [0266]  $\beta$ 作動薬としては、マブテロール、リトリン、フェノテロール、デノパミン、ドカルパミ

ン、クレンブテロール、フォルモテロール、プロカテロール、ピルブテロール、KWD-2183、キサモテロール、テルブタリン、ツロブテロール、サルメテロール、ドペキサミン、levalbuterol、エフェドリン、メルアドリン、SR-58611、arformoterol、CHF-4226、KUR-1246、KUC-7483、KTO-7924、YM-178、QAB-149、TD-3327、LY-362884、GW-427353、N-5984、KUL-7211等が挙げられる。

[0267] アセチルコリンエステラーゼ阻害薬としては、ドネペジル、イトプリド、リバスチグミン、メトリフォネート、ガランタミン、phenserine、KA-672、CHF-2819、T-82、EN-101、ZT-1、TAK-802、ladostigil等が挙げられる。

[0268] 抗アレルギー薬としては、トシル酸スプラタスト等が挙げられる。

[0269] 本発明の前記一般式(A)で表される化合物またはその薬理的に許容される塩の投与量は、患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり約0.01mg～約1000mgの範囲で、非経口投与の場合も、成人1日当たり約0.01mg～約1000mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。

[0270] 本発明の前記一般式(A)で表される化合物またはその薬理的に許容される塩と、V2受容体作動薬以外の中枢性尿崩症治療薬、夜間頻尿治療薬および夜尿症治療薬から選択される少なくとも1種とを組み合わせる医薬組成物において、薬剤の投与量は、患者の年齢、性別、および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、薬剤の組み合わせなどにより、適宜選択することができる。

### 発明の効果

[0271] 本発明の前記一般式(A)で表される化合物は、例えば、ヒトV2受容体結合実験およびV2受容体刺激作用測定試験において強力なヒトV2受容体刺激作用を示した。それ故、本発明の前記一般式(A)で表される化合物は、尿量を有意に低下させることができる。そのため、本発明の前記一般式(A)で表される化合物は、本作用に基づくプロフィールの抗利尿作用、血液第VIII因子及びフォンウィルブランド因子放出作用を有し、様々な排尿障害、大量尿又は出血傾向に有用であり、頻尿、尿失禁、遺尿症、中枢性尿崩症、夜間頻尿、自然発生性出血、血友病、フォンウィルブランド

病、先天的又は後天的血小板機能障害等の治療または予防剤として好適である。

発明を実施するための最良の形態

- [0272] 本発明の内容を以下の試験例により更に詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。尚、各参考例、各実施例、各表中で用いている記号のうち、Ref. No. は参考例番号、Ex. No. は実施例番号、Strcは化学構造式、 $^1\text{H-NMR}$ は水素核磁気共鳴スペクトルを意味する。また $\text{CDCl}_3$ はクロロホルム-d、 $\text{DMSO-d}_6$ はジメチルスルホキシド-d<sub>6</sub>、 $\text{CD}_3\text{OD}$ はメタノール-d<sub>4</sub>を意味する。また、MSは質量分析を意味する。

実施例

- [0273] (参考例1)

tert-ブチル=4-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンゾアート

氷冷下、4-フルオロ-2-トリフルオロメチル安息香酸(5.00g)のテトラヒドロフラン(72.0mL)溶液にtert-ブチル=2, 2, 2-トリクロロアセトイミダート(8.18mL)および三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(0.304mL)を順次加え、反応混合物を室温下に18時間攪拌した。氷冷攪拌下、反応混合物に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1mol/L水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下に濃縮した。この残渣にジイソプロピルエーテル-ヘキサンを加え、不溶物をろ去した。このろ液を減圧下に濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、tert-ブチル=4-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンゾアート(3.13g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.58 (9H, s), 7.20-7.30 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.75-7.85 (1H, m)

- [0274] (参考例2-1)

エチル=3-クロロ-4-ピラゾール-1-イルベンゾアート

室温下、エチル=3-クロロ-4-フルオロベンゾアート(0.500g)および炭酸カリウム(0.682g)のN, N-ジメチルホルムアミド(5.0mL)懸濁液に1H-ピラゾール(0.185g)を加え、この混合物を120°Cで1時間攪拌した。反応混合物に水および酢

酸エチルを加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。合した有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル－ヘキサン）で精製し、エチル＝3－クロロ－4－ピラゾール－1－イルベンゾアート(0.474g)を得た。

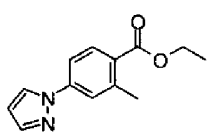
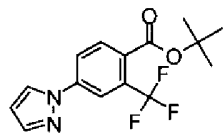
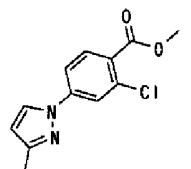
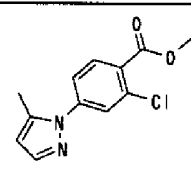
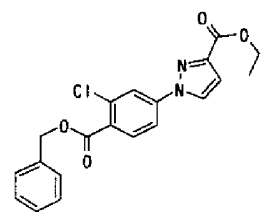
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.43 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.42 (2H, q,  $J=7.1$ Hz), 6.50–6.60 (1H, m), 7.74 (1H, d,  $J=8.3$ Hz), 7.78 (1H, d,  $J=1.7$ Hz), 8.00–8.10 (2H, m), 8.21 (1H, d,  $J=1.7$ Hz)

[0275] (参考例2-2～2-6)

対応するエステル誘導体と、アミン誘導体を用い、参考例2-1と同様にして、以下の参考例2-2～2-6の化合物を得た。これらの構造式および物性値を表1に示した。

[0276] [表1]

Ref. No.	Strc	物性値
2-2		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm : 1.41 (3H, t, J=7.2Hz), 2.67 (3H, s), 4.38 (2H, q, J=7.2Hz), 6.45-6.55 (1H, m), 7.50-7.85 (3H, m), 7.95-8.10 (2H, m).
2-3		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm : 1.60 (9H, s), 6.54 (1H, d, J=1.6Hz), 7.78 (1H, d, J=1.6Hz), 7.85-7.95 (2H, m), 8.00 (1H, d, J=2.5Hz), 8.10 (1H, d, J=2.2Hz).
2-4		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 2.38 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.30 (1H, d, J=2.5Hz), 7.60 (1H, dd, J=8.6, 2.2Hz), 7.82 (1H, d, J=2.2Hz), 7.86 (1H, d, J=2.5Hz), 7.97 (1H, d, J=8.6Hz)
2-5		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 2.44 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.20-6.30 (1H, m), 7.47 (1H, dd, J=8.5, 2.1Hz), 7.61 (1H, d, J=1.4Hz), 7.66 (1H, d, J=2.1Hz), 7.98 (1H, d, J=8.5Hz)
2-6		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.43 (3H, t, J=6.9Hz), 4.46 (2H, q, J=6.9Hz), 5.40 (2H, s), 7.03 (1H, d, J=2.6Hz), 7.30-7.50 (5H, m), 7.71 (1H, dd, J=2.2Hz), 7.90-8.05 (3H, m)

## [0277] (参考例3)

エチル=2-メキシ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾアート

アルゴン雰囲気下、エチル=4-クロロ-2-メキシベンゾアート(1.68g)、ビス(ピナコラート)ニホウ素(2.98g)、(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)-ジクロリドジクロロメタン付加物(0.192g)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(0.130g)および酢酸カリウム(3.84g)の1, 4-ジオキササン(30 mL)懸濁液を115°Cで66時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した。不溶物をろ去、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣に水および酢酸エチルを加え、再度不溶物をろ去した。ろ液の有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を

合し、水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル－ヘキサン）で精製し、エチル＝2－メキシ－4－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）ベンゾアート（2.37g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.30–1.45 (15H, m), 3.95 (3H, s), 4.36 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.35–7.45 (2H, m), 7.75 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ )

[0278] (参考例4)

4－エトキシカルボニル－3－メキシフェニルボロン酸

エチル＝2－メキシ－4－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）ベンゾアート（1.00g）のテトラヒドロフラン（12mL）－メタノール（3.0mL）懸濁液にメタ過ヨウ素酸ナトリウム（2.10g）を室温下に加え、この混合物を室温下にて4時間攪拌した。反応混合物にメタ過ヨウ素酸ナトリウム（2.10g）を室温下にて加えた。この混合物を室温で2時間、50℃で2.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、室温下に終夜攪拌した。この混合物に2mol/L塩酸（1.96mL）を加え、この懸濁液を室温下に1時間攪拌した。この混合物に水および酢酸エチルを加え、不溶物をろ去した。ろ液の有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合し、水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル－ヘキサン）に通し、4－エトキシカルボニル－3－メキシフェニルボロン酸（0.644g）を得た。

[0279] (参考例5)

エチル＝2－メキシ－4－ピラゾール－1－イルベンゾアート

4－エトキシカルボニル－3－メキシフェニルボロン酸（0.644g）、1H－ピラゾール（0.0978g）、酢酸銅（II）（0.391g）、ピリジン（0.232mL）およびモレキュラーシーブス4A（0.200g）の混合物をジクロロメタン（6.0mL）中、室温下に2日間攪拌した。反応混合物をセライトに通し、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル－ヘキサン）で精製し、エチル

=2-メトキシ-4-ピラゾール-1-イルベンゾアート(0.381g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.40 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.00 (3H, s), 4.37 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.50–6.55 (1H, m), 7.19 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.95–8.05 (1H, m)

[0280] (参考例6)

ベンジル=4-(2-アセトキシエトキシ)-2-クロロベンゾアート

水冷攪拌下、ベンジル=2-クロロ-4-ヒドロキシベンゾアート(81.4g)、炭酸セシウム(111g)およびヨウ化ナトリウム(9.29g)のN,N-ジメチルホルムアミド(814mL)懸濁液に2-ブロモエチル=アセタート(56.9g)を滴下し、反応混合物を内温83°Cで2時間40分攪拌した。反応混合物に内温68°Cにて炭酸セシウム(10.1g)、ヨウ化ナトリウム(4.65g)、2-ブロモエチル=アセタート(5.18g)を順次加え、再び内温83°Cで45分間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで再抽出した。有機層を合わせ、水-飽和食塩水で洗浄した。有機層を更に1mol/L塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下に濃縮してベンジル=4-(2-アセトキシエトキシ)-2-クロロベンゾアート(115g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.10 (3H, s), 4.15–4.25 (2H, m), 4.40–4.45 (2H, m), 5.35 (2H, s), 6.82 (1H, dd,  $J=8.8, 2.5\text{Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.30–7.50 (5H, m), 7.92 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )

[0281] (参考例7-1)

3-クロロ-4-ピラゾール-1-イル安息香酸

エチル=3-クロロ-4-ピラゾール-1-イル-ベンゾアート(0.474g)および5mol/L水酸化ナトリウム水溶液(1.13mL)のエタノール溶液(5.0mL)を30分間還流させた。室温下にて反応混合物に2mol/L塩酸(2.84mL)を加えた。エタノールを減圧下に留去した。析出物をろ取し、水洗することにより3-クロロ-4-ピラゾール-1-イル安息香酸(0.420g)を得た。

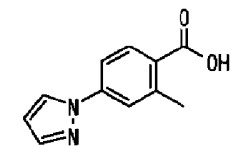
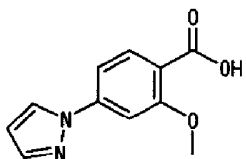
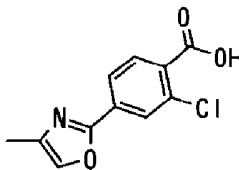
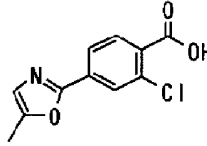
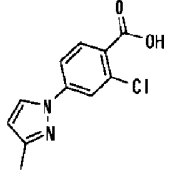
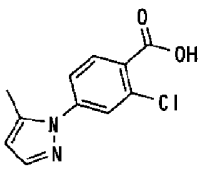
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm:

6.50–6.60 (1H, m), 7.75 (1H, d, J=8.3Hz), 7.83 (1H, d, J=1.8Hz), 8.02 (1H, dd, J=8.3, 1.8Hz), 8.12 (1H, d, J=1.8Hz), 8.28 (1H, d, J=2.5Hz), 13.45–13.65 (1H, brs)

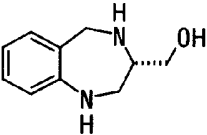
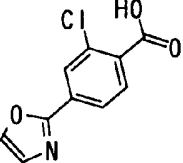
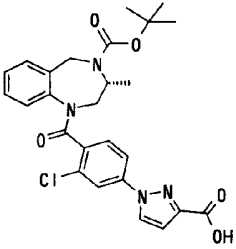
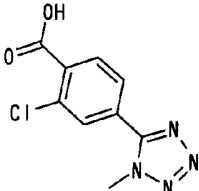
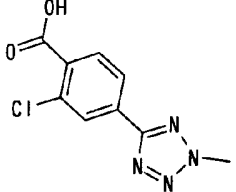
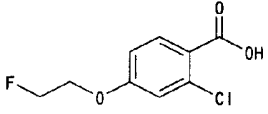
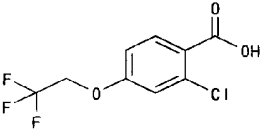
[0282] (参考例7-2~7-14)

対応するエステル誘導体を用い、参考例7-1と同様にして、以下の参考例7-2~7-14の化合物を得た。これらの構造式および物性値を表2および3に示した。

[0283] [表2]

Ref. No.	Strc	物性値
7-2		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm : 2.61 (3H, s), 6.55-6.65 (1H, m), 7.70-7.90 (3H, m) 7.97 (1H, d, J=8.5Hz), 8.61 (1H, d, J=2.5Hz), 12.80-13.00 (1H, brs).
7-3		1H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm : 3.92 (3H, s), 6.55-6.65 (1H, m), 7.49 (1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 7.57 (1H, d, J=1.9Hz), 7.75-7.85 (2H, m), 8.67 (1H, d, J=2.5Hz), 12.55-12.75 (1H, br s).
7-4		1H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 2.19 (3H, s), 7.80-8.10 (4H, m), 12.00-14.50 (1H, br) MS(ESI, m/z) : 238(M+H) <sup>+</sup>
7-5		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 2.35-2.45 (3H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.90-8.00 (3H, m), 13.55-13.65 (1H, br)
7-6		1H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 2.28 (3H, s), 6.41 (1H, d, J=2.4Hz), 7.80-7.95 (2H, m), 7.98 (1H, d, J=2.1Hz), 8.55 (1H, d, J=2.4Hz), 13.20-13.60 (1H, br) MS(ESI, m/z) : 237(M+H) <sup>+</sup>
7-7		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 2.46 (3H, s), 6.25-6.30 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J=8.5, 2.1Hz), 7.65 (1H, d, J=1.5Hz), 7.71 (1H, d, J=2.1Hz), 8.14 (1H, d, J=8.5Hz) MS(ESI, m/z) : 237(M+H) <sup>+</sup>

[0284] [表3]

Ref. No.	Strc	物性値
7-8		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.70-4.20 (7H, m), 6.60-6.90 (2H, m), 7.00-7.30 (2H, m)</p>
7-9		<p>1H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 7.30-7.40 (1H, m), 7.85 (4H, m)</p>
7-10		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.75-1.65 (12H, m), 2.85-5.25 (5H, m), 6.45-8.05 (9H, m)</p>
7-11		<p>1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.20 (3H, s), 7.91 (1H, dd, J=8.2, 1.6Hz), 7.99 (1H, d, J=8.2Hz), 8.30 (1H, d, J=1.6Hz), 13.76 (1H, brs)</p>
7-12		<p>1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.46 (3H, s), 7.98 (1H, d, J=8.2Hz), 8.08 (1H, dd, J=8.2, 1.6Hz), 8.12 (1H, d, J=1.6Hz), 13.63 (1H, brs)</p>
7-13		<p>1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.20-4.30 (2H, m), 4.65-4.85 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.80-7.90 (1H, m), 13.04 (1H, brs)</p>
7-14		<p>1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.90 (2H, q, J=8.8Hz), 7.12 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7.28 (1H, d, J=2.8Hz), 7.85 (1H, d, J=8.5Hz), 13.14 (1H, s)</p>

## [0285] (参考例8)

4-ピラゾール-1-イル-2-トリフルオロメチル安息香酸

tert-ブチル=4-ピラゾール-1-イル-2-トリフルオロメチルベンゾアート(0.651g)のジクロロメタン(4.0mL)-トリフルオロ酢酸(4.0mL)溶液を室温下に6時間攪拌した。反応溶液を減圧下に濃縮し、4-ピラゾール-1-イル-2-トリフルオロメチル安息香酸(0.525g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

6.60-6.70 (1H, m), 7.85-7.90 (1H, m), 8.01 (1H, d, J=8.5Hz), 8.20-8.35 (2H, m), 8.78 (1H, d, J=2.4Hz), 13.50-13.85 (1H, brs)

## [0286] (参考例9)

4-(2-アセトキシエトキシ)-2-クロロ安息香酸

氷冷下、ベンジル=4-(2-アセトキシエトキシ)-2-クロロベンゾアート(80g)のテトラヒドロフラン(960mL)溶液に10%パラジウム-炭素(7.32g)をアルゴンガス雰囲気下に加え、その懸濁液を室温にて8.5時間水素ガス雰囲気下で攪拌した。アルゴン雰囲気下、反応混合物に10%パラジウム-炭素(4.88g)を加え、その懸濁液を室温にて水素ガス雰囲気下で1.5時間攪拌した。セライトカラムを通すことにより触媒を除去し、減圧下溶媒を留去し、4-(2-アセトキシエトキシ)-2-クロロ安息香酸(47.6g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

2.04 (3H, s), 4.20-4.40 (4H, m), 7.01 (1H, dd, J=8.8, 2.5Hz), 7.13 (1H, d, J=2.5Hz), 7.83 (1H, d, J=8.8Hz), 13.04 (1H, brs)

## [0287] (参考例10-1)

2-クロロ-4-ピラゾール-1-イルベンゾイル=クロリド

氷冷攪拌下、塩化チオニル(0.832mL)および触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドのジクロロメタン(6.8mL)溶液に2-クロロ-4-ピラゾール-1-イル安息香酸(0.508g)を加え、この混合物を40°Cで3時間攪拌した。反応溶液を減圧下に濃縮し、2-クロロ-4-ピラゾール-1-イルベンゾイル=クロリド(0.550g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

6.55–6.60 (1H, m), 7.70–7.75 (1H, m), 7.75–7.85 (1H, m), 7.90–7.95 (1H, m), 8.00–8.05 (1H, m), 8.20–8.30 (1H, m)

[0288] (参考例10-2)

3-クロロ-4-ピラゾール-1-イルベンゾイル=クロリド

室温下、3-クロロ-4-ピラゾール-1-イル安息香酸(0.0552g)のジクロロメタン(0.70mL)懸濁液に塩化チオニル(0.0900mL)および触媒量のN-メチルピロリドンを加え、この混合物を40°Cで15時間還流させた。反応溶液を濃縮し、3-クロロ-4-ピラゾール-1-イルベンゾイル=クロリド(0.0597g)を得た。

[0289] (参考例10-3)

2-メチル-4-ピラゾール-1-イルベンゾイル=クロリド

室温下、2-メチル-4-ピラゾール-1-イル安息香酸(0.111g)のジクロロメタン(1.0mL)懸濁液に塩化チオニル(0.200mL)および触媒量のN-メチルピロリドンを加え、この懸濁液を40°Cで1時間還流させた。反応溶液を減圧下に濃縮し、2-メチル-4-ピラゾール-1-イルベンゾイル=クロリド(0.121g)を得た。

[0290] (参考例10-4)

2-メトキシ-4-ピラゾール-1-イルベンゾイル=クロリド

室温下、2-メトキシ-4-ピラゾール-1-イル安息香酸(0.0600g)のジクロロメタン(1.0mL)懸濁液に塩化チオニル(0.100mL)および触媒量のN-メチルピロリドンを加え、この懸濁液を40°Cで1.5時間還流させた。反応溶液を減圧下に濃縮し、2-メトキシ-4-ピラゾール-1-イルベンゾイル=クロリド(0.0649g)を得た。

[0291] (参考例10-5)

3-クロロビフェニル-4-カルボニル=クロリド

室温下、3-クロロビフェニル-4-カルボン酸(0.0787g)のジクロロメタン(1.0mL)懸濁液に塩化チオニル(0.120mL)および触媒量のN-メチルピロリドンを加え、この懸濁液を室温下に1.5時間攪拌した。反応溶液を減圧下に濃縮し、3-クロロビフェニル-4-カルボニル=クロリド(0.0849g)を得た。

[0292] (参考例10-6)

2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルベンゾイル=クロリド

室温下、2-クロロ-4-ピロリジン-1-イル安息香酸(0.0733g)のジクロロメタン(1.0mL)懸濁液に塩化チオニル(0.236mL)および触媒量のN-メチルピロリドンを加え、この懸濁液を室温下に4.5時間攪拌した。反応溶液を減圧下に濃縮し、2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルベンゾイル=クロリド(0.0793g)を得た。

[0293] (参考例10-7)

エチル=2-(3-クロロ-4-クロロカルボニルフェノキシ)アセタート

対応する4-置換安息香酸誘導体を用い、参考例10-1と同様にして、エチル=2-(3-クロロ-4-クロロカルボニルフェノキシ)アセタートを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

2.11 (3H, s), 4.20-4.30 (2H, m), 4.40-4.50 (2H, m), 6.91 (1H, dd, J=9.0, 2.5Hz), 7.03 (1H, d, J=2.5Hz), 8.20 (1H, d, J=9.0Hz)

[0294] (参考例11)

2-クロロ-N-(2-ホルミルフェニル)-4-ピロリジン-1-イルベンズアミド

2-クロロ-4-ピロリジン-1-イル安息香酸(0.473g)の塩化チオニル(6.0mL)溶液に触媒量のN-メチルピロリドンを加え、この溶液を室温下に1.5時間攪拌した。反応溶液を減圧下に濃縮した。この残渣をジクロロメタン(15mL)に溶解させた(溶液A)。氷冷下、2-アミノベンズアルデヒド(0.266g)およびトリエチルアミン(1.17mL)のジクロロメタン(15mL)溶液に溶液Aを加え、この溶液を室温下に66時間攪拌した。反応溶液に水を加え、有機層を分取した。抽出液を減圧下に濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、2-クロロ-N-(2-ホルミルフェニル)-4-ピロリジン-1-イルベンズアミド(0.276g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

2.00-2.10 (4H, m), 3.25-3.40 (4H, m), 6.48 (1H, dd, J=8.8H, 2.4Hz), 6.57 (1H, d, J=8.4Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 7.60-7.75 (3H, m), 8.92 (1H, d, J=8.5Hz), 9.94 (1H, s), 11.59 (1H, s)

[0295] (参考例12)

N-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド

氷冷下、2-アミノフェニルメタノール(3.00g)およびピリジン(3.94mL)のジクロロメタン(20mL)溶液に2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(5.67g)を加え、この溶液を室温下に終夜攪拌した。反応混合物に2mol/L塩酸および水を加え、数分間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、N-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド(6.78g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

2.20-2.30 (1H, br), 4.60-4.65 (2H, m), 7.15-7.30 (3H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 7.85-7.90 (2H, m), 8.30-8.45 (1H, brs)

[0296] (参考例13)

N-(2-ホルミルフェニル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド

室温下、N-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド(6.78g)のジクロロメタン(40mL)溶液に活性二酸化マンガン(13.4g)を加え、この懸濁液を室温下に13時間攪拌した。反応混合物に二酸化マンガン(5.74g)を加え、この懸濁液を室温下に4.5時間攪拌した。反応混合物にジクロロメタンを加え、沈殿物をろ去した。ろ液を減圧下に濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、この懸濁液を室温下に数分間攪拌した。沈殿物をろ取し、N-(2-ホルミルフェニル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド(3.42g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

7.20-7.30 (1H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.65-7.80 (3H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.15-8.25 (1H, m), 9.91 (1H, s), 11.30-11.45 (1H, brs)

[0297] (参考例14-1)

2-クロロ-N-(2-{(R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチルイミノ}メチル)フェニル)-4-ピロリジン-1-イルベンズアミド

室温下、2-クロロ-N-(2-ホルミルフェニル)-4-ピロリジン-1-イルベンズ

アミド(0.450g)および炭酸カリウム(0.195g)のエタノール(10mL)懸濁液にD-アラニノール(0.109mL)を加え、この混合物を1時間還流させた。反応混合物を室温まで冷やした後、ろ過した。ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-メタノール)で精製し、2-クロロ-N-(2-{(R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチルイミノ}メチル}フェニル)-4-ピロリジン-1-イルベンズアミド(0.508g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.19(3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.45-1.50 (1H, m), 2.00-2.10 (4H, m),  
3.30-3.40 (4H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.50-3.70 (2H, m), 6.44 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$   
Hz), 6.57 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.10-7.15 (1H, m), 7.36 (1H, dd,  $J=7.7, 1.5\text{Hz}$ ), 7.40-7  
.50 (1H, m), 7.57 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 8.42 (1H, s), 8.89 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 12.9-13.0 (1H, brs)

MS(ESI,  $m/z$ ): 386(M+H)<sup>+</sup>

[0298] (参考例14-2)

N-(2-{(R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチルイミノ}メチル}フェニル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド

N-(2-ホルミルフェニル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド(2.43g)および炭酸カリウム(1.13g)のエタノール(50mL)懸濁液にD-アラニノール(0.631mL)を外温90°Cで加え、この混合物を16時間還流させた。反応混合物を室温まで冷やした後、ろ過した。ろ液をN-(2-{(R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチルイミノ}メチル}フェニル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド-エタノール溶液として次の反応に用いた。

[0299] (参考例14-3)

2-クロロ-N-{2-[(2-ヒドロキシエチルイミノ)メチル]フェニル}-4-ピロリジン-1-イルベンズアミド

2-クロロ-N-(2-ホルミルフェニル)-4-ピロリジン-1-イルベンズアミド(169

mg)、2-アミノエタノール(31.0uL)、炭酸カリウム(73.3mg)のエタノール(3.0 mL)混合物を外温95°Cで0.5時間加熱還流させた。反応混合物を室温まで冷やした後、ろ過した。ろ液を2-クロロ-N-{2-[(2-ヒドロキシエチルイミノ)メチル]フェニル}-4-ピロリジン-1-イルベンズアミド-エタノール溶液として次の反応に用いた。

[0300] (参考例14-4)

N-(2-{[(R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチルイミノ]メチル}フェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

室温下、N-(2-ホルミルフェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド(700mg)および炭酸カリウム(325mg)のエタノール(5.0mL)懸濁液にD-アラニノール(0.182mL)を加え、この混合物を外温90°Cにて5時間還流させた。反応混合物を室温まで冷やした後、ろ過した。ろ液をN-(2-{[(R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチルイミノ]メチル}フェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド-エタノール溶液として次の反応に用いた。

[0301] (参考例15-1)

2-クロロ-N-(2-{[(R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミノ]メチル}フェニル)-4-ピロリジン-1-イルベンズアミド

2-クロロ-N-(2-{[(R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチルイミノ]メチル}フェニル)-4-ピロリジン-1-イルベンズアミド(0.508g)のエタノール(10mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(0.0598g)を加え、この混合物を1時間還流させた。反応混合物にエタノール(5.0mL)を加え、1時間還流させた。反応混合物を室温まで冷やした後、水素化ホウ素ナトリウム(0.0598g)を加え、この混合物を室温下に終夜攪拌した。減圧下に反応混合物を濃縮した。この残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-メタノール)で精製し、2-クロロ-N-(2-{[(R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミノ]メチル}フェニル)-4-ピロリジン-1-イルベンズアミド(0.333g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.01 (3H, d, J=6.4Hz), 2.00-2.05 (4H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 3.25-3.35 (4H, m), 3.35-3.60 (2H, m), 4.00 (2H, m), 6.44 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 6.52 (1H, d, J=2.4Hz), 6.95-7.05 (1H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.61 (1H, d, J=8.7Hz), 8.25-8.35 (1H, m), 10.60-10.70 (1H, brs)

MS(ESI, m/z) : 388(M+H)<sup>+</sup>

[0302] (参考例15-2~15-4)

対応する2-ベンジリデンアミノエタノール誘導体を用い、参考例15-1と同様にして、以下の参考例15-2~15-4の化合物を得た。これらの構造式および物性値を表4に示した。

[0303] [表4]

Ref. No.	Strc	物性値
15-2		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 2.00-2.10 (4H, m), 2.75-2.80 (2H, m), 3.25-3.35 (4H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.90 (2H, s), 6.46 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 6.52 (1H, d, J=2.4Hz), 7.00-7.05 (1H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.25-7.40 (1H, m), 7.64 (1H, d, J=8.7Hz), 8.25-8.40 (1H, m), 10.65-10.75 (1H, brs). MS(ESI, m/z) : 374(M+H) <sup>+</sup>
15-3		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm : 1.16(3H, d, J=6.5Hz), 2.90-3.05 (1H, m), 3.55-3.80 (2H, m), 3.80-4.10 (2H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.55-7.70 (3H, m), 8.05-8.15 (1H, m). MS(ESI, m/z) : 366(M+H) <sup>+</sup>
15-4		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.21(3H, d, J=6.6Hz), 3.05-3.15 (1H, m), 3.40-3.70 (2H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 5.20-5.50 (1H, br), 6.55-6.65 (1H, m), 6.95-7.15 (3H, m), 7.95-8.05 (2H, m), 8.20-8.30 (2H, m), 8.80-9.50 (2H, br). MS(ESI, m/z) : 366(M+H) <sup>+</sup>

## [0304] (参考例16)

N-(2-{{(R)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-1-メチルエチルアミノ}メチル}フェニル)-2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルベンズアミド

室温下、2-クロロ-N-(2-{{(R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミノ}メチル}フェニル)-4-ピロリジン-1-イルベンズアミド(10.6g)および1H-イミダゾール(2.80g)のN,N-ジメチルホルムアミド(150mL)溶液にtert-ブチルジメチルクロシラン(4.96g)を加え、この混合物を室温下に終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、N-(2-{{(R)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-1-メチルエチルアミノ}メチル}フェニル)-2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルベンズアミド(13.0g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

-0.05-0.05 (6H, m), 0.85 (9H, s), 0.94 (3H, d, J=6.3Hz), 2.00-2.10 (4H, m), 2.65-2.90 (1H, m), 3.25-3.60 (6H, m), 3.75-3.95 (2H, m), 6.43 (1H, dd, J=8.7, 2.3Hz), 6.52 (1H, d, J=2.3Hz), 6.95-7.05 (1H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.58 (1H, d, J=8.7Hz), 8.30-8.45 (1H, m), 11.00-11.20 (1H, brs)

## [0305] (参考例17-1)

tert-ブチル=2-(2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルベンゾイルアミノ)ベンジル[(R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]カルバマート

室温下、2-クロロ-N-(2-{{(R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミノ}メチル}フェニル)-4-ピロリジン-1-イルベンズアミド(0.333g)のジクロロメタン(10mL)溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル(0.197g)を加え、この溶液を室温下に9時間攪拌した。反応溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル(0.0562g)を加え、この溶液を室温下に12時間攪拌した。反応溶液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、tert-ブチル=2-(2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルベンゾイルアミノ)ベンジル[(R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]カルバマート(0.298g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

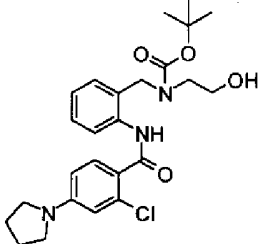
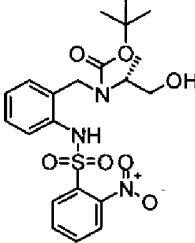
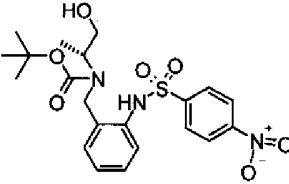
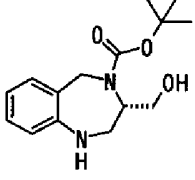
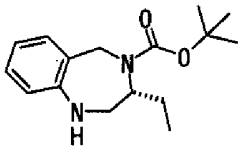
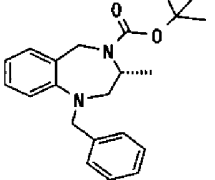
1.12 (3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.32 (9H, s), 2.00–2.10 (4H, m), 3.25–3.35 (4H, m), 3.50–3.70 (2H, m), 3.75–3.90 (1H, m), 4.40–4.55 (2H, m), 6.47 (1H, dd,  $J=8.7, 2.3\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 7.10–7.20 (1H, m), 7.25–7.35 (2H, m), 7.72 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.80–8.10 (1H, m), 8.40–9.50 (1H, br)

MS(ESI,  $m/z$ ): 488( $M+H$ ) $^+$

[0306] (参考例17–2~17–7)

対応するアミン誘導体を用い、参考例17–1と同様にして、以下の参考例17–2~17–7の化合物を得た。これらの構造式および物性値を表5に示した。

[0307] [表5]

Ref. No.	Strc	物性値
17-2		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.34 (9H, s), 2.00-2.10 (4H, m), 3.25-3.40 (6H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 4.55 (2H, s), 6.40-6.50 (1H, m), 6.53 (1H, d, J=2.3Hz), 7.10-7.20 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.60-7.75 (1H, m), 7.80-8.40 (1H, m), 9.00-9.60 (1H, br).</p>
17-3		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :  1.10 (3H, d, J=7.0Hz), 1.44 (9H, s), 3.50-3.70 (2H, m), 3.80-4.00 (1H, m), 4.48 (2H, s), 6.90-7.25 (3H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.55-7.95 (4H, m).  MS(ESI, m/z) : 466(M+H)+</p>
17-4		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :  1.05 (3H, d, J=6.7Hz), 1.52 (9H, s), 3.45-3.75 (3H, m), 4.00-4.25 (2H, m), 7.05-7.20 (2H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.95-8.05 (2H, m), 8.20-8.30 (2H, m), 9.40-10.40 (1H, br).  MS(ESI, m/z) : 466(M+H)+</p>
17-5		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.30-1.50 (9H, m), 2.30-4.80 (7H, m), 6.55-6.80 (2H, m), 6.95-7.15 (2H, m)</p>
17-6		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.96 (3H, t, J=7.6Hz), 1.50-1.55 (11H, m), 3.15-3.40 (2H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.25-4.45 (2H, m), 6.56 (1H, d, J=7.9Hz), 6.65-6.80 (1H, m), 6.95-7.15 (2H, m)</p>
17-7		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.95-1.70 (12H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 3.35-3.55 (1H, m), 4.25-4.85 (5H, m), 6.65-6.80 (2H, m), 6.95-7.40 (7H, m)</p>

## [0308] (参考例18-1)

2-クロロ-N-(2-{{(R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル(4-ニトロベンゼン  
スルホニル)アミノ}メチル}フェニル)-4-ピロリジン-1-イルベンズアミド

氷冷下、2-クロロ-N-(2-{{(R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミノ}メ  
チル}フェニル)-4-ピロリジン-1-イルベンズアミド(0.177g)およびピリジン(0.  
0340mL)のジクロロメタン(3.0mL)溶液に4-ニトロベンゼンスルホニル=クロリド(  
0.845g)を加え、この混合物を室温下に13時間攪拌した。反応混合物を減圧下に  
濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル  
-ヘキサン)で精製し、2-クロロ-N-(2-{{(R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチ  
ル(4-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ}メチル}フェニル)-4-ピロリジン-1-イ  
ルベンズアミド(0.0645g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.04 (3H, d, J=6.9Hz), 1.70-2.10 (4H, m), 3.25-3.55 (6H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 4.  
30-4.60 (2H, m), 6.45-6.55 (2H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.25-7.75 (4H, m), 7.86 (2  
H, d, J=8.4Hz), 8.22 (2H, d, J=8.4Hz), 8.45-8.55 (1H, brs)

MS(ESI, m/z): 573(M+H)<sup>+</sup>

## [0309] (参考例18-2)

N-[2-({(R)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-1-メチルエチル]  
-(4-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ}メチル)フェニル]-2-クロロ-4-ピロリジ  
ン-1-イルベンズアミド

対応するN-ベンジルアミノエタノール誘導体とノシルクロリドとを用い、参考例18-  
1と同様にして、N-[2-({(R)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-1  
-メチルエチル)-(4-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ}メチル)フェニル]-2-ク  
ロロ-4-ピロリジン-1-イルベンズアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

-0.10-0.00 (6H, m), 0.78 (9H, s), 1.09 (3H, d, J=7.0Hz), 2.00-2.10 (4H, m), 3.25-3.  
.65 (7H, m), 4.45-4.60 (2H, m), 6.49 (1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 6.54 (1H, d, J=2.4Hz),  
7.00-7.10 (1H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.70-7.85 (4H, m), 8.15-8.25 (2H, m), 8.60

-8.65 (1H, brs)

MS(ESI, m/z) : 687(M+H)<sup>+</sup>

[0310] (参考例18-3)

(R)-2-{{[2-(2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルベンゾイルアミノ)ベンジル]-  
(4-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ}プロピル=4-ニトロベンゼンスルホナート  
対応するN-ベンジルアミノエタノール誘導体とノシルクロリドとを用い、参考例18-  
1と同様にして、(R)-2-{{[2-(2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルベンゾイルア  
ミノ)ベンジル]- (4-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ}プロピル=4-ニトロベンゼ  
ンスルホナートを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.00-1.35 (3H, m), 2.00-2.10 (4H, m), 2.95-4.60 (9H, m), 6.40-8.50 (15H, m)

[0311] (参考例19)

2-クロロ-N-(2-{{[(R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル(4-ニトロベンゼン  
スルホニル)アミノ]メチル}フェニル)-4-ピロリジン-1-イルベンズアミド

室温下、N-(2-{{[(R)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-1-メチ  
ルエチル(4-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ]メチル}フェニル)-2-クロロ-4-  
ピロリジン-1-イルベンズアミド(0.270mg)のテトラヒドロフラン(5.0mL)溶液にテ  
トラ-n-ブチルアンモニウム=フルオリド(1mol/Lテトラヒドロフラン溶液:0.410  
mL)を加え、この溶液を室温下に30分間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチ  
ルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ  
過後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をアミノプロピルシリル化シリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、2-クロロ-N  
-(2-{{[(R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル(4-ニトロベンゼンスルホニル)ア  
ミノ]メチル}フェニル)-4-ピロリジン-1-イルベンズアミド(0.132g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.04 (3H, d, J=6.9Hz), 1.70-2.10 (5H, m), 3.25-3.55 (6H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 4.  
30-4.60 (2H, m), 6.45-6.55 (2H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.25-7.75 (4H, m), 7.86 (2  
H, d, J=8.4Hz), 8.22 (2H, d, J=8.4Hz), 8.45-8.55 (1H, brs)

MS(ESI, m/z) : 573(M+H)<sup>+</sup>

[0312] (参考例20-1)

(R)-2-{tert-ブトキシカルボニル[2-(2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルベンゾイルアミノ)ベンジル]アミノ}プロピル=メタンスルホナート

氷冷下、tert-ブチル=2-(2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルベンゾイルアミノ)ベンジル[(R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]カルバマート(0.280g)およびトリエチルアミン(0.120mL)のテトラヒドロフラン(6.0mL)溶液にメタンスルホニルクロリド(0.0530mL)を加え、この混合物を0°Cで25分間、室温で20分間、45°Cで30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、(R)-2-{tert-ブトキシカルボニル[2-(2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルベンゾイルアミノ)ベンジル]アミノ}プロピル=メタンスルホナート(0.160g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.19 (3H, d, J=7.0Hz), 1.32 (9H, s), 2.00-2.10 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.30-3.40 (4H, m), 3.70-4.80 (5H, m), 6.50-6.65 (2H, m), 7.10-7.40 (3H, m), 7.50-9.50 (3H, m)

MS(ESI, m/z) : 566(M+H)<sup>+</sup>

[0313] (参考例20-2)

2-{tert-ブトキシカルボニル-[2-(2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルベンゾイルアミノ)ベンジル]アミノ}エチル=メタンスルホナート

対応する2-ベンジルアミノエタノール誘導体とメタンスルホニルクロリドとを用い、参考例20-1と同様にして、2-{tert-ブトキシカルボニル-[2-(2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルベンゾイルアミノ)ベンジル]アミノ}エチル=メタンスルホナートを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

1.33 (9H, s), 2.00-2.10 (4H, m), 2.91 (3H, s), 3.25-3.35 (4H, m), 3.50 (2H, t, J=5.6 Hz), 4.10-4.25 (2H, m), 4.54 (2H, s), 6.40-6.50 (1H, m), 6.53 (1H, d, J=2.3Hz), 7.0

5-7.20 (1H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.55-7.75 (1H, m), 8.10-8.45 (1H, m), 9.10-9.50 (1H, br).

MS(ESI, m/z) : 552(M+H)<sup>+</sup>

[0314] (参考例20-3)

(R)-2-{{[2-(2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルベンゾイルアミノ)ベンジル]-(4-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ}プロピル=メタンスルホナート

対応する2-ベンジルアミノエタノール誘導体とメタンスルホニルクロリドとを用い、参考例20-1と同様にして、(R)-2-{{[2-(2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルベンゾイルアミノ)ベンジル]-(4-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ}プロピル=メタンスルホナートを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.10 (3H, d, J=7.0Hz), 2.00-2.10 (4H, m), 2.79 (3H, s), 3.25-3.40 (4H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.25-4.40 (1H, m), 4.40-4.60 (2H, m), 6.49 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 6.53 (1H, d, J=2.4Hz), 7.15-7.25 (1H, m), 7.30-7.45 (2H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.76 (1H, d, J=8.8Hz), 7.90-8.00 (2H, m), 8.25-8.35 (2H, m), 8.40-8.50 (1H, brs)

MS(ESI, m/z) : 651(M+H)<sup>+</sup>

[0315] (参考例21-1)

tert-ブチル=(R)-1-(2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルベンゾイル)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキシラート

氷冷下、(R)-2-{{tert-ブトキシカルボニル[2-(2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルベンゾイルアミノ)ベンジル]アミノ}プロピル=メタンスルホナート(0.160g)のテトラヒドロフラン(5.0mL)溶液に水素化ナトリウム(油性約60%:0.0230g)を加え、この混合物を室温下に60時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、tert-ブチル=(R)-1-(2-クロロ

−4−ピロリジン−1−イルベンゾイル)−3−メチル−1, 2, 3, 5−テトラヒドロベンゾ[e]−1, 4−ジアゼピン−4−カルボキシラート(0.0922g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.00−1.60 (12H, m), 1.90−2.00 (4H, m), 2.70−3.50 (5H, m), 4.10−5.40 (4H, m), 6.00−8.00 (7H, m)

MS(ESI, m/z) : 470(M+H)<sup>+</sup>

[0316] (参考例21−2)

tert−ブチル=1−(2−クロロ−4−ピロリジン−1−イルベンゾイル)−1, 2, 3, 5−テトラヒドロベンゾ[e]−1, 4−ジアゼピン−4−カルボキシラート

対応する2−(2−ベンゾイルアミノベンジルアミノ)エチル=メタンスルホナート誘導体を用い、参考例21−1と同様にして、tert−ブチル=1−(2−クロロ−4−ピロリジン−1−イルベンゾイル)−1, 2, 3, 5−テトラヒドロベンゾ[e]−1, 4−ジアゼピン−4−カルボキシラートを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.42 (9H, s), 1.90−2.00 (4H, m), 2.70−5.20 (10H, m), 6.05−7.65 (7H, m)

MS(ESI, m/z) : 456(M+H)<sup>+</sup>

[0317] (参考例21−3)

(2−クロロ−4−ピロリジン−1−イルフェニル)−[(R)−3−メチル−4−(4−ニトロベンゼンスルホニル)−2, 3, 4, 5−テトラヒドロベンゾ[e]−1, 4−ジアゼピン−1−イル]メタン

対応する2−(2−ベンゾイルアミノベンジルアミノ)エチル=メタンスルホナート誘導体を用い、参考例21−1と同様にして、(2−クロロ−4−ピロリジン−1−イルフェニル)−[(R)−3−メチル−4−(4−ニトロベンゼンスルホニル)−2, 3, 4, 5−テトラヒドロベンゾ[e]−1, 4−ジアゼピン−1−イル]メタンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

1.30−1.50 (3H, m), 1.90−2.10 (4H, m), 2.40−3.35 (5H, m), 4.30−4.45 (1H, m), 4.60−5.15 (3H, m), 6.10−6.40 (2H, m), 6.60−7.20 (4H, m), 7.30−7.50 (1H, m), 7.80−7.90 (2H, m), 8.15−8.25 (2H, m)

## [0318] (参考例22-1)

tert-ブチル=(R)-3-メチル-1-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキシラート

室温下、tert-ブチル=(R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル[2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル]カルバマート(2.14g)およびトリフェニルホスフィン(1.33g)のベンゼン(50mL)溶液にアゾジカルボン酸ジイソプロピル(40%トルエン溶液:2.30mL)を加え、この溶液を室温下に10分間攪拌した。反応溶液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、tert-ブチル=(R)-3-メチル-1-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキシラート(1.53g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

1.35-1.75 (12H, m), 3.40-3.70 (1H, m), 3.95-4.90 (4H, m), 6.60-6.80 (1H, m), 6.95-8.10 (7H, m)

## [0319] (参考例22-2)

tert-ブチル=(R)-3-メチル-1-(4-ニトロベンゼンスルホニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキシラート

対応するニトロベンゼンスルホンアミド誘導体を用い、参考例22-1と同様にして、tert-ブチル=(R)-3-メチル-1-(4-ニトロベンゼンスルホニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキシラートを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

1.25-1.40 (12H, m), 3.50-4.70 (5H, m), 7.15-7.30 (4H, m), 7.85-7.95 (2H, m), 8.25-8.35 (2H, m)

## [0320] (参考例23)

tert-ブチル=(R)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキシラート

室温下、tert-ブチル=(R)-3-メチル-1-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキシラート(1.5

3g) および炭酸カリウム(2.36g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)懸濁液にベンゼンチオール(0.700mL)を加え、この混合物を室温にて0.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、tert-ブチル=(R)-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボキシラート(0.803g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.10-1.50 (12H, m), 3.05-3.50 (2H, m), 3.75-3.95 (1H, m), 4.25-4.75 (3H, m), 6.56 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 6.65-6.75 (1H, m), 6.95-7.15 (2H, m)

MS(ESI,  $m/z$ ): 263(M+H)<sup>+</sup>

[0321] (参考例24)

エチル=(R)-2-(2-アミノ-5-フルオロベンゾイルアミノ)プロピオナート

室温下、2-アミノ-5-フルオロ安息香酸(0.500g)、ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(0.740g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(7.0mL)の混合物に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.927g)およびトリエチルアミン(0.540mL)を加え、この混合物を室温下に3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-ヘキサン)で精製した。得られた固体をジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶し、エチル=(R)-2-(2-アミノ-5-フルオロベンゾイルアミノ)プロピオナート(0.676g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.32 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.51 (3H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.25 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.71 (1H, quint,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.28 (1H, brs), 6.55-6.70 (2H, m), 6.90-7.05 (1H, m), 7.12 (1H, dd,  $J=9.3, 2.9\text{Hz}$ )

[0322] (参考例25)

(R)-7-フルオロ-3-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]-1,4-ジアゼ

ピン-2, 5-ジオン

エチル=(R)-2-(2-アミノ-5-フルオロベンゾイルアミノ)プロピオナート(0.533g)の酢酸(7.0mL)溶液を120°Cで19時間還流させた。反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた残渣をアミノプロピルシリル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)で精製し、(R)-7-フルオロ-3-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-2,5-ジオン(0.340g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.22 (3H, d, J=6.8Hz), 3.75-3.90 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=8.9, 4.9Hz), 7.35-7.50 (2H, m), 8.54 (1H, d, J=5.2Hz), 10.37 (1H, s)

MS(ESI, m/z): 209(M+H)<sup>+</sup>

[0323] (参考例26)

(R)-2-(2-アミノ-5-フルオロベンゾイルアミノ)プロピオン酸

室温下、エチル=(R)-2-(2-アミノ-5-フルオロベンゾイルアミノ)プロピオナート(0.300g)のエタノール(4.00mL)溶液に2mol/L水酸化ナトリウム水溶液(1.15mL)を加え、その反応混合物を室温下に1時間攪拌した。室温下、反応混合物に2mol/L塩酸(1.15mL)およびトルエンを加えた。この混合物を減圧下に濃縮し、(R)-2-(2-アミノ-5-フルオロベンゾイルアミノ)プロピオン酸(0.267g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.36 (3H, d, J=7.3Hz), 4.33 (1H, quint, J=7.3Hz), 6.20-6.50 (2H, brs), 6.65-6.75 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 8.40-8.50 (1H, m), 12.30-13.00 (1H, brs)

[0324] (参考例27)

(R)-7-フルオロ-3-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-2,5-ジオン

室温下、(R)-2-(2-アミノ-5-フルオロベンゾイルアミノ)プロピオン酸(0.267g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)懸濁液にヒドロキシベンゾトリアゾール水和水和物(0.271g)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミ

ド塩酸塩(0.339g)を加え、この混合物を30℃で3時間攪拌した。室温下、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄、無水流酸マグネシウムで乾燥、ろ過した。ろ液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をアミノプロピルシリル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-エタノール)で精製し、(R)-7-フルオロ-3-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-2,5-ジオン(0.0750g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.22 (3H, d, J=6.8Hz), 3.75-3.90 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=8.9, 4.9Hz), 7.35-7.50 (2H, m), 8.54 (1H, d, J=4.9Hz), 10.37 (1H, s)

MS(ESI, m/z): 209(M+H)<sup>+</sup>

[0325] (参考例28)

(R)-7-フルオロ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン

室温下、(R)-7-フルオロ-3-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-2,5-ジオン(0.0750g)のジメトキシエタン(3.0mL)懸濁液に水素化リチウムアルミニウム(0.0547g)を加え、その反応混合物を16時間還流させた。室温下、反応混合物に水素化リチウムアルミニウム(0.0270g)を加え、その反応混合物を2時間還流させた。室温下、反応混合物に水素化リチウムアルミニウム(0.0270g)を加え、その反応混合物を5時間還流させた。この反応混合物を室温下に3日間攪拌した。反応混合物に水(0.110mL)および15wt%水酸化ナトリウム水溶液(0.110mL)を加え、更に水(0.220mL)を加えた。この混合物をセライトでろ過し、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をアミノプロピルシリル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)で精製し、(R)-7-フルオロ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン(0.0075g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.09 (3H, d, J=6.6Hz), 2.52 (1H, dd, J=13.0, 9.0Hz), 2.95-3.10 (1H, m), 3.28 (1H, dd, J=9.0, 2.6Hz), 3.88 (2H, s), 6.69 (1H, dd, J=8.5, 4.9Hz), 6.77 (1H, td, J=8.5, 2.

9Hz), 6.82 (1H, dd, J=8.5, 2.9Hz)

MS(ESI, m/z) : 181(M+H)<sup>+</sup>

[0326] (参考例29-1)

tert-ブチル=(R)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキシラート

室温下、(R)-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン(1.81g)のテトラヒドロフラン(11mL)溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル(2.56g)を加え、この溶液を室温下に1時間攪拌した。反応溶液を減圧下に濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、沈殿物をろ取してtert-ブチル=(R)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキシラート(2.17g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.10-1.50 (12H, m), 3.05-3.50 (2H, m), 3.75-3.95 (1H, m), 4.25-4.75 (3H, m), 6.56 (1H, d, J=7.6Hz), 6.65-6.75 (1H, m), 6.95-7.15 (2H, m)

MS(ESI, m/z) : 263(M+H)<sup>+</sup>

[0327] (参考例29-2)

tert-ブチル=(R)-7-フルオロ-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキシラート

対応する2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン誘導体を用い、参考例29-1と同様にして、tert-ブチル=(R)-7-フルオロ-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキシラートを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.10-1.55 (12H, m), 3.05-3.90 (3H, m), 4.25-4.70 (3H, m), 6.45-6.95 (3H, m)

[0328] (参考例30-1)

tert-ブチル=(R)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキシラート

氷冷下、tert-ブチル=(R)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1

, 4-ジアゼピン-4-カルボキシラート(0.0657g)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.174mL)のジクロロメタン(1.0mL)溶液に2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルベンゾイル=クロリド(0.079g)のジクロロメタン(1.0mL)懸濁液を加え、この溶液を30°Cで終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、tert-ブチル=(R)-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボキシラート(0.0314g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

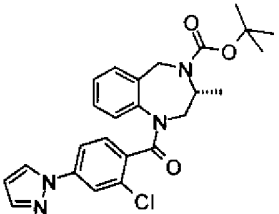
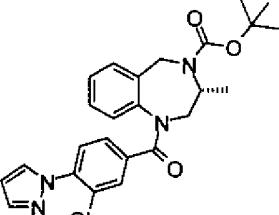
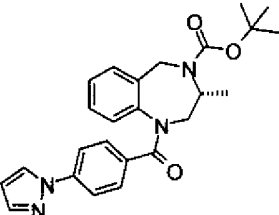
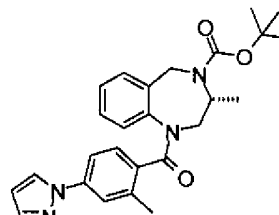
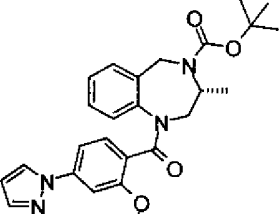
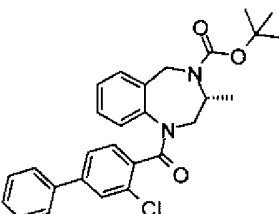
1.00-1.60 (12H, m), 1.90-2.00 (4H, m), 2.70-3.50 (5H, m), 4.10-5.40 (4H, m), 6.00-8.00 (7H, m)

MS(ESI, m/z): 470(M+H)<sup>+</sup>

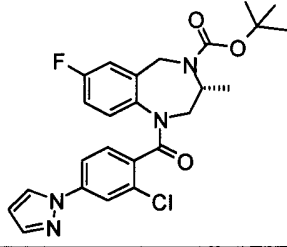
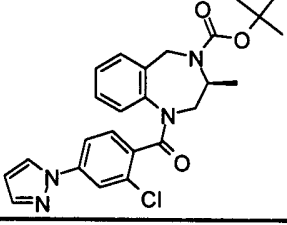
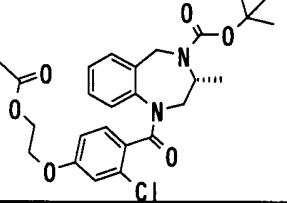
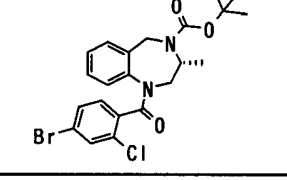
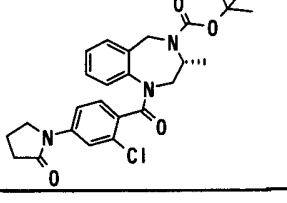
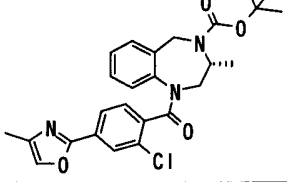
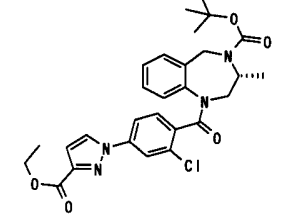
[0329] (参考例30-2~30-32)

対応するtert-ブチル=1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボナート誘導体を用い、参考例30-1と同様にして、以下の参考例30-2~30-32の化合物を得た。これらの構造式および物性値を表6~10に示した。

[0330] [表6]

Ref. No.	Strc	物性値
30-2		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.20-1.70 (12H, m), 2.80-5.35 (5H, m), 6.40-8.10 (10H, m).</p>
30-3		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.10-1.50 (12H, m), 2.90-3.25 (1H, m), 4.25-5.20 (4H, m), 6.45-7.60 (8H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 7.85-7.80 (1H, m).</p>
30-4		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.00-1.50 (12H, m), 2.85-3.30 (1H, m), 4.00-5.80 (4H, m), 6.40-7.60 (9H, m), 7.65-8.00 (2H, m).</p>
30-5		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.10-1.50 (12H, m), 2.25-2.65 (3H, m), 2.80-3.70 (1H, m), 4.00-5.50 (4H, m), 6.30-7.60 (8H, m), 7.65-7.80 (1H, m), 7.80-7.90 (1H, m).</p>
30-6		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.35-1.55 (12H, m), 2.80-4.10 (4H, m), 4.20-5.40 (4H, m), 6.40-8.00 (10H, m). MS(ESI, m/z) : 463(M+H)<sup>+</sup></p>
30-7		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.20-1.60 (12H, m), 2.90-3.80 (1H, m), 4.10-5.40 (4H, m), 6.50-8.00 (12H, m). MS(ESI, m/z) : 477(M+H)<sup>+</sup></p>

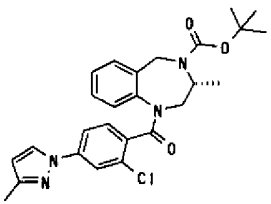
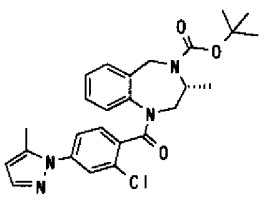
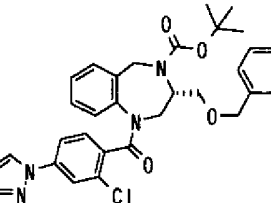
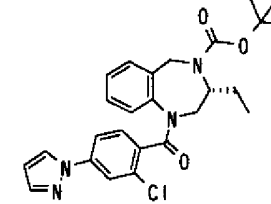
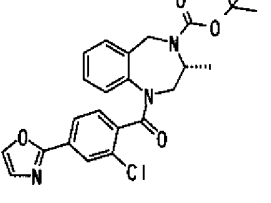
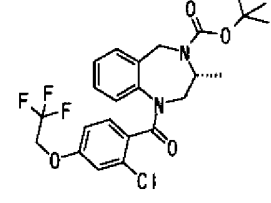
[0331] [表7]

Ref. No.	Strc	物性値
30-8		MS(ESI, m/z) : 485(M+H)+
30-9		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 1.10–1.65 (12H, m), 2.90–5.15 (5H, m), 6.40–8.00 (10H, m).
30-10		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 1.00–1.55 (12H, m), 2.05–2.15 (3H, m), 2.90–5.60 (9H, m), 6.20–7.60 (7H, m)
30-11		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 1.00-1.50 (12H, m), 2.80-5.30 (5H, m), 6.30-7.80 (7H, m)
30-12		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 1.00-1.60 (12H, m), 1.95-2.20 (2H, m), 2.30-2.65 (2H, m), 2.80-5.30 (7H, m), 6.30-8.20 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 484(M+H)+
30-13		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 0.80-1.60 (12H, m), 2.15-2.30 (3H, m), 2.80-5.50 (5H, m), 6.30-8.20 (8H, m) MS(ESI, m/z) : 482(M+H)+
30-14		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 1.00-1.60 (15H, m), 2.80-5.30 (7H, m), 6.40-8.20 (9H, m) MS(ESI, m/z) : 539(M+H)+

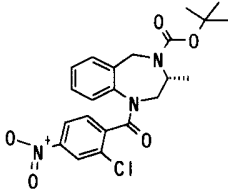
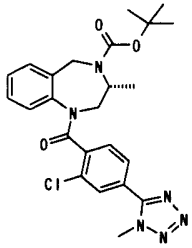
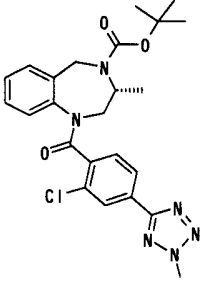
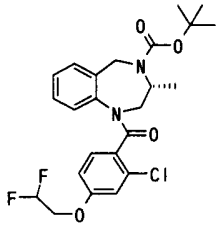
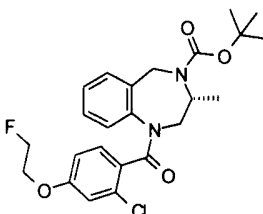
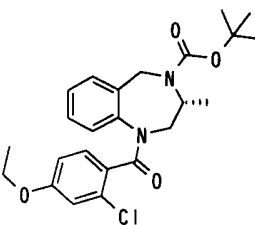
[0332] [表8]

Ref. No.	Strc	物性値
30-15		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.90-1.60 (12H, m), 2.80-3.30 (5H, m), 3.75-3.95 (4H, m), 4.10-5.30 (4H, m), 6.30-7.60 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 486(M+H) <sup>+</sup>
30-16		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.10-1.60 (12H, m), 2.30-2.45 (3H, m), 2.90-3.45 (1H, m), 4.15-5.30 (4H, m), 6.45-8.20 (8H, m) MS(ESI, m/z) : 482(M+H) <sup>+</sup>
30-17		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00-1.55 (12H, m), 2.80-5.30 (5H, m), 6.30-7.90 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 419(M+H) <sup>+</sup>
30-18		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.80-1.60 (12H, m), 2.80-5.40 (5H, m), 6.40-7.90 (8H, m) MS(ESI, m/z) : 401(M+H) <sup>+</sup>
30-19		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.90-1.60 (12H, m), 2.70-5.30 (7H, m), 6.20-7.80 (12H, m) MS(ESI, m/z) : 507(M+H) <sup>+</sup>
30-20		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00-1.60 (12H, m), 2.30-2.40 (3H, m), 2.70-5.30 (5H, m), 6.20-8.00 (8H, m) MS(ESI, m/z) : 499(M+H) <sup>+</sup>

[0333] [表9]

Ref. No.	Strc	物性値
30-21		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.60 (12H, m), 2.30-2.40 (3H, m), 2.90-5.30 (5H, m), 6.20-8.00 (9H, m)</p>
30-22		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.65 (12H, m), 2.30 (3H, s), 2.95-5.40 (5H, m), 6.15-8.00 (9H, m)  MS(ESI, m/z) :481(M+H)<sup>+</sup></p>
30-23		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.35-1.50 (9H, m), 3.00-5.35 (9H, m), 6.40-8.20 (15H, m)</p>
30-24		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.10 (3H, m), 1.43 (9H, s), 1.80-2.10 (3H, m), 3.00-5.40 (7H, m), 6.40-6.50 (1H, m), 6.55-8.10 (9H, m)</p>
30-25		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.95-1.70 (12H, m), 2.80-5.40 (5H, m), 6.35-8.30 (9H, m)</p>
30-26		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.60 (12H, m), 2.70-5.35 (7H, m), 6.20-7.70 (7H, m)</p>

[0334] [表10]

Ref. No.	Strc	物性値
30-27		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.85-1.60 (12H, m), 2.85-5.30 (5H, m), 6.45-8.40 (7H, m)</p>
30-28		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.00-1.70 (12H, m), 2.80-5.30 (8H, m), 6.45-7.95 (7H, m)</p>
30-29		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.95-1.65 (12H, m), 2.80-5.25 (8H, m), 6.50-8.30 (7H, m)</p>
30-30		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.95-1.60 (12H, m), 2.85-5.30 (7H, m), 5.85-7.70 (7H, m) MS(ESI, m/z) :481(M+H)<sup>+</sup></p>
30-31		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.80-1.60 (12H, m), 2.70-5.20 (9H, m), 6.25-7.70 (7H, m) MS(ESI, m/z) :463(M+H)<sup>+</sup></p>
30-32		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.60-1.80 (15H, m), 2.60-5.20 (7H, m), 6.40-7.40 (7H, m)</p>

## [0335] (参考例31-1)

2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルフェニル[(R)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-1-イル]メタン

tert-ブチル = (R)-1-(2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルベンゾイル)-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボキシレート(0.0314g)のトリフルオロ酢酸(1.0mL)-ジクロロメタン(1.0mL)溶液を室温下に1時間攪拌した。反応溶液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をアミノプロピルシリル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルフェニル[(R)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-1-イル]メタン(0.0225g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

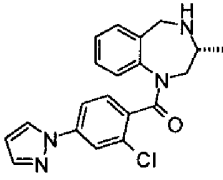
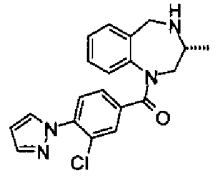
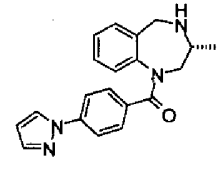
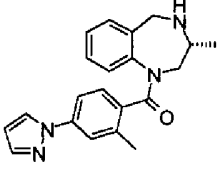
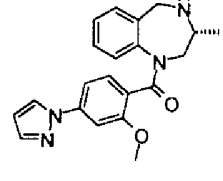
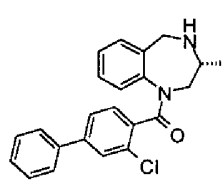
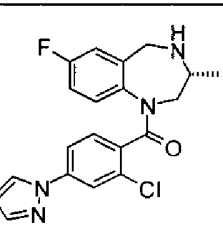
0.85-1.25 (3H, m), 1.90-2.00 (4H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 3.05-3.45 (6H, m), 3.85-4.30 (2H, m), 5.02 (1H, d, J=13.2Hz), 6.05-6.60 (2H, m), 6.65-7.40 (5H, m)

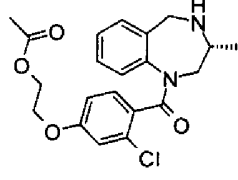
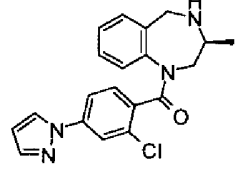
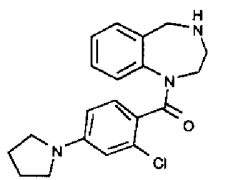
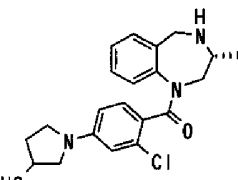
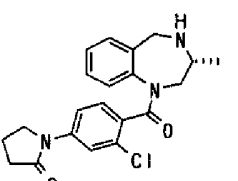
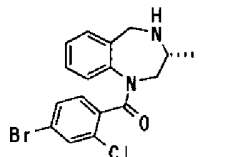
MS(ESI, m/z): 370(M+H)<sup>+</sup>

## [0336] (参考例31-2~31-38)

対応するアミン誘導体誘導体を用い、参考例31-1と同様にして、以下の参考例31-2~31-38の化合物を得た。これらの構造式および物性値を表11~16に示した。

## [0337] [表11]

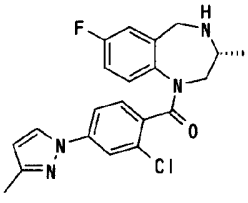
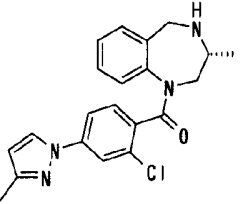
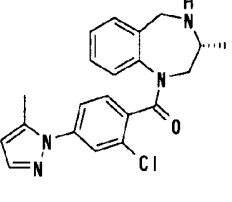
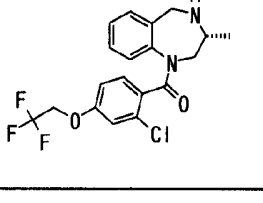
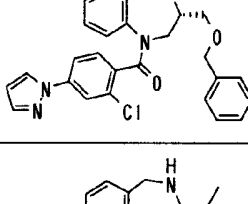
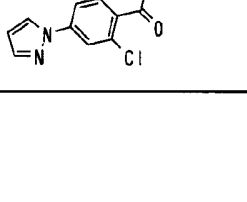
Ref. No.	Strc	物性値
31-2		MS(ESI, m/z) : 367(M+H)+
31-3		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm : 1.05-1.25 (3H, m), 2.45-2.65 (1H, m), 3.00-3.45 (1H, m), 3.85-4.25 (2H, m), 4.95-5.10 (1H, m), 6.40-7.95 (10H, m). MS(ESI, m/z) : 367(M+H)+
31-4		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm : 1.05-1.25 (3H, m), 2.40-2.65 (1H, m), 3.00-3.45 (1H, m), 3.95-4.30 (2H, m), 5.00-5.15 (1H, m), 6.40-6.55 (1H, m), 6.60-8.00 (10H, m). MS(ESI, m/z) : 333(M+H)+
31-5		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm : 0.80-1.30 (3H, m), 2.45-2.60 (4H, m), 3.25-3.45 (1H, m), 3.90-4.20 (2H, m), 4.95-5.10 (1H, m), 6.35-6.55 (1H, m), 6.60-8.00 (9H, m). MS(ESI, m/z) : 347(M+H)+
31-6		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm : 0.85-1.25 (3H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 3.20-3.80 (4H, m), 3.90-4.30 (2H, m), 4.98 (1H, dd, J=13.3, 2.1Hz), 6.40-8.00 (10H, m). MS(ESI, m/z) : 363(M+H)+
31-7		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm : 0.85-1.25 (3H, m), 2.50-2.65 (1H, m), 3.30-3.45 (1H, m), 3.90-4.30 (2H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 6.90-7.75 (12H, m). MS(ESI, m/z) : 377(M+H)+
31-8		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.20 (3H, d, J=6.5Hz), 2.54 (1H, dd, J=13.4, 10.5Hz), 3.30-3.45 (1H, m), 3.91 (1H, d, J=14.5Hz), 4.10-4.25 (1H, m), 4.94 (1H, dd, J=13.4, 1.9Hz), 6.40-8.05 (9H, m). MS(ESI, m/z) : 385(M+H)+

Ref. No.	Strc	物性値
31-9		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.85-1.25 (3H, m), 2.05-2.15 (3H, m), 2.45-5.00 (10H, m), 6.50-7.40 (7H, m).</p>
31-10		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.85-1.25 (3H, m), 2.50-5.00 (6H, m), 6.40-8.00 (10H, m).</p>
31-11		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.85-2.05 (4H, m), 2.50-3.70 (8H, m), 4.10-4.40 (2H, m), 5.00-5.25 (1H, m), 6.10-6.65 (2H, m), 6.80-7.60 (5H, m) MS(ESI, m/z) : 356(M+H)<sup>+</sup></p>
31-12		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.80-1.30 (3H, m), 1.95-2.20 (2H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 3.05-3.60 (5H, m), 3.80-4.25 (2H, m), 4.45-5.10 (2H, m), 6.05-7.60 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 386(M+H)<sup>+</sup></p>
31-13		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.80-1.25 (3H, m), 2.05-2.30 (2H, m), 2.45-3.00 (3H, m), 3.10-3.45 (1H, m), 3.55-4.30 (4H, m), 4.35-5.05 (1H, m), 6.70-8.00 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 384(M+H)<sup>+</sup></p>
31-14		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.80-1.25 (3H, m), 2.45-5.05 (5H, m), 6.60-7.80 (7H, m)</p>

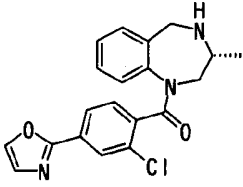
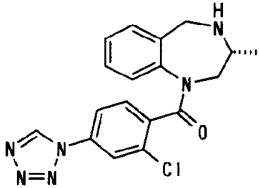
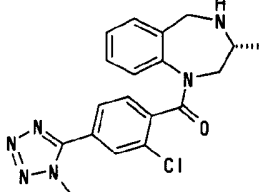
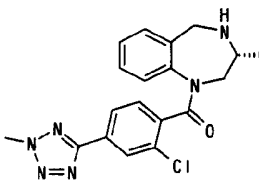
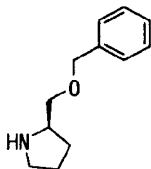
[0339] [表13]

Ref. No.	Strc	物性値
31-15		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.75-1.30 (3H, m), 2.15-2.30 (3H, m), 2.50-2.65 (1H, m), 3.30-3.45 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.15-4.30 (1H, m), 4.90-5.05 (1H, m), 6.70-8.20 (8H, m) MS(ESI, m/z) : 382(M+H) <sup>+</sup>
31-16		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.80-1.30 (3H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 3.30-3.75 (1H, m), 3.90-4.30 (2H, m), 4.70-4.85 (2H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 6.40-8.00 (9H, m) MS(ESI, m/z) : 397(M+H) <sup>+</sup>
31-17		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.85-1.25 (3H, m), 2.40-5.10 (13H, m), 6.45-7.60 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 386(M+H) <sup>+</sup>
31-18		MS(ESI, m/z) : 382(M+H) <sup>+</sup>
31-19		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.80-1.40 (3H, m), 2.40-5.20 (5H, m), 6.30-8.00 (10H, m) MS(ESI, m/z) : 367(M+H) <sup>+</sup>
31-20		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.80-1.40 (3H, m), 2.40-5.20 (5H, m), 6.70-8.00 (8H, m) MS(ESI, m/z) : 301(M+H) <sup>+</sup>
31-21		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.80-1.25 (3H, m), 2.40-3.00 (1H, m), 3.25-3.75 (1H, m), 3.85-4.25 (2H, m), 4.85-5.15 (3H, m), 6.55-7.60 (12H, m) MS(ESI, m/z) : 407(M+H) <sup>+</sup>

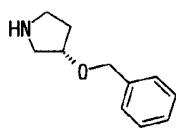
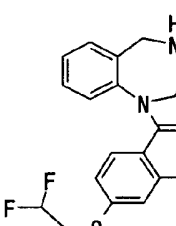
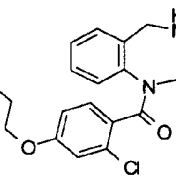
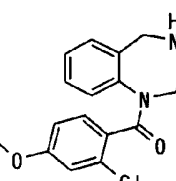
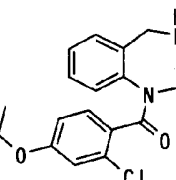
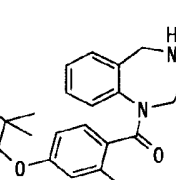
[0340] [表14]

Ref. No.	Strc	物性値
31-22		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.19 (3H, dd, J=6.5Hz), 2.30-2.40 (3H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.80-3.95 (1H, m), 3.90-4.25 (1H, m), 4.94 (1H, dd, J=13.4, 1.9Hz), 6.20-6.35 (1H, m), 6.60-6.70 (1H, m), 6.85-7.15 (3H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.70-7.90 (1H, m)
31-23		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.20-1.35 (3H, m), 2.30-2.40 (3H, m), 2.65-5.05 (5H, m), 6.20-7.90 (9H, m) MS(ESI, m/z) :381(M+H) <sup>+</sup>
31-24		MS(ESI, m/z) :381(M+H) <sup>+</sup>
31-25		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.85-1.25 (3H, m), 2.40-3.00 (1H, m), 3.10-3.40 (1H, m), 3.85-4.50 (4H, m), 4.85-5.15 (1H, m), 6.50-7.25 (7H, m)
31-26		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 2.75-5.50 (9H, m), 6.40-7.95 (15H, m)
31-27		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.08 (3H, t, J=7.6Hz), 1.20-1.55 (2H, m), 2.40-3.65 (2H, m), 3.95-4.25 (2H, m), 4.90-5.20 (1H, m), 6.40-6.60 (1H, m), 6.90-8.00 (9H, m)

[0341] [表15]

Ref. No.	Strc	物性値
31-28		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.80-1.30 (3H, m), 2.45-5.10 (5H, m), 6.60-8.25 (9H, m)</p>
31-29		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.21 (3H, d, J=6.6Hz), 2.50-2.65 (1H, m), 2.85-5.10 (4H, m), 6.90-8.00 (7H, m), 8.90-9.15 (1H, m) MS(ESI, m/z) : 369(M+H)<sup>+</sup></p>
31-30		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.21 (3H, d, J=6.6Hz), 2.45-2.70 (1H, m), 3.20-4.40 (6H, m), 4.85-5.05 (1H, m), 6.70-8.05 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 383(M+H)<sup>+</sup></p>
31-31		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.80-1.25 (3H, m), 2.50-2.65 (1H, m), 3.25-4.55 (6H, m), 4.90-5.05 (1H, m), 6.85-8.30 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 383(M+H)<sup>+</sup></p>
31-32		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.35-1.45 (1H, m), 1.65-1.85 (3H, m), 2.80-3.05 (2H, m), 3.25-3.50 (3H, m), 4.45-4.60 (2H, m), 7.00-7.60 (5H, m) MS(ESI, m/z) : 192(M+H)<sup>+</sup></p>

[0342] [表16]

Ref. No.	Strc	物性値
31-33		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.80-1.95 (1H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.45-3.20 (5H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.40-4.55 (2H, m), 7.20-7.40 (5H, m) MS(ESI, m/z) : 178(M+H) <sup>+</sup>
31-34		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.80-1.25 (3H, m), 2.53 (1H, dd, J=12.9, 10.7Hz), 3.25-3.40 (1H, m), 3.90-4.30 (4H, m), 4.90-5.05 (1H, m), 6.02 (1H, tt, J=54.9, 4.1Hz), 6.50-7.05 (5H, m), 7.08 (1H, dt, J=7.3, 1.3Hz), 7.18 (1H, dd, J=7.6, 1.3Hz)
31-35		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.80-1.25 (3H, m), 2.40-3.40 (2H, m), 3.85-5.05 (7H, m), 6.50-7.60 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 363(M+H) <sup>+</sup>
31-36		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.70-1.50 (6H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 3.25-3.40 (1H, m), 3.80-4.25 (4H, m), 4.90-5.05 (1H, m), 6.45-6.60 (1H, m), 6.70-7.40 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 345(M+H) <sup>+</sup>
31-37		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.75-1.40 (9H, m), 2.20-3.00 (1H, m), 3.25-3.45 (1H, m), 3.60-4.25 (2H, m), 4.35-4.65 (1H, m), 4.90-5.05 (1H, m), 6.40-6.60 (1H, m), 6.70-7.55 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 359(M+H) <sup>+</sup>
31-38		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.18 (3H, d, J=6.4Hz), 1.29 (6H, s), 1.95-2.15 (1H, br), 2.45-3.00 (1H, m), 3.15-3.40 (1H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 3.85-4.25 (2H, m), 4.90-5.05 (1H, m), 6.50-7.60 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 389(M+H) <sup>+</sup>

[0343] (参考例32-1)

2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルフェニル[(R)-3-メチル-2,3,4,5-テトラ

ヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-1-イル]メタノン

室温下、2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルフェニル[(R)-3-メチル-4-(4-ニトロベンゼンスルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-1-イル]メタノン(0.908g)および炭酸カリウム(1.13g)のアセトニトリル(20mL)懸濁液に1-ドデカンチオール(1.17mL)を加え、この懸濁液を5時間還流させた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-メタノール)で精製し、2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルフェニル[(R)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-1-イル]メタノン(0.439g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.85-1.25 (3H, m), 1.90-2.00 (4H, m), 2.40-2.85 (1H, m), 3.05-3.45 (6H, m), 3.85-4.30 (2H, m), 5.02 (1H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 6.05-7.55 (8H, m)

MS(ESI,  $m/z$ ): 370(M+H)<sup>+</sup>

[0344] (参考例32-2)

tert-ブチル=(R)-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボキシラート

対応するニトロスルホンアミド誘導体を用い、参考例32-1と同様にして、tert-ブチル=(R)-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボキシラートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.10-1.50 (12H, m), 3.05-3.50 (2H, m), 3.75-3.95 (1H, m), 4.25-4.75 (3H, m), 6.56 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.65-6.75 (1H, m), 6.95-7.15 (2H, m)

MS(ESI,  $m/z$ ): 263(M+H)<sup>+</sup>

[0345] (参考例33)

エチル=3-クロロビフェニル-4-カルボキシラート

アルゴンガス雰囲気下、エチル=4-ブロモ-3-クロロベンゾアート(400mg)、フェニルボロン酸(241mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(87.7mg)

、フッ化セシウム(1.38g)の1,4-ジオキサソール-エタノール-水(6.0-1.5-1.5 mL)溶液を外温100°Cにて13時間攪拌した。放冷後その反応混合物を減圧下濃縮した。残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分別した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン)にて精製し、エチル=3-クロロビフェニル-4-カルボキシラート(383mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.43 (3H, t, J=7.2Hz), 4.42 (2H, q, J=7.2Hz), 7.40-7.50 (3H, m), 7.53 (1H, dd, J=1.7, 8.1Hz), 7.55-7.65 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=1.7Hz), 7.92 (1H, d, J=8.1Hz)

[0346] (参考例34)

tert-ブチル=(R)-1-[2-クロロ-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ベンゾイル]-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボキシラート

室温下、tert-ブチル=(R)-1-(4-ブロモ-2-クロロベンゾイル)-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボキシラート(0.070g)、酢酸パラジウム(II)(1.6mg)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(6.8mg)、炭酸セシウム(0.0951g)のトルエン(2mL)懸濁液にDL-3-ピロリジノール(15.0μL)を加え、その懸濁液をアルゴン雰囲気下外温100°Cにて12時間攪拌した。放冷後その懸濁液をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、tert-ブチル=(R)-1-[2-クロロ-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ベンゾイル]-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボキシラート(51.1mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0.90-1.60 (12H, m), 1.80-2.20 (2H, m), 2.70-5.30 (10H, m), 5.90-7.70 (7H, m)

MS(ESI, m/z): 486(M+H) +

[0347] (参考例35)

メチル=2-クロロ-4-(3-エトキシカルボニルプロピルアミノ)ベンゾアート

室温下、メチル=4-アミノ-2-クロロベンゾアート(0.500g)とヨウ化ナトリウム(0.404g)のN,N-ジメチルホルムアミド(8.0mL)混合物に2,6-ルチジン(0.433g)、4-ブロモ酪酸エチル(0.578g)を順次加え、その溶液を外温80°Cにて14時間攪拌した。その溶液に水と酢酸エチルを室温にて加えた。有機層を分別した。有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、メチル=2-クロロ-4-(3-エトキシカルボニルプロピルアミノ)ベンゾアート(0.178g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.26 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.90-2.00 (2H, m), 2.43 (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.15-3.25 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.15 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.35-4.45 (1H, br), 6.44 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{Hz}$ ), 6.59 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ )

MS(ESI,  $m/z$ ): 300(M+H) +

[0348] (参考例36)

2-クロロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)安息香酸

室温下、メチル=2-クロロ-4-(3-エトキシカルボニルプロピルアミノ)ベンゾアート(0.178g)のエタノール(2.5mL)懸濁液に5mol/L水酸化ナトリウム水溶液(0.124mL)を加え、その溶液を外温85°Cにて14時間加熱還流した。室温攪拌下2mol/L塩酸(0.310mL)を加えた。その混合物を減圧下濃縮した。残渣をろ取り、水洗後、減圧下乾燥し、2-クロロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)安息香酸(0.0850g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm:

2.00-2.15 (2H, m), 2.54 (2H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 3.86 (2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,  $J=8.7, 2.2\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 12.00-14.00 (1H, br)

[0349] (参考例37)

2-クロロテレフタル酸 4-ベンジル 1-エチル

エチル=4-ブロモ-2-クロロベンゾアート(1.67g)、酢酸パラジウム(II)(0.142g)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(0.261g)、N,N-ジイソプロピルエ

チルアミン(2.42mL)、ベンジルアルコール(1.97mL)のジメチルスルホキシド(15 mL)混合物を一酸化炭素雰囲気下、外温100°Cにて9時間攪拌した。放冷後、その混合物に水と酢酸エチルを加えた。その混合物をセライトろ過した。ろ液中の有機層を分別し、その層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、2-クロロテレフタル酸 4-ベンジル 1-エチル(1.17g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.41 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.42 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.38 (2H, s), 7.30–7.50 (5H, m), 7.80–7.90 (1H, m), 7.98 (1H, dd,  $J=8.1, 1.6\text{Hz}$ ), 8.10–8.15 (1H, m)

MS(ESI,  $m/z$ ): 319(M+H) +

[0350] (参考例38-1)

2-クロロ-N-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)テレフタルアミド酸 エチル  
室温下、1-エチル=2-クロロテレフタラート(0.177g)、DL-2-アミノプロパノール(67.0 $\mu\text{L}$ )、ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.154g)のN,N-ジメチルホルムアミド(3.0mL)溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.193g)を加え、その溶液を室温にて4日間攪拌した。その溶液を水で希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を分別した。水層を酢酸エチルで抽出し、集めた有機層を飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル-メタノール)にて精製し、2-クロロ-N-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)テレフタルアミド酸 エチル(0.194g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

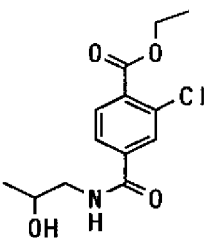
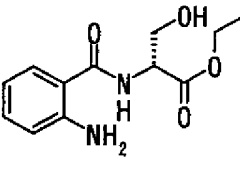
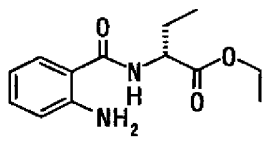
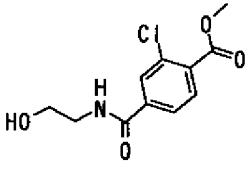
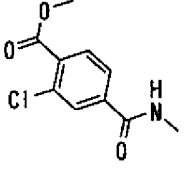
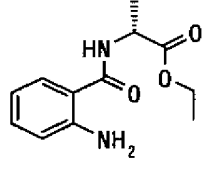
1.32 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.42 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.30–2.45 (1H, br), 3.60–3.90 (2H, m), 4.20–4.35 (1H, m), 4.42 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.30–6.45 (1H, br), 7.69 (1H, dd,  $J=8.1, 1.7\text{Hz}$ ), 7.80–7.90 (2H, m)

MS(ESI,  $m/z$ ): 286(M+H) +

[0351] (参考例38-2~38-7)

対応するカルボン酸誘導体とアミン誘導体を用い、参考例38-1と同様にして、以下の参考例38-2～38-7の化合物を得た。これらの構造式および物性値を表17に示した。

[0352] [表17]

Ref. No.	Strc	物性値
38-2		<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:            1.27 (3H, d, J=6.3Hz), 1.42 (3H, t, J=7.1Hz),            2.35-2.50 (1H, br), 3.20-3.35 (1H, m), 3.60-3.75            (1H, m), 3.95-4.10 (1H, m), 4.42 (2H, q,            J=7.1Hz), 6.65-6.85 (1H, br), 7.69 (1H, dd, J=8.1,            1.6Hz), 7.80-7.90 (2H, m)            MS(ESI, m/z) : 286(M+H)<sup>+</sup></p>
38-3		<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:            1.33 (3H, t, J=6.9Hz), 2.61 (1H, t, J=6.0Hz), 4.06            (2H, dd, J=6.0, 3.5Hz), 4.29 (2H, q, J=6.9Hz),            4.75-4.85 (1H, m), 5.52 (2H, brs), 6.65-6.75 (2H,            m), 7.02 (1H, d, J=6.3Hz), 7.20-7.30 (1H, m),            7.40-7.50 (1H, m)</p>
38-4		<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:            0.98 (3H, t, J=7.3Hz), 1.31 (3H, t, J=6.9Hz), 1.75-            1.90 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 4.20-4.30 (2H,            m), 4.70-4.75 (1H, m), 5.49 (2H, brs), 6.55-6.70            (3H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m)</p>
38-5		<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:            2.00-2.25 (1H, br), 3.60-3.70 (2H, m), 3.80-3.90            (2H, m), 3.96 (3H, s), 6.55-6.65 (1H, br), 7.70            (1H, dd, J=8.1, 1.7Hz), 7.85-7.95 (2H, m)</p>
38-6		<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:            3.03 (3H, d, J=5.0Hz), 3.95 (3H, s), 6.05-6.35            (1H, m), 7.67 (1H, dd, J=8.2, 1.6Hz), 7.84 (1H, d,            J=1.6Hz), 7.87 (1H, d, J=8.2Hz)</p>
38-7		<p><sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:            1.19 (3H, t, J=7.3Hz), 1.37 (3H, d, J=7.3Hz),            4.00-4.20 (2H, m), 4.30-4.45 (1H, m), 6.37 (2H,            brs), 6.45-6.55 (1H, m), 6.65-6.75 (1H, m), 7.10-            7.20 (1H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 8.40-8.55 (1H,            m)</p>

[0353] (参考例39)

2-クロロ-N-(1-メチル-2-オキシエチル)テレフタルアミド酸 エチル

室温下、2-クロロ-N-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)テレフタルアミド酸 エ

チル(0.194g)の塩化メチレン(2mL)溶液にDess-Martinペルヨージナン(0.433g)を加え、その懸濁液を同条件下30分間攪拌した。その混合物を塩化メチレンにて希釈した。生じた白色沈澱をセライトろ過により除去し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、2-クロロ-N-(1-メチル-2-オキソエチル)テレフタルアミド酸 エチル(0.154g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.42 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.53 (3H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.43 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.70-4.80 (1H, m), 6.80-6.95 (1H, br), 7.73 (1H, dd,  $J=8.1, 1.7\text{Hz}$ ), 7.85-7.95 (2H, m), 9.66 (1H, s)

[0354] (参考例40)

エチル=2-クロロ-4-(4-メチルオキサゾール-2-イル)ベンゾアート  
室温下、トリフェニルホスフィン(0.430g)とヘキサクロロエタン(0.386g)のアセトニトリル(3.0mL)溶液を5分間攪拌した。室温下、その溶液に2-クロロ-N-(1-メチル-2-オキソエチル)テレフタルアミド酸 エチル(0.154g)のアセトニトリル(1.0mL)溶液を加え、その溶液を10分間攪拌した。室温下、その溶液にピリジン(0.264mL)を加え、その溶液を30分間攪拌した。減圧下、その溶液を濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、エチル=2-クロロ-4-(4-メチルオキサゾール-2-イル)ベンゾアート(90.9mg)を得た。

MS(ESI,  $m/z$ ): 266(M+H) +

[0355] (参考例41)

ベンジル=4-アミノ-2-クロロベンゾアート  
ベンジル=2-クロロ-4-ニトロベンゾアート(4.34g)と塩化すず(II)二水和物(10.1g)のエタノール(100mL)混合物を1時間加熱還流した。放冷後、その混合物を減圧下濃縮した。残渣にエタノール(50mL)を加え、その混合物をさらに1時間加熱還流した。放冷後、その混合物を減圧下濃縮した。残渣をジクロロメタンにて希釈した。その後、水を加えた。減圧下、大部分のジクロロメタンを留去した。沈殿物をろ取

し、ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥し、ベンジル=4-アミノ-2-クロロベンゾアート (3.81g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

5.24 (2H, s), 5.80-6.60 (3H, m), 6.64 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.30-7.50 (5H, m), 7.69 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ )

[0356] (参考例42)

ベンジル=2-クロロ-4-ヒドラジノベンゾアート塩酸塩

氷冷下、ベンジル=4-アミノ-2-クロロベンゾアート(2.00g)の濃塩酸(10mL)懸濁液に水(1.0mL)と濃塩酸(1.0mL)を加えた。その混合物を室温にて5分間、外温 $-5^\circ\text{C}$ にて20分間攪拌した。内温を $0^\circ\text{C}$ 以下に保ちながら、その混合物に亜硝酸ナトリウム(0.554g)の水(3.0mL)混合物を滴下した。滴下後、その混合物を室温にて2.5時間攪拌した。氷冷後、内温を $4^\circ\text{C}$ 以下に保ちながら、その混合物に塩化すず(II)二水和物(6.90g)の濃塩酸(20mL)混合物を滴下した。滴下後、その混合物を室温にて2時間攪拌した。生じた沈殿物をろ取り、濃塩酸、ヘキサン、ジエチルエーテルにて順次洗浄後、減圧下乾燥し、ベンジル=2-クロロ-4-ヒドラジノベンゾアート塩酸塩(2.35g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm:

5.30 (2H, s), 6.96 (1H, dd,  $J=8.6, 1.8\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.30-7.55 (5H, m), 7.85 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 9.00-9.30 (1H, br), 10.00-11.50 (3H, br)

MS(ESI,  $m/z$ ): 277( $\text{M}+\text{H}-\text{Cl}$ ) +

[0357] (参考例43)

エチル=1-(4-ベンジルオキシカルボニル-3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

室温下、ベンジル=2-クロロ-4-ヒドラジノベンゾアート塩酸塩(0.752g)のエタノール(3.0mL)混合物に(E)-1,1,1-トリクロロ-4-エトキシブタ-3-エン-2-オン(0.435g)のエタノール(2.0mL)を加え、その混合物を終夜加熱還流した。放冷後、その混合物をセライトろ過し、そのろ液を減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)にて精

製し、エチル=1-(4-ベンジルオキシカルボニル-3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート(57.5mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.43 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.46 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.39 (2H, s), 7.03 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.30-7.50 (5H, m), 7.71 (1H, dd,  $J=8.6, 2.2\text{Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )

MS(ESI,  $m/z$ ): 385(M+H) +

[0358] 参考例44

2-クロロ-N-(2-オキソプロピル)テレフタルアミド酸 エチル

外温 $-78^\circ\text{C}$ にて、二塩化オキサリル(0.347g)の塩化メチレン(15mL)溶液にジメチルスルフィド(0.320g)を加え、その溶液を同温にて20分間攪拌した。2-クロロ-N-(2-ヒドロキシプロピル)テレフタルアミド酸 エチル(0.390g)の塩化メチレン(6mL)溶液を同温にて加え、その溶液を同温にて30分間攪拌した。トリエチルアミン(1.52mL)を同温にて加え、その混合物を室温にて10分間攪拌した。その溶液に水を加えた。有機層を分別した。水層を塩化メチレンにて抽出し、集めた有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)にて精製し、2-クロロ-N-(2-オキソプロピル)テレフタルアミド酸 エチル(0.366g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.42 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.30 (3H, s), 4.37 (1H, d,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 4.43 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.85-7.00 (1H, br), 7.72 (1H, dd,  $J=8.1, 1.7\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ )

MS(ESI,  $m/z$ ): 284(M+H) +

[0359] (参考例45)

エチル=2-クロロ-4-(5-メチルオキサゾール-2-イル)ベンゾアート

2-クロロ-N-(2-オキソプロピル)テレフタルアミド酸 エチル(0.366g)とオキシ塩化リン(0.593g)のトルエン(5.0mL)溶液を外温 $100^\circ\text{C}$ にて終夜攪拌した。放冷

後、その混合物に氷と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加えた。有機層を分別し、その層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し、エチル=2-クロロ-4-(5-メチルオキサゾール-2-イル)ベンゾアート(0.296g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.42 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.35-2.50 (3H, m), 4.42 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.85-6.95 (1H, m), 7.85-8.00 (3H, m), 8.05-8.15 (1H, m)

MS(ESI,  $m/z$ ): 266(M+H) +

[0360] (参考例46)

tert-ブチル=(R)-1-(2-クロロ-4-イミダゾール-1-イルベンゾイル)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキシラート

tert-ブチル=(R)-1-(2-クロロ-4-フルオロ-1-イルベンゾイル)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキシラート(80.0mg)、イミダゾール(15.6mg)、炭酸カリウム(39.6mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0mL)懸濁液を外温 $120^\circ\text{C}$ にて42時間攪拌した。室温にてその混合物に水を加えた。生じた沈殿物をろ取り、減圧下乾燥し、tert-ブチル=(R)-1-(2-クロロ-4-イミダゾール-1-イルベンゾイル)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキシラート(66.2mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.00-1.60 (12H, m), 2.90-3.90 (1H, m), 4.20-5.30 (4H, m), 6.30-7.90 (10H, m)

MS(ESI,  $m/z$ ): 467(M+H) +

[0361] (参考例47)

tert-ブチル=(R)-1-[2-クロロ-4-(3-ヒドロキシメチルピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキシラート

氷冷下、tert-ブチル=(R)-1-[4-(3-カルボキシピラゾール-1-イル)-2-

ークロロベンゾイル]ー3ーメチルー1, 2, 3, 5ーテトラヒドロベンゾ[e]ー1, 4ージアゼピンー4ーカルボキシラート(45. 0mg)とジイソプロピルエチルアミン(9. 4uL)のテトラヒドロフラン(0. 80mL)溶液にクロロギ酸イソブチル(6. 80mg)を加え、その混合物を室温にて1. 5時間攪拌した。氷冷攪拌下、テトラヒドロホウ酸リチウム(3. 90mg)を加え、その混合物を同条件下1時間攪拌した。氷冷攪拌下、テトラヒドロホウ酸リチウム(3. 90mg)を加え、その混合物を同条件下0. 5時間攪拌した。氷冷下、その混合物に塩化アンモニウム水溶液を加えた。さらに酢酸エチルを加え、その有機層を分別した。その層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサンー酢酸エチル)にて精製し、tert-ブチル=(R)-1-[2-クロロ-4-(3-ヒドロキシメチルピラゾール-1-イル)ベンゾイル-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキシラート(12. 3mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0.80-1.60 (12H, m), 2.01 (1H, t, J=5.8Hz), 2.90-5.30 (7H, m), 6.40-8.00 (9H, m)

MS(ESI, m/z): 497(M+H) +

[0362] (参考例48)

ベンジル=N-2-フルオロエチル-N-2-メトキシエチルカルバマート

室温下、アルゴンガス雰囲気下にてベンジル=2-メトキシエチルカルバマート(0. 200g)のN, N-ジメチルホルムアミド(2. 6mL)溶液に水素化ナトリウム(純度60%、27. 5mg)を加え、その混合物を同条件下10分間攪拌した。室温下、1-ブロモ-2-フルオロエタン(160uL)を加え、その混合物を外温90℃にて一晚攪拌した。放冷後、反応混合物に水を加え反応を停止した。酢酸エチルを加え、有機層を分別した。その有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサンー酢酸エチル)にて精製し、ベンジル=2-フルオロエチル-2-メトキシエチルカルバマート(74. 4mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

3.25-3.40 (3H, m), 3.45-3.75 (6H, m), 4.40-4.65 (2H, m), 5.15 (2H, s),

7.30-7.40 (5H, m)

MS(ESI, m/z) : 256(M+H) +

[0363] (参考例49)

tert-ブチル = (R)-1-(4-アミノ-2-クロロベンゾイル)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキシラート

水冷下、tert-ブチル = (R)-1-(2-クロロ-4-ニトロベンゾイル)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキシラート(100mg)の酢酸(1.14mL)溶液に亜鉛(147mg)を加え、続いて2mol/L塩酸(0.113mL)を滴下した。反応混合物を室温で1時間、外温50°Cで1時間攪拌した。室温攪拌下、反応混合物に酢酸エチル、28%アンモニア水(1.35mL)を加えた。分別した有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた粗生成物をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、tert-ブチル = (R)-1-(4-アミノ-2-クロロベンゾイル)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキシラート(55.8mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.05-1.60 (12H, m), 2.75-5.20 (7H, m), 6.15-7.50 (7H, m)

[0364] (参考例50)

tert-ブチル = (R)-1-(2-クロロ-4-テトラゾール-1-イルベンゾイル)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキシラート

室温下、tert-ブチル = (R)-1-(4-アミノ-2-クロロベンゾイル)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキシラート(50.0mg)、ジエトキシメトキシエタン(53.4mg)及びナトリウムアジド(9.40mg)の混合物に酢酸(0.15mL)を加え、反応混合物を外温80°Cにて5時間攪拌した。室温攪拌下、反応混合物に水(0.124mL)、濃塩酸(13μL)および25%亜硝酸ナトリウム水溶液(9μL)を順次加え、混合物を氷冷下1時間攪拌した。室温攪拌下、その混合物

に水及び酢酸エチルを加え、分別した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた粗生成物をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、tert-ブチル-(R)-1-(2-クロロ-4-テトラゾール-1-イルベンゾイル)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキシラート(43.7mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0.85-1.70 (12H, m), 2.90-5.25 (5H, m), 6.40-8.00 (7H, m), 8.90-9.10 (1H, m)

[0365] (参考例51)

メチル=2-クロロ-4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ベンゾアート  
氷冷下、2-クロロ-N-メチルテレフタルアミド酸 メチル(290mg)のトルエン(10 mL)懸濁液に五塩化リン(292mg)を加え、混合物を外温40°Cで2時間攪拌した。室温下、混合物にトリメチルシリルジアゾメタン(0.264mg)を加え、反応混合物を同温で終夜攪拌した。その後、さらに反応混合物を外温80°Cで4時間、室温で4日間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え有機層を分別した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた粗生成物をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、メチル=2-クロロ-4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ベンゾアート(94.0mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

3.99 (3H, s), 4.22 (3H, s), 7.73 (1H, dd, J=8.2, 1.6Hz), 7.89 (1H, d, J=1.6Hz), 8.02 (1H, d, J=8.2Hz)

[0366] (参考例52)

メチル=2-クロロ-4-シアノベンゾアート

氷冷下、2-クロロテレフタルアミド酸 メチル(123mg)及びトリエチルアミン(235mg)の塩化メチレン(2.0mL)懸濁液にトリフルオロ酢酸無水物(254mg)を加え、混合物を同温にて2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。

有機層を減圧下に濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、メチル=2-クロロ-4-シアノベンゾアート(109mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.97 (3H, s), 7.61 (1H, dd,  $J=8.2, 1.6\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ )

[0367] (参考例53)

メチル=2-クロロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンゾアート

室温下、メチル=2-クロロ-4-シアノベンゾアート(104mg)及びトリメチルアミン塩酸塩(55.9mg)のN-メチルピロリドン(2.0mL)溶液にナトリウムアジド(38.0mg)を加え、反応混合物を $130^\circ\text{C}$ にて7時間攪拌した。反応混合物を室温付近まで冷後、 $1\text{mol/L}$ 塩酸中に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、ろ液を減圧下に濃縮し、メチル=2-クロロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンゾアート(107mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm:

3.91 (3H, s), 7.95-8.25 (3H, m)

[0368] (参考例54)

メチル=2-クロロ-4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゾアート

室温下、メチル=2-クロロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンゾアート(99.0mg)及び炭酸カリウム(143mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.0mL)懸濁液にメチルヨウジド(118mg)を加え、反応混合物を $70^\circ\text{C}$ にて4時間攪拌した。反応混合物を室温付近まで冷後、水中に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、メチル=2-クロロ-4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゾアート(85.6mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.97 (3H, s), 4.43 (3H, s), 7.95 (1H, d, J=8.2Hz), 8.08 (1H, dd, J=8.2, 1.6Hz), 8.26 (1H, d, J=1.6Hz)

[0369] (参考例55)

(R)-1-ベンジル-3-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-2,5-ジオン

氷冷下、(R)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-2,5-ジオン(10.0g)及び炭酸カリウム(7.99g)のN,N-ジメチルホルムアミド(150mL)懸濁液にベンジルブロミド(9.89g)を加え、反応混合物を内温約80°Cで終夜攪拌した。反応混合物を室温付近まで冷却後、水冷攪拌下反応混合物に2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エタノール(2.76g)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物に酢酸エチル(200mL)、水(75mL)、テトラヒドロフラン(50mL)を加え室温で1時間攪拌した。生じた不溶物をろ去し、ろ液中の有機層を分別した。水層を酢酸エチルで再抽出した。有機層を合一し、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、ろ液を減圧下に濃縮し、(R)-1-ベンジル-3-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-2,5-ジオン(10.4g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.28 (3H, d, J=6.6Hz), 3.90-4.00 (1H, m), 4.97 (1H, d, J=16.1Hz), 5.33 (1H, d, J=16.1Hz), 7.05-7.35 (6H, m), 7.40-7.55 (2H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 8.60 (1H, d, J=5.7Hz)

[0370] (参考例56)

tert-ブチル=(S)-3-ベンジルオキシメチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボキシラート

室温下、tert-ブチル=(S)-3-ヒドロキシメチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボキシラート(79.1mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0mL)混合物に水素化ナトリウム(純度60%、14.8mg)を加えた。その懸濁液を同条件下10分間攪拌し、ベンジルブロミド(58.3mg)を加えた。その混合物を同条件下5時間攪拌し、その後水を加えて反応を停止し、次いで酢酸エチルを加

えて有機層を分別した。その有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、tert-ブチル(3S)-3-ベンジルオキシメチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボキシラート(48.3mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.30-1.45 (9H, m), 3.20-3.35 (1H, m), 3.50-3.95 (4H, m), 4.35-4.80 (4H, m), 6.50-6.60 (1H, m), 6.65-6.75 (1H, m), 6.90-7.10 (2H, m), 7.20-7.40 (5H, m)

[0371] (参考例57)

メチル=2-クロロ-4-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)ベンゾアート

室温攪拌下、2-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル)テレフタルアミド酸メチル(120mg)の塩化メチレン(2.0mL)溶液に塩化チオニル(66.5mg)を加えた。その混合物を同条件下、30分間攪拌し、その後減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、メチル=2-クロロ-4-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)ベンゾアート(70.0mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

3.95 (3H, s), 4.10 (2H, t, J=9.6Hz), 4.47 (2H, t, J=9.6Hz), 7.85-7.90 (2H, m), 8.00-8.10 (1H, m)

[0372] (参考例58)

メチル=2-クロロ-4-オキサゾール-2-イルベンゾアート

メチル=2-クロロ-4-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)ベンゾアート(181mg)、4,5-ジクロロ-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエン-1,2-ジカルボニトリル(189mg)のトルエン(35mL)混合物を16時間加熱還流した。放冷後減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、メチル=2-クロロ-4-オキサゾール-2-イルベンゾアート(18.3mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

3.96 (3H, s), 7.25–7.35 (1H, m), 7.75–7.80 (1H, m), 7.93 (1H, d, J=8.2Hz), 7.98 (1H, dd, J=8.2, 1.6Hz), 8.15 (1H, d, J=1.6Hz)

[0373] (参考例59-1)

4-ブロモ-2-クロロベンゾイル=クロリド

室温下、4-ブロモ-2-クロロ安息香酸(0.331g)の塩化メチレン(3.0mL)溶液に塩化チオニル(510 $\mu$ L)と触媒量のN-メチルピロリドンを加え、その混合物を40°Cにて0.5時間加熱還流し、さらに35°Cにて12時間攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、4-ブロモ-2-クロロベンゾイル=クロリド(355mg)を得た。

[0374] (参考例59-2)

2-クロロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンゾイル=クロリド

室温下、2-クロロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)安息香酸(83.7mg)の塩化メチレン(1.0mL)溶液に塩化チオニル(127 $\mu$ L)と触媒量のN-メチルピロリドンを加え、その混合物を同条件下4時間攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、2-クロロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンゾイル=クロリド(90.0mg)を得た。

[0375] (参考例59-3)

2-クロロ-4-(4-メチルオキサゾール-2-イル)ベンゾイル=クロリド

室温下、2-クロロ-4-(4-メチルオキサゾール-2-イル)安息香酸(81.3mg)の塩化メチレン(1.0mL)懸濁液に塩化チオニル(250 $\mu$ L)と触媒量のN-メチルピロリドンを加え、その懸濁液を32°Cで1時間攪拌した。室温下、さらに塩化チオニル(250 $\mu$ L)を加え、その懸濁液を32°Cにて終夜攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、2-クロロ-4-(4-メチルオキサゾール-2-イル)ベンゾイル=クロリド(87.0mg)を得た。

[0376] (参考例59-4)

2-クロロ-4-フルオロベンゾイル=クロリド

室温下、2-クロロ-4-フルオロ安息香酸(159mg)の塩化メチレン(2.0mL)混合物に塩化チオニル(332 $\mu$ L)と触媒量のN-メチルピロリドンを加え、その混合物を室温下1時間、38°Cにて1.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、2-クロロ-4-フ

ルオロベンゾイル＝クロリド(175mg)を得た。

[0377] (参考例59-5)

2-クロロベンゾイル＝クロリド

室温下、2-クロロ安息香酸(50.0mg)の塩化メチレン(1.0mL)混合物に塩化チオニル(116uL)と触媒量のN-メチルピロリドンを加え、その混合物を室温下1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、2-クロロベンゾイル＝クロリド(55.0mg)を得た。

[0378] (参考例59-6)

4-ベンジルオキシ-2-クロロベンゾイル＝クロリド

室温下、4-ベンジルオキシ-2-クロロ安息香酸(180mg)の塩化チオニル(1.48 mL)溶液に触媒量のN-メチルピロリドンを加え、その溶液を室温下1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、4-ベンジルオキシ-2-クロロベンゾイル＝クロリド(191mg)を得た。

[0379] (参考例59-7)

2-クロロ-4-オキサゾール-2-イルベンゾイル＝クロリド

室温下、2-クロロ-4-オキサゾール-2-イル安息香酸(31.4mg)の塩化チオニル(1.0mL)混合物に触媒量のN-メチルピロリドンを加え、その反応混合物を外温40°Cにて3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、2-クロロ-4-オキサゾール-2-イルベンゾイル＝クロリド(34.0mg)を得た。

[0380] (参考例59-8)

2-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゾイル＝クロリド

室温下、2-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸(757mg)の塩化チオニル(2.0mL)混合物に触媒量のN-メチルピロリドンを加え、その反応混合物を外温40°Cにて3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、2-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゾイル＝クロリド(810mg)を得た。

[0381] (参考例59-9)

2-クロロ-4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ベンゾイル＝クロリド

氷冷下、2-クロロ-4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)安息香酸(55.0mg)の塩化メチレン(1.0mL)懸濁液に塩化チオニル(131mg)及びN-メチル

ピロリドン(5.00uL)を加え、混合物を室温にて20分間攪拌した。室温にて塩化チオニル(131mg)を加え、更に混合物を外温40℃にて3時間攪拌した。その混合物を減圧下に濃縮し、2-クロロ-4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ベンゾイル=クロリド(58.0mg)を得た。

[0382] (参考例59-10)

2-クロロ-4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゾイル=クロリド  
氷冷下、2-クロロ-4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸(61.0mg)の塩化メチレン(1.0mL)懸濁液に塩化チオニル(290mg)及びN-メチルピロリドン(15.0uL)を加え、混合物を外温40℃にて3時間攪拌した。その混合物を減圧下に濃縮し、2-クロロ-4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゾイル=クロリド(64.0mg)を得た。

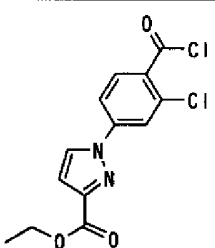
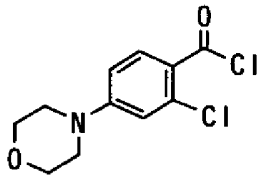
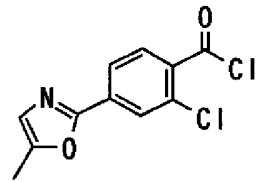
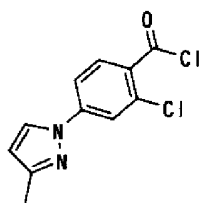
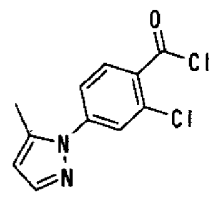
[0383] (参考例59-11)

2-クロロ-4-(2-フルオロエトキシ)ベンゾイル=クロリド  
2-クロロ-4-(2-フルオロエトキシ)安息香酸(500mg)と触媒量のN-メチルピロリドンの塩化チオニル(2.0mL)を外温40℃にて1時間攪拌した。減圧下その混合物を濃縮し、2-クロロ-4-(2-フルオロエトキシ)ベンゾイル=クロリド(0.54g)を得た。

[0384] (参考例59-12~16)

対応する安息香酸誘導体を用い、参考例59-1と同様にして、以下の参考例59-12~59-16の化合物を得た。これらの構造式および物性値を表18に示した。

[0385] [表18]

Ref. No.	Strc	物性値
59-12		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 4.34 (2H, q, J=7.1Hz), 7.07 (1H, d, J=2.6Hz), 7.95-8.05 (2H, m), 8.10-8.15 (1H, m), 8.82 (1H, d, J=2.6Hz)
59-13		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 3.20-3.30 (4H, m), 3.65-3.75 (4H, m), 6.93 (1H, dd, J=8.9, 2.4Hz), 6.98 (1H, d, J=2.4Hz), 7.77 (1H, d, J=8.9Hz)
59-14		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 2.35-2.45 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.90-8.00 (3H, m)
59-15		1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 2.39 (3H, s), 6.30-6.40 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 7.85-7.95 (2H, m), 8.20-8.30 (1H, m)
59-16		1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 2.49 (3H, s), 6.25-6.30 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J=8.6, 2.1Hz), 7.60-7.70 (1H, m), 7.76 (1H, d, J=2.1Hz), 8.26 (1H, d, J=8.6Hz)

[0386] (参考例60-1)

1-エチル=2-クロロテレフタレート

Arガス雰囲気下、2-クロロテレフタル酸 4-ベンジル 1-エチル(251mg)のテトラヒドロフラン(5.0mL)溶液に室温にてパラジウム-炭素(10%、56%含水、50.3mg)を加え、その混合物を水素ガス雰囲気下、室温にて2時間攪拌した。室温にて

パラジウム-炭素(10%、56%含水、50.3mg)を加え、その混合物を水素ガス雰囲気下、室温にて1時間攪拌した。その混合物をセライトろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、1-エチル-2-クロロテレフタレート(177mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.42 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.42 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.38 (2H, s), 7.87 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, s)

[0387] (参考例60-2~60-8)

対応するN-ベンジルアミン誘導体、ベンジルエステル酸誘導体、ベンジルエーテル誘導体を用い、参考例60-1と同様にして、以下の参考例60-2~60-8の化合物を得た。なお、参考例60-7、8については、トシル酸を添加し、対応する脱ベンジル体をトシル酸塩として得た。これらの構造式および物性値を表19に示した。

[0388] [表19]

Ref. No.	Strc	物性値
60-2		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 4.34 (2H, q, J=7.1Hz), 7.07 (1H, d, J=2.6Hz), 7.95-8.05 (2H, m), 8.10-8.15 (1H, m), 8.81 (1H, d, J=2.6Hz), 13.40-13.75 (1H, br) MS(ESI, m/z) : 295(M+H)+
60-3		1H-NMR (CD3OD) δ ppm: 2.75-2.95 (4H, m), 3.35 (3H, s), 3.45-3.55 (2H, m), 4.40-4.50 (2H, m),
60-4		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 4.91 (2H, q, J=8.8Hz), 7.12 (1H, dd, J=8.8, 2.6Hz), 7.29 (1H, d, J=2.6Hz), 7.85 (1H, d, J=8.8Hz), 13.17 (1H, brs) MS(ESI, m/z) : 255(M+H)+
60-5		1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.10-1.50 (12H, m), 3.05-3.45 (2H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 4.25-4.75 (3H, m), 6.50-6.60 (1H, m), 6.65-6.75 (1H, m), 6.90-7.15 (2H, m)
60-6		1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 0.90-1.60 (12H, m), 2.80-3.70 (1H, m), 4.10-8.50 (11H, m) MS(ESI, m/z) : 415(M-H)-
60-7		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 1.12 (3H, t, J=6.3Hz), 2.29 (3H, s), 3.00-3.45 (4H, m), 3.50-3.65 (1H, m), 3.80-3.95 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.40-7.55 (2H, m), 8.59 (1H, brs), 8.85 (1H, brs)
60-8		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 1.12 (3H, t, J=6.3Hz), 2.29 (3H, s), 3.00-3.45 (4H, m), 3.50-3.65 (1H, m), 3.80-3.95 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.40-7.55 (2H, m), 8.59 (1H, brs), 8.85 (1H, brs)

[0389] (参考例61-1)

(R)-2,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e]-1,4-ジアゼ

ピン-3-イルメチル=アセタート

エチル=(R)-2-(2-アミノベンゾイルアミノ)-3-ヒドロキシプロピオナート(1.01g)の酢酸(20mL)溶液を13時間加熱還流した。放冷後、その混合物を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルに懸濁させた。沈殿物をろ去した。そのろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-エタノール)にて精製し、(R)-2,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-3-イルメチル=アセタート(303mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

2.00 (3H, s), 3.95-4.05 (1H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=7.9Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 8.60-8.75 (1H, m), 10.51 (1H, brs)

[0390] (参考例61-2)

(R)-3-エチルー3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-2,5-ジオン

対応する化合物を用い、参考例61-1と同様にして、(R)-3-エチルー3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-2,5-ジオンを得た

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0.90 (3H, t, J=7.6Hz), 1.50-1.65 (1H, m), 1.70-1.85 (1H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.74 (1H, dd, J=7.9, 1.6Hz), 8.44 (1H, d, J=6.0Hz), 10.36 (1H, brs)

MS(ESI, m/z):205(M+H)<sup>+</sup>

[0391] (参考例61-3)

(R)-3-メチルー3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-2,5-ジオン

対応する化合物を用い、参考例61-1と同様にして、(R)-3-メチルー3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-2,5-ジオンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.23 (3H, d, J=6.9Hz), 3.75-3.85 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=8.1Hz), 7.74 (1H, d, J=7.8

Hz), 8.38 (1H, d, J=4.9Hz), 10.33 (1H, brs)

[0392] (参考例62-1)

(R)-3-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン  
氷冷下、(R)-3-エチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-  
2,5-ジオン(300mg)と水素化リチウムアルミニウム(149mg)の混合物に1,2-ジ  
メトキシエタン(8.0mL)を加え、その混合物を7時間加熱還流した。放冷後、反応混  
合物に水(0.149mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0.149mL)、水(0.447mL  
)を順次加えた。その混合物をろ過し、そのろ液を減圧下濃縮した。残渣をアミノプロ  
ピリル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-ヘキサン)にて  
精製し、(R)-3-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e]-1,4-ジ  
アゼピン(110mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0.99 (3H, t, J=7.6Hz), 1.35-1.50 (2H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 3.  
30-3.45 (1H, m), 3.80-4.05 (2H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

[0393] (参考例62-2)

(R)-1-ベンジル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e]-1,4-  
ジアゼピン

対応するアミド誘導体を用い、参考例62-1と同様にして、(R)-1-ベンジル-3-  
メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e]-1,4-ジアゼピンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0.90 (3H, d, J=6.6Hz), 2.46 (1H, dd, J=13.9, 9.1Hz), 2.90-3.00 (1H, m), 3.11 (1H,  
dd, J=13.9, 2.8Hz), 3.98 (1H, d, J=14.5Hz), 4.04 (1H, d, J=14.5Hz), 4.22 (1H, d, J=  
14.2Hz), 4.54 (1H, d, J=14.2Hz), 6.85-7.00 (2H, m), 7.10-7.45 (7H, m)

[0394] (参考例63)

tert-ブチル=2-クロロ-4-フルオロベンゾアート

室温下、硫酸マグネシウム(4.81g)の塩化メチレン(40mL)懸濁液に濃硫酸(0.  
981g)を加えた。その混合物を室温下15分間攪拌した。2-クロロ-4-フルオロ安  
息香酸(1.75g)と2-メチルプロパン-2-オール(3.71g)を加えた。室温下その

混合物を15時間攪拌した。その混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、次いで酢酸エチルを加え、有機層を分別した。その有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-ヘキサン)にて精製し、tert-ブチル=2-クロロ-4-フルオロベンゾアート(1.98g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.60 (9H, s), 6.95-7.05 (1H, m), 7.16 (1H, dd,  $J=8.5, 2.5\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, dd,  $J=8.7, 6.1\text{Hz}$ )

[0395] (参考例64-1)

tert-ブチル=2-クロロ-4-(2,2-ジフルオロエトキシ)ベンゾアート

氷冷下、水素化ナトリウム(純度60%、251mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(9.0 mL)懸濁液に2,2-ジフルオロエタノール(833mg)を加え、その混合物を氷冷下10分間攪拌した。氷冷下、tert-ブチル=2-クロロ-4-フルオロベンゾアート(1.12g)を加え、その混合物を室温にて3時間攪拌した。その混合物に2mol/L塩酸を加え、反応を停止し、次いで酢酸エチルを加え有機層を分別した。その有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-ヘキサン)にて精製しtert-ブチル=2-クロロ-4-(2,2-ジフルオロエトキシ)ベンゾアート(1.03g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.50-1.65 (9H, m), 4.05-4.35 (2H, m), 5.90-6.20 (1H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m)

[0396] (参考例64-2)

2-フルオロエチル=2-クロロ-4-(2-フルオロエトキシ)ベンゾアート

対応する4-フルオロ安息香酸エステル誘導体とアルコール誘導体を用い、参考例64-1と同様にして、2-フルオロエチル=2-クロロ-4-(2-フルオロエトキシ)ベンゾアートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

4.20–4.35 (2H, m), 4.50–4.60 (2H, m), 4.65–4.85 (4H, m), 6.87 (1H, dd, J=2.5, 8.8 Hz), 7.02 (2H, d, J=8.8Hz), 7.95 (1H, d, J=8.8Hz)

MS(ESI, m/z) :265(M+H)<sup>+</sup>

[0397] (参考例64–3)

エチル=2-クロロ-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンゾアート

対応する4-フルオロ安息香酸エステル誘導体とアルコール誘導体を用い、参考例64–1と同様にして、エチル=2-クロロ-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンゾアートを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.40 (3H, t, J=7.1Hz), 4.39 (2H, q, J=7.9Hz), 4.38 (2H, q, J=7.1Hz), 6.88 (1H, dd, J=8.7, 2.6Hz), 7.03 (1H, d, J=2.6Hz), 7.90 (1H, d, J=8.7Hz)

MS(ESI, m/z) :283(M+H)<sup>+</sup>

[0398] (参考例65)

2-クロロ-4-(2, 2-ジフルオロエトキシ)ベンゾイル=クロリド

室温下、tert-ブチル=2-クロロ-4-(2, 2-ジフルオロエトキシ)ベンゾアート(985mg)の塩化チオニル(1.0mL)溶液にN-メチルピロリドン(5.00uL)を加えた。その混合物を外温40°Cにて2時間攪拌した。室温下、水(10.0uL)を加えた。その混合物を外温50°Cにて4時間攪拌した。その混合物にトルエンを加え、溶媒を共沸除去し、2-クロロ-4-(2, 2-ジフルオロエトキシ)ベンゾイル=クロリド(850mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

4.27 (2H, dt, J=12.6, 4.1Hz), 6.11 (1H, tt, J=4.1, 54.9Hz), 6.94 (1H, dd, J=8.8, 2.5 Hz), 7.05 (1H, d, J=2.5Hz), 8.22 (1H, d, J=8.8Hz)

[0399] (参考例66–1)

tert-ブチル=(R)-1-(2-クロロ-4-エトキシベンゾイル)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキシラート

氷冷攪拌下、tert-ブチル=(R)-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシベンゾイル)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキシ

ラート(70.0mg)、エチルヨージド(39.3mg)、炭酸カリウム(46.4mg)、N,N-ジメチルホルムアミド(0.50mL)の混合物を外温60℃で終夜攪拌した。冷後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%炭酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過した。濾液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、tert-ブチル=(R)-1-(2-クロロ-4-エトキシベンゾイル)-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボキシラート(54.6mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

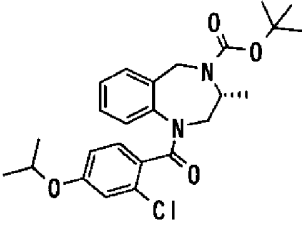
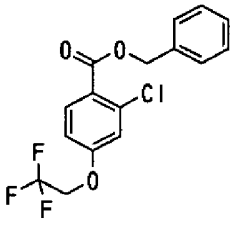
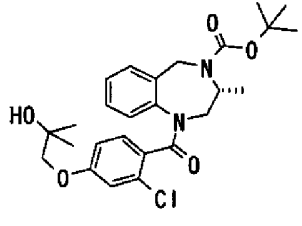
0.70-1.70 (15H, m), 2.80-3.80 (1H, m), 3.85-4.10 (2H, m), 4.15-5.25 (4H, m), 6.30-7.70 (7H, m)

MS(ESI, m/z): 487(M+Na)<sup>+</sup>

[0400] (参考例66-2~66-4)

対応するフェノール誘導体とハロゲン化アルキル誘導体を用い、参考例66-1と同様にして、以下の参考例66-2~66-4の化合物を得た。なお、参考例66-3ではハロゲン化アルキルの代わりに2,2,2-トリフルオロエチル=トルエン-4-スルホナートを、66-4では2,2-ジメチルオキシランを用いた。これらの構造式および物性値を表20に示した。

[0401] [表20]

Ref. No.	Struc	物性値
66-2		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.95-1.60 (18H, m), 2.70-3.80 (1H, m), 4.15-5.20 (5H, m), 6.20-7.80 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 481(M+Na) <sup>+</sup>
66-3		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 4.39 (2H, q, J=8.2Hz), 5.36 (2H, s), 6.87 (1H, dd, J=8.9, 2.6Hz), 7.03 (1H, d, J=2.6Hz), 7.30-7.50 (5H, m), 7.94 (1H, d, J=8.9Hz) MS(ESI, m/z) : 345(M+H) <sup>+</sup>
66-4		1H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.19 (6H, s), 1.28 (3H, d, J=6.8Hz), 1.40 (9H, s), 3.50-4.90 (8H, m), 6.70-7.35 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 489(M+H) <sup>+</sup>

## [0402] (参考例67)

室温下、DL-オルニチン塩酸塩(100mg)のアセトニトリル(2.5mL)溶液にヘキサメチルジシラザン(1.25mL)を加えた。その混合物をアルゴンガス雰囲気下で47時間加熱還流した。その混合物をアルゴンガス雰囲気下で一夜室温にて攪拌した。その混合物を冷メタノールに注ぎ、その混合物を減圧下濃縮した。残渣にクロロホルムを加え、その混合物をセライトろ過した。ろ液を集め、減圧下濃縮し、3-アミノピペリジン-2-オン(42.0mg)を得た。

MS(ESI, m/z) : 115(M+H)<sup>+</sup>

## [0403] (参考例68)

tert-ブチル=(2-エトキシエチル)エチルカルバマート

氷冷下、水素化ナトリウム(95.2mg、純度60%)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.0mL)懸濁液に、tert-ブチル=(2-エトキシエチル)カルバマート(300mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(3.0mL)溶液を滴下し、その混合物を室温にて1時間攪

拌した。氷冷下、ヨウ化エチル(371mg)を加え、その混合物を室温にて1時間攪拌した。その混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、ろ液を減圧下に濃縮し、tert-ブチル=(2-エトキシエチル)エチルカルバマート(328mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

0.95-1.30 (6H, m), 1.35-1.45 (9H, m), 3.10-3.50 (8H, m)

[0404] (参考例69)

(2-エトキシエチル)エチアミン塩酸塩

氷冷下、tert-ブチル=(2-エトキシエチル)エチルカルバマート(120mg)のエタノール(1.2mL)溶液に38wt%塩酸-エタノール(1.20mL)を加え、反応混合物を室温にて終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、酢酸エチルを加えて固体を析出させた。固体をろ取し、酢酸エチル/ヘキサン=1/1混合溶媒にて洗浄し、(2-エトキシエチル)エチアミン塩酸塩(41.0mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.15 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.19 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.85-3.15 (4H, m), 3.49 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.55-3.65 (2H, m), 8.76 (2H, brs)

[0405] (実施例1-1)

エチル={[(R)-1-(2-クロロ-4-ピラゾール-1-イルベンゾイル)-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボニル]アミノ}アセタート

氷冷下、2-クロロ-4-ピラゾール-1-イルフェニル[(R)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-1-イル]メタノン(0.0600g)のテトラヒドロフラン(0.80mL)溶液にエチル=イソシアナトアセタート(0.0280mL)を加え、室温下に1時間攪拌した。反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、エチル={[(R)-1-(2-クロロ-4-ピラゾール-1-イルベンゾイル)-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボニル]アミノ}アセタート(0.0855g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.20–1.65 (6H, m), 2.90–5.40 (9H, m), 6.40–8.05 (10H, m)

MS(ESI, m/z) : 496(M+H)<sup>+</sup>

[0406] (実施例1-2)

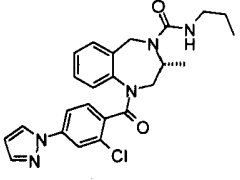
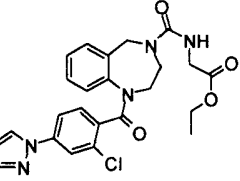
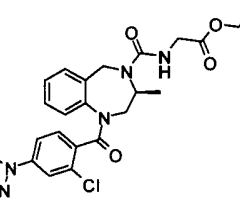
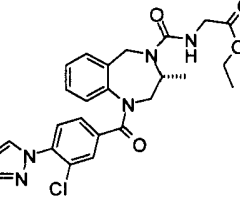
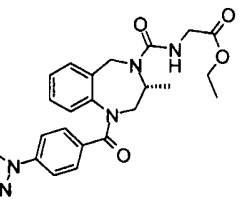
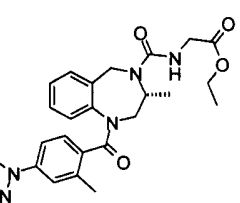
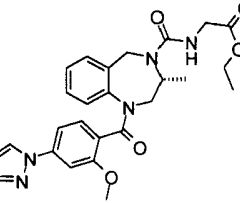
2-〔3-クロロ-4-〔(R)-3-メチル-4-プロピルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-1-カルボニル〕フェノキシ〕エチル=アセタート

室温下、2-〔3-クロロ-4-〔(R)-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-1-カルボニル〕フェノキシ〕エチル=アセタート(0.0300g)およびジクロロメタン(0.80mL)に1-イソシアナトプロパン(0.0115g)を加え、この混合物を室温下に15時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた残渣をアミノプロピルシリル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)で精製し、2-〔3-クロロ-4-〔(R)-3-メチル-4-プロピルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-1-カルボニル〕フェノキシ〕エチル=アセタート(0.0395g)を得た。

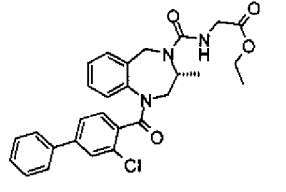
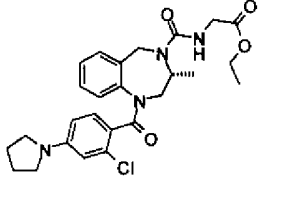
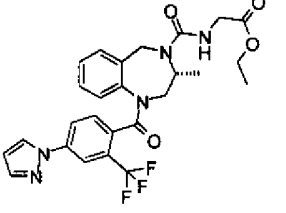
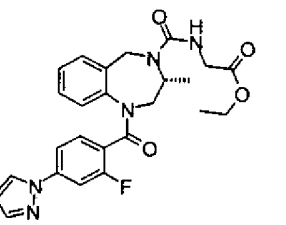
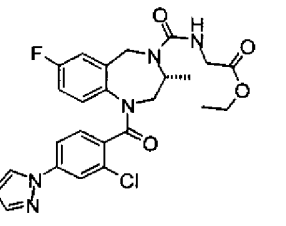
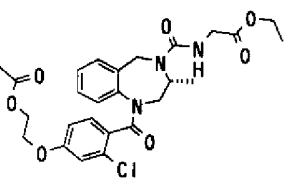
[0407] (実施例1-3~1-53)

対応する2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン誘導体と、イソシアナート誘導体を用い、実施例1-1と同様にして、以下の実施例1-3~1-53の化合物を得た。これらの構造式および物性値を表21~28に示した。

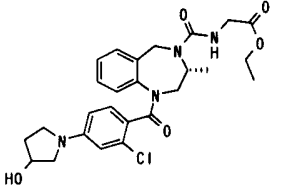
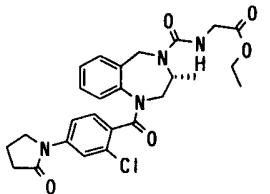
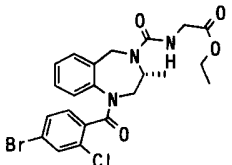
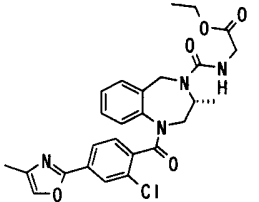
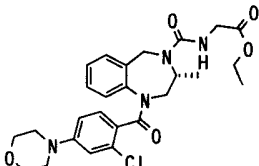
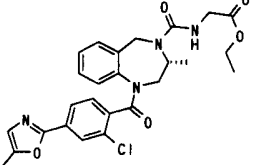
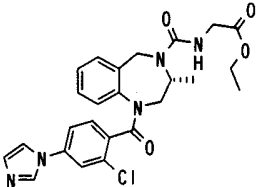
[0408] [表21]

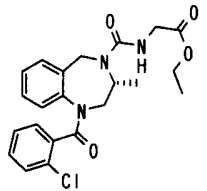
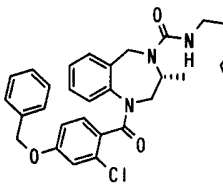
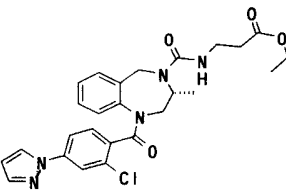
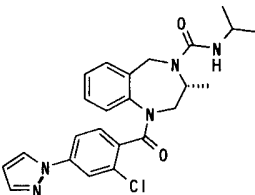
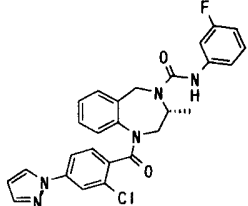
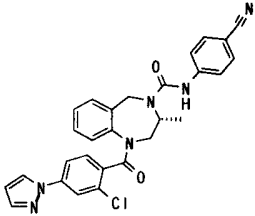
No.	Strc	物性値
Ex. 1-3		MS(ESI, m/z) : 452(M+H)+
Ex. 1-4		MS(ESI, m/z) : 482(M+H)+
Ex. 1-5		MS(ESI, m/z) : 496(M+H)+
Ex. 1-6		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.15-1.60 (6H, m), 2.95-5.30 (9H, m), 6.40-8.00 (10H, m).  MS(ESI, m/z) : 496(M+H)+</p>
Ex. 1-7		<p>1H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.10-1.60 (6H, m), 2.90-5.70 (9H, m), 6.40-7.90 (11H, m).  MS(ESI, m/z) : 461(M+)+</p>
Ex. 1-8		MS(ESI, m/z) : 476(M+)+
Ex. 1-9		MS(ESI, m/z) : 492(M+H)+

[0409] [表22]

No.	Strc	物性値
Ex. 1-10		MS(ESI, m/z) : 506(M+H)+
Ex. 1-11		MS(ESI, m/z) : 499(M+H)+
Ex. 1-12		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.15-1.65 (6H, m), 2.95-3.35 (1H, m), 3.60-5.35 (8H, m), 6.40-8.30 (10H, m).
Ex. 1-13		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.20-1.60 (6H, m), 2.90-3.30 (1H, m), 3.65-5.25 (8H, m), 6.40-7.95 (10H, m). MS(ESI, m/z) : 480(M+H)+
Ex. 1-14		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.15-1.65 (6H, m), 2.90-5.35 (9H, m), 6.40-8.10 (9H, m). MS(ESI, m/z) : 514(M+H)+
Ex. 1-15		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.85-1.65 (6H, m), 1.80-2.20 (3H, m), 2.85-5.40 (14H, m), 6.20-7.80 (7H, m)

[0410] [表23]

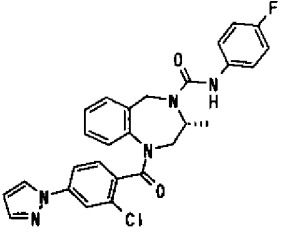
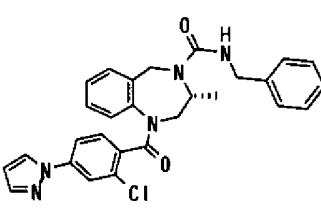
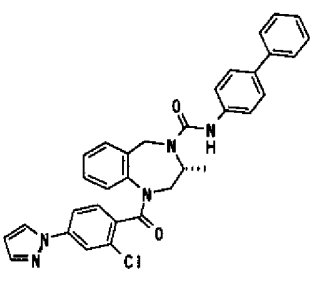
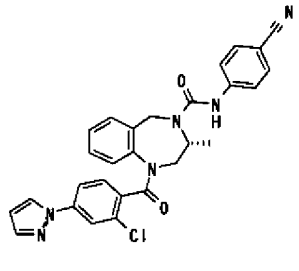
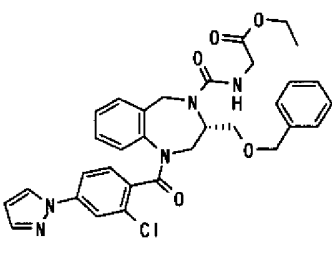
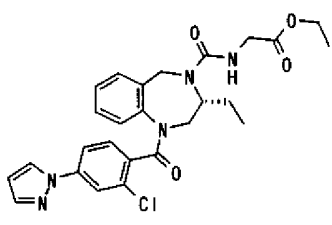
No.	Struc	物性値
Ex. 1-16		MS(ESI, m/z) : 515(M+H) <sup>+</sup>
Ex. 1-17		MS(ESI, m/z) : 513(M+H) <sup>+</sup>
Ex. 1-18		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00-1.60 (6H, m), 2.80-5.40 (9H, m), 6.30-7.80 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 508(M+H) <sup>+</sup>
Ex. 1-19		MS(ESI, m/z) : 511(M+H) <sup>+</sup>
Ex. 1-20		MS(ESI, m/z) : 515(M+H) <sup>+</sup>
Ex. 1-21		MS(ESI, m/z) : 511(M+H) <sup>+</sup>
Ex. 1-22		MS(ESI, m/z) : 496(M+H) <sup>+</sup>

No.	Strc	物性値
Ex. 1-23		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.80-1.80 (6H, m), 2.80-5.50 (9H, m), 6.40-8.00 (8H, m)  MS(ESI, m/z) : 430(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 1-24		<p>MS(ESI, m/z) : 508(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 1-25		<p>MS(ESI, m/z) : 510(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 1-26		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.90-1.60 (9H, m), 2.70-5.50 (6H, m), 6.40-8.00 (10H, m)  MS(ESI, m/z) : 452(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 1-27		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.05-1.80 (3H, m), 2.80-5.60 (5H, m), 6.40-8.00 (14H, m)  MS(ESI, m/z) : 504(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 1-28		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.05-1.80 (3H, m), 2.80-5.60 (5H, m), 6.20-8.20 (14H, m)</p>

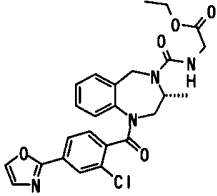
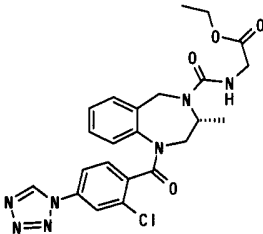
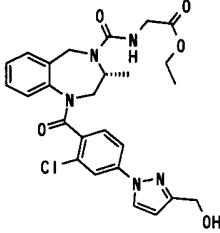
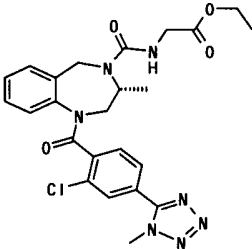
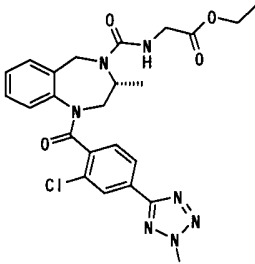
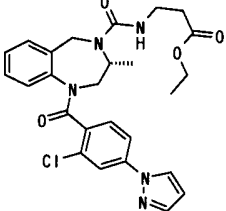
[0412] [表25]

No.	Strc	物性値
Ex. 1-29		<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.00-1.70 (3H, m), 2.80-5.50 (7H, m), 6.40-8.20 (14H, m) MS(ESI, m/z) :518(M+H)+</p>
Ex. 1-30		<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.00-1.70 (3H, m), 2.80-5.50 (8H, m), 6.20-8.20 (14H, m) MS(ESI, m/z) :516(M+H)+</p>
Ex. 1-31		<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.00-1.65 (6H, m), 2.30-2.40 (3H, m), 2.95-5.40 (9H, m), 6.20-8.00 (8H, m)</p>
Ex. 1-32		<p>MS(ESI, m/z) :510(M+H)+</p>
Ex. 1-33		<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.00-1.60 (6H, m), 2.30 (3H, s), 2.90-5.30 (9H, m), 6.10-8.00 (9H, m) MS(ESI, m/z) :510(M+H)+</p>
Ex. 1-34		<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.00-1.65 (6H, m), 2.80-5.50 (11H, m), 6.40-7.80 (7H, m) MS(ESI, m/z) :528(M+H)+</p>

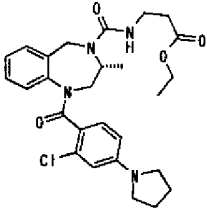
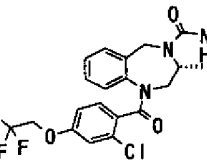
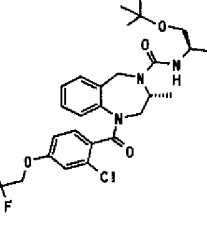
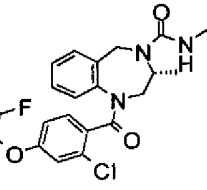
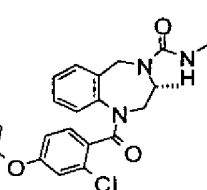
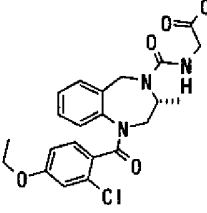
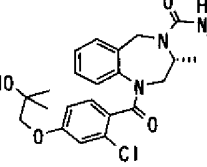
[0413] [表26]

No.	Strc	物性値
Ex. 1-35		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.05-1.75 (3H, m), 2.75-5.65 (5H, m), 6.15-7.50 (7H, m)  MS(ESI, m/z) :504(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 1-36		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.65 (3H, m), 2.95-5.35 (7H, m), 6.40-8.15 (15H, m)  MS(ESI, m/z) :500(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 1-37		<p>1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:  1.20-1.55 (3H, m), 2.95-3.60 (1H, m), 4.45-5.35 (4H, m), 6.45-8.90 (19H, m)  MS(ESI, m/z) :562(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 1-38		<p>1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:  1.20-1.55 (3H, m), 2.90-3.60 (1H, m), 4.10-5.35 (4H, m), 6.50-9.50 (14H, m)  MS(ESI, m/z) :511(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 1-39		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.20-1.30 (3H, m), 3.00-5.20 (13H, m), 5.35-6.15 (1H, m), 6.40-8.00 (15H, m)</p>
Ex. 1-40		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.05-1.20 (3H, m), 1.20-1.30 (3H, m), 1.60-1.80 (1H, m), 1.90-2.10 (1H, m), 3.00-5.50 (9H, m), 6.45-8.00 (10H, m)  MS(ESI, m/z) :510(M+H)<sup>+</sup></p>

[0414] [表27]

No.	Strc	物性値
Ex. 1-41		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.00-1.70 (6H, m), 2.70-5.40 (9H, m), 6.20-8.20 (9H, m)</p>
Ex. 1-42		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.05-1.70 (6H, m), 2.95-5.25 (9H, m), 6.20-8.30 (7H, m), 8.90-9.15 (1H, m) MS(ESI, m/z) : 498(M+H)+</p>
Ex. 1-43		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.75-1.70 (6H, m), 1.90-2.10 (1H, m), 2.95-5.45 (11H, m), 6.40-8.10 (9H, m) MS(ESI, m/z) : 526(M+H)+</p>
Ex. 1-44		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.00-1.85 (6H, m), 2.85-5.45 (12H, m), 6.30-8.15 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 512(M+H)+</p>
Ex. 1-45		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.00-1.70 (6H, m), 2.80-5.25 (12H, m), 6.50-8.30 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 512(M+H)+</p>
Ex. 1-46		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.00-1.60 (6H, m), 2.40-2.60 (2H, m), 2.80-5.70 (10H, m), 6.40-8.00 (10H, m) MS(ESI, m/z) : 510(M+H)+</p>

[0415] [表28]

No.	Strc	物性値
Ex. 1-47		<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.60 (6H, m), 1.90-2.05 (4H, m), 2.40-2.55 (2H, m), 2.70-5.50 (13H, m), 6.00-7.50 (7H, m)</p>
Ex. 1-48		<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.70-1.60 (8H, m), 2.80-5.40 (9H, m), 6.30-7.50 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 484(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 1-49		<p><sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:  0.90-1.45 (12H, m), 2.70-5.05 (13H, m), 6.20-7.60 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 600(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 1-50		<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.60 (6H, m), 2.90-5.40 (11H, m), 6.03 (1H, tt, J=54.9, 4.1Hz), 6.20-7.70 (7H, m)</p>
Ex. 1-51		<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.60 (6H, m), 2.80-5.60 (13H, m), 6.35-7.75 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 492(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 1-52		<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.80-1.70 (9H, m), 2.60-5.30 (11H, m), 6.40-7.20 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 474(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 1-53		<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.75 (12H, m), 2.00-2.20 (1H, m), 2.70-5.30 (11H, m), 6.30-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 518(M+H)<sup>+</sup></p>

## [0416] (実施例2)

N-メチル-N-プロピル-(R)-1-(2-クロロ-4-ピラゾール-1-イルベンゾイル)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキサミド

氷冷下、N-プロピル-(R)-1-(2-クロロ-4-ピラゾール-1-イルベンゾイル)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキサミド(0.0200g)のテトラヒドロフラン(0.20mL)溶液に水素化ナトリウム(油性約60%:0.0035g)を加え、室温下に1時間攪拌した。氷冷下、反応混合物にヨードメタン(0.0055mL)を加え、室温下に18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、N-メチル-N-プロピル-(R)-1-(2-クロロ-4-ピラゾール-1-イルベンゾイル)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキサミド(0.0151g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.70-0.95 (3H, m), 1.20-1.70 (5H, m), 2.70-2.90 (3H, m), 2.95-3.30 (3H, m), 4.05-5.10 (4H, m), 6.40-6.55 (1H, m), 6.55-8.00 (9H, m)

MS(ESI, m/z) : 466(M+H)<sup>+</sup>

## [0417] (実施例3-1)

{[(R)-1-(2-クロロ-4-ピラゾール-1-イルベンゾイル)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボニル]アミノ}酢酸

室温下、エチル={[(R)-1-(2-クロロ-4-ピラゾール-1-イルベンゾイル)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボニル]アミノ}アセタート(0.0200g)のエタノール(0.20mL)溶液に5mol/L水酸化ナトリウム水溶液(0.0177mL)を加え、室温下に24時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に1mol/L塩酸(0.100mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧

下に濃縮し、{[(R)-1-(2-クロロ-4-ピラゾール-1-イルベンゾイル)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボニル]アミノ}酢酸(0.0156g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

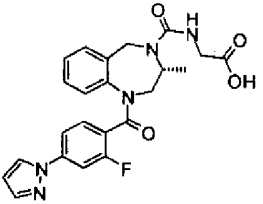
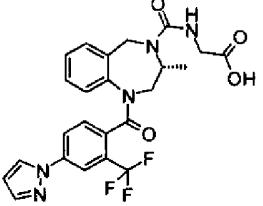
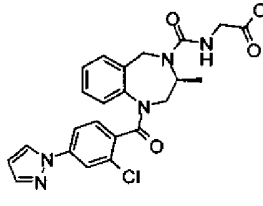
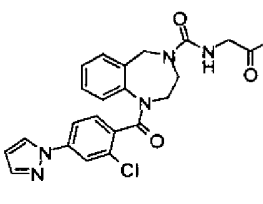
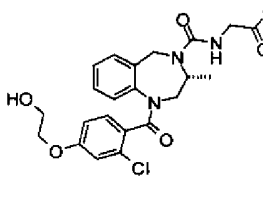
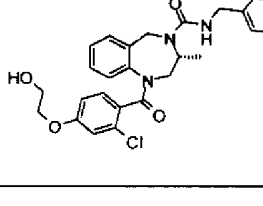
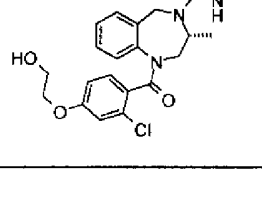
1.10-1.85 (3H, m), 2.85-3.40 (1H, m), 3.50-4.00 (2H, m), 4.20-6.10 (6H, m), 6.35-8.05 (10H, m)

MS(ESI, m/z) : 468(M+H)<sup>+</sup>

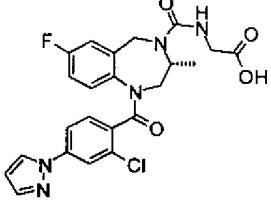
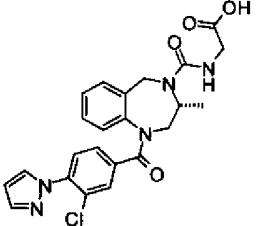
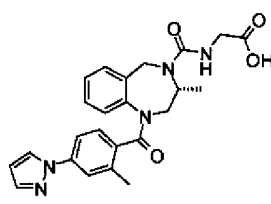
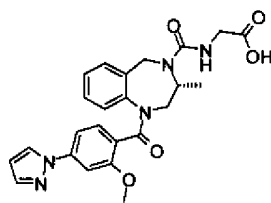
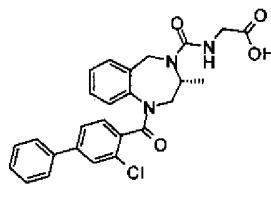
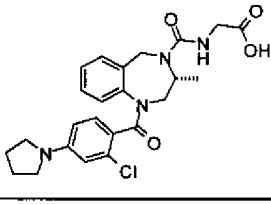
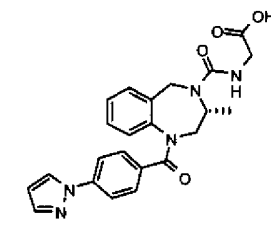
[0418] (実施例3-2~3-53)

対応するエステル誘導体を用い、実施例3-1と同様にして、以下の実施例3-2~3-53の化合物を得た。これらの構造式および物性値を表29~36に示した。

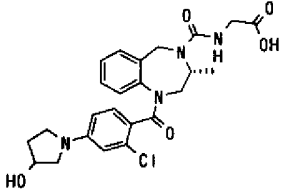
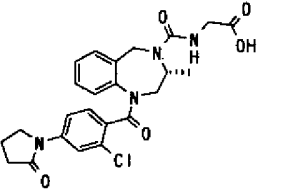
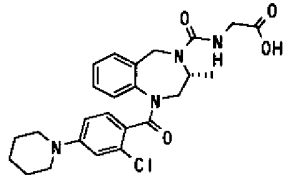
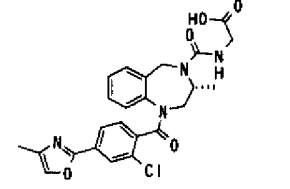
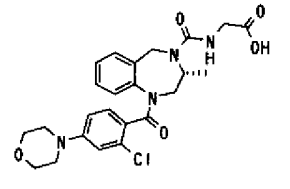
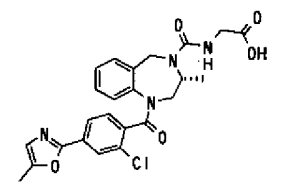
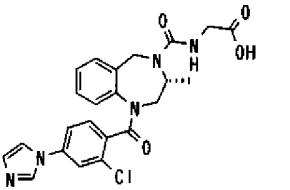
[0419] [表29]

No.	Strc	物性値
Ex. 3-2		MS(ESI, m/z) : 452(M+H)+
Ex. 3-3		MS(ESI, m/z) : 502(M+H)+
Ex. 3-4		MS(ESI, m/z) : 468(M+H)+
Ex. 3-5		MS(ESI, m/z) : 454(M+H)+
Ex. 3-6		MS(ESI, m/z) : 462(M+H)+
Ex. 3-7		MS(ESI, m/z) : 494(M+H)+
Ex. 3-8		MS(ESI, m/z) : 446(M+H)+

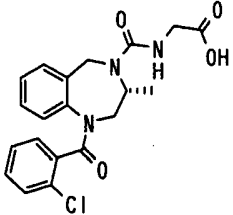
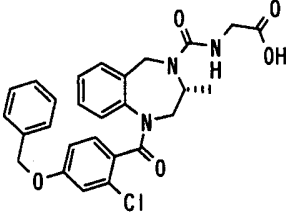
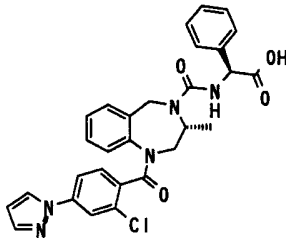
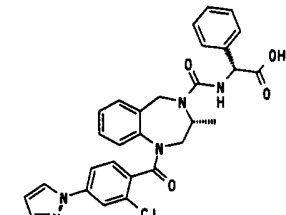
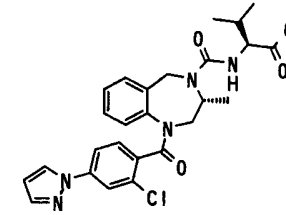
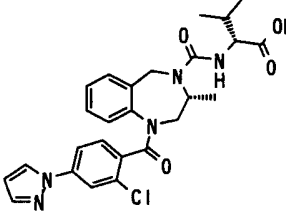
[0420] [表30]

No.	Strc	物性値
Ex. 3-9		MS(ESI, m/z) : 486(M+H)+
Ex. 3-10		MS(ESI, m/z) : 468(M+H)+
Ex. 3-11		MS(ESI, m/z) : 448(M+H)+
Ex. 3-12		MS(ESI, m/z) : 464(M+H)+
Ex. 3-13		MS(ESI, m/z) : 478(M+H)+
Ex. 3-14		MS(ESI, m/z) : 471(M+H)+
Ex. 3-15		MS(ESI, m/z) : 434(M+H)+

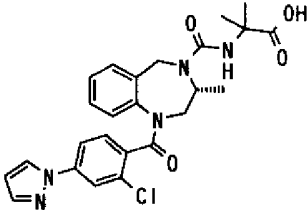
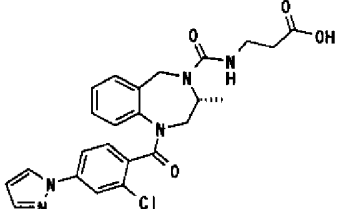
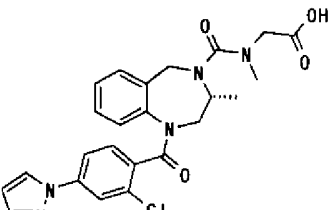
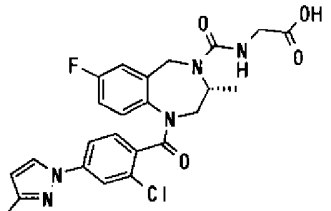
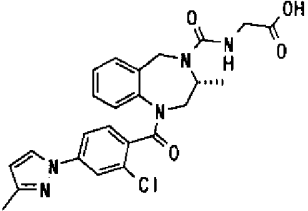
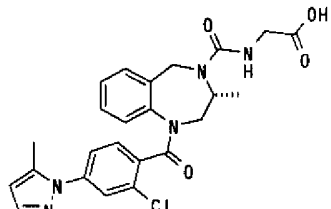
[0421] [表31]

No.	Strc	物性値
Ex. 3-16		MS(ESI, m/z) : 487(M+H) <sup>+</sup>
Ex. 3-17		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.80-1.40 (5H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.40-2.70 (2H, m), 2.80-5.70 (7H, m), 6.30-8.00 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 485(M+H) <sup>+</sup>
Ex. 3-18		MS(ESI, m/z) : 485(M+H) <sup>+</sup>
Ex. 3-19		MS(ESI, m/z) : 483(M+H) <sup>+</sup>
Ex. 3-20		MS(ESI, m/z) : 487(M+H) <sup>+</sup>
Ex. 3-21		MS(ESI, m/z) : 483(M+H) <sup>+</sup>
Ex. 3-22		MS(ESI, m/z) : 468(M+H) <sup>+</sup>

[0422] [表32]

No.	Strc	物性値
Ex. 3-23		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.80-1.60 (3H, m), 2.80-6.40 (7H, m),  6.40-8.00 (8H, m)  MS(ESI, m/z) : 402(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 3-24		<p>MS(ESI, m/z) : 536(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 3-25		<p>MS(ESI, m/z) : 544(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 3-26		<p>MS(ESI, m/z) : 544(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 3-27		<p>MS(ESI, m/z) : 510(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 3-28		<p>MS(ESI, m/z) : 510(M+H)<sup>+</sup></p>

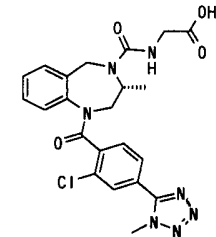
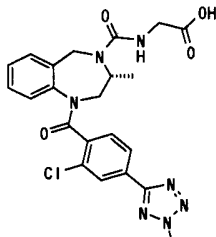
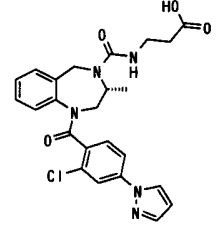
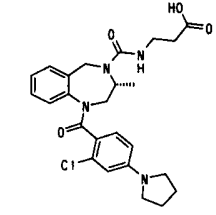
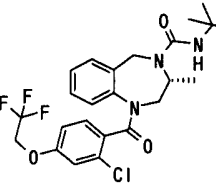
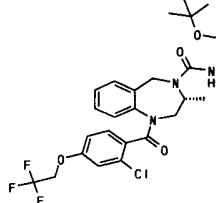
[0423] [表33]

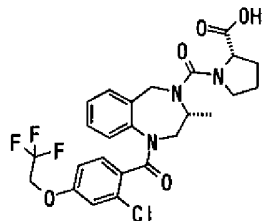
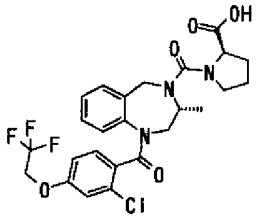
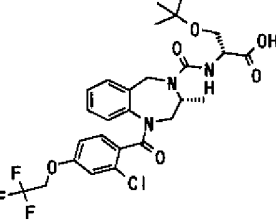
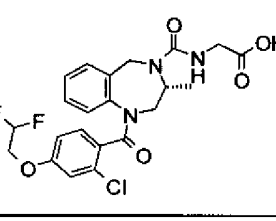
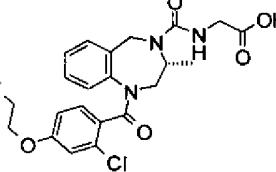
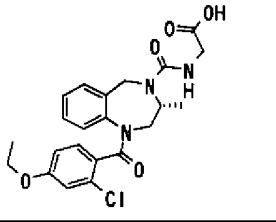
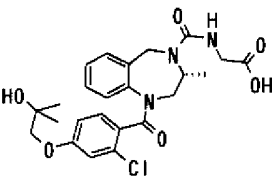
No.	Strc	物性値
Ex. 3-29		MS(ESI, m/z) :496(M+H)+
Ex. 3-30		MS(ESI, m/z) :482(M+H)+
Ex. 3-31		MS(ESI, m/z) :482(M+H)+
Ex. 3-32		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 1.10-1.45 (3H, m), 2.24 (3H, s), 2.80-5.25 (7H, m), 6.30-8.50 (8H, m), 12.20-12.50 (1H, m)
Ex. 3-33		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 1.10-1.50 (3H, m), 2.23 (3H, s), 2.80-5.20 (7H, m), 6.30-8.45 (9H, m), 12.20-12.50 (1H, m) MS(ESI, m/z) :482(M+H)+
Ex. 3-34		MS(ESI, m/z) :482(M+H)+

[0424] [表34]

No.	Strc	物性値
Ex. 3-35		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00-1.60 (3H, m), 2.50-6.20 (10H, m), 6.30-7.80 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 500(M+H) <sup>+</sup>
Ex. 3-36		MS(ESI, m/z) : 574(M+H) <sup>+</sup>
Ex. 3-37		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.05-1.15 (3H, m), 1.60-2.15 (2H, m), 2.90-5.60 (7H, m), 6.40-8.00 (10H, m) MS(ESI, m/z) : 482(M+H) <sup>+</sup>
Ex. 3-38		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.25-1.65 (6H, m), 2.95-5.50 (6H, m), 6.40-8.00 (10H, m) MS(ESI, m/z) : 482(M+H) <sup>+</sup>
Ex. 3-39		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00-1.60 (3H, m), 2.95-8.20 (17H, m)
Ex. 3-40		1H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.10-1.45 (3H, m), 3.20-5.20 (9H, m), 6.45-8.00 (8H, m), 8.40-8.50 (1H, m), 12.25-12.45 (1H, m) MS(ESI, m/z) : 498(M+H) <sup>+</sup>

[0425] [表35]

No.	Strc	物性値
Ex. 3-41		MS(ESI, m/z) : 482(M-H)-
Ex. 3-42		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00-1.65 (3H, m), 2.90-5.55 (10H, m), 6.50-8.30 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 484(M+H)+
Ex. 3-43		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.80-1.60 (3H, m), 2.35-2.65 (2H, m), 2.80-5.90 (8H, m), 6.40-8.05 (10H, m) MS(ESI, m/z) : 482(M+H)+
Ex. 3-44		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.90-1.60 (3H, m), 1.85-2.05 (4H, m), 2.40-2.55 (2H, m), 3.00-6.00 (12H, m), 6.00-7.70 (7H, m)
Ex. 3-45		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.90-1.80 (9H, m), 2.80-5.80 (7H, m), 6.20-8.00 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 528(M+H)+
Ex. 3-46		1H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 0.80-1.45 (12H, m), 2.70-5.05 (10H, m), 6.0-7.60 (7H, m), 12.00-13.00 (1H, br) MS(ESI, m/z) : 586(M+H)+

No.	Strc	物性値
Ex. 3-47		<p>1H-NMR (DMSO-d6) <math>\delta</math> ppm: 0.80-2.40 (7H, m), 2.90-5.00 (10H, m), 6.40-7.60 (7H, m), 12.00-12.50 (1H, br) MS(ESI, m/z) : 540 (M+H)+</p>
Ex. 3-48		<p>1H-NMR (DMSO-d6) <math>\delta</math> ppm: 0.80-2.40 (7H, m), 2.70-5.00 (10H, m), 6.40-7.60 (7H, m), 12.00-12.50 (1H, br) MS(ESI, m/z) : 540(M+H)+</p>
Ex. 3-49		<p>1H-NMR (DMSO-d6) <math>\delta</math> ppm: 0.80-1.50 (12H, m), 2.70-5.00 (10H, m), 6.00-7.80 (7H, m), 12.00-13.50 (1H, m) MS(ESI, m/z) : 586(M+H)+</p>
Ex. 3-50		<p>1H-NMR (CDCl3) <math>\delta</math> ppm: 1.00-1.60 (3H, m), 2.90-5.60 (9H, m), 5.65-6.20 (2H, m), 6.30-7.70 (7H, m)</p>
Ex. 3-51		<p>1H-NMR (DMSO-d6) <math>\delta</math> ppm: 0.90-1.45 (3H, m), 2.70-5.00 (11H, m), 6.35-7.80 (8H, m), 12.15-12.45 (1H, m)</p>
Ex. 3-52		<p>1H-NMR (DMSO-d6) <math>\delta</math> ppm: 0.80-1.50 (6H, m), 2.60-5.10 (9H, m), 6.40-7.70 (7H, m), 12.10-12.60 (1H, m) MS(ESI, m/z) : 446(M+H)+</p>
Ex. 3-53		<p>MS(ESI, m/z) : 490(M+H)+</p>

## [0427] (実施例4)

N-(2-ヒドロキシエチル)-(R)-1-(2-クロロ-4-ピラゾール-1-イルベンゾイル)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキサミド

氷冷下、{[(R)-1-(2-クロロ-4-ピラゾール-1-イルベンゾイル)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボニル]アミノ}酢酸(0.0479g)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.0232mL)のテトラヒドロフラン(1.0mL)溶液にイソブチル=クロロホルマート(0.0148mL)を加え、室温下に1時間攪拌した。氷冷下、この反応混合物にテトラヒドロホウ酸リチウム(0.0067g)を加え、室温下に1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した有機層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、N-(2-ヒドロキシエチル)-(R)-1-(2-クロロ-4-ピラゾール-1-イルベンゾイル)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキサミド(0.0324g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.20-1.70 (3H, m), 2.85-3.75 (6H, m), 4.20-5.30 (4H, m), 6.40-8.00 (10H, m)

MS(ESI, m/z): 454(M+H)<sup>+</sup>

## [0428] (実施例5-1)

N-カルバモイルメチル-(R)-3-メチル-1-(4-ピラゾール-1-イルベンゾイル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキサミド

{[(R)-3-メチル-1-(4-ピラゾール-1-イルベンゾイル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボニル]アミノ}酢酸(0.0427g)、塩化アンモニウム(0.0158g)、ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(0.0256g)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.0600mL)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.0mL)懸濁液を室温下に15分間攪拌した。室温下、反応混合物に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.0321g)を加え、こ

の混合物を室温下に3日間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取した。水層を酢酸エチルで抽出した。合した有機層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた粗生成物をアミノプロピルシリル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-メタノール)で精製し、N-カルバモイルメチル-(R)-3-メチル-1-(4-ピラゾール-1-イルベンゾイル)-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボキサミド(0.0180g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

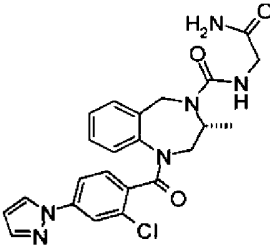
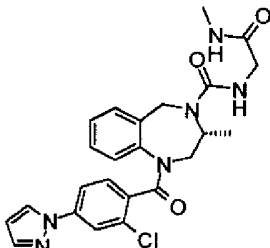
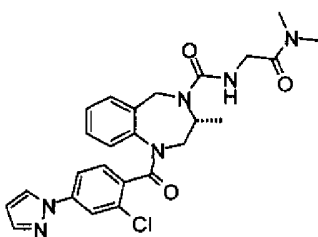
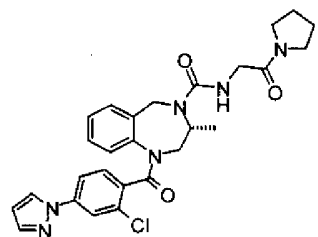
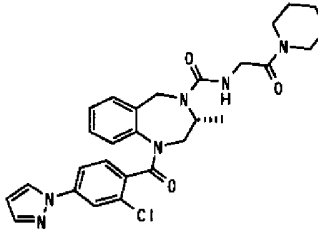
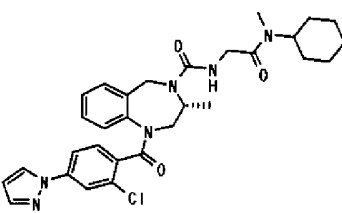
1.20-1.55 (3H, m), 2.90-3.30 (1H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.30-5.70 (6H, m), 6.00-8.00 (11H, m)

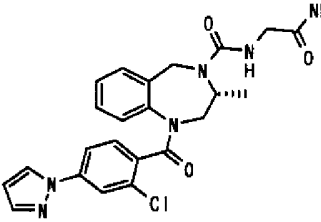
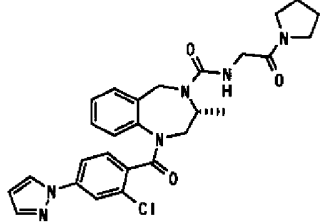
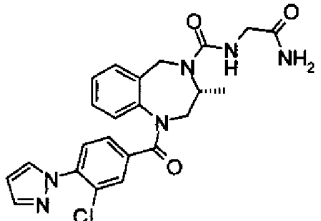
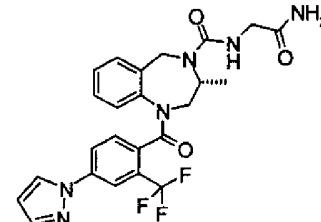
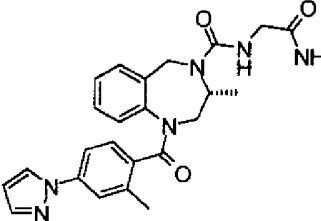
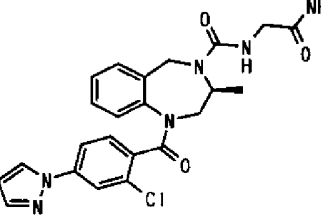
MS(ESI, m/z) : 433(M+H)<sup>+</sup>

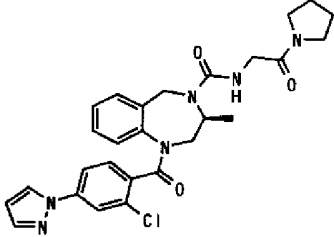
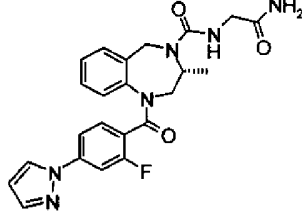
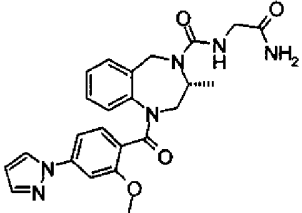
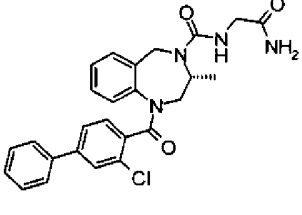
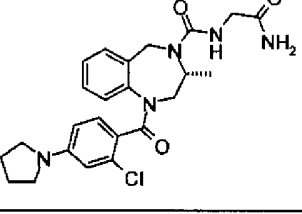
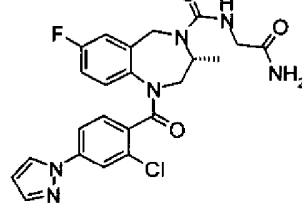
[0429] (実施例5-2~5-80)

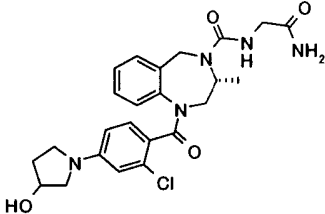
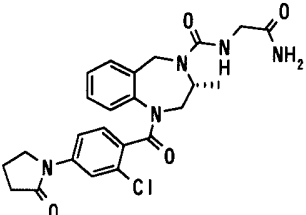
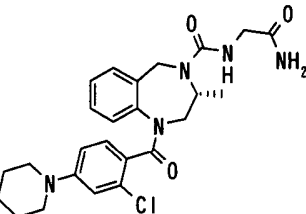
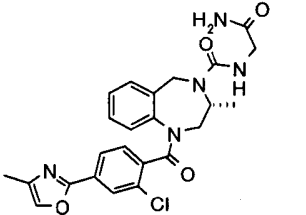
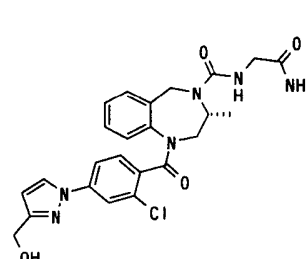
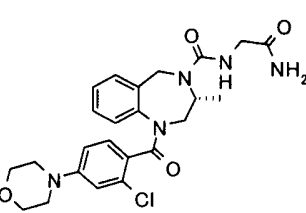
対応するカルボン酸誘導体と、アミン誘導体またはその塩を用い、実施例5-1と同様にして、以下の実施例5-2~5-80の化合物を得た。これらの構造式および物性を表37~50に示した。

[0430] [表37]

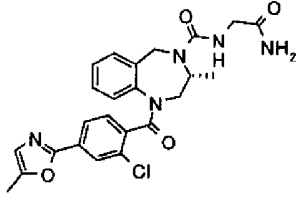
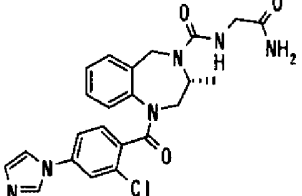
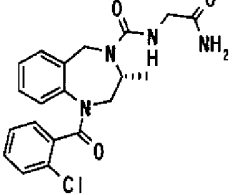
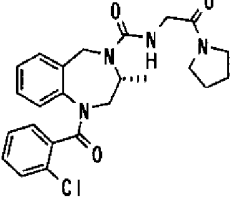
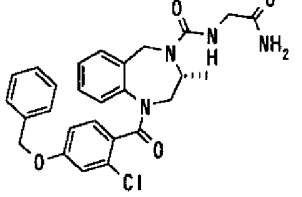
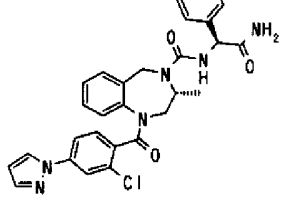
No.	Strc	物性値
Ex. 5-2		MS(ESI, m/z) : 489(M+Na)+
Ex. 5-3		MS(ESI, m/z) : 479(M-H)-
Ex. 5-4		MS(ESI, m/z) : 495(M+H)+
Ex. 5-5		MS(ESI, m/z) : 521(M+H)+
Ex. 5-6		MS(ESI, m/z) : 535(M+H)+
Ex. 5-7		MS(ESI, m/z) : 563(M+H)+

No.	Strc	物性値
Ex. 5-8		MS(ESI, m/z) : 453(M+H)+
Ex. 5-9		MS(ESI, m/z) : 507(M+H)+
Ex. 5-10		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.25-1.55 (3H, m), 2.90-3.30 (1H, m), 3.65-4.05 (2H, m), 4.30-5.70 (6H, m), 6.05-8.00 (11H, m). MS(ESI, m/z) : 467(M+H)+
Ex. 5-11		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.20-1.55 (3H, m), 2.95-3.35 (1H, m), 3.50-5.90 (8H, m), 6.20-8.25 (10H, m). MS(ESI, m/z) : 501(M+H)+
Ex. 5-12		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.20-1.45 (3H, m), 2.30-5.70 (12H, m), 6.20-8.00 (10H, m). MS (ESI, m/z) : 447(M+H)+
Ex. 5-13		MS(ESI, m/z) : 467(M+H)+

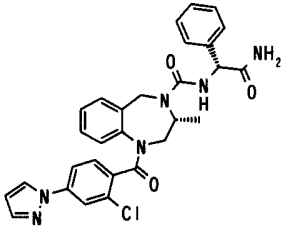
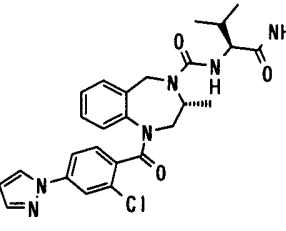
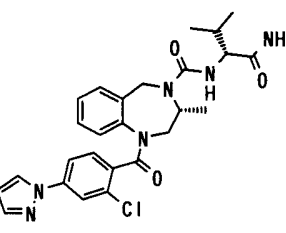
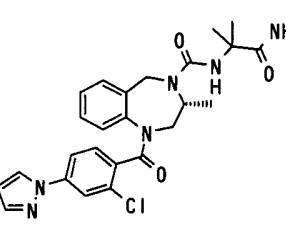
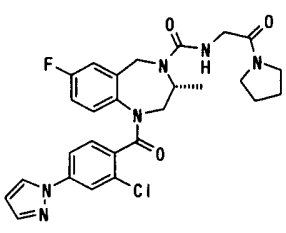
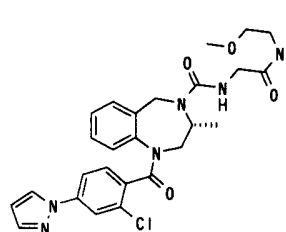
No.	Strc	物性値
Ex. 5-14		MS(ESI, m/z) : 521(M+H)+
Ex. 5-15		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.20-1.55 (3H, m), 2.95-3.30 (1H, m), 3.89 (1H, d, J=4.7Hz), 4.20-6.35 (6H, m), 6.40-8.10 (10H, m). MS(ESI, m/z) : 451(M+H)+
Ex. 5-16		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.20-1.60 (3H, m), 2.80-5.60 (12H, m), 5.90-8.10 (10H, m). MS(ESI, m/z) : 463(M+H)+
Ex. 5-17		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.20-1.70 (3H, m), 2.90-3.40 (1H, m), 3.80-5.60 (8H, m), 6.00-8.00 (12H, m). MS(ESI, m/z) : 477(M+H)+
Ex. 5-18		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.20-1.60 (3H, m), 1.90-2.00 (4H, m), 3.00-8.00 (20H, m). MS(ESI, m/z) : 470(M+H)+
Ex. 5-19		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.20-2.00 (3H, m), 2.80-5.95 (9H, m), 6.00-8.15 (10H, m). MS(ESI, m/z) : 485(M+H)+

No.	Strc	物性値
Ex. 5-20		MS(ESI, m/z) : 486(M+H) <sup>+</sup>
Ex. 5-21		sMS(ESI, m/z) : 484(M+H) <sup>+</sup>
Ex. 5-22		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.80-1.80 (7H, m), 2.80-5.80 (13H, m), 6.10-7.70 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 484(M+H) <sup>+</sup>
Ex. 5-23		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.80-1.70 (3H, m), 2.10-2.30 (3H, m), 2.80-5.80 (9H, m), 6.00-8.10 (8H, m) MS(ESI, m/z) : 482(M+H) <sup>+</sup>
Ex. 5-24		1H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.25-1.40 (4H, m), 3.55-4.20 (4H, m), 4.45-4.85 (7H, m), 6.40-6.50 (2H, m), 6.55-6.70 (2H, m), 6.90-7.15 (2H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.50-7.65 (1H, m), 7.75-7.85 (1H, m), 8.30-8.35 (1H, m) MS(ESI, m/z) : 497(M+H) <sup>+</sup>
Ex. 5-25		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00-1.60 (3H, m), 2.80-5.50 (15H, m), 6.10-7.70 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 486(M+H) <sup>+</sup>

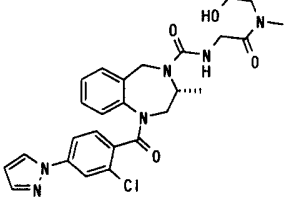
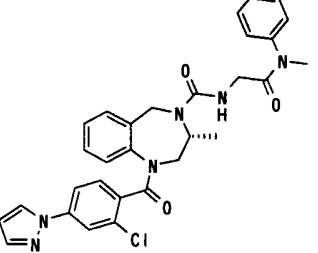
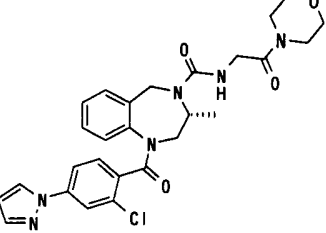
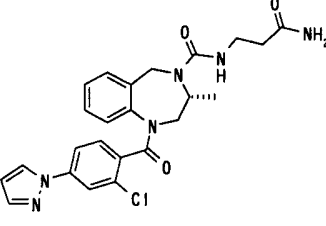
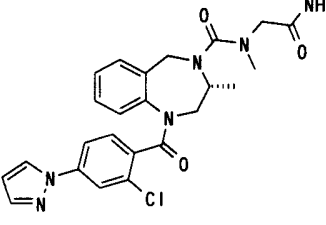
[0434] [表41]

No.	Strc	物性値
Ex. 5-26		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.60 (3H, m), 2.20-2.50 (3H, m),  2.80-6.00 (10H, m), 6.20-8.20 (8H, m)  MS(ESI, m/z) : 482(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 5-27		<p>MS(ESI, m/z) : 467(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 5-28		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.75-1.70 (3H, m), 2.80-5.90 (9H, m),  6.20-7.90 (8H, m)  MS(ESI, m/z) : 401(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 5-29		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.90-1.60 (3H, m), 1.75-2.05 (4H, m),  2.80-6.00 (12H, m), 6.40-7.85 (8H, m)  MS(ESI, m/z) : 455(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 5-30		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.80-1.60 (3H, m), 2.80-6.00 (9H, m),  6.20-8.00 (12H, m)  MS(ESI, m/z) : 507(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 5-31		<p>1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:  0.90-1.50 (3H, m), 2.70-5.80 (6H, m),  6.30-8.90 (15H, m)  MS(ESI, m/z) : 543(M+H)<sup>+</sup></p>

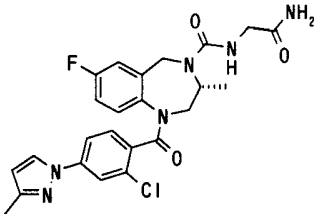
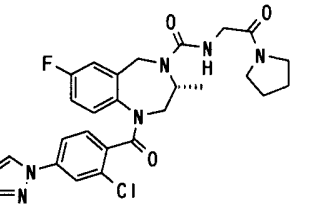
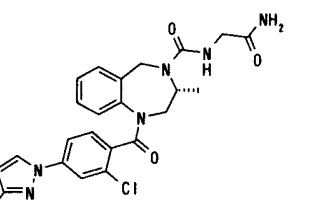
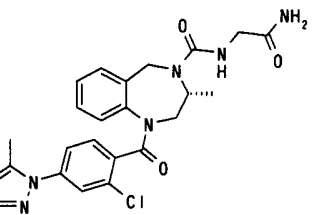
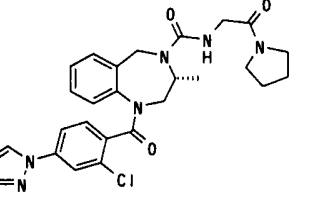
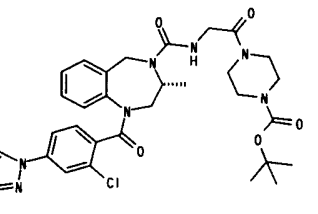
[0435] [表42]

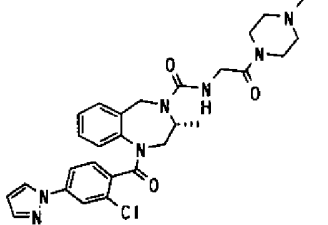
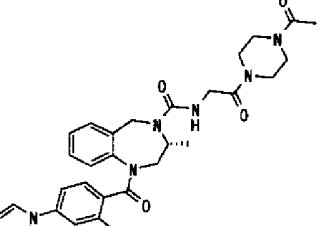
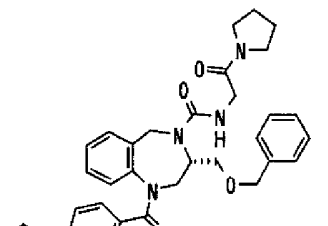
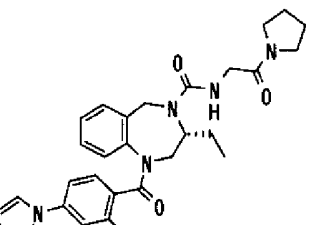
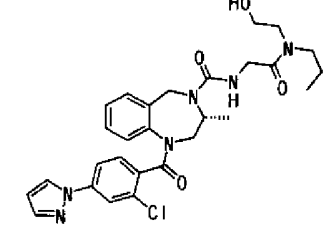
No.	Strc	物性値
Ex. 5-32		MS(ESI, m/z) :543(M+H)+
Ex. 5-33		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.60-1.60 (9H, m), 1.90-5.50 (7H, m), 6.30-8.00 (10H, m) MS(ESI, m/z) :509(M+H)+
Ex. 5-34		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.50-2.50 (10H, m), 2.70-5.80 (6H, m), 5.85-8.10 (11H, m) MS(ESI, m/z) :509(M+H)+
Ex. 5-35		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.80-1.70 (9H, m), 2.80-5.60 (5H, m), 6.00-8.30 (10H, m) MS(ESI, m/z) :495(M+H)+
Ex. 5-36		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.20-1.60 (3H, m), 1.80-2.05 (4H, m), 2.95-5.20 (11H, m), 5.60-5.85 (1H, m), 6.40-8.10 (9H, m) MS(ESI, m/z) :539(M+H)+
Ex. 5-37		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.10-1.60 (3H, m), 2.90-5.20 (17H, m), 5.60-5.90 (1H, m), 6.40-8.00 (10H, m) MS(ESI, m/z) :539(M+H)+

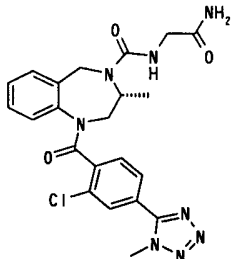
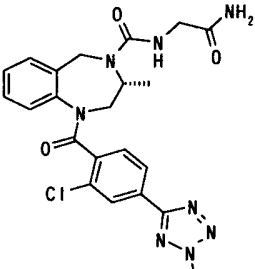
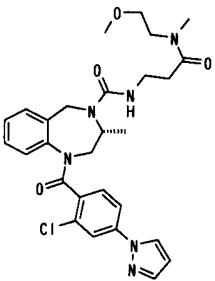
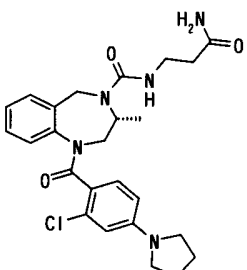
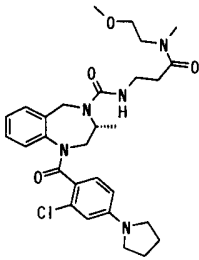
[0436] [表43]

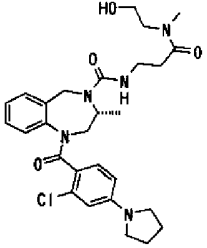
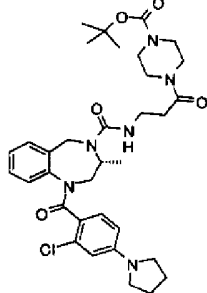
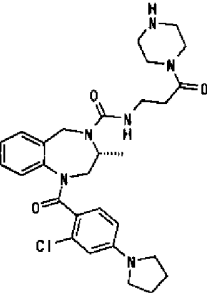
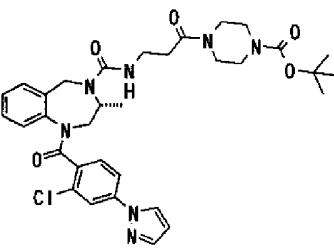
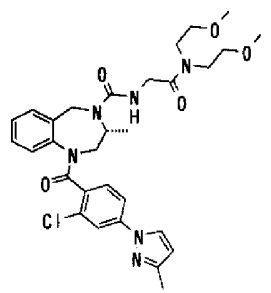
No.	Strc	物性値
Ex. 5-38		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.10-1.60 (3H, m), 2.40-5.20 (14H, m),  5.55-5.90 (1H, m), 6.35-8.05 (10H, m)  MS(ESI, m/z) :525(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 5-39		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.20-1.60 (3H, m), 2.90-5.10 (10H, m),  5.40-5.75 (1H, m), 6.40-8.00 (15H, m)</p>
Ex. 5-40		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.65 (3H, m), 2.85-5.30 (15H, m),  5.55-5.90 (1H, m), 6.40-8.00 (10H, m)  MS(ESI, m/z) :537(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 5-41		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.60 (3H, m), 2.00-6.20 (10H, m),  6.40-8.20 (10H, m)  MS(ESI, m/z) :481(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 5-42		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.70 (3H, m), 2.80-5.50 (10H, m),  6.40-8.05 (10H, m)  MS(ESI, m/z) :481(M+H)<sup>+</sup></p>

[0437] [表44]

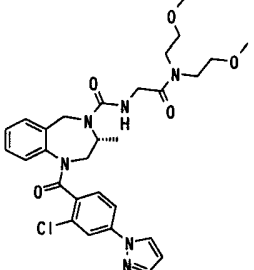
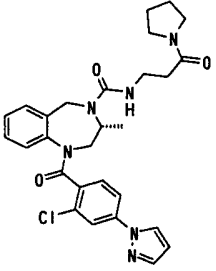
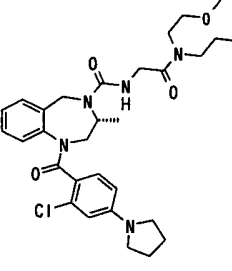
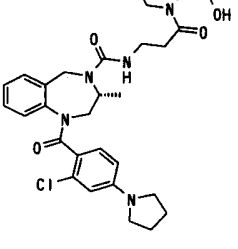
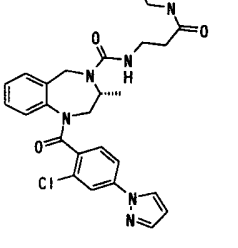
No.	Strc	物性値
Ex. 5-43		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.75 (3H, m), 2.25-2.40 (3H, m),  2.90-5.90 (9H, m), 6.10-8.00 (8H, m)</p>
Ex. 5-44		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.70 (3H, m), 1.80-2.05 (4H, m),  2.30-2.40 (3H, m), 2.90-5.20 (11H, m),  5.60-5.90 (1H, m), 6.20-8.00 (8H, m)</p>
Ex. 5-45		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.60 (3H, m), 2.30-2.40 (3H, m),  2.90-5.70 (8H, m), 6.00-8.00 (9H, m)  MS(ESI, m/z) :481(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 5-46		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.60 (3H, m), 2.25-2.45 (3H, m),  2.95-5.75 (8H, m), 6.05-8.05 (9H, m)  MS(ESI, m/z) :481(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 5-47		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.65 (3H, m), 1.80-2.05 (4H, m),  2.30-2.40 (3H, m), 2.90-5.20 (11H, m),  5.55-5.90 (1H, m), 5.90-7.90 (9H, m)  MS(ESI, m/z) :535(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 5-48		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.60 (12H, m), 2.90-5.20 (15H, m),  5.55-5.90 (1H, m), 6.40-8.00 (10H, m)  MS(ESI, m/z) : 636(M+H)<sup>+</sup></p>

No.	Strc	物性値
Ex. 5-49		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.10-1.60 (3H, m), 2.30 (3H, s), 2.35-2.45 (4H, m), 2.80-5.20 (11H, m), 5.65-5.95 (1H, m), 6.40-8.20 (10H, m)  MS(ESI, m/z) : 550(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 5-50		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.65 (3H, m), 2.10-2.15 (3H, m), 2.90-5.20 (15H, m), 5.50-5.85 (1H, m), 6.40-8.05 (10H, m)  MS(ESI, m/z) : 578(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 5-51		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.80-2.00 (4H, m), 3.00-5.20 (15H, m), 5.70-8.05 (16H, m)</p>
Ex. 5-52		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.05-1.20 (3H, m), 1.80-2.10 (5H, m), 3.00-5.20 (11H, m), 5.65-5.90 (1H, m), 6.40-6.50 (1H, m), 6.60-8.00 (10H, m)  MS(ESI, m/z) : 535(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 5-53		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.85-0.95 (3H, m), 1.20-1.65 (5H, m), 2.40-5.30 (13H, m), 5.60-5.90 (1H, m), 6.40-8.00 (10H, m)  MS(ESI, m/z) : 523(M+H)<sup>+</sup></p>

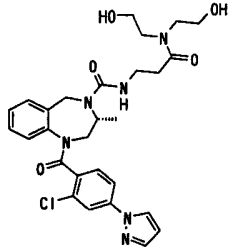
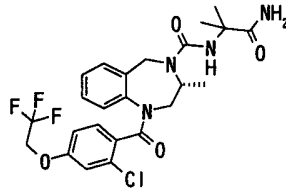
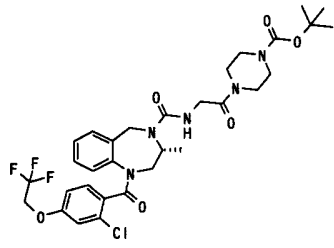
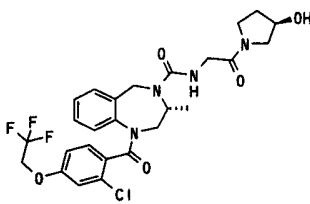
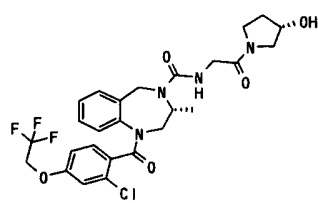
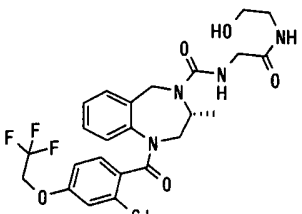
No.	Strc	物性値
Ex. 5-54		MS(ESI, m/z) : 481(M-H)-
Ex. 5-55		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00-1.75 (3H, m), 2.70-6.00 (12H, m), 6.05-8.25 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 483(M+H)+
Ex. 5-56		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.95-1.65 (3H, m), 2.25-2.65 (2H, m), 2.80-5.20 (17H, m), 5.60-6.05 (1H, m), 6.40-8.10 (10H, m) MS(ESI, m/z) : 553(M+H)+
Ex. 5-57		MS(ESI, m/z) : 484(M+H)+
Ex. 5-58		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.90-1.60 (3H, m), 1.90-2.15 (4H, m), 2.30-2.60 (2H, m), 2.80-5.20 (21H, m), 5.50-5.95 (1H, m), 6.00-7.80 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 556(M+H)+

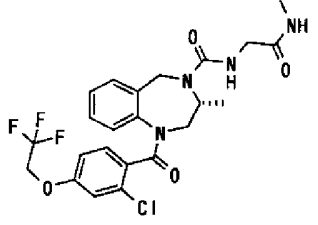
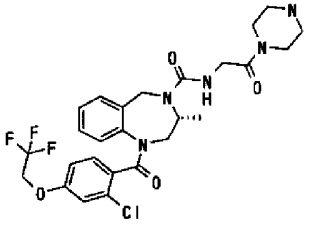
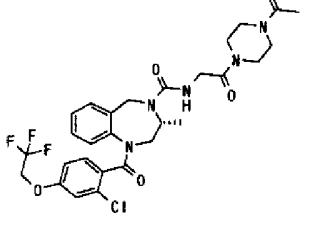
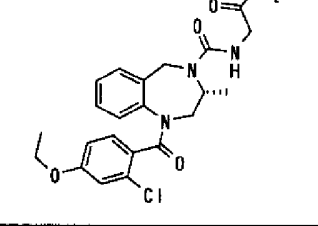
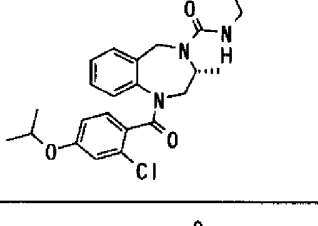
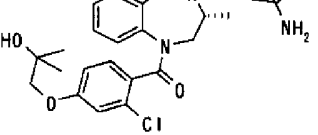
No.	Strc	物性値
Ex. 5-59		MS(ESI, m/z) :542(M+H)+
Ex. 5-60		MS(ESI, m/z) :653(M+H)+
Ex. 5-61		MS(ESI, m/z) :553(M+H)+
Ex. 5-62		MS(ESI, m/z) :650(M+H)+
Ex. 5-63		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.65 (3H, m), 2.25-2.45 (3H, m),  2.80-5.20 (21H, m), 5.50-5.90 (1H, m),  6.20-8.05 (9H, m)  MS(ESI, m/z) :597(M+H)+</p>

[0441] [表48]

No.	Struc	物性値
Ex. 5-64		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.70 (3H, m), 2.80-5.20 (21H, m),  5.50-5.90 (1H, m), 6.35-8.00 (10H, m)  MS(ESI, m/z) :583(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 5-65		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.65 (3H, m), 1.70-2.00 (4H, m),  2.20-2.50 (2H, m), 2.70-5.20 (11H, m),  5.70-6.10 (1H, m), 6.40-8.05 (10H, m)  MS(ESI, m/z) :535(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 5-66		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.60 (3H, m), 1.90-2.05 (4H, m),  2.80-5.20 (25H, m), 5.50-5.90 (1H, m),  6.00-7.70 (7H, m)  MS(ESI, m/z) :586(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 5-67		<p>MS(ESI, m/z) :572(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 5-68		<p>MS(ESI, m/z) :539(M+H)<sup>+</sup></p>

[0442] [表49]

No.	Strc	物性値
Ex. 5-69		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.70 (3H, m), 1.80-5.95 (19H, m),  6.40-8.00 (10H, m)</p>
Ex. 5-70		<p>1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:  0.80-1.45 (9H, m), 2.60-5.10 (7H, m),  6.10-7.90 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 527(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 5-71		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-2.00 (12H, m), 2.80-5.20 (17H, m),  5.55-5.90 (1H, m), 6.40-8.00 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 668(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 5-72		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.70 (3H, m), 1.75-2.10 (2H, m),  2.90-5.35 (14H, m), 5.50-5.90 (1H, m),  6.40-7.90 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 569(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 5-73		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.65 (3H, m), 1.70-2.15 (2H, m),  2.80-5.20 (14H, m), 5.45-5.90 (1H, m),  6.30-7.90 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 569(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 5-74		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.65 (3H, m), 2.50-5.60 (14H, m),  6.30-7.90 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 543(M+H)<sup>+</sup></p>

No.	Strc	物性値
Ex. 5-75		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.60 (3H, m), 2.30-5.70 (13H, m),  6.10-7.90 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 513(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 5-76		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.70 (3H, m), 2.25-5.30 (20H, m),  5.50-5.95 (1H, m), 6.40-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 582(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 5-77		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.70 (3H, m), 2.00-2.25 (3H, m),  2.70-5.30 (17H, m), 5.50-5.90 (1H, m),  6.30-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 610(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 5-78		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.80-1.80 (6H, m), 2.80-5.80 (9H, m),  6.10-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 445(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 5-79		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  MS(ESI, m/z) : 457(M-H)<sup>-</sup></p>
Ex. 5-80		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.65 (9H, m), 2.00-2.25 (1H, m),  2.90-5.50 (9H, m), 6.20-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 489(M+H)<sup>+</sup></p>

[0444] (実施例6-1)

(2-クロロ-4-ピラゾール-1-イルフェニル)-[(R)-3-メチル-4-(ピロリジン-1-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-1-イル]メタノン

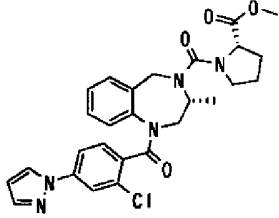
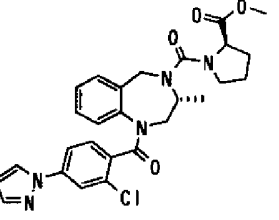
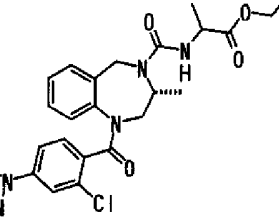
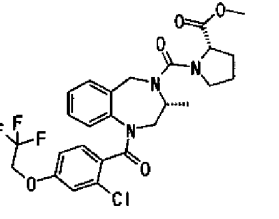
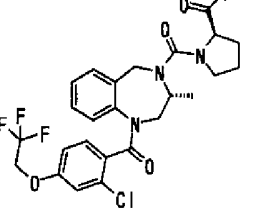
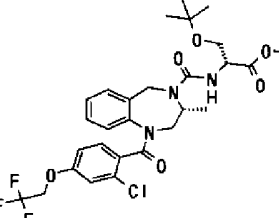
氷冷下、ピロリジン(11.6mg)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(31.5uL)のジクロロメタン(0.60mL)溶液にトリホスゲン(17.9mg)を加え、同条件下に30分間攪拌した。氷冷攪拌下、反応溶液に(2-クロロ-4-ピラゾール-1-イルフェニル)-((R)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-1-イル)メタノン(50.0mg)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(31.5uL)を順次加え、氷冷下に1時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過した。ろ液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、(2-クロロ-4-ピラゾール-1-イルフェニル)-[(R)-3-メチル-4-(ピロリジン-1-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-1-イル]メタノン(45.8mg)を得た。

[0445] MS(ESI, m/z): 463(M+H) +

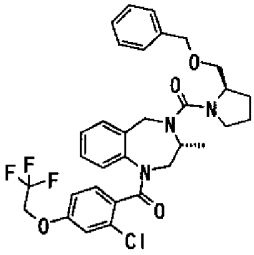
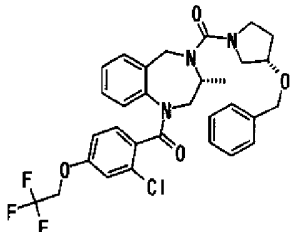
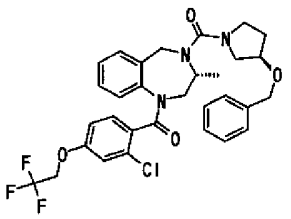
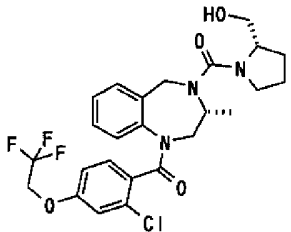
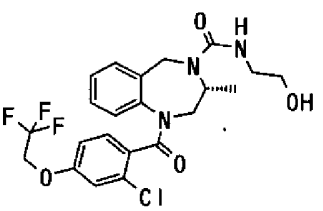
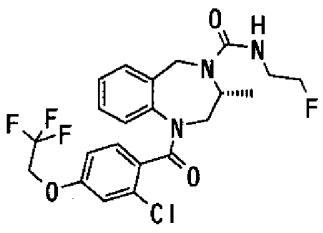
[0446] (実施例6-2~6-33)

対応するアミン誘導体を用い、実施例6-1と同様にして、以下の実施例6-2~6-33の化合物を得た。これらの構造式および物性値を表51~55に示した。

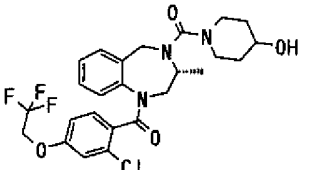
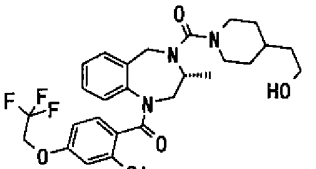
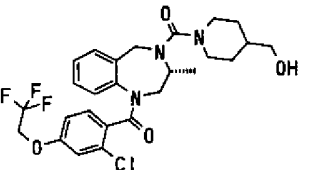
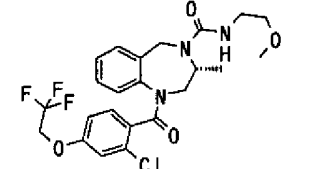
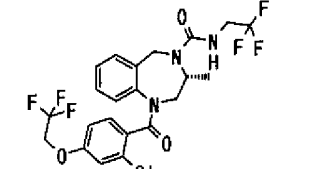
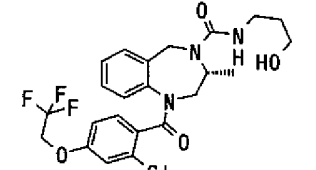
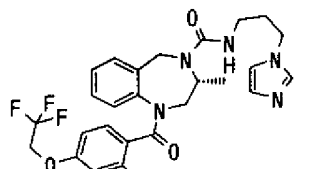
[0447] [表51]

No.	Strc	物性値
Ex. 6-2		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.65 (3H, m), 1.75-2.30 (4H, m),  3.10-5.20 (11H, m), 6.40-8.00 (10H, m)  MS(ESI, m/z) : 522(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 6-3		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-2.40 (7H, m), 3.10-5.10 (11H, m),  6.40-8.00 (10H, m)  MS(ESI, m/z) : 522(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 6-4		<p>MS(ESI, m/z) : 510(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 6-5		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-2.40 (7H, m), 3.00-5.20 (13H, m),  6.40-7.60 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 554 (M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 6-6		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.20-2.40 (7H, m), 3.00-5.20 (13H, m),  6.40-7.60 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 554(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 6-7		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.90-1.60 (12H, m), 2.80-5.60 (14H, m),  6.40-7.50 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 600(M+H)<sup>+</sup></p>

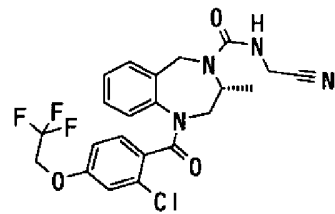
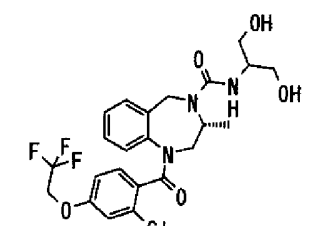
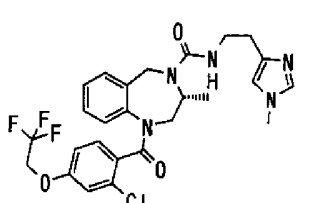
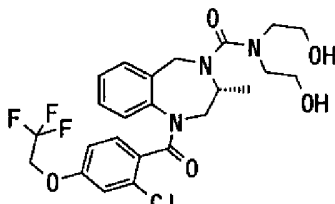
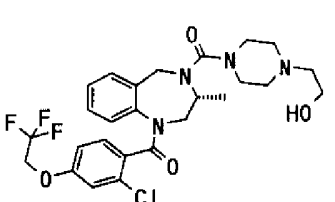
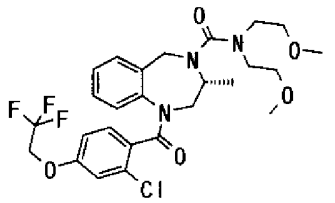
[0448] [表52]

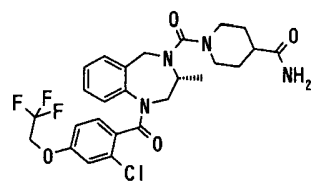
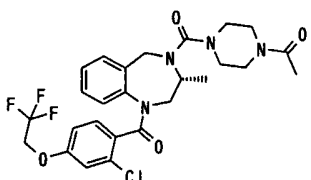
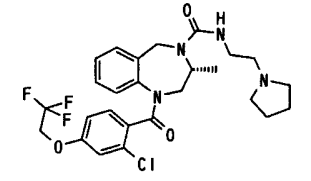
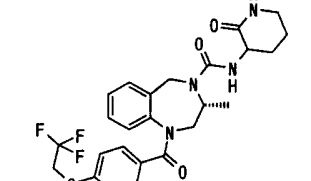
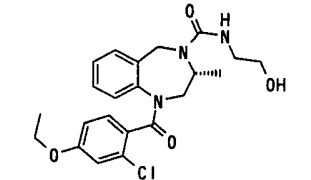
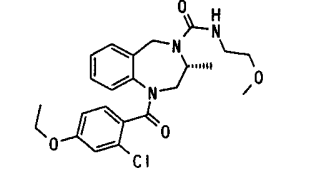
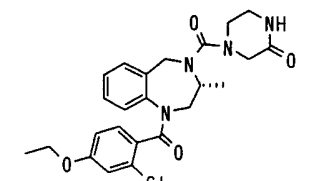
No.	Strc	物性値
Ex. 6-8		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-2.30 (7H, m), 2.80-5.10 (14H, m), 6.20-7.60 (12H, m)  MS(ESI, m/z) : 616(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 6-9		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-2.20 (5H, m), 3.00-5.10 (14H, m), 6.20-7.50 (12H, m)  MS(ESI, m/z) : 602(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 6-10		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-2.20 (5H, m), 3.00-5.10 (14H, m), 6.20-7.50 (12H, m)  MS(ESI, m/z) : 602(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 6-11		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-2.20 (7H, m), 2.80-5.10 (12H, m), 6.40-7.50 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 526(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 6-12		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.85-1.60 (3H, m), 1.85-2.10 (1H, m), 2.80-5.75 (12H, m), 6.30-7.90 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 486(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 6-13		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.80-1.70 (3H, m), 2.90-5.40 (11H, m), 6.30-7.75 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 488(M+H)<sup>+</sup></p>

[0449] [表53]

No.	Strc	物性値
Ex. 6-14		<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.00-2.00 (7H, m), 2.75-5.05 (12H, m), 6.40-7.65 (7H, m) MS(ESI, m/z) :526(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 6-15		<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.00-1.85 (10H, m), 2.50-5.10 (12H, m), 6.50-7.50 (9H, m) MS(ESI, m/z) :554(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 6-16		<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.00-1.85 (8H, m), 2.55-5.10 (13H, m), 6.35-7.70 (7H, m) MS(ESI, m/z) :540(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 6-17		<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.00-1.65 (3H, m), 2.90-5.25 (14H, m), 6.40-7.85 (7H, m) MS(ESI, m/z) :500(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 6-18		<p>MS(ESI, m/z) :524(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 6-19		<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.00-1.75 (5H, m), 2.90-5.45 (11H, m), 6.40-7.85 (7H, m) MS(ESI, m/z) :500(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 6-20		<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.00-2.10 (5H, m), 2.65-5.35 (11H, m), 6.30-7.90 (10H, m) MS(ESI, m/z) :550(M+H)<sup>+</sup></p>

[0450] [表54]

No.	Strc	物性値
Ex. 6-21		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00-1.75 (3H, m), 2.90-5.45 (9H, m), 5.80-7.75 (8H, m) MS(ESI, m/z) :481(M+H) <sup>+</sup>
Ex. 6-22		MS(ESI, m/z) :516(M+H) <sup>+</sup>
Ex. 6-23		MS(ESI, m/z) :550(M+H) <sup>+</sup>
Ex. 6-24		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.05-1.60 (3H, m), 2.30-5.35 (15H, m), 6.45-7.70 (7H, m) MS(ESI, m/z) :530(M+H) <sup>+</sup>
Ex. 6-25		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.05-1.80 (3H, m), 2.15-5.35 (19H, m), 6.45-7.65 (7H, m) MS(ESI, m/z) :555(M+H) <sup>+</sup>
Ex. 6-26		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.05-1.80 (3H, m), 2.15-5.35 (21H, m), 6.45-7.65 (7H, m) MS(ESI, m/z) :558(M+H) <sup>+</sup>

No.	Strc	物性値
Ex. 6-27		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.00-2.00 (7H, m), 2.15-5.70 (12H, m), 6.40-7.70 (7H, m) MS(ESI, m/z) :553(M+H)+</p>
Ex. 6-28		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.05-1.70 (3H, m), 2.00-2.20 (3H, m), 3.00-5.35 (15H, m), 6.45-7.65 (7H, m) MS(ESI, m/z) :553(M+H)+</p>
Ex. 6-29		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.80-1.90 (7H, m), 2.20-5.60 (15H, m), 6.20-7.50 (7H, m) MS(ESI, m/z) :539 (M+H)+</p>
Ex. 6-30		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.75-2.00 (7H, m), 2.30-2.70 (1H, m), 2.90-3.40 (3H, m), 3.95-5.30 (6H, m), 5.65-6.10 (1H, m), 6.35-7.85 (7H, m) MS(ESI, m/z) :539 (M+H)+</p>
Ex. 6-31		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.80-1.60 (6H, m), 2.00-5.55 (11H, m), 6.30-7.80 (7H, m) MS(ESI, m/z) :432(M+H)+</p>
Ex. 6-32		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.00-1.60 (6H, m), 2.90-5.35 (14H, m), 6.30-7.75 (7H, m) MS(ESI, m/z) :446 (M+H)+</p>
Ex. 6-33		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.05-1.70 (6H, m), 3.00-5.15 (13H, m), 5.95-6.20 (1H, m), 6.40-7.70 (7H, m) MS(ESI, m/z) :471 (M+H)+</p>

[0452] (実施例7-1)

メチル＝(S)－{[(R)－1－(2－クロロ－4－ピラゾール－1－イルベンゾイル)－3－メチル－1, 2, 3, 5－テトラヒドロベンゾ[e]－1, 4－ジアゼピン－4－カルボニル]アミノ}フェニルアセタート

室温下、メチル＝(S)－アミノフェニルアセタート塩酸塩(66.0mg)とピリジン(53.0 uL)の塩化メチレン懸濁液(1.0mL)に4－ニトロフェニル＝クロロホルマート(66.0 mg)を加え、その懸濁液を室温下10分間攪拌した(懸濁液Hとした)。同条件下、(2－クロロ－4－ピラゾール－1－イルフェニル)－((R)－3－メチル－2, 3, 4, 5－テトラヒドロベンゾ[e]－1, 4－ジアゼピン－1－イル)メタン(60.0mg)の塩化メチレン(1.0mL)溶液に懸濁液HとN, N－ジイソプロピルエチルアミン(114uL)を順次加え、その混合物を同条件下2日間攪拌した。同条件下、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え(pH=8)、その混合物を5分間攪拌した。その有機層を分別し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン－酢酸エチル)にて精製し、メチル＝(S)－{[(R)－1－(2－クロロ－4－ピラゾール－1－イルベンゾイル)－3－メチル－1, 2, 3, 5－テトラヒドロベンゾ[e]－1, 4－ジアゼピン－4－カルボニル]アミノ}フェニルアセタート(85.3mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

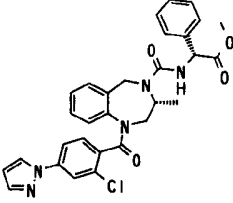
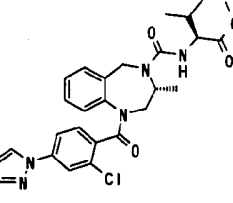
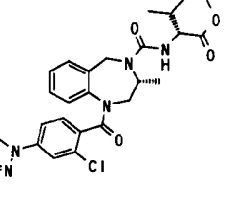
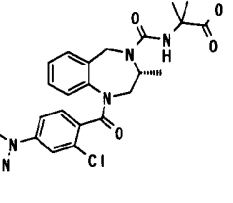
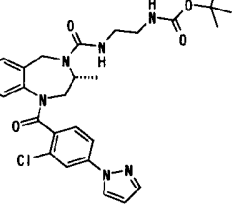
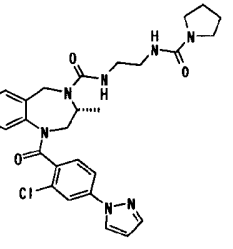
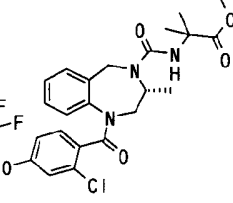
1.00–1.60 (3H, m), 2.70–6.00 (10H, m), 6.10–8.10 (15H, m)

MS(ESI, m/z) : 558(M+H) +

[0453] (実施例7-2~7-8)

対応するアミン誘導体を用い、実施例7-1と同様にして、以下の実施例7-2~7-8の化合物を得た。これらの構造式および物性値を表56に示した。

[0454] [表56]

No.	構造式	機器データ
Ex. 7-2		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.70 (3H, m), 2.80-6.00 (10H, m), 6.40-8.20 (15H, m)  MS(ESI, m/z) :558(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 7-3		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.60-1.80 (10H, m), 2.00-2.25 (1H, m), 2.80-5.30 (9H, m), 6.20-8.10 (10H, m)  MS(ESI, m/z) :524(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 7-4		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.50-1.75 (9H, m), 1.90-2.20 (1H, m), 2.50-5.30 (9H, m), 6.00-8.05 (10H, m)  MS(ESI, m/z) :524(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 7-5		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.20-1.65 (9H, m), 2.80-5.50 (8H, m), 6.40-8.00 (10H, m)  MS(ESI, m/z) :510(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 7-6		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.65 (12H, m), 2.90-5.90 (10H, m), 6.40-8.05 (10H, m)  MS(ESI, m/z) :553(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 7-7		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-2.20 (7H, m), 2.80-5.50 (13H, m), 5.70-6.00 (1H, m), 6.40-8.20 (10H, m)  MS(ESI, m/z) :550(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 7-8		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.80-2.20 (9H, m), 2.90-5.80 (10H, m), 6.30-8.20 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 542(M+H)<sup>+</sup></p>

## [0455] (実施例8-1)

N-[2-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)]エチル-(R)-1-[2-クロロ-4-(3-メチルピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキサミド

室温下、({(R)-1-[2-クロロ-4-(3-メチルピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボニル}アミノ)酢酸(20.0mg)とN-シクロヘキシルカルボジイミド、N'-メチルポリスチレン(ロード量:1.95mmol/g、85.0mg)の塩化メチレン(0.80mL)混合物にピペラジン(71.0mg)を加えた。その混合物を室温下2日間攪拌した後、後処理せずにシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-エタノール)にて精製し、N-[2-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)]エチル-(R)-1-[2-クロロ-4-(3-メチルピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキサミド(12.9mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

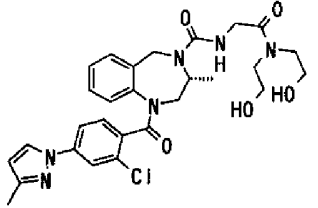
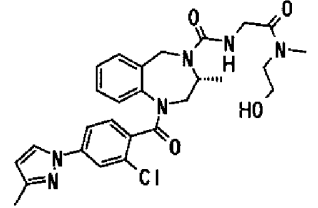
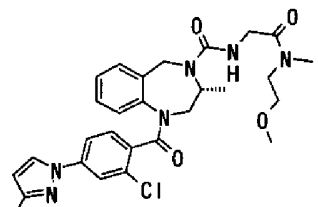
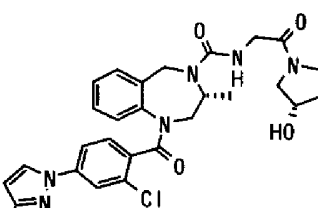
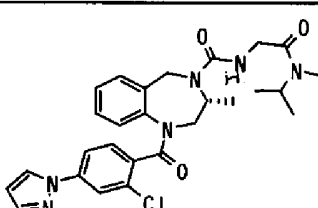
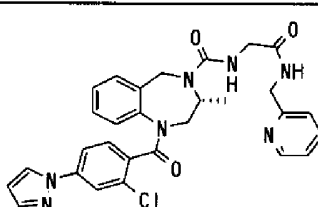
1.00-1.60 (3H, m), 1.70-5.20 (18H, m), 5.65-5.95 (1H, m), 6.20-7.90 (9H, m)

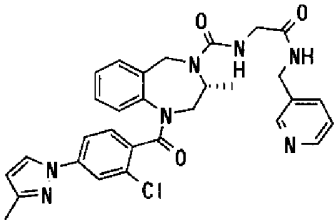
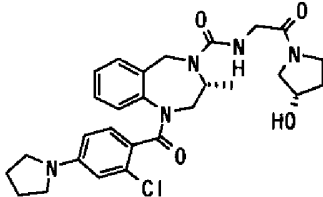
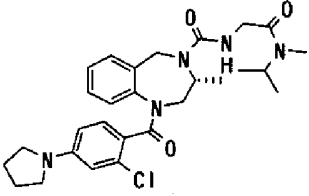
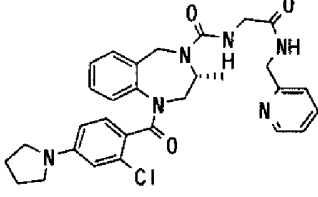
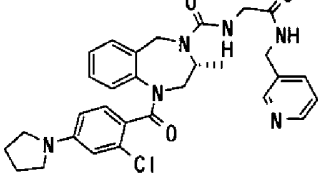
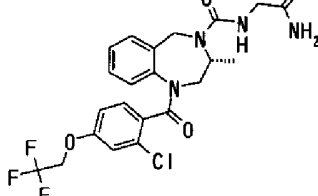
MS(ESI, m/z): 550(M+H) +

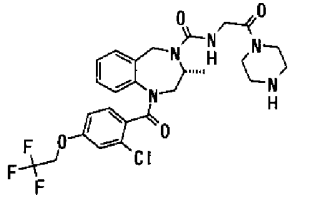
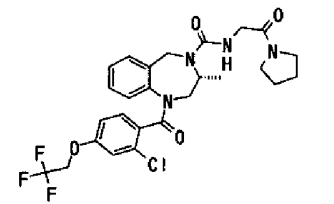
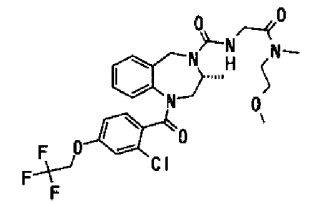
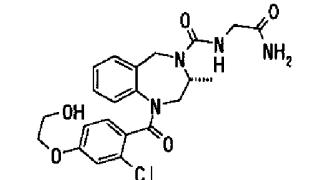
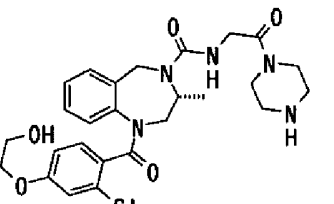
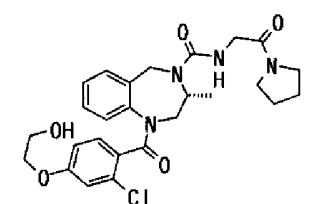
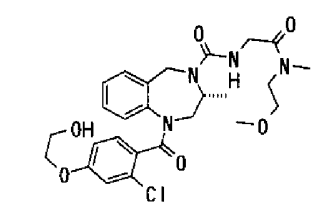
## [0456] (実施例8-2~8-68)

対応するカルボン酸誘導体とアミン誘導体を用い、実施例8-1と同様にして、以下の実施例8-2~8-68の化合物を得た。これらの構造式および物性値を表57~67に示した。

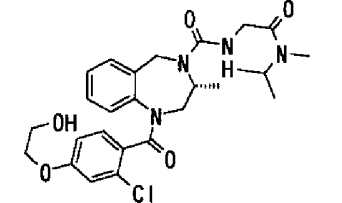
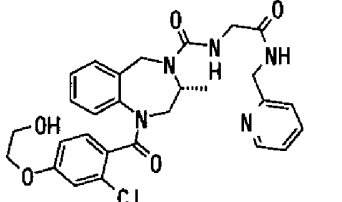
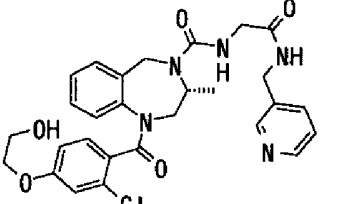
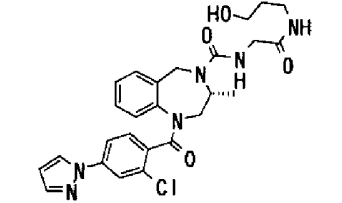
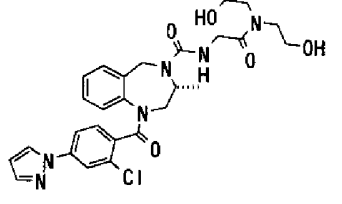
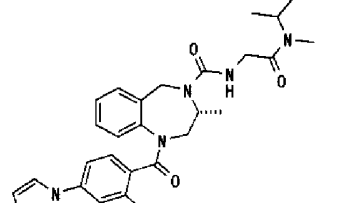
## [0457] [表57]

No.	Strc	物性値
Ex. 8-2		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.50 (3H, m), 2.20-2.40 (3H, m),  2.60-5.20 (15H, m), 5.60-5.90 (1H, m),  6.20-8.10 (9H, m)  MS(ESI, m/z) : 569(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 8-3		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.70 (3H, m), 2.30-2.40 (3H, m),  2.70-5.20 (14H, m), 5.55-5.75 (1H, m),  6.20-8.00 (9H, m)  MS(ESI, m/z) : 539(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 8-4		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.70 (3H, m), 2.25-2.45 (3H, m),  2.90-5.20 (17H, m), 5.60-5.90 (1H, m),  6.90-7.90 (9H, m)  MS(ESI, m/z) : 553(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 8-5		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-2.15 (5H, m), 2.25-2.40 (3H, m),  2.90-5.20 (12H, m), 5.50-5.90 (1H, m),  6.20-8.00 (9H, m)  MS(ESI, m/z) : 551(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 8-6		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.65 (9H, m), 2.25-2.45 (3H, m),  2.70-5.20 (11H, m), 5.70-6.05 (1H, m),  6.50-8.00 (9H, m)  MS(ESI, m/z) : 537(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 8-7		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.65 (3H, m), 2.30-2.45 (3H, m),  2.70-5.30 (9H, m), 5.45-5.75 (1H, m),  6.15-7.95 (12H, m), 8.40-8.60 (1H, m)  MS(ESI, m/z) : 572(M+H)<sup>+</sup></p>

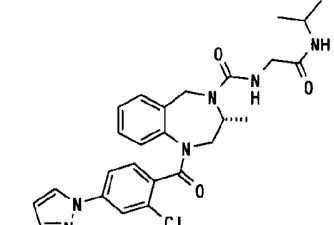
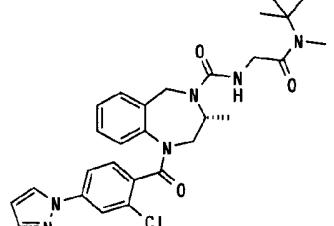
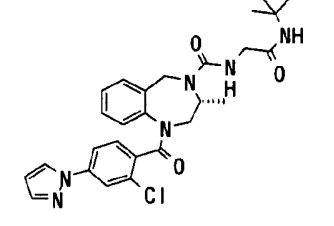
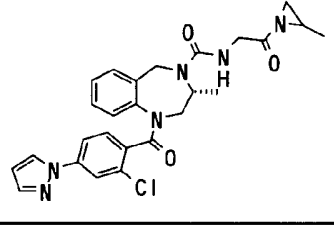
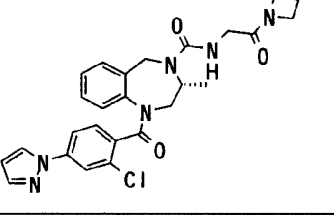
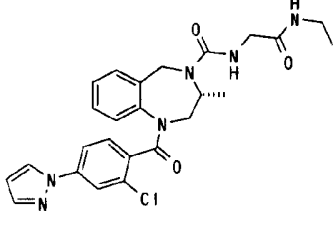
No.	Strc	物性値
Ex. 8-8		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:            1.00-1.65 (3H, m), 2.30-2.45 (3H, m),            2.90-5.30 (9H, m), 5.55-5.70 (1H, m),            6.20-8.80 (13H, m)            MS(ESI, m/z) : 572(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 8-9		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:            1.00-2.15 (9H, m), 2.80-5.25 (16H, m),            5.50-5.90 (1H, m), 6.00-7.70 (7H, m)            MS(ESI, m/z) : 540(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 8-10		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:            1.00-1.60 (9H, m), 1.90-2.05 (4H, m),            2.70-2.85 (3H, m), 2.85-5.30 (12H, m),            5.70-6.00 (1H, m), 6.10-7.70 (7H, m)            MS(ESI, m/z) : 526(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 8-11		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:            1.00-1.65 (3H, m), 1.90-2.05 (4H, m),            2.70-5.30 (13H, m), 5.35-5.55 (1H, m),            5.90-7.75 (10H, m), 8.40-8.60 (1H, m)            MS(ESI, m/z) : 561(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 8-12		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:            0.75-1.60 (3H, m), 1.90-2.10 (4H, m),            2.90-5.30 (13H, m), 5.40-5.70 (1H, m),            5.80-8.70 (12H, m)            MS(ESI, m/z) : 561(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 8-13		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:            1.00-1.70 (3H, m), 2.90-5.50 (9H, m),            5.80-7.90 (8H, m)</p>

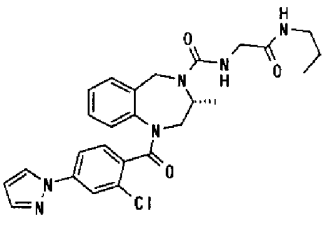
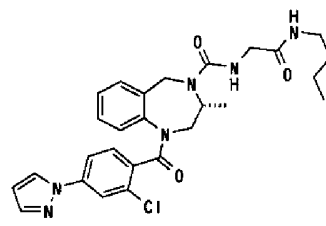
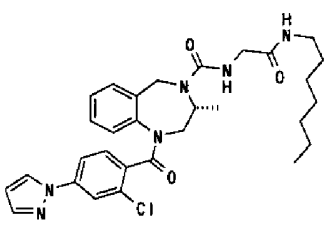
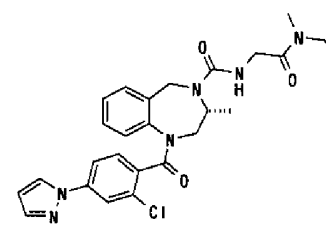
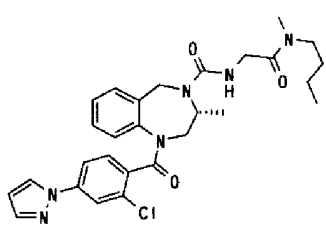
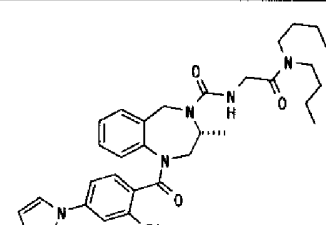
No.	Strc	物性値
Ex. 8-14		MS(ESI, m/z) : 568(M+H)+
Ex. 8-15		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00-1.60 (3H, m), 1.80-2.05 (4H, m), 2.80-5.20 (13H, m), 5.50-5.90 (1H, m), 6.30-7.70 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 553(M+H)+
Ex. 8-16		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00-1.65 (3H, m), 2.95-3.05 (3H, m), 3.25-5.20 (16H, m), 5.55-5.95 (1H, m), 6.30-7.70 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 571(M+H)+
Ex. 8-17		1H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.10-1.45 (3H, m), 2.80-5.00 (11H, m), 6.40-7.60 (7H, m)
Ex. 8-18		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00-1.65 (3H, m), 2.40-2.70 (1H, m), 2.75-5.30 (19H, m), 5.60-5.95 (1H, m), 6.30-5.80 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 530(M+H)+
Ex. 8-19		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00-1.65 (3H, m), 1.80-2.15 (5H, m), 2.80-5.30 (15H, m), 5.50-5.95 (1H, m), 6.20-7.55 (7H, m), MS(ESI, m/z) : 515(M+H)+
Ex. 8-20		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00-1.60 (3H, m), 1.94 (1H, t, J=5.8Hz), 3.00 (3H, s), 3.25-5.20 (18H, m), 5.55- 5.95 (1H, m), 6.30-7.70 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 533(M+H)+

[0460] [表60]

No.	Strc	物性値
Ex. 8-21		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.60 (9H, m), 1.98 (1H, t, J=6.1Hz),  2.70-2.85 (3H, m), 2.90-5.25 (12H, m),  5.65-6.05 (1H, m), 6.25-7.80 (7H, m)</p>
Ex. 8-22		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.60 (3H, m), 1.90-2.80 (1H, m),  2.90-5.35 (13H, m), 5.40-5.75 (1H, m),  6.20-7.80 (10H, m), 8.40-8.60 (12H, m)  MS(ESI, m/z) : 552(M+H)+</p>
Ex. 8-23		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.65 (3H, m), 2.80-5.25 (13H, m),  5.35-5.80 (1H, m), 6.20-7.80 (10H, m),  8.40-8.70 (1H, m)  MS(ESI, m/z) : 552(M+H)+</p>
Ex. 8-24		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.60 (3H, m), 2.70-5.80 (14H, m),  6.40-8.10 (10H, m)  MS(ESI, m/z) : 525(M+H)+</p>
Ex. 8-25		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.90-2.00 (5H, m), 2.80-5.10 (15H, m),  5.20-5.90 (1H, m), 6.35-8.10 (10H, m)  MS(ESI, m/z) : 555(M+H)+</p>
Ex. 8-26		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.70 (9H, m), 2.70-2.85 (3H, m),  2.90-5.20 (8H, m), 5.70-6.05 (1H, m),  6.40-8.05 (10H, m)  MS(ESI, m/z) : 523(M+H)+</p>

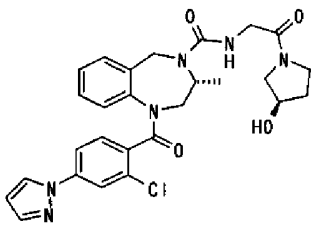
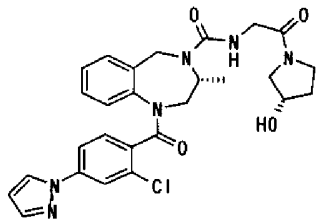
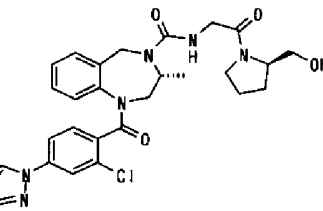
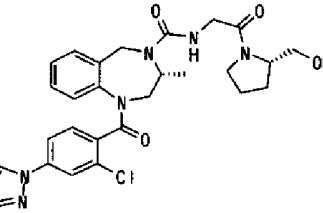
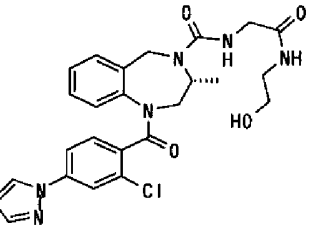
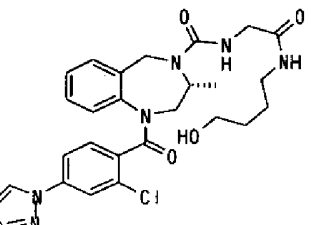
[0461] [表61]

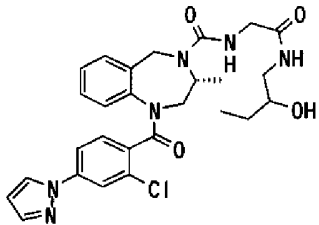
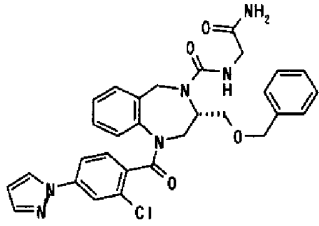
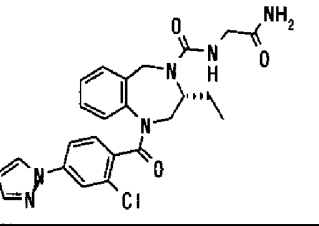
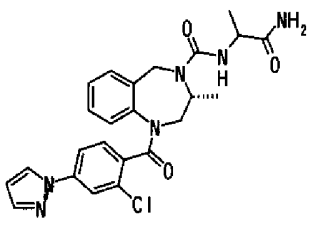
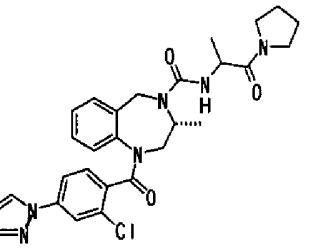
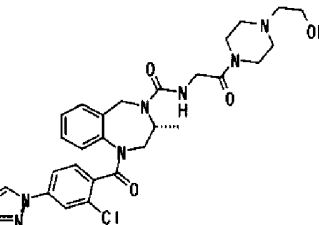
No.	Strc	物性値
Ex. 8-27		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.70-1.80 (9H, m), 2.70-5.75 (8H, m),  5.70-6.05 (1H, m), 6.00-8.20 (11H, m)</p>
Ex. 8-28		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.70 (12H, m), 2.84 (3H, s), 2.90-  5.20 (7H, m), 5.75-6.05 (1H, m), 6.40-  8.05 (10H, m)  MS(ESI, m/z) :537(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 8-29		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.70 (12H, m), 2.90-5.65 (7H, m),  5.75-6.20 (1H, m), 6.45-8.20 (10H, m)  MS(ESI, m/z) :523(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 8-30		<p>MS(ESI, m/z) :507(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 8-31		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.70 (3H, m), 2.25-2.45 (2H, m),  2.85-5.20 (11H, m), 5.30-5.65 (1H, m),  6.40-8.05 (10H, m)  MS(ESI, m/z) :507(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 8-32		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.80-1.70 (6H, m), 2.80-5.25 (9H, m),  5.45-5.70 (1H, m), 6.15-8.05 (11H, m)</p>

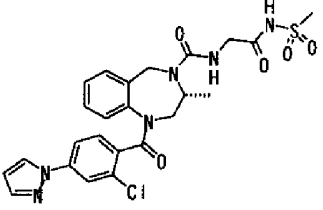
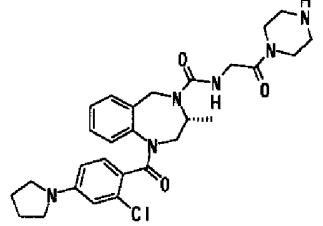
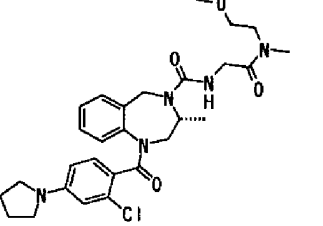
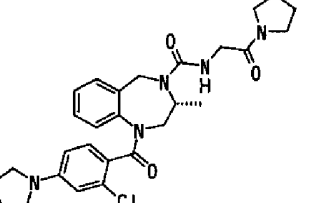
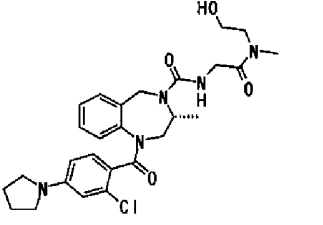
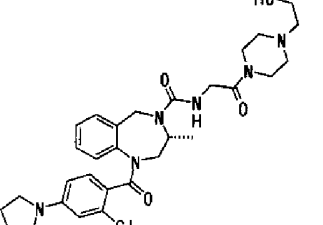
No.	Strc	物性値
Ex. 8-33		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.80-1.85 (8H, m), 2.60-5.40 (9H, m),  5.45-5.80 (1H, m), 6.20-8.20 (11H, m)</p>
Ex. 8-34		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.70-1.60 (10H, m), 2.80-5.20 (9H, m),  5.35-5.65 (1H, m), 6.10-8.20 (11H, m)</p>
Ex. 8-35		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.70-2.00 (16H, m), 2.70-5.25 (9H, m),  5.45-5.80 (1H, m), 6.20-8.30 (11H, m)  MS(ESI, m/z) : 565(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 8-36		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.70-1.65 (6H, m), 2.85-5.25 (12H, m),  5.65-5.95 (1H, m), 6.40-8.00 (10H, m)  MS(ESI, m/z) : 509(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 8-37		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.70-1.70 (10H, m), 2.85-5.25 (12H, m),  5.65-6.00 (1H, m), 6.40-8.05 (10H, m)  MS(ESI, m/z) : 537(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 8-38		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.75-1.70 (17H, m), 2.95-5.20 (11H, m),  5.65-6.00 (1H, m), 6.40-8.00 (10H, m)  MS(ESI, m/z) : 579(M+H)<sup>+</sup></p>

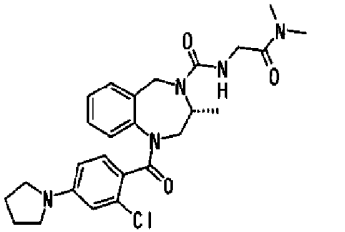
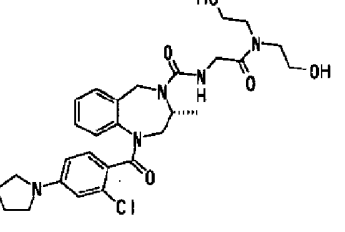
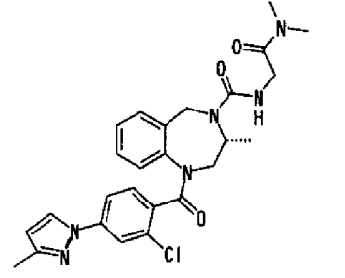
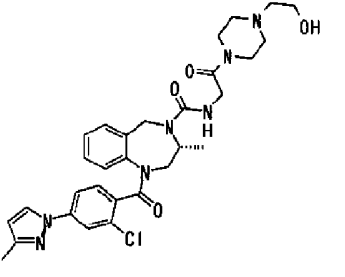
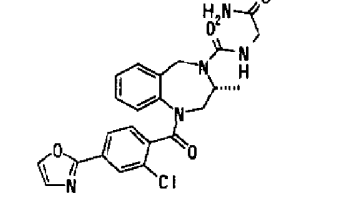
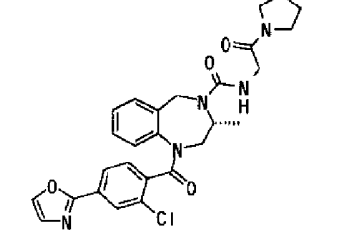
[0463] [表63]

No.	Strc	物性値
Ex. 8-39		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00-1.50 (3H, m), 2.70-5.20 (12H, m), 5.60-6.00 (1H, m), 6.40-8.10 (15H, m) MS(ESI, m/z) :571(M+H) <sup>+</sup>
Ex. 8-40		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00-1.60 (3H, m), 2.80-5.35 (9H, m), 5.45-5.75 (1H, m), 6.40-8.20 (15H, m)
Ex. 8-41		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00-1.60 (3H, m), 2.85-5.30 (9H, m), 5.45-5.65 (1H, m), 6.40-8.65 (14H, m)
Ex. 8-42		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00-1.60 (3H, m), 2.40-2.55 (1H, br), 2.75-5.20 (15H, m), 5.25-5.95 (1H, m), 6.40-8.10 (10H, m)
Ex. 8-43		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00-1.60 (3H, m), 2.95-5.65 (10H, m), 6.40-8.65 (14H, m) MS(ESI, m/z) :588(M+H) <sup>+</sup>
Ex. 8-44		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00-1.60 (3H, m), 2.85-5.30 (9H, m), 5.55-5.85 (1H, m), 6.40-8.70 (14H, m) MS(ESI, m/z) :558(M+H) <sup>+</sup>

No.	Strc	物性値
Ex. 8-45		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-2.65 (6H, m), 2.75-5.30 (12H, m),  5.55-5.90 (1H, m), 6.40-8.05 (10H, m)  MS(ESI, m/z) :537(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 8-46		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-2.60 (6H, m), 2.65-5.40 (12H, m),  5.55-5.90 (1H, m), 6.40-8.05 (10H, m)  MS(ESI, m/z) :537(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 8-47		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-2.15 (7H, m), 2.80-5.20 (12H, m),  5.45-5.85 (1H, m), 6.35-8.00 (10H, m)  MS(ESI, m/z) :551(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 8-48		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-2.10 (7H, m), 2.80-5.20 (12H, m),  5.40-5.85 (1H, m), 6.35-8.00 (10H, m)  MS(ESI, m/z) :551(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 8-49		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.70 (3H, m), 2.70-5.80 (13H, m),  6.40-8.05 (10H, m)  MS(ESI, m/z) :511(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 8-50		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.70 (7H, m), 2.30-5.60 (12H, m),  6.35-8.05 (10H, m)  MS(ESI, m/z) :539(M+H)<sup>+</sup></p>

No.	Strc	物性値
Ex. 8-51		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.70-1.75 (8H, m), 2.60-5.70 (12H, m), 6.40-8.00 (10H, m)</p> <p>MS(ESI, m/z) :539(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 8-52		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.00-5.00 (11H, m), 5.55-8.05 (18H, m)</p> <p>MS(ESI, m/z) :573(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 8-53		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.75-1.15 (3H, m), 1.55-1.80 (2H, m), 2.95-5.70 (8H, m), 6.00-8.00 (10H, m)</p> <p>MS(ESI, m/z) :481(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 8-54		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.15-1.60 (6H, m), 2.95-5.60 (6H, m), 6.40-8.35 (10H, m)</p> <p>MS(ESI, m/z) :481(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 8-55		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.00-2.00 (10H, m), 2.90-5.30 (10H, m), 5.40-5.90 (1H, m), 6.40-8.00 (10H, m)</p>
Ex. 8-56		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.00-1.75 (3H, m), 2.20-5.15 (20H, m), 5.65-5.90 (1H, m), 6.45-8.00 (10H, m)</p> <p>MS(ESI, m/z) :580(M+H)<sup>+</sup></p>

No.	Strc	物性値
Ex. 8-57		MS(ESI, m/z) : 545(M+H)+
Ex. 8-58		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00-1.60 (3H, m), 1.90-2.05 (8H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 2.75-5.30 (19H, m), 5.70-5.90 (1H, m), 6.10-7.70 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 539(M+H)+
Ex. 8-59		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.30-1.60 (3H, m), 1.90-2.10 (4H, m), 2.80-5.30 (21H, m), 5.60-5.90 (1H, m), 6.05-7.60 (7H, m)
Ex. 8-60		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00-1.65 (3H, m), 1.85-2.05 (8H, m), 2.80-5.30 (15H, m), 5.65-5.90 (1H, m), 6.10-7.80 (7H, m)
Ex. 8-61		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00-1.55 (3H, m), 1.90-2.05 (4H, m), 2.20-5.20 (19H, m), 5.65-5.85 (1H, m), 6.10-6.45 (2H, m), 6.65-7.65 (5H, m) MS(ESI, m/z) : 528(M+H)+
Ex. 8-62		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00-1.60 (3H, m), 1.90-2.10 (4H, m), 2.25-5.25 (23H, m), 5.65-5.90 (1H, m), 6.10-7.65 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 583(M+H)+

No.	Strc	物性値
Ex. 8-63		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.60 (3H, m), 1.80-2.05 (4H, m),  3.10-5.25 (15H, m), 5.65-5.90 (1H, m),  6.10-6.50 (2H, m), 6.65-7.60 (5H, m)</p>
Ex. 8-64		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.10-1.60 (3H, m), 1.85-2.10 (4H, m),  2.80-5.25 (19H, m), 5.70-5.90 (1H, m),  6.05-7.75 (7H, m)</p>
Ex. 8-65		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.60 (3H, m), 2.30-2.40 (3H, m),  2.70-5.30 (13H, m), 5.60-6.00 (1H, m),  6.20-8.00 (9H, m)</p>
Ex. 8-66		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.90-1.95 (3H, m), 2.25-5.30 (22H, m),  5.60-5.90 (1H, m), 6.15-8.00 (9H, m)</p>
Ex. 8-67		<p>MS(ESI, m/z) :468(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 8-68		<p>MS(ESI, m/z) :522(M+H)<sup>+</sup></p>

## [0468] (実施例9-1)

N-[N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル]メチル-(R)-1-[2-クロロ-4-(3-メチルピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキサミド

室温下、({(R)-1-[2-クロロ-4-(3-メチルピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボニル}アミノ)酢酸(20.0mg)と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(15.9mg)の塩化メチレン(800uL)混合物に2-エチルアミノエタノール(8.0uL)を加え、その混合物を1日間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:エタノール-酢酸エチル)にて精製し、N-[N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル]メチル-(R)-1-[2-クロロ-4-(3-メチルピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキサミド(13.4mg)を得た。

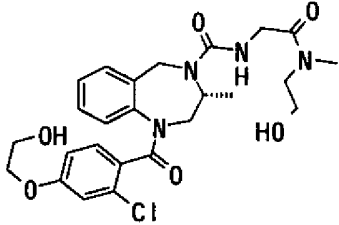
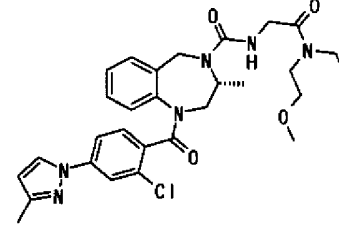
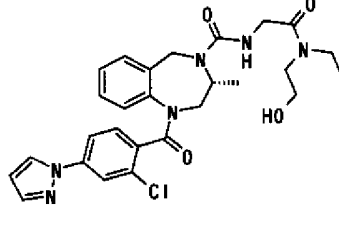
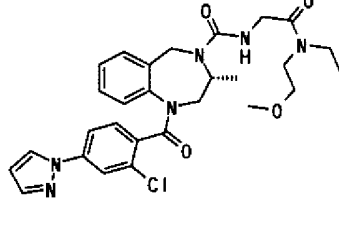
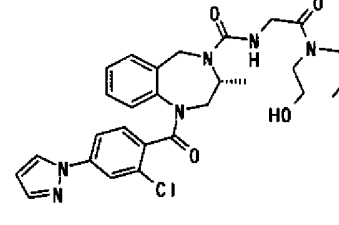
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.00-1.70 (6H, m), 2.25-2.40 (3H, m), 2.70-5.25 (13H, m), 5.55-5.90 (1H, m), 6.20-8.00 (9H, m)

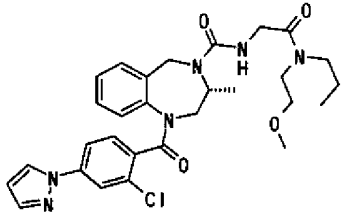
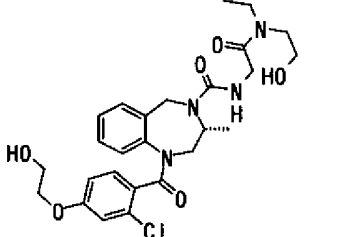
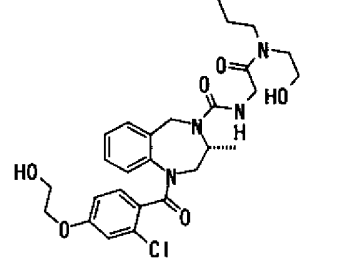
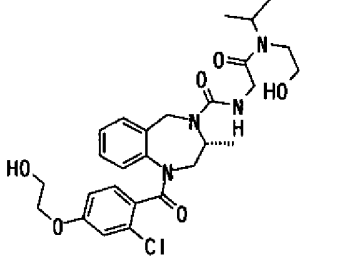
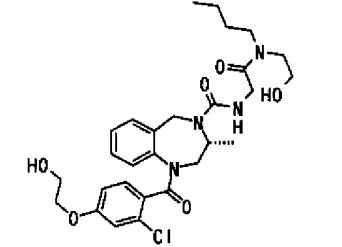
## [0469] (実施例9-2~9-66)

対応するカルボン酸誘導体とアミン誘導体を用い、実施例9-1と同様にして以下の実施例9-2~9-66の化合物を得た。実施例9-51、9-52については、対応するアミンのトシル酸塩を、実施例9-57、9-66については塩酸塩を用い、ジイソプロピルエチルアミンにてフリー化させ、実施例9-1と同様に実験をおこなった。これらの構造式および物性値を表68~79に示した。

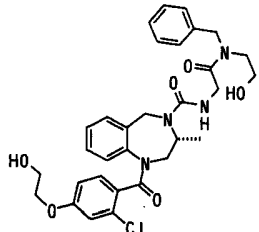
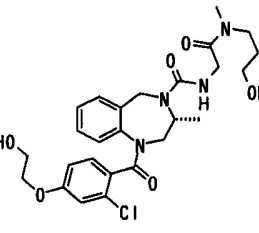
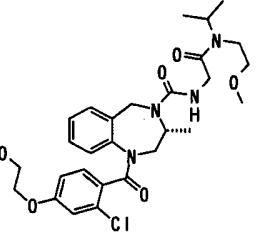
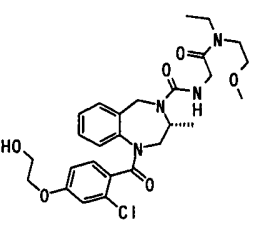
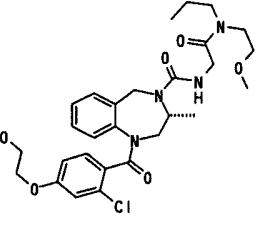
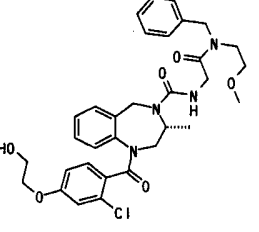
## [0470] [表68]

No.	Strc	物性値
Ex. 9-2		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.65 (3H, m), 1.90-5.30 (20H, m), 5.50-5.90 (1H, m), 6.30-7.70 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 519(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-3		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.65 (6H, m), 2.30-2.40 (3H, m), 2.90-5.30 (16H, m), 5.60-6.00 (1H, m), 6.20-8.00 (9H, m)  MS(ESI, m/z) : 567(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-4		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.70 (6H, m), 2.50-5.20 (13H, m), 5.55-5.90 (1H, m), 6.40-8.00 (10H, m)  MS(ESI, m/z) : 539(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-5		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.70 (6H, m), 2.70-5.30 (16H, m), 5.60-5.95 (1H, m), 6.40-8.00 (10H, m)  MS(ESI, m/z) : 553(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-6		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.70 (8H, m), 2.70-5.30 (13H, m), 5.55-5.90 (1H, m), 6.40-8.10 (10H, m)</p>

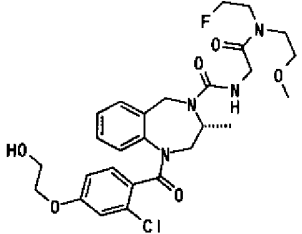
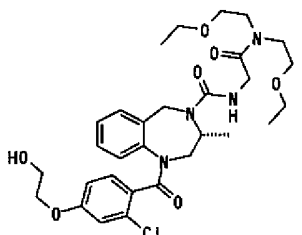
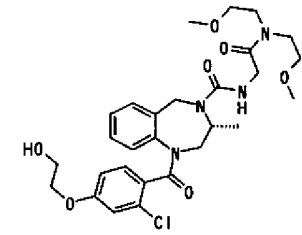
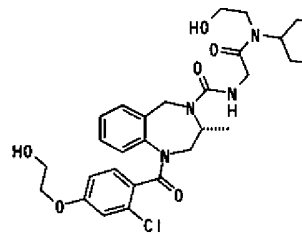
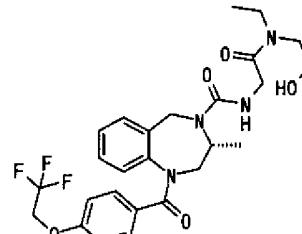
[0471] [表69]

No.	Strc	物性値
Ex. 9-7		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.65 (8H, m), 2.80-5.30 (16H, m), 5.60-6.00 (1H, m), 6.40-8.10 (10H, m)  MS(ESI, m/z) : 567(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-8		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.90-2.30 (8H, m), 2.70-5.20 (17H, m), 5.55-5.90 (1H, m), 6.20-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 533(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-9		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.70 (8H, m), 1.90-2.50 (1H, m), 2.70-5.20 (17H, m), 5.50-5.90 (1H, m), 6.20-7.70 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 547(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-10		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.90-1.70 (9H, m), 1.85-2.30 (1H, m), 2.60-5.20 (16H, m), 5.50-5.90 (1H, m), 6.20-7.70 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 547(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-11		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.85-1.65 (13H, m), 1.90-2.50 (1H, m), 2.70-5.15 (17H, m), 5.50-5.85 (1H, m), 6.20-7.70 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 561(M+H)<sup>+</sup></p>

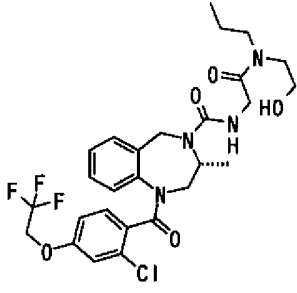
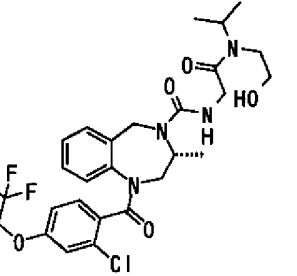
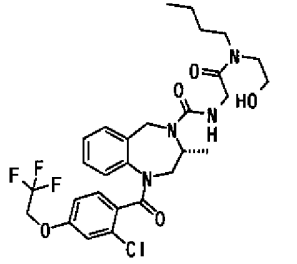
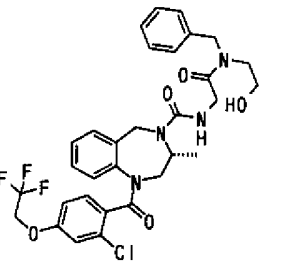
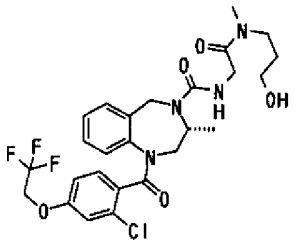
[0472] [表70]

No.	Strc	物性値
Ex. 9-12		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.90-1.70 (3H, m), 1.85-5.30 (18H, m), 5.55-5.90 (1H, m), 6.20-7.80 (12H, m)  MS(ESI, m/z) : 595(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-13		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.90-2.25 (6H, m), 2.60-5.20 (18H, m), 5.50-5.90 (1H, m), 6.30-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 533(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-14		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.85-1.70 (9H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 2.80-5.30 (19H, m), 5.60-6.00 (1H, m), 6.30-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 561(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-15		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.90-1.70 (6H, m), 1.90-2.15 (1H, m), 2.70-5.30 (20H, m), 5.60-6.00 (1H, m), 6.30-7.70 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 547(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-16		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.80-1.70 (8H, m), 1.95-2.15 (1H, m), 2.70-5.30 (20H, m), 5.60-5.95 (1H, m), 6.30-7.70 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 561(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-17		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.60 (3H, m), 1.90-2.05 (1H, m), 2.90-5.20 (20H, m), 5.60-6.00 (1H, m), 6.30-7.80 (12H, m)  MS(ESI, m/z) : 609(M+H)<sup>+</sup></p>

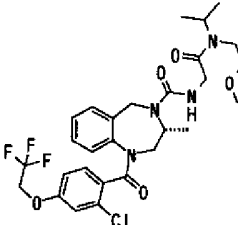
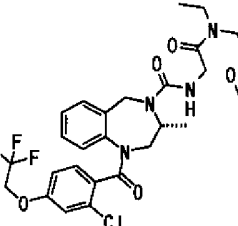
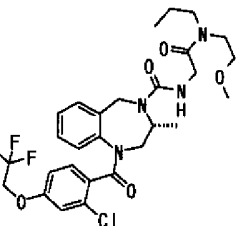
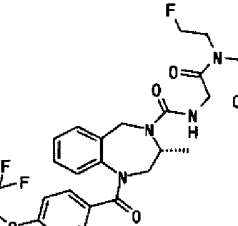
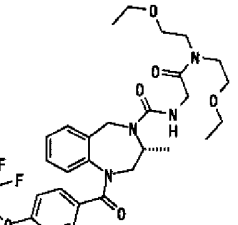
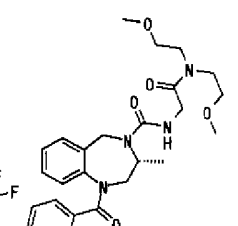
[0473] [表71]

No.	Strc	物性値
Ex. 9-18		MS(ESI, m/z) : 565(M+H)+
Ex. 9-19		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.90-1.70 (9H, m), 1.95-2.20 (1H, m), 2.50-5.30 (23H, m), 5.50-5.90 (1H, m), 6.30-7.70 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 605(M+H)+
Ex. 9-20		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.90-1.70 (3H, m), 1.90-2.15 (1H, m), 2.50-5.30 (25H, m), 5.60-5.90 (1H, m), 6.30-7.70 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 577(M+H)+
Ex. 9-21		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.90-2.20 (14H, m), 2.70-5.20 (16H, m), 5.55-5.95 (1H, m), 6.30-7.70 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 587(M+H)+
Ex. 9-22		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.90-1.60 (6H, m), 2.40-5.40 (15H, m), 5.55-6.00 (1H, m), 6.40-8.20 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 571(M+H)+

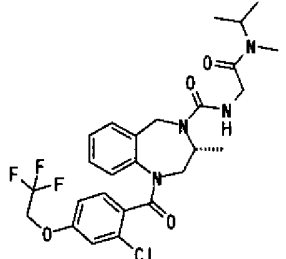
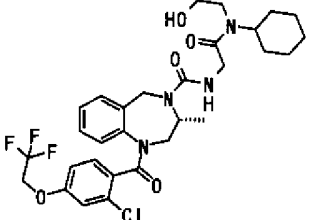
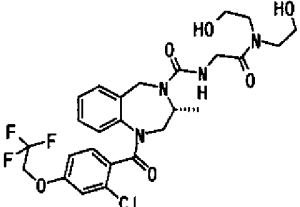
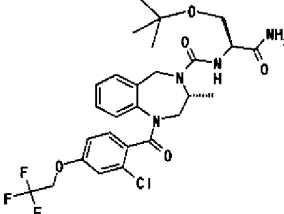
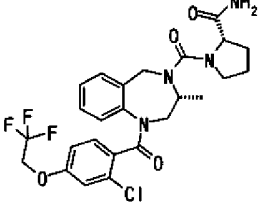
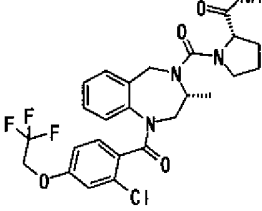
[0474] [表72]

No.	Strc	物性値
Ex. 9-23		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.85-1.70 (8H, m), 2.35-5.20 (15H, m), 5.50-5.90 (1H, m), 6.00-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 585(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-24		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.80-1.60 (9H, m), 2.30-5.20 (14H, m), 5.50-5.90 (1H, m), 6.20-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 585(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-25		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.80-1.60 (11H, m), 2.40-5.20 (15H, m), 5.50-5.90 (1H, m), 6.00-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 599(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-26		<p>MS(ESI, m/z) : 633(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-27		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.60 (5H, m), 2.20-5.20 (16H, m), 5.40-5.85 (1H, m), 6.00-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 571(M+H)<sup>+</sup></p>

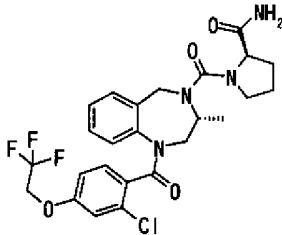
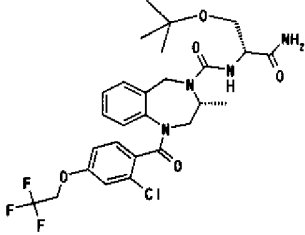
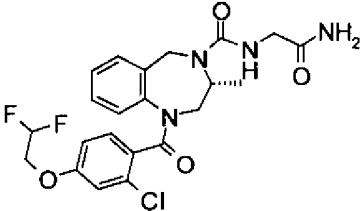
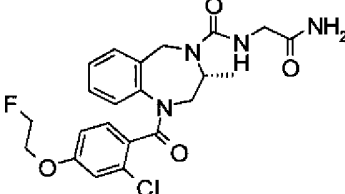
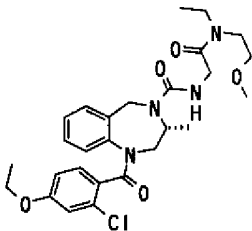
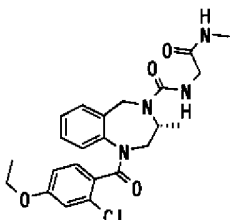
[0475] [表73]

No.	Strc	物性値
Ex. 9-28		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.60 (9H, m), 2.70-5.20 (17H, m), 5.60-5.95 (1H, m), 6.30-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 599(M+H)+</p>
Ex. 9-29		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.60 (6H, m), 2.30-5.20 (18H, m), 5.50-5.90 (1H, m), 6.20-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 585(M+H)+</p>
Ex. 9-30		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.80-1.70 (8H, m), 2.50-5.20 (18H, m), 5.55-5.95 (1H, m), 6.00-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 599(M+H)+</p>
Ex. 9-31		<p>MS(ESI, m/z) : 603(M+H)+</p>
Ex. 9-32		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.70-1.70 (9H, m), 2.50-5.20 (21H, m), 5.50-5.90 (1H, m), 6.30-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 643(M+H)+</p>
Ex. 9-33		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.65 (3H, m), 2.70-5.20 (23H, m), 5.50-5.90 (1H, m), 6.10-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 615(M+H)+</p>

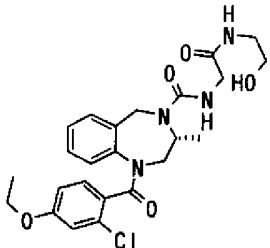
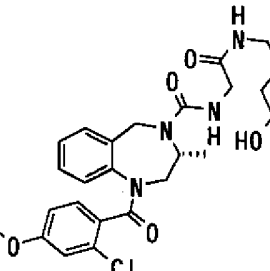
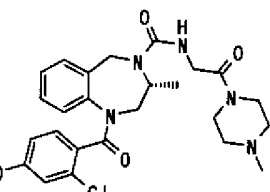
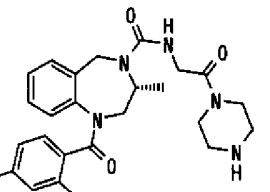
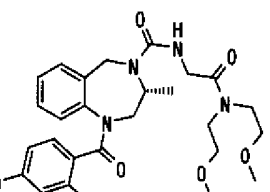
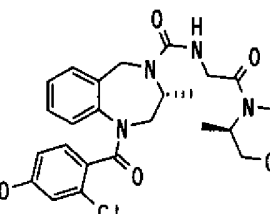
[0476] [表74]

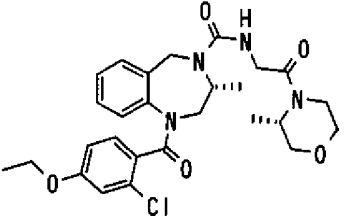
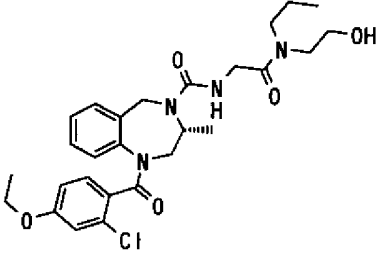
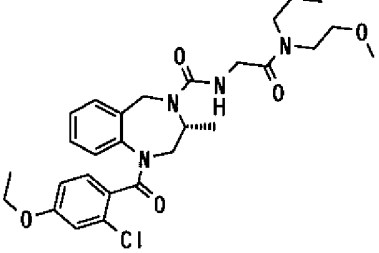
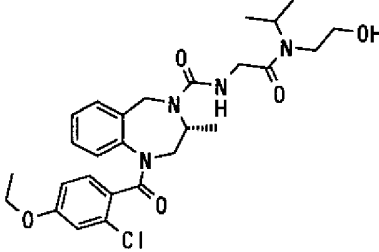
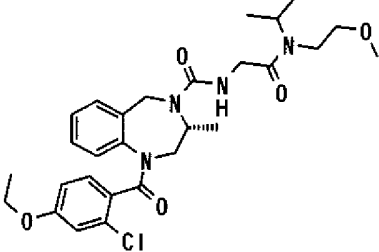
No.	Strc	物性値
Ex. 9-34		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.60 (9H, m), 2.60-5.20 (13H, m), 5.70-6.00 (1H, m), 6.30-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 555(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-35		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.9- (13H, m), 2.80-5.20 (14H, m), 5.50-5.90 (1H, m), 6.30-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 625(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-36		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.65 (3H, m), 2.70-5.30 (17H, m), 5.60-6.00 (1H, m), 6.30-7.80 (7H, m)</p>
Ex. 9-37		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.65 (12H, m), 2.80-5.90 (13H, m), 6.10-8.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 585(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-38		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.70-2.45 (7H, m), 3.00-6.00 (12H, m), 6.30-8.00 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 539(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-39		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.70-2.45 (7H, m), 3.00-6.00 (12H, m), 6.30-8.00 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 539(M+H)<sup>+</sup></p>

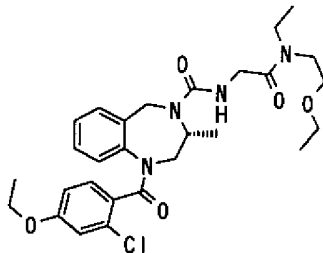
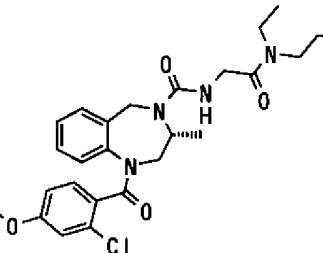
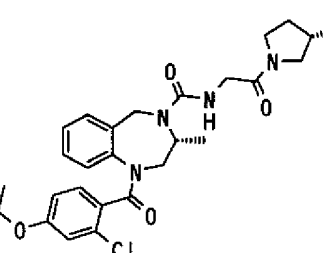
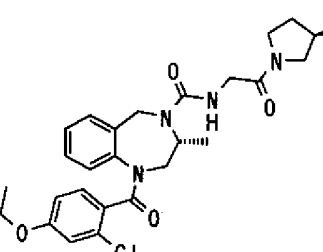
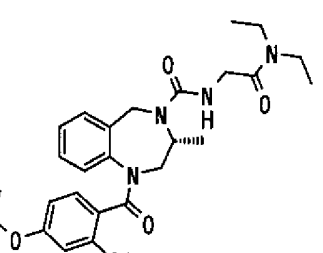
[0477] [表75]

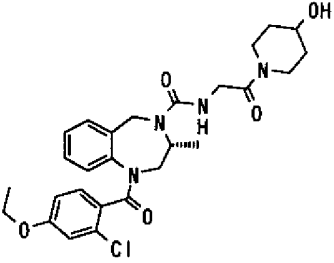
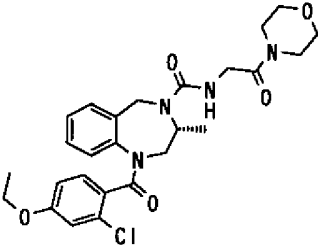
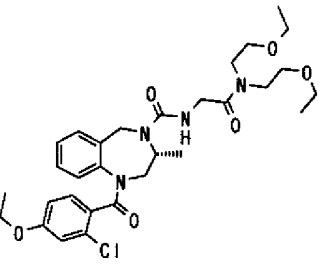
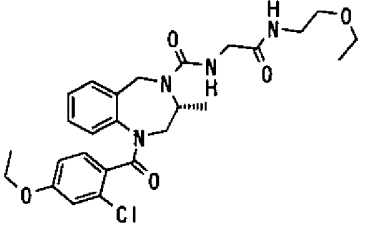
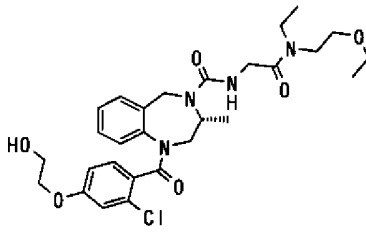
No.	Strc	物性値
Ex. 9-40		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.30-2.30 (7H, m), 2.95-5.30 (10H, m), 6.30-7.30 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 539(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-41		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.70-1.70 (12H, m), 2.50-5.90 (11H, m), 6.05-7.90 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 585(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-42		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  1.00-1.65 (3H, m), 2.85-5.65 (10H, m), 6.03 (1H, tt, J=54.9, 4.1Hz), 6.20-7.90 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 481(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-43		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.90-1.60 (3H, m), 2.85-5.25 (11H, m), 5.50-7.85 (10H, m)  MS(ESI, m/z) : 463(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-44		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.80-1.60 (9H, m), 2.80-5.30 (18H, m), 5.55-5.95 (1H, m), 6.25-7.85 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 531(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-45		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.80-1.80 (6H, m), 2.30-5.70 (12H, m), 5.80-7.90 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 459(M+H)<sup>+</sup></p>

[0478] [表76]

No.	Strc	物性値
Ex. 9-46		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.80-1.80 (6H, m), 2.70-5.80 (13H, m), 6.20-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 489(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-47		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.80-1.80 (10H, m), 2.10-5.80 (13H, m), 6.20-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 517(M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-48		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.80-1.70 (6H, m), 1.90-6.00 (21H, m), 6.40-7.80 (7H, m)</p>
Ex. 9-49		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.80-1.80 (6H, m), 2.80-6.00 (18H, m), 6.40-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 514 (M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-50		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.80-1.80 (6H, m), 2.80-6.00 (24H, m), 6.40-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 561 (M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-51		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.80-1.70 (9H, m), 2.80-5.25 (16H, m), 5.55-5.95 (1H, m), 6.35-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) : 529 (M+H)<sup>+</sup></p>

No.	Strc	物性値
Ex. 9-52		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.80-1.60 (9H, m), 2.80-5.25 (16H, m), 5.55-5.95 (1H, m), 6.30-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) :529 (M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-53		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.70-1.80 (11H, m), 2.00-2.45 (1H, m), 2.80-5.20 (15H, m), 5.50-6.00 (1H, m), 6.40-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) :531 (M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-54		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.70-1.80 (11H, m), 2.80-5.20 (18H, m), 5.50-6.00 (1H, m), 6.40-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) :545 (M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-55		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.80-1.80 (12H, m), 2.80-5.20 (14H, m), 5.60-6.00 (1H, m), 6.40-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) :531 (M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-56		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.70-1.80 (12H, m), 2.80-5.20 (17H, m), 5.60-6.00 (1H, m), 6.40-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) :545 (M+H)<sup>+</sup></p>

No.	Strc	物性値
Ex. 9-57		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.75-1.75 (12H, m), 2.80-5.25  (17H, m), 5.55-5.95 (1H, m), 6.25-  7.75 (7H, m)  MS(ESI, m/z) :545 (M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-58		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.85-1.70 (9H, m), 2.80-5.35 (15H,  m), 5.50-5.95 (1H, m), 6.35-7.75  (7H, m)  MS(ESI, m/z) :517 (M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-59		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.80-2.15 (8H, m), 2.25-5.20 (14H,  m), 5.50-5.85 (1H, m), 6.30-7.70  (7H, m)  MS(ESI, m/z) :515 (M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-60		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.90-2.10 (8H, m), 2.20-5.20 (14H,  m), 5.50-5.90 (1H, m), 6.40-7.75  (7H, m)  MS(ESI, m/z) :515 (M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-61		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.80-1.75 (12H, m), 2.85-5.35  (13H, m), 5.60-6.05 (1H, m), 6.40-  7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) :501 (M+H)<sup>+</sup></p>

No.	Strc	物性値
Ex. 9-62		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.80-1.70 (8H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.80-5.35 (14H, m), 5.60-5.95 (1H, m), 6.40-7.70 (7H, m)  MS(ESI, m/z) :529 (M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-63		<p>MS(ESI, m/z) :515 (M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-64		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.80-1.70 (12H, m), 2.70-5.40 (21H, m), 5.55-5.90 (1H, m), 6.30-7.75 (7H, m)  MS(ESI, m/z) :589 (M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-65		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.75-1.80 (9H, m), 2.80-5.50 (16H, m), 6.10-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) :517 (M+H)<sup>+</sup></p>
Ex. 9-66		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  0.80-2.05 (10H, m), 2.90-6.00 (19H, m), 6.35-7.80 (7H, m)  MS(ESI, m/z) :561 (M+H)<sup>+</sup></p>

[0482] (実施例10-1)

N-カルバモイルメチル-(R)-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシベンゾイル)-3-メ

チル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキサミド  
室温下、不活性ガス雰囲気下にてN-カルバモイルメチル-(R)-1-(4-ベンジ  
ルオキシ-2-クロロベンゾイル)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]  
-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキサミド(46.0mg)のテトラヒドロフラン(1.5mL)  
溶液に10%パラジウム-炭素(10.0mg)を加えた。その懸濁液を水素ガス雰  
囲気下で室温にて4.5時間攪拌した。さらに10%パラジウム-炭素(10.0mg)を加え、  
その懸濁液を水素ガス雰囲気下で室温にて6時間攪拌した。その混合物をセライトろ  
過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル-メタノール)にて精製し、N-カルバモイルメ  
チル-(R)-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシベンゾイル)-3-メチル-1, 2, 3, 5  
-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキサミド(26.4mg)を合成  
した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

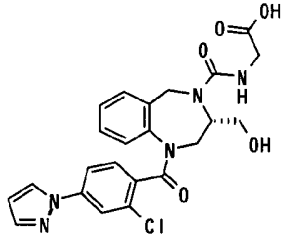
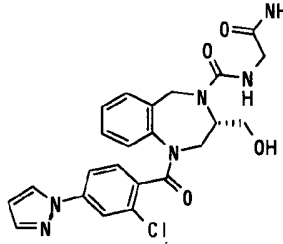
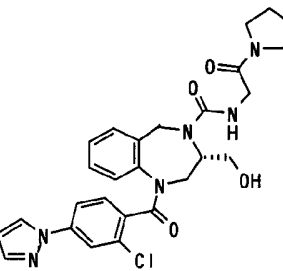
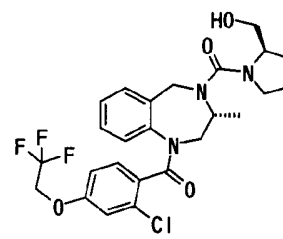
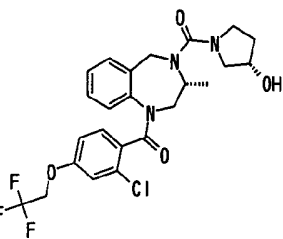
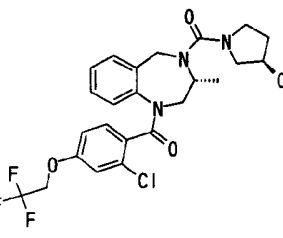
1.00-1.45 (3H, m), 2.70-5.20 (7H, m), 6.20-7.60 (9H, m), 9.55-10.55 (1H, br)

MS(ESI, m/z): 417(M+H)<sup>+</sup>

[0483] (実施例10-2~10-7)

対応するベンジルエーテル誘導体を用い、実施例10-1と同様にして、以下の実  
施例10-2~10-7の化合物を得た。これらの構造式および物性値を表80に示し  
た。

[0484] [表80]

Ex. No.	Strc	物性値
10-2		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.00-5.30 (11H, m), 6.00-6.15 (1H, m), 6.35-8.25 (10H, m) MS(ESI, m/z) :484(M+H)<sup>+</sup></p>
10-3		<p>MS(ESI, m/z) :483(M+H)<sup>+</sup></p>
10-4		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.80-2.05 (4H, m), 3.00-5.30 (13H, m), 5.85-6.10 (1H, m), 6.40-7.90 (10H, m) MS(ESI, m/z) :537(M+H)<sup>+</sup></p>
10-5		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.20-2.30 (7H, m), 2.90-5.10 (12H, m), 6.40-7.60 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 526(M+H)<sup>+</sup></p>
10-6		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.20-2.20 (5H, m), 2.90-5.20 (12H, m), 6.40-7.70 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 512(M+H)<sup>+</sup></p>
10-7		<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.20-2.20 (5H, m), 2.90-5.20 (12H, m), 6.40-7.70 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 512(M+H)<sup>+</sup></p>

## [0485] (実施例11-1)

N-[3-オキソ-(3-ピペラジン-1-イル)プロピル]-(R)-1-(2-クロロ-4-ピラゾール-1-イルベンゾイル)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキサミド

室温下、tert-ブチル=4-(3-{[(R)-1-(2-クロロ-4-ピラゾール-1-イルベンゾイル)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボニル]アミノ}プロピオニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(20.0mg)の塩化メチレン(1.0mL)溶液にトリフルオロ酢酸(0.30g)を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を直接アミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-エタノール)で精製し、N-[3-オキソ-(3-ピペラジン-1-イル)プロピル]-(R)-1-(2-クロロ-4-ピラゾール-1-イルベンゾイル)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキサミド(16.4mg)を得た。

MS(ESI, m/z): 550(M+H)<sup>+</sup>

## [0486] (実施例11-2)

N-(2-アミノエチル)-(R)-1-(2-クロロ-4-ピラゾール-1-イルベンゾイル)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキサミド

対応するアミン誘導体を用い、実施例11-1と同様にして、N-(2-アミノエチル)-(R)-1-(2-クロロ-4-ピラゾール-1-イルベンゾイル)-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキサミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.00-1.60 (3H, m), 2.50-5.30 (9H, m), 6.40-8.00 (10H, m)

MS(ESI, m/z): 453(M+H)<sup>+</sup>

## [0487] (実施例11-3)

N-[2-オキソ-(2-ピペラジン-1-イル)エチル]-(R)-1-[2-クロロ-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンゾイル]-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキサミド

対応するアミン誘導体を用い、実施例11-1と同様にして、N-[2-オキシ-(2-ピペラジン-1-イル)エチル]-(R)-1-[2-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゾイル]-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボキサミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.00-1.70 (3H, m), 2.80-5.20 (17H, m), 5.60-5.95 (1H, m), 6.40-7.80 (7H, m)

MS(ESI, m/z) : 568(M+H)<sup>+</sup>

[0488] (実施例12)

メチル = ( (R)-1-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンゾイル]-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボニル } アミノ ) アセタート

室温攪拌下、エチル = ( (R)-1-[2-クロロ-4-(2-アセトキシエトキシ)ベンゾイル]-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボニル } アミノ ) アセタート (42.7mg) のメタノール (0.80mL) 混合物に 1mol/L 炭酸水素ナトリウム水溶液 (80.0uL) を加えた。その混合物を室温下3時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、メチル = ( (R)-1-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンゾイル]-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボニル } アミノ ) アセタート (24.6mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.85-1.60 (3H, m), 1.70-2.45 (1H, m), 2.85-5.60 (14H, m), 6.35-7.90 (7H, m)

MS(ESI, m/z) : 475(M+H)<sup>+</sup>

[0489] (実施例13)

エチル = ( (R)-1-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンゾイル]-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボニル } アミノ ) アセタート

( (R)-1-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンゾイル]-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボニル } アミノ ) 酢酸 (2

3. 9mg)の20wt%塩化水素-エタノール(2. 0mL)溶液を外温40℃にて3時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、エチル=({(R)-1-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンゾイル]-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボニル}アミノ)アセタート(21. 5mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0.80-1.60 (6H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 3.65-5.70 (13H, m), 6.40-7.90 (7H, m)

MS(ESI, m/z) : 490(M+H) +

[0490] (実施例14-1)

N-[N-シクロヘキシル-N-(2-メトキシエチル)カルバモイル]メチル-(R)-1-[2-クロロ-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンゾイル]-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキサミド

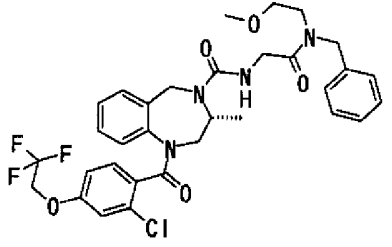
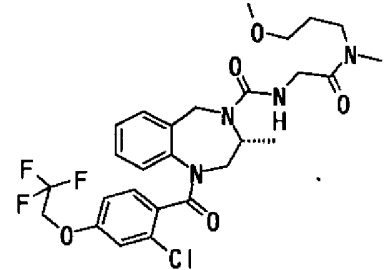
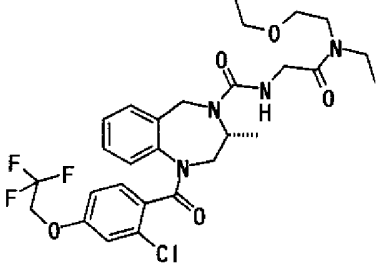
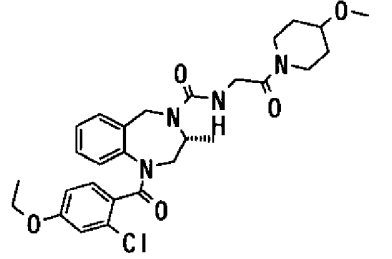
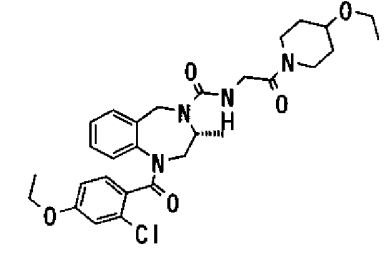
室温下、N-{N-シクロヘキシル-N-(2-ヒドロキシエチル)メチル}-(R)-1-[2-クロロ-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンゾイル]-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキサミド(25. 0mg)とメチルヨージド(0. 15mL)の塩化メチレン(1. 0mL)混合物に酸化銀(11. 2mg)を加え、その混合物を室温下16時間攪拌した。その混合物をろ過した。ろ液を減圧下濃縮した。残渣をオクタデシル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:アセトニトリル-0. 1%ギ酸水溶液)にて精製し、N-[N-シクロヘキシル-N-(2-メトキシエチル)カルバモイル]メチル-(R)-1-[2-クロロ-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンゾイル]-3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボキサミド(3. 40mg)を得た。

MS(ESI, m/z) : 639(M+H) +

[0491] (実施例14-2~14-6)

対応するアルコール誘導体を用い、実施例14-1と同様にして、以下の実施例14-2~14-6の化合物を得た。これらの構造式および物性値を表81に示した。

[0492] [表81]

Ex. No.	Strc	物性値
14-2		MS(ESI, m/z) : 647(M+H)+
14-3		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00-1.60 (3H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 2.50-5.20 (19H, m), 5.50-5.90 (1H, m), 6.30-7.70 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 585(M+H)+
14-4		MS(ESI, m/z) : 599(M+H)+
14-5		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.85-1.70 (8H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 2.70-5.35 (15H, m), 5.60-6.00 (1H, m), 6.25-7.70 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 543 (M+H)+
14-6		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.80-1.65 (11H, m), 1.70-1.95 (2H, m), 2.75-5.35 (16H, m), 5.60-5.90 (1H, m), 6.35-7.70 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 557 (M+H)+

エチル＝{[(R)－1－(2－クロロ－4－ピラゾール－1－イルベンゾイル)－3－メチル－1, 2, 3, 5－テトラヒドロベンゾ[e]－1, 4－ジアゼピン－4－カルボニル]メチルアミノ}アセタート

室温下、エチル＝{[(R)－1－(2－クロロ－4－ピラゾール－1－イルベンゾイル)－3－メチル－1, 2, 3, 5－テトラヒドロベンゾ[e]－1, 4－ジアゼピン－4－カルボニル]アミノ}アセタート(135mg)のテトラヒドロフラン(1.0mL)溶液に水素化ナトリウム(純度60%、16.3mg)を加えた。その混合物を室温下30分間攪拌した。氷冷下、反応混合物にメチルヨード(46.4mg)を加え、その混合物を室温下13.5時間攪拌した。その反応混合物に水と酢酸エチルを加え、有機層を分別した。水層を酢酸エチルにて抽出した。集めた有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ヘキサン－酢酸エチル)にて精製し、エチル＝{[(R)－1－(2－クロロ－4－ピラゾール－1－イルベンゾイル)－3－メチル－1, 2, 3, 5－テトラヒドロベンゾ[e]－1, 4－ジアゼピン－4－カルボニル]メチルアミノ}アセタート(49.5mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.05–1.65 (6H, m), 2.75–5.10 (12H, m), 6.40–8.10 (10H, m)

MS(ESI, m/z) : 510(M+H) +

[0494] (実施例16－1)

N－((S)－1－カルバモイル－2－ヒドロキシ)エチル－(R)－1－[2－クロロ－4－(2, 2, 2－トリフルオロエトキシ)ベンゾイル]－3－メチル－1, 2, 3, 5－テトラヒドロベンゾ[e]－1, 4－ジアゼピン－4－カルボキサミド

室温下、N－((S)－2－tert－ブトキシ－1－カルバモイルエチル)－(R)－1－[2－クロロ－4－(2, 2, 2－トリフルオロエトキシ)ベンゾイル]－3－メチル－1, 2, 3, 5－テトラヒドロベンゾ[e]－1, 4－ジアゼピン－4－カルボキサミド(114mg)の塩化メチレン(1.0mL)混合物にトリフルオロ酢酸(1.00mL)を加えた。その混合物を室温下終夜攪拌した。その混合物を減圧下濃縮した。残渣に塩化メチレンを加え、次いで氷冷下、その混合物に2mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、その混合物の液性を中性にした。その混合物に塩化メチレンを加え、有機層を分別した。その層を

炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-メタノール)にて精製し、N-((S)-1-カルバモイル-2-ヒドロキシ)エチル-(R)-1-[2-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゾイル]-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボキサミド(51.6mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

0.90-1.50 (3H, m), 2.80-5.00 (10H, m), 6.00-7.90 (7H, m)

[0495] (実施例16-2)

N-((R)-1-カルバモイル-2-ヒドロキシエチル)-(R)-1-[2-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゾイル]-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボキサミド

対応するアルコール誘導体を用い、実施例16-1と同様にして、N-((R)-1-カルバモイル-2-ヒドロキシエチル)-(R)-1-[2-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゾイル]-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボキサミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

0.50-1.70 (3H, m), 2.00-5.20 (10H, m), 6.00-7.80 (7H, m)

MS(ESI, m/z) : 529(M+H)<sup>+</sup>

[0496] (実施例17-1)

{(R)-1-[2-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゾイル]-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-イル}-(R)-2-メトキシメチルピロリジン-1-イル)メタノン

氷冷下、水素化ナトリウム(純度60%、4.00mg)のテトラヒドロフラン(700 $\mu\text{L}$ )懸濁液に、{(R)-1-[2-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゾイル]-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-イル}-(R)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)メタノン(40.0mg)のテトラヒドロフラン(300 $\mu\text{L}$ )溶液を滴下した。氷冷下、アルゴンガス雰囲気下にて15分間攪拌した。氷冷下、メチルヨード(5.00 $\mu\text{L}$ )を加え、その混合物を室温にて16時間攪拌した。

氷冷下、水素化ナトリウム(純度60%、2.00ug)、次いでメチルヨージド(15.0uL)を添加し、その混合物を室温にて4時間攪拌した。ピペラジン(28.4mg)、水を加え、その混合物を攪拌した。塩化メチレン(1.5mL)を加え、有機層を分別した。その層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-ヘキサン)にて精製し、{(R)-1-[2-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゾイル]-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-イル}-(R)-2-メキシメチルピロリジン-1-イル)メタノン(32.8mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

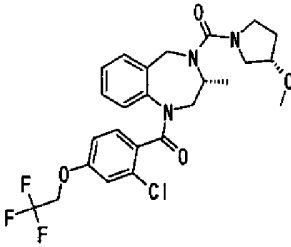
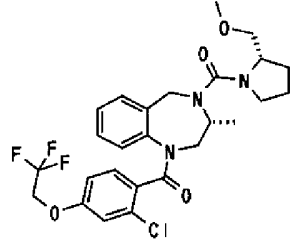
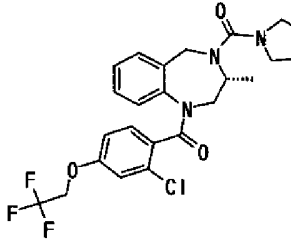
0.70-2.20 (7H, m), 2.90-5.10 (15H, m), 6.40-7.70 (7H, m)

MS(ESI, m/z) : 540(M+H) +

[0497] (実施例17-2~17-4)

対応するアルコール誘導体を用い、実施例17-1と同様にして、以下の実施例17-2~17-4の化合物を得た。この構造式および物性値を表82に示した。

[0498] [表82]

Ex. No.	Strc	物性値
17-2		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00-2.20 (5H, m), 3.00-5.10 (15H, m), 6.40-7.50 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 526(M+H) <sup>+</sup>
17-3		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00-2.20 (7H, m), 2.90-5.10 (15H, m), 6.40-7.80 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 540(M+H) <sup>+</sup>
17-4		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00-2.20 (5H, m), 3.00-5.10 (15H, m), 6.40-7.80 (7H, m) MS(ESI, m/z) : 526(M+H) <sup>+</sup>

## [0499] (実施例18)

エチル = { [(R) - 1 - (2-クロロ-4-イソプロポキシベンジル) - 3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボニル]アミノ } アセタート

氷冷下、(2-クロロ-4-イソプロポキシフェニル) - ((R) - 3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-1-イル)メタノン (33.7mg) のテトラヒドロフラン (0.80mL) 溶液にエチル = イソシアナトアセタート (14.6mg) を加え、室温下に1時間攪拌した。反応溶液を後処理せずにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、エチル = { [(R) - 1 - (2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル) - 3-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e]-1, 4-ジアゼピン-4-カルボニル]アミノ } アセタート (42.9mg) を得た。

## [0500] (実施例19)

{[(R)-1-(2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボニル]アミノ}酢酸  
氷冷下、エチル={[(R)-1-(2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボニル]アミノ}アセタート(42.0mg)のエタノール(0.10mL)溶液に5mol/L水酸化ナトリウム水溶液(38.0uL)を加え、その混合物を室温下3時間攪拌した。氷冷下、この反応溶液に1mol/L塩酸を加え、液性を酸性にした。この溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、{[(R)-1-(2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボニル]アミノ}酢酸(39.3mg)を得た。

## [0501] (実施例20)

エチル={[(R)-1-(2-クロロ-4-ピペリジン-1-イルベンゾイル)-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボニル]アミノ}アセタート

室温下、エチル={[(R)-1-(4-ブロモ-2-クロロベンゾイル)-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボニル]アミノ}アセタート(50.0mg)、酢酸パラジウム(II)(1.10mg)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(4.60mg)、炭酸セシウム(64.1mg)のトルエン(1.5mL)懸濁液にピペリジン(12.0uL)を加え、その懸濁液をアルゴン雰囲気下外温100℃にて42時間攪拌した。放冷後その懸濁液をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた粗生成物をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、エチル={[(R)-1-(2-クロロ-4-ピペリジン-1-イルベンゾイル)-3-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e]-1,4-ジアゼピン-4-カルボニル]アミノ}アセタート(43.6mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.00-1.80 (9H, m), 2.70-5.30 (13H, m), 6.30-7.80 (7H, m)

MS(ESI, m/z): 513 (M+H) +

## [0502] 試験例1

## ヒトV2受容体結合実験

試験化合物を、10mMとなるようジメチルスルホキシドに溶解し調製した。

ヒトV2受容体を発現させたCHO細胞膜(Packard BioScience社製)を用い、各化合物のヒトV2受容体に対する親和性を $[^3\text{H}]$ -arginine vasopressin (AVP) (Perkinelmer Japan社製)の結合に対する阻害から求めた。

上述の細胞膜をAssay buffer (50mM Tris-HCl, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 0.1% bovine serum albumin(BSA)、pH7.4)にて適当な蛋白量に懸濁し、細胞膜懸濁液とした。また、上記ジメチルスルホキシドにて調製した試験化合物を最終濃度が10nM、100nM、1 $\mu$ M、10 $\mu$ MになるようにAssay bufferにて希釈し調製した(この時、試験化合物のどの濃度においてもジメチルスルホキシドが0.5%になるよう調製した)。細胞膜懸濁液(50 $\mu$ L)と3nM $[^3\text{H}]$ -AVP(50 $\mu$ L)、Assay buffer(50 $\mu$ L)及び各濃度の試験化合物溶液(50 $\mu$ L)をMultiScreen 96 well plate (Millipore社製)に入れて、軽く震盪しながら25 $^{\circ}$ Cにて、1時間インキュベートした。その後吸引ろ過し、氷冷したWashing buffer(50mM Tris-HCl, 10mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7.4)にて3回洗浄した。MultiScreenを乾燥させた後、各wellにマイクロシンチ-20(Packard社製)を添加し軽く震盪した後、マイクロプレートシンチレーションカウンターTopCount(Packard社製)にて放射活性を測定した。細胞膜に対する $[^3\text{H}]$ -AVPの非特異的結合は試験化合物の代わりに1 $\mu$ Mの非標識AVPを添加することにより求めた。 $[^3\text{H}]$ -AVPの特異的結合を50%阻害する各試験化合物の濃度をIC<sub>50</sub>値とし算出し、下記の方法により求めたKd値よりKi値を算出し、各試験化合物のヒトV2受容体に対する親和性の指標とした。試験結果を下記の表83に示した。

[0503] ヒトV2受容体発現細胞膜に対する $[^3\text{H}]$ -AVP結合におけるKd値の算出

ヒトV2発現細胞膜を、適宜上記Assay bufferにて希釈し調製した。 $[^3\text{H}]$ -AVPの放射活性を考慮し、異なる6種類の濃度(最終濃度約100pMから6000pM)をAssay bufferにて2から3倍段階希釈し調製した。細胞膜懸濁液(50 $\mu$ L)、各濃度の $[^3\text{H}]$ -AVP(50 $\mu$ L)、Assay buffer(50 $\mu$ L)及び1 $\mu$ Mの非標識AVP或いはA

ssay buffer (50  $\mu$  L) を MultiScreen 96 well plate (Millipore 社製) に入れて、軽く震盪しながら 25°C にて、1 時間 インキュベートした。既述した方法により各濃度の [ $^3$ H]-AVP のそれぞれの特異的結合量 (B 値) を測定し、各濃度の [ $^3$ H]-AVP 濃度における非結合量 (F 値) を求めた。これら B 値、F 値を用い、Scatchard plot により解析し、Kd 値を得た。

[0504] [表83]

試験化合物 Ex.No.	ヒトV2受容体に対する親和性Ki (nM)
3-1	19.7
4	61.9
5-2	35.5
5-3	14.0
5-18	27.8

[0505] 試験例2

#### ヒトV2受容体の刺激作用確認試験

下記の方法にて調製したヒトV2受容体刺激作用確認試験用の細胞を用い、各試験化合物に対するヒトV2受容体の反応を試験した。

試験化合物をジメチルスルホキシドにて 10mM となるよう溶解し、さらに、Assay buffer (0.1% BSA, 20mM HEPES/Hank's Balanced Salt Solution, pH 7.4) を用いて、10倍段階希釈することにより、0.1nM~10  $\mu$  M になるよう調製し、これらを試験に用いた。

ヒトV2受容体はG蛋白質の1つであるGs蛋白質と共役し、アデニル酸シクラーゼを介してcyclic adenosine 3', 5'-monophosphate (cAMP) を産生させるが、Gsキメラ蛋白質とヒトV2受容体を共発現させることによりcAMP産生を細胞内Ca<sup>2+</sup>上昇に置換させることができる (Mol. Pharmacol.、第50巻、p. 885-890 (1996

年))。この細胞内Ca<sup>2+</sup>の測定をもって各試験化合物に対するヒトV2受容体の反応性を定量化した。FLIPR CALCIUM ASSAY KIT(Molecular Devices社製)を用い、上記試験化合物の各濃度(0.1nM~10μM)における試験化合物添加後の細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度変化をFlexStation(Molecular Devices社製)にて検出した。

試験化合物のIntrinsic activity (IA)はAVPによる最大反応を1.00として算出した。また、各試験化合物のEC<sub>50</sub>値はfull agonistではAVPによる最大反応を100%として算出し、partial agonistではその試験化合物の最大反応を100%として算出した。試験化合物の濃度-反応曲線から50%の反応を示す値をEC<sub>50</sub>値とした。得られたEC<sub>50</sub>値を、ヒトV2受容体を刺激する作用の値として、下記の表84に示した。

[0506] ヒトV2受容体刺激作用確認試験用の細胞(ヒトV2受容体及びGqsキメラ蛋白質を発現させたHEK293細胞)の調製

HEK293細胞(American Type Culture Collection)を1mM sodium pyruvate、nonessential amino acids(0.1mM)、streptomycin(100μg/mL)、penicillin(Invitrogen社製)(100U/mL)、10% fetal calf serum(三光純薬社製)を添加したEagle's Minimum Essential Medium(EMEM、Invitrogen社製)にて37°Cで5%CO<sub>2</sub> incubator内で培養した。トランスフェクションは、confluentに達した細胞を用いて抗生物質を含まない上記EMEMにて1x10<sup>6</sup> cells/mLに細胞懸濁液を調製し、Opti-MEM I Reduced Serum Medium(Invitrogen社製)にて希釈したpCI-neo/hV2、Gqsキメラ蛋白質をコードする遺伝子を挿入した発現ベクター(pLEC-Gqs5、LiveWare、Molecular Devices社製)及びLipofectamine2000(Invitrogen社製)を細胞懸濁液に混和することにて行なった。トランスフェクション後、2日間、5%CO<sub>2</sub> incubator内で培養した細胞(ヒトV2受容体及びGqsキメラ蛋白質を発現させたHEK293細胞)を、ヒト受容体刺激作用確認用の細胞として用い、試験化合物の評価に用いた。尚、上記pCI-neo/hV2で表されるヒトV2受容体発現プラスミドベクターは、以下の方法にて作製した。

[0507] ヒトV2受容体発現プラスミドベクターの作製

ヒト腎臓由来total RNAをSuperScript II RNase H<sup>-</sup> Reverse Transcriptase (Invitrogen社製)及びオリゴdTにて逆転写し、cDNAライブラリーを作製した。このcDNAライブラリーを鋳型として、下記の配列番号1から3に示したForward primer、下記の配列番号4から6に示したReverse primerそれぞれの組み合わせを使用し、pfu DNA polymerase (Stratagene社製)を用いたPCR反応によりヒトV2受容体をコードするDNA断片を増幅した。この増幅されたDNA断片とクローニング用プラスミドベクター、pCR-Blunt (Invitrogen社製)をこのキットの標準法に準じてライゲーションした。このライゲーション産物を常法により大腸菌TOP10 (Invitrogen社製)に導入し、形質転換株をカナマイシン50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 含有LB寒天培地で選択した。形質転換株の1つを液体LB培地にて増殖させ、ベクターを抽出・精製した。このベクターを制限酵素EcoRIにて切断しDNA断片を得た。一方、哺乳類発現プラスミドベクターであるpCI-neo (Promega社製)を制限酵素EcoRIにて切断し、自己ライゲーション防止のためにCalf intestinal alkaline phosphatase処理を施した。このpCI-neoと上記EcoRI切断により得られたDNA断片をQuick Ligation Kit (New England BioLabs社製)によりライゲーションした。常法によりこのライゲーション産物を大腸菌TOP10に導入した後、形質転換株をアンピシリン100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 含有LB寒天培地にて選択した。この形質転換株の1つを液体LB培地にて増殖させ、ベクターを抽出・精製した。このベクターのマルチクローニングサイトに挿入されたDNA断片の塩基配列を調べたところ、GenBank/EMBLデータベースにAccession No. AF030626として登録されているヒトV2受容体と一致した。このヒトV2受容体発現プラスミドベクターをpCI-neo/hV2とした。

- [0508] 配列番号1 AGTCCGCACATCACCTCCAG  
配列番号2 ATGCTCATGGCGTCCACCAC  
配列番号3 GCCCTCAGAACACCTGC  
配列番号4 GCTCCTCACGATGAAGTGTC  
配列番号5 GCAAGACACCCAACAGCTCC  
配列番号6 GCTGAGCTTCTCAAAGCCTCT

[0509] [表84]

試験化合物 Ex.No.	ヒトV2受容体刺激作用 EC50(nM)	IA
3-1	9.4	0.59
3-6	15.4	0.93
4	16.0	0.75
5-2	7.3	0.71
5-3	9.1	0.48
5-4	27.6	0.49
5-5	24.9	0.83
5-6	17.3	0.92
5-11	8.6	0.75
5-12	6.5	0.79
5-15	9.1	0.71
5-18	2.2	0.89
5-19	15.6	0.57

## [0510] 試験例3

抗利尿試験—麻酔下低浸透圧溶液還流ラットを用いた、低浸透圧負荷利尿に対する抗利尿作用確認試験

低浸透圧溶液を静脈内に還流させると血中AVP濃度が減少することが報告されている(J. Endocrinol.、Vol. 141、pp. 59-67(1994))。Angchanpenらの方法(Br. J. Pharmacol.、Vol. 93、pp. 151-155(1988))に記載の方法に準じて、利尿状態が誘発したラットに対する試験化合物の抗利尿作用を試験した。

試験化合物をジメチルスルホキシドにて、10mMとなるよう調製し、試験に用いた。雄性SDラット(200-400g)に対し、Inactin(Sigma社製)100 mg/kgを腹腔

内投与することにより麻酔し、次いで、気管カニューレ、頸静脈カニューレ、膀胱カニューレ及び大腿静脈カニューレを挿入した。低浸透圧溶液(0.3% NaCl, 0.83% glucose)を大腿静脈から9mL/hourにてインフュージョンした。10分ごとに膀胱カニューレより採取した尿量を測定し、尿量が30分間安定した時点で、頸静脈カニューレから上記調製した試験化合物を、10 $\mu$ g/kgとなるよう投与した。Vehicleは0.3% ジメチルスルホキシド/salineを使用した。投与前30分間における10分間尿量の平均値を投与前値(0%)とし、試験化合物投与後、尿量を10分ごとに測定した。抗利尿作用は、試験化合物を投与することにより現れた投与前の尿量に対する減少率(マイナス%)として算出した。また、本試験系において、vehicle投与後の尿量の最大減少率は-20%であったことから、試験化合物投与後、尿量の減少率が試験化合物投与前の値の-20%まで戻るまでに時間を、薬効持続時間の指標として算出した。各々の試験結果を以下の表85に示した。

[0511] [表85]

試験化合物 Ex. No.	抗利尿効果 (尿量減少率)	持続時間
(薬物未処置)	0.0	—
3-1	-88.7%	60分
5-2	-83.9%	50分
5-4	-90.4%	80分
5-5	-89.4%	90分

[0512] 上記で使用した略語は以下の通りである。

AVP:アルギニンバズプレッシン

[<sup>3</sup>H]-AVP:トリチウムラベル化されたバズプレッシン

HEPES:4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸

HEK:human embryonic kidney

Tris:2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール

CHO:Chinese hamster ovary cell

## [0513] 試験例4

(急性毒性試験)

ウレタン麻酔下(1. 5g/kg、皮下投与)に気管カニューレ、頸静脈カニューレを施した雄性SDラット(250-300g)1群2例に対して、投与量が10mg/kgになるよう、試験化合物を適切な溶媒に溶解し調製し、静脈内カニューレから投与した。1時間の経過観察で生死を判断した。その結果は表86の通りであり、死亡例は観測されず、本発明化合物の毒性の低さが示唆された。

## [0514] [表86]

試験化合物 Ex. No.	死亡例
5-2	0/2
5-4	0/2
5-5	0/2

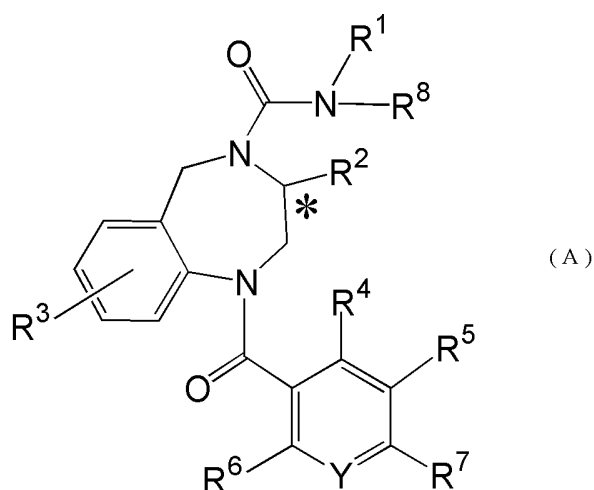
## 産業上の利用可能性

[0515] 本発明の前記一般式(A)で表される化合物は、例えば、ヒトV2受容体結合実験およびV2受容体刺激作用測定試験において強力なヒトV2受容体刺激作用を示した。それ故、本発明の前記一般式(A)で表される化合物は、尿量を有意に低下させることができる。そのため、本発明の前記一般式(A)で表される化合物は、本作用に基づくプロフィールの抗利尿作用、血液第VIII因子及びフォンウィルブランド因子放出作用を有し、様々な排尿障害、大量尿又は出血傾向に有用であり、頻尿、尿失禁、遺尿症、中枢性尿崩症、夜間頻尿、自然発生性出血、血友病、フォンウィルブランド病、先天的又は後天的血小板機能障害等の治療または予防剤として好適である。

## 請求の範囲

[1] 一般式(A):

[化1]



〔式中、

$R^1$ および $R^8$ が、それらが結合している窒素原子と一緒になって脂環式アミノ基を形成するか、或いは、 $R^1$ および $R^8$ が、それぞれ独立して、以下のa)～o)：

- a) 水素原子、
- b)  $C_{3-7}$  シクロアルキル基、
- c)  $C_{1-7}$  アルキル基、
- d) ハロ( $C_{1-7}$  アルキル)基、
- e)  $C_{6-10}$  アリール基、
- f) ヘテロアリール基、
- g) ヒドロキシ( $C_{1-7}$  アルキル)基、
- h)  $C_{3-7}$  シクロアルキル( $C_{1-7}$  アルキル)基、
- i)  $C_{1-6}$  アルコキシ( $C_{1-7}$  アルキル)基、
- j)  $C_{2-7}$  アシルオキシ( $C_{1-7}$  アルキル)基、
- k)  $C_{6-10}$  アリール( $C_{1-7}$  アルキル)基、
- l) ヘテロアリール( $C_{1-7}$  アルキル)基、
- m)  $-M^1-COOR^{11}$ 、

n)  $-M^1-CONR^{12}R^{13}$ 、または

o)  $-M^1-NR^{12}-SO_2R^{13}$ であり;

$M^1$ は $C_{1-7}$ アルキレン基であり;

$R^{11}$ は水素原子または $C_{1-7}$ アルキル基であり;

$R^{12}$ 及び $R^{13}$ が、それらが結合している原子と一緒になって脂環式アミノ基を形成するか、或いは、 $R^{12}$ 及び $R^{13}$ が、それぞれ独立して、以下のa)～i):

a) 水素原子、

b)  $C_{6-10}$ アリール基、

c)  $C_{1-7}$ アルキル基、

d) ヒドロキシ( $C_{1-7}$ アルキル)基、

e)  $C_{1-6}$ アルコキシ( $C_{1-7}$ アルキル)基、

f) ヘテロアリール( $C_{1-7}$ アルキル)基、

g)  $C_{6-10}$ アリール( $C_{1-7}$ アルキル)基、

h)  $-M^2-CONR^{14}R^{15}$ 、または

i)  $-M^2-NR^{16}SO_2R^{17}$ であり;

$M^2$ は $C_{1-7}$ アルキレン基であり;

$R^{14}$ 及び $R^{15}$ が、それらが結合している原子と一緒になって脂環式アミノ基を形成するか、或いは、 $R^{14}$ 及び $R^{15}$ が、独立して、以下のa)～f):

a) 水素原子

b)  $C_{1-7}$ アルキル基、

c) ヒドロキシ( $C_{1-7}$ アルキル)基、

d)  $C_{1-6}$ アルコキシ( $C_{1-7}$ アルキル)基、

e) ヘテロアリール( $C_{1-7}$ アルキル)基、または

f)  $C_{6-10}$ アリール基( $C_{1-7}$ アルキル)基であり;

$R^{16}$ は水素原子または $C_{1-7}$ アルキル基であり;

$R^{17}$ は $C_{1-7}$ アルキル基であり;

$R^2$ は、以下のa)～g):

a) 水素原子、

- b)  $C_{1-7}$  アルキル基、  
 c) ヒドロキシ( $C_{1-7}$  アルキル)基、  
 d)  $C_{1-6}$  アルコキシ( $C_{1-7}$  アルキル)基、  
 e)  $C_{6-10}$  アリール( $C_{1-7}$  アルキル)基、  
 f)  $-M^1-CONR^{12}R^{13}$  (式中、 $M^1$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は前記と同じ意味をもつ)、または  
 g)  $-M^1-COOR^{11}$  (式中、 $M^1$  及び  $R^{11}$  は前記と同じ意味をもつ) であり;  
 $R^3$  は、以下の a) ~ d) :

- a) 水素原子、  
 b) ハロゲン原子、  
 c) 水酸基、または  
 d)  $C_{1-6}$  アルコキシ基であり;

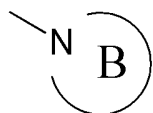
$R^4$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  は、それぞれ独立して、以下の a) ~ f) :

- a) 水素原子、  
 b) ハロゲン原子、  
 c)  $C_{1-7}$  アルキル基、  
 e)  $C_{1-6}$  アルコキシ基、または  
 f) ハロ( $C_{1-7}$  アルキル)基であり;

$R^7$  は、以下の a) ~ c) :

- a) 一般式

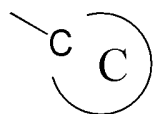
[化2]



(式中、環Bはヘテロアリール基または脂環式アミノ基である)で表される基、

- b) 一般式

[化3]



(式中、環CはC<sub>6-10</sub> アリール基、ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基である)で表される基、または

c)  $-M^3-R^{71}$ であり;

M<sup>3</sup>は単結合、 $-O-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ または $-CF_2-$ であり;

R<sup>71</sup>は、以下のa)~e):

a) 水素原子、

b) ハロゲン原子、

c) C<sub>1-7</sub> アルキル基、

d) ハロ(C<sub>1-7</sub> アルキル)基、または

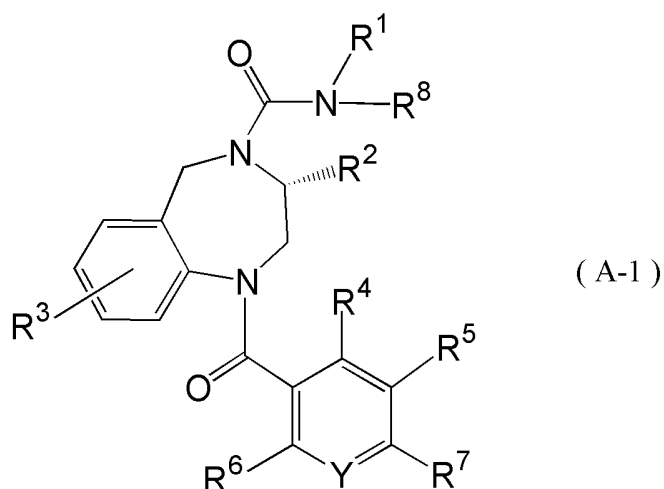
e) ヒドロキシ(C<sub>1-7</sub> アルキル)基であり;

Yは、NまたはCHであり;

\*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示す]で表されるウレア誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

[2] \*が付された炭素原子が、一般式(A-1):

[化4]



で表される立体配置である、請求項1記載のウレア誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

- [3]  $R^8$ が水素原子である、請求項1または2記載のウレア誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。
- [4]  $R^5$ 及び $R^6$ が水素原子である、請求項1～3のいずれか1項に記載のウレア誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。
- [5]  $R^3$ が水素原子またはハロゲン原子である、請求項1～4のいずれか1項に記載のウレア誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。
- [6]  $R^2$ が $C_{1-7}$ アルキル基である、請求項1～5のいずれか1項に記載のウレア誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。
- [7]  $R^4$ が、以下のa)～c):
- a) 水素原子、
  - b) ハロゲン原子、または
  - c) ハロ( $C_{1-7}$ アルキル)基である、請求項1～6のいずれか1項に記載のウレア誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。
- [8]  $R^7$ が、ハロゲン原子、 $C_{1-7}$ アルキル基、ハロ( $C_{1-7}$ アルキル)基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ $C_{1-7}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ( $C_{1-7}$ アルキル)基から独立して選択される1～3個の基で環が置換されていてもよい下記の群
- [化5]



- る塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する夜尿症の予防または治療剤。
- [14] 請求項1～7のいずれか1項に記載のウレア誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、中枢性尿崩症の予防または治療方法。
- [15] 請求項1～7のいずれか1項に記載のウレア誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、夜間頻尿の予防または治療方法。
- [16] 請求項1～7のいずれか1項に記載のウレア誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、夜尿症の予防または治療方法。
- [17] 中枢性尿崩症の予防または治療用の医薬組成物を製造するための、請求項1～7のいずれか1項に記載のウレア誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用。
- [18] 夜間頻尿の予防または治療用の医薬組成物を製造するための、請求項1～7のいずれか1項に記載のウレア誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用。
- [19] 夜尿症の予防または治療用の医薬組成物を製造するための、請求項1～7のいずれか1項に記載のウレア誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用。
- [20] 薬物群(A) 請求項1～7のいずれか1項に記載のウレア誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および薬物群(B) 2型アルギニンバズプレッシン受容体作動薬以外の中枢性尿崩症治療薬、夜間頻尿治療薬および夜尿症治療薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組み合わせる医薬組成物。
- [21] 薬物群(A) 請求項1～7のいずれか1項に記載のウレア誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および薬物群(B)  $\alpha$ 1遮断薬、抗コリン薬、コリン作動薬、鎮痙薬、アンチアンドロゲン薬、抗鬱薬、カルシウム拮抗薬、K-

チャンネルオープナー、知覚神経抑制剤、 $\beta$  作動薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬および抗アレルギー薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組み合わせる医薬組成物。

- [22] 薬物群(A) 請求項1~7のいずれか1項に記載のウレア誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および薬物群(B) 2型アルギニンバズプレッシン受容体作動薬以外の中枢性尿崩症治療薬、夜間頻尿治療薬および夜尿症治療薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を有効量投与することからなる、中枢性尿崩症の予防または治療方法。
- [23] 薬物群(A) 請求項1~7のいずれか1項に記載のウレア誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および薬物群(B) 2型アルギニンバズプレッシン受容体作動薬以外の中枢性尿崩症治療薬、夜間頻尿治療薬および夜尿症治療薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を有効量投与することからなる、夜間頻尿の予防または治療方法。
- [24] 薬物群(A) 請求項1~7のいずれか1項に記載のウレア誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および薬物群(B) 2型アルギニンバズプレッシン受容体作動薬以外の中枢性尿崩症治療薬、夜間頻尿治療薬および夜尿症治療薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を有効量投与することからなる、夜尿症の予防または治療方法。
- [25] 薬物群(A) 請求項1~7のいずれか1項に記載のウレア誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および薬物群(B)  $\alpha$  1遮断薬、抗コリン薬、コリン作動薬、鎮痙薬、アンチアンドロゲン薬、抗鬱薬、カルシウム拮抗薬、K<sup>+</sup>チャンネルオープナー、知覚神経抑制剤、 $\beta$  作動薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬および抗アレルギー薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を有効量投与することからなる、中枢性尿崩症の予防または治療方法。
- [26] 薬物群(A) 請求項1~7のいずれか1項に記載のウレア誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および薬物群(B)  $\alpha$  1遮断薬、抗コリン薬、コリン作動薬、鎮痙薬、アンチアンドロゲン薬、抗鬱薬、カルシウム拮抗薬、K<sup>+</sup>チャンネルオープナー、知覚神経抑制剤、 $\beta$  作動薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害

- 薬および抗アレルギー薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を有効量投与することからなる、夜間頻尿の予防または治療方法。
- [27] 薬物群(A)請求項1~7のいずれか1項に記載のウレア誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および薬物群(B)  $\alpha$ 1遮断薬、抗コリン薬、コリン作動薬、鎮痙薬、アンチアンドロゲン薬、抗鬱薬、カルシウム拮抗薬、K<sup>-</sup>チャンネルオープナー、知覚神経抑制剤、 $\beta$ 作動薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬および抗アレルギー薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を有効量投与することからなる、夜尿症の予防または治療方法。
- [28] 中枢性尿崩症、夜間頻尿または夜尿症の予防・治療用の医薬組成物を製造するための、薬物群(A)請求項1~7のいずれか1項に記載のウレア誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および薬物群(B)2型アルギニンバゾプレッシン受容体作動薬以外の中枢性尿崩症治療薬、夜間頻尿治療薬および夜尿症治療薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤の使用。
- [29] 中枢性尿崩症、夜間頻尿または夜尿症の予防・治療用の医薬組成物を製造するための、薬物群(A)請求項1~7のいずれか1項に記載のウレア誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および薬物群(B)  $\alpha$ 1遮断薬、抗コリン薬、コリン作動薬、鎮痙薬、アンチアンドロゲン薬、抗鬱薬、カルシウム拮抗薬、K<sup>-</sup>チャンネルオープナー、知覚神経抑制剤、 $\beta$ 作動薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬および抗アレルギー薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤の使用。
- [30] V2受容体を刺激することにより改善される疾患の予防または治療方法であって、請求項1~7のいずれか1項に記載のウレア誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することを含む方法。
- [31] V2受容体を刺激することにより改善される疾患が、中枢性尿崩症、夜間頻尿および夜尿症の群から選択される請求項30記載の方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/305820

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <b>C07D243/14</b> (2006.01), <b>A61K31/5513</b> (2006.01), <b>A61K45/00</b> (2006.01), <b>A61P7/12</b> (2006.01), <b>A61P43/00</b> (2006.01), <b>C07D401/06</b> (2006.01), <b>C07D401/10</b> (2006.01), <b>C07D401/12</b> (2006.01), <b>C07D401/14</b> (2006.01), <b>C07D403/06</b> (2006.01), 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) <b>C07D243/14</b> (2006.01), <b>A61K31/5513</b> (2006.01), <b>A61K45/00</b> (2006.01), <b>A61P7/12</b> (2006.01), <b>A61P43/00</b> (2006.01), <b>C07D401/06</b> (2006.01), <b>C07D401/10</b> (2006.01), <b>C07D401/12</b> (2006.01), <b>C07D401/14</b> (2006.01), <b>C07D403/06</b> (2006.01), Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2001/049682 A1 (FERRING BV), 12 July, 2001 (12.07.01), Full text & JP 2003-519228 A & AU 777538 B2 & NO 200203137 A & EP 1248784 A1 & BR 200107414 A & KR 2002063191 A & NZ 518803 A & CN 1392875 A & US 2003/087892 A1 & ZA 200205180 A	1-13, 17-21, 28, 29
A	JP 6-16643 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 January, 1994 (25.01.94), Full text (Family: none)	1-13, 17-21, 28, 29
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family 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 application or patent 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 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 "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 taken 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 April, 2006 (10.04.06)		Date of mailing of the international search report 18 April, 2006 (18.04.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2006/305820

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1.  Claims Nos.: 14-16, 22-27, 30, 31

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 14 to 16, 22 to 27, 30 and 31 involve embodiments concerning methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT (continued to extra sheet)

2.  Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3.  Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

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

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

the

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2006/305820

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet (2)

and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2006/305820

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

*C07D403/10*(2006.01), *C07D403/12*(2006.01), *C07D403/14*(2006.01),  
*C07D413/10*(2006.01), *C07D413/12*(2006.01)

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

*C07D403/10*(2006.01), *C07D403/12*(2006.01), *C07D403/14*(2006.01),  
*C07D413/10*(2006.01), *C07D413/12*(2006.01)

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl. C07D243/14 (2006.01), A61K31/5513 (2006.01), A61K45/00 (2006.01), A61P7/12 (2006.01), A61P43/00 (2006.01), C07D401/06 (2006.01), C07D401/10 (2006.01), C07D401/12 (2006.01), C07D401/14 (2006.01), C07D403/06 (2006.01), C07D403/10 (2006.01), C07D403/12 (2006.01), 続きあり

B. 調査を行った分野  
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl. C07D243/14 (2006.01), A61K31/5513 (2006.01), A61K45/00 (2006.01), A61P7/12 (2006.01), A61P43/00 (2006.01), C07D401/06 (2006.01), C07D401/10 (2006.01), C07D401/12 (2006.01), C07D401/14 (2006.01), C07D403/06 (2006.01), C07D403/10 (2006.01), C07D403/12 (2006.01), 続きあり

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
 CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2001/049682 A1 (FERRING BV) 2001.07.12, 全文 & JP 2003-519228 A & AU 777538 B2 & NO 200203137 A & EP 1248784 A1 & BR 200107414 A & KR 2002063191 A & NZ 518803 A & CN 1392875 A & US 2003/087892 A1 & ZA 200205180 A	1-13, 17-21, 28, 29
A	JP 6-16643 A (山之内製薬株式会社) 1994.01.25, 全文 (ファミリーなし)	1-13, 17-21, 28, 29

C欄の続きにも文献が列挙されている。  パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 10.04.2006	国際調査報告の発送日 18.04.2006
--------------------------	--------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 關 政立 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 3543
--	---	---------

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 1997/030992 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 1997.08.28, 全文 & AU 718676 B & ZA 9701621 A & NO 319395 B1 & EP 892797 A1 & CN 1214685 A & BR 9707614 A & JP 2000-502356 A & NZ 330287 A & KR 99087250 A & US 6455523 B1 & IL 141908 A & MX 213141 B	1-13, 17-21, 28, 29
A	DING, C.Z. et al., Discovery and Structure-Activity Relationships of Imidazole-Containing Tetrahydrobenzodiazepine Inhibitors of Farnesyltransferase, Journal of Medicinal Chemistry, 1999.12.16, Vol.42, No.25, p.5241-5253	1-13, 17-21, 28, 29

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

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 14-16, 22-27, 30, 31 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲14-16, 22-27, 30, 31は、治療による人体の処置方法に係る発明の態様を含むものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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

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

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

Int.Cl. *C07D403/14* (2006.01), *C07D413/10* (2006.01), *C07D413/12* (2006.01)

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き

Int.Cl. *C07D403/14* (2006.01), *C07D413/10* (2006.01), *C07D413/12* (2006.01)