

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02002/026732

発行日 平成16年7月8日(2004.7.8)

(43) 国際公開日 平成14年4月4日(2002.4.4)

(51) Int. Cl.⁷

C07D 243/14
A61K 31/551
A61K 31/5513
A61K 31/675
A61P 7/02

F I

C O 7 D 243/14
 A 6 1 K 31/551
 A 6 1 K 31/5513
 A 6 1 K 31/675
 A 6 1 P 7/02

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 161 頁) 最終頁に続く

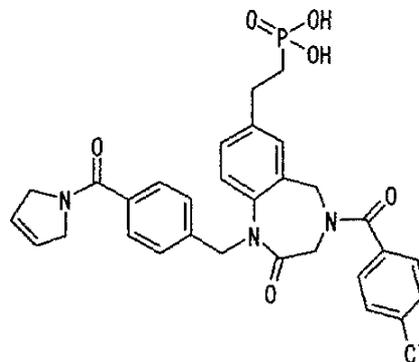
出願番号	特願2002-531116 (P2002-531116)	(71) 出願人	000000066 味の素株式会社 東京都中央区京橋1丁目15番1号
(21) 国際出願番号	PCT/JP2001/008352	(74) 代理人	100059959 弁理士 中村 稔
(22) 国際出願日	平成13年9月26日(2001.9.26)	(74) 代理人	100067013 弁理士 大塚 文昭
(31) 優先権主張番号	特願2000-294240 (P2000-294240)	(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 禎男
(32) 優先日	平成12年9月27日(2000.9.27)	(74) 代理人	100065189 弁理士 穴戸 嘉一
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(74) 代理人	100074228 弁理士 今城 俊夫
(81) 指定国	AP (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW	(74) 代理人	100084009 弁理士 小川 信夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ベンゾジアゼピン誘導体

(57) 【要約】

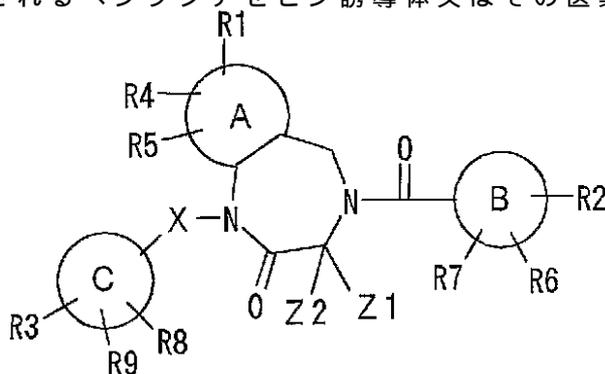
本発明は、下記式で表されるベンゾジアゼピン誘導体、その類縁体又はその医薬的に許容しうる塩を提供する。本発明の化合物は、活性化血液凝固第X因子に対して優れた阻害活性を示し、これを活性化血液凝固第X因子に関与する各種疾病の治療薬として用いることができる。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式(1)で表されるベンゾジアゼピン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩。



(1)

10

20

30

40

50

[一般式(1)中、

環Aは、炭素数6~10のアリール基、炭素数3~10のヘテロアリール基又は炭素数4~10の環状アルキル基のいずれかを表し、

R1は、水素原子、ハロゲン基、ヒドロキシル基、炭素数1~10のアルコキシル基、ニトロ基、ホルミル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、メチレンジオキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、炭素数2~7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、シアノ基、炭素数1~6のモノもしくはジアルキルアミノ基、カルボキシル基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基、炭素数3~7のヒドロキシカルボニルアルケニル基、炭素数4~8のアルコキシカルボニルアルケニル基、ホスホノ基、炭素数2~9のジアルコキシホスホリル基、炭素数1~4のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基、炭素数1~6のアルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、炭素数2~8のモノもしくはジアルキルアミノスルホニル基、置換基を有してもよい炭素数1~6のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数6~10のアリール基、置換基を有してもよい炭素数1~10のヘテロアリール基、置換基を有してもよい炭素数6~10のアリールスルホニル基、置換基を有してもよい炭素数4~10のヘテロアリールスルホニル基、置換基を有してもよい炭素数1~8のアシル基、置換基を有してもよい炭素数6~10のアリール基で置換された炭素数1~6のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数5~10のヘテロアリール基で置換された炭素数1~6のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数1~6のアルキル基で置換された炭素数6~10のアリール基、置換基を有してもよい炭素数1~6のアルキル基で置換された炭素数5~10のヘテロアリール基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよい炭素数1~7のアミノアルキル基、置換基を有してもよいピロリジン基、置換基を有してもよいピロリジルオキシ基、置換基を有してもよいピペリジン基、置換基を有してもよいピペリジルオキシ基、置換基を有してもよいピペラジン基、置換基を有してもよいピペラジンカルボニル基、置換基を有してもよいアミジノ基又は置換基を有してもよいグアニジノ基のいずれかを表し、

ここで、R1が置換基を有する場合の置換基は、炭素数1~6のアルキル基、ハロゲン基、ヒドロキシル基、炭素数1~10のアルコキシル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、カルバモイル基、炭素数2~7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、アミノ基、炭素数1~7のアミノアルキル基、炭素数1~6のモノもしくはジアルキルアミノ基、アミジノ基、炭素数2~7のモノもしくはジアルキルアミジノ基、炭素数4~7のトリアルキルアミジノ基、炭素数5~8のテトリアルキルアミジノ基、グアニジノ基、炭素数3~8のジアルキルグアニジノ基、炭素数4~9のトリアルキルグアニジノ基、炭素数6~10のアリール基、炭素数1~10のヘテロアリール基、炭素数6~10のアリール基で置換された炭素数1~6のアルキル基、炭素数5~10のヘテロアリール基

で置換された炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換された炭素数 6 ~ 10 のアリール基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換された炭素数 5 ~ 10 のヘテロアリール基、炭素数 6 ~ 10 のアリールスルホニル基、炭素数 4 ~ 10 のヘテロアリールスルホニル基、カルボキシ基、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシカルボニル基、ピロリジン基、ピペリジン基、ピペラジン基、ピペラジニカルボニル基、炭素数 6 ~ 10 のアルキルピペラジニカルボニル基、炭素数 7 ~ 10 のイミノアルキルピペラジニカルボニル基、ピペリジルオキシ基、炭素数 6 ~ 10 のアルキルピペリジルオキシ基、炭素数 7 ~ 10 のイミノアルキルピペリジルオキシ基、ピロリジルオキシ基、炭素数 6 ~ 10 のアルキルピロリジルオキシ基、炭素数 7 ~ 10 のイミノアルキルピロリジルオキシ基、メチレンジオキシ基、シアノ基、炭素数 2 ~ 7 のイミノアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアシル基、ホスホノ基、炭素数 2 ~ 9 のジアルコキシホスホリル基、炭素数 1 ~ 4 のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基、炭素数 1 ~ 6 のアルキルスルホニル基、アミノスルホニル基又は炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノスルホニル基のいずれかを表し、

環 B、環 C は、各々同じでも異なってもよく、炭素数 6 ~ 10 のアリール基、炭素数 3 ~ 10 のヘテロアリール基、ピロリジル基、ピペリジル基又はピペラジニル基のいずれかを表し、

R 2 は、水素原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、ハロゲノ基、ヒドロキシ基、炭素数 1 ~ 10 のヒドロキシアルキル基、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシアルキル基、ニトロ基、ホルミル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、アミノ基、炭素数 1 ~ 6 のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数 1 ~ 9 のアミノアルキル基、炭素数 2 ~ 9 のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基、アミジノ基、炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルアミジノ基、炭素数 4 ~ 7 のトリアルキルアミジノ基、炭素数 5 ~ 8 のテトラアルキルアミジノ基、グアニジノ基、炭素数 3 ~ 8 のジアルキルグアニジノ基、炭素数 4 ~ 9 のトリアルキルグアニジノ基、メチレンジオキシ基、シアノ基、炭素数 2 ~ 7 のイミノアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアシル基、ピペリジルオキシ基、炭素数 6 ~ 10 のアルキルピペリジルオキシ基、炭素数 6 ~ 10 のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数 8 ~ 14 のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、ピロリジルオキシ基、炭素数 5 ~ 9 のアルキルピロリジルオキシ基、炭素数 5 ~ 9 のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数 7 ~ 13 のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基、ピロリジン基、炭素数 5 ~ 9 のアルキルピロリジン基、炭素数 5 ~ 9 のイミノアルキルピロリジン基、ピペリジン基、炭素数 6 ~ 10 のアルキルピペリジン基、炭素数 6 ~ 10 のイミノアルキルピペリジン基、ピペラジン基、炭素数 5 ~ 13 のアルキルピペラジン基、炭素数 6 ~ 9 のイミノアルキルピペラジン基、炭素数 6 ~ 10 のアリール基、炭素数 1 ~ 10 のヘテロアリール基、炭素数 6 ~ 10 のアリールスルホニル基、炭素数 4 ~ 10 のヘテロアリールスルホニル基、炭素数 7 ~ 10 のイミノアルキルピペラジニカルボニル基、炭素数 6 ~ 10 のアルキルピペラジニカルボニル基、ピペラジニスルホニル基、炭素数 5 ~ 9 のアルキルピペラジニスルホニル基、炭素数 6 ~ 9 のイミノアルキルピペラジニスルホニル基、炭素数 1 ~ 8 アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、炭素数 2 ~ 8 モノもしくはジアルキルアミノスルホニル基、炭素数 6 ~ 9 のピペリジルアルキル基又は炭素数 8 ~ 12 のイミノアルミルピペリジルアルキル基のいずれかを表し、

R 3 は、水素原子、ハロゲノ基、ヒドロキシ基、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基、ニトロ基、ホルミル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、メチレンジオキシ基、シアノ基、炭素数 2 ~ 7 のイミノアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアシル基、ピペリジルオキシ基、炭素数 6 ~ 10 のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数 5 ~ 10 のアルキルピペリジルオキシ基、炭素数 8 ~ 14 のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、ピロリジルオキシ基、炭素数 5 ~ 9 のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数 5 ~ 10 のアルキルピロリジルオキシ基、炭素数 7 ~ 13 のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基、炭素数 6 ~ 10 のアリールスルホニル基、炭素数 4 ~ 10 のヘテロア

10

20

30

40

50

リアルスルホニル基、炭素数 7 ~ 10 のイミノアルキルピペラジンカルボニル基、ピペラジンスルホニル基、炭素数 6 ~ 9 のイミノアルキルピペラジンスルホニル基、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 9 のアミノアルキル基、置換基を有してもよいピロリジン基、置換基を有してもよいピペリジル基、置換基を有してもよいピペラジン基、置換基を有してもよい炭素数 6 ~ 10 のアリール基、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 10 のヘテロアリール基、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換された炭素数 6 ~ 10 のアリール基、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換された炭素数 5 ~ 10 のヘテロアリール基、置換基を有してもよい炭素数 6 ~ 10 のアリール基で置換された炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数 5 ~ 10 のヘテロアリール基で置換された炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、置換基を有してもよいアミジノ基、置換基を有してもよいグアニジノ基、炭素数 6 ~ 9 のピペリジルアルキル基又は炭素数 8 ~ 12 のイミノアルミルピペリジルアルキル基のいずれかを表し、

R 3 が置換基を有する場合の置換基は、水素原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、ハロゲン基、ヒドロキシル基、炭素数 1 ~ 10 のヒドロキシアルキル基、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシル基、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシアルキル基、ニトロ基、ホルミル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、アミノ基、炭素数 1 ~ 6 のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数 1 ~ 9 のアミノアルキル基、炭素数 2 ~ 9 のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基、アミジノ基、炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルアミジノ基、炭素数 4 ~ 7 のトリアルキルアミジノ基、炭素数 5 ~ 8 のテトラアルキルアミジノ基、グアニジノ基、炭素数 3 ~ 8 のジアルキルグアニジノ基、炭素数 4 ~ 9 のトリアルキルグアニジノ基、メチレンジオキシ基、シアノ基、炭素数 2 ~ 7 のイミノアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアシル基、ピペリジルオキシ基、炭素数 6 ~ 10 のアルキルピペリジルオキシ基、炭素数 6 ~ 10 のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数 8 ~ 14 のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、ピロリジルオキシ基、炭素数 5 ~ 9 のアルキルピロリジルオキシ基、炭素数 5 ~ 9 のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数 7 ~ 13 のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基、ピロリジン基、炭素数 5 ~ 9 のアルキルピロリジン基、炭素数 5 ~ 9 のイミノアルキルピロリジン基、ピペリジン基、炭素数 6 ~ 10 のアルキルピペリジン基、炭素数 6 ~ 10 のイミノアルキルピペリジン基、ピペラジン基、炭素数 5 ~ 13 のアルキルピペラジン基、炭素数 6 ~ 9 のイミノアルキルピペラジン基、炭素数 6 ~ 10 のアリール基、炭素数 1 ~ 10 のヘテロアリール基、炭素数 6 ~ 10 のリアルスルホニル基、炭素数 4 ~ 10 のヘテロリアルスルホニル基、炭素数 7 ~ 10 のイミノアルキルピペラジンカルボニル基、炭素数 6 ~ 10 のアルキルピペラジンカルボニル基、ピペラジンスルホニル基、炭素数 5 ~ 9 のアルキルピペラジンスルホニル基、炭素数 6 ~ 9 のイミノアルキルピペラジンスルホニル基、炭素数 1 ~ 8 アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基又は炭素数 2 ~ 8 モノもしくはジアルキルアミノスルホニル基のいずれかを表し、

R 4 , R 5 , R 6 , R 7 , R 8 及び R 9 は、各々同じでも異なってもよく、水素原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、ハロゲン基、ヒドロキシル基、炭素数 1 ~ 10 のヒドロキシアルキル基、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシル基、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシアルキル基、ニトロ基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチル基、アミノ基、炭素数 1 ~ 6 のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数 1 ~ 9 のアミノアルキル基、炭素数 2 ~ 9 のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基、メチレンジオキシ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシカルボニル基、炭素数 3 ~ 9 のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数 3 ~ 9 のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数 3 ~ 7 のヒドロキシカルボニルアルケニル基、炭素数 4 ~ 8 のアルコキシカルボニルアルケニル基、ホスホノ基、炭素数 2 ~ 9 のジアルコキシホスホリル基、炭素数 1 ~ 4 のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基、炭素数 1 ~ 9 ホスホリルアルキル基、炭素数 3 ~ 9 のジアルコキシホスホリルアルキル基、炭素数 2 ~ 9 のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基、

10

20

30

40

50

2 - カルボキシ - 2 - オキソエチル基又は炭素数 1 ~ 10 のヘテロアリアル基のいずれかを表し、

X は、炭素数 1 ~ 6 のアルキレン基 (鎖中に、 - NH - 、 - C (= O) - 、 - NH C (= O) - 、 - C (= O) NH - 、 - NH C (= O) NH - を含んでいてもよい) を示し、及び

Z 1 及び Z 2 は、各々同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲノ基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、ヒドロキシ基、炭素数 1 ~ 6 のヒドロキシアルキル基、炭素数 2 ~ 6 のアルコキシアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のチオアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルキルチオアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のカルバモイルアルキル基、炭素数 6 ~ 10 のアリアル基、炭素数 1 ~ 10 のヘテロアリアル基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換された炭素数 6 ~ 10 のアリアル基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換された炭素数 4 ~ 10 のヘテロアリアル基、炭素数 1 ~ 6 のアミノアルキル基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 6 のアルコキシカルボニル基、炭素数 2 ~ 8 ヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数 3 ~ 8 アルコキシカルボニルアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアミノアルキル基又は炭素数 2 ~ 10 のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基のいずれかを表し、また、Z 1 及び Z 2 は、結合して環を形成してもよく、この場合、 - Z 1 - Z 2 - はエチレン基、トリメチレン基もしくはテトラメチレン基を示す。]

10

【請求項 2】

一般式 (1) 中、環 A が、炭素数 6 ~ 10 のアリアル基、炭素数 3 ~ 10 のヘテロアリアル基又は炭素数 5 又は 6 の環状アルキル基であり、

20

R 1 が、水素原子、ハロゲノ基、ヒドロキシル基、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、カルバモイル基、炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、シアノ基、炭素数 1 から 6 のモノもしくはジアルキルアミノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシカルボニル基、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数 2 ~ 7 のアミノアルキル基、置換基を有してもよいピペラジンカルボニル基又は置換基を有してもよいアミジノ基のいずれかを示し、

R 1 が置換を有する場合の置換基が、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、ヒドロキシル基、炭素数 1 ~ 6 のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数 1 ~ 10 のヘテロアリアル基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシカルボニル基、ピロリジン基、ピペリジン基、ピペラジン基、ピペラジンカルボニル基、炭素数 6 ~ 10 のアルキルピペラジンカルボニル基、ホスホノ基、炭素数 2 ~ 9 のジアルコキシホスホリル基、炭素数 1 ~ 4 のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基、炭素数 1 ~ 6 のアルキルスルホニル基又は炭素数 1 ~ 6 のジアルキルアミジノ基のいずれかを示し、及び

30

R 4 及び R 5 がともに水素原子である、

請求項 1 記載のベンゾジアゼピン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 3】

一般式 (1) 中、環 A がフェニル基を示し、

R 1 が水素原子、クロロ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシカルボニル基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいヒドロキシル基又は置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を示し、

40

R 1 が置換基を有する場合の置換基が、ヒドロキシル基、ホスホノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシカルボニル基、炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、炭素数 1 ~ 6 のモノもしくはジアルキルアミノ基、ピペラジンカルボニル基、炭素数 6 ~ 10 のアルキルピペラジンカルボニル基又は炭素数 1 ~ 6 のアルキルスルホニル基であり、及び

R 4 及び R 5 が、各々同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲノ基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、ヒドロキシル基のいずれかである請求項 1 記載のベンゾジアゼピン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 4】

50

一般式(1)中、環Bが炭素数6~10のアリール基又は炭素数4~10のヘテロアリール基であり、

R2がクロロ基又はブロモ基であり、及び

R6及びR7が、各々同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲノ基、トリフルオロメチル基、メトキシ基又はヒドロキシル基のいずれかである請求項1記載のベンゾジアゼピン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項5】

一般式(1)中、環Cが、炭素数6~10のアリール基又はピペリジル基のいずれかであり、

R3が、ハロゲノ基、ニトロ基、炭素数2~7のイミノアルキル基、炭素数2~7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、ピペリジルオキシ基、炭素数6~10のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数5~10のアルキルピペリジルオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい炭素数2~9のアミノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基、置換基を有していてもよいピロリジン基、置換基を有していてもよいピペラジン基、置換基を有していてもよい炭素数1~10のヘテロアリール基又は置換基を有していてもよいアミジノ基のいずれかであり、

R3が置換基を有する場合の置換基が、水素原子、炭素数1~6のアルキル基、炭素数2~7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、炭素数2~9のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基、炭素数2~7のモノもしくはジアルキルアミジノ基、炭素数4~7のトリアルキルアミジノ基、ピロリジン基、ピペリジン基又は炭素数1~8のアルキルスルホニル基又はピリジル基のいずれかであり、

R8及びR9が、各々同じでも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲノ基又はピリジル基のいずれかであり、及び

Xが、炭素数1~3のアルキレン基(鎖中に、-C(=O)NH-を含んでいてもよい)である請求項1記載のベンゾジアゼピン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項6】

一般式(1)中、環Cがフェニル基又はピペリジル基のいずれかであり、

Xが炭素数1~6のアルキレン基であり、

R3が炭素数2~7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、置換基を有してもよい炭素数1~6のアルキル基又は置換基を有してもよいアミジノ基であり、

R3が置換基を有する場合の置換基が、炭素数1~6のアルキル基又はピリジル基であり、及び

R8及びR9は、各々同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲノ基、トリフルオロメチル基、メトキシ基又はヒドロキシル基のいずれかである請求項1記載のベンゾジアゼピン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項7】

一般式(1)中、環Aがフェニル基を示し、

R1が水素原子、クロロ基、カルボキシル基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいヒドロキシル基又は置換基を有してもよい炭素数1~6のアルキル基を示し、

R1が置換基を有する場合の置換基が、ヒドロキシル基、ホスホノ基、カルボキシル基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基、炭素数2~7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、炭素数1~6のモノもしくはジアルキルアミノ基、ピペラジンカルボニル基、炭素数6~10のアルキルピペラジンカルボニル基又は炭素数1~6のアルキルスルホニル基を示し、

環Bが炭素数6~10のアリール基又は炭素数4~10のヘテロアリール基で、R2がクロロ基又はブロモ基を示し、

環Cがフェニル基又はピペリジル基のいずれかであり、

R3が炭素数2~7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、置換基を有してもよい炭素数1~6のアルキル基又は置換基を有してもよいアミジノ基であり、

10

20

30

40

50

R 3 が置換基を有する場合の置換基が、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基又はピリジル基であり、
 R 4 , R 5 , R 6 , R 7 , R 8 及び R 9 が、各々同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲノ基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、ヒドロキシル基のいずれかであり、及び X が炭素数 1 ~ 6 のアルキレン基である請求項 1 記載のベンゾジアゼピン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 8】

一般式 (1) 中、環 A がフェニル基を示し、

R 1 が、水素原子、クロロ基、アミノ基、カルボキシル基、エトキシカルボニル基、カルボキシエチル基、エトキシカルボニルエチル基、モルホリンアルキル基、ヒドロキシル基、メチル基、ホスホノエチル基、モルホリンカルボニルエチル基、ピペラジンカルボニルエチル基、イソプロピルピペラジンカルボニルエチル基、メタンスルホニルアミノプロピル基又はヒドロキシプロピル基を示し、

10

環 B がフェニル基又はチオフェン基のいずれかを表し、

R 2 がクロロ基又はプロモ基を示し、

環 C がフェニル基又はピペリジル基のいずれかを示し、

R 3 が、イソプロピル基、シクロヘキシル基、ピリジル基、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル基、1 , 3 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 3 - イウム - 2 - イル基、2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル基、1 - ピロリジニルカルボニル基、2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル (イミノ) メチル基又は 1 - イミノエチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ基のいずれかを示し、

20

R 4 , R 5 , R 6 , R 7 , R 8 及び R 9 は、各々同じでも異なってもよく、水素原子又はハロゲノ基のいずれかであり、

X がメチレン基又はエチレン基であり、及び

Z 1 及び Z 2 がともに水素原子である請求項 1 記載のベンゾジアゼピン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 9】

一般式 (1) 中、

環 A が、炭素数 6 ~ 10 のアリール基又は炭素数 4 ~ 10 のヘテロアリール基を示し、

R 1 が、水素原子、ハロゲノ基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、ヒドロキシル基、炭素数 1 ~ 6 のヒドロキシアルキル基、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、カルバモイル基、炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、アミノ基、炭素数 1 ~ 3 のアミノアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基、炭素数 6 ~ 10 のアリール基、炭素数 4 ~ 10 のヘテロアリール基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシカルボニル基、炭素数 2 ~ 7 のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数 3 ~ 8 のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数 3 ~ 7 のヒドロキシカルボニルアルケニル基、炭素数 4 ~ 8 のアルコキシカルボニルアルケニル基、ホスホノ基、炭素数 2 ~ 9 のジアルコキシホスホリル基、炭素数 1 ~ 4 のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基のいずれかを示し、

30

40

環 B が、炭素数 6 ~ 10 のアリール基、炭素数 4 ~ 10 のヘテロアリール基、ピペリジル基、ピペラジン基のいずれかを示し、

R 2 及び R 3 が、各々同じでも異なってもよく、水素原子 (但し、R 2 の時に限る)、ハロゲノ基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、ヒドロキシル基、炭素数 1 ~ 6 のヒドロキシアルキル基、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、カルバモイル基、炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、アミノ基、炭素数 1 ~ 3 のアミノアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基、炭素数 6 ~ 10 のアリール基、炭素数 4 ~ 10 のヘテロアリール基、アミジノ基、炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルアミジノ基、グアニジノ基、炭素数 3 ~ 8 のジアルキルグアニジノ基、

50

メチレンジオキシ基、シアノ基、炭素数 2 ~ 7 のイミノアルキル基、アセチル基、ピペリジルオキシ基、炭素数 6 ~ 10 のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数 8 ~ 14 のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、ピロリジルオキシ基、炭素数 5 ~ 9 のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数 7 ~ 13 のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基、炭素数 6 ~ 10 のアリールスルホニル基、炭素数 4 ~ 10 のヘテロアリールスルホニル基、炭素数 5 ~ 12 のアリールアルキル基、炭素数 5 ~ 12 のヘテロアリールアルキル基、炭素数 7 ~ 10 のイミノアルキルピペラジンカルボニル基、ピペラジンスルホニル基、炭素数 6 ~ 9 のイミノアルキルピペラジンスルホニル基、炭素数 6 ~ 9 のピペリジルアルキル基、炭素数 8 ~ 12 のイミノアルキルピペリジルアルキル基のいずれかを表し、環 C が、炭素数 6 ~ 10 のアリール基、炭素数 4 ~ 10 のヘテロアリール基、ピペリジル基、ピペラジン基を示し、

10

R 4 , R 5 , R 6 , R 7 , R 8 及び R 9 が、水素原子を示し、

X が、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基 (鎖中に、 - NH - 、 - C (= O) - 、 - NH C (= O) - 、 - C (= O) NH - 、 - NH C (= O) NH - を含んでいてもよい) を示し、及び Z 1 及び Z 2 が、ともに水素原子である請求項 1 記載のベンゾジアゼピン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 10】

X が炭素数 1 ~ 6 のアルキル基である請求項 9 記載のベンゾジアゼピン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 11】

一般式 (1) 中、環 B が炭素数 6 ~ 10 のアリール基又は炭素数 4 ~ 10 のヘテロアリール基を示し、

20

R 2 が、ハロゲノ基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、トリフルオロメチル基、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基のいずれかであり、及び

R 6 及び R 7 が水素原子である請求項 1 又は 9 記載のベンゾジアゼピン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 12】

一般式 (1) 中、環 B が置換基を有する炭素数 6 ~ 10 のアリール基又は炭素数 4 ~ 10 のヘテロアリール基を示し、

R 2 がハロゲノ基、炭素数 1 ~ 2 のアルキル基、トリフルオロメチル基又は炭素数 1 ~ 3 のアルコキシ基のいずれかであり、及び

30

R 6 及び R 7 がともに水素原子である請求項 1 又は 9 記載のベンゾジアゼピン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 13】

一般式 (1) 中、環 B が炭素数 6 ~ 10 のアリール基又は炭素数 4 ~ 10 のヘテロアリール基であり、

R 2 がクロロ基又はプロモ基のいずれかであり、

R 8 及び R 9 がともに水素原子である請求項 1 又は 9 記載のベンゾジアゼピン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 14】

一般式 (1) 中、環 B が、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基又はチオフェン基のいずれかである請求項 13 記載のベンゾジアゼピン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

40

【請求項 15】

一般式 (1) 中、環 C が炭素数 6 ~ 10 のアリール基又はピペリジル基のいずれかであり、

R 3 が炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、ハロゲノ基、置換基を有しても良い炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、ピリジル基、ニトロ基、アミノ基、ジアルキルアミノ基、置換基を有してもよいアミジノ基又は置換基を有してもよいピペリジルオキシ基のいずれかであり、及び

R 8 及び R 9 が水素原子である請求項 1 又は 9 記載のベンゾジアゼピン誘導体またはその

50

医薬的に許容し得る塩。

【請求項 16】

一般式(1)中、環Cがフェニル基又は4-ピペリジル基のいずれかであり、
R3が、炭素数2~7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、ハロゲノ基、置換基を有してもよい炭素数1~6のアルキル基、4-ピリジル基、ニトロ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、置換基を有してもよいアミジノ基又は置換基を有してもよいピペリジルオキシ基のいずれかであり、及び

R8及びR9が水素原子である請求項1又は9記載のベンゾジアゼピン誘導体またはその医薬的に許容し得る塩。

【請求項 17】

一般式(1)中、環Aがフェニル基を示し、
環Bがフェニル基又はチオフェン基のいずれかを表し、
R2がクロロ基又はプロモ基のいずれかを表し、
環Cがフェニル基又はピペリジル基のいずれかを表し、
R3がピリジル基を表し、及び

Xがメチレン基である請求項1又は9記載のベンゾジアゼピン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 18】

一般式(1)中、環Aがフェニル基を示し、
環Bがフェニル基、ピリジル基、チオフェン基又はナフチル基のいずれかを示し、
R2がハロゲノ基、炭素数1~6のアルキル基、トリフルオロメチル基又は炭素数1~10のアルコキシル基のいずれかを示し、
環Cがフェニル基又はピペリジル基のいずれかであり、

R3が炭素数2~7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、ハロゲノ基、ピリジル基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有してもよい炭素数1~6のアルキル基、ジアルキルアミノ基、置換基を有してもよいアミジノ基又は置換基を有してもよいピペリジルオキシ基のいずれかであり、及び

Xがメチレン基である請求項1又は9記載のベンゾジアゼピン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 19】

一般式(1)中、環Aがフェニル基を示し、
環Bがフェニル基又はチオフェン基のいずれかを示し、
R2がクロロ基又はプロモ基のいずれかを示し、
環Cがフェニル基又はピペリジル基のいずれかであり、
R3がピリジル基であり、及び

Xがメチレン基である請求項1記載のベンゾジアゼピン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 20】

請求項1及至19記載のベンゾジアゼピン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分として含有する活性化血液凝固第X因子阻害剤。

【請求項 21】

請求項1及至19記載のベンゾジアゼピン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項 22】

請求項1及至19記載のベンゾジアゼピン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分として含有する抗血液凝固剤または血栓もしくは塞栓の予防剤又は治療剤。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

本発明は活性化血液凝固第X因子を可逆的に阻害して強力な抗凝固作用を示す経口投与可能な新規ベンゾジアゼピン誘導体及びそれらを有効成分として含有する血液凝固抑制剤又

10

20

30

40

50

は血栓若しくは塞栓によって引き起こされる疾病の予防・治療剤に関するものである。適応する前記疾病として例えば脳梗塞、脳血栓、脳塞栓、一過性脳虚血発作（TIA）、くも膜下出血（血管れん縮）等の脳血管障害における疾病、急性及び慢性心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈血栓溶解等の虚血性心疾患における疾病、肺梗塞、肺塞栓等の肺血管障害における疾病、末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、さらに人工血管術及び人工弁置換後の血栓形成、冠動脈バイパス術後における再閉塞及び再狭窄、経皮的経管式冠動脈形成術（PTCA）または経皮的経管式冠動脈再開通療法（PTR）等の血行再建後の再閉塞及び再狭窄、体外循環時の血栓形成などが挙げられる。

生活習慣の欧米化、人口の高齢化などに伴い、心筋梗塞、脳血栓症、末梢動脈血栓症をはじめとする血栓塞栓性疾患は年々増加する傾向にあり、その治療の社会的重要性はますます高まっている。抗血液凝固療法は、線溶療法及び抗血小板療法とともに血栓症の治療及び予防における内科的治療法の一端を担っている。

従来、血栓形成抑制剤として抗トロンピン剤の開発が行われてきたが、トロンピンは凝固反応の最終段階であるフィブリノーゲンのフィブリンへの活性化を司るばかりでなく、血小板の活性化及び凝集にも深く関与していることから、その阻害は出血傾向をきたす危険のあることが知られていた。また、経口投与での bioavailability が低く、現在のところ経口投与可能なトロンピン阻害剤は上市されていない。

活性化血液凝固第X因子は外因系及び内因系凝固カスケード反応の合流点に位置し、トロンピンよりも上流に位置するため、本因子の阻害はトロンピン阻害よりも効率的にかつ、特異的に凝固系を阻害できる可能性がある [Tidwell, R.; Webster, W. P.; Shaver, S. R.; Geratz, J. D. トロンボシスリサーチ (THROMBOSIS RESEARCH) 19巻、339-349ページ、1980年]。

発明の開示

本発明は優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有する化合物を提供することを目的とする。

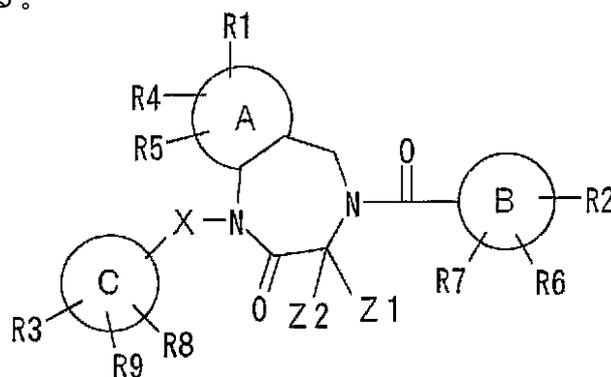
本発明は経口投与可能な活性化血液凝固第X因子に特異的な阻害作用を有する化合物を提供することを目的とする。

本発明は上記化合物を含有する医薬組成物を提供することを目的とする。

本発明は上記化合物を含有する抗血液凝固剤または血栓もしくは塞栓の予防、治療剤を提供することを目的とする。

本発明者らは、前記実状を鑑み、種々研究を行った結果、ある特定の新規ベンゾジアゼピン誘導体が優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有することを示し、血栓・塞栓に基づく種々の疾病の予防並びに治療薬として有用であることを見だし、本発明を完成させるに至った。

すなわち本発明は一般式(1)で示されるベンゾジアゼピン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩を提供する。



(1)

[一般式(1)中、

環Aは、炭素数6~10のアリール基、炭素数3~10のヘテロアリール基又は炭素数4

10

20

30

40

50

～ 10の環状アルキル基のいずれかを表し、

R 1は、水素原子、ハロゲン基、ヒドロキシル基、炭素数 1～10のアルコキシル基、ニトロ基、ホルミル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、メチレンジオキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、炭素数 2～7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、シアノ基、炭素数 1～6のモノもしくはジアルキルアミノ基、カルボキシル基、炭素数 2～7のアルコキシカルボニル基、炭素数 3～7のヒドロキシカルボニルアルケニル基、炭素数 4～8のアルコキシカルボニルアルケニル基、ホスホノ基、炭素数 2～9のジアルコキシホスホリル基、炭素数 1～4のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基、炭素数 1～6のアルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、炭素数 2～8のモノもしくはジアルキルアミノスルホニル基、置換基を有してもよい炭素数 1～6のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数 6～10のアリール基、置換基を有してもよい炭素数 1～10のヘテロアリール基、置換基を有してもよい炭素数 6～10のアリールスルホニル基、置換基を有してもよい炭素数 4～10のヘテロアリールスルホニル基、置換基を有してもよい炭素数 1～8のアシル基、置換基を有してもよい炭素数 6～10のアリール基で置換された炭素数 1～6のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数 5～10のヘテロアリール基で置換された炭素数 1～6のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数 1～6のアルキル基で置換された炭素数 6～10のアリール基、置換基を有してもよい炭素数 1～6のアルキル基で置換された炭素数 5～10のヘテロアリール基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよい炭素数 1～7のアミノアルキル基、置換基を有してもよいピロリジン基、置換基を有してもよいピロリジルオキシ基、置換基を有してもよいピペラジン基、置換基を有してもよいピペラジンカルボニル基、置換基を有してもよいアミジノ基又は置換基を有してもよいグアニジノ基のいずれかを表し、

ここで、R 1が置換基を有する場合の置換基は、炭素数 1～6のアルキル基、ハロゲン基、ヒドロキシル基、炭素数 1～10のアルコキシル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、カルバモイル基、炭素数 2～7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、アミノ基、炭素数 2～7のアミノアルキル基、炭素数 1～6のモノもしくはジアルキルアミノ基、アミジノ基、炭素数 2～7のモノもしくはジアルキルアミジノ基、炭素数 4～7のトリアルキルアミジノ基、炭素数 5～8のテトラアルキルアミジノ基、グアニジノ基、炭素数 3～8のジアルキルグアニジノ基、炭素数 4～9のトリアルキルグアニジノ基、炭素数 6～10のアリール基、炭素数 1～10のヘテロアリール基、炭素数 6～10のアリール基で置換された炭素数 1～6のアルキル基、炭素数 5～10のヘテロアリール基で置換された炭素数 1～6のアルキル基、炭素数 1～6のアルキル基で置換された炭素数 6～10のアリール基、炭素数 1～6のアルキル基で置換された炭素数 5～10のヘテロアリール基、炭素数 6～10のアリールスルホニル基、炭素数 4～10のヘテロアリールスルホニル基、カルボキシル基、炭素数 2～7のアルコキシカルボニル基、ピロリジン基、ピペリジン基、ピペラジン基、ピペラジンカルボニル基、炭素数 6～10のアルキルピペラジンカルボニル基、炭素数 7～10のイミノアルキルピペラジンカルボニル基、ピペリジルオキシ基、炭素数 6～10のアルキルピペリジルオキシ基、炭素数 7～10のイミノアルキルピペリジルオキシ基、ピロリジルオキシ基、炭素数 6～10のアルキルピロリジルオキシ基、炭素数 7～10のイミノアルキルピロリジルオキシ基、メチレンジオキシ基、シアノ基、炭素数 2～7のイミノアルキル基、炭素数 1～8のアシル基、ホスホノ基、炭素数 2～9のジアルコキシホスホリル基、炭素数 1～4のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基、炭素数 1～6のアルキルスルホニル基、アミノスルホニル基又は炭素数 2～8のジアルキルアミノスルホニル基のいずれかを表し、

環 B、環 Cは、各々同じでも異なってもよく、炭素数 6～10のアリール基、炭素数 3～10のヘテロアリール基、ピロリジル基、ピペリジル基又はピペラジニル基のいずれかを表し、

R 2は、水素原子、炭素数 1～6のアルキル基、ハロゲン基、ヒドロキシル基、炭素数 1

10

20

30

40

50

~ 10 のヒドロキシアルキル基、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシル基、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシアルキル基、ニトロ基、ホルミル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、アミノ基、炭素数 1 ~ 6 のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 9 のアミノアルキル基、炭素数 2 ~ 9 のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基、アミジノ基、炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルアミジノ基、炭素数 4 ~ 7 のトリアルキルアミジノ基、炭素数 5 ~ 8 のテトラアルキルアミジノ基、グアニジノ基、炭素数 3 ~ 8 のジアルキルグアニジノ基、炭素数 4 ~ 9 のトリアルキルグアニジノ基、メチレンジオキシ基、シアノ基、炭素数 2 ~ 7 のイミノアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアシル基、ピペリジルオキシ基、炭素数 6 ~ 10 のアルキルピペリジルオキシ基、炭素数 6 ~ 10 のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数 8 ~ 14 のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、ピロリジルオキシ基、炭素数 5 ~ 9 のアルキルピロリジルオキシ基、炭素数 5 ~ 9 のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数 7 ~ 13 のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基、ピロリジン基、炭素数 5 ~ 9 のアルキルピロリジン基、炭素数 5 ~ 9 のイミノアルキルピロリジン基、ピペリジン基、炭素数 6 ~ 10 のアルキルピペリジン基、炭素数 6 ~ 10 のイミノアルキルピペリジン基、ピペラジン基、炭素数 5 ~ 13 のアルキルピペラジン基、炭素数 6 ~ 9 のイミノアルキルピペラジン基、炭素数 6 ~ 10 のアリール基、炭素数 1 ~ 10 のヘテロアリール基、炭素数 6 ~ 10 のアリールスルホニル基、炭素数 4 ~ 10 のヘテロアリールスルホニル基、炭素数 7 ~ 10 のイミノアルキルピペラジンカルボニル基、炭素数 6 ~ 10 のアルキルピペラジンカルボニル基、ピペラジンスルホニル基、炭素数 5 ~ 9 のアルキルピペラジンスルホニル基、炭素数 6 ~ 9 のイミノアルキルピペラジンスルホニル基、炭素数 1 ~ 8 アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、炭素数 2 ~ 8 モノもしくはジアルキルアミノスルホニル基、炭素数 6 ~ 9 のピペリジルアルキル基又は炭素数 8 ~ 12 のイミノアルキルピペリジルアルキル基のいずれかを表し、

R 3 は、水素原子、ハロゲノ基、ヒドロキシル基、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシル基、ニトロ基、ホルミル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、メチレンジオキシ基、シアノ基、炭素数 2 ~ 7 のイミノアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアシル基、ピペリジルオキシ基、炭素数 6 ~ 10 のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数 5 ~ 10 のアルキルピペリジルオキシ基、炭素数 8 ~ 14 のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、ピロリジルオキシ基、炭素数 5 ~ 9 のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数 5 ~ 10 のアルキルピロリジルオキシ基、炭素数 7 ~ 13 のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基、炭素数 6 ~ 10 のアリールスルホニル基、炭素数 4 ~ 10 のヘテロアリールスルホニル基、炭素数 7 ~ 10 のイミノアルキルピペラジンカルボニル基、ピペラジンスルホニル基、炭素数 6 ~ 9 のイミノアルキルピペラジンスルホニル基、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよい炭素数 2 ~ 9 のアミノアルキル基、置換基を有してもよいピロリジン基、置換基を有してもよいピペリジル基、置換基を有してもよいピペラジン基、置換基を有してもよい炭素数 6 ~ 10 のアリール基、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 10 のヘテロアリール基、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換された炭素数 6 ~ 10 のアリール基、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換された炭素数 5 ~ 10 のヘテロアリール基、置換基を有してもよい炭素数 6 ~ 10 のアリール基で置換された炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数 5 ~ 10 のヘテロアリール基で置換された炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、置換基を有してもよいアミジノ基、置換基を有してもよいグアニジノ基、炭素数 6 ~ 9 のピペリジルアルキル基又は炭素数 8 ~ 12 のイミノアルキルピペリジルアルキル基のいずれかを表し、

R 3 が置換基を有する場合の置換基は、水素原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、ハロゲノ基、ヒドロキシル基、炭素数 1 ~ 10 のヒドロキシアルキル基、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシル基、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシアルキル基、ニトロ基、ホルミル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、炭素数 2

10

20

30

40

50

~ 7 のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、アミノ基、炭素数 1 ~ 6 のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 9 のアミノアルキル基、炭素数 2 ~ 9 のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基、アミジノ基、炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルアミジノ基、炭素数 4 ~ 7 のトリアルキルアミジノ基、炭素数 5 ~ 8 のテトラアルキルアミジノ基、グアニジノ基、炭素数 3 ~ 8 のジアルキルグアニジノ基、炭素数 4 ~ 9 のトリアルキルグアニジノ基、メチレンジオキシ基、シアノ基、炭素数 2 ~ 7 のイミノアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアシル基、ピペリジルオキシ基、炭素数 6 ~ 10 のアルキルピペリジルオキシ基、炭素数 6 ~ 10 のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数 8 ~ 14 のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、ピロリジルオキシ基、炭素数 5 ~ 9 のアルキルピロリジルオキシ基、炭素数 5 ~ 9 のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数 7 ~ 13 のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基、ピロリジン基、炭素数 5 ~ 9 のアルキルピロリジン基、炭素数 5 ~ 9 のイミノアルキルピロリジン基、ピペリジン基、炭素数 6 ~ 10 のアルキルピペリジン基、炭素数 6 ~ 10 のイミノアルキルピペリジン基、ピペラジン基、炭素数 5 ~ 13 のアルキルピペラジン基、炭素数 6 ~ 9 のイミノアルキルピペラジン基、炭素数 6 ~ 10 のアリール基、炭素数 1 ~ 10 のヘテロアリール基、炭素数 6 ~ 10 のアリールスルホニル基、炭素数 4 ~ 10 のヘテロアリールスルホニル基、炭素数 7 ~ 10 のイミノアルキルピペラジンをカルボニル基、炭素数 6 ~ 10 のアルキルピペラジンをカルボニル基、ピペラジンをスルホニル基、炭素数 5 ~ 9 のアルキルピペラジンをスルホニル基、炭素数 6 ~ 9 のイミノアルキルピペラジンをスルホニル基、炭素数 1 ~ 8 アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基又は炭素数 2 ~ 8 モノもしくはジアルキルアミノスルホニル基のいずれかを表し、

R 4 , R 5 , R 6 , R 7 , R 8 及び R 9 は、各々同じでも異なってもよく、水素原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、ハロゲン基、ヒドロキシル基、炭素数 1 ~ 10 のヒドロキシアルキル基、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシアルキル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、アミノ基、炭素数 1 ~ 6 のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 9 のアミノアルキル基、炭素数 2 ~ 9 のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基、メチレンジオキシ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシカルボニル基、炭素数 3 ~ 9 のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数 3 ~ 9 のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数 3 ~ 7 のヒドロキシカルボニルアルケニル基、炭素数 4 ~ 8 のアルコキシカルボニルアルケニル基、ホスホノ基、炭素数 2 ~ 9 のジアルコキシホスホリル基、炭素数 1 ~ 4 のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基、炭素数 1 ~ 9 ホスホリルアルキル基、炭素数 3 ~ 9 のジアルコキシホスホリルアルキル基、炭素数 2 ~ 9 のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基、2 - カルボキシ - 2 - オキソエチル基又は炭素数 1 ~ 10 のヘテロアリール基のいずれかを表し、

X は、炭素数 1 ~ 6 のアルキレン基（鎖中に、- NH - 、 - C (= O) - 、 - NHC (= O) - 、 - C (= O) NH - 、 - NHC (= O) NH - を含んでいてもよい）を示し、及び

Z 1 及び Z 2 は、各々同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、ヒドロキシ基、炭素数 1 ~ 6 のヒドロキシアルキル基、炭素数 2 ~ 6 のアルコキシアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のチオアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルキルチオアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のカルバモイルアルキル基、炭素数 6 ~ 10 のアリール基、炭素数 1 ~ 10 のヘテロアリール基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換された炭素数 6 ~ 10 のアリール基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換された炭素数 4 ~ 10 のヘテロアリール基、炭素数 1 ~ 6 のアミノアルキル基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 6 のアルコキシカルボニル基、炭素数 2 ~ 8 ヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数 3 ~ 8 アルコキシカルボニルアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアミノアルキル基又は炭素数 2 ~ 10 のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基のいずれかを表し、また、Z 1 及び Z 2 は、結合して環を形成してもよく、この場合、- Z 1 - Z 2 - はエチレン基、トリメチレン基もしくはテトラメチレン基を示す。]

本発明はまた、上記一般式(1)で示されるベンゾジアゼピン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩を提供する。

一般式(1)中、

環Aが、炭素数6~10のアリール基又は炭素数4~10のヘテロアリール基を示し、
R1が、水素原子、ハロゲン基、炭素数1~6のアルキル基、ヒドロキシル基、炭素数1~6のヒドロキシアルキル基、炭素数1~10のアルコキシル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、カルバモイル基、炭素数2~7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、アミノ基、炭素数1~3のアミノアルキル基、炭素数1~6のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数2~7のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基、炭素数6~10のアリール基、炭素数4~10のヘテロアリール基、カルボキシル基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基、炭素数2~7のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数3~8のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数3~7のヒドロキシカルボニルアルケニル基、炭素数4~8のアルコキシカルボニルアルケニル基、ホスホノ基、炭素数2~9のジアルコキシホスホリル基、炭素数1~4のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基のいずれかを示し、

環Bが、炭素数6~10のアリール基、炭素数4~10のヘテロアリール基、ピペリジル基、ピペラジン基のいずれかを示し、

R2及びR3が、各々同じでも異なってもよく、水素原子(但し、R2の時に限る)、ハロゲン基、炭素数1~6のアルキル基、ヒドロキシル基、炭素数1~6のヒドロキシアルキル基、炭素数1~10のアルコキシル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、カルバモイル基、炭素数2~7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、アミノ基、炭素数1~3のアミノアルキル基、炭素数1~6のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数2~7のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基、炭素数6~10のアリール基、炭素数4~10のヘテロアリール基、アミジノ基、炭素数2~7のモノもしくはジアルキルアミジノ基、グアニジノ基、炭素数3~8のジアルキルグアニジノ基、メチレンジオキシ基、シアノ基、炭素数2~7のイミノアルキル基、アセチル基、ピペリジロキシ基、炭素数6~10のイミノアルキルピペリジロキシ基、炭素数8~14のアルコキシカルボニルピペリジロキシ基、ピロリジロキシ基、炭素数5~9のイミノアルキルピロリジロキシ基、炭素数7~13のアルコキシカルボニルピロリジロキシ基、炭素数6~10のアリールスルホニル基、炭素数4~10のヘテロアリールスルホニル基、炭素数5~12のアリールアルキル基、炭素数5~12のヘテロアリールアルキル基、炭素数7~10のイミノアルキルピペラジんカルボニル基、ピペラジんスルホニル基、炭素数6~9のイミノアルキルピペラジんスルホニル基、炭素数6~9のピペリジルアルキル基、炭素数8~12のイミノアルキルピペリジアルアルキル基のいずれかを表し、

環Cが、炭素数6~10のアリール基、炭素数4~10のヘテロアリール基、ピペリジル基、ピペラジン基を示し、

R4, R5, R6, R7, R8及びR9が、水素原子を示し、

Xが、炭素数1~6のアルキル基(鎖中に、-NH-、-C(=O)-、-NHC(=O)-、-C(=O)NH-、-NHC(=O)NH-を含んでもよい)を示し、及びZ1及びZ2が、ともに水素原子である。]

本発明はまた、上記ベンゾジアゼピン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分として含有する活性化血液凝固第X因子阻害剤を提供する。

本発明はまた、上記ベンゾジアゼピン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分として含有する医薬組成物を提供する。

本発明はまた、上記ベンゾジアゼピン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分として含有する抗血液凝固剤または血栓もしくは塞栓の予防剤又は治療剤を提供する。

発明を実施するための最良の形態

本明細書において、アリール基とは、炭素数6~10の芳香族炭化水素環基を示す。具体的には、フェニル基、1-ナフチル基及び2-ナフチル基等があげられる。このうち、フェニル基が好ましい。

10

20

30

40

50

なお、他に特に記載がない限り、本明細書に記載したアリールスルホニル基等における「アリール」も上述のアリールと同義である。

ヘテロアリール基とは、O、N及びSから選ばれる1～3個の複素原子を有する炭素数1～10の芳香族炭化水素環基を示す。具体的には、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、イミダゾール基、ピローリル基、チオフェン基、ピラジル基、ピラゾリル基、ピロリル基、トリアジル基、フリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、テトラゾール基等が挙げられる。このうち、複素原子として1又は2個のN及び/又はSを有する炭素数4～10のヘテロアリール基がより好ましく、特にピリジル基及びチオフェン基が好ましい。

なお、他に特に記載がない限り、本明細書に記載したヘテロアリールスルホニル基等における「ヘテロアリール」も上述のヘテロアリールと同義である。 10

アルキル基とは、炭素数1～6のアルキル基をいい、直鎖でも分岐でも環状でもよい。このうち、炭素数1～3のアルキル基が好ましい。具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、sec-及びtert-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、tert-ペンチル基、ネオペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、n-ヘキシル基及び2-ヘキシル基等があげられる。このうち、メチル基、エチル基、n-プロピル基及びi-プロピル基が好ましい。

環状アルキル基とは、炭素数4～10のアルキル基をいう。炭素数5又は6の環状アルキル基が好ましい。具体的には、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基及びシクロオクチル基等があげられる。このうち、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基が好ましく、シクロヘキシル基が特に好ましい。 20

なお、他に特に記載がない限り、本明細書に記載したヒドロキシアルキル基及びイミノアルキル基等における「アルキル」も上述のアルキルと同義である。

アルケニル基とは、炭素数2～6の直鎖又は分岐鎖を有するアルケニル基をいう。具体的には、ビニル基、プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基等があげられる。

なお、他に特に記載がない限り、本明細書に記載したヒドロキシカルボニルアルケニル基及びアルコキシカルボニルアルケニル基等における「アルケニル」も上述のアルケニルと同義である。

ハロゲン基としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。このうち、塩素原子及び臭素原子が好ましい。 30

アルコキシル基とは、炭素数1～10の直鎖又は分岐鎖を有するアルコキシル基、炭素数4～10の環状アルキル基を有するアルコキシル基、又は縮環していてもよい環状炭素鎖を有するアルコキシル基を示す。具体的には、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ベンジルオキシ基、2-フェニルエトキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、4-フェニルブトキシ基、5-フェニルペンチルオキシ基、6-フェニルヘキシルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、1-インダニルオキシ基及び2-インダニルオキシ基等があげられる。このうち、メトキシ基、エトキシ基及びn-プロポキシ基が好ましい。

なお、他に特に記載がない限り、本明細書に記載したアルコキシアルキル基及びアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基等における「アルコキシ」も上述のアルコキシと同義である。 40

モノもしくはジアルキルカルバモイル基としては、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、n-プロピルカルバモイル基及びi-プロピルカルバモイル基等のモノアルキルカルバモイル基、及びジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、ジ(n-プロピル)カルバモイル基及びジ(i-プロピル)カルバモイル基等のジアルキルカルバモイル基があげられる。ここで、ジアルキルカルバモイル基の二つのアルキル基の鎖長は異なっても良い。また、ジアルキルカルバモイル基の二つのアルキル基は結合して環を形成してもよく、不飽和炭化水素基を含んで環を形成してもよい。またこのとき-CH₂-基の一つがO、NH又はSで置換されていてもよい。具体的には、1-ピロリジンカル 50

ボニル基、2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル基、1 - ピペリジンカルボニル基、1 - ピペラジンカルボニル基、(モルホリン - 4 - イル)カルボニル基及び(チオモルホリン - 4 - イル)カルボニル基等があげられる。このうち、ジメチルカルバモイル基、1 - ピロリジンカルボニル基、(モルホリン - 4 - イル)カルボニル基、2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル基及び(チオモルホリン - 4 - イル)カルボニル基が好ましい。

炭素数 1 ~ 6 のモノもしくはジアルキルアミノ基としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n - プロピルアミノ基及び i - プロピルアミノ基等のモノアルキルアミノ基、及びジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジ(n - プロピル)アミノ基及びジ(i - プロピル)アミノ基等のジアルキルアミノ基があげられる。ここで、ジアルキルアミノ基の二つのアルキル基の鎖長は異なっても良い。また、ジアルキルアミノ基の二つのアルキル基は結合して環を形成してもよい。またこのとき - CH₂ - 基の一つが O、NH 又は S で置換されていてもよい。具体的には、ピロリジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基及びチオモルホリニル基等があげられる。このうち、モルホリニル基及びチオモルホリニル基が好ましい。

炭素数 2 ~ 7 のアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n - プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n - ブトキシカルボニル基、i - ブトキシカルボニル基、sec - ブトキシカルボニル基及び tert - ブトキシカルボニル基等があげられる。このうち、メトキシカルボニル基及びエトキシカルボニル基が好ましい。

炭素数 2 ~ 9 のジアルコキシホスホリル基としては、ジエトキシホスホリル基、ジ(n - プロポキシ)ホスホリル基、ジ(イソプロポキシ)ホスホリル基、ジ(n - ブトキシ)ホスホリル基、ジ(i - ブトキシ)ホスホリル基及びジ(sec - ブトキシ)ホスホリル基及びジ(tert - ブトキシ)ホスホリル基等があげられる。このうち、ジエトキシホスホリル基が好ましい。

モノアルコキシヒドロキシホスホリル基としては、モノメトキシヒドロキシホスホリル基、モノエトキシヒドロキシホスホリル基、モノ n - プロポキシヒドロキシホスホリル基、モノイソプロポキシヒドロキシホスホリル基、モノ n - ブトキシヒドロキシホスホリル基、モノ i - ブトキシヒドロキシホスホリル基、モノ sec - ブトキシヒドロキシホスホリル基、モノ tert - ブトキシヒドロキシホスホリル基等があげられる。このうち、モノエトキシヒドロキシホスホリル基が好ましい。

アルキルスルホニル基としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、スルホニル基、n - プロピルスルホニル基及び i - プロピルスルホニル基等があげられる。このうち、メチルスルホニル基が好ましい。

モノもしくはジアルキルアミノスルホニル基としては、メチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、n - プロピルアミノスルホニル基、i - プロピルアミノスルホニル基等のモノアルキルアミノスルホニル基、及びジメチルアミノスルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基、ジ(n - プロピル)アミノスルホニル基、ジ(i - プロピル)アミノスルホニル基等のジアルキルアミノスルホニル基があげられる。ここで、ジアルキルアミノスルホニル基の二つのアルキル基の鎖長は異なっても良い。また、ジアルキルアミノスルホニル基の二つのアルキル基が結合して環を形成してもよい。またこのとき - CH₂ - 基の一つが O、NH 又は S で置換されていてもよい。具体的には、(ピロリジン - 1 - イル)スルホニル基、(ピペリジン - 1 - イル)スルホニル基、(モルホリン - 4 - イル)スルホニル基及び(チオモルホリン - 4 - イル)スルホニル基等があげられる。このうち、(ピロリジン - 1 - イル)スルホニル基が好ましい。

アシル基としては、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、イソバレリル基及びピパロイル基等があげられる。

アミノアルキル基としては、アミノメチル基、2 - アミノエチル基、2 - アミノプロピル及び 3 - アミノプロピル等があげられる。このうち、炭素数 1 ~ 7 のアミノアルキル基、特に 3 - アミノプロピル基が好ましい。

10

20

30

40

50

モノもしくはジアルキルアミジノ基としては、メチルアミジノ基、エチルアミジノ基等のモノアルキルアミジノ基、及びジメチルアミジノ基及びジエチルアミジノ基等のジアルキルアミジノ基があげられる。ここで、ジアルキルアミジノ基の二つのアルキル基の鎖長は異なっても良い。また、ジアルキルアミジノ基の二つのアルキル基は結合して環を形成してもよく、不飽和炭化水素基を含んで環を形成してもよい。またこのとき -CH₂-基の一つがO、NH又はSで置換されていてもよい。具体的には、(ピロリジン-1-イル)(イミノ)メチル基、(ピペリジン-1-イル)(イミノ)メチル基、1,4,5,6,-テトラヒドロ-2-ピリミジニル基、(モルホリン-4-イル)(イミノ)メチル基、2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル(イミノ)メチル基及び(チオモルホリン-4-イル)(イミノ)メチル基等があげられる。このうち、2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル(イミノ)メチル基、ジメチルアミジノ基、(ピロリジン-1-イル)(イミノ)メチル基、(チオモルホリン-4-イル)(イミノ)メチル基が好ましい。

10

トリアルキルアミジノ基としては、トリメチルアミジノ基、トリエチルアミジノ基、トリ(n-プロピル)アミジノ基及びトリ(i-プロピル)アミジノ基等があげられる。ここで、トリアルキルアミジノ基の三つのアルキル基の鎖長は異なっても良い。また、トリアルキルアミジノ基の三つのアルキル基のうち二つのアルキル基が結合して環を形成してもよい。またこのとき -CH₂-基の一つがO、NH又はSで置換されていてもよい。具体的には、1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル基及び1-エチル-1H-イミダゾール-2-イル基等があげられる。このうち、1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル基が好ましい。

20

炭素数5~8のテトラアルキルアミジノ基としては、(ジメチルアミノ)(ジメチルイミノ)メチル基等があげられる。ここで、テトラアルキルアミジノ基の四つのアルキル基の鎖長は同一でも異なっても良い。また、テトラアルキルアミジノ基の四つのアルキル基のうち二つのアルキル基が結合して環を形成してもよい。またこのとき -CH₂-基の一つがO、NH又はSで置換されていてもよい。具体的には、1,3-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル基及び1-エチル-3-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル基等があげられる。このうち、1,3-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル基が好ましい。

30

ジアルキルグアニジノ基としては、ジメチルグアニジノ基、ジエチルグアニジノ基、ジ(n-プロピル)グアニジノ基及びジ(i-プロピル)グアニジノ基等があげられる。ここで、ジアルキルグアニジノ基の二つのアルキル基の鎖長は異なっても良い。また、ジアルキルグアニジノ基の二つのアルキル基が結合して環を形成してもよい。またこのとき -CH₂-基の一つがO、NH又はSで置換されていてもよい。具体的には、イミダゾリン-2-アミノ基等があげられる。

トリアルキルグアニジノ基としては、トリメチルグアニジノ基、トリエチルグアニジノ基、トリ(n-プロピル)グアニジノ基及びトリ(i-プロピル)グアニジノ基等があげられる。ここで、トリアルキルグアニジノ基の三つのアルキル基の鎖長は同一でも異なっても良い。また、トリアルキルグアニジノ基の三つのアルキル基のうち二つのアルキル基が結合して環を形成してもよい。またこのとき -CH₂-基の一つがO、NH又はSで置換されていてもよい。具体的には、1-メチル-2-イミダゾリン-2-イル-アミノ基、1-エチル-2-イミダゾリン-2-イル-アミノ基、1-(n-プロピル)-2-イミダゾリン-2-イル-アミノ基及び1-(i-プロピル)-2-イミダゾリン-2-イル-アミノ基等があげられる。このうち、1-メチル-2-イミダゾリン-2-イル-アミノ基が好ましい。

40

炭素数6~10のアルキルピペラジンカルボニル基としては、メチルピペラジンカルボニル基、エチルピペラジンカルボニル基、n-プロピルピペラジンカルボニル基、i-プロピルピペラジンカルボニル基、n-ブチルピペラジンカルボニル基、i-ブチルピペラジンカルボニル基、sec-ブチルピペラジンカルボニル基及びtert-ブチルピペラジ

50

ンカルボニル基等があげられる。このうち、*i*-プロピルピペラジンカルボニル基が好ましい。

モノもしくはジアルキルアミノアルキル基としては、メチルアミノメチル基、メチルアミノエチル基、メチルアミノプロピル基、エチルアミノメチル基、エチルアミノエチル基、エチルアミノプロピル基、*n*-プロピルアミノメチル基、*n*-プロピルアミノエチル基、*n*-プロピルアミノプロピル基、*i*-プロピルアミノメチル基、*i*-プロピルアミノエチル基及び*i*-プロピルアミノプロピル基等のモノアルキルアミノアルキル基、及びジメチルアミノメチル基、ジメチルアミノエチル基、ジメチルアミノプロピル基、ジエチルアミノメチル基、ジエチルアミノエチル基、ジエチルアミノプロピル基、ジ(*n*-プロピル)アミノメチル基、ジ(*n*-プロピル)アミノエチル基、ジ(*n*-プロピル)アミノプロピル基、ジ(*i*-プロピル)アミノメチル基、ジ(*i*-プロピル)アミノエチル基及びジ(*i*-プロピル)アミノプロピル基等のジアルキルアミノアルキル基があげられる。ここで、ジアルキルアミノアルキル基の三つのアルキル基の鎖長は同一でも異なっても良い。また、ジアルキルアミノアルキル基の二つのアルキル基が結合して環を形成してもよい。またこのとき-CH₂-基の一つがO、NH又はSで置換されていてもよい。具体的には、(ピロリジン-1-イル)メチル基、(ピロリジン-1-イル)エチル基、(ピロリジン-1-イル)プロピル基、(ピペリジン-1-イル)メチル基、(ピペリジン-1-イル)エチル基、(ピペリジン-1-イル)プロピル基、(モルホリン-4-イル)メチル基、(モルホリン-4-イル)エチル基、(モルホリン-4-イル)プロピル基、(チオモルホリン-1-イル)メチル基、(チオモルホリン-1-イル)エチル基及び(チオモルホリン-1-イル)プロピル基等があげられる。

上記一般式(1)において、環Aとしては、炭素数6~10のアリール基又は炭素数3~10のヘテロアリール基(特に炭素数4~10のヘテロアリール基、さらに特に炭素数3~5のヘテロアリール基)が好ましい。炭素数5又は6の環状アルキル基もまた好ましい。このうち、フェニル基、ピリジル基及びピラゾリル基及びシクロヘキシル基が好ましい。さらに特にフェニル基が好ましい。

R1としては、水素原子、ハロゲン基、ヒドロキシル基、炭素数1~10のアルコキシル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、カルバモイル基、炭素数2~7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、シアノ基、炭素数1から6のモノもしくはジアルキルアミノ基、カルボキシル基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基、置換基を有してもよい炭素数1~6のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数2~7のアミノアルキル基、置換基を有してもよいピペラジンカルボニル基及び置換基を有してもよいアミジノ基等が好ましい。水素原子、クロロ基、カルボキシル基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいヒドロキシル基及び置換基を有してもよい炭素数1~6のアルキル基がより好ましい。

R1が置換を有する場合の置換基としては、炭素数1~6のアルキル基、ヒドロキシル基、炭素数1~6のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数1~10のヘテロアリール基、カルボキシル基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基、ピロリジン基、ピペリジン基、ピペラジン基、ピペラジンカルボニル基、炭素数6~10のアルキルピペラジンカルボニル基、ホスホノ基、炭素数2~9のジアルコキシホスホリル基、炭素数1~4のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基、炭素数1~6のアルキルスルホニル基及びジアルキルアミジノ基が好ましい。

ヒドロキシル基、ホスホノ基、カルボキシル基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基、炭素数2~7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、炭素数1~6のモノもしくはジアルキルアミノ基、ピペラジンカルボニル基、炭素数6~10のアルキルピペラジンカルボニル基及び炭素数1~6のアルキルスルホニル基がより好ましい。

さらに、R1が、水素原子、クロロ基、アミノ基、カルボキシル基、エトキシカルボニル基、カルボキシエチル基、エトキシカルボニルエチル基、モルホリンアルキル基、ヒドロキシル基、メチル基、ホスホノエチル基、モルホリンカルボニルエチル基、ピペラジンカルボニルエチル基、イソプロピルピペラジンカルボニルエチル基、メタンスルホニルアミ

10

20

30

40

50

ノプロピル基及びヒドロキシプロピル基であるのがさらに好ましい。

R 4 及び R 5 としては、それぞれ、水素原子、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、メトキシ基及びヒドロキシル基であるのが好ましい。特に、R 4 及び R 5 がともに水素原子であるのが好ましい。

R 1、R 4 及び R 5 は、互いに同一でも異なってもよく、特に、環 A がフェニル基を表すとき、R 1 が、7 - 及び / 又は 8 - 位において該フェニル基に結合しているのが好ましい。

X としては、炭素数 1 ~ 6 のアルキレン基が好ましく、炭素数 1 ~ 3 の直鎖アルキレン基がより好ましく、メチレン基又はエチレン基がさらに好ましい。メチレン基が特に好ましい。アルキレン基 X の鎖中に含まれる基としては、- C (= O) N H - 、 - N H C (= O) - が好ましく、- C (= O) N H - が特に好ましい。

10

環 B としては炭素数 6 ~ 10 のアリール基、炭素数 3 ~ 10 のヘテロアリール基 (特に炭素数 4 ~ 10 のヘテロアリール基) 及びピペリジル基及びピペラジン基が好ましい。アリール基としてはフェニル基及び 2 - ナフチル基が好ましい。ヘテロアリール基としては、チオフェン及びピリジル基が好ましい。炭素数 6 ~ 10 のアリール基及び炭素数 4 ~ 10 のヘテロアリール基が特に好ましい。さらに特に、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チオフェン基及びピペリジル基が好ましく、フェニル基及びチオフェン基がより好ましい。

R 2 としては、ハロゲン基、特にクロロ基、ブromo基；炭素数 1 ~ 10 のアルコキシル基、特に炭素数 1 ~ 3 のアルコキシル基、さらに特にメトキシ基；炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、特にメチル基、エチル基；及びトリフルオロメチル基が好ましい。ハロゲン基、特にクロロ基及びブromo基が最も好ましい。

20

R 6 及び R 7 としては、各々同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、ヒドロキシル基のいずれかであるのが好ましい。R 6 及び R 7 が共に水素原子であるのがより好ましい。

R 2、R 6 及び R 7 は、互いに同一でも異なってもよく、特に、R 2 が、環 B がフェニル基のとき 3 - 及び / 又は 4 - 位において該フェニル基に、環 B がチエニル基のとき 5 位において該チエニル基に、環 B がピリジル基のとき 5 位において該チエニル基に、及び環 B がピペリジル基のとき 1 位において該ピペリジル基に結合しているのが好ましい。

さらに特に、環 B がフェニル基であり、R 2 が 4 位において該フェニル環に結合しており、R 6 及び R 7 がともに水素原子であるのが好ましい。

30

環 C としては、炭素数 6 ~ 10 のアリール基又は炭素数 3 ~ 6 のヘテロアリール基が好ましい。ピペリジル基もまた好ましい。アリール基としては、フェニル基が好ましい。ヘテロアリール基としては、ピリジル基及びキノリル基が好ましい。特に、フェニル基及びピペリジル基 (特に 4 - ピペリジル基) が好ましい。

R 3 としては、ハロゲン基、ニトロ基、炭素数 2 ~ 7 のイミノアルキル基、ピペリジルオキシ基、炭素数 6 ~ 10 のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数 5 ~ 10 のアルキルピペリジルオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい炭素数 2 ~ 9 のアミノアルキル基、置換基を有していてもよいピロリジン基、置換基を有していてもよいピペラジン基、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 10 のヘテロアリール基又は置換基を有していてもよいアミジノ基のいずれかであるのが好ましい。炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基及び置換基を有していてもよいアミジノ基がより好ましい。置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 10 のヘテロアリール基もまた好ましく、特にピリジル基、さらに特に 4 - ピリジル基が好ましい。さらに特に、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、ハロゲン基、ピリジル基 (特に 4 - ピリジル基)、ニトロ基、アミノ基、ジアルキルアミノ基、置換基を有していてもよいアミジノ基又は置換基を有していてもよいピペリジルオキシ基もまた好ましい。

40

R 3 が置換基を有する場合の置換基としては、水素原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、炭素数 2 ~ 9 のモノもしくはジア

50

ルキルアミノアルキル基、炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルアミジノ基、炭素数 4 ~ 7 のトリアルキルアミジノ基、ピロリジン基、ピペリジン基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルホニル基又はピリジル基のいずれかであるのが好ましい。このうち、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基及びピリジル基がより好ましい。

さらに、R 3 が、イソプロピル基、シクロヘキシル基、ピリジル基、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル基、1, 3 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 3 - イウム - 2 - イル基、2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル基、1 - ピロリジニルカルボニル基、2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル(イミノ)メチル基及び 1 - イミノエチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ基のいずれかであるのがさらに好ましい。

10

R 8 及び R 9 は、各々同じでも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲノ基、トリフルオロメチル基、メトキシ基又はヒドロキシル基のいずれかであるのが好ましい。水素原子、ハロゲノ基又はピリジル基のいずれかであるのもまた好ましい。

R 3、R 8 及び R 9 の置換位置は特に限定されないが、特に、R 3 が、環 C がフェニル基を表すとき 4 位において該フェニル基に結合しており、環 C がピリジル基を表すとき 3 位において該ピリジル基に、及び環 C がピペリジル基を表すとき 1 位において該ピペリジル基に結合しているのが好ましい。さらに特に、環 C がピペリジル基であり、4 位において R 3 が結合しており、R 8 及び R 9 がともに水素原子であるのが好ましい。

X としては、炭素数 1 ~ 6 のアルキレン基であるのが好ましい。炭素数 1 ~ 3 のアルキレン基(鎖中に - C(=O)NH - を含んでいても良い)もまた好ましい。メチレン基又はエチレン基がより好ましく、メチレン基が特に好ましい。

20

Z 1 及び Z 2 としては、各々同じでも異なってもよく、水素原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 6 ~ 10 のアリール基、炭素数 4 ~ 10 のヘテロアリール基が好ましい。特に、Z 1 及び Z 2 がともに水素原子であるのが好ましい。

又、一般式(1)中、環 A が、炭素数 6 ~ 10 のアリール基、炭素数 3 ~ 10 のヘテロアリール基又は炭素数 5 又は 6 の環状アルキル基であり、

R 1 が、水素原子、ハロゲノ基、ヒドロキシル基、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、カルバモイル基、炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、シアノ基、炭素数 1 から 6 のモノもしくはジアルキルアミノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシカルボニル基、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数 2 ~ 7 のアミノアルキル基、置換基を有してもよいピペラジニルカルボニル基又は置換基を有してもよいアミジノ基のいずれかを示し、

30

R 1 が置換を有する場合の置換基が、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、ヒドロキシル基、炭素数 1 ~ 6 のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数 1 ~ 10 のヘテロアリール基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシカルボニル基、ピロリジン基、ピペリジン基、ピペラジン基、ピペラジニルカルボニル基、炭素数 6 ~ 10 のアルキルピペラジニルカルボニル基、ホスホノ基、炭素数 2 ~ 9 のジアルコキシホスホリル基、炭素数 1 ~ 4 のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基、炭素数 1 ~ 6 のアルキルスルホニル基又は炭素数 1 ~ 6 のジアルキルアミジノ基のいずれかを示し、及び

40

R 4 及び R 5 がともに水素原子であるのが好ましい。

又、一般式(1)中、環 A がフェニル基を示し、

R 1 が水素原子、クロロ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシカルボニル基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいヒドロキシル基又は置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を示し、

R 1 が置換基を有する場合の置換基が、ヒドロキシル基、ホスホノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシカルボニル基、炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、炭素数 1 ~ 6 のモノもしくはジアルキルアミノ基、ピペラジニルカルボニル基、炭素数 6 ~ 10 のアルキルピペラジニルカルボニル基又は炭素数 1 ~ 6 のアルキルスルホニル基であり、及び

50

R 4 及び R 5 が、各々同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲノ基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、ヒドロキシル基のいずれかであるのが好ましい。

又、一般式(1)中、環 B が炭素数 6 ~ 10 のアリール基又は炭素数 4 ~ 10 のヘテロアリール基であり、

R 2 がクロロ基又はブロモ基であり、及び

R 6 及び R 7 が、各々同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲノ基、トリフルオロメチル基、メトキシ基又はヒドロキシル基のいずれかであるのが好ましい。

又、一般式(1)中、環 C が、炭素数 6 ~ 10 のアリール基又はピペリジル基のいずれかであり、

R 3 が、ハロゲノ基、ニトロ基、炭素数 2 ~ 7 のイミノアルキル基、炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、ピペリジルオキシ基、炭素数 6 ~ 10 のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数 5 ~ 10 のアルキルピペリジルオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい炭素数 2 ~ 9 のアミノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、置換基を有していてもよいピロリジン基、置換基を有していてもよいピペラジン基、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 10 のヘテロアリール基又は置換基を有していてもよいアミジノ基のいずれかであり、

R 3 が置換基を有する場合の置換基が、水素原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、炭素数 2 ~ 9 のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基、炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルアミジノ基、炭素数 4 ~ 7 のトリアルキルアミジノ基、ピロリジン基、ピペリジン基又は炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルホニル基又はピリジル基のいずれかであり、

R 8 及び R 9 が、各々同じでも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲノ基又はピリジル基のいずれかであり、及び

X が、炭素数 1 ~ 3 のアルキレン基(鎖中に、-C(=O)NH-を含んでいても良い)であるのが好ましい。

又、一般式(1)中、環 C がフェニル基又はピペリジル基のいずれかであり、

X が炭素数 1 ~ 6 のアルキレン基であり、

R 3 が炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基又は置換基を有していてもよいアミジノ基であり、

R 3 が置換基を有する場合の置換基が、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基又はピリジル基であり、及び

R 8 及び R 9 は、各々同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲノ基、トリフルオロメチル基、メトキシ基又はヒドロキシル基のいずれかであるのが好ましい。

又、一般式(1)中、環 A がフェニル基を示し、

R 1 が水素原子、クロロ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいヒドロキシル基又は置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を示し、

R 1 が置換基を有する場合の置換基が、ヒドロキシル基、ホスホノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシカルボニル基、炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、炭素数 1 ~ 6 のモノもしくはジアルキルアミノ基、ピペラジンカルボニル基、炭素数 6 ~ 10 のアルキルピペラジンカルボニル基又は炭素数 1 ~ 6 のアルキルスルホニル基を示し、

環 B が炭素数 6 ~ 10 のアリール基又は炭素数 4 ~ 10 のヘテロアリール基で、R 2 がクロロ基又はブロモ基を示し、

環 C がフェニル基又はピペリジル基のいずれかであり、

R 3 が炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基又は置換基を有していてもよいアミジノ基であり、

R 3 が置換基を有する場合の置換基が、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基又はピリジル基であり、

R 4 , R 5 , R 6 , R 7 , R 8 及び R 9 が、各々同じでも異なってもよく、水素原子、ハ

ロゲノ基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、ヒドロキシ基のいずれかであり、及び X が炭素数 1 ~ 6 のアルキレン基であるのが好ましい。

又、一般式 (1) 中、環 A がフェニル基を示し、

R 1 が、水素原子、クロロ基、アミノ基、カルボキシ基、エトキシカルボニル基、カルボキシエチル基、エトキシカルボニルエチル基、モルホリンアルキル基、ヒドロキシ基、メチル基、ホスホノエチル基、モルホリンカルボニルエチル基、ピペラジンカルボニルエチル基、イソプロピルピペラジンカルボニルエチル基、メタンスルホニルアミノエチル基又はヒドロキシプロピル基を示し、

環 B がフェニル基又はチオフェン基のいずれかを表し、

R 2 がクロロ基又はプロモ基を示し、

環 C がフェニル基又はピペリジル基のいずれかを示し、

R 3 が、イソプロピル基、シクロヘキシル基、ピリジル基、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル基、1, 3 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 3 - イウム - 2 - イル基、2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル基、1 - ピロリジニルカルボニル基、2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル (イミノ) メチル基又は 1 - イミノエチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ基のいずれかを示し、

R 4, R 5, R 6, R 7, R 8 及び R 9 は、各々同じでも異なってもよく、水素原子又はハロゲノ基のいずれかであり、

X がメチレン基又はエチレン基であり、及び

Z 1 及び Z 2 がともに水素原子であるのが好ましい。

又、一般式 (1) 中、X が炭素数 1 ~ 6 のアルキル基であるのが好ましい。

又、一般式 (1) 中、環 B が炭素数 6 ~ 10 のアリール基又は炭素数 4 ~ 10 のヘテロアリール基を示し、

R 2 が、ハロゲノ基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、トリフルオロメチル基、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基のいずれかであり、及び

R 6 及び R 7 が水素原子であるのが好ましい。

又、一般式 (1) 中、環 B が置換基を有する炭素数 6 ~ 10 のアリール基又は炭素数 4 ~ 10 のヘテロアリール基を示し、

R 2 がハロゲノ基、炭素数 1 ~ 2 のアルキル基、トリフルオロメチル基又は炭素数 1 ~ 3 のアルコキシ基のいずれかであり、及び

R 6 及び R 7 がともに水素原子であるのが好ましい。

又、一般式 (1) 中、環 B が炭素数 6 ~ 10 のアリール基又は炭素数 4 ~ 10 のヘテロアリール基であり、

R 2 がクロロ基又はプロモ基のいずれかであり、

R 8 及び R 9 がともに水素原子であるのが好ましい。

又、一般式 (1) 中、環 B が、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基又はチオフェン基のいずれかであるのが好ましい。

又、一般式 (1) 中、環 C が炭素数 6 ~ 10 のアリール基又はピペリジル基のいずれかであり、

R 3 がハロゲノ基、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、ピリジル基、ニトロ基、炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、アミノ基、ジアルキルアミノ基、置換基を有してもよいアミジノ基又は置換基を有してもよいピペリジルオキシ基のいずれかであり、及び

R 8 及び R 9 が水素原子であるのが好ましい。

又、一般式 (1) 中、環 C がフェニル基又は 4 - ピペリジル基のいずれかであり、

R 3 がハロゲノ基、炭素数 2 ~ 7 のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、4 - ピリジル基、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、ニトロ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、置換基を有してもよいアミジノ基又は置換基を有してもよいピペリジルオキシ基のいずれかであり、及び

R 8 及び R 9 が水素原子であるのが好ましい。

10

20

30

40

50

又、一般式(1)中、環Aがフェニル基を示し、
環Bがフェニル基又はチオフェン基のいずれかを示し、
R₂がクロロ基又はプロモ基のいずれかを示し、
環Cがフェニル基又はピペリジル基のいずれかを示し、
R₃がピリジル基を示し、及び
Xがメチレン基であるのが好ましい。

又、一般式(1)中、環Aがフェニル基を示し、
環Bがフェニル基、ピリジル基、チオフェン基又はナフチル基のいずれかを示し、
R₂がハロゲノ基、炭素数1~6のアルキル基、トリフルオロメチル基又は炭素数1~10のアルコキシル基のいずれかを示し、

10

環Cがフェニル基又はピペリジル基のいずれかであり、
R₃が炭素数2~7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、ハロゲノ基、ピリジル基、
ニトロ基、置換基を有しても良い炭素数1~6のアルキル基、アミノ基、ジアルキルア
ミノ基、置換基を有しても良いアミジノ基又は置換基を有しても良いピペリジルオキシ基
のいずれかであり、及び
Xがメチレン基であるのが好ましい。

又、一般式(1)中、環Aがフェニル基を示し、
環Bがフェニル基又はチオフェン基のいずれかを示し、
R₂がクロロ基又はプロモ基のいずれかを示し、
環Cがフェニル基又はピペリジル基のいずれかであり、

20

R₃がピリジル基であり、及び
Xがメチレン基であるのが好ましい。

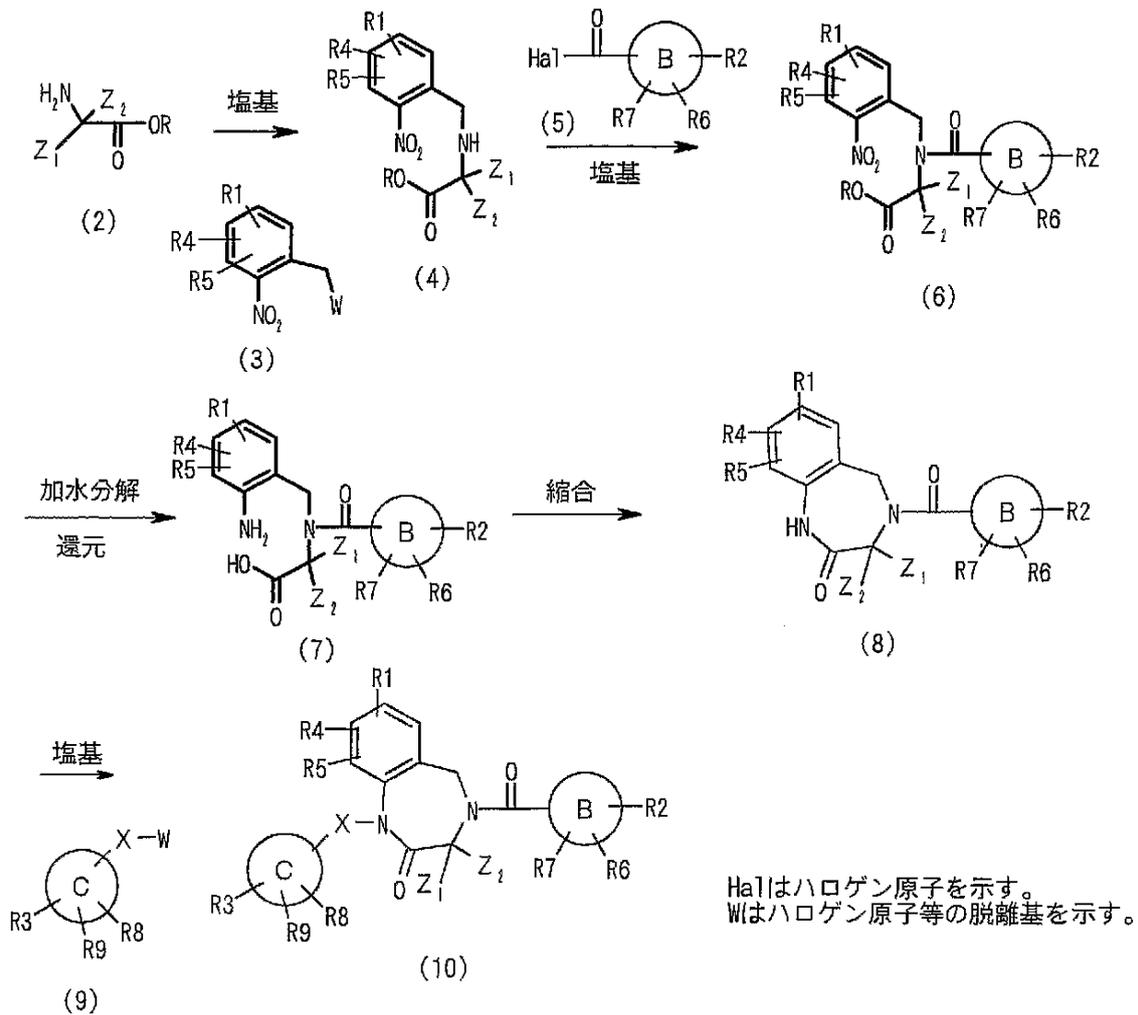
本発明の化合物(1)の代表的な製造法を説明する。例えば、環Aが置換基を有してもよいフェニル基、Xが炭素数1~6のアルキル基である場合は、次に示した方法を用いることにより製造できる。

すなわち、アミノ酸エステル(2)に、溶媒として例えばエタノール等を用い、例えば炭酸水素ナトリウム等の塩基存在下、例えば2-ニトロベンジルハライド(3)を作用させることにより、(4)を得ることができる。そして得られた(4)を、溶媒として、例えばジクロロメタン等を用い、例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、例えば、酸ハライド(5)等を作用させることにより、(6)へ導くことができる。得られた(6)を溶媒として、例えばテトラヒドロフラン等を用い、例えば水酸化ナトリウム等の塩基存在下、加水分解を行い、その後、溶媒として、例えばエタノール等を用い、例えばパラジウム-炭素等の触媒を用い、例えば水素雰囲気下で反応を行うことにより、(7)へ導くことができる。得られた(7)を溶媒として、例えばジメチルホルムアミド等を用い、例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、縮合剤を作用させることにより、分子内縮合を行い、(8)へ導くことができる。得られた(8)を溶媒として、例えばジメチルホルムアミド等を用い、例えば水酸化ナトリウム等の塩基存在下、(9)を作用させることにより、ベンゾジアゼピン誘導体(10)へ導くことができる。

30

なお、出発原料(3)を変えることにより、一般式(1)における環Aがフェニル基以外のアリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基のいずれかである化合物を合成することもできる。

40

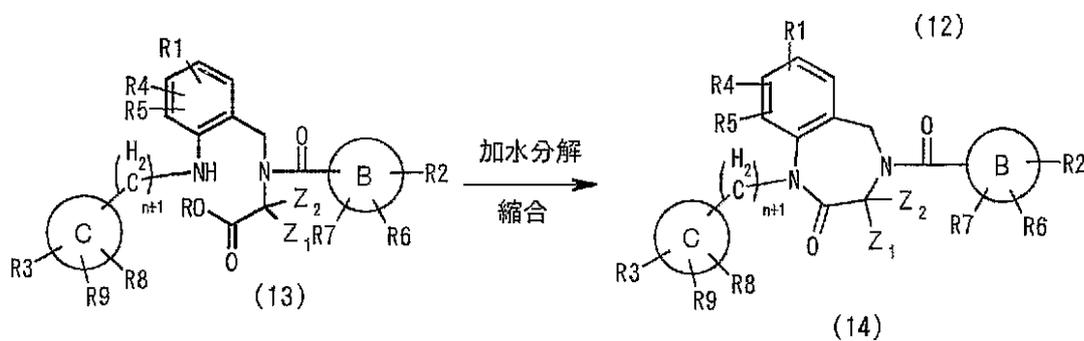
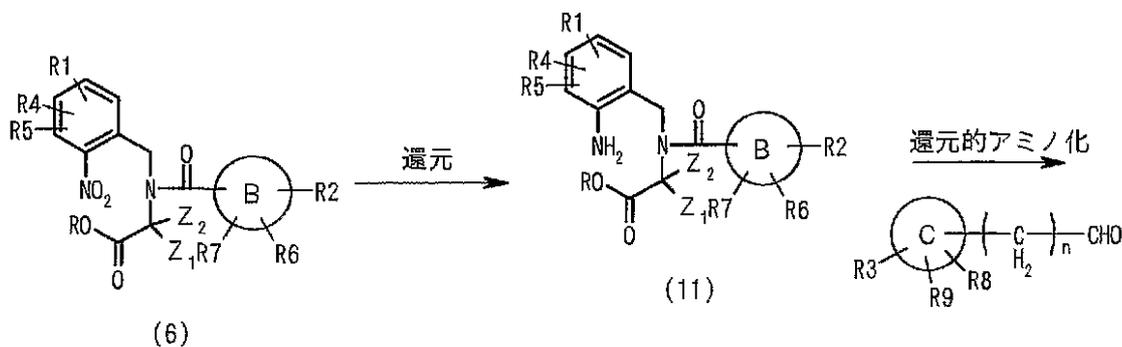


10

20

30

また、(6)を、例えば酢酸エチル等を用い、例えばパラジウム - 炭素等の触媒を用い、例えば水素雰囲気下で反応を行うことにより、(11)へ導くことができる。続いて、溶媒として例えばジクロロメタン等を用い、例えば(12)、例えば酢酸等の酸存在下、例えば、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド等の還元剤を作用させることにより、(13)を得ることができる。そして得られた(13)を、溶媒として、例えばテトラヒドロフラン等を用い、例えば水酸化ナトリウム等の塩基存在下、加水分解を行い、その後、溶媒として、例えばジクロロメタン等を用い、例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、縮合剤を作用させることにより、分子内縮合を行い、ベンゾジアゼピン誘導体(14)へ導くことができる。



nは0~5の整数を示す。

このようにして製造される一般式(1)で表される化合物およびその塩は、公知の分離精製手段、例えば抽出、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶析、再結晶、転溶、各種クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

一般式(1)で示されるベンゾジアゼピン誘導体の塩は医薬的に許容しうるものであれば良く、式中の塩基性基に対しては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、乳酸、サリチル酸、マンデル酸、クエン酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、タンニン酸、リンゴ酸、トシル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との酸付加塩を挙げることができる。また、式中にカルボキシル基等の酸性基が存在する場合の酸性基に対しては、例えば、アンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、トリエチルアミン、エタノールアミン、モルホリン、ピペリジン、ジシクロヘキシルアミン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩基付加塩を挙げることができる。

又、本発明の一般式(1)で示される化合物にはその溶媒和物、例えば水和物、アルコール付加物等も含んでいる。

一般式(1)で示される化合物またはその塩は、そのままあるいは各種の医薬組成物として投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、散財、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、またはデボー剤にしてよく、普通の製剤助剤を用いて常法に従って製造する事ができる。例えば錠剤は、本発明の有効成分であるベンゾジアゼピン誘導体を既知の補助物質、例えば乳糖、炭酸カルシウムまたはリン酸カルシウム等の不活性希釈剤、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチン等の結合剤、アルギン酸、コーンスターチまたは前ゼラチン化デンプン等の膨化剤、ショ糖、乳糖またはサッカリン等の甘味剤、ペパーミント、またはチェリー等の香味剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはカルボキシメチルセルロース等の滑湿剤と混合することによって得られる。

一般式(1)で示されるベンゾジアゼピン誘導体またはその塩を有効成分とする抗血液凝固剤は、脳梗塞、脳血栓、脳塞栓、一過性脳虚血発作(TIA)、くも膜下出血(血管れん縮)等の脳血管障害における疾病、急性及び慢性心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈血栓溶解等の虚血性心疾患における疾病、肺梗塞、肺塞栓等の肺血管障害における疾病、末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、さらに人工血管術及び人工弁置換後の血栓形成、冠動脈バイパス術後における再閉塞及び再狭窄、経皮的経管式冠動脈形

10

20

30

40

50

成術 (P T C A) または経皮的経管式冠動脈再開通療法 (P T C R) 等の血行再建後の再開塞及び再狭窄、体外循環時の血栓形成などの予防・治療剤として利用できる。

一般式 (1) で示されるベンゾジアゼピン誘導体を抗血液凝固剤として使用する場合は投与経路は、経口、非経口のいずれであってもよく、投与量は患者の年齢、体重、状態、および投与法によって異なるが、成人への一日当りの投与量としては、通常、経口投与の場合で 0 . 0 1 ~ 1 0 0 0 m g 、好ましくは 0 . 1 ~ 5 0 m g であり、非経口投与の場合で 1 μ g ~ 1 0 0 m g 、好ましくは 0 . 0 1 ~ 1 0 m g である。

実施例

以下の実施例により本発明を詳細に説明する。これらは本発明の好ましい実施態様でありこれら実施例に限定されるものではない。

実施例 1 4 - (4 - メトキシベンゾイル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 (2 - ニトロベンジル) アミノ酢酸エチルの合成

グリシンエチルエステル塩酸塩 6 . 3 5 g (4 5 . 4 m m o l) 、 2 - ニトロベンジルプロマイド 2 . 4 5 g (1 1 . 3 m m o l) 、 炭酸水素ナトリウム 4 . 7 5 g (5 6 . 5 m m o l) をエタノールに溶解し、70 で一晚攪拌した。反応液を濾過後、濾液を酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 2 . 2 g (9 . 2 4 m m o l) 収率 8 1 %

H - N M R (C D C l 3) 1 . 2 5 (3 H , t) , 3 . 4 1 (2 H , s) , 4 . 0 8 (2 H , s) , 4 . 1 5 (2 H , q) , 7 . 4 0 (1 H , d d) , 7 . 5 7 (1 H , d d) , 7 . 6 2 (1 H , d d) , 7 . 9 3 (1 H , d d)

工程 2 4 - t - ブトキシカルボニル - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オンの合成

(2 - ニトロベンジル) アミノ酢酸エチル 2 . 2 g (9 . 2 4 m m o l) をジクロロメタン 2 0 m l に溶解し、ジ - t - ブチルジカルボネート 3 . 0 g (1 3 . 9 m m o l) 、 トリエチルアミン 2 . 6 m l (1 8 . 5 m m o l) を加え、室温で 5 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物を T H F (以下、T H F と略す) 2 0 m l 、エタノール 2 0 m l 、 1 m o l / l 水酸化ナトリウム 1 0 m l に溶解し、室温で 3 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物をメタノール 2 0 m l に溶解し、10%パラジウム - 炭素 2 2 0 m g を加え、水素存在下室温で一晩攪拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を留去して得られた粗製物を D M F 2 0 m l に溶解し、2 - クロロ - 1 , 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 1 . 8 7 g (1 1 . 1 m m o l) 、 トリエチルアミン 3 . 8 6 m l (2 7 . 7 m m o l) を加え、一晚攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物をヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 により洗浄し、表題化合物を得た。

収量 6 7 0 m g (2 . 5 6 m m o l) 収率 2 8 %

H - N M R (C D C l 3) 1 . 4 4 (9 H , b r) , 4 . 2 2 - 4 . 5 8 (4 H , m) , 6 . 8 9 (1 H , d) , 7 . 0 0 - 7 . 2 6 (2 H , m) , 7 . 6 3 - 7 . 8 6 (1 H , m)

工程 3 1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメタノール 9 8 2 m g (5 . 1 m m o l) をジクロロメタン 5 0 m l 、 トリエチルアミン 1 . 2 5 m l (9 . 0 m m o l) に溶解し、氷冷下、メタンスルホニルクロライド 0 . 6 0 m l (7 . 7 m m o l) を加え、同温下、3 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。

4 - t - ブトキシカルボニル - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン 6 7 0 m g (2 . 5 6 m m o l) を N , N ジメチルホルムアミド (以下、D M F と略す) 4 0 m l に溶解し、水酸化ナトリウム 1 1 3 m g (2 . 8 2 m m o l)

10

20

30

40

50

を室温に加え、30分攪拌後、上記で得られた粗製物を加え、70 で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物に4規定塩酸ジオキサン溶液5mlを加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)、水とアセトニトリルの混合溶液で溶出し目的のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 320mg (0.567mmol) 収率 22%

H-NMR (DMSO-d6) 1.08 - 1.25 (2H, m), 1.62 - 1.71 (2H, m), 1.92 - 2.00 (1H, m), 3.01 - 3.18 (2H, m), 3.77 - 3.95 (4H, m), 4.08 - 4.22 (4H, m), 7.14 (2H, d), 7.31 - 7.40 (1H, m), 7.50 (1H, d), 7.57 (2H, d), 8.17 (2H, d), 8.20 (1H, br)

工程4 4-(4-メトキシベンゾイル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン-トリフルオロ酢酸塩の合成

1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ニトリフルオロ酢酸塩 16mg (0.028mmol)をDMF2mlに溶解し、トリエチルアミン0.016ml (0.084mmol)、4-メトキシベンゾイルクロライド7mg (0.043mmol)を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 2.4mg (0.0041mmol) 収率 15%

MS (ESI, m/z) 471 (MH+)

H-NMR (DMSO-d6) 1.08 - 1.24 (2H, m), 1.60 - 1.77 (2H, m), 1.91 - 2.05 (1H, m), 3.03 - 3.19 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.82 - 3.94 (4H, m), 4.09 - 4.21 (2H, m), 4.57 (2H, br), 6.99 (2H, d), 7.12 (2H, d), 7.22 - 7.38 (1H, m), 7.42 - 7.66 (5H, m), 8.15 (2H, d)

実施例2 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン-トリフルオロ酢酸塩の合成

1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ニトリフルオロ酢酸塩 16mg (0.028mmol)をDMF2mlに溶解し、トリエチルアミン0.016ml (0.084mmol)、4-クロロベンゾイルクロライド7mg (0.043mmol)を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 9.2mg (0.015mmol) 収率 56%

MS (ESI, m/z) 475 (MH+)

H-NMR (DMSO-d6) 1.06 - 1.24 (2H, m), 1.57 - 1.75 (2H, m), 1.93 - 2.04 (1H, m), 3.01 - 3.19 (2H, m), 3.82 - 4.17 (4H, m), 4.43 - 4.66 (4H, m), 7.12 (2H, d), 7.18 - 7.38 (1H, m), 7.42 - 7.63 (7H, m), 8.15 (2H, d)

実施例3 4-(ナフタレン-2-カルボニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン-トリフルオロ酢酸塩の合成

1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ニトリフルオロ酢酸塩 16mg (0.028mmol)をDMF2mlに溶解し、トリエチルアミン0.016ml (0.084

mmol)、2-ナフトイルクロライド8mg(0.043mmol)を加え、一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 4.6mg(0.0076mmol) 収率 27%

MS(ESI, m/z) 491(MH⁺)

H-NMR(DMSO-d₆) 1.08-1.26(2H, m), 1.60-1.78(2H, m), 1.89-2.10(1H, m), 3.03-3.19(2H, m), 3.82-4.22(4H, m), 4.52-4.73(4H, m), 7.13(2H, d), 7.24-7.38(1H, m), 7.42-7.63(6H, m), 7.89-8.14(4H, m), 8.16(2H, d)

実施例4 4-(4-フルオロベンゾイル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ニトリフルオロ酢酸塩 16mg(0.028mmol)をDMF 2mlに溶解し、トリエチルアミン0.016ml(0.084mmol)、4-フルオロベンゾイルクロライド6mg(0.043mmol)を加え、一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 4.6mg(0.008mmol) 収率 28%

MS(ESI, m/z) 459(MH⁺)

H-NMR(DMSO-d₆) 1.08-1.23(2H, m), 1.60-1.76(2H, m), 1.84-2.08(1H, m), 3.01-3.17(2H, m), 3.78-4.26(4H, m), 4.44-4.73(4H, m), 7.12(2H, d), 7.18-7.62(8H, m), 8.15(2H, d)

実施例5 4-(4-メチルベンゾイル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ニトリフルオロ酢酸塩 16mg(0.028mmol)をDMF 2mlに溶解し、トリエチルアミン0.016ml(0.084mmol)、4-トルオイルクロライド6mg(0.043mmol)を加え、一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 7.4mg(0.013mmol) 収率 47%

MS(ESI, m/z) 455(MH⁺)

H-NMR(DMSO-d₆) 1.04-1.23(2H, m), 1.59-1.70(2H, m), 1.83-2.03(1H, m), 2.34(3H, s), 3.01-3.17(2H, m), 3.78-3.85(4H, m), 4.09-4.21(2H, m), 4.32-4.62(2H, m), 7.12(2H, d), 7.21-7.62(8H, m), 8.15(2H, d)

実施例6 4-(3-メトキシベンゾイル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ニトリフルオロ酢酸塩 16mg(0.028mmol)をDMF 2mlに溶解し、トリエチルアミン0.016ml(0.084mmol)、3-メトキシベンゾイルクロライド6mg(0.043mmol)を加え、一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

10

20

30

40

50

収量 7.1 mg (0.012 mmol) 収率 43%

MS (ESI, m/z) 455 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.06 - 1.24 (2H, m), 1.60 - 1.77 (2H, m), 1.87 - 2.03 (1H, m), 3.03 - 3.19 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.82 - 3.94 (4H, m), 4.09 - 4.21 (2H, m), 4.60 (2H, br), 6.86 - 7.10 (4H, m), 7.12 (2H, d), 7.26 - 7.63 (4H, m), 8.15 (2H, d)

実施例7 4-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ニトリフルオロ酢酸塩 16 mg (0.028 mmol)をDMF 2 mlに溶解し、トリエチルアミン0.016 ml (0.084 mmol)、4-トリフルオロメチルベンゾイルクロライド8 mg (0.043 mmol)を加え、一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 12.2 mg (0.02 mmol) 収率 70%

MS (ESI, m/z) 509 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.06 - 1.24 (2H, m), 1.58 - 1.72 (2H, m), 1.85 - 2.09 (1H, m), 3.04 - 3.17 (2H, m), 3.78 (2H, br), 3.83 (2H, br), 4.09 - 4.16 (2H, m), 4.60 (2H, br), 7.12 (2H, d), 7.19 - 7.38 (2H, m), 7.44 - 7.61 (3H, m), 7.62 - 7.92 (2H, m), 8.15 (2H, d)

実施例8 4-ベンゾイル-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ニトリフルオロ酢酸塩 16 mg (0.028 mmol)をDMF 2 mlに溶解し、トリエチルアミン0.016 ml (0.084 mmol)、ベンゾイルクロライド6 mg (0.043 mmol)を加え、一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 12.6 mg (0.022 mmol) 収率 81%

MS (ESI, m/z) 441 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.04 - 1.22 (2H, m), 1.58 - 1.74 (2H, m), 1.85 - 2.08 (1H, m), 3.01 - 3.18 (2H, m), 3.84 (4H, br), 4.06 - 4.21 (2H, m), 4.60 (2H, br), 7.12 (2H, d), 7.19 - 7.38 (2H, m), 7.41 - 7.63 (9H, m), 8.15 (2H, d)

実施例9 4-(4-プロモベンゾイル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ニトリフルオロ酢酸塩 16 mg (0.028 mmol)をDMF 2 mlに溶解し、トリエチルアミン0.016 ml (0.084 mmol)、4-プロモベンゾイルクロライド8 mg (0.043 mmol)を加え、一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 12.4 mg (0.02 mmol) 収率 70%

MS (ESI, m/z) 520 (MH⁺)

10

20

30

40

50

H - NMR (DMSO - d₆) 1.08 - 1.22 (2H, m), 1.58 - 1.76 (2H, m), 1.83 - 2.04 (1H, m), 3.00 - 3.18 (2H, m), 3.63 - 3.88 (4H, m), 4.06 - 4.21 (2H, m), 4.60 (2H, br), 7.12 (2H, d), 7.19 - 7.78 (8H, m), 8.15 (2H, d)
 実施例 10 4 - (4 - エチルベンゾイル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ニトリフルオロ酢酸塩 16 mg (0.028 mmol) を DMF 2 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.016 ml (0.084 mmol)、4 - エチルベンゾイルクロライド 6 mg (0.043 mmol) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 11.0 mg (0.019 mmol) 収率 68%

MS (ESI, m/z) 469 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 1.03 - 1.22 (5H, m), 1.58 - 1.73 (2H, m), 1.83 - 2.04 (1H, m), 2.63 - 2.76 (2H, m), 2.98 - 3.17 (2H, m), 3.86 (4H, br), 4.08 - 4.21 (2H, m), 4.56 (2H, br), 7.12 (2H, d), 7.19 - 7.83 (8H, m), 8.15 (2H, d)

実施例 11 4 - (3, 4 - ジクロロベンゾイル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ニトリフルオロ酢酸塩 16 mg (0.028 mmol) を DMF 2 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.016 ml (0.084 mmol)、3, 4 - ジクロロベンゾイルクロライド 8 mg (0.043 mmol) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 16 mg (0.027 mmol) 収率 98%

MS (ESI, m/z) 509 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 1.05 - 1.23 (2H, m), 1.56 - 1.75 (2H, m), 1.83 - 2.06 (1H, m), 2.98 - 3.19 (2H, m), 3.78 - 3.96 (4H, m), 4.08 - 4.21 (2H, m), 4.56 (2H, br), 7.12 (2H, d), 7.19 - 7.83 (8H, m), 8.16 (2H, d)

実施例 12 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オンの合成

工程 1 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オンの合成

(2 - ニトロベンジル)アミノ酢酸エチル 2.1 g (8.8 mmol) をジクロロメタン 50 ml に溶解し、4 - クロロベンゾイルクロライド 1.8 g (10.6 mmol)、トリエチルアミン 1.6 ml (11.4 mmol) を加え、室温で一晚攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物を THF 20 ml、エタノール 20 ml、1 mol/l 水酸化ナトリウム 10 ml に溶解し、室温で 3 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物をメタノール 20 ml に溶解し、10% パラジウム - 炭素 220 mg を加え、水素存在下室温で一晚攪拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を留去して得られた粗製物を DMF 20 ml に溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 1.8 g (10.6 mmol)、トリエチルアミン 2.4 ml (17.6 mmol) を加え、一晚攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物をヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 により洗浄

10

20

30

40

50

し、表題化合物を得た。

収量 1.2 g (4.0 mmol) 収率 45%

H-NMR (CDCl₃) 4.16 (2H, br), 4.53 (2H, br), 7.02 (2H, d), 7.42 (6H, br)

工程 2 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オンの合成

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 20 mg (0.067 mmol) を DMF 5 ml に溶解し、水素化ナトリウム 3 mg (0.08 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、4 - フルオロベンジルクロライド 12 mg (0.08 mmol) を加え、60 で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。 10

収量 13.2 mg (0.032 mmol) 収率 48%

MS (FAB, m/z) 409 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 3.85 (2H, br), 4.38 (2H, br), 5.05 (2H, br), 7.03 - 7.60 (12H, m)

実施例 13 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オンの合成

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 20 mg (0.067 mmol) を DMF 5 ml に溶解し、水素化ナトリウム 3 mg (0.08 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、3, 4 - ジクロロベンジルクロライド 16 mg (0.08 mmol) を加え、60 で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。 20

収量 15.9 mg (0.035 mmol) 収率 52%

MS (FAB, m/z) 459 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 3.85 (2H, br), 4.42 (2H, br), 5.03 (2H, br), 7.18 - 7.63 (12H, m)

実施例 14 1 - (4 - プロモベンジル) - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オンの合成 30

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 20 mg (0.067 mmol) を DMF 5 ml に溶解し、水素化ナトリウム 3 mg (0.08 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、4 - プロモベンジルのプロマイド 20 mg (0.08 mmol) を加え、60 で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 15.3 mg (0.033 mmol) 収率 49%

MS (FAB, m/z) 470 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 3.85 (2H, br), 4.44 (2H, br), 5.05 (2H, br), 7.06 - 7.60 (12H, m) 40

実施例 15 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - (4 - ニトロベンジル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オンの合成

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 110 mg (0.37 mmol) を DMF 5 ml に溶解し、水素化ナトリウム 17 mg (0.44 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、4 - ニトロベンジルクロライド 76 mg (0.44 mmol) を加え、60 で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 50 mg (0.11 mmol) 収率 31%

MS (FAB, m/z) 436 (MH⁺) 50

H - NMR (DMSO - d6) 3.91 (2H, br), 4.45 (2H, br), 5.20 (2H, br), 7.18 - 7.63 (10H, m), 8.09 - 8.18 (2H, m)

実施例 16 1 - (4 - アミノベンジル) - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - (4 - ニトロベンジル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 50 mg (0.11 mmol) を N - メチルピロリドン 5 ml、エタノール 0.5 ml に溶解し、塩化スズ 91 mg (0.4 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。 10

収量 40 mg (0.077 mmol) 収率 70%

MS (ESI, m/z) 406 (MH+)

H - NMR (DMSO - d6) 3.91 (2H, br), 4.38 (2H, br), 5.04 (2H, br), 6.97 (2H, d), 7.20 (3H, br), 7.51 (7H, br),

実施例 17 1 - (4 - ジメチルアミノベンジル) - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

1 - (4 - アミノベンジル) - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩 30 mg (0.0578 mmol) をアセトニトリル 5 ml に溶解し、37%ホルムアルデヒド 0.047 ml (0.578 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。水素化シアノホウ素ナトリウム 6 mg (0.0867 mmol) を加え、30分攪拌後、酢酸 0.5 ml を加え、一晩攪拌した。常法に従って処理し、溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。 20

収量 10 mg (0.018 mmol) 収率 31%

MS (ESI, m/z) 434 (MH+)

H - NMR (DMSO - d6) 3.85 (2H, br), 4.37 (2H, br), 4.99 (2H, br), 6.72 (2H, d), 7.08 (3H, br), 7.52 (7H, br), 30

実施例 18 1 - (4 - アミノベンジル) - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 110 mg (0.067 mmol) を DMF 5 ml に溶解し、水素化ナトリウム 17 mg (0.44 mmol) を加え、室温で30分攪拌後、4 - シアノベンジルプロマイド 86 mg (0.44 mmol) を加え、60 で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた化合物を4規定塩化水素のジオキサン溶液 5 ml、エタノール 1 ml に溶解し、室温で2日間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をエタノール 5 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 16 mg を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。 40

収量 10 mg (0.018 mmol) 収率 27%

MS (ESI, m/z) 433 (MH+)

H - NMR (DMSO - d6) 3.85 (2H, br), 4.42 (2H, br), 5.20 (2H, br), 7.18 - 7.63 (10H, m), 7.70 (2H, d), 9.05 (2H, br), 9.22 (2H, br),

実施例 19 4 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 50

- オン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン ニトリフルオロ酢酸塩 16 mg (0 . 028 mmol) を DMF 2 ml に溶解し、2 - クロロ - 1 , 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 7 mg (0 . 042 mmol)、ニコチン酸 5 mg (0 . 043 mmol)、トリエチルアミン 0 . 016 ml (0 . 084 mmol)、を加え、一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 16 . 4 mg (0 . 024 mmol) 収率 88 %

MS (ESI , m / z) 442 (MH +)

H - NMR (DMSO - d6) 1 . 03 - 1 . 22 (2 H , m) , 1 . 58 - 1 . 76 (2 H , m) , 1 . 83 - 2 . 08 (1 H , m) , 3 . 03 - 3 . 17 (2 H , m) , 3 . 84 (4 H , br) , 4 . 12 - 4 . 21 (2 H , m) , 4 . 58 (2 H , br) , 7 . 12 (2 H , d) , 7 . 21 - 7 . 41 (1 H , m) , 7 . 55 (4 H , br) , 7 . 93 (1 H , br) , 8 . 16 (2 H , br) , 8 . 70 (2 H , br)

実施例 20 4 - (ピリジン - 4 - カルボニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン ニトリフルオロ酢酸塩 16 mg (0 . 028 mmol) を DMF 2 ml に溶解し、2 - クロロ - 1 , 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 7 mg (0 . 042 mmol)、イソニコチン酸 5 mg (0 . 043 mmol)、トリエチルアミン 0 . 016 ml (0 . 084 mmol)、を加え、一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 8 . 3 mg (0 . 012 mmol) 収率 44 %

MS (ESI , m / z) 442 (MH +)

H - NMR (DMSO - d6) 1 . 03 - 1 . 22 (2 H , m) , 1 . 58 - 1 . 76 (2 H , m) , 1 . 83 - 2 . 08 (1 H , m) , 3 . 03 - 3 . 17 (2 H , m) , 3 . 86 (4 H , br) , 4 . 12 - 4 . 21 (2 H , m) , 4 . 62 (2 H , br) , 7 . 12 (2 H , d) , 7 . 21 - 7 . 38 (2 H , m) , 7 . 42 - 7 . 63 (4 H , m) , 8 . 15 (2 H , br) , 8 . 66 (2 H , br)

実施例 21 4 - (ピリジン - 2 - カルボニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン ニトリフルオロ酢酸塩 16 mg (0 . 028 mmol) を DMF 2 ml に溶解し、2 - クロロ - 1 , 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 7 mg (0 . 042 mmol)、ピコリン酸 5 mg (0 . 043 mmol)、トリエチルアミン 0 . 016 ml (0 . 084 mmol)、を加え、一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 11 . 7 mg (0 . 017 mmol) 収率 62 %

MS (ESI , m / z) 442 (MH +)

H - NMR (DMSO - d6) 1 . 03 - 1 . 22 (2 H , m) , 1 . 58 - 1 . 76 (2 H , m) , 1 . 83 - 2 . 03 (1 H , m) , 3 . 03 - 3 . 17 (2 H , m) , 3 . 79 - 3 . 92 (4 H , m) , 4 . 12 - 4 . 21 (2 H , m) , 4 . 53 - 4 . 67 (2 H , m) , 7 . 12 (2 H , d) , 7 . 21 - 7 . 38 (2 H , m) , 7 . 42 - 7 . 61 (3 H , m) , 7 . 63 - 7 . 78 (1 H , m) , 7 . 91 - 8 . 02 (1 H , m) , 8 . 15 (2 H , d) , 8 . 63 (1 H , dd)

実施例 22 4 - (6 - クロロピリジン - 3 - カルボニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

10

20

30

40

50

1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン ニトリフルオロ酢酸塩 16 mg (0 . 028 mmol) を DMF 2 ml に溶解し、2 - クロロ - 1、3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 7 mg (0 . 042 mmol)、6 - クロロニコチン酸 5 mg (0 . 043 mmol)、トリエチルアミン 0 . 016 ml (0 . 084 mmol)、を加え、一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 8 . 5 mg (0 . 012 mmol) 収率 43 %

MS (ESI , m / z) 476 (MH +)

H - NMR (DMSO - d6) 1 . 03 - 1 . 23 (2 H , m) , 1 . 58 - 1 . 76 (2 H , m) , 1 . 83 - 2 . 03 (1 H , m) , 2 . 96 - 3 . 17 (2 H , m) , 3 . 79 - 3 . 92 (4 H , m) , 4 . 12 - 4 . 21 (2 H , m) , 4 . 53 - 4 . 67 (2 H , m) , 7 . 12 (2 H , d) , 7 . 17 - 7 . 38 (2 H , m) , 7 . 42 - 7 . 61 (4 H , m) , 7 . 94 - 8 . 03 (1 H , m) , 8 . 15 (2 H , d) , 8 . 55 (1 H , br)

実施例 23 4 - (5 - メチルチオフェン - 2 - カルボニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン ニトリフルオロ酢酸塩 16 mg (0 . 028 mmol) を DMF 2 ml に溶解し、2 - クロロ - 1、3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 7 mg (0 . 042 mmol)、5 - メチルチオフェン - 2 - カルボン酸 5 mg (0 . 043 mmol)、トリエチルアミン 0 . 016 ml (0 . 084 mmol)、を加え、一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 2 . 8 mg (0 . 0049 mmol) 収率 18 %

MS (ESI , m / z) 461 (MH +)

H - NMR (DMSO - d6) 1 . 03 - 1 . 22 (2 H , m) , 1 . 57 - 1 . 76 (2 H , m) , 1 . 83 - 2 . 05 (1 H , m) , 2 . 49 (3 H , s) , 3 . 03 - 3 . 17 (2 H , m) , 3 . 87 (2 H , d) , 3 . 88 - 4 . 21 (4 H , m) , 4 . 83 (2 H , br) , 7 . 12 (2 H , d) , 7 . 21 - 7 . 39 (2 H , m) , 7 . 42 - 7 . 64 (4 H , m) , 8 . 15 (2 H , d)

実施例 24 4 - (5 - クロロチオフェン - 2 - カルボニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン ニトリフルオロ酢酸塩 16 mg (0 . 028 mmol) を DMF 2 ml に溶解し、2 - クロロ - 1、3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 7 mg (0 . 042 mmol)、5 - クロロチオフェン - 2 - カルボン酸 5 mg (0 . 043 mmol)、トリエチルアミン 0 . 016 ml (0 . 084 mmol)、を加え、一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 8 . 5 mg (0 . 022 mmol) 収率 78 %

MS (ESI , m / z) 481 (MH +)

H - NMR (DMSO - d6) 1 . 03 - 1 . 22 (2 H , m) , 1 . 57 - 1 . 76 (2 H , m) , 1 . 83 - 2 . 05 (1 H , m) , 3 . 03 - 3 . 17 (2 H , m) , 3 . 87 (2 H , br) , 3 . 88 - 4 . 21 (4 H , m) , 4 . 83 (2 H , br) , 7 . 12 (2 H , d) , 7 . 21 (1 H , d) , 7 . 32 (1 H , d) , 7 . 42 - 7 . 64 (2 H , m) , 8 . 15 (2 H , d)

実施例 25 4 - (5 - ブロモチオフェン - 2 - カルボニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジ

ル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ニトリフルオロ酢酸塩 16 mg (0.028 mmol) を DMF 2 ml に溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 7 mg (0.042 mmol)、5 - ブロモチオフェン - 2 - カルボン酸 5 mg (0.043 mmol)、トリエチルアミン 0.016 ml (0.084 mmol)、を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 18 mg (0.028 mmol) 収率 quantitative yield 10

MS (ESI, m/z) 524 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 1.03 - 1.22 (2H, m), 1.60 - 1.76 (2H, m), 1.83 - 2.02 (1H, m), 3.03 - 3.17 (2H, m), 3.87 (2H, br), 4.02 - 4.21 (4H, m), 4.83 (2H, br), 7.12 (2H, d), 7.32 (2H, br), 7.42 - 7.63 (4H, m), 8.15 (2H, br)

実施例 26 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [1 - (4 - ピペリジルオキシ)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 [4 - (1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジルオキシ)フェニル]メタノールの合成 20

4 - (1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジルオキシ)安息香酸 2.67 g (8.3 mmol)、トリエチルアミン 1.73 ml (12.5 mmol) を THF 50 ml に溶解し、氷冷下、クロロギ酸エチル 0.95 ml (9.9 mmol) を加え 15 分間攪拌した。生じた析出物を吸引濾過により除去し、濾液に氷 1 g、水素化ホウ素ナトリウム 0.47 g (12.5 mmol) を氷冷下加え一晚攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 2.3 g (7.49 mmol) 収率 90%

H - NMR (CDCl₃) 1.46 (9H, s), 1.73 - 1.99 (4H, m), 3.23 - 3.41 (2H, m), 3.63 - 3.78 (2H, m), 3.38 - 3.49 (2H, m), 4.61 (2H, br), 6.88 (1H, d), 6.96 (1H, d), 7.27 (1H, d), 8.07 (1H, d) 30

工程 2 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [1 - (4 - ピペリジルオキシ)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

[4 - (1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジルオキシ)フェニル]メタノール 310 mg (1.1 mmol) をジクロロメタン 10 ml、トリエチルアミン 0.24 ml (1.7 mmol) に溶解し、氷冷下、メタンスルホニルクロライド 0.1 ml (1.3 mmol) を加え、同温下、3 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。 40

4 - t - ブトキシカルボニル - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 252 mg (0.84 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、水素化ナトリウム 43 mg (1.1 mmol) を室温で加え、30 分攪拌後、上記で得られた粗製物を加え、70 で一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を 4 規定塩化水素のジオキサン溶液 5 ml に溶解し、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 85 mg (0.14 mmol) 収率 17%

MS (ESI, m/z) 490 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 1.63 - 1.81 (2H, m), 1.96 - 2.06 50

(2 H, m), 2.97 - 3.24 (4 H, m), 3.81 - 4.05 (2 H, m), 4.28 - 4.42 (2 H, br), 4.56 (1 H, br), 5.03 (2 H, br), 6.86 (2 H, d), 7.13 (4 H, br), 7.51 (6 H, br), 8.51 (1 H, br)

実施例 27 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [1 - (1 - アセトイミドイル) - 4 - ピペリジルオキシ)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [1 - (4 - ピペリジルオキシ)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩 10 mg (0.017 mmol) をエタノール 1 ml に溶解し、エチルアセトイミダート塩酸塩 23 mg (0.17 mmol)、トリエチルアミン 0.051 ml (0.34 mmol) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 2.4 mg (0.004 mmol) 収率 23%

MS (ESI, m/z) 490 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 1.61 - 1.82 (2 H, m), 1.97 - 2.08 (2 H, m), 2.25 (3 H, s), 3.31 - 3.50 (4 H, m), 3.62 - 4.05 (2 H, m), 4.28 - 4.42 (2 H, br), 4.59 (1 H, br), 5.03 (2 H, br), 6.86 (2 H, d), 7.13 (3 H, br), 8.53 (6 H, br), 9.08 (1 H, br)

実施例 28 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [1 - (1 - イソプロピル) - 4 - ピペリジルオキシ)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [1 - (4 - ピペリジルオキシ)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩 25 mg (0.041 mmol) をジクロロメタン 1 ml、アセトン 0.6 ml、酢酸 0.011 ml (0.19 mmol) に溶解し、30分攪拌後、トリアセトキボロハイドライド 40 mg (0.19 mmol) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 10 mg (0.017 mmol) 収率 40%

MS (ESI, m/z) 491 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 1.23 (6 H, dd), 1.63 - 1.81 (2 H, m), 1.96 - 2.06 (2 H, m), 2.12 - 2.24 (2 H, m), 2.97 - 3.20 (4 H, m), 3.82 (1 H, br), 4.31 - 4.58 (3 H, br), 5.03 (2 H, br), 6.86 (2 H, dd), 7.13 (4 H, br), 7.52 (6 H, br).

実施例 29 4 - (4 - アミノメチル)ベンゾイル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩 40 mg (0.071 mmol) を DMF 2 ml に溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 18 mg (0.11 mmol)、4 - tブトキシカルボニルアミノメチル安息香酸 28 mg (0.11 mmol)、トリエチルアミン 0.032 ml (0.213 mmol) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を 4 規定塩酸ジオキサニ 2 ml に溶解し、3時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 19 mg (0.027 mmol) 収率 38%

MS (ESI, m/z) 470 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 1.04 - 1.22 (2 H, m), 1.58 - 1.74

(2H, m), 1.85 - 2.08 (1H, m), 3.01 - 3.18 (2H, m), 3.84 (4H, br), 4.06 - 4.21 (2H, m), 4.60 (2H, br), 7.12 (2H, d), 7.19 - 7.38 (2H, m), 7.41 - 7.63 (9H, m), 8.15 (2H, d)

実施例30 4 - (3 - アミノメチル)ベンゾイル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ニトリフルオロ酢酸塩 40 mg (0.071 mmol) をDMF 2 ml に溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 18 mg (0.11 mmol)、3 - tブトキシカルボニルアミノメチル安息香酸 28 mg (0.11 mmol)、トリエチルアミン 0.032 ml (0.213 mmol) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を4規定塩酸ジオキサニ 2 ml に溶解し、3時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 15 mg (0.021 mmol) 収率 30%

MS (ESI, m/z) 470 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 1.04 - 1.22 (2H, m), 1.58 - 1.74 (2H, m), 1.85 - 2.08 (1H, m), 3.01 - 3.18 (2H, m), 3.84 (4H, br), 4.06 - 4.21 (2H, m), 4.60 (2H, br), 7.12 (2H, d), 7.19 - 7.38 (2H, m), 7.41 - 7.63 (9H, m), 8.15 (2H, d)

実施例31 8 - クロロ - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [1 - (4 - ピペリジールオキシ)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程1 (4 - クロロ - 2 - ニトロベンジル)アミノ酢酸エチル

4 - クロロ - 2 - ニトロトルエン 4.84 g (28.3 mmol) をベンゼン 50 ml に溶解し、過安息香酸 50 mg、N - ブロモサクシイミド 6.0 g (34 mmol)

を加え、80 で一晚攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をエタノール 100 ml に溶解し、グリシンエチルエステル塩酸塩 11.9 g (84.9 mmol)、炭酸水素ナトリウム 8.9 g (106 mmol) を加え、80 で4時間攪拌した。不溶物を濾過し、溶媒を留去後、酢酸エチルにて抽出した。

1規定塩酸にて洗浄し、得られた水層を1規定水酸化ナトリウムにより塩基性にした後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物を得た。

収量 4.8 g (17.6 mmol) 収率 62%

H - NMR (CDCl₃) 1.27 (3H, t), 3.41 (2H, s), 4.97 (2H, s), 4.18 (2H, q), 7.55 (1H, dd), 7.64 (1H, d), 7.95 (1H, d)

工程2 8 - クロロ - 4 - t - ブトキシカルボニル - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オンの合成

(4 - クロロ - 2 - ニトロベンジル)アミノ酢酸エチル 2.6 g (9.6 mmol) をジクロロメタン 50 ml に溶解し、ジ - t - ブチルジカルボネート 3.2 g (14.4 mmol)、トリエチルアミン 2.7 ml (19.1 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をエタノール 20 ml に溶解し、水酸化リチウム 810 mg (19.1 mmol) 室温で3時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物を酢酸エチル 20 ml に溶解し、10%パラジウム - 炭素 260 mg を加え、水素存在下室温で4時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を留去して得られた粗製物をDMP 20 ml に溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 1.9 g (11.1 mmol)、

トリエチルアミン 4.0 ml (28.7 mmol) を加え、一晚撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 165 mg (0.56 mmol) 収率 6%

H-NMR (CDCl₃) 1.44 (9H, br), 4.22 - 4.58 (4H, m), 7.00 - 7.18 (2H, m), 7.73 - 7.94 (1H, m)

工程 3 8-クロロ-4-(4-クロロベンゾイル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンの合成

8-クロロ-4-t-ブトキシカルボニル-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン 165 mg (0.56 mmol) をトリフルオロ酢酸 5 ml に溶解し、室温で2時間撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をジクロロメタンに溶解し、トリエチルアミン 0.24 ml (1.68 mmol)、4-クロロベンゾイルクロライド 0.085 ml (0.67 mmol) を加え、一晚撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物をヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 により洗浄し、表題化合物を得た。

収量 100 mg (0.30 mmol) 収率 53%

H-NMR (CDCl₃) 4.12 - 4.83 (4H, m), 7.11 (2H, br), 7.39 (4H, br), 8.48 (1H, br)

工程 4 8-クロロ-4-(4-クロロベンゾイル)-1-[1-(4-ピペリジルオキシ)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成 ートリフルオロ酢酸塩の合成

[4-(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)フェニル]メタノール 49 mg (0.16 mmol) をジクロロメタン 5 ml、トリエチルアミン 0.039 ml (0.028 mmol) に溶解し、氷冷下、メタンスルホンクロライド 0.016 ml (0.021 mmol) を加え、同温下、3時間撹拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。

8-クロロ-4-(4-クロロベンゾイル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン 47 mg (0.14 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、水素化ナトリウム 7 mg (0.16 mmol) を室温に加え、30分撹拌後、上記で得られた粗製物に加え、70 で一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を4規定塩化水素のジオキサン溶液 5 ml に溶解し、室温で2時間撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 15 mg (0.024 mmol) 収率 17%

MS (ESI, m/z) 524 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.63 - 1.84 (2H, m), 1.96 - 2.15 (2H, m), 2.97 - 3.28 (4H, m), 3.81 - 4.05 (2H, m), 4.28 - 4.42 (2H, br), 4.56 (1H, br), 5.03 (2H, br), 6.88 (2H, d), 7.13 - 7.64 (9H, m), 8.41 (1H, br)

実施例 3 2 8-クロロ-4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(1-(1-アセトイミドイル)-4-ピペリジルオキシ)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

8-クロロ-4-(4-クロロベンゾイル)-1-[1-(4-ピペリジルオキシ)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成 ートリフルオロ酢酸塩 10 mg (0.016 mmol) をエタノール 1 ml に溶解し、エチルアセトイミダート塩酸塩 23 mg (0.17 mmol)、トリエチルアミン 0.051 ml (0.34 mmol) を加え、一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 2.4 mg (0.005 mmol) 収率 31%

MS (ESI, m/z) 565 (MH⁺)

実施例 3 3 2-[4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-2,3,4,5テトラ

ヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル]-N-ピリジン-3-イルアセト
アミド ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程1 [4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-2,3,4,5テトラヒドロベン
ゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル]酢酸t-ブチルの合成

4-(4-クロロベンゾイル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジ
アゼピン-2-オン400mg(1.3mmol)をDMF10mlに溶解し、水素化ナ
トリウム59mg(1.4mmol)を加え、室温で30分攪拌後、ブromo酢酸t-ブチ
ル380mg(2.0mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒
とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精
製し表題化合物を得た。

10

収量 400mg(0.97mmol) 収率 74%

H-NMR(CDCl₃) 1.43(9H, br), 3.98(2H, br), 4.4
7(2H, br), 4.88(2H, br), 7.20(2H, d), 7.38-7.5
2(6H, m)

工程2 [4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-2,3,4,5テトラヒドロベン
ゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル]酢酸 ートリフルオロ酢酸塩の合成

[4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-2,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e
][1,4]ジアゼピン-1-イル]酢酸t-ブチル400mg(0.97mmol)を
ジクロロメタン2ml、トリフルオロ酢酸2mlに溶解させ、室温で1時間攪拌した。溶
媒を留去して表題化合物の粗製物を得た。

20

工程3 2-[4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-2,3,4,5テトラヒド
ロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル]-N-ピリジン-3-イルアセトアミ
ド ートリフルオロ酢酸塩の合成

[4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-2,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e
][1,4]ジアゼピン-1-イル]酢酸 ートリフルオロ酢酸塩20mg(0.042
mmol)をジクロロメタン2mlに溶解し、3-アミノピリジン5mg(0.055m
mol)、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド11mg(0.05
5mmol)、トリエチルアミン0.018ml(0.126mmol)を加え、一晚攪
拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物
を得た。

30

収量 19mg(0.035mmol) 収率 83%

MS(ESI, m/z) 435(MH⁺)

H-NMR(DMSO-d₆) 3.84(4H, br), 4.60(2H, br), 7
.19-7.63(6H, m), 8.18(2H, d), 8.41(2H, d), 8.9
2(2H, br)

実施例34 2-[4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-2,3,4,5テトラ
ヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル]-N-ピリジン-4-イルアセト
アミド ートリフルオロ酢酸塩の合成

[4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-2,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e
][1,4]ジアゼピン-1-イル]酢酸 ートリフルオロ酢酸塩20mg(0.042
mmol)をジクロロメタン2mlに溶解し、4-アミノピリジン5mg(0.055m
mol)、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド11mg(0.05
5mmol)、トリエチルアミン0.018ml(0.126mmol)を加え、一晚攪
拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物
を得た。

40

収量 16mg(0.029mmol) 収率 69%

MS(ESI, m/z) 435(MH⁺)

H-NMR(DMSO-d₆) 3.84(4H, br), 4.60(2H, br), 7
.18-7.61(6H, m), 7.96(2H, d), 8.66(2H, d)

実施例35 2-[4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-2,3,4,5テトラ

50

ヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル]-N-(2-ピリジン-2-イルエチル)アセトアミド ートリフルオロ酢酸塩の合成

[4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-2,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル]酢酸 ートリフルオロ酢酸塩 20 mg (0.042 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解し、2-アミノエチルピリジン 7 mg (0.055 mmol)、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド 11 mg (0.055 mmol)、トリエチルアミン 0.018 ml (0.126 mmol) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 8 mg (0.013 mmol) 収率 31%

MS (ESI, m/z) 463 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 3.02 - 3.09 (2H, m), 3.40 - 3.48 (2H, m), 3.81 (2H, br), 4.36 (2H, br), 4.60 (2H, br), 7.29 (2H, d), 7.38 - 7.61 (6H, m), 7.65 (2H, d), 8.23 (2H, d), 8.62 (1H, d)

実施例 36 2-[4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-2,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル]-N-(2-ピリジン-3-イルエチル)アセトアミド ートリフルオロ酢酸塩の合成

[4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-2,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル]酢酸 ートリフルオロ酢酸塩 20 mg (0.042 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解し、3-アミノエチルピリジン 7 mg (0.055 mmol)、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド 11 mg (0.055 mmol)、トリエチルアミン 0.018 ml (0.126 mmol) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 22 mg (0.039 mmol) 収率 93%

MS (ESI, m/z) 463 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 2.82 - 2.95 (2H, m), 3.28 - 3.43 (2H, m), 3.81 (2H, br), 4.36 (2H, br), 4.72 (2H, br), 7.29 (2H, d), 7.39 - 7.61 (6H, m), 7.81 (1H, d), 8.26 (2H, d), 8.72 (2H, d)

実施例 37 2-[4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-2,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル]-N-(2-ピリジン-4-イルエチル)アセトアミド ートリフルオロ酢酸塩の合成

[4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-2,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル]酢酸 ートリフルオロ酢酸塩 20 mg (0.042 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解し、4-アミノエチルピリジン 7 mg (0.055 mmol)、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド 11 mg (0.055 mmol)、トリエチルアミン 0.018 ml (0.126 mmol) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 14 mg (0.025 mmol) 収率 60%

MS (ESI, m/z) 463 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 2.82 - 2.98 (2H, m), 3.33 - 3.43 (2H, m), 3.83 (2H, br), 4.37 (2H, br), 4.72 (2H, br), 7.29 (2H, d), 7.39 - 7.61 (6H, m), 7.81 (2H, d), 8.26 (1H, d), 8.74 (2H, d)

実施例 38 6-クロロ-4-(4-クロロベンゾイル)-1-[1-(4-ピペリジルオキシ)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

10

20

30

40

50

工程1 (2-クロロ-6-ニトロベンジル)アミノ酢酸エチル

2-クロロ-6-ニトロトルエン4.84g(28.3mmol)をベンゼン50mlに溶解し、過安息香酸50mg、N-ブromoサクシイミド6.0g(34mmol)を加え、80で一晚撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をエタノール100mlに溶解し、グリシンエチルエステル塩酸塩11.9g(84.9mmol)、炭酸水素ナトリウム8.9g(106mmol)を加え、80で4時間撹拌した。不溶物を濾過し、溶媒を留去後、酢酸エチルにて抽出した。

1規定塩酸にて洗浄し、得られた水層を1規定水酸化ナトリウムにより塩基性にした後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物を得た。

収量 4.8g(17.6mmol) 収率 62%

H-NMR(CDC13) 1.27(3H, t), 3.47(2H, s), 4.13(2H, s), 4.18(2H, q), 7.36(1H, dd), 7.63(1H, d), 7.71(1H, d)

工程2 [(2-アミノ-6-クロロベンジル)-(4-クロロベンゾイル)アミノ]酢酸エチルの合成

(2-クロロ-6-ニトロベンジル)アミノ酢酸エチル1.14g(4.2mmol)をジクロロメタン10mlに溶解し、氷冷下、4-クロロベンゾイルクロライド0.64ml(14.4mmol)、トリエチルアミン0.88ml(19.1mmol)を加え、室温で4時間撹拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物を酢酸エチル20mlに溶解し、10%パラジウム-炭素100mgを加え、水素存在下室温で4時間撹拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を留去して粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 820mg(2.16mmol) 収率 51%

H-NMR(CDC13) 1.24(3H, t), 3.86(2H, s), 4.17(2H, q), 5.02(2H, s), 6.55(1H, d), 6.70(1H, d), 7.01(1H, dd), 7.36(4H, br)

工程3 4-(1-t-プトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)ベンズアルデヒドの合成

1-t-プトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン770mg(3.83mmol)、4-ヒドロキシベンズアルデヒド467mg(3.83mmol)をTHF20mlに溶解し、トリフェニルフォスフィン1.2g(4.6mmol)、N,N,N',N'-テトラメチルアゾジカルボキシアミド790mg(4.6mmol)を加え、一晚撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 240mg(0.79mmol) 収率 21%

H-NMR(CDC13) 1.47(9H, t), 1.70-2.03(4H, m), 3.31-3.42(2H, m), 3.62-3.71(2H, m), 4.58-4.63(1H, m), 6.99(2H, d), 7.83(2H, d), 9.88(1H, s)

工程4 [(4-クロロベンゾイル)-(2-クロロ-6-(4-(1-t-プトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)ベンジルアミノ)ベンジル)アミノ]酢酸エチルの合成

[(2-アミノ-6-クロロベンジル)-(4-クロロベンゾイル)アミノ]酢酸エチル40mg(0.125mmol)、4-(1-t-プトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)ベンズアルデヒド80mg(0.25mmol)をジクロロメタン5mlに溶解し、酢酸0.017ml(0.29mmol)を加え、室温で30分撹拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド66mg(0.31mmol)を加え室温で一晚撹拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 60mg(0.08mmol) 収率 64%

10

20

30

40

50

H - NMR (CDCl₃) 1.23 (3H, t), 1.47 (9H, t), 1.83 - 2.03 (4H, m), 3.24 - 3.43 (2H, m), 3.62 - 3.78 (2H, m), 3.85 (2H, br), 4.17 (2H, q), 4.35 (3H, br), 5.06 (2H, br), 6.82 - 7.18 (4H, m), 7.27 - 7.42 (6H, m), 7.78 - 7.95 (4H, m)

工程5 6 - クロロ - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [1 - (4 - ピペリジルオキシ)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

[(4 - クロロベンゾイル) - (2 - クロロ - 6 - (4 - (1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジルオキシ)ベンジル)アミノ)ベンジル)アミノ]酢酸エチル 60 mg (0.08 mmol) を1規定水酸化ナトリウム 1 ml、エタノール 2 ml に溶解し、室温で4時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン 5 ml に溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 16 mg (0.096 mmol)、トリエチルアミン 0.022 ml (0.016 mmol) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を4規定塩酸ジオキサソール溶液 5 ml に溶解し、室温で3時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 4 mg (0.0062 mmol) 収率 8%

MS (ESI, m/z) 524 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 1.62 - 1.81 (2H, m), 1.95 - 2.09 (2H, m), 2.98 - 3.30 (4H, m), 3.83 - 4.04 (2H, m), 4.55 (3H, br), 5.05 (2H, br), 6.87 (2H, d), 7.16 (2H, br), 7.53 (6H, br), 8.42 (2H, br)

実施例39 6 - クロロ - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (1 - (1 - アセトイミドイル) - 4 - ピペリジルオキシ)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

6 - クロロ - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [1 - (4 - ピペリジルオキシ)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩 30 mg (0.016 mmol) をエタノール 1 ml に溶解し、エチルアセトイミダート塩酸塩 12 mg (0.17 mmol)、トリエチルアミン 0.020 ml (0.141 mmol) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 4 mg (0.006 mmol) 収率 37%

MS (ESI, m/z) 565 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 1.60 - 1.81 (2H, m), 1.97 - 2.11 (2H, m), 2.25 (3H, s), 3.41 - 3.56 (4H, m), 3.82 - 4.04 (2H, m), 4.55 (3H, br), 5.05 (2H, br), 6.87 (2H, d), 7.19 (2H, br), 7.53 (6H, br), 8.55 (1H, br), 9.10 (1H, br)

実施例40 7 - クロロ - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [1 - (4 - ピペリジルオキシ)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程1 (5 - クロロ - 2 - ニトロベンジル)アミノ酢酸エチル

5 - クロロ - 2 - ニトロベンジルアルコール 1.52 g (8.09 mmol) をジクロロメタン 20 ml に溶解し、メタンスルホンクロライド 0.76 ml (9.7 mmol)、トリエチルアミン 1.7 ml (12.2 mmol) を加え室温で2時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をTHF 50 ml に溶解し、グリシンエチルエステル塩酸塩 4.5 g (32.4 mmol)、炭酸水素ナトリウム 3.4 g (40 mmol) を加え、70 °C で6時間攪拌した。不溶物を濾過し、溶媒を留去後、酢酸エチルにて抽出した。

10

20

30

40

50

1 規定塩酸にて洗浄し、得られた水層を1規定水酸化ナトリウムにより塩基性にした後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物を得た。

収量 1.15 g (4.2 mmol) 収率 52%

H-NMR (CDCl₃) 1.28 (3H, t), 3.44 (2H, s), 4.11 (2H, s), 4.20 (2H, q), 7.38 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.95 (1H, d)

工程2 [(2-アミノ-5-クロロベンジル)-(4-クロロベンゾイル)アミノ]酢酸エチルの合成

(5-クロロ-2-ニトロベンジル)アミノ酢酸エチル1.15 g (4.2 mmol)をジクロロメタン20 mlに溶解し、氷冷下、4-クロロベンゾイルクロライド0.64 ml (5.1 mmol)、トリエチルアミン0.88 ml (6.3 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物を酢酸エチル20 mlに溶解し、10%パラジウム-炭素120 mgを加え、水素存在下室温で4時間撹拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を留去して粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 780 mg (2.05 mmol) 収率 49%

H-NMR (CDCl₃) 1.26 (3H, t), 3.83 (2H, s), 4.12 (2H, q), 4.67 (2H, s), 6.60 (1H, d), 6.99 (1H, br), 7.08 (1H, dd), 7.37 (4H, br)

工程3 [(4-クロロベンゾイル)-(5-クロロ-2-(4-(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)ベンジル)アミノ)ベンジル)アミノ]酢酸エチルの合成

[(2-アミノ-5-クロロベンジル)-(4-クロロベンゾイル)アミノ]酢酸エチル190 mg (0.5 mmol)、4-(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)ベンズアルデヒド183 mg (0.6 mmol)をジクロロメタン10 mlに溶解し、酢酸0.057 ml (1.0 mmol)を加え、室温で30分撹拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド528 mg (0.13 mmol)を加え室温で一晩撹拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 200 mg (0.30 mmol) 収率 60%

H-NMR (CDCl₃) 1.26 (3H, t), 1.46 (9H, t), 1.83-2.00 (4H, m), 3.24-3.41 (2H, m), 3.63-3.78 (2H, m), 3.82 (2H, br), 4.13 (2H, q), 4.31 (3H, br), 4.77 (2H, br), 6.84-7.18 (4H, m), 7.27-7.42 (10H, m)

工程4 7-クロロ-4-(4-クロロベンゾイル)-1-[1-(4-ピペリジルオキシ)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン トリフルオロ酢酸塩の合成

[(4-クロロベンゾイル)-(2-クロロ-6-(4-(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)ベンジル)アミノ)ベンジル)アミノ]酢酸エチル200 mg (0.30 mmol)を1規定水酸化ナトリウム1 ml、エタノール2 mlに溶解し、室温で4時間撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン5 mlに溶解し、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド61 mg (0.36 mmol)、トリエチルアミン0.083 ml (0.6 mmol)を加え、一晩撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を4規定塩酸ジオキサン溶液5 mlに溶解し、室温で3時間撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 17.2 mg (0.027 mmol) 収率 9%

MS (ESI, m/z) 524 (MH⁺)

10

20

30

40

50

H - NMR (DMSO - d6) 1.62 - 1.81 (2H, m), 1.99 - 2.08 (2H, m), 2.96 - 3.29 (4H, m), 3.83 - 4.08 (2H, m), 4.38 (1H, br), 4.47 - 4.51 (1H, m), 5.02 (2H, br), 6.87 (2H, d), 7.16 (2H, br), 7.52 (6H, br), 8.44 (2H, br)

実施例 41 7 - クロロ - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (1 - (1 - アセトイミドイル) - 4 - ピペリジルオキシ)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

7 - クロロ - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [1 - (4 - ピペリジルオキシ)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩 20 mg (0.031 mmol) をエタノール 1 ml に溶解し、エチルアセトイミダート塩酸塩 12 mg (0.17 mmol)、トリエチルアミン 0.020 ml (0.141 mmol) を加え、一晩撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 4.2 mg (0.006 mmol) 収率 19%

MS (ESI, m/z) 565 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d6) 1.60 - 1.80 (2H, m), 1.96 - 2.08 (2H, m), 2.25 (3H, s), 3.41 - 3.78 (2H, m), 3.84 - 4.06 (2H, m), 4.38 (2H, br), 4.57 - 4.64 (1H, m), 5.02 (2H, br), 6.87 (2H, d), 7.16 (2H, br), 7.52 (6H, br), 8.57 (1H, br), 9.08 (1H, br)

実施例 42 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (4 - ピペリジルオキシ)ベンジル] - 2, 3, 4, 5テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 8 - カルボン酸 ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 4 - [(エトキシカルボニルメチルアミノ)メチル] - 3 - ニトロ安息香酸メチル

3 - ニトロ - 4 - ブロモメチル安息香酸 2.5 g (9.6 mmol) をジクロロメタン 100 ml に溶解し、メタノール 0.78 ml (19.2 mmol)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - カルボジイミド塩酸塩 2.2 g (11.5 mmol) ジメチルアミノピリジン 30 mg を加え、室温で 3 時間撹拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物を THF 50 ml に溶解し、グリシンエチルエステル塩酸塩 2.0 g (14.6 mmol)、炭酸水素ナトリウム 1.8 g (21.9 mmol) を加え、80 で 4 時間撹拌した。不溶物を濾過し、溶媒を留去後、酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物の粗製物を得た。

収量 1.38 g (3.86 mmol) 収率 40%

H - NMR (CDCl₃) 1.27 (3H, t), 3.43 (2H, s), 3.97 (3H, s), 4.16 (2H, s), 4.17 (2H, q), 7.79 (1H, d), 8.23 (1H, dd), 8.59 (1H, d)

工程 2 4 - [(4 - クロロベンゾイル)エトキシカルボニルメチルアミノ)メチル] - 3 - アミノ安息香酸メチル

4 - [(エトキシカルボニルメチルアミノ)メチル] - 3 - ニトロ安息香酸メチル 1.38 g (3.86 mmol) をジクロロメタン 20 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.81 ml (5.8 mmol)、4 - クロロベンゾイルクロライド 0.59 ml (4.6 mmol) を加え、一晩撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物をヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 により結晶を濾過後、濾液の溶媒を留去して得られた粗製物をヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 にて洗浄し、得られた残留物を酢酸エチル 20 ml に溶解し、10%パラジウム - 炭素 200 mg を加え、水素存在下室温で 5 時間撹拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を留去して粗製物を得た。

収量 1.56 g (3.86 mmol)

H - NMR (CDCl₃) 1.24 (3H, t), 3.86 (2H, br), 3.89

(3 H , s) , 4 . 1 7 (2 H , q) , 4 . 7 8 (2 H , b r) , 7 . 0 0 - 7 . 1 8 (2 H , m) , 7 . 3 7 (5 H , b r)

工程 3 4 - [((4 - クロロベンゾイル) エトキシカルボニルメチルアミノ) メチル] - 3 - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジルオキシ) ベンジルアミノ] 安息香酸メチルの合成

4 - [((4 - クロロベンゾイル) エトキシカルボニルメチルアミノ) メチル] - 3 - アミノ安息香酸メチル 304 mg (0 . 7 5 m m o l) 、 4 - (1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジルオキシ) ベンズアルデヒド 230 mg (0 . 7 5 m m o l) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、酢酸 0 . 0 9 0 ml (1 . 5 m m o l) を加え、室温で 30 分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 396 mg (1 . 8 8 m m o l) を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

10

収量 200 mg (0 . 3 0 m m o l) 収率 40 %

H - NMR (C D C l 3) 1 . 2 6 (3 H , t) , 1 . 4 6 (9 H , t) , 1 . 6 3 - 2 . 0 0 (4 H , m) , 3 . 2 4 - 3 . 3 8 (2 H , m) , 3 . 6 3 - 3 . 7 8 (2 H , m) , 3 . 8 0 (2 H , b r) , 3 . 8 9 (3 H , s) , 4 . 1 2 (2 H , q) , 4 . 3 1 (2 H , b r) , 4 . 6 1 (1 H , d) , 4 . 7 8 (2 H , b r) , 6 . 8 1 - 6 . 8 9 (2 H , m) , 7 . 0 5 - 7 . 4 0 (9 H , m)

工程 4 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (4 - ピペリジルオキシ) ベンジル] - 2 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 8 - カルボン酸 ートリフルオロ酢酸塩の合成

20

4 - [((4 - クロロベンゾイル) エトキシカルボニルメチルアミノ) メチル] - 3 - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジルオキシ) ベンジルアミノ] 安息香酸メチル 200 mg (0 . 3 0 m m o l) を 1 規定水酸化ナトリウム 1 ml 、 エタノール 2 ml に溶解し、室温で 4 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン 5 ml に溶解し、2 - クロロ - 1 , 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 61 mg (0 . 3 6 m m o l) 、 トリエチルアミン 0 . 0 8 3 ml (0 . 6 m m o l) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を 4 規定塩酸ジオキサン溶液 5 ml に溶解し、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

30

収量 30 mg (0 . 0 4 6 m m o l) 収率 15 %

MS (ESI , m / z) 534 (MH +)

H - NMR (DMSO - d 6) 1 . 6 2 - 1 . 8 1 (2 H , m) , 1 . 9 7 - 2 . 0 8 (2 H , m) , 2 . 9 6 - 3 . 2 7 (4 H , m) , 3 . 8 3 - 4 . 1 3 (2 H , m) , 4 . 4 1 (2 H , b r) , 4 . 4 7 - 4 . 5 1 (1 H , m) , 5 . 0 6 (2 H , b r) , 6 . 8 7 (2 H , d) , 7 . 0 9 - 7 . 1 8 (4 H , m) , 7 . 5 2 (3 H , b r) , 7 . 9 8 (2 H , b r) , 8 . 4 4 (2 H , b r)

実施例 4 3 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (1 - (1 - アセトイミドイル) - 4 - ピペリジルオキシ) ベンジル] - 2 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 8 - カルボン酸 ートリフルオロ酢酸塩の合成

40

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (4 - ピペリジルオキシ) ベンジル] - 2 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 8 - カルボン酸 ートリフルオロ酢酸塩 21 mg (0 . 0 3 2 m m o l) を エタノール 1 ml に溶解し、エチルアセトイミダート塩酸塩 8 mg (0 . 0 6 0 m m o l) 、 トリエチルアミン 0 . 0 1 3 ml (0 . 0 9 0 m m o l) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 5 . 4 mg (0 . 0 0 8 m m o l) 収率 25 %

MS (ESI , m / z) 575 (MH +)

H - NMR (DMSO - d 6) 1 . 6 0 - 1 . 8 0 (2 H , m) , 1 . 9 6 - 2 . 0 8 (2 H , m) , 2 . 2 5 (3 H , s) , 3 . 4 1 - 3 . 5 6 (2 H , m) , 3 . 8 4 - 4

50

. 02 (2 H, m), 4.44 (2 H, br), 4.58 - 4.65 (1 H, m), 5.04 (2 H, br), 6.88 (2 H, d), 7.11 - 7.38 (3 H, m), 7.56 (3 H, br), 7.78 - 7.98 (2 H, m), 8.54 (1 H, br), 9.09 (1 H, br)

実施例 44 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (4 - ピペリジルオキシ)ベンジル] - 2, 3, 4, 5テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 8 - カルボン酸エチルエステル ートリフルオロ酢酸塩の合成

4 - [(4 - クロロベンゾイル)エトキシカルボニルメチルアミノ)メチル] - 3 - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジルオキシ)ベンジルアミノ]安息香酸メチル 500 mg (0.72 mmol) を 1 規定水酸化ナトリウム 1 ml、エタノール 2 ml に溶解し、室温で 4 時間撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン 5 ml に溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 146 mg (0.87 mmol)、トリエチルアミン 0.15 ml (1.08 mmol) を加え、一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を 4 規定塩酸ジオキサン溶液 5 ml に溶解し、室温で 3 時間撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をジクロロメタン 5 ml に溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 146 mg (0.87 mmol)、トリエチルアミン 0.15 ml (1.08 mmol)、エタノール 0.051 ml (0.87 mmol) を加え、一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 50 mg (0.074 mmol) 収率 10%

MS (ESI, m/z) 562 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 1.28 (3 H, t), 1.62 - 1.81 (2 H, m), 1.93 - 2.08 (2 H, m), 2.96 - 3.25 (4 H, m), 3.83 - 4.07 (2 H, m), 4.29 (2 H, q), 4.41 (1 H, br), 4.47 - 4.61 (1 H, m), 5.06 (2 H, br), 6.88 (2 H, d), 7.09 - 8.03 (9 H, m), 8.46 (2 H, br)

実施例 45 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (1 - (1 - アセトイミドイル) - 4 - ピペリジルオキシ)ベンジル] - 2, 3, 4, 5テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 8 - カルボン酸 ートリフルオロ酢酸塩の合成

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (4 - ピペリジルオキシ)ベンジル] - 2, 3, 4, 5テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 8 - カルボン酸エチルエステル ートリフルオロ酢酸塩 20 mg (0.030 mmol) をエタノール 1 ml に溶解し、エチルアセトイミダート塩酸塩 7 mg (0.059 mmol)、トリエチルアミン 0.013 ml (0.090 mmol) を加え、一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 3.6 mg (0.005 mmol) 収率 17%

MS (ESI, m/z) 603 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 1.29 (3 H, t), 1.60 - 1.80 (2 H, m), 1.96 - 2.08 (2 H, m), 2.25 (3 H, s), 3.41 - 3.56 (2 H, m), 3.84 - 4.08 (4 H, m), 4.31 (2 H, q), 4.44 (2 H, br), 4.58 - 4.65 (1 H, m), 5.04 (2 H, br), 6.89 (2 H, d), 7.11 - 7.22 (2 H, m), 7.53 (5 H, br), 7.78 - 7.98 (1 H, m), 8.54 (1 H, br), 9.09 (1 H, br)

実施例 46 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (4 - ピペリジルオキシ)ベンジル] - 2, 3, 4, 5テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 8 - カルボン酸ジメチルアミド ートリフルオロ酢酸塩の合成

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (4 - ピペリジルオキシ)ベンジル] - 2, 3, 4, 5テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 8 - カルボン酸 ートリフルオロ酢酸塩 5 mg (0.008 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、ジメチルアミン塩酸塩 2 mg (0.018 mmol)、2 - クロロ - 1, 3

10

20

30

40

50

- ジメチルイミダゾニウムクロライド 3 mg (0.018 mmol)、トリエチルアミン 0.005 ml (0.036 mmol) を加え、一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 1 mg (0.001 mmol) 収率 19%

MS (ESI, m/z) 561 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.62 - 1.81 (2H, m), 1.97 - 2.08 (2H, m), 2.96 - 3.27 (10H, m), 3.83 - 4.13 (2H, m), 4.41 (1H, br), 4.47 - 4.51 (1H, m), 5.06 (2H, br), 6.83 (2H, d), 7.09 - 7.18 (4H, m), 7.54 (5H, br), 8.44 (2H, br)

10

実施例 47 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (4 - ピペリジルオキシ)ベンジル] - 8 - (1 - ピロリジンカルボニル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (4 - ピペリジルオキシ)ベンジル] - 2, 3, 4, 5 テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 8 - カルボン酸 ートリフルオロ酢酸塩 5 mg (0.008 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、ピロリジン 1 mg (0.018 mmol)、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 3 mg (0.018 mmol)、トリエチルアミン 0.005 ml (0.036 mmol) を加え、一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

20

収量 3.7 mg (0.005 mmol) 収率 66%

MS (ESI, m/z) 587 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.62 - 1.87 (6H, m), 1.97 - 2.08 (2H, m), 2.96 - 3.27 (4H, m), 3.38 - 3.44 (2H, m), 3.83 - 4.13 (2H, m), 4.35 - 4.60 (5H, m), 5.06 (2H, br), 6.83 (2H, d), 7.09 - 7.29 (4H, m), 7.52 (5H, br), 8.42 (2H, br)

実施例 48 1 - [4 - (1 - ピロリジンカルボニル)ベンジル] - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オンの合成

30

工程 1 1 - (4 - カルボキシベンジル) - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オンの合成

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 300 mg (1.0 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、水素化ナトリウム 48 mg (1.2 mmol) を加え、室温で 30 分撹拌後、4 - プロモメチル安息香酸メチル 300 mg (1.3 mmol) を加え、60 で一晚撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物を THF 2 ml、エタノール 2 ml、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 2 ml を加え室温で一晩撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。

収量 210 mg (0.48 mmol) 収率 48%

40

工程 2 1 - [4 - (1 - ピロリジンカルボニル)ベンジル] - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オンの合成

1 - (4 - カルボキシベンジル) - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 23 mg (0.053 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、ピロリジン 6 mg (0.079 mmol)、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 13 mg (0.079 mmol)、トリエチルアミン 0.022 ml (0.159 mmol) を加え、一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 7.7 mg (0.016 mmol) 収率 30%

50

MS (ESI, m/z) 488 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.69 - 1.90 (4H, m), 3.30 (2H, dd), 3.41 (2H, dd), 3.83 - 4.12 (2H, m), 4.41 (2H, br), 5.18 (2H, br), 7.17 - 7.61 (12H, m)

実施例 49 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4] ジアゼピン - 2 - オンの合成

1 - (4 - カルボキシベンジル) - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4] ジアゼピン - 2 - オン 23 mg (0.053 mmol) ジクロロメタン 5 ml に溶解し、ピロリン 6 mg (0.079 mmol)、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 13 mg (0.079 mmol)、トリエチルアミン 0.022 ml (0.159 mmol) を加え、一晩撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 4.1 mg (0.085 mmol) 収率 16%

MS (ESI, m/z) 486 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 3.83 - 4.12 (2H, m), 4.12 (2H, br), 4.24 (2H, br), 4.39 - 4.57 (2H, m), 5.12 (2H, br), 5.80 (1H, br), 5.90 (2H, br), 7.17 - 7.64 (12H, m)

実施例 50 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (1 - ピロリジンカルボニル) ベンジル] - 2, 3, 4, 5 テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[e][1, 4] ジアゼピン - 8 - カルボン酸 の合成

工程 1 4 - (1 - ピロリジンカルボニル) ベンズアルデヒドの合成

4 - ホルミル安息香酸 1.0 g (6.7 mmol) をジクロロメタン 20 ml に溶解し、ピロリジン 0.67 ml (8.0 mmol)、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 1.35 g (8.0 mmol)、トリエチルアミン 2.8 ml (20.5 mmol) を加え、室温で 5 時間撹拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。

収量 605 mg (2.98 mmol) 収率 44%

H-NMR (CDCl₃) 1.83 - 2.01 (4H, m), 3.38 (2H, dd), 3.67 (2H, dd), 7.66 (2H, d), 7.92 (2H, dd)

工程 2 4 - [(4 - クロロベンゾイル) エトキシカルボニルメチルアミノ] メチル] - 3 - [4 - (1 - ピロリジンカルボニル) ベンジルアミノ] 安息香酸メチルの合成

4 - [(4 - クロロベンゾイル) エトキシカルボニルメチルアミノ] メチル] - 3 - アミノ安息香酸メチル 120 mg (0.30 mmol)、4 - (1 - ピロリジンカルボニル) ベンズアルデヒド 66 mg (0.33 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、酢酸 0.034 ml (0.6 mmol) を加え、室温で 30 分撹拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 158 mg (0.75 mmol) を加え室温で一晩撹拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 140 mg (0.23 mmol) 収率 80%

H-NMR (CDCl₃) 1.25 (3H, t), 1.81 - 2.03 (4H, m), 3.42 (2H, dd), 3.63 (2H, dd), 3.83 (2H, br), 3.86 (3H, s), 4.13 (2H, q), 4.46 (2H, br), 4.78 (2H, br), 7.05 - 7.51 (11H, m)

工程 3 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (1 - ピロリジンカルボニル) ベンジル] - 2, 3, 4, 5 テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[e][1, 4] ジアゼピン - 8 - カルボン酸 の合成

4 - [(4 - クロロベンゾイル) エトキシカルボニルメチルアミノ] メチル] - 3 - [4 - (1 - ピロリジンカルボニル) ベンジルアミノ] 安息香酸メチル 140 mg (0.2

10

20

30

40

50

3 mmol) を 1 規定水酸化ナトリウム 2 ml、エタノール 4 ml に溶解し、室温で 4 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン 10 ml に溶解し、2 - クロロ - 1、3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 47 mg (0.27 mmol)、トリエチルアミン 0.064 ml (0.46 mmol) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 2.1 mg (0.004 mmol) 収率 2%

MS (ESI, m/z) 532 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 1.66 - 1.89 (4H, m), 3.30 (2H, dd), 3.42 (2H, dd), 3.83 - 4.16 (2H, m), 4.48 (2H, br), 5.16 (2H, br), 7.25 - 7.93 (11H, m) 10

実施例 51 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (1 - ピロリジンカルボニル)ベンジル] - 2, 3, 4, 5 テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 8 - カルボン酸エチルエステル の合成

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (1 - ピロリジンカルボニル)ベンジル] - 2, 3, 4, 5 テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 8 - カルボン酸 5 mg (0.009 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、エタノール 0.001 ml (0.018 mmol)、2 - クロロ - 1、3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 2 mg (0.011 mmol)、トリエチルアミン 0.003 ml (0.018 mmol) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。 20

収量 0.5 mg (0.001 mmol) 収率 10%

MS (ESI, m/z) 560 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 1.26 (3H, t), 1.66 - 1.91 (4H, m), 3.30 (2H, dd), 3.42 (2H, dd), 3.83 - 4.16 (2H, m), 4.27 (2H, q), 4.53 (2H, br), 5.13 (2H, br), 7.22 - 7.93 (11H, m)

実施例 52 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 2, 3, 4, 5 テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 8 - カルボン酸 の合成 30

工程 1 4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンズアルデヒドの合成

4 - ホルミル安息香酸 5.2 g (35 mmol) をジクロロメタン 100 ml に溶解し、ピロリン 2.0 g (29 mmol)、2 - クロロ - 1、3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 5.9 g (35 mmol)、トリエチルアミン 6.1 ml (43 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。

収量 4.6 g (22.7 mmol) 収率 65%

H - NMR (CDCl₃) 4.15 - 4.22 (2H, m), 4.43 - 4.49 (2H, m), 5.71 - 5.80 (1H, m), 5.88 - 5.97 (1H, m), 7.68 (2H, d), 7.94 (2H, d) 40

工程 2 4 - [(4 - クロロベンゾイル)エトキシカルボニルメチルアミノ)メチル] - 3 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジルアミノ]安息香酸メチルの合成

4 - [(4 - クロロベンゾイル)エトキシカルボニルメチルアミノ)メチル] - 3 - アミノ安息香酸メチル 430 mg (1.06 mmol)、4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンズアルデヒド 257 mg (1.38 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、酢酸 0.121 ml (2.12 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 844 mg (4 mmol) を加え室温で一晚攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を 50

得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 220 mg (0.37 mmol) 収率 35%

H-NMR (CDCl₃) 1.23 (3H, t), 3.86 (5H, br), 4.12 - 4.23 (4H, m), 4.46 (4H, br), 4.78 (2H, br), 5.73 (1H, br), 5.91 (1H, br), 7.05 - 7.51 (11H, m)

工程3 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 2, 3, 4, 5テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 8 - カルボン酸の合成

4 - [(4 - クロロベンゾイル)エトキシカルボニルメチルアミノ)メチル] - 3 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジルアミノ]安息香酸メチル 220 mg (0.37 mmol) を1規定水酸化ナトリウム2 ml、エタノール4 mlに溶解し、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン5 mlに溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド75 mg (0.44 mmol)、トリエチルアミン0.108 ml (0.74 mmol)を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1

工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 21 mg (0.040 mmol) 収率 11%

MS (ESI, m/z) 530 (MH⁺)

実施例53 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 2, 3, 4, 5テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 8 - カルボン酸エチルエステル の合成

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 2, 3, 4, 5テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 8 - カルボン酸10 mg (0.019 mmol)をジクロロメタン2 mlに溶解し、エタノール0.022 ml (0.38 mmol)、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド4 mg (0.023 mmol)、トリエチルアミン0.005 ml (0.038 mmol)を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 6.4 mg (0.012 mmol) 収率 63%

MS (ESI, m/z) 558 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.26 (3H, t), 3.83 - 4.37 (8H, m), 4.56 (2H, br), 5.14 (2H, br), 5.79 (1H, br), 5.91 (1H, br), 7.22 - 7.97 (11H, m)

実施例54 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (4 - ピペリジルオキシ)ベンジル] - 2, 3, 4, 5テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 7 - カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

工程1 3 - [(エトキシカルボニルメチルアミノ)メチル] - 4 - ニトロ安息香酸メチル

3 - メチル - 4 - ニトロ安息香酸をジクロロメタン100 mlに溶解し、メタノール6.8 ml (167 mmol)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - カルボジイミド塩酸塩12.8 g (67 mmol)、ジメチルアミノピリジン100 mgを加え、室温で2時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物をベンゼン200 mlに溶解し、過安息香酸50 mg、N - ブロモサクシイミド10.5 g (60 mmol)を加え、80 で2日間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をエタノール100 mlに溶解し、グリシンエチルエステル塩酸塩4.7 g (33 mmol)、炭酸水素ナトリウム4.2 g (50 mmol)を加え、80 で4時間攪拌した。不溶物を濾過し、溶媒を留去後、酢酸エチルにて抽出した。1規定塩酸にて洗浄し、得られた水層を1規定水酸化ナトリウムにより塩基性にした後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物を得た。

収量 2.2 g (6.14 mmol) 収率 11%

H-NMR (CDCl₃) 1.27 (3H, t), 3.43 (2H, s), 3.96 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.20 (2H, q), 7.95 (1H, d), 8.06 (1H, dd), 8.30 (1H, d)

工程2 3 - [((4 - クロロベンゾイル) エトキシカルボニルメチルアミノ) メチル] - 4 - アミノ安息香酸メチル

3 - [(エトキシカルボニルメチルアミノ) メチル] - 4 - ニトロ安息香酸メチル 2.2 g (6.14 mmol) をジクロロメタン 50 ml に溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 4 mg (0.023 mmol)、トリエチルアミン 1.29 ml (9.2 mmol)、4 - クロロ安息香酸 1.16 g (7.3 mmol) を加え、一晩撹拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物を酢酸エチル 20 ml に溶解し、10% パラジウム - 炭素 200 mg を加え、水素存在下室温で 5 時間撹拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を留去して粗製物を得た。

10

収量 2.4 g

H-NMR (CDCl₃) 1.24 (3H, t), 3.85 (5H, br), 4.17 (2H, q), 4.72 (2H, br), 6.62 (1H, d), 7.70 (1H, br), 7.80 (1H, dd)

工程3 3 - [((4 - クロロベンゾイル) エトキシカルボニルメチルアミノ) メチル] - 4 - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジルオキシ) ベンジルアミノ] 安息香酸メチルの合成

20

3 - [((4 - クロロベンゾイル) エトキシカルボニルメチルアミノ) メチル] - 4 - アミノ安息香酸メチル 523 mg (1.29 mmol)、4 - (1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジルオキシ) ベンズアルデヒド 474 mg (1.55 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、酢酸 0.147 ml (2.58 mmol) を加え、室温で 30 分撹拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 680 mg (3.23 mmol) を加え室温で一晩撹拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 500 mg (0.72 mmol) 収率 56%

H-NMR (CDCl₃) 1.26 (3H, t), 1.46 (9H, t), 1.64 - 1.98 (4H, m), 3.25 - 3.37 (2H, m), 3.62 - 3.77 (3H, m), 3.84 (3H, s), 4.12 (2H, q), 4.37 - 4.49 (2H, m), 4.62 (1H, br), 4.78 (2H, br), 6.90 (2H, d), 7.11 - 7.37 (9H, m)

30

工程4 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (4 - ピペリジルオキシ) ベンジル] - 2, 3, 4, 5 テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 7 - カルボン酸 ートリフルオロ酢酸塩の合成

3 - [((4 - クロロベンゾイル) エトキシカルボニルメチルアミノ) メチル] - 4 - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジルオキシ) ベンジルアミノ] 安息香酸メチル 500 mg (0.72 mmol) を 1 規定水酸化ナトリウム 2 ml、エタノール 4 ml に溶解し、室温で 4 時間撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン 10 ml に溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 148 mg (0.86 mmol)、トリエチルアミン 0.207 ml (1.44 mmol) を加え、一晩撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を 4 規定塩酸ジオキサソ溶液 5 ml に溶解し、室温で 3 時間撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

40

収量 35 mg (0.054 mmol) 収率 8%

MS (ESI, m/z) 534 (MH⁺)

H-NMR (DMSO - d₆) 1.62 - 1.81 (2H, m), 1.97 - 2.08 (2H, m), 2.96 - 3.29 (4H, m), 3.83 - 4.13 (2H, m), 4.46 (2H, br), 4.47 - 4.56 (1H, m), 5.06 (2H, br), 6

50

. 86 (2H, d), 7.16 (2H, m), 7.52 (3H, br), 7.98 (2H, br), 8.41 (2H, br)

実施例55 4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-1-[4-(1-(1-アセトイミドイル)-4-ピペリジルオキシ)ベンジル]-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸 ートリフルオロ酢酸塩の合成
4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-1-[4-(4-ピペリジルオキシ)ベンジル]-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸 ートリフルオロ酢酸塩 35 mg (0.054 mmol) をエタノール 1 ml に溶解し、エチルアセトイミダート塩酸塩 14 mg (0.12 mmol)、トリエチルアミン 0.026 ml (0.18 mmol) を加え、一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 15 mg (0.022 mmol) 収率 41%

MS (ESI, m/z) 575 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.60 - 1.80 (2H, m), 1.92 - 2.06 (2H, m), 2.25 (3H, s), 3.41 - 3.56 (2H, m), 3.81 - 4.08 (4H, m), 4.42 (2H, br), 4.58 - 4.63 (1H, m), 5.04 (2H, br), 6.87 (2H, d), 7.08 - 7.35 (2H, m), 7.42 - 7.69 (5H, br), 7.97 - 8.03 (1H, m), 8.57 (1H, br), 9.08 (1H, br)

実施例56 4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

工程1 3-[(4-クロロベンゾイル)エトキシカルボニルメチルアミノ)メチル]-4-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジルアミノ]安息香酸メチルの合成

3-[(4-クロロベンゾイル)エトキシカルボニルメチルアミノ)メチル]-4-アミノ安息香酸メチル 660 mg (1.63 mmol)、4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンズアルデヒド 431 mg (2.1 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、酢酸 0.185 ml (3.26 mmol) を加え、室温で30分撹拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 860 mg (4.1 mmol) を加え室温で一晩撹拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 530 mg (0.90 mmol) 収率 55%

H-NMR (CDCl₃) 1.23 (3H, t), 3.84 (5H, br), 4.08 - 4.21 (4H, m), 4.40 - 4.56 (4H, m), 4.78 (2H, br), 5.74 (1H, br), 5.90 (1H, br), 6.49 (2H, br), 7.21 - 7.82 (9H, m)

工程2 4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸 の合成

3-[(4-クロロベンゾイル)エトキシカルボニルメチルアミノ)メチル]-4-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジルアミノ]安息香酸メチル 530 mg (0.90 mmol) を1規定水酸化ナトリウム 5 ml、エタノール 5 ml に溶解し、室温で5時間撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン 10 ml に溶解し、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド 182 mg (0.44 mmol)、トリエチルアミン 0.257 ml (1.8 mmol) を加え、一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物の半分を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 25 mg (0.047 mmol) 収率 11%

MS (ESI, m/z) 530 (MH⁺)

10

20

30

40

50

H - NMR (DMSO - d₆) 3.95 (2H, br), 4.12 (2H, br), 4.24 (2H, br), 4.51 (2H, br), 5.16 (2H, br), 5.77 (1H, br), 5.89 (1H, br), 7.22 - 8.03 (11H, m)

実施例 57 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 2, 3, 4, 5テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 7 - カルボン酸エチルエステル の合成

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 2, 3, 4, 5テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 7 - カルボン酸 10 mg (0.019 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解し、エタノール 0.022 ml (0.38 mmol)、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 4 mg (0.023 mmol)、トリエチルアミン 0.005 ml (0.038 mmol) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 8 mg (0.015 mmol) 収率 79%

MS (ESI, m/z) 558 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 1.23 (3H, br), 3.95 (2H, br), 4.10 (2H, br), 4.23 (4H, br), 4.51 (2H, br), 5.16 (2H, br), 5.79 (1H, 2br), 5.86 (1H, br), 7.22 - 8.11 (11H, m)

実施例 58 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 7 - (1 - ピロリジンカルボニル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オンの合成

実施例 56 工程 2 で得られた粗製物 40 mg をジクロロメタン 2 ml に溶解し、ピロリジン 3 mg (0.38 mmol)、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 4 mg (0.023 mmol)、トリエチルアミン 0.013 ml (0.092 mmol) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 6.9 mg (0.012 mmol)

MS (ESI, m/z) 583 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 1.81 (4H, br), 3.41 (6H, br), 4.10 (2H, br), 4.23 (2H, br), 4.51 (2H, br), 5.16 (2H, br), 5.79 (1H, br), 5.86 (1H, br), 7.22 - 7.77 (11H, m)

実施例 59 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 7 - (1 - モルホリンカルボニル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オンの合成

実施例 56 工程 2 で得られた粗製物 40 mg をジクロロメタン 2 ml に溶解し、モルホリン 3 mg (0.38 mmol)、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 4 mg (0.023 mmol)、トリエチルアミン 0.013 ml (0.092 mmol) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 6.5 mg (0.011 mmol)

MS (ESI, m/z) 599 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 3.56 (8H, br), 3.95 (2H, br), 4.13 (2H, br), 4.25 (2H, br), 4.51 (2H, br), 5.16 (2H, br), 5.79 (1H, br), 5.86 (1H, br), 7.22 - 7.63 (11H, m)

実施例 60 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 7 - (1 - チオモルホリンカルボニル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オンの合成

10

20

30

40

50

実施例56 工程2で得られた粗製物40mgをジクロロメタン2mlに溶解し、チオモルホリン3mg(0.38mmol)、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド4mg(0.023mmol)、トリエチルアミン0.013ml(0.092mmol)を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 6.5mg(0.011mmol)

MS(ESI, m/z) 599(MH⁺)

H-NMR(DMSO-d₆) 2.61(8H, br), 3.95(2H, br), 4.10(2H, br), 4.22(2H, br), 4.47(2H, br), 5.16(2H, br), 5.81(1H, br), 5.86(1H, br), 7.22-7.62(11H, m) 10

実施例61 3-[4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-1-(4-(4-ピペリジルオキシ)ベンジル)-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル]プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

工程1 (4-プロモ-2-ニトロベンジル)アミノ酢酸エチルの合成

4-プロモ-2-ニトロトルエン19.8g(91mmol)をベンゼン150mlに溶解し、過安息香酸50mg、N-プロモサクシイミド19.6g(91mmol)を加え、80で2日間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をエタノール100mlに溶解し、グリシンエチルエステル塩酸塩12.9g(91mmol)、炭酸水素ナトリウム15.3g(182mmol)を加え、80で4時間攪拌した。不溶物を濾過し、溶媒を留去後、酢酸エチルにて抽出した。1規定塩酸にて洗浄し、得られた水層を1規定水酸化ナトリウムにより塩基性にした後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物を得た。 20

収量 8.25g(26mmol) 収率 29%

H-NMR(CDCl₃) 1.27(3H, t), 3.41(2H, s), 4.06(2H, s), 4.17(2H, q), 7.57(1H, d), 7.71(1H, dd), 8.10(1H, d)

工程2 [(2-ニトロ-4-プロモベンジル)-(4-クロロベンゾイル)アミノ]酢酸エチルの合成 30

(4-プロモ-2-ニトロベンジル)アミノ酢酸エチル4.2g(13.1mmol)をジクロロメタン30mlに溶解し、4-クロロベンゾイルクロライド2.2ml(17.7mmol)、トリエチルアミン2.9ml(19.6mmol)を加え、一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 2.86g(6.29mmol) 収率 48%

H-NMR(CDCl₃) 1.25(3H, t), 3.97-4.22(4H, m), 4.82(2H, br), 7.38(4H, br), 7.58(1H, d), 7.58(1H, br), 7.81(1H, br), 8.22(1H, br)

工程3 3-[3-ニトロ-4-(4-(4-クロロベンゾイル)エトキシカルボニルメチルアミノ)メチル]フェニル]アクリル酸メチルの合成 40

[(2-ニトロ-4-プロモベンジル)-(4-クロロベンゾイル)アミノ]酢酸エチル1.4g(3.08mmol)、酢酸パラジウム67mg(0.03mmol)、アクリル酸メチル0.74ml(7.7mmol)、トリフェニルホスフィン560mg(2.2mmol)、トリエチルアミン1.3ml(9.24mmol)をDMF20mlに溶解し、100で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.3g(2.82mmol) 収率 92%

H-NMR(CDCl₃) 1.25(3H, t), 3.83(3H, br), 3.97-4.24(4H, m), 4.99(2H, br), 5.57(1H, br), 7.40 50

(4 H, br), 7.67 (3 H, br), 8.17 (1 H, br)

工程4 3 - [3 - アミノ - 4 - (((4 - クロロベンゾイル) エトキシカルボニルメチルアミノ) メチル) フェニル] プロピオン酸メチルの合成

3 - [3 - ニトロ - 4 - (((4 - クロロベンゾイル) エトキシカルボニルメチルアミノ) メチル) フェニル] アクリル酸メチル 1.3 g (2.82 mmol) を酢酸エチル 20 ml に溶解し、10%パラジウム - 炭素 200 mg を加え、水素存在下室温で5時間撹拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を留去して粗製物を得た。

収量 1.2 g (2.78 mmol)

工程5 3 - [((4 - クロロベンゾイル) エトキシカルボニルメチルアミノ) メチル) - 3 - (4 - (1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジルオキシ) ベンジルアミノ) フェニル] プロピオン酸メチルの合成

3 - [3 - アミノ - 4 - (((4 - クロロベンゾイル) エトキシカルボニルメチルアミノ) メチル) フェニル] プロピオン酸メチル 630 mg (1.46 mmol)、4 - (1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジルオキシ) ベンズアルデヒド 534 mg (1.75 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、酢酸 0.166 ml (2.9 mmol) を加え、室温で30分撹拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 770 mg (3.23 mmol) を加え室温で一晩撹拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 550 mg (0.76 mmol) 収率 52%

H - NMR (CDCl₃) 1.26 (3 H, t), 1.47 (9 H, t), 1.64 - 1.98 (4 H, m), 2.51 - 2.63 (2 H, m), 2.78 - 2.85 (2 H, m), 3.25 - 3.37 (2 H, m), 3.62 - 3.77 (5 H, m), 4.08 - 4.18 (4 H, m), 4.34 - 4.53 (2 H, m), 4.58 - 4.67 (3 H, m), 6.89 (2 H, d), 7.18 - 7.30 (9 H, m)

工程6 3 - [4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (4 - ピペリジルオキシ) ベンジル) - 2, 3, 4, 5 テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 8 - イル] プロピオン酸 ートリフルオロ酢酸塩の合成

3 - [((4 - クロロベンゾイル) エトキシカルボニルメチルアミノ) メチル) - 3 - (4 - (1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジルオキシ) ベンジルアミノ) フェニル] プロピオン酸メチル 550 mg (0.76 mmol) を1規定水酸化ナトリウム 2 ml、エタノール 4 ml に溶解し、室温で4時間撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン 10 ml に溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 154 mg (0.91 mmol)、トリエチルアミン 0.159 ml (1.14 mmol) を加え、一晩撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を4規定塩酸ジオキサン溶液 5 ml に溶解し、室温で3時間撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 35 mg (0.049 mmol) 収率 6%

MS (ESI, m/z) 562 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 1.62 - 1.80 (2 H, m), 1.93 - 2.05 (2 H, m), 2.50 - 2.59 (2 H, m), 2.72 - 2.84 (2 H, m), 2.91 - 3.23 (4 H, m), 3.89 - 4.01 (2 H, m), 4.23 (2 H, br), 4.47 - 4.57 (1 H, m), 5.03 (2 H, br), 6.86 (2 H, d), 7.16 (2 H, br), 7.52 (3 H, br), 7.88 (2 H, d), 8.45 (2 H, br)

実施例62 3 - [4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (1 - (1 - アセトイミドイル) - 4 - ピペリジルオキシ) ベンジル) - 2, 3, 4, 5 テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 8 - イル] プロピオン酸 ートリフルオロ酢酸塩の合成

3 - [4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (4 - ピペリジルオキシ)

10

20

30

40

50

)ベンジル)-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル]プロピオン酸 ートリフルオロ酢酸塩 33 mg (0.049 mmol) をエタノール 1 ml に溶解し、エチルアセトイミダート塩酸塩 14 mg (0.12 mmol)、トリエチルアミン 0.026 ml (0.18 mmol) を加え、一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 7 mg (0.003 mmol) 収率 6 %

MS (ESI, m/z) 603 (MH+)

H-NMR (DMSO-d6) 1.58 - 1.78 (2H, m), 1.93 - 2.04 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.49 - 2.58 (2H, m), 2.77 - 2.83 (2H, m), 3.40 - 3.57 (4H, m), 3.81 - 3.85 (2H, m), 4.23 (1H, br), 4.56 - 4.63 (1H, m), 5.04 (2H, br), 6.87 (2H, d), 6.99 - 7.21 (2H, m), 7.37 - 7.69 (5H, br), 8.57 (1H, br), 9.08 (1H, br)

実施例 63 3-[4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-1-(4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンジル)-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル]プロピオン酸メチルの合成

工程 1 3-[((4-クロロベンゾイル)エトキシカルボニルメチルアミノ)メチル]-3-(4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンジルアミノ)フェニル]プロピオン酸メチルの合成

3-[3-アミノ-4-(((4-クロロベンゾイル)エトキシカルボニルメチルアミノ)メチル)フェニル]プロピオン酸メチル 130 mg (0.37 mmol)、4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンズアルデヒド 67 mg (0.39 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、酢酸 0.042 ml (0.72 mmol) を加え、室温で 30 分撹拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 195 mg (0.93 mmol) を加え室温で一晩撹拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 115 mg (0.19 mmol) 収率 51 %

H-NMR (CDCl3) 1.22 (3H, t), 1.78 - 1.97 (2H, m), 2.48 (2H, dd), 2.75 (2H, dd), 3.38 (2H, dd), 3.60 (2H, dd), 3.62 (3H, s), 3.81 (2H, br), 4.12 (2H, q), 4.40 (2H, br), 4.72 (2H, br), 6.37 - 6.63 (2H, m), 6.84 - 7.11 (2H, m), 7.21 - 7.48 (7H, m)

工程 2 3-[4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-1-(4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンジル)-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル]プロピオン酸メチルの合成

3-[((4-クロロベンゾイル)エトキシカルボニルメチルアミノ)メチル]-3-(4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンジルアミノ)フェニル]プロピオン酸メチル 115 mg (0.19 mmol) を 1 規定水酸化ナトリウム 5 ml、エタノール 5 ml に溶解し、室温で 5 時間撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン 5 ml に溶解し、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド 39 mg (0.23 mmol)、トリエチルアミン 0.040 ml (0.29 mmol) を加え、一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 14 mg (0.024 mmol) 収率 13 %

MS (ESI, m/z) 574 (MH+)

H-NMR (DMSO-d6) 1.68 - 1.87 (4H, m), 2.42 (2H, br), 2.82 (2H, br), 3.29 (2H, dd), 3.41 (2H, dd), 3.55 (3H, s), 3.97 (2H, br), 4.33 (2H, br), 5.13 (2H, br), 7.01 - 7.59 (11H, m)

実施例 64 3-[4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-1-(4-(1-ピロ

10

20

30

40

50

リジンカルボニル)ベンジル)-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル]プロピオン酸の合成

3-[4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-1-(4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンジル)-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル]プロピオン酸メチル10mg(0.017mmol)を1規定水酸化ナトリウム5ml、エタノール5mlに溶解し、室温で5時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 4mg(0.007mmol) 収率 42%

MS(ESI, m/z) 560(MH⁺)

H-NMR(DMSO-d₆) 1.68-1.87(4H, m), 2.48(2H, br), 2.80(2H, br), 3.29(2H, dd), 3.41(2H, dd), 3.97(2H, br), 4.33(2H, br), 5.13(2H, br), 6.98-7.59(11H, m) 10

実施例65 3-[4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル]プロピオン酸の合成

工程1 3-[(4-クロロベンゾイル)エトキシカルボニルメチルアミノ)メチル]-3-(4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジルアミノ)フェニル]プロピオン酸メチルの合成

3-[3-アミノ-4-((4-クロロベンゾイル)エトキシカルボニルメチルアミノ)メチル]フェニル]プロピオン酸メチル656mg(1.52mmol)、4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンズアルデヒド408mg(1.97mmol)をジクロロメタン20mlに溶解し、酢酸0.18ml(3.0mmol)を加え、室温で30分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド791mg(3.75mmol)を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 430mg(0.73mmol) 収率 49%

H-NMR(CDCl₃) 1.23(3H, t), 2.52(2H, dd), 2.81(2H, dd), 3.64(3H, br), 3.81(2H, br), 4.08-4.21(4H, m), 4.43(4H, br), 4.76(2H, br), 5.74(1H, br), 5.90(1H, br), 6.38(2H, br), 7.21-7.557(9H, m) 30

工程2 3-[4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル]プロピオン酸の合成

3-[(4-クロロベンゾイル)エトキシカルボニルメチルアミノ)メチル]-3-(4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジルアミノ)フェニル]プロピオン酸メチル430mg(0.73mmol)を1規定水酸化ナトリウム5ml、エタノール5mlに溶解し、室温で5時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン10mlに溶解し、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド149mg(0.88mmol)、トリエチルアミン0.20ml(1.46mmol)を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物の半分を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 24mg(0.043mmol) 収率 6%

MS(ESI, m/z) 558(MH⁺)

H-NMR(DMSO-d₆) 2.51(2H, br), 2.89(2H, br), 3.94(2H, br), 4.11(2H, br), 4.23(4H, br), 5.16(2H, br), 5.80(1H, br), 5.91(1H, br), 7.00-7.62(11H, m) 40

実施例 66 3 - [4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 2 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 8 - イル] プロピオン酸エチルの合成
3 - [4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 2 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 8 - イル] プロピオン酸 10 mg (0 . 018 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解し、2 - クロロ - 1、3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 4 mg (0 . 021 mmol)、トリエチルアミン 0 . 005 ml (0 . 036 mmol) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

10

収量 8 mg (0 . 013 mmol) 収率 72 %

MS (ESI , m / z) 586 (MH +)

H - NMR (DMSO - d6) 1 . 11 (3 H , t) , 2 . 60 (2 H , br) , 2 . 82 (2 H , br) , 3 . 96 (2 H , br) , 4 . 02 (2 H , q) , 4 . 12 (2 H , br) , 4 . 23 (4 H , br) , 5 . 16 (2 H , br) , 5 . 78 (1 H , br) , 5 . 91 (1 H , br) , 7 . 00 - 7 . 62 (11 H , m)

実施例 67 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 8 - (3 - ピロリジン - 4 - イル - 3 - オキソプロピル) - 1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オンの合成

20

実施例 65 工程 2 で得られた粗製物 35 mg をジクロロメタン 2 ml に溶解し、ピロリジン 3 mg (0 . 38 mmol)、2 - クロロ - 1、3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 4 mg (0 . 023 mmol)、トリエチルアミン 0 . 013 ml (0 . 092 mmol) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 6 . 6 mg (0 . 011 mmol)

MS (ESI , m / z) 611 (MH +)

H - NMR (DMSO - d6) 1 . 83 - 1 . 94 (4 H , m) , 2 . 51 (2 H , br) , 2 . 82 (2 H , br) , 3 . 18 - 3 . 33 (4 H , br) , 3 . 97 (2 H , br) , 4 . 18 (2 H , br) , 4 . 23 (2 H , br) , 4 . 40 (2 H , br) , 5 . 16 (2 H , br) , 5 . 79 (1 H , br) , 5 . 83 (1 H , br) , 6 . 98 - 7 . 60 (11 H , m)

30

実施例 68 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 8 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソプロピル) - 1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オンの合成

実施例 65 工程 2 で得られた粗製物 35 mg をジクロロメタン 2 ml に溶解し、モルホリン 3 mg (0 . 38 mmol)、2 - クロロ - 1、3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 4 mg (0 . 023 mmol)、トリエチルアミン 0 . 013 ml (0 . 092 mmol) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

40

収量 2 . 7 mg (0 . 004 mmol)

MS (ESI , m / z) 627 (MH +)

H - NMR (DMSO - d6) 2 . 59 (2 H , br) , 2 . 83 (2 H , br) , 3 . 39 (8 H , br) , 3 . 83 (2 H , br) , 4 . 11 (2 H , br) , 4 . 21 (2 H , br) , 4 . 37 (2 H , br) , 5 . 16 (2 H , br) , 5 . 79 (1 H , br) , 5 . 82 (1 H , br) , 6 . 98 - 7 . 61 (11 H , m)

実施例 69 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 8 - (3 - チオモルホリン - 4 - イル - 3 - オキソプロピル) - 1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2

50

- オンの合成

実施例 65 工程 2 で得られた粗製物 70 mg をジクロロメタン 2 ml に溶解し、チオモルホリン 10 mg (1.03 mmol)、2 - クロロ - 1、3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 12 mg (0.069 mmol)、トリエチルアミン 0.039 ml (0.276 mmol) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 21.5 mg (0.033 mmol)

MS (ESI, m/z) 583 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 2.57 (2H, br), 2.82 (2H, br), 3.63 (4H, br), 3.88 (2H, br), 4.12 (2H, br), 4.24 (2H, br), 4.62 (6H, br), 5.16 (2H, br), 5.78 (1H, br), 5.83 (1H, br), 6.98 - 7.60 (11H, m)

実施例 70 [2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 2, 3, 4, 5 テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 8 - イル)エチル]ホスホン酸ジエチルエステルの合成

工程 1 ((4 - クロロベンゾイル) - (4 - (2 - (ジエトキシホスホリル)ビニル) - 2 - ニトロベンジル)アミノ)酢酸エチルの合成

[(2 - ニトロ - 4 - ブロモベンジル) - (4 - クロロベンゾイル)アミノ]酢酸エチル 580 mg (1.27 mmol)、酢酸パラジウム 28 mg (0.13 mmol)、ジエチルビニルホスホネート 0.23 ml (1.6 mmol)、トリフェニルフォスフィン 233 mg (0.89 mmol)、トリエチルアミン 0.35 ml (2.5 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、100 で 4 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 505 mg (0.94 mmol) 収率 74%

H - NMR (CDCl₃) 1.21 - 1.41 (9H, m), 4.03 - 4.23 (8H, br), 5.01 (2H, br), 6.02 (1H, dd), 7.18 - 7.70 (8H, m)

工程 2 ((4 - クロロベンゾイル) - (4 - (2 - (ジエトキシホスホリル)エチル) - 2 - アミノベンジル)アミノ)酢酸エチルの合成

((4 - クロロベンゾイル) - (4 - (2 - (ジエトキシホスホリル)ビニル) - 2 - ニトロベンジル)アミノ)酢酸エチルの合成 505 mg (0.94 mmol) を酢酸エチル 10 ml に溶解し、10% パラジウム - 炭素 100 mg を加え、水素存在下室温で 5 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を留去して粗製物を得た。

収量 480 mg (0.94 mmol) 収率 100%

工程 3 [2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (1 - ピロリジンカルボニル)ベンジル) - 2, 3, 4, 5 テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 8 - イル)エチル]ホスホン酸ジエチルエステルの合成

((4 - クロロベンゾイル) - (4 - (2 - (ジエトキシホスホリル)エチル) - 2 - アミノベンジル)アミノ)酢酸エチル 240 mg (0.47 mmol)、4 - (1 - ピロリジンカルボニル)ベンズアルデヒド 105 mg (0.52 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、酢酸 0.054 ml (0.94 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 248 mg (1.18 mmol) を加え室温で一晚攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物を 1 規定水酸化ナトリウム 4 ml、エタノール 2 ml に溶解し、室温で 5 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン 10 ml に溶解し、2 - クロロ - 1、3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 95 mg (0.56 mmol)、トリエチルアミン 0.14 ml (0.94 mmol) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得

た。

収量 40 mg (0.051 mmol) 収率 13%

MS (ESI, m/z) 652 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.18 (6H, t), 1.73 - 1.82 (4H, m), 1.96 - 2.09 (2H, m), 2.70 - 2.83 (2H, m), 3.25 (2H, dd), 3.49 (2H, dd), 3.81 - 4.00 (6H, m), 4.31 (2H, br), 5.16 (2H, br), 6.98 - 7.61 (11H, m)

実施例 71-1 [2-(4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-1-(4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンジル)-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル)エチル]ホスホン酸の合成

10

実施例 71-2 [2-(4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-1-(4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンジル)-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル)エチル]ホスホン酸モノエチルエステルの合成

[2-(4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-1-(4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンジル)-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル)エチル]ホスホン酸ジエチルエステル 40 mg (0.051 mmol) をアセトニトリル 10 ml に溶解し、トリメチルシリルプロマイド 0.15 ml を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

実施例 71-1 収量 3.5 mg (0.006 mmol) 収率 12%

20

MS (ESI, m/z) 596 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.73 - 1.82 (4H, m), 1.96 - 2.09 (2H, m), 2.70 - 2.83 (2H, m), 3.25 (2H, dd), 3.49 (2H, dd), 3.81 - 4.00 (2H, m), 4.31 (2H, br), 5.16 (2H, br), 6.98 - 7.61 (11H, m)

実施例 71-2 収量 3.5 mg (0.006 mmol) 収率 12%

MS (ESI, m/z) 624 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.18 (3H, t), 1.73 - 1.82 (4H, m), 1.96 - 2.09 (2H, m), 2.70 - 2.83 (2H, m), 3.25 (2H, dd), 3.49 (2H, dd), 3.81 - 4.00 (4H, m), 4.31 (2H, br), 5.16 (2H, br), 6.98 - 7.61 (11H, m)

30

実施例 72 [2-(4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル)エチル]ホスホン酸ジエチルエステルの合成

((4-クロロベンゾイル)-(4-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)-2-アミノベンジル)アミノ)酢酸エチル 180 mg (0.35 mmol)、4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンズアルデヒド 92 mg (0.46 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、酢酸 0.040 ml (0.7 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 185 mg (0.88 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物を 1 規定水酸化ナトリウム 2 ml、エタノール 4 ml に溶解し、室温で 5 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン 10 ml に溶解し、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド 78 mg (0.46 mmol)、トリエチルアミン 0.15 ml (1.05 mmol) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

40

収量 46 mg (0.071 mmol) 収率 20%

MS (ESI, m/z) 650 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.18 (6H, t), 1.96 - 2.09 (2H, m)

50

), 2.70 - 2.83 (2H, m), 3.81 - 4.00 (6H, m), 4.11 (2H, br), 4.22 (2H, br), 4.22 (2H, br), 5.16 (2H, br), 6.98 - 7.61 (11H, m)

実施例73 [2-(4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル)エチル]ホスホン酸の合成

[2-(4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル)エチル]ホスホン酸ジエチルエステル 40 mg (0.051 mmol) をアセトニトリル 10 ml に溶解し、トリメチルシリルプロマイド 0.15 ml を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 10 mg (0.017 mmol) 収率 33%

MS (ESI, m/z) 594 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.73 - 1.84 (2H, m), 2.68 - 2.84 (2H, m), 3.97 (2H, br), 4.11 (2H, br), 4.23 (2H, br), 4.42 (2H, br), 5.16 (2H, br), 5.79 (1H, br), 5.87 (2H, br), 6.98 - 7.61 (11H, m)

実施例74 4-(4-クロロ-2-フルオロベンゾイル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン トリフルオロ酢酸塩の合成

1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン トリフルオロ酢酸塩 20 mg (0.035 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解し、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド 7 mg (0.042 mmol)、4-クロロ-2-フルオロ安息香酸 8 mg (0.043 mmol) を加え、トリエチルアミン 0.012 ml (0.084 mmol) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 18 mg (0.030 mmol) 収率 84%

MS (ESI, m/z) 493 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.05 - 1.23 (2H, m), 1.59 - 1.75 (2H, m), 1.83 - 2.06 (1H, m), 3.03 - 3.17 (2H, m), 3.78 - 3.91 (2H, m), 4.08 - 4.21 (2H, m), 4.38 (2H, br), 4.61 (2H, br), 7.12 (2H, d), 7.23 - 7.83 (7H, m), 8.16 (2H, d)

実施例75 4-(2,4-ジクロロベンゾイル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン トリフルオロ酢酸塩の合成

1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン トリフルオロ酢酸塩 20 mg (0.035 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解し、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド 7 mg (0.042 mmol)、2,4-ジクロロ安息香酸 8 mg (0.043 mmol) を加え、トリエチルアミン 0.012 ml (0.084 mmol) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 16 mg (0.026 mmol) 収率 73%

MS (ESI, m/z) 509 (MH⁺)

10

20

30

40

50

H - NMR (DMSO - d6) 1.02 - 1.23 (2H, m), 1.58 - 1.72 (2H, m), 1.83 - 2.02 (1H, m), 3.00 - 3.17 (2H, m), 3.78 - 3.93 (2H, m), 4.01 - 4.18 (2H, m), 4.21 (2H, br), 4.58 (2H, br), 7.12 (2H, d), 7.22 - 7.81 (7H, m), 8.16 (2H, d)

実施例76 4 - (4 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ニトリフルオロ酢酸塩 20 mg (0.035 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 7 mg (0.042 mmol)、4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 8 mg (0.043 mmol) を加え、トリエチルアミン 0.012 ml (0.084 mmol) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 16 mg (0.013 mmol) 収率 35%

MS (ESI, m/z) 491 (MH+)

H - NMR (DMSO - d6) 1.02 - 1.23 (2H, m), 1.59 - 1.71 (2H, m), 1.83 - 2.00 (1H, m), 2.98 - 3.17 (2H, m), 3.78 - 3.96 (2H, m), 4.01 - 4.21 (4H, m), 4.56 (2H, br), 6.84 - 7.60 (7H, m), 7.12 (2H, d), 8.15 (2H, d)

実施例77 4 - (4 - クロロ - 2 - メトキシベンゾイル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ニトリフルオロ酢酸塩 20 mg (0.035 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 7 mg (0.042 mmol)、4 - クロロ - 2 - メトキシ安息香酸 8 mg (0.043 mmol) を加え、トリエチルアミン 0.012 ml (0.084 mmol) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 4.9 mg (0.008 mmol) 収率 23%

MS (ESI, m/z) 505 (MH+)

H - NMR (DMSO - d6) 1.05 - 1.23 (2H, m), 1.58 - 1.71 (2H, m), 1.83 - 2.02 (1H, m), 2.99 - 3.17 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.98 - 4.56 (8H, m), 7.11 - 7.60 (9H, m), 8.16 (2H, d)

実施例78 4 - (4 - クロロ - 2 - ニトロベンゾイル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ニトリフルオロ酢酸塩 20 mg (0.035 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 7 mg (0.042 mmol)、4 - クロロ - 2 - ニトロ安息香酸 8 mg (0.043 mmol) を加え、トリエチルアミン 0.012 ml (0.084 mmol) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

10

20

30

40

50

収量 17 mg (0.027 mmol) 収率 77%

MS (ESI, m/z) 520 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.03 - 1.24 (2H, m), 1.58 - 1.78 (2H, m), 1.85 - 2.03 (1H, m), 2.98 - 3.19 (2H, m), 3.78 - 4.37 (6H, m), 4.63 (2H, br), 7.12 (2H, d), 7.19 - 7.62 (4H, m), 7.93 - 8.03 (1H, m), 8.16 (2H, d), 8.36 (1H, d)

実施例 79 4 - (4 - クロロ - 2 - アミノベンゾイル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

4 - (4 - クロロ - 2 - ニトロベンゾイル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジルメチル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩 10 mg (0.016 mmol) をエタノール 5 ml に溶解し、パラジウム - 炭素 10 mg を加え、水素存在下、室温で 5 時間攪拌した。セライト濾過し、溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 1.5 mg (0.002 mmol) 収率 16%

MS (ESI, m/z) 490 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.03 - 1.23 (2H, m), 1.59 - 1.71 (2H, m), 1.83 - 2.06 (1H, m), 2.98 - 3.18 (2H, m), 3.84 (4H, br), 4.08 - 4.21 (2H, m), 4.53 (2H, br), 6.58 (1H, d), 6.79 (1H, br), 7.09 (1H, br), 7.12 (2H, d), 7.23 (1H, br), 7.38 - 7.59 (3H, m), 8.16 (2H, d)

実施例 80 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 4 - (4 - アミノベンゾイル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 一塩 酸塩の合成

(2 - ニトロベンジル) アミノ酢酸エチル 2.0 g (8.47 mmol) をジクロロメタン 20 ml に溶解し、ジ - t - ブチルジカルボネート 2.7 g (12.6 mmol)、トリエチルアミン 2.4 ml (16.9 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物に 10% パラジウム - 炭素 200 mg を加え、水素存在下室温で 5 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を留去して得られた粗製物をジクロロメタン 20 ml に溶解し、4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンズアルデヒド 670 mg (3.29 mmol)、酢酸 0.29 ml (5.1 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 1.3 g (6.3 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物を 1 規定水酸化ナトリウム 2 ml、エタノール 4 ml に溶解し、室温で 5 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン 10 ml に溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 78 mg (3.29 mmol)、トリエチルアミン 0.71 ml (5.1 mmol) を加え、一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物を 4 規定塩酸ジオキサン溶液 5 ml に溶解し、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を留去して表題化合物の粗製物を得た。

収量 60 mg

工程 2 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 4 - (4 - アミノベンゾイル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1,

10

20

30

40

50

4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン 一塩酸塩 8 m g (0 . 0 2 1 m m o l) をジクロロメタン 2 m l に溶解し、2 - クロロ - 1 , 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 4 m g (0 . 0 2 5 m m o l) 、 4 - アミノ安息香酸 3 m g (0 . 0 2 5 m m o l) を加え、トリエチルアミン 0 . 0 0 6 m l (0 . 0 4 2 m m o l) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 3 m g (0 . 0 0 5 m m o l) 収率 2 5 %

MS (ESI , m / z) 4 6 7 (MH +)

H - NMR (DMSO - d 6) 3 . 8 8 (2 H , br) , 4 . 1 1 (2 H , br) , 4 . 2 2 (2 H , br) , 4 . 4 4 (2 H , br) , 5 . 1 3 (2 H , br) , 5 . 8 1 (1 H , br) , 5 . 9 2 (1 H , br) , 7 . 1 8 - 7 . 6 3 (1 2 H , m)

実施例 8 1 1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 4 - (4 - メチルアミノベンゾイル) - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン 一塩酸塩 8 m g (0 . 0 2 1 m m o l) をジクロロメタン 2 m l に溶解し、2 - クロロ - 1 , 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 4 m g (0 . 0 2 5 m m o l) 、 4 - メチルアミノ安息香酸 4 m g (0 . 0 2 5 m m o l) を加え、トリエチルアミン 0 . 0 0 6 m l (0 . 0 4 2 m m o l) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 3 . 4 m g (0 . 0 0 6 m m o l) 収率 2 9 %

MS (ESI , m / z) 4 8 1 (MH +)

H - NMR (DMSO - d 6) 3 . 5 8 (3 H , s) , 4 . 1 1 (2 H , br) , 4 . 2 2 (2 H , br) , 4 . 6 2 (2 H , br) , 5 . 1 3 (2 H , br) , 5 . 7 9 (1 H , br) , 5 . 9 1 (1 H , br) , 7 . 2 2 - 7 . 5 8 (1 2 H , m) , 8 . 2 3 (1 H , br)

実施例 8 2 1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 4 - (1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イルカルボニル) - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン 一塩酸塩 8 m g (0 . 0 2 1 m m o l) をジクロロメタン 2 m l に溶解し、2 - クロロ - 1 , 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 4 m g (0 . 0 2 5 m m o l) 、 ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸 4 m g (0 . 0 2 5 m m o l) を加え、トリエチルアミン 0 . 0 0 6 m l (0 . 0 4 2 m m o l) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。一晚攪拌した。

収量 5 . 3 m g (0 . 0 0 9 m m o l) 収率 3 6 %

MS (ESI , m / z) 4 9 2 (MH +)

H - NMR (DMSO - d 6) 3 . 9 8 (2 H , br) , 4 . 1 2 (2 H , br) , 4 . 2 4 (2 H , br) , 4 . 5 8 (2 H , br) , 5 . 1 4 (2 H , br) , 5 . 7 9 (1 H , br) , 5 . 9 1 (1 H , br) , 7 . 2 2 - 8 . 0 0 (1 1 H , m) , 9 . 2 7 (1 H , s)

実施例 8 3 1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 4 - (3 - アミノベンゾイル) - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン 一塩酸塩 2 4

10

20

30

40

50

mg (0.063 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解し、2 - クロロ - 1、3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 12 mg (0.075 mmol)、3 - アミノ安息香酸 12 mg (0.075 mmol) を加え、トリエチルアミン 0.018 ml (0.146 mmol) を加え、一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 20 mg (0.034 mmol) 収率 55 %

MS (ESI, m/z) 467 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 3.88 (2H, br), 4.11 (2H, br), 4.22 (2H, br), 4.44 (2H, br), 5.13 (2H, br), 5.81 (1H, br), 5.92 (1H, br), 7.22 - 7.63 (12H, m) 10

実施例 84 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 4 - (3 - アミノメチルベンゾイル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン 一塩酸塩 16 mg (0.042 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解し、2 - クロロ - 1、3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 8 mg (0.050 mmol)、3 - t - プトキシカルボニルアミノメチル安息香酸 10 mg (0.050 mmol) を加え、トリエチルアミン 0.012 ml (0.084 mmol) を加え、一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物に 4 規定塩酸ジオキサソール溶液 5 ml を加え、室温で 2 時間撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。 20

収量 8.2 mg (0.014 mmol) 収率 33 %

MS (ESI, m/z) 481 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 3.98 (2H, br), 4.12 (4H, br), 4.24 (2H, br), 4.44 (2H, br), 5.16 (2H, br), 5.80 (1H, br), 5.92 (1H, br), 7.18 - 7.63 (12H, m), 8.18 (2H, br) 30

実施例 85 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 4 - (4 - アミノメチルベンゾイル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン 一塩酸塩 16 mg (0.042 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解し、2 - クロロ - 1、3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 8 mg (0.050 mmol)、4 - t - プトキシカルボニルアミノメチル安息香酸 10 mg (0.050 mmol) を加え、トリエチルアミン 0.012 ml (0.084 mmol) を加え、一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物に 4 規定塩酸ジオキサソール溶液 5 ml を加え、室温で 2 時間撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。 40

収量 8.2 mg (0.014 mmol) 収率 33 %

MS (ESI, m/z) 481 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 3.91 (2H, br), 4.12 (4H, br), 4.24 (2H, br), 4.41 (2H, br), 5.16 (2H, br), 5.80 (1H, br), 5.92 (1H, br), 7.18 - 7.63 (12H, m), 8.21 (2H, br)

実施例 86 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベ 50

ンジル] - 4 - (1H - インドール - 5 - イルカルボニル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成
 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ー塩酸塩 8 mg (0.021 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 4 mg (0.025 mmol)、5 - インドールカルボン酸 5 mg (0.025 mmol) を加え、トリエチルアミン 0.006 ml (0.042 mmol) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 6.2 mg (0.011 mmol) 収率 52%

MS (ESI, m/z) 491 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 4.05 (2H, br), 4.13 (2H, br), 4.24 (2H, br), 4.47 (2H, br), 5.13 (2H, br), 5.80 (1H, br), 5.92 (1H, br), 7.18 - 7.63 (12H, m)

実施例 87 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 4 - (1H - インドール - 6 - イルカルボニル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ー塩酸塩 8 mg (0.021 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 4 mg (0.025 mmol)、6 - インドールカルボン酸 5 mg (0.025 mmol) を加え、トリエチルアミン 0.006 ml (0.042 mmol) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 5.5 mg (0.011 mmol) 収率 52%

MS (ESI, m/z) 491 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 3.98 (2H, br), 4.12 (2H, br), 4.24 (2H, br), 4.47 (2H, br), 5.13 (2H, br), 5.80 (1H, br), 5.92 (1H, br), 7.08 - 7.88 (12H, m)

実施例 88 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 4 - (3 - アミノ - 4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ー塩酸塩 8 mg (0.021 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 4 mg (0.025 mmol)、3 - アミノ - 4 - クロロ安息香酸 5 mg (0.025 mmol) を加え、トリエチルアミン 0.006 ml (0.042 mmol) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 4.3 mg (0.007 mmol) 収率 33%

MS (ESI, m/z) 501 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 3.93 (2H, br), 4.12 (2H, br), 4.24 (2H, br), 4.48 (2H, br), 5.12 (2H, br), 5.80 (1H, br), 5.91 (1H, br), 7.21 - 7.83 (13H, m)

実施例 89 3 - [4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (1 - (1 - アセトイミドイル) - 4 - ピペリジルオキシ) ベンジル) - 2, 3, 4, 5テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 8 - イル] プロピオン酸エチル ートリフルオロ酢酸塩の合成

3 - [4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (1 - (1 - アセトイミドイル) - 4 - ピペリジルオキシ) ベンジル) - 2, 3, 4, 5テトラヒドロ - 1H - ベ

10

20

30

40

50

ンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル]プロピオン酸 ートリフルオロ酢酸塩 7 mg (0.010 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解し、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド 4 mg (0.025 mmol)、エタノール 5 mg (0.025 mmol) を加え、トリエチルアミン 0.006 ml (0.042 mmol) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 3.4 mg (0.005 mmol) 収率 50%

MS (ESI, m/z) 631 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.13 (3H, t), 1.58 - 1.78 (2H, m), 1.87 - 2.04 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.57 - 2.66 (2H, m), 2.80 - 2.93 (2H, m), 3.68 (2H, br), 3.78 - 4.04 (4H, m), 4.19 - 4.37 (2H, m), 4.56 - 4.63 (1H, m), 5.03 (2H, br), 6.87 (2H, d), 7.03 - 7.60 (10H, m)

実施例 90 8-ヒドロキシプロピル-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-4-(4-クロロベンゾイル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン の合成

3-[4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル]プロピオン酸 160 mg (0.297 mmol) を THF 10 ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 0.062 ml (0.045 mmol)、クロロギ酸エチル 0.033 ml (0.34 mmol) を加え、30 分間攪拌後、氷をひとかけら加え、水素化ホウ素ナトリウムを 24 mg (0.6 mmol) を加え、室温に戻して一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 19 mg (0.035 mmol) 収率 11%

MS (ESI, m/z) 544 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.64 (2H, br), 2.60 (2H, br), 3.35 (2H, br), 3.83 (2H, br), 4.11 (2H, br), 4.23 (2H, br), 4.40 (2H, br), 5.16 (2H, br), 5.80 (1H, br), 5.92 (1H, br), 6.98 - 7.63 (11H, m)

実施例 91 8-ジメチルアミノプロピル-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-4-(4-クロロベンゾイル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 8-メタンスルホニルオキシプロピル-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-4-(4-クロロベンゾイル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンの合成

8-ヒドロキシプロピル-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-4-(4-クロロベンゾイル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン 150 mg (0.27 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 0.056 ml (0.41 mmol)、メタンスルホニルクロライド 0.026 ml (0.33 mmol) を加え、2 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。

工程 2 8-ジメチルアミノプロピル-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-4-(4-クロロベンゾイル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成
工程 1 で得られた粗製物の 3 分の 1 をアセトニトリル 5 ml に溶解し、炭酸カリウム 25 mg (0.18 mmol)、1 mol/l ジメチルアミン 0.007 ml (0.014 mmol) を加え、60 で一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 6 mg (0.009 mmol) 収率 10%

MS (ESI, m/z) 571 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.84 (2H, br), 2.60 (2H, br), 2.74 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.01 (2H, br), 3.87 (2H, br), 4.11 (2H, br), 4.23 (2H, br), 4.40 (2H, br), 5.17 (2H, br), 5.80 (1H, br), 5.92 (1H, br), 7.02 - 7.63 (11H, m)

実施例 92 8-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-4-(4-クロロベンゾイル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成 10

8-ヒドロキシプロピル-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-4-(4-クロロベンゾイル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン 40 mg (0.09 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 0.019 ml (0.135 mmol)、メタンスルホニルクロライド 0.01 ml (0.11 mmol) を加え、2時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をアセトニトリル 5 ml に溶解し、炭酸カリウム 25 mg (0.18 mmol)、ピロリジン 0.011 ml (0.14 mmol) を加え、60 で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。 20

収量 4 mg (0.059 mmol) 収率 6%

MS (ESI, m/z) 597 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.78 - 2.01 (6H, m), 2.63 (2H, br), 2.84 - 3.07 (6H, m), 3.87 (2H, br), 4.12 (2H, br), 4.24 (2H, br), 4.41 (2H, br), 5.14 (2H, br), 5.81 (1H, br), 5.92 (1H, br), 7.00 - 7.63 (11H, m)

実施例 93 8-(3-ペリジン-1-イル-プロピル)-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-4-(4-クロロベンゾイル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成 30

実施例 91 工程 1 で得られた粗製物の 3分の1 をアセトニトリル 5 ml に溶解し、炭酸カリウム 25 mg (0.18 mmol)、ペリジン 0.01 ml (0.011 mmol) を加え、60 で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 4 mg (0.006 mmol) 収率 7%

MS (ESI, m/z) 611 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.78 - 2.01 (8H, m), 2.61 (2H, br), 2.71 - 3.01 (6H, m), 3.87 (2H, br), 4.12 (2H, br), 4.24 (2H, br), 4.42 (2H, br), 5.17 (2H, br), 5.81 (1H, br), 5.92 (1H, br), 7.00 - 7.63 (11H, m) 40

実施例 94 8-(3-モルホリン-1-イル-プロピル)-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-4-(4-クロロベンゾイル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

実施例 91 工程 1 で得られた粗製物の 3分の1 をアセトニトリル 5 ml に溶解し、炭酸カリウム 25 mg (0.18 mmol)、モルホリン 0.01 ml (0.011 mmol) を加え、60 で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 4 mg (0.006 mmol) 収率 7%

MS (ESI, m/z) 611 (MH⁺) 50

H - NMR (DMSO - d₆) 1.88 (2H, br), 2.61 (2H, br), 3.03 (6H, m), 3.61 (2H, br), 3.95 (4H, br), 4.12 (2H, br), 4.23 (2H, br), 4.42 (2H, br), 5.14 (2H, br), 5.81 (1H, br), 5.92 (1H, br), 7.02 - 7.63 (11H, m)

実施例 95 8 - ヒドロキシメチル - 1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成
4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (1 - ピロリジンカルボニル) ベンジル] - 2 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 8 - カルボン酸 280 mg (0.53 mmol) を THF 5 ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 0.12 ml (0.80 mmol)、クロロギ酸エチル 0.06 ml (0.63 mmol) を加え、30 分間攪拌後、氷をひとつかけら加え、水素化ホウ素ナトリウムを 40 mg (1.1 mmol) を加え、室温に戻して一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

10

収量 7 mg (0.013 mmol) 収率 2 %

MS (ESI, m/z) 516 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 3.83 (2H, br), 4.13 (2H, br), 4.24 (2H, br), 4.42 (2H, br), 4.49 (2H, br), 5.11 (2H, br), 5.81 (1H, br), 5.92 (1H, br), 7.05 - 7.63 (11H, m)

20

実施例 96 8 - ジメチルアミノメチル - 1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 8 - ヒドロキシメチル - 1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オンの合成
4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (1 - ピロリジンカルボニル) ベンジル] - 2 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 8 - カルボン酸 650 mg (1.22 mmol) を THF 50 ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 0.42 ml (2.4 mmol)、クロロギ酸エチル 0.15 ml (0.63 mmol) を加え、30 分間攪拌後、氷をひとつかけら加え、水素化ホウ素ナトリウムを 92 mg (1.1 mmol) を加え、室温に戻して一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒として表題化合物の粗製物を得た。

30

収量 450 mg (0.87 mmol)

工程 2 8 - メタンスルホニルオキシメチル - 1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オンの合成

8 - ヒドロキシメチル - 1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン 450 mg (0.87 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 0.18 ml (1.31 mmol)、メタンスルホニルクロライド 0.081 ml (1.05 mmol) を加え、2 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。

40

工程 3 8 - ジメチルアミノメチル - 1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成
工程 2 で得られた粗製物の 7 分の 1 をアセトニトリル 5 ml に溶解し、炭酸カリウム 50 mg (0.36 mmol)、1 mol / l ジメチルアミン 0.14 ml (0.14 mmol)

50

1) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 5.7 mg (0.0087 mmol) 収率 5%

MS (ESI, m/z) 543 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 2.48 (3H, s), 2.49 (3H, br), 3.83 (2H, br), 4.13 (2H, br), 4.24 (2H, br), 4.27 (2H, br), 4.45 (2H, br), 5.15 (2H, br), 5.81 (1H, br), 5.92 (1H, br), 7.18 - 7.63 (11H, m)

実施例 97 8 - ピロリジン - 1 - イル - メチル - 1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

10

実施例 96 工程 2 で得られた粗製物の 7 分の 1 をアセトニトリル 5 ml に溶解し、炭酸カリウム 50 mg (0.36 mmol)、ピロリジン 0.011 ml (0.14 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 25 mg (0.037 mmol) 収率 21%

MS (ESI, m/z) 569 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.82 (2H, br), 2.03 (2H, br), 3.04 (2H, br), 3.23 (2H, br), 3.87 (2H, br), 4.11 (2H, br), 4.23 (2H, br), 4.26 (2H, br), 4.42 (2H, br), 5.17 (2H, br), 5.81 (1H, br), 5.92 (1H, br), 7.21 - 7.66 (11H, m)

20

実施例 98 8 - ピペリジン - 1 - イル - メチル - 1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

実施例 96 工程 2 で得られた粗製物の 7 分の 1 をアセトニトリル 5 ml に溶解し、炭酸カリウム 50 mg (0.36 mmol)、ピペリジン 0.1 ml (0.11 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

30

収量 27 mg (0.039 mmol) 収率 22%

MS (ESI, m/z) 583 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.53 - 1.81 (4H, br), 3.00 (4H, br), 3.21 (2H, br), 3.87 (2H, br), 4.10 (2H, br), 4.23 (2H, br), 4.26 (2H, br), 4.44 (2H, br), 5.17 (2H, br), 5.81 (1H, br), 5.92 (1H, br), 7.21 - 7.69 (11H, m)

実施例 99 8 - ピペラジン - 1 - イル - メチル - 1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

40

実施例 96 工程 2 で得られた粗製物の 7 分の 1 をアセトニトリル 5 ml に溶解し、炭酸カリウム 50 mg (0.36 mmol)、モルホリン 0.1 ml (0.11 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 16 mg (0.023 mmol) 収率 13%

MS (ESI, m/z) 585 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 2.73 (2H, br), 3.16 (2H, br), 3.81 (2H, br), 4.11 (2H, br), 4.24 (2H, br), 4.40 (

50

2 H, br), 4.44 (2 H, br), 5.17 (2 H, br), 5.81 (1 H, br), 5.92 (1 H, br), 7.17 - 7.61 (11 H, m)

実施例 100 8 - (3 - ピペラジン - 1 - イル - メチル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

実施例 96 工程 2 で得られた粗製物の 7 分の 2 をアセトニトリル 5 ml に溶解し、炭酸カリウム 50 mg (0.36 mmol)、tert - ブチルピペラジンカルボキシレート 22 mg (0.11 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を 4 規定塩酸ジオキサソール溶液 5 ml に溶解し、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 36 mg (0.043 mmol) 収率 12%

MS (ESI, m/z) 584 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d6) 2.77 (4 H, br), 3.16 (4 H, br), 3.82 (2 H, br), 4.11 (2 H, br), 4.24 (2 H, br), 4.43 (2 H, br), 5.18 (2 H, br), 5.80 (1 H, br), 5.91 (1 H, br), 7.18 - 7.61 (11 H, m), 8.82 (1 H, br)

実施例 101 8 - [(4 - メチル - 1 - ピペラジンニル)メチル] - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

8 - (3 - ピペラジン - 1 - イル - メチル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩 10 mg (0.014 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、パラホルムアルデヒド 5 mg、酢酸 0.005 ml (0.09 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 24 mg (0.12 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 3 mg (0.004 mmol) 収率 26%

MS (ESI, m/z) 598 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d6) 2.32 (2 H, br), 2.77 (3 H, s), 2.88 (2 H, br), 3.38 (2 H, br), 3.60 (2 H, br), 3.88 (2 H, br), 4.12 (2 H, br), 4.24 (2 H, br), 4.43 (2 H, br), 5.17 (2 H, br), 5.82 (1 H, br), 5.91 (1 H, br), 7.18 - 7.61 (11 H, m)

実施例 102 8 - [(4 - イソプロピル - 1 - ピペラジンニル)メチル] - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

8 - (3 - ピペラジン - 1 - イル - メチル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩 10 mg (0.014 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、アセトン 0.01 ml、酢酸 0.005 ml (0.09 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 24 mg (0.12 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 3 mg (0.003 mmol) 収率 25%

MS (ESI, m/z) 626 (MH⁺)

10

20

30

40

50

H - NMR (DMSO - d6) 1.21 (3H, s), 1.23 (3H, s), 2.32 (2H, br), 2.88 (5H, br), 3.37 (2H, br), 3.60 (2H, br), 3.88 (2H, br), 4.12 (2H, br), 4.24 (2H, br), 4.43 (2H, br), 5.17 (2H, br), 5.82 (1H, br), 5.91 (1H, br), 7.18 - 7.51 (11H, m)

実施例 104 4 - [(5 - クロロ - 2 - ピリジニル)カルボニル] - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成
工程 1 5 - クロロピリジン - 2 - カルボン酸エチルの合成

2, 5 - ジクロロピリジン 1.2 g (8.2 mmol) をアセトニトリル 50 ml に溶解し、ヨウ化ナトリウム 1.46 g (9.7 mmol)、アセチルクロライド 0.7 ml (9.7 mmol) を加え、50 で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物を DMF 15 ml に溶解し、酢酸パラジウム 182 mg (0.8 mmol)、トリフェニルフォスフィン 147 mg (0.56 mmol)、エタノール 2.3 ml (40 mmol)、トリエチルアミン 1.3 ml (9.7 mmol) を加え、一酸化炭素存在下、70 で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 250 mg (1.35 mmol) 収率 16%

H - NMR (CDCl3) 1.44 (3H, t), 4.47 (2H, d), 7.82 (1H, dd), 8.09 (1H, d), 8.69 (1H, d)

工程 2 5 - クロロピリジン - 2 - カルボン酸 塩酸塩の合成

5 - クロロピリジン - 2 - カルボン酸エチル 250 mg (1.35 mmol) を 6 規定塩酸に溶解し、70 で 2 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を得た。

工程 3 4 - [(5 - クロロ - 2 - ピリジニル)カルボニル] - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 一塩酸塩 20 mg (0.058 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 12 mg (0.069 mmol)、5 - クロロピリジン - 2 - カルボン酸 塩酸塩 12 mg (0.069 mmol) を加え、トリエチルアミン 0.024 ml (0.174 mmol) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 4.3 mg (0.007 mmol) 収率 10%

MS (ESI, m/z) 487 (MH+)

H - NMR (DMSO - d6) 4.02 (2H, br), 4.13 (2H, br), 4.24 (2H, br), 4.47 (2H, d), 5.13 (2H, d), 5.80 (1H, br), 5.92 (1H, br), 7.18 - 7.56 (7H, m), 7.76 (1H, dd), 8.11 (1H, dd), 8.63 (1H, dd)

実施例 105 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (N, N - ジメチルアミジノ)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (シアノベンジル)] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オンの合成

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 230 mg (0.77 mmol) を DMF 5 ml に溶解し、水素化ナトリウム 37 mg (0.92 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、4 - シアノベンジルプロマイド 196 mg (1.00 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

10

20

30

40

50

収量 250 mg (0.60 mmol) 収率 78%

工程2 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (エトキシ(イミノ)メチル)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ー 塩酸塩の合成

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (シアノベンジル)] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 250 mg (0.60 mmol) を4規定塩酸ジオキサン溶液5 ml、エタノール1 mlに溶解し、室温で2日間撹拌した。溶媒を留去して粗製物を得た。

工程3 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (N, N - ジメチルアミジノ)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ー トリフルオロ酢酸塩の合成 10

工程2で得られた粗製物の5分の1をエタノール1 mlに溶解し、ジメチルアミン0.010 mlを加え一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 3.6 mg (0.006 mmol) 収率 5%

MS (ESI, m/z) 461 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 2.92 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.92 (2H, br), 4.47 (2H, br), 5.20 (2H, br), 7.16 - 7.63 (11H, m), 8.83 (1H, br), 9.22 (1H, br)

実施例 106 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (イミノ(1 - ピロリジニル)メチル)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ー トリフルオロ酢酸塩の合成 20

実施例 105 工程2で得られた粗製物の5分の1をエタノール1 mlに溶解し、ピロリジン0.010 mlを加え一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 8.2 mg (0.014 mmol) 収率 11%

MS (ESI, m/z) 487 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 1.83 (2H, dd), 2.00 (2H, dd), 3.31 (2H, dd), 3.48 (2H, dd), 3.92 (2H, br), 4.47 (2H, br), 5.18 (2H, br), 7.16 - 7.63 (11H, m), 8.72 (1H, br), 9.18 (1H, br) 30

実施例 107 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル(イミノ)メチル)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ー トリフルオロ酢酸塩の合成

実施例 105 工程2で得られた粗製物の5分の1をエタノール1 mlに溶解し、ピロリン0.010 mlを加え一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 6.2 mg (0.010 mmol) 収率 9%

MS (ESI, m/z) 485 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 3.92 (2H, br), 4.12 (2H, br), 4.33 (2H, br), 4.47 (2H, br), 5.19 (2H, br), 5.88 (1H, br), 6.03 (2H, br), 7.16 - 7.62 (11H, m), 8.90 (1H, br), 9.42 (1H, br) 40

実施例 108 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (イミノ(1 - ピペリジニル)メチル)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ー トリフルオロ酢酸塩の合成

実施例 105 工程2で得られた粗製物の5分の1をエタノール1 mlに溶解し、ピペリジン0.010 mlを加え一晚撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 10.7 mg (0.017 mmol) 収率 14%

MS (ESI, m/z) 501 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.51 (2H, br), 1.63 (2H, br), 1.69 (2H, br), 3.22 (2H, br), 3.67 (2H, br), 3.91 (2H, br), 4.47 (2H, br), 5.18 (2H, br), 7.08 - 7.62 (11H, m), 9.03 (1H, br), 9.29 (1H, br)

実施例 109 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(イミノ(4-モルホリニル)メチル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン トリフルオロ酢酸塩の合成

実施例 105 工程2で得られた粗製物の5分の1をエタノール1mlに溶解し、モルホリン0.010mlを加え一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。 10

収量 8.5mg (0.014mmol) 収率 11%

MS (ESI, m/z) 503 (MH⁺)

実施例 110 8-アミノ-4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン トリフルオロ酢酸塩の合成

4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-カルボン酸46mg (0.10mmol)をt-ブチルアルコール5mlに溶解し、ジフェニルホスホリルアジド29mg (0.11mmol)、トリエチルアミン0.028ml (0.15mmol)を加え70℃で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒として得られた粗製物を4規定塩酸ジオキサソール溶液5mlに溶解し、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。 20

収量 15mg (0.024mmol) 収率 24%

MS (ESI, m/z) 501 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 3.98 (2H, br), 4.15 (2H, br), 4.25 (2H, br), 4.41 (2H, br), 5.03 (2H, br), 5.80 (1H, br), 5.92 (1H, br), 7.08 - 7.62 (11H, m)

実施例 111 8-アミノプロピル-4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン トリフルオロ酢酸塩の合成 30

8-ヒドロキシプロピル-4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン120mg (0.22mmol)をジクロロメタン10mlに溶解し、トリフェニルホスフィン232mg (0.88mmol)、フタルイミド129mg (0.88mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート382mg (0.88mmol)を加え室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒として得られた粗製物をヒドラジン0.1ml、エタノール5mlに溶解し、70℃で2時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。 40

収量 23mg (0.035mmol) 収率 16%

MS (ESI, m/z) 543 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.82 (2H, br), 2.66 (2H, br), 3.86 (2H, br), 4.12 (2H, br), 4.23 (2H, br), 4.41 (2H, br), 5.16 (2H, br), 5.80 (1H, br), 5.91 (1H, br), 6.98 - 7.86 (11H, m)

実施例 112 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-8-[3-オキソ-3-(1-ピペリジニル)プロピル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2 50

- オン の合成

3 - [4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 2 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 8 - イル] プロピオン酸 10 mg (0 . 018 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解し、ピペリジン 0 . 010 ml、2 - クロロ - 1、3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 4 mg (0 . 022 mmol)、トリエチルアミン 0 . 009 ml (0 . 066 mmol) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 2 . 0 mg (0 . 0032 mmol) 収率 20 %

MS (ESI , m / z) 625 (MH +)

H - NMR (DMSO - d6) 1 . 41 (4 H , br) , 1 . 57 (2 H , br) , 2 . 58 (2 H , br) , 2 . 61 (4 H , br) , 3 . 31 (2 H , br) , 3 . 37 (2 H , br) , 3 . 84 (2 H , br) , 4 . 11 (2 H , br) , 4 . 23 (2 H , br) , 4 . 41 (2 H , br) , 5 . 16 (2 H , br) , 5 . 79 (1 H , br) , 5 . 91 (1 H , br) , 6 . 98 - 7 . 60 (11 H , m)

実施例 113 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 8 - [3 - オキソ - 3 - (1 - ピペラジニル) プロピル] - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

3 - [4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 2 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 8 - イル] プロピオン酸 60 mg (0 . 108 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解し、t - ブチルピペラジニルカルボキシレート 13 mg (0 . 132 mmol)、2 - クロロ - 1、3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 24 mg (0 . 132 mmol)、トリエチルアミン 0 . 056 ml (0 . 264 mmol) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を 4 規定塩酸ジオキサ 5 ml に溶解し、2 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 26 mg (0 . 036 mmol) 収率 33 %

MS (ESI , m / z) 625 (MH +)

H - NMR (DMSO - d6) 2 . 64 (2 H , br) , 2 . 82 (2 H , br) , 3 . 03 (4 H , br) , 3 . 97 (2 H , br) , 4 . 12 (2 H , br) , 4 . 24 (2 H , br) , 4 . 38 (2 H , br) , 5 . 13 (2 H , br) , 5 . 80 (1 H , br) , 5 . 91 (1 H , br) , 6 . 98 - 7 . 66 (11 H , m) , 8 . 88 (2 H , br)

実施例 114 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 8 - [3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 3 - オキソプロピル] - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 8 - [3 - オキソ - 3 - (1 - ピペラジニル) プロピル] - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩 10 mg (0 . 014 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解し、パラホルムアルデヒド 5 mg、酢酸 0 . 005 ml (0 . 09 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 24 mg (0 . 12 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 1 . 2 mg (0 . 0016 mmol) 収率 11 %

MS (ESI , m / z) 641 (MH +)

H - NMR (DMSO - d6) 2 . 61 (2 H , br) , 2 . 79 (2 H , br) , 3

10

20

30

40

50

. 23 - 3.60 (8H, br), 3.88 (2H, br), 4.18 (2H, br),
4.23 (2H, br), 4.40 (2H, br), 5.16 (2H, br), 5.79
(1H, br), 5.91 (1H, br), 6.98 - 7.60 (11H, m)

実施例 115 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 8 - [3 - (4 - イソプロピル - 1 - ピペラジニル) - 3 - オキソプロピル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 8 - [3 - オキソ - 3 - (1 - ピペラジニル)プロピル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩 10 mg (0.014 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解し、アセトン 5 mg、酢酸 0.005 ml (0.09 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 24 mg (0.12 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 5.1 mg (0.065 mmol) 収率 47%

MS (ESI, m/z) 668 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 1.20 (3H, s), 1.23 (3H, s), 2.62 (2H, br), 2.82 (5H, br), 3.21 - 3.67 (6H, br), 3.97 (2H, br), 4.14 (2H, br), 4.23 (2H, br), 4.43 (2H, br), 5.16 (2H, br), 5.79 (1H, br), 5.91 (1H, br), 6.98 - 7.61 (11H, m)

実施例 116 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 7 - (ジメチルアミノ) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 (5 - フルオロ - 2 - ニトロベンジル)アミノ酢酸エチル 5 - フルオロ - 2 - ニトロベンジルアルコール 1.8 g (10.7 mmol) をジクロロメタン 20 ml に溶解し、メタンスルホニルクロライド 0.99 ml (12.8 mmol)、トリエチルアミン 2.2 ml (16.1 mmol) を加え室温で 2 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をエタノール 20 ml に溶解し、グリシンエチルエステル塩酸塩 1.79 g (12.8 mmol)、炭酸水素ナトリウム 1.35 g (16.1 mmol) を加え、70 で 6 時間攪拌した。溶媒を留去後、酢酸エチルにて抽出した。1 規定塩酸にて洗浄し、得られた水層を 1 規定水酸化ナトリウムにより塩基性にした後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物を得た。

収量 1.05 g (3.95 mmol) 収率 37%

工程 2 [(5 - フルオロ - 2 - ニトロベンジル) - (4 - クロロベンゾイル)アミノ]酢酸エチルの合成

(5 - フルオロ - 2 - ニトロベンジル)アミノ酢酸エチル 1.15 g (3.95 mmol) をジクロロメタン 20 ml に溶解し、氷冷下、4 - クロロベンゾイルクロライド 0.61 ml (4.7 mmol)、トリエチルアミン 0.82 ml (5.9 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、粗製物を得た。

工程 3 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 7 - (ジメチルアミノ) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

[(5 - フルオロ - 2 - ニトロベンジル) - (4 - クロロベンゾイル)アミノ]酢酸エチル 210 mg (0.53 mmol) をエタノール 5 ml に溶解し、ジメチルアミン 2.0 MTHF 溶液 0.5 ml (1.06 mmol)、トリエチルアミン 0.22 ml (1.5

9 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物を酢酸エチル 10 ml に溶解し、10% パラジウム炭素 210 mg を加え、水素存在下、室温で 4 時間攪拌した。セライト濾過後、溶媒を留去し、得られた粗製物をジクロロメタン 5 ml に溶解し、4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンズアルデヒド 107 mg (0.53 mmol)、酢酸 0.06 ml (1.06 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 280 mg (1.3 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物を 1 規定水酸化ナトリウム 5 ml、エタノール 5 ml に溶解し、室温で 5 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン 5 ml に溶解し、2 - クロロ - 1、

10

3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 90 mg (0.53 mmol)、トリエチルアミン 0.22 ml (1.6 mmol) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 5 mg (0.0078 mmol) 収率 1%

MS (ESI, m/z) 529 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 2.90 (6H, br), 3.83 (2H, br), 4.13 (2H, br), 4.24 (2H, br), 4.41 (2H, br), 5.03 (2H, br), 5.80 (1H, br), 5.91 (1H, br), 7.21 - 7.62 (11H, m)

実施例 117 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 7 - メチル - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

20

工程 1 (5 - メチル - 2 - ニトロベンジル) アミノ酢酸エチル

5 - メチル - 2 - ニトロベンジルクロライド 5.0 g (27 mmol) をエタノール 100 ml に溶解し、グリシンエチルエステル塩酸塩 7.5 g (54 mmol)、炭酸水素ナトリウム 6.8 g (81 mmol) を加え、70 で 6 時間攪拌した。溶媒を留去後、酢酸エチルにて抽出した。1 規定塩酸にて洗浄し、得られた水層を 1 規定水酸化ナトリウムにより塩基性にした後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物を得た。

収量 5.5 g (21.9 mmol) 収率 81%

30

工程 2 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 7 - メチル - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

(5 - メチル - 2 - ニトロベンジル) アミノ酢酸エチル 5.5 g (21.9 mmol) をジクロロメタン 100 ml に溶解し、氷冷下、4 - クロロベンゾイルクロライド 3.2 ml (25 mmol)、トリエチルアミン 4.0 ml (5.9 mmol) を加え、氷冷下、2 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、粗製物を得た。得られた粗製物を酢酸エチル 50 ml に溶解し、10% パラジウム炭素 550 mg を加え、水素存在下、室温で 4 時間攪拌した。セライト濾過後、溶媒を留去し、得られた粗製物 620 mg (1.7 mmol) をジクロロメタン 20 ml に溶解し、4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンズアルデヒド 415 mg (2.1 mmol)、酢酸 0.19 ml (3.4 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 900 mg (4.3 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物を 1 規定水酸化ナトリウム 5 ml、エタノール 5 ml に溶解し、室温で 5 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン 5 ml に溶解し、2 - クロロ - 1、3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 390 mg (2.0 mmol)、トリエチルアミン 0.47 ml (3.4 mmol) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

40

収量 70 mg (0.14 mmol) 収率 0.6%

50

MS (ESI, m/z) 500 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 2.23 (3H, br), 3.84 (2H, br), 4.12 (2H, br), 4.23 (2H, br), 4.41 (2H, br), 5.12 (2H, br), 5.80 (1H, br), 5.91 (1H, br), 7.21 - 7.62 (11H, m)

実施例 118 6-クロロ-4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン の合成

[(2-アミノ-6-クロロベンジル)-(4-クロロベンゾイル)アミノ]酢酸エチル 140 mg (0.37 mmol)、4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンズアルデヒド 89 mg (0.44 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、酢酸 0.042 ml (0.74 mmol) を加え、室温で30分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 195 mg (0.93 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物を1規定水酸化ナトリウム 5 ml、エタノール 5 ml に溶解し、室温で4時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン 5 ml に溶解し、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド 74 mg (0.44 mmol)、トリエチルアミン 0.1 ml (0.74 mmol) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を4規定塩酸ジオキサン溶液 5 ml に溶解し、室温で3時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

10

20

収量 20 mg (0.038 mmol) 収率 9%

MS (ESI, m/z) 520 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 3.96 (2H, br), 4.13 (2H, br), 4.24 (2H, br), 4.61 (2H, br), 5.13 (2H, br), 5.80 (1H, br), 5.91 (1H, br), 7.24 - 7.61 (11H, m)

実施例 119 6-クロロ-4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程1 6-クロロ-4-(4-クロロベンゾイル)-1-(4-シアノベンジル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン の合成

[(2-アミノ-6-クロロベンジル)-(4-クロロベンゾイル)アミノ]酢酸エチル 600 mg (1.58 mmol)、4-シアノベンズアルデヒド 249 mg (1.9 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、酢酸 0.19 ml (3.16 mmol) を加え、室温で30分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 833 mg (3.95 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物を1規定水酸化ナトリウム 5 ml、エタノール 5 ml に溶解し、室温で4時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン 10 ml に溶解し、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド 363 mg (1.9 mmol)、トリエチルアミン 0.43 ml (3.2 mmol) を加え、一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物の粗製物を得た。

30

40

工程2 6-クロロ-4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程1で得られた粗製物を4規定塩酸ジオキサン溶液 5 ml、エタノール 1 ml に溶解し、室温で2日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物の5分の1をエタノール 5 ml に溶解し、エチレンジアミン 95 mg (1.58 mmol) を加え、70 °C で4時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

50

収量 9.8 mg (0.016 mmol) 収率 5%

MS (ESI, m/z) 493 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 3.09 (2H, dd), 3.82 (2H, br), 4.14 (2H, m), 4.61 (2H, m), 5.21 (2H, br), 7.20 - 7.63 (11H, br)

実施例 120 6-クロロ-4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(1,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリジニル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

実施例 119 工程1で得られた粗製物を4規定塩酸ジオキサソラン溶液5ml、エタノール1mlに溶解し、室温で2日間撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物の5分の1をエタノール5mlに溶解し、プロピレンジアミン117mg(1.58mmol)を加え、70で4時間撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

10

収量 8.4 mg (0.014 mmol) 収率 4%

MS (ESI, m/z) 507 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.31 (2H, br), 3.51 (2H, dd), 4.08 (2H, dd), 4.41 (2H, br), 4.63 (2H, br), 5.22 (2H, br), 7.27 - 7.84 (11H, m)

実施例 121 6-クロロ-4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル(イミノ)メチル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

20

実施例 119 工程1で得られた粗製物を4規定塩酸ジオキサソラン溶液5ml、エタノール1mlに溶解し、室温で2日間撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物の5分の1をエタノール5mlに溶解し、ピロリン117mg(1.58mmol)を加え、70で4時間撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 7.6 mg (0.012 mmol) 収率 4%

MS (ESI, m/z) 519 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 3.94 (2H, br), 4.13 (2H, br), 4.34 (2H, br), 4.63 (2H, br), 5.11 (2H, br), 5.85 (1H, br), 6.05 (1H, br), 7.33 - 7.77 (11H, d), 8.91 (1H, br), 9.22 (1H, br)

30

実施例 122 6-クロロ-4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(1-メチル-4,5ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

実施例 119 工程1で得られた粗製物を4規定塩酸ジオキサソラン溶液5ml、エタノール1mlに溶解し、室温で2日間撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物の5分の1をエタノール5mlに溶解し、N-メチルエチレンジアミン117mg(1.58mmol)を加え、70で4時間撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

40

収量 7.5 mg (0.012 mmol) 収率 4%

MS (ESI, m/z) 507 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 2.48 - 2.61 (2H, m), 3.01 (5H, br), 3.82 - 4.03 (2H, m), 4.62 (2H, br), 5.12 (2H, br), 7.20 - 7.63 (11H, m)

実施例 123 1-(1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)-4-(4-クロロベンゾイル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンの合成

4-(4-クロロベンゾイル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン300mg(1.0mmol)をDMF10mlに溶解し、水素化ナ

50

トリウム (60% オイル) 50 mg (1.25 mmol) を加え、室温で30分間攪拌後、4-ヨードベンジルブロミド 300 mg (1.0 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、溶媒を留去して得られた粗製物をヘキサンで洗浄した。得られた生成物を 30 mg (0.058 mmol)、フェニルボロン酸 7 mg (0.058 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム 5 mg、1,1'-ビスジフェニルホスフィノフェロセン 3 mg、炭酸ナトリウム 265 mg (2.5 mmol)、水 1 ml、トルエン 3 ml を混合し 80 で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 4.0 mg (0.009 mmol) 収率 14.8%

H-NMR (DMSO-d₆) 3.85 - 4.10 (2H, m), 4.30 - 4.55 (2H, m), 5.13 (2H, br), 7.25 - 7.64 (17H, m)

実施例 124 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[(2'- (メチルスルホニル) -1,1'-ピフェニル-4-イル)メチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン の合成

4-(4-クロロベンゾイル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン 300 mg (1.0 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、水素化ナトリウム (60% オイル) 50 mg (1.25 mmol) を加え、室温で30分間攪拌後、4-ヨードベンジルブロミド 300 mg (1.0 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、溶媒を留去して得られた粗製物をヘキサンで洗浄した。得られた生成物を 30 mg (0.058 mmol)、2-メチルチオフェニルボロン酸 7 mg (0.058 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム 5 mg、1,1'-ビスジフェニルホスフィノフェロセン 3 mg、炭酸ナトリウム 265 mg (2.5 mmol)、水 1 ml、トルエン 3 ml を混合し 80 で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、溶媒を留去して得られた粗製物をジクロロメタン 3 ml に溶解し、メタクロロ過安息香酸 40 mg (0.23 mmol) を加え室温で4時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 9.0 mg (0.017 mmol) 収率 28.5%

H-NMR (DMSO-d₆) 2.65 (3H, s), 3.90 - 4.10 (2H, m), 4.30 - 4.50 (2H, m), 5.15 (2H, br), 7.28 - 7.39 (4H, m), 7.37 (1H, dd), 7.44 - 7.60 (8H, m), 7.65 (1H, dt), 7.73 (1H, dt), 8.07 (1H, dd)

実施例 125 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(1-メチル-4,5ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 4-(4-クロロベンゾイル)-1-(4-シアノベンジル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンの合成

4-(4-クロロベンゾイル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン 200 mg (0.67 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、水素化ナトリウム 30 mg (0.75 mmol) を加え、室温で30分間攪拌後、4-シアノベンジルブロミド 147 mg (0.75 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトクラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 270 mg (0.65 mmol) 収率 97%

MS (ESI, m/z) 416 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) 4.01 (2H, br), 4.10 - 4.40 (2H, br), 5.13 (2H, s), 7.23 - 7.50 (10H, m), 7.58 (2H, d)

工程 2 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(1-メチル-4,5ジヒドロ-1

10

20

30

40

50

H - イミダゾール - 2 - イル)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程1で得られた4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - (4 - シアノベンジル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オンを4規定塩酸ジオキサン溶液5ml、エタノール1mlに溶解し、室温で2日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール5mlに溶解し、N - メチルエチレンジアミン80mg (1.08mmol)を加え、60で一晩間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 64mg (0.11mmol) 収率 17%

MS (ESI, m/z) 473 (MH+)

H - NMR (DMSO - d6) 3.02 (3H, s), 3.84 - 4.18 (6H, m), 4.50 (2H, br), 5.21 (2H, br), 7.12 - 7.77 (12H, m)

実施例 126 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (1 - ピロリジニルメチル)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程1 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - (4 - クロロメチルベンジル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オンの合成

実施例48の工程1で得られた1 - (4 - カルボキシベンジル) - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン80mg (0.18mmol)をTHF5mlに溶解し、氷冷下、トリエチルアミン0.06ml (0.043mmol)、クロロギ酸エチル0.03ml (0.31mmol)を加え、30分間攪拌した後、氷をひとつかけらと水素化ホウ素ナトリウムを50mg (1.4mmol)を加え、室温に戻して1時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をジクロロメタン5mlに溶解し、氷冷下、トリエチルアミン0.03ml (0.22mmol)、メタンスルホニルクロライド0.014ml (0.18mmol)を加え、一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。

MS (ESI, m/z) 439 (MH+)

H - NMR (CDCl3) 3.98 (2H, br), 4.08 - 4.35 (2H, br), 4.53 (2H, s), 5.07 (2H, s), 7.17 - 7.50 (12H, m)

工程2 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (1 - ピロリジニルメチル)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程1で得られた4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - (4 - クロロメチルベンジル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン0.04mmolをアセトニトリル4mlに溶解し、炭酸カリウム20mg (0.15mmol)、ピロリジン7.1mg (0.1mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 15mg (0.025mmol) 収率 63%

MS (ESI, m/z) 474 (MH+)

H - NMR (DMSO - d6) 1.82 (2H, br), 1.99 (2H, br), 3.04 (2H, br), 3.31 (2H, br), 3.91 - 4.10 (2H, br), 4.27 (2H, br), 4.45 (2H, br), 5.12 (2H, br), 7.10 - 7.64 (12H, m)

実施例 127 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルメチル)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

実施例126の工程1で得られた4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - (4 - クロロメチルベンジル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン0.04mmolをアセトニトリル4mlに溶解し、炭酸カリウム20mg (0.15

10

20

30

40

50

mmol)、ピロリン6.9mg(0.1mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 16mg(0.028mmol) 収率 70%

MS(ESI, m/z) 472(MH⁺)

H-NMR(DMSO-d₆) 3.86-4.12(6H, br), 4.35-4.50(4H, br), 5.12(2H, br), 5.89(2H, s), 7.10-7.64(12H, m)

実施例 128 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

10

実施例126の工程1で得られた4-(4-クロロベンゾイル)-1-(4-クロロメチルベンジル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン0.04mmolをアセトニトリル4mlに溶解し、炭酸カリウム20mg(0.15mmol)、1-メチルピペラジン10.0mg(0.1mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 5.5mg(0.008mmol) 収率 19%

MS(ESI, m/z) 503(MH⁺)

H-NMR(DMSO-d₆) 2.76(3H, s), 3.60-4.20(12H, br), 4.43(2H, br), 5.09(2H, br), 7.10-7.33(5H, m), 7.40-7.63(7H, m)

20

実施例 129 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)メチル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

実施例126の工程1で得られた4-(4-クロロベンゾイル)-1-(4-クロロメチルベンジル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン0.04mmolをアセトニトリル4mlに溶解し、炭酸カリウム20mg(0.15mmol)、N,N,N'-トリメチルエチレンジアミン10.2mg(0.1mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

30

収量 18.0mg(0.025mmol) 収率 62%

MS(ESI, m/z) 505(MH⁺)

H-NMR(DMSO-d₆) 2.49(6H, s), 2.76(3H, s), 3.30-4.20(8H, br), 4.41(2H, br), 5.12(2H, br), 7.10-7.63(12H, m)

実施例 130 3-[4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-1-(4-(イミノ(1-ピロリジニル)メチル)ベンジル)-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル]プロピオン酸エチル ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程1 3-[4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-1-(4-(シアノ)ベンジル)-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル]プロピオン酸 の合成

40

3-[3-アミノ-4-(4-(4-クロロベンゾイル)エトキシカルボニルメチルアミノ)メチル)フェニル]プロピオン酸メチル1.02g(2.4mmol)、4-シアノベンズアルデヒド371mg(2.8mmol)をジクロロメタン100mlに溶解し、酢酸0.27ml(4.8mmol)を加え、室温で30分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド1.3g(6.0mmol)を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物を1規定水酸化ナトリウム5ml、エタノール5mlに溶解し、室温で4時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン5mlに溶解し、2-クロロ-1-

50

3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 74 mg (0.44 mmol)、トリエチルアミン 0.1 ml (0.74 mmol) を加え、一晚攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、表題化合物の粗製物を得た。

収量 1.5 g (3.08 mmol)

工程 2 3 - [4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (イミノ(1 - ピロリジニル)メチル)ベンジル) - 2, 3, 4, 5 テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ[e] [1, 4] ジアゼピン - 8 - イル] プロピオン酸エチル - トリフルオロ酢酸塩の合成
 工程 1 で得られた粗製物 150 mg を 4 規定塩酸ジオキサン溶液 5 ml、エタノール 1 ml に溶解し、室温で 2 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール 5 ml に溶解し、ピロリジン 17 mg (0.24 mmol) を加え、70 で 4 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

10

収量 4.1 mg (0.006 mmol) 収率 3%

MS (ESI, m/z) 587 (MH⁺)

実施例 131 3 - [4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (イミノ(1 - ピロリジニル)メチル)ベンジル) - 2, 3, 4, 5 テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ[e] [1, 4] ジアゼピン - 8 - イル] プロピオン酸 - トリフルオロ酢酸塩の合成
 3 - [4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (イミノ(1 - ピロリジニル)メチル)ベンジル) - 2, 3, 4, 5 テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ[e] [1, 4] ジアゼピン - 8 - イル] プロピオン酸エチル 4.1 mg (0.006 mmol) を 1 規定水酸化ナトリウム 5 ml、エタノール 5 ml に溶解し、室温で 4 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

20

収量 3.0 mg (0.004 mmol) 収率 74%

MS (ESI, m/z) 559 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 1.97 - 2.09 (4 H, m), 2.41 (2 H, br), 2.62 (2 H, br), 3.88 - 4.05 (4 H, m), 4.41 (4 H, br), 5.09 (2 H, br), 7.27 - 7.65 (11 H, m)

実施例 132 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 6 - (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン の合成

工程 1 [2 - ニトロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンジル] アミノ酢酸エチルの合成
 2 - メチル - 1 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンゼン 5.0 g (24.3 mmol) をベンゼン 100 ml、過安息香酸 50 mg、N - プロモサクシイミド 5.6 g (32 mmol) を加え、80 で 2 日間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をエタノール 50 ml に溶解し、グリシンエチルエステル塩酸塩 6.8 g (48.6 mmol)、炭酸水素ナトリウム 6.1 g (72.9 mmol) を加え、70 で 6 時間攪拌した。溶媒を留去後、酢酸エチルにて抽出した。1 規定塩酸にて洗浄し、得られた水層を 1 規定水酸化ナトリウムにより塩基性にした後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物を得た。

30

収量 3.2 g (10.5 mmol) 収率 43%

40

工程 2 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 6 - (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン の合成

[2 - ニトロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンジル] アミノ酢酸エチル 3.2 g (10.5 mmol) をジクロロメタン 50 ml に溶解し、氷冷下、4 - クロロベンゾイルクロライド 1.6 ml (12.6 mmol)、トリエチルアミン 1.9 ml (13.7 mmol) を加え、氷冷下、2 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、粗製物を得た。得られた粗製物を酢酸エチル 20 ml に溶解し、10% パラジウム炭素 320 mg を加え、水素存在下、室温で 4 時間攪拌した。セライト濾過後、溶媒を留去し、得られた粗製物 210 mg (0.58 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、

50

4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンズアルデヒド 1 2
2 m g (0 . 6 8 m m o l)、酢酸 0 . 0 6 6 m l (1 . 2 m m o l) を加え、室温で 3
0 分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 3 1 0 m g (1 . 4 5 m m o l)
) を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物
を得た。得られた粗製物を 1 規定水酸化ナトリウム 5 m l、エタノール 5 m l に溶解し、
室温で 5 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物
をジクロロメタン 5 m l に溶解し、2 - クロロ - 1、3 - ジメチルイミダゾニウムクロラ
イド 1 1 8 m g (0 . 7 0 m m o l)、トリエチルアミン 0 . 1 2 m l (0 . 8 7 m m o
l) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操
作により表題化合物を得た。

10

収量 1 9 m g (0 . 0 3 4 m m o l) 収率 6 %

MS (ESI , m / z) 5 5 4 (MH +)

H - NMR (DMSO - d 6) 3 . 9 1 (2 H , b r) , 4 . 1 2 (2 H , b r) , 4
. 2 4 (2 H , b r) , 4 . 4 2 (2 H , b r) , 5 . 1 9 (2 H , b r) , 5 . 8 0 (1
H , b r) , 5 . 9 1 (1 H , b r) , 7 . 2 4 - 7 . 8 1 (1 1 H , m)

実施例 1 3 3 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H
- ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 8 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 ,
4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン の合成

工程 1 [2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] アミノ酢酸エチルの合成
4 - トリフルオロメチル - 2 - ニトロ安息香酸 5 . 0 g (2 1 m m o l) を THF 2 0 0
m l、トリエチルアミン 4 . 4 m l (3 1 . 5 m m o l) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸
エチル 2 . 6 m l (2 8 m m o l) を加え 1 5 分間攪拌した。生じた析出物を吸引濾過に
より除去し、濾液に氷をひとつかけら、水素化ホウ素ナトリウム 1 . 6 g (4 2 m m o l)
を氷冷下に加え、室温に戻して一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理
し得られた粗製物をジクロロメタン 1 0 0 m l に溶解し、メタンスルホニルクロライド 1
. 9 6 m l (2 5 . 2 m m o l)、トリエチルアミン 4 . 4 m l (3 1 . 5 m m o l) を
加え氷冷下 2 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られ
た粗製物をエタノール 1 0 0 m l に溶解し、グリシンエチルエステル塩酸塩 5 . 9 g (4
2 m m o l)、炭酸水素ナトリウム 5 . 3 g (1 6 . 1 m m o l) を加え、7 0 °C で 6 時
間攪拌した。溶媒を留去後、酢酸エチルにて抽出した。1 規定塩酸にて洗浄し、得られた
水層を 1 規定水酸化ナトリウムにより塩基性にした後、酢酸エチルにて抽出した。得られ
た有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物を
得た。

20

30

収量 1 . 6 g (5 . 2 m m o l) 収率 2 5 %

H - NMR (CDCl 3) 1 . 2 8 (3 H , t) , 3 . 4 4 (2 H , s) , 4 . 1 8 (2
H , s) , 4 . 2 0 (2 H , q) , 7 . 7 8 - 7 . 9 1 (2 H , m) , 8 . 2 2 (1 H
, b r)

工程 2 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロー
ル - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 8 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 , 5 テ
トラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン の合成

40

[2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] アミノ酢酸エチル 1 . 6 g (5 .
2 m m o l) をジクロロメタン 5 0 m l に溶解し、氷冷下、4 - クロロベンゾイルクロラ
イド 0 . 8 m l (6 . 3 m m o l)、トリエチルアミン 1 . 1 m l (7 . 8 m m o l) を
加え、氷冷下、2 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、粗
製物を得た。得られた粗製物を酢酸エチル 1 0 m l、エタノール 1 0 m l に溶解し、1 0
% パラジウム炭素 1 6 0 m g を加え、水素存在下、室温で 4 時間攪拌した。セライト濾過
後、溶媒を留去し、得られた粗製物 8 7 m g (0 . 2 1 m m o l) をジクロロメタン 1 0
m l に溶解し、4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンズ
アルデヒド 5 0 m g (0 . 2 5 m m o l)、酢酸 0 . 2 5 m l (0 . 4 2 m m o l) を加
え、室温で 3 0 分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 1 1 0 m g (0 .

50

53 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物を1規定水酸化ナトリウム5 ml、エタノール5 mlに溶解し、室温で5時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン5 mlに溶解し、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド42 mg (0.25 mmol)、トリエチルアミン0.04 ml (0.42 mmol) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 6.6 mg (0.012 mmol) 収率 6%

MS (ESI, m/z) 554 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 3.98 (2H, br), 4.09 (2H, br), 4.23 (2H, br), 4.42 (2H, br), 5.21 (2H, br), 5.80 (1H, br), 5.91 (1H, br), 7.23 - 7.62 (11H, m)

実施例 134 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-6-メトキシ-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンの合成

工程1 (6-メトキシ-2-ニトロベンジル)アミノ酢酸エチルの合成

1-メトキシ-2-メチル-3-ニトロベンゼン5.0 g (29 mmol) をベンゼン50 ml、過安息香酸50 mg、N-プロモサクシミド8 g (45 mmol) を加え、80 で1日間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をエタノール50 mlに溶解し、グリシンエチルエステル塩酸塩8.4 g (60 mmol)、炭酸水素ナトリウム5.0 g (60 mmol) を加え、70で一晩攪拌した。溶媒を留去後、酢酸エチルにて抽出した。1規定塩酸にて洗浄し、得られた水層を1規定水酸化ナトリウムにより塩基性にした後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物を得た。

収量 5.6 g (21.3 mmol) 収率 73%

H-NMR (CDCl₃) 1.26 (3H, t), 3.79 (3H, s), 3.98 (2H, br), 4.18 (2H, q), 4.20 (2H, s), 7.01 (1H, dd), 7.21 - 7.28 (2H, m)

工程2 [(2-アミノ-6-メトキシベンジル)-(4-クロロベンゾイル)アミノ]酢酸エチルの合成

(6-メトキシ-2-ニトロベンジル)アミノ酢酸エチル5.6 g (21.3 mmol) をジクロロメタン50 mlに溶解し、氷冷下、4-クロロベンゾイルクロライド3.3 ml (25.5 mmol)、トリエチルアミン4.4 ml (32 mmol) を加え、氷冷下、2時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、粗製物を得た。得られた粗製物を酢酸エチル50 mlに溶解し、10%パラジウム炭素520 mgを加え、水素存在下、室温で4時間攪拌した。セライト濾過後、溶媒を留去し、粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 3.2 g (8.5 mmol) 収率 40%

H-NMR (CD₃Cl) 1.25 (3H, t), 3.74 (3H, s), 3.88 (2H, br), 4.16 (2H, q), 4.83 (2H, br), 6.23 (2H, dd), 7.07 (1H, dd), 7.35 (4H, br)

工程3 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-6-メトキシ-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンの合成

[(2-アミノ-6-メトキシベンジル)-(4-クロロベンゾイル)アミノ]酢酸エチルの合成243 mg (0.65 mmol) をジクロロメタン5 mlに溶解し、4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンズアルデヒド156 mg (0.78 mmol)、酢酸0.074 ml (1.3 mmol) を加え、室温で30分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド340 mg (1.6 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得ら

10

20

30

40

50

れた粗製物を1規定水酸化ナトリウム2 ml、エタノール10 mlに溶解し、室温で5時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン5 mlに溶解し、2-クロロ-1、3-ジメチルイミダゾニウムクロライド131 mg (0.78 mmol)、トリエチルアミン0.19 ml (1.3 mmol)を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 85 mg (0.17 mmol) 収率 27%

MS (ESI, m/z) 516 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 3.62 (3H, br), 3.84 (2H, br), 4.14 (2H, br), 4.25 (4H, br), 5.14 (2H, br), 5.82 (1H, br), 5.92 (1H, br), 7.23-7.62 (11H, m)

実施例 135 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-6-ヒドロキシ-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンの合成

4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-6-メトキシ-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン75 mg (0.15 mmol)をジクロロメタン10 mlに溶解し、ポラントリプロマイド1.3 mlを加え、室温で一晚攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 35 mg (0.07 mmol) 収率 47%

MS (ESI, m/z) 502 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 3.84 (2H, br), 4.11 (2H, br), 4.23 (2H, br), 4.39 (2H, br), 5.16 (2H, br), 5.80 (1H, br), 5.91 (1H, br), 7.09-7.62 (11H, m)

実施例 136 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-8-メトキシ-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンの合成

工程1 (4-メトキシ-2-ニトロベンジル)アミノ酢酸エチルの合成

4-メトキシ-1-メチル-2-ニトロベンゼン5.0 g (29 mmol)をベンゼン50 ml、過安息香酸50 mg、N-ブromoサクシイミド8 g (45 mmol)を加え、80で1日間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をエタノール50 mlに溶解し、グリシンエチルエステル塩酸塩8.4 g (60 mmol)、炭酸水素ナトリウム5.0 g (60 mmol)を加え、70で一晚攪拌した。溶媒を留去後、酢酸エチルにて抽出した。1規定塩酸にて洗浄し、得られた水層を1規定水酸化ナトリウムにより塩基性にした後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物を得た。

収量 3.6 g (13.7 mmol) 収率 46%

工程2 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-6-メトキシ-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンの合成

(4-メトキシ-2-ニトロベンジル)アミノ酢酸エチル3.6 g (13.7 mmol)をジクロロメタン50 mlに溶解し、氷冷下、4-クロロベンゾイルクロライド2.1 ml (16.4 mmol)、トリエチルアミン2.9 ml (20.6 mmol)を加え、氷冷下、2時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、粗製物を得た。得られた粗製物を酢酸エチル50 mlに溶解し、10%パラジウム炭素360 mgを加え、水素存在下、室温で4時間攪拌した。セライト濾過後、溶媒を留去し、粗製物を得た。得られた粗製物243 mg (0.65 mmol)をジクロロメタン5 mlに溶解し、4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンズアルデヒド156 mg (0.78 mmol)、酢酸0.074 ml (1.3 mmol)を加え、室温で3

0分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド340mg(1.6mmol)を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物を1規定水酸化ナトリウム2ml、エタノール10mlに溶解し、室温で5時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン5mlに溶解し、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド131mg(0.78mmol)、トリエチルアミン0.19ml(1.3mmol)を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 89mg(0.17mmol) 収率 27%

MS(ESI, m/z) 516(MH⁺)

H-NMR(DMSO-d₆) 3.74(3H, br), 3.94(2H, br), 4.16(2H, br), 4.24(4H, br), 5.16(2H, br), 5.80(1H, br), 5.91(1H, br), 7.22-7.62(11H, m)

実施例 137 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-8-ヒドロキシ-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン の合成

4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-8-メトキシ-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン79mg(0.15mmol)をジクロロメタン10mlに溶解し、ポラントリブロマイド1.0mlを加え、室温で6時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 65mg(0.13mmol) 収率 86%

MS(ESI, m/z) 502(MH⁺)

H-NMR(DMSO-d₆) 3.91(2H, br), 4.17(2H, br), 4.23(4H, br), 5.06(2H, br), 5.80(1H, br), 5.91(1H, br), 7.21-7.62(11H, m)

実施例 138 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-8-イソプロポキシ-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン の合成

4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-8-ヒドロキシ-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン22mg(0.044mmol)をTHF5mlに溶解し、トリフェニルホスフィン15mg(0.05mmol)、イソプロピルアルコール0.004ml(0.05mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート25mg(0.05mmol)を加え室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒として得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 5.1mg(0.009mmol) 収率 21%

MS(ESI, m/z) 544(MH⁺)

H-NMR(DMSO-d₆) 1.20(3H, s), 1.22(3H, br), 3.94(2H, br), 4.12(2H, br), 4.24(2H, br), 4.47(2H, br), 5.13(2H, br), 5.80(1H, br), 5.92(1H, br), 7.23-7.63(11H, m)

実施例 139 N-[4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-1-(4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル)-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル]アセトアミド の合成
4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-カルボン酸90mg(0.17mmol)をt-ブチルアルコール5mlに溶解し、ジフェニルホスホリルアジド58mg(0.21mmol)

10

20

30

40

50

)、トリエチルアミン0.056 ml (0.30 mmol)を加え70 で一晩撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒として得られた粗製物を4規定塩酸ジオキサン溶液5 mlに溶解し、室温で2時間撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をジクロロメタン5 mlに溶解し、トリエチルアミン0.056 ml (0.30 mmol)アセチルクロライド0.028 mlを加え室温で一晩撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 5.5 mg (0.008 mmol) 収率 5%

MS (ESI, m/z) 543 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 2.00 (3H, br), 3.98 (2H, br), 4.14 (2H, br), 4.25 (2H, br), 4.41 (2H, br), 5.05 (2H, br), 5.80 (1H, br), 5.92 (1H, br), 7.21 - 7.62 (11H, m)

実施例 140 4-(4-クロロベンゾイル)-1-(4-ピペリジニルメチル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

4-(4-クロロベンゾイル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン150 mg (0.50 mmol)をDMF 10 mlに溶解し、水素化ナトリウム24 mg (0.60 mmol)を加え、室温で30分撹拌後、4-(メタンシルホニルオキシ)メチル)ピペリジンカルボン酸 t-ブチルエステル147 mg (0.50 mmol)を加え、70 で2日間撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし、常法に従って処理した。得られた粗製物を4規定塩酸ジオキサン溶液8 mlに溶解して一晩撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 56 mg (0.11 mmol) 収率 22%

MS (ESI, m/z) 398 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.24 (2H, br), 1.64 (2H, br), 1.80 (1H, br), 2.77 (2H, br), 3.18 (2H, br), 3.70 - 4.00 (4H, m), 4.40 - 4.66 (2H, br), 7.00 - 7.40 (1H, m), 7.45 - 7.68 (7H, m), 8.15 (1H, br), 8.48 (1H, br)

実施例 141 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

実施例140で得られた4-(4-クロロベンゾイル)-1-(4-ピペリジニルメチル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩0.08 mmolとパラホルムアルデヒド5 mg (0.17 mmol)をジクロロメタン3 mlに溶解し、酢酸12 mg (0.20 mmol)を加え、室温で30分撹拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド53 mg (0.25 mmol)を加え室温で一晩撹拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 17.7 mg (0.043 mmol) 収率 54%

MS (ESI, m/z) 412 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.28 (2H, br), 1.69 (3H, br), 2.68 (3H, s), 2.70 - 2.88 (2H, m), 3.32 (2H, br), 3.78 - 3.90 (4H, m), 4.38 - 4.70 (2H, br), 7.18 - 7.40 (1H, br), 7.43 - 7.68 (7H, m), 9.18 (1H, br)

実施例 142 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[(1-イソプロピル-4-ピペリジニル)メチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

実施例140で得られた4-(4-クロロベンゾイル)-1-(4-ピペリジニルメチル)

) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩 0.08 mmol とアセトン 7 mg (0.12 mmol) をジクロロメタン 3 ml に溶解し、酢酸 12 mg (0.20 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 53 mg (0.25 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 1.0 mg (0.002 mmol) 収率 3%

MS (ESI, m/z) 440 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.16 (6H, d), 1.21 (1H, m), 1.35 (2H, br), 1.69 - 1.88 (3H, br), 2.86 (2H, br), 3.26 (2H, br), 3.75 - 3.92 (4H, m), 4.40 - 4.70 (2H, br), 7.18 - 7.40 (1H, br), 7.43 - 7.68 (7H, m), 8.82 (1H, br) 10

実施例 143 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[(1-シクロヘキシル-4-ピペリジニル)メチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

実施例 140 で得られた 4-(4-クロロベンゾイル)-1-(4-ピペリジニルメチル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩 0.08 mmol とシクロヘキサノン 12 mg (0.12 mmol) をジクロロメタン 3 ml に溶解し、酢酸 12 mg (0.20 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 53 mg (0.25 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。 20

収量 14.6 mg (0.030 mmol) 収率 38%

MS (ESI, m/z) 480 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.00 - 1.42 (7H, m), 1.58 (1H, br), 1.62 - 1.93 (7H, m), 2.89 (2H, br), 3.05 (1H, br), 3.31 (2H, br), 3.78 - 4.20 (4H, m), 4.40 - 4.70 (2H, br), 7.18 - 7.40 (1H, br), 7.43 - 7.68 (7H, m), 8.82 (1H, br) 30

実施例 144 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(1-メチル-4,5ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ベンジル]-8-[3-(4-モルホリニル)-3-オキソプロピル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 3-[4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-1-(4-(シアノ)ベンジル)-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル]プロピオン酸の合成

3-[3-アミノ-4-(4-(4-クロロベンゾイル)エトキシカルボニルメチルアミノ)メチル]フェニル]プロピオン酸メチル 1.02 g (2.4 mmol)、4-シアノベンズアルデヒド 371 mg (2.8 mmol) をジクロロメタン 100 ml に溶解し、酢酸 0.27 ml (4.8 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 1300 mg (6.0 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を 1 規定水酸化ナトリウム 10 ml、エタノール 10 ml に溶解し、室温で 4 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン 10 ml に溶解し、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド 470 mg (2.8 mmol)、トリエチルアミン 0.5 ml (3.6 mmol) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して表題化合物の粗製物を得た。 40

収量 750 mg (1.8 mmol) 収率 75%

工程 2 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(1-メチル-4,5ジヒドロ-1 50

H - イミダゾール - 2 - イル)ベンジル] - 8 - [3 - (4 - モルホリニル) - 3 - オキソプロピル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン - トリフルオロ酢酸塩の合成

3 - [4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (シアノ)ベンジル) - 2, 3, 4, 5テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 8 - イル]プロピオン酸 40 mg (0.096 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 20 mg (0.12 mmol)、トリエチルアミン 0.026 ml (0.19 mmol)、モルホリン 12 mg (0.12 mmol) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を 4 規定塩酸ジオキサソ溶液 5 ml、エタノール 1 ml に溶解し、室温で 2 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール 5 ml に溶解し、N - メチルエチレンジアミン 58 mg (0.79 mmol) を加え、70 で 4 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 3.6 mg (0.005 mmol) 収率 5 %

MS (ESI, m/z) 614 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 2.61 (5H, br), 2.81 (2H, br), 3.07 - 3.44 (8H, m), 3.88 - 4.12 (6H, br), 4.42 (2H, br), 5.22 (2H, br), 7.37 - 7.62 (11H, m)

実施例 145 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 7 - メトキシ - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン の合成

工程 1 [(5 - メトキシ - 2 - ニトロベンジル) - (4 - クロロベンゾイル)アミノ]酢酸エチルの合成

5 - メトキシ - 2 - ニトロ安息香酸 3.0 g (15.2 mmol) を THF 200 ml、トリエチルアミン 2.7 ml (19.8 mmol) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸エチル 1.7 ml (17.6 mmol) を加え 15 分間攪拌した。氷をひとかけら、水素化ホウ素ナトリウム 1.1 g (30.4 mmol) を氷冷下に加え、室温に戻して一晚攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物をジクロロメタン 100 ml に溶解し、メタンスルホニルクロライド 1.4 ml (18.2 mmol)、トリエチルアミン 3.2 ml (22.8 mmol) を加え氷冷下 2 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をエタノール 100 ml に溶解し、グリシンエチルエステル塩酸塩 3.2 g (22.8 mmol)、炭酸水素ナトリウム 2.6 g (30.4 mmol) を加え、70 で 6 時間攪拌した。溶媒を留去後、酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン 70 ml に溶解し、氷冷下、4 - クロロベンゾイルクロライド 0.63 ml (4.9 mmol)、トリエチルアミン 0.86 ml (6.2 mmol) を加え、氷冷下、2 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトクラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.0 g (2.5 mmol) 収率 16 %

H - NMR (CD₃Cl) 1.23 (3H, t), 3.90 (5H, br), 4.12 (2H, br), 5.01 - 5.12 (2H, m), 7.01 - 7.47 (7H, m)

工程 2 [(2 - アミノ - 5 - メトキシベンジル) - (4 - クロロベンゾイル)アミノ]酢酸エチルの合成

[(5 - メトキシ - 2 - ニトロベンジル) - (4 - クロロベンゾイル)アミノ]酢酸エチル 1.0 g (2.5 mmol) を酢酸エチル 10 ml、エタノール 10 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 360 mg を加え、水素存在下、室温で 4 時間攪拌した。セライト濾過後、溶媒を留去し、粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトクラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 320 mg (0.85 mmol) 収率 34 %

H - NMR (CD₃Cl) 1.24 (3H, t), 3.74 (5H, br), 4.18

10

20

30

40

50

(2H, br), 4.82 (2H, br), 6.61 - 6.78 (4H, m), 7.37 (5H, br)

工程3 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 7 - メトキシ - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン の合成

[(2 - アミノ - 5 - メトキシベンジル) - (4 - クロロベンゾイル)アミノ]酢酸エチル320mg (0.85mmol)をジクロロメタン5mlに溶解し、4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンズアルデヒド205mg (1.0mmol)、酢酸0.097ml (1.7mmol)を加え、室温で30分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド440mg (2.1mmol)を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物を1規定水酸化ナトリウム5ml、エタノール5mlに溶解し、室温で5時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン5mlに溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド169mg (1.0mmol)、トリエチルアミン0.24ml (1.7mmol)を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

10

収量 45mg (0.087mmol) 収率 10%

MS (ESI, m/z) 516 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 3.74 (5H, br), 4.11 (2H, br), 4.23 (4H, br), 5.06 (2H, br), 5.80 (1H, br), 5.91 (1H, br), 7.17 - 7.62 (11H, m)

20

実施例 146 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 9 - メトキシ - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン の合成

工程1 [(3 - メトキシ - 2 - ニトロベンジル) - (4 - クロロベンゾイル)アミノ]酢酸エチルの合成

3 - メトキシ - 2 - ニトロベンズアルデヒド2.5g (13.8mmol)をエタノール70ml、THF70mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム1.0g (27.6mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物をジクロロメタン100mlに溶解し、メタンスルホンクロライド1.3ml (16.6mmol)、トリエチルアミン2.9ml (20.7mmol)を加え氷冷下2時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をエタノール70mlに溶解し、グリシンエチルエステル塩酸塩2.9g (20.7mmol)、炭酸水素ナトリウム2.3g (27.6mmol)を加え、70 で6時間攪拌した。溶媒を留去後、酢酸エチル抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン100mlに溶解し、氷冷下、4 - クロロベンゾイルクロライド2.0ml (15.6mmol)、トリエチルアミン2.7ml (19.5mmol)を加え、氷冷下、2時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

30

40

収量 1.8g (4.4mmol) 収率 32%

H - NMR (CD₃Cl) 1.23 (3H, t), 3.90 (5H, br), 4.12 (2H, br), 4.60 - 4.80 (2H, m), 7.01 (2H, br), 7.38 (5H, m)

工程2 [(2 - アミノ - 3 - メトキシベンジル) - (4 - クロロベンゾイル)アミノ]酢酸エチルの合成

[(3 - メトキシ - 2 - ニトロベンジル) - (4 - クロロベンゾイル)アミノ]酢酸エチル1.8g (4.4mmol)を酢酸エチル10ml、エタノール10mlに溶解し、10%パラジウム炭素180mgを加え、水素存在下、室温で4時間攪拌した。セライト濾過後、溶媒を留去し、粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製

50

し表題化合物を得た。

収量 1.1 g (2.9 mmol) 収率 66%

H-NMR (CD₃Cl) 1.24 (3H, t), 3.85 (5H, br), 4.18 (2H, q), 4.80 (2H, br), 6.63 - 6.80 (4H, m), 7.36 (5H, br)

工程3 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 9 - メトキシ - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン の合成

[(2 - アミノ - 3 - メトキシベンジル) - (4 - クロロベンゾイル) アミノ] 酢酸エチル 320 mg (0.85 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンズアルデヒド 205 mg (1.0 mmol)、酢酸 0.097 ml (1.7 mmol) を加え、室温で30分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 440 mg (2.1 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物を1規定水酸化ナトリウム 5 ml、エタノール 5 ml に溶解し、室温で5時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン 5 ml に溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 169 mg (1.0 mmol)、トリエチルアミン 0.24 ml (1.7 mmol) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 12 mg (0.023 mmol) 収率 3%

MS (ESI, m/z) 516 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 3.88 (5H, br), 4.08 (2H, br), 4.23 (4H, br), 5.06 (2H, br), 5.80 (1H, br), 5.91 (1H, br), 7.22 - 7.62 (11H, m)

実施例 147 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 7 - ヒドロキシ - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン の合成

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 7 - メトキシ - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 35 mg (0.068 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、ポラントリプロマイド 1.0 ml を加え、室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 11 mg (0.022 mmol) 収率 32%

MS (ESI, m/z) 502 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 3.78 (2H, br), 4.14 (2H, br), 4.24 (4H, br), 5.04 (2H, br), 5.80 (1H, br), 5.91 (1H, br), 7.22 - 7.60 (11H, m)

実施例 148 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 9 - ヒドロキシ - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン の合成

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 9 - メトキシ - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 7 mg (0.014 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、ポラントリプロマイド 1.0 ml を加え、室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 1.1 mg (0.002 mmol) 収率 15%

MS (ESI, m/z) 502 (MH⁺)

10

20

30

40

50

H - NMR (DMSO - d₆) 3.78 (2H, br), 4.08 (2H, br), 4.23 (4H, br), 5.19 (2H, br), 5.80 (1H, br), 5.91 (1H, br), 6.97 - 7.57 (11H, m)

実施例 149 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 8 - [3 - (1 - ピペラジニル)プロピル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

8 - ヒドロキシプロピル - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 24 mg (0.04 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、メタンスルホニルクロライド 0.004 ml (0.05 mmol)、トリエチルアミン 0.008 ml (0.06 mmol) を加え氷冷下 2 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をアセトニトリル 5 ml に溶解し、炭酸カリウム 8 mg (0.06 mmol)、t - ブチルピペラジンカルボキシレート 8 mg (0.06 mmol) を加え、70 で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物を 4 規定塩酸ジオキサソ溶液 5 ml に溶解し室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 2 mg (0.023 mmol) 収率 6%

MS (ESI, m/z) 612 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 2.42 - 2.63 (4H, br), 3.12 - 3.58 (10H, m), 3.91 (2H, br), 4.11 (2H, br), 4.23 (4H, br), 5.18 (2H, br), 5.80 (1H, br), 5.91 (1H, br), 7.24 - 7.62 (11H, m)

実施例 150 3 - [4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (1 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 イル)ベンジル) - 2, 3, 4, 5テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 8 - イル]プロピオン酸エチル - トリフルオロ酢酸塩の合成

実施例 130 工程 1 で得られた粗製物 150 mg を 4 規定塩酸ジオキサソ溶液 5 ml、エタノール 1 ml に溶解し、室温で 2 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール 5 ml に溶解し、N - メチルエチレンジアミン 17 mg (0.24 mmol) を加え、70 で 4 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 5.8 mg (0.009 mmol) 収率 4%

MS (ESI, m/z) 572 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 1.13 (3H, t), 2.82 (2H, br), 3.01 (3H, s), 3.03 (2H, br), 3.78 - 4.04 (6H, m), 4.42 (4H, br), 5.12 (2H, br), 7.03 - 7.67 (11H, m)

実施例 151 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 6 - (トリフルオロメタンスルホニルオキシ) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オンの合成

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 6 - ヒドロキシ - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 30 mg (0.06 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.016 ml (0.12 mmol)、無水トリフルオロメタンスルホン酸 0.012 ml (0.07 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物を DMF 5 ml に溶解し、酢酸パラジウム 3 mg (0.01 mmol)、トリフェニルホスフィン 8 mg (0.03 mmol)、トリエチルアミン 0.010 ml (0.07 mmol)、ベンジルアル

10

20

30

40

50

コール 0.01 ml (0.07 mmol) を加え 110 で 2 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物と 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 2, 3, 4, 5 テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 6 - カルボン酸 ベンジル を得た。(NMR データなし。)

収量 3 mg (0.004 mmol) 収率 7 %

MS (ESI, m/z) 634 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 3.89 (2 H, br), 4.10 (2 H, br), 4.24 (2 H, br), 4.54 (2 H, br), 5.17 (2 H, br), 5.80 (1 H, br), 5.91 (1 H, br), 7.24 - 7.83 (11 H, m)

10

実施例 152 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 2, 3, 4, 5 テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 6 - カルボン酸 の合成

実施例 151 で得られた 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 2, 3, 4, 5 テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 6 - カルボン酸 ベンジル を 1 規定水酸化ナトリウム 1 ml、エタノール 1 ml に溶解し、室温で 4 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 1.1 mg (0.002 mmol) 収率 3 %

MS (ESI, m/z) 530 (MH⁺)

20

H - NMR (DMSO - d₆) 3.98 (2 H, br), 4.12 (2 H, br), 4.24 (2 H, br), 4.83 (2 H, br), 5.18 (2 H, br), 5.81 (1 H, br), 5.91 (1 H, br), 7.22 - 7.65 (11 H, m)

実施例 153 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (1 - メチル - 4, 5 ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ベンジル] - 8 - [3 - オキソ - 3 - (4 - チオモルホリニル) プロピル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン トリフルオロ酢酸塩の合成

3 - [4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (シアノ) ベンジル) - 2, 3, 4, 5 テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 8 - イル] プロピオン酸 80 mg (0.192 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 40 mg (0.24 mmol)、トリエチルアミン 0.052 ml (0.38 mmol)、チオモルホリン 24 mg (0.24 mmol) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を 4 規定塩酸ジオキサソール 5 ml、エタノール 1 ml に溶解し、室温で 2 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール 5 ml に溶解し、N - メチルエチレンジアミン 58 mg (0.79 mmol) を加え、70 で 4 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

30

収量 6.2 mg (0.008 mmol) 収率 4 %

MS (ESI, m/z) 630 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 2.61 - 2.86 (4 H, m), 3.01 (3 H, s), 3.41 - 4.03 (14 H, m), 4.42 (2 H, br), 5.13 (2 H, br), 7.00 - 7.62 (11 H, m)

40

実施例 154 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (1 - メチル - 4, 5 ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ベンジル] - 8 - [3 - オキソ - 3 - (1 - ピペラジニル) プロピル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3 - [4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (シアノ) ベンジル) - 2, 3, 4, 5 テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 8 - イル] プロピオン酸 120 mg (0.288 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 60 mg (0.36 mmol)、トリ

50

エチルアミン 0.078 ml (0.57 mmol)、t-ブチルピペラジンカルボキシレート 67 mg (0.36 mmol) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を 4 規定塩酸ジオキササン溶液 5 ml、エタノール 1 ml に溶解し、室温で 2 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール 5 ml に溶解し、N-メチルエチレンジアミン 58 mg (0.79 mmol) を加え、70 で 4 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 11 mg (0.013 mmol) 収率 5%

MS (ESI, m/z) 613 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 2.61 - 2.86 (4H, m), 3.01 (3H, s), 3.12 (4H, br), 3.51 - 3.63 (6H, m), 3.83 - 4.09 (4H, br), 4.24 (2H, br), 5.13 (2H, br), 7.40 - 7.62 (11H, m) 10

実施例 155 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)メチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン トリフルオロ酢酸塩の合成

実施例 140 で得られた 4-(4-クロロベンゾイル)-1-(4-ピペリジニルメチル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン トリフルオロ酢酸塩 15 mg (0.029 mmol) をエタノール 5 ml に溶解し、エチルアセトイミダート塩酸塩 120 mg (1.7 mmol)、トリエチルアミン 0.50 ml (3.6 mmol) を加え、80 で 2 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。 20

収量 5.21 mg (0.009 mmol) 収率 32%

MS (ESI, m/z) 439 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.10 - 1.30 (2H, m), 1.62 (2H, br), 1.90 (1H, br), 2.20 (3H, s), 2.90 - 3.18 (2H, m), 3.85 - 4.00 (6H, m), 4.40 - 4.70 (2H, br), 7.18 - 7.38 (1H, br), 7.43 - 7.65 (7H, m), 8.40 (1H, s), 9.00 (1H, s)

実施例 156 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(シクロヘキシル-1-ピペラジニル)メチル]ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ニトリフルオロ酢酸塩の合成 30

実施例 126 の工程 1 で得られた 4-(4-クロロベンゾイル)-1-(4-クロロメチルベンジル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン 35 mg (0.078 mmol) をアセトニトリル 5 ml に溶解し、炭酸カリウム 40 mg (0.30 mmol)、1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチルエステル 37 mg (0.2 mmol) を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応溶液をろ過した後、そのろ液を濃縮乾固して粗製物を得た。粗製物を 4 規定塩酸ジオキササンに溶解して 1 時間攪拌した。溶媒を留去して粗製物を得た。

得られた粗製物 9 mg (0.015 mmol) とシクロヘキサノン 15 mg (0.15 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解し、酢酸 10 mg (0.17 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 53 mg (0.25 mmol) を加え室温で一晚攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。 40

収量 1.3 mg (0.0016 mmol) 収率 11%

MS (ESI, m/z) 571 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.00 - 1.40 (5H, m), 1.58 (1H, br), 1.78 (2H, br), 1.96 (2H, br), 2.30 - 2.42 (1H, m), 2.88 - 3.20 (6H, m), 3.30 - 3.70 (4H, m), 3.85 - 4.18 (2H, m), 4.40 (2H, m), 5.08 (2H, br), 7.15 - 7.62 (12H, m) 50

実施例 157 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - ((メチル (2 - (1 - ピロリジニル) エチル) アミノ) メチル) ベンジル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

実施例 126 の工程 1 で得られた 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - (4 - クロロメチルベンジル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン 17 mg (0.039 mmol) をアセトニトリル 4 ml に溶解し、炭酸カリウム 20 mg (0.15 mmol)、2 - (メチルアミノ) エタノール 7.5 mg (0.1 mmol) を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応溶液をろ過した後、そのろ液を濃縮乾固して粗製物を得た。粗製物をジクロロメタン 5 ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 0.08 ml (0.58 mmol)、メタンスルホンクロライド 0.03 ml (0.39 mmol) を加え、一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物をアセトニトリル 5 ml に溶解し、炭酸カリウム 40 mg (0.30 mmol)、ピロリジン 20 mg (0.28 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

10

20

収量 5.6 mg (0.0073 mmol) 収率 19%

MS (ESI, m/z) 531 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 1.91 (4H, br), 2.49 (3H, s), 3.00 - 3.70, (10H, m), 3.83 - 4.15 (2H, br), 4.40 (2H, br), 5.11 (2H, br), 7.10 - 7.62 (12H, m)

実施例 158 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [(1 - シクロペンチル - 4 - ピペリジニル) メチル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

実施例 140 で得られた 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - (4 - ピペリジニルメチル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩をアルカリで処理し、トリフルオロ酢酸フリーとした。得られた油状物 35 mg (0.088 mmol) とシクロペンタノン 22 mg (0.26 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、酢酸 11 mg (0.18 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 53 mg (0.25 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、粗製物を得た。得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

30

収量 40 mg (0.069 mmol) 収率 78%

MS (ESI, m/z) 466 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 1.20 - 1.40 (1H, m), 1.43 - 2.03 (12H, m), 2.80 (2H, br), 3.18 (1H, br), 3.39 (2H, br), 3.78 - 4.70 (6H, br), 7.18 - 7.40 (1H, br), 7.43 - 7.68 (7H, m), 9.08 (1H, br)

実施例 159 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (1 - エチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ベンジル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

40

実施例 125 の工程 1 で得られた 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - (4 - シアノベンジル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン 38 mg (0.091 mmol) を 4 規定塩酸ジオキサソール溶液 5 ml、エタノール 1 ml に溶解し、室温で 2 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール 5 ml に溶解し、N - エチルエチレンジアミン 20 mg (0.23 mmol) を加え、65 °C で 6 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 55 mg (0.91 mmol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 487 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 1.16 (3H, t), 3.33 (2H, q), 3.

50

7.0 - 4.15 (6H, m), 4.50 (2H, br), 5.20 (2H, br), 7.13 - 7.77 (12H, m)

実施例 160 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [(1 - (1 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - ピペリジニル)メチル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

実施例 140と同様の操作で得られた4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - (4 - ピペリジニルメチル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 塩酸塩30mg (0.07mmol)と1 - メチル - 4 - ピペリドン20mg (0.18mmol)をジクロロメタン3mlに溶解し、酢酸10mg (0.17mmol)を加え、室温で30分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド53mg (0.25mmol)を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。 10

収量 5.8mg (0.008mmol) 収率 11%

MS (ESI, m/z) 495 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 1.38 (2H, m), 1.60 - 1.90 (7H, m), 2.17 (2H, br), 2.73 (3H, s), 2.93 (2H, br), 3.13 - 3.60 (5H, m), 3.78 - 4.10 (4H, m), 4.40 - 4.70 (2H, br), 7.18 - 7.68 (8H, m)

実施例 161 1 - (1, 4' - ビピペリジン - 4 - イルメチル) - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ニトリフルオロ酢酸塩の合成 20

実施例 140と同様の操作で得られた4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - (4 - ピペリジニルメチル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 塩酸塩70mg (0.16mmol)と4 - オキソ - 1 - ピペリジンカルボン酸 t - ブチルエステル113mg (0.57mmol)をジクロロメタン5mlに溶解し、酢酸20mg (0.34mmol)を加え、室温で30分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド106mg (0.50mmol)を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物を4規定塩酸ジオキサに溶解して1時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。 30

収量 4.5mg (0.006mmol) 収率 4%

MS (ESI, m/z) 481 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 1.38 (2H, m), 1.60 - 1.90 (7H, m), 2.15 (2H, br), 2.80 - 2.98 (5H, br), 3.08 - 3.40 (2H, br), 3.78 - 4.03 (4H, m), 4.38 - 4.70 (2H, br), 7.18 - 7.65 (8H, m), 8.53 (1H, br), 8.81 (1H, br), 9.60 (1H, br)

実施例 162 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [(1 - (1 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - ピペリジニル)メチル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成 40

実施例 140と同様の操作で得られた4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - (4 - ピペリジニルメチル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 塩酸塩70mg (0.16mmol)と2 - メチルチオ - 2 - イミダゾリン78mg (0.32mmol)をメタノール10mlに溶解し、トリエチルアミン0.5ml (3.6mmol)を加え、80 で一晩還流した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作を行い、白色固体123mgを得た。得られた個体の70mgをDMF5mlに溶解し、水素化ナトリウム13mg (0.33mmol)を加え、室温で30分攪拌後、ヨウ化メチル15mg (0.11mmol)を加え、室温で6時間攪拌し 50

た。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 2.2 mg (0.003 mmol) 収率 3%

MS (ESI, m/z) 480 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.22 (2H, br), 1.60 (2H, br), 1.91 (1H, br), 2.82-3.10 (5H, m), 3.30-3.75 (6H, m), 3.78-4.00 (4H, br), 4.58 (2H, br), 7.18-7.65 (8H, m), 8.37 (1H, br)

実施例 163 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成 10

4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)安息香酸 エチルエステル 36 mg (0.16 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、0 で 0.95 M 水素化リチウムジイソブチルアルミニウム n-ヘキサン溶液 0.49 ml (0.47 mmol) を加えて 30 分間攪拌した。メタノール 0.2 ml と水 0.2 ml を加えて一晩攪拌した。反応溶液をろ過し、ろ液を濃縮して粗製物を得た。粗製物をジクロロメタン 5 ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 0.05 ml (0.36 mmol)、メタンスルホニルクロライド 0.02 ml (0.23 mmol) を加え、5 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。

4-(4-クロロベンゾイル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン 54 mg (0.18 mmol) を DMF 5 ml に溶解し、水素化ナトリウム 7 mg (0.18 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、上記で得られた粗製物を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。 20

収量 12 mg (0.021 mmol) 収率 12%

MS (ESI, m/z) 471 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 3.50-4.20 (5H, m), 4.51 (2H, br), 5.22 (2H, br), 7.18-7.65 (10H, m), 7.68-7.81 (4H, m)

実施例 164 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-8-(メタンスルホニルアミノプロピル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンの合成 30
8-(アミノプロピル)-4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩 12 mg (0.018 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、メタンスルホニルクロライド 0.004 ml (0.05 mmol)、トリエチルアミン 0.008 ml (0.06 mmol) を加え氷冷下 2 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 5.7 mg (0.009 mmol) 収率 51% 40

MS (ESI, m/z) 621 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.78 (2H, br), 2.54 (2H, br), 2.86 (3H, s), 2.89 (2H, br), 3.94 (2H, br), 4.17 (2H, br), 4.23 (2H, br), 4.41 (2H, br), 5.16 (2H, br), 5.80 (1H, br), 5.91 (1H, br), 6.98-7.62 (11H, m)

実施例 165 4-(4-クロロベンゾイル)-8-[3-(4-イソプロピル-1-ピペラジニル)-オキソプロピル]-1-[4-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成 50

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (1 - メチル - 4, 5 ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)ベンジル] - 8 - [3 - オキソ - 3 - (1 - ピペラジニル)プロピル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ニトリフルオロ酢酸塩 10 mg (0.012 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、イソプロピルアルコール 5 mg、酢酸 0.005 ml (0.09 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 24 mg (0.12 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 3.4 mg (0.004 mmol) 収率 33%

MS (ESI, m/z) 655 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 1.22 (3H, s), 1.24 (3H, s), 2.63 - 2.99 (4H, m), 3.01 (3H, s), 3.26 - 3.38 (4H, m), 3.81 - 4.16 (9H, m), 4.43 (4H, br), 5.11 (2H, br), 7.19 - 7.63 (11H, m)

実施例 166 3 - [4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル) - 2, 3, 4, 5 テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 6 - イル]プロピオン酸 の合成
工程 1 (6 - プロモ - 2 - ニトロベンジル)アミノ酢酸エチルの合成

6 - プロモ - 2 - メチル - 1 - ニトロベンゼン 5.0 g (23 mmol) をベンゼン 50 ml、過安息香酸 100 mg、N - プロモサクシイミド 4.9 g (27.7 mmol) を加え、80 で 2 日間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をエタノール 50 ml に溶解し、グリシンエチルエステル塩酸塩 6.4 g (46 mmol)、炭酸水素ナトリウム 5.8 g (69 mmol) を加え、70 で 6 時間攪拌した。溶媒を留去後、酢酸エチルにて抽出した。1 規定塩酸にて洗浄し、得られた水層を 1 規定水酸化ナトリウムにより塩基性にした後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物を得た。

収量 5.1 g (16.8 mmol) 収率 73%

工程 2 3 - [4 - ((4 - クロロベンゾイル)(2 - エトキシ - 2 - オキソエチル)アミノ)メチル - 3 - ニトロフェニル] - 2 - プロピオン酸メチルの合成

(6 - プロモ - 2 - ニトロベンジル)アミノ酢酸エチル 5.1 g (16.8 mmol) をジクロロメタン 100 ml に溶解し、氷冷下、4 - クロロベンゾイルクロライド 2.4 ml (19.3 mmol)、トリエチルアミン 3.6 ml (25.2 mmol) を加え、氷冷下、2 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物を DMF 50 ml に溶解し、酢酸パラジウム 171 mg (0.75 mmol)、アクリル酸メチル 2.1 ml (22 mmol)、トリフェニルホスフィン 292 mg (1.5 mmol)、トリエチルアミン 3.0 ml (9.24 mmol) を加えて 100 で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 3.0 g (6.5 mmol) 収率 39%

H - NMR (CDCl₃) 1.25 (3H, t), 3.67 (3H, s), 3.79 (2H, br), 4.12 (2H, dd), 5.01 (2H, br), 6.38 (1H, br), 7.22 - 7.80 (8H, m)

工程 3 3 - [4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル) - 2, 3, 4, 5 テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 6 - イル]プロピオン酸の合成

3 - [4 - ((4 - クロロベンゾイル)(2 - エトキシ - 2 - オキソエチル)アミノ)メチル - 3 - ニトロフェニル] - 2 - プロピオン酸メチル 3.0 g (6.5 mmol) を酢酸エチル 100 ml に溶解し、10% パラジウム炭素 300 mg を加え、水素存在下、室温で 4 時間攪拌した。セライト濾過後、溶媒を留去し、得られた粗製物 432 mg (1.0 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピ

10

20

30

40

50

ロール - 1 - イルカルボニル) ベンズアルデヒド 241 mg (1.2 mmol)、酢酸 0.115 ml (2.0 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシプロピドライド 550 mg (2.5 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物を 1 規定水酸化ナトリウム 5 ml、エタノール 5 ml に溶解し、室温で 5 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン 10 ml に溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 169 mg (1.0 mmol)、トリエチルアミン 0.28 ml (2.9 mmol) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 49 mg (0.088 mmol) 収率 9%

MS (ESI, m/z) 558 (MH⁺)

実施例 167 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - ((1 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル)メチル)ベンジル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - (4 - シアノメチルベンジル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オンの合成

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 60 mg (0.20 mmol) を DMF 5 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg (0.25 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、4 - シアノメチルベンジルプロマイド 60 mg (0.29 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 32 mg (0.074 mmol) 収率 37%

MS (ESI, m/z) 430 (MH⁺)

H - NMR (CDCl₃) 3.98 (2H, br), 4.53 (2H, br), 5.09 (4H, br), 7.22 - 7.48 (12H, m)

工程 2 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - ((1 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル)ベンジル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 で得られた 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - (4 - シアノメチルベンジル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 32.4 mg (0.075 mmol) を 4 規定塩酸ジオキサン溶液 5 ml、エタノール 1 ml に溶解し、室温で 2 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール 5 ml に溶解し、N - メチルエチレンジアミン 30 mg (0.40 mmol) を加え、70 °C で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 10 mg (0.017 mmol) 収率 23%

MS (ESI, m/z) 487 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 2.99 (3H, s), 3.60 - 4.18 (8H, m), 4.43 (2H, br), 5.09 (2H, br), 7.10 - 7.66 (12H, m), 9.85 (1H, s)

実施例 168 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [2 - ((1 - メチル - 4 - ピペリジニル)エチル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [2 - ((4 - ピペリジニル)エチル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オンの合成

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 150 mg (0.50 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、水素化ナトリウム 24 mg (0.60 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、4 - ((2 - ((1 - メチルスルホニル)オキシ)エチル) - 1 - ピペリジン)カルボン酸 t - ブチルエステル

10

20

30

40

50

184 mg (0.60 mmol) を加え、70 で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物を4規定塩酸ジオキサン10 ml に溶解して一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 179 mg (0.043 mmol) 収率 86%

MS (ESI, m/z) 412 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) 1.08 - 7.3 (7H, m), 2.55 (2H, br), 3.06 (2H, br), 3.82 - 4.15 (4H, m), 4.30 - 4.78 (2H, br), 7.25 - 7.65 (9H, m)

工程2 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [2 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) エチル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成 10

工程1で得られた4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [2 - (4 - ピペリジニル) エチル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン30 mg (0.073 mmol) とパラホルムアルデヒド11 mg (0.37 mmol) をジクロロメタン2 ml に溶解し、酢酸10 mg (0.17 mmol) を加え、室温で30分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド50 mg (0.24 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 16.4 mg (0.030 mmol) 収率 41% 20

MS (ESI, m/z) 426 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 0.98 - 1.48 (4H, m), 1.59 (1H, m), 1.83 (2H, br), 2.70 (3H, s), 2.81 (2H, br), 3.35 (2H, br), 3.76 - 4.60 (6H, m), 7.18 - 7.64 (8H, m), 9.29 (1H, br)

実施例 169 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [2 - (1 - イソプロピル - 4 - ピペリジニル) エチル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

実施例168の工程1で得られた4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [2 - (4 - ピペリジニル) エチル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン30 mg (0.073 mmol) とアセトン130 mg (4.6 mmol) をジクロロメタン2 ml に溶解し、酢酸10 mg (0.17 mmol) を加え、室温で30分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド50 mg (0.24 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。 30

収量 18.7 mg (0.033 mmol) 収率 45%

MS (ESI, m/z) 454 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.20 (6H, d), 1.21 - 1.54 (5H, m), 1.86 (2H, m), 2.84 (2H, br), 3.32 (2H, br), 3.39 (1H, br), 3.60 - 4.00 (4H, m), 4.38 - 4.62 (2H, br), 7.18 - 7.62 (8H, m), 8.88 (1H, br) 40

実施例 170 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [2 - (1 - シクロペンチル - 4 - ピペリジニル) エチル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

実施例168の工程1で得られた4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [2 - (4 - ピペリジニル) エチル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン30 mg (0.073 mmol) とシクロペンタノン31 mg (0.37 mmol) をジクロロメタン2 ml に溶解し、酢酸10 mg (0.17 mmol) を加え、室温で30分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド50 mg (0.24 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製 50

物を得た。得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 18.7 mg (0.031 mmol) 収率 42%

MS (ESI, m/z) 480 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.20 - 2.05 (15H, m), 2.82 (2H, br), 3.43 (3H, m), 3.50 - 4.00 (4H, m), 4.38 - 4.62 (2H, br), 7.18 - 7.62 (8H, m), 9.08 (1H, br)

実施例 171 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[2-(1-シクロヘキシル-4-ピペリジニル)エチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

実施例168の工程1で得られた4-(4-クロロベンゾイル)-1-[2-(4-ピペリジニル)エチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン30 mg (0.073 mmol)とシクロヘキサノン36 mg (0.37 mmol)をジクロロメタン2 mlに溶解し、酢酸10 mg (0.17 mmol)を加え、室温で30分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド50 mg (0.24 mmol)を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 25.9 mg (0.042 mmol) 収率 58%

MS (ESI, m/z) 494 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.02 - 1.64 (9H, m), 1.73 - 2.03 (8H, m), 2.87 (2H, br), 3.08 (1H, m), 3.35 (2H, br), 3.50 - 4.00 (4H, m), 4.39 - 4.63 (2H, br), 7.18 - 7.63 (8H, m), 8.88 (1H, br)

実施例 172 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[2-(1'-メチル-1,4'-ピペリジン-4-イル)エチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

実施例168の工程1で得られた4-(4-クロロベンゾイル)-1-[2-(4-ピペリジニル)エチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン30 mg (0.073 mmol)と1-メチル-4-ピペリジノン42 mg (0.37 mmol)をジクロロメタン2 mlに溶解し、酢酸10 mg (0.17 mmol)を加え、室温で30分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド50 mg (0.24 mmol)を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 15.9 mg (0.022 mmol) 収率 30%

MS (ESI, m/z) 509 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.20 - 1.60 (6H, m), 1.64 - 1.95 (5H, m), 2.24 (2H, br), 2.75 (3H, s), 2.78 - 3.05 (4H, br), 3.20 - 4.00 (7H, m), 4.39 - 4.61 (2H, br), 7.20 - 7.63 (8H, m), 9.53 (1H, br), 9.82 (1H, br)

実施例 173 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[2-(4-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)エチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

4-(4-クロロベンゾイル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン100 mg (0.33 mmol)をDMF5 mlに溶解し、水素化ナトリウム14 mg (0.35 mmol)を加え、室温で30分攪拌後、4-(2-メタンズルホニルオキシ)エチル)ベンゾニトリル153 mg (0.68 mmol)を加えて70 で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により油状物を得た。得られた油状物を4規定塩酸ジオキサソール溶液3 ml、エタノール0.7 mlに溶解し、室温で2日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール5 mlに溶解し、N-メチルエチレンジアミン20 mg (0.27 mmol)を加え、70

で一晩間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 4.7 mg (0.078 mmol) 収率 2%

MS (ESI, m/z) 487 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 2.90 - 3.08 (5H, m), 3.30 - 3.60 (4H, m), 3.70 - 4.10 (4H, m), 4.21 (2H, br), 7.12 - 7.60 (12H, m)

実施例 174 4-(4-クロロベンゾイル)-7-シアノ-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンの合成

工程 1 (5-シアノ-2-ニトロベンジル)アミノ酢酸エチルの合成

3-メチル-4-ニトロベンゾニトリル 4.0 g (24.6 mmol) をベンゼン 100 ml、過安息香酸 100 mg、N-プロモサクシイミド 5.3 g (29 mmol) を加え、2日間加熱還流した。過安息香酸 100 mg、N-プロモサクシイミド 4.0 g (22.5 mmol) を加え、2日間加熱還流した。さらに、過安息香酸 100 mg、N-プロモサクシイミド 4.0 g (22.5 mmol) を加え、2日間加熱還流した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をエタノール 50 ml に溶解し、グリシンエチルエステル塩酸塩 6.9 g (49.2 mmol)、炭酸水素ナトリウム 6.2 g (73.8 mmol) を加え、70 で 6 時間攪拌した。溶媒を留去後、酢酸エチルにて抽出した。1 規定塩酸にて洗浄し、得られた水層を 1 規定水酸化ナトリウムにより塩基性にした後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物を得た。

収量 2.5 g (9.6 mmol) 収率 38%

H-NMR (CDCl₃) 1.28 (3H, t), 3.42 (2H, s), 4.13 (2H, s), 4.21 (2H, q), 7.72 (1H, dd), 7.99 (1H, d), 8.12 (1H, s)

工程 2 [(4-クロロベンゾイル)-(5-シアノ-2-((4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル)アミノ)ベンジル)アミノ]酢酸エチルの合成

(5-シアノ-2-ニトロベンジル)アミノ酢酸エチル 5.1 g (16.8 mmol) をジクロロメタン 100 ml に溶解し、氷冷下、4-クロロベンゾイルクロライド 2.4 ml (19.3 mmol)、トリエチルアミン 3.6 ml (25.2 mmol) を加え、氷冷下、2 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物を酢酸エチル 30 ml、THF 30 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 300 mg を加え、水素存在下、室温で 6 時間攪拌した。セライト濾過後、溶媒を留去し、得られた粗製物 1.4 g (3.8 mmol) をジクロロメタン 50 ml に溶解し、4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンズアルデヒド 834 mg (4.2 mmol)、酢酸 0.43 ml (7.6 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 2.0 g (9.5 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 600 mg (1.08 mmol) 収率 28%

H-NMR (CDCl₃) 1.22 (3H, t), 3.50 - 3.87 (2H, m), 4.03 - 4.21 (6H, m), 4.48 (4H, br), 5.72 (1H, br), 5.91 (4H, br), 7.23 - 7.77 (11H, m)

工程 3 4-(4-クロロベンゾイル)-7-シアノ-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンの合成

[(4-クロロベンゾイル)-(5-シアノ-2-((4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル)アミノ)ベンジル)アミノ]酢酸エチル 6

10

20

30

40

50

00 mg (1.08 mmol) を1規定水酸化ナトリウム5 ml、エタノール5 mlに溶解し、室温で5時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン10 mlに溶解し、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド220 mg (1.3 mmol)、トリエチルアミン0.23 ml (1.6 mmol)を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 7.4 mg (0.015 mmol) 収率 1%

MS (ESI, m/z) 511 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 3.95 (2H, br), 4.12 (2H, br), 4.24 (2H, br), 4.48 (2H, br), 5.19 (2H, br), 5.80 (1H, br), 5.90 (1H, br), 7.26-8.08 (11H, m) 10

実施例 175 4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシアミドの合成

4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸780 mg (1.47 mmol)をTHF 10 mlに溶解し、氷冷下、トリエチルアミン0.32 ml (2.2 mmol)、クロロギ酸エチル0.17 ml (1.75 mmol)を加え、30分間攪拌後、アンモニア水10 mlを加え、室温に戻して一晚攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。 20

収量 72 mg (0.136 mmol) 収率 9%

MS (ESI, m/z) 529 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 3.95 (2H, br), 4.12 (2H, br), 4.23 (2H, br), 4.48 (2H, br), 5.19 (2H, br), 5.80 (1H, br), 5.90 (1H, br), 7.26-8.08 (11H, m)

実施例 176 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[3-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成 30

工程1 4-(4-クロロベンゾイル)-1-(3-シアノベンジル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンの合成

4-(4-クロロベンゾイル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン150 mg (0.50 mmol)をDMF 6 mlに溶解し、水素化ナトリウム24 mg (0.60 mmol)を加え、室温で30分攪拌後、3-シアノベンジルプロマイド137 mg (0.70 mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 204 mg (0.49 mmol) 収率 98%

MS (ESI, m/z) 416 (MH⁺) 40

H-NMR (CDCl₃) 4.01 (2H, br), 4.10-4.60 (2H, m), 5.09 (2H, s), 7.25-7.62 (12H, m)

工程2 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[3-(1-メチル-4,5ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程1で得られた4-(4-クロロベンゾイル)-1-(3-シアノベンジル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン82 mg (0.18 mmol)を4規定塩酸ジオキサソール溶液5 ml、エタノール1 mlに溶解し、室温で2日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール6 mlに溶解し、N-メチルエチレンジアミン80 mg (1.08 mmol)を加え、70℃で一晩攪拌した。溶媒を 50

留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 44 mg (0.074 mmol) 収率 42%

MS (ESI, m/z) 473 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 2.90 (3H, s), 3.70 - 4.10 (6H, m), 4.48 (2H, br), 5.18 (2H, br), 7.10 - 7.67 (12H, m)

実施例 177 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[2-(1-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-4-ピペリジニル)エチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程1 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[2-(1-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-4-ピペリジニル)エチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンの合成

実施例168の工程1で得られた4-(4-クロロベンゾイル)-1-[2-(4-ピペリジニル)エチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン30 mg (0.073 mmol)と2-メチルチオ-2-イミダゾリン178 mg (0.73 mmol)をメタノール7 mlに溶解し、トリエチルアミン0.2 ml (1.4 mmol)を加え、70 で一晩還流した。溶媒を留去して得られた粗製物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)、水とアセトニトリルの混合溶液で溶出した。アセトニトリルを留去してからジクロロメタンで抽出し表題化合物を得た。

収量 9.7 mg (0.020 mmol) 収率 28%

MS (ESI, m/z) 480 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) 1.05 - 1.78 (7H, m), 2.40 - 2.88 (6H, m), 3.80 - 4.00 (6H, m), 4.38 - 4.72 (2H, br), 7.28 - 7.58 (9H, m)

工程2 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[2-(1-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-4-ピペリジニル)エチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程1で得られた4-(4-クロロベンゾイル)-1-[2-(1-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-4-ピペリジニル)エチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン9.7 mg (0.02 mol)をDMF 5 mlに溶解し、ヨウ化メチル2.8 mg (0.02 mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 0.72 mg (0.0012 mmol) 収率 58%

MS (ESI, m/z) 494 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.08 - 1.25 (2H, m), 1.30 - 1.50 (5H, m), 1.70 (2H, br), 2.82 - 3.08 (5H, m), 3.10 - 3.72 (4H, m), 3.78 - 4.00 (4H, br), 4.40 - 4.60 (2H, br), 7.18 - 7.63 (8H, m), 8.38 (1H, s)

実施例 178 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[2-(1-(1,3-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル)-4-ピペリジニル)エチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

実施例177と同じ操作により得られた。

収量 0.72 mg (0.0012 mmol) 収率 58%

MS (ESI, m/z) 508 (M⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.18 (2H, m), 1.44 (3H, m), 1.7

10

20

30

40

50

2 (2 H, br), 2.91 (6 H, s), 3.14 (4 H, br), 3.62 (4 H, s), 3.70 - 4.00 (4 H, m), 4.38 - 4.60 (2 H, br), 7.18 - 7.63 (8 H, m)

実施例 179 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [(4 - メチル - 2 - (4 - ピリジニル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) メチル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

4 - メチル - 2 - (4 - ピリジニル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 111 mg (0.5 mmol) を THF 8 ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 0.2 ml (1.4 mmol)、クロロギ酸エチル 0.1 ml (1.0 mmol) を加えて 30 分間攪拌後、氷をひとつかけらと水素化ホウ素ナトリウムを 50 mg (1.4 mmol) を加え、室温に戻して一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をジクロロメタン 8 ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 0.03 ml (0.22 mmol)、メタンスルホニルクロライド 0.01 ml (0.13 mmol) を加えて一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン 15 mg (0.05 mmol) を DMF 3 ml に溶解し、水素化ナトリウム 2 mg (0.05 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、上記で得られた粗製物に加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 1.2 mg (0.002 mmol) 収率 4 %

MS (ESI, m/z) 489 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 2.30 (3 H, s), 3.80 - 4.08 (2 H, br), 4.20 - 4.40 (2 H, br), 5.32 (2 H, br), 7.10 - 7.62 (7 H, m), 7.70 (1 H, d), 7.83 (2 H, d), 8.67 (2 H, d)

実施例 180 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 (4 - ピリジニル) ベンジル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

4 - (4 - ピリジニル) 安息香酸 100 mg (0.5 mmol) を THF 8 ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 0.2 ml (1.4 mmol)、クロロギ酸エチル 0.1 ml (1.0 mmol) を加えて 30 分間攪拌後、氷をひとつかけらと水素化ホウ素ナトリウムを 50 mg (1.4 mmol) を加え、室温に戻して一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をジクロロメタン 8 ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 0.03 ml (0.22 mmol)、メタンスルホニルクロライド 0.01 ml (0.13 mmol) を加え、一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン 30 mg (0.10 mmol) を DMF 3 ml に溶解し、水素化ナトリウム 4 mg (0.10 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、上記で得られた粗製物に加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 8.3 mg (0.016 mmol) 収率 16 %

MS (ESI, m/z) 468 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 3.80 - 4.15 (2 H, br), 4.49 (2 H, br), 5.19 (2 H, br), 7.08 - 7.62 (10 H, m), 7.87 (2 H, d), 8.08 (2 H, d), 8.79 (2 H, d)

実施例 181 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [(5 - (2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) - 2 - ピリジニル) メチル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成
工程 1 2 - プロモメチル 5 - シアノピリジンの合成

5 - シアノ - 2 - メチルピリジン 0.3 g (2.5 mmol) をベンゼン 15 ml に溶解

10

20

30

40

50

し、過安息香酸 10 mg、N-プロモサクシイミド 0.49 g (2.8 mmol) を加え、75 で 2 日間攪拌した。溶媒を留去してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

収量 0.21 g (1.07 mmol) 収率 43%

H-NMR (CDCl₃) 4.56 (2H, s), 7.59 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 8.84 (1H, d)

工程 2 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [(5 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) - 2 - ピリジニル) メチル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン 100 mg (0.33 mmol) を DMF 8 ml に溶解し、水素化ナトリウム 14 mg (0.35 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、工程 1 で得られた 2 - プロモメチル 5 - シアノピリジン 100 mg (0.51 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物を 4 規定塩酸ジオキサソール溶液 6 ml、エタノール 1.5 ml に溶解し、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により固体を得た。得られた個体を THF 2 ml に溶解し、1 M 水酸化リチウム水溶液 0.2 ml を加えて 2 日間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物をジクロロメタン 5 ml に溶解し、ピロリン 5 mg (0.072 mmol)、WSC 塩酸塩 60 mg (0.31 mmol)、トリエチルアミン 0.15 ml (1.08 mmol) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 5.6 mg (0.009 mmol) 収率 3%

MS (ESI, m/z) 487 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 3.83 - 4.12 (2H, m), 4.19 (2H, br), 4.26 (2H, br), 4.57 - 4.77 (2H, m), 5.20 (2H, br), 5.83 (1H, br), 5.92 (1H, br), 7.18 - 7.64 (10H, m), 7.94 (1H, dd), 8.65 (1H, s)

実施例 182 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (1, 3 - ジメチル - 4, 5 ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 3 - イウム - 2 - イル) ベンジル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

実施例 125 で得られた 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (1 - メチル - 4, 5 ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ベンジル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩 20 mg (0.034 mmol) を DMF 3 ml に溶解し、水素化ナトリウム 3 mg (0.075 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、ヨウ化メチル 30 mg (0.21 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 13.2 mg (0.022 mmol) 収率 64%

MS (ESI, m/z) 487 (M⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 2.83 (6H, s), 3.86 - 4.13 (6H, m), 4.38 - 4.59 (2H, br), 4.18 (2H, br), 7.15 - 7.64 (12H, m)

実施例 183 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [3 - (1 - ピロリジニルメチル) ベンジル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - (3 - メトキシカルボニルベンジル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オンの合成

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジ

アゼピン - 2 - オン 150 mg (0.50 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、水素化ナトリウム 24 mg (0.60 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、3 - (ブロモメチル)安息香酸メチルエステル 160 mg (0.70 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

収量 210 mg (0.47 mmol) 収率 94%

MS (ESI, m/z) 449 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) 3, 89 (3H, s), 3.98 - 4.62 (4H, m), 5.14 (2H, s), 7.25 - 7.50 (10H, m), 7.83 - 7.95 (2H, m)

工程 2 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - (3 - クロロメチルベンジル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン

工程 1 で得られた 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - (3 - メトキシカルボニルベンジル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 145 mg (0.32 mmol) THF 3 ml に溶解し、1 M 水酸化リチウム水溶液 1.6 ml を加えて一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物を THF 5 ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 0.1 ml (0.7 mmol)、クロロギ酸エチル 0.05 ml (0.5 mmol) を加えて 30 分間攪拌後、氷をひとつかけらと水素化ホウ素ナトリウムを 50 mg (1.4 mmol) を加え、室温に戻して一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をジクロロメタン 8 ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 0.03 ml (0.22 mmol)、メタンスルホンクロライド 0.01 ml (0.13 mmol) を加え、一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量 47.1 mg (0.11 mmol) 収率 34%

MS (ESI, m/z) 439 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) 3, 99 (2H, br), 4.21 (1H, m), , 4.52 (2H, s), 4.56 (1H, br), 5.09 (2H, s), 7.18 - 7.50 (12H, m)

工程 3 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [3 - (1 - ピロリジニルメチル)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程 2 で得られた 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - (3 - クロロメチルベンジル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 23 mg (0.052 mmol) をアセトニトリル 4 ml に溶解し、炭酸カリウム 20 mg (0.15 mmol)、ピロリジン 7.0 mg (0.1 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 20.8 mg (0.035 mmol) 収率 68%

MS (ESI, m/z) 474 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.82 (2H, br), 1.98 (2H, br), 3.00 (2H, br), 3.20 (2H, br), 3.86 - 4.12 (2H, br), 4.22 - 4.50 (4H, m), 5.13 (2H, br), 7.10 - 7.72 (12H, m), 9.93 (1H, br)

実施例 184 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [3 - ((2 - メチル(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)メチル)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

実施例 183 の工程 2 で得られた 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - (3 - クロロメチルベンジル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 23 mg (0.052 mmol) をアセトニトリル 4 ml に溶解し、炭酸カリウム 20 mg (0.15 mmol)、N, N, N' トリメチルエチレンジアミン 10 mg (0.0

10

20

30

40

50

9.8 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 9.2 mg (0.013 mmol) 収率 25%

MS (ESI, m/z) 505 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 2.38 (2H, br), 2.48 (6H, s), 2.76 (3H, s), 3.38 (2H, br), 3.50-4.20 (4H, m), 4.40 (2H, br), 5.12 (2H, br), 7.08-7.62 (12H, m)

実施例 185 4-(4-クロロベンゾイル)-1-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イルメチル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 4-(4-クロロベンゾイル)-1-(2-プロピニル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンの合成

4-(4-クロロベンゾイル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン 50 mg (0.17 mmol) を DMF 4 ml に溶解し、水素化ナトリウム 7 mg (0.18 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、3-ブロモプロピン 30 mg (0.25 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

収量 5.7 mg (0.13 mmol) 収率 76%

MS (ESI, m/z) 339 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) 2.23 (1H, t), 3.85-4.23 (2H, m), 4.40-4.80 (4H, m), 6.95-7.58 (8H, m)

工程 2 4-(4-クロロベンゾイル)-1-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イルメチル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 で得られた 4-(4-クロロベンゾイル)-1-(2-プロピニル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン 5.7 mg (0.13 mmol) と (3-ヨード-ピリジン-4-イル)カルバミン酸 t-ブチルエステル 50 mg (0.16 mmol) を DMF 5 ml に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド 5.6 mg (0.08 mmol)、ヨウ化銅 1 mg (0.005 mmol)、トリエチルアミン 0.09 ml (0.64 mmol) を加えて 100 °C で 1.5 時間攪拌した。反応液を 50 °C まで低下した後、DBU 0.05 ml (0.32 mmol) を加え、50 °C で 30 分、さらに室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。

得られた粗製物をジクロロメタン 10 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 1.5 ml を加えて一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 15.5 mg (0.028 mmol) 収率 22%

MS (ESI, m/z) 431 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 3.80-4.20 (2H, m), 4.30-4.65 (2H, m), 5.37 (2H, br), 6.87 (1H, s), 7.10-7.70 (9H, m), 7.86 (1H, d), 8.35 (1H, d), 9.11 (1H, s)

実施例 188 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-7-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンの合成

4-(4-クロロベンゾイル)-7-シアノ-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン 26 mg (0.051 mmol) をトルエン 10 ml に溶解し、トリブチルチンアジド 0.032 ml (0.11 mmol) を加え、100 °C で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、溶媒を留去して得られた粗

10

20

30

40

50

製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 1.8 mg (0.003 mmol) 収率 6%

MS (ESI, m/z) 553 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 3.98 (2H, br), 4.12 (2H, br), 4.22 (2H, br), 4.58 (2H, br), 5.19 (2H, br), 5.80 (1H, br), 5.90 (1H, br), 7.26 - 8.16 (11H, m)

実施例 189 4-(4-クロロベンゾイル)-7-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

4-(4-クロロベンゾイル)-7-シアノ-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン 26 mg (0.051 mmol) を4規定塩酸ジオキサン溶液 5 ml、エタノール 1 ml に溶解し、室温で2日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール 5 ml に溶解し、エチレンジアミン 0.050 ml を加え、70 で4時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 2.1 mg (0.003 mmol) 収率 6%

MS (ESI, m/z) 553 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 3.23 (4H, br), 3.96 (2H, br), 4.11 (2H, br), 4.22 (2H, br), 4.58 (2H, br), 5.22 (2H, br), 5.80 (1H, br), 5.95 (1H, br), 7.26 - 8.12 (12H, m)

実施例 190 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-7-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

4-(4-クロロベンゾイル)-7-シアノ-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン 26 mg (0.051 mmol) を4規定塩酸ジオキサン溶液 5 ml、エタノール 1 ml に溶解し、室温で2日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール 5 ml に溶解し、N-メチルエチレンジアミン 0.050 ml を加え、70 で4時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 4.4 mg (0.006 mmol) 収率 13%

MS (ESI, m/z) 567 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 3.08 (4H, br), 3.80 - 4.24 (9H, m), 4.59 (2H, br), 5.22 (2H, br), 5.81 (1H, br), 5.96 (1H, br), 7.26 - 8.12 (11H, m)

実施例 191 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[(5-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-2-ピリジニル)メチル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

4-(4-クロロベンゾイル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン 100 mg (0.33 mmol) をDMF 8 ml に溶解し、水素化ナトリウム 14 mg (0.35 mmol) を加え、室温で30分攪拌後、実施例181の工程1で得られた2-プロモメチル5-シアノピリジン 100 mg (0.51 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物 160 mg を得た。得られた粗製物のうち 31 mg を4規定塩酸ジオキサン溶液 3 ml、エタノール 0.6 ml に溶解し、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノ

10

20

30

40

50

ール5mlに溶解し、N-メチルエチレンジアミン40mg(0.54mmol)を加え、65で一晩間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 1.8mg(0.0031mmol) 収率 5%

MS(ESI, m/z) 474(MH⁺)

H-NMR(DMSO-d₆) 3.03(3H, s), 3.84-4.14(6H, m), 4.60-4.80(2H, br), 5.29(2H, br), 7.15-7.78(9H, m), 8.06(1H, dd), 8.75(1H, s)

実施例 192 4-(4-クロロベンゾイル)-8-シアノ-1-[4-(1-ピロリジニルカルボニル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン の合成

4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-カルボン酸1.8g(3.5mmol)をTHF10mlに溶解し、氷冷下、トリエチルアミン0.73ml(5.3mmol)、クロロギ酸エチル0.40ml(4.1mmol)を加え、30分間攪拌後、アンモニア水10mlを加え、室温に戻して一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、溶媒を留去して得られた粗製物を1.35g(2.63mmol)をジクロロメタン20mlに溶解し、(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウムヒドロキシド760mg(3.19mmol)を加え、一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 380mg(0.74mmol) 収率 28%

MS(ESI, m/z) 513(MH⁺)

H-NMR(DMSO-d₆) 1.68-1.91(4H, m), 3.22-3.42(4H, m), 3.96(2H, br), 4.44(2H, br), 5.17(2H, br), 7.22-8.06(11H, m)

実施例 193 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(1-ピロリジニルカルボニル)ベンジル]-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン の合成

4-(4-クロロベンゾイル)-8-シアノ-1-[4-(1-ピロリジニルカルボニル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン30mg(0.059mmol)をトルエン2mlに溶解し、トリブチルチンアジド0.032ml(0.11mmol)を加え、120で6時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 6.5mg(0.012mmol) 収率 20%

MS(ESI, m/z) 555(MH⁺)

H-NMR(DMSO-d₆) 1.68-1.91(4H, m), 3.22-3.36(4H, m), 3.92(2H, br), 4.44(2H, br), 5.15(2H, br), 7.22-7.80(11H, m)

実施例 194 4-(4-クロロベンゾイル)-8-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-1-[4-(1-ピロリジニルカルボニル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン トリフルオロ酢酸塩の合成

4-(4-クロロベンゾイル)-8-シアノ-1-[4-(1-ピロリジニルカルボニル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン60mg(0.118mmol)を4規定塩酸ジオキサソール溶液5ml、エタノール1mlに溶解し、室温で2日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール5mlに溶解し、エチレンジアミン0.050mlを加え、70で4時間攪拌した。溶媒を留

10

20

30

40

50

去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 4.5 mg (0.006 mmol) 収率 6%

MS (ESI, m/z) 556 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.68 - 1.91 (4H, m), 3.22 - 3.36 (4H, m), 4.03 (2H, br), 4.48 (2H, br), 5.18 (2H, br), 7.26 - 8.12 (11H, m)

実施例 195 4-(4-クロロベンゾイル)-N'-ヒドロキシ-2-オキソ-1-[4-(1-ピロリジニルカルボニル)ベンジル]-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-カルボキシアミド ートリフルオロ酢酸塩の合成

4-(4-クロロベンゾイル)-8-シアノ-1-[4-(1-ピロリジニルカルボニル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン 50 mg (0.098 mmol) をエタノール 5 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.040 ml (0.294 mmol)、ヒドロキシルアミン 8 mg (0.196 mmol) を加え、70 で2時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 4.1 mg (0.006 mmol) 収率 6%

MS (ESI, m/z) 546 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.68 - 1.91 (4H, m), 3.22 - 3.36 (4H, m), 3.92 (2H, br), 4.44 (2H, br), 5.15 (2H, br), 7.22 - 7.80 (11H, m)

実施例 196 4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-1,3,4,5テトラヒドロ-2H-ピリド[4,3-e][1,4]ジアゼピン-2-オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程1 (3-エトキシカルボニル-4-イル)カルバミン酸 t-ブチルエステルの合成

(3-ヨード-ピリジン-4-イル)カルバミン酸 t-ブチルエステル 0.5 g (1.55 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.7 ml (5.1 mmol)、エタノール 0.7 ml、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド 55 mg (0.8 mmol) を加え、一酸化炭素存在下、70 で一晩攪拌した。溶媒を留去してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量 0.41 g (1.54 mmol) 収率 99%

MS (ESI, m/z) 267 (MH⁺)

H-NMR (CD₃Cl) 1.40 (3H, t), 1.51 (9H, s), 4.39 (2H, q), 8.31 (1H, d), 8.51 (1H, d), 9.08 (1H, d)

工程2 (3-ヒドロキシメチル-4-イル)カルバミン酸 t-ブチルエステルの合成
工程1で得られた(3-エトキシカルボニル-4-イル)カルバミン酸 t-ブチルエステル 0.26 g (0.98 mmol) をジエチルエーテル 20 ml に溶解し、-10 で水素化リチウムアルミニウム 110 mg (2.9 mmol) を加えて30分間攪拌した。少量の水と硫酸ナトリウムを加え、1時間攪拌した後、反応溶液をろ過した。ろ液を濃縮乾固し表題化合物を得た。

収量 0.21 g (0.94 mmol) 収率 96%

H-NMR (CD₃Cl) 1.52 (9H, s), 4.66 (2H, s), 7.94 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.29 (1H, d)

工程3 4-(4-クロロベンゾイル)-1,3,4,5テトラヒドロ-2H-ピリド[4,3-e][1,4]ジアゼピン-2-オンの合成

工程2で得られた(3-ヒドロキシメチル-4-イル)カルバミン酸 t-ブチルエステル 0.21 g (0.94 mmol) をジクロロメタン 20 ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 0.2 ml (1.4 mmol)、メタンスルホニルクロライド 0.1 ml (1.3 mmol) を加え、2時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処

10

20

30

40

50

理し粗製物を得た。得られた粗製物とグリシン エチルエステル 塩酸塩 252 mg (1.8 mmol) をエタノール 15 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム 190 mg (2.3 mmol) を加えて 80 で一晩攪拌した。溶媒を留去した後、ジクロロメタンを加えてる過した。る液に 4 - クロロベンゾイルクロライド 0.2 ml (1.5 mmol)、トリエチルアミン 0.4 ml (2.9 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製した。得られた粗製物を THF 1 ml に溶解し、1 M 水酸化リチウム水溶液 0.4 ml を加えて一晩攪拌した。溶媒を留去し、4 規定塩酸ジオキサン 5 ml を加えて 6 時間室温で攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をジクロロメタン 8 ml に溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 100 mg (0.59 mmol)、トリエチルアミン 0.2 ml (1.4 mmol) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 28 mg (0.093 mmol) 収率 27%

MS (ESI, m/z) 302 (MH⁺)

H - NMR (CD₃OD) 3.16 - 3.27 (2H, m), 4.72 (2H, br), 7.30 - 7.52 (5H, m), 8.52 (2H, br), 8.78 (1H, br)

工程 4 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロ - 2H - ピリド [4, 3 - e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程 3 で得られた 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロ - 2H - ピリド [4, 3 - e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン 14 mg (0.047 mmol) を DMF 3 ml に溶解し、水素化ナトリウム 4 mg (0.1 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジルクロライド 13 mg (0.059 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 4.3 mg (0.007 mmol) 収率 15%

MS (ESI, m/z) 487 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 3.98 - 4.80 (8H, m), 5.19 (2H, br), 5.81 (1H, br), 5.91 (1H, br), 7.24 - 7.70 (10H, m), 8.63 (1H, br)

実施例 197 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 4 - (4 - ピペリジニルカルボニル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン 一塩酸塩 80 mg (0.21 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 56 mg (0.32 mmol)、1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - ピペリジンカルボン酸 51 mg (0.24 mmol) を加え、トリエチルアミン 0.061 ml (0.44 mmol) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を 4 規定塩酸ジオキサン溶液 5 ml に溶解し、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 12 mg (0.021 mmol) 収率 10%

MS (ESI, m/z) 459 (MH⁺)

H - NMR (DMSO - d₆) 1.65 - 1.91 (4H, m), 2.83 - 3.37 (7H, m), 4.02 (2H, br), 4.14 (2H, br), 4.23 (2H, br), 4.44 (2H, br), 5.13 (2H, br), 5.82 (1H, br), 5.91 (1H, br), 7.22 - 7.57 (8H, m)

実施例 198 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 4 - [(1 - メチル - 4 - ピペリジニル) カルボニル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の

10

20

30

40

50

合成

1 - [4 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イルカルボニル) ベンジル] - 4 - (4 - ピペリジニルカルボニル) - 1 , 3 , 4 , 5 テトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩 8 m g (0 . 0 1 4 m m o l) をジクロロメタン 5 m l に溶解し、パラホルムアルデヒド 5 m g 、酢酸 0 . 0 0 5 m l (0 . 0 9 m m o l) を加え、室温で 3 0 分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 2 4 m g (0 . 1 2 m m o l) を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 4 m g (0 . 0 0 7 m m o l) 収率 4 9 %

MS (ESI , m / z) 4 7 3 (MH +)

H - NMR (DMSO - d 6) 1 . 6 8 - 2 . 0 3 (4 H , m) , 2 . 6 6 - 3 . 0 3 (8 H , m) , 4 . 0 2 (2 H , br) , 4 . 1 2 (2 H , br) , 4 . 2 3 (2 H , br) , 4 . 4 2 (2 H , br) , 5 . 1 3 (2 H , br) , 5 . 8 2 (1 H , br) , 5 . 9 1 (1 H , br) , 7 . 2 2 - 7 . 5 7 (8 H , m)

実施例 199 7 - (4 - クロロベンゾイル) - 4 - [4 - (1 - ピロリジニルカルボニル) ベンジル] - 2 , 6 , 7 , 8 テトラヒドロピラゾール [4 , 3 , e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 (4 H) - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 1 - ベンジル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチルの合成

4 - ニトロ - 3 - ピラゾールカルボン酸 1 0 g (6 3 . 7 m m o l) をメタノール 1 0 0 m l に溶解し、氷冷下、チオニルクロライド 5 . 7 m l (7 6 . 4 m m o l) を滴下し、室温に戻して 2 日間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、溶媒を留去して得られた粗製物を DMF 1 5 0 m l に溶解し、炭酸カリウム 9 . 5 g (6 8 . 8 m m o l) 、ベンジルクロライド 7 . 5 m l (6 5 . 0 m m o l) を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1 0 . 5 g (4 0 . 2 m m o l) 収率 6 3 %

H - NMR (CDCl 3) 3 . 9 9 (3 H , s) , 5 . 3 4 (2 H , s) , 7 . 2 8 - 7 . 3 3 (2 H , m) , 7 . 3 9 - 7 . 4 5 (3 H , m) , 8 . 0 0 (1 H , s)

工程 2 (1 - ベンジル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノールの合成

1 - ベンジル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチル 2 . 0 4 g (7 . 8 m m o l) をエタノール 1 0 m l 、 THF 1 0 m l 、 1 規定水酸化ナトリウム 5 m l に溶解し、室温で 4 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、溶媒を留去して得られた粗製物を THF 1 0 0 m l に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 1 . 5 m l (1 0 . 1 m m o l) 、クロロギ酸エチル 0 . 8 1 m l (8 . 5 m m o l) を加え、室温で 3 0 分間攪拌後、氷をひとかけら加え、水素化ホウ素ナトリウム 6 0 0 m g (1 5 . 6 m m o l) を加え、室温に戻して、一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1 . 4 g (5 . 6 m m o l) 収率 7 3 %

H - NMR (CDCl 3) 4 . 9 2 (2 H , s) , 5 . 2 7 (2 H , s) , 7 . 2 7 - 7 . 3 7 (2 H , m) , 7 . 3 9 - 7 . 4 5 (3 H , m) , 8 . 0 4 (1 H , s)

工程 3 [((1 - ベンジル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) アミノ] 酢酸エチルの合成

(1 - ベンジル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノール 1 . 4 g (5 . 6 m m o l) をジクロロメタン 2 0 m l に溶解し、メタンスルホニルクロライド 0 . 5 3 m l (6 . 7 m m o l) 、トリエチルアミン 1 . 0 m l (7 . 3 m m o l) を加え室温で 2 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をエタノール 5 0 m l に溶解し、グリシンエチルエステル塩酸塩 1 . 6 g (1 1 . 2 m m o l) 、炭酸水素ナトリウム 1 . 4 g (1 6 . 8 m m o l) を加え、7 0 で一晩攪拌した。不溶物を濾過し、溶媒を留去後、酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製

10

20

30

40

50

物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.5 g (4.7 mmol) 収率 84%

H-NMR (CDCl₃) 1.25 (3H, t), 3.55 (2H, d), 4.07 - 4.26 (4H, m), 5.26 (2H, s), 7.28 - 7.37 (2H, m), 7.39 - 7.45 (3H, m), 7.98 (1H, d)

工程4 [(4-アミノ-1-ベンジル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル](4-クロロベンゾイル)アミノ]酢酸エチルの合成

[(1-ベンジル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)メチル]アミノ]酢酸エチル 1.5 g (4.7 mmol) をジクロロメタン 50 ml に溶解し、氷冷下、4-クロロベンゾイルクロライド 0.71 ml (5.6 mmol)、トリエチルアミン 0.85 ml (6.1 mmol) を加え、氷冷下、2時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、粗製物を得た。得られた粗製物をエタノール 100 ml に溶解し、塩化スズ 5.3 g (23.5 mmol) を加え、70 °C で一晩攪拌した。溶媒を留去後、炭酸ナトリウム、酢酸エチルを加え、室温で激しく攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 600 mg (1.4 mmol) 収率 30%

工程5 2-ベンジル-7-(4-クロロベンゾイル)-4-[4-(1-ピロリジニルカルボニル)ベンジル]-2,6,7,8テトラヒドロピラゾール[4,3,e][1,4]ジアゼピン-5(4H)-オン トリフルオロ酢酸塩の合成

[(4-アミノ-1-ベンジル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル](4-クロロベンゾイル)アミノ]酢酸エチル 600 mg (1.4 mmol)、4-(1-ピロリジニルカルボニル)ベンズアルデヒド 343 mg (1.7 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、酢酸 0.16 ml (2.8 mmol) を加え、室温で30分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 770 mg (3.5 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物を1規定水酸化ナトリウム 5 ml、エタノール 5 ml、THF 5 ml に溶解し、室温で5時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、得られた粗製物をジクロロメタン 10 ml に溶解し、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド 237 mg (1.4 mmol)、トリエチルアミン 0.59 ml (2.8 mmol) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 25 mg (0.037 mmol) 収率 3%

MS (ESI, m/z) 568 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.81 (4H, br), 3.32 (2H, br), 3.42 (2H, br), 4.43 (2H, br), 4.63 (2H, br), 4.98 (2H, br), 5.09 (2H, br), 7.03 - 7.83 (14H, m)

工程6 7-(4-クロロベンゾイル)-4-[4-(1-ピロリジニルカルボニル)ベンジル]-2,6,7,8テトラヒドロピラゾール[4,3,e][1,4]ジアゼピン-5(4H)-オン トリフルオロ酢酸塩の合成

2-ベンジル-7-(4-クロロベンゾイル)-4-[4-(1-ピロリジニルカルボニル)ベンジル]-2,6,7,8テトラヒドロピラゾール[4,3,e][1,4]ジアゼピン-5(4H)-オン トリフルオロ酢酸塩 60 mg (0.1 mmol) をベンゼン 5 ml に溶解し、塩化アルミニウム 70 mg (0.5 mmol) を加え、6時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 17 mg (0.029 mmol) 収率 29%

MS (ESI, m/z) 478 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.81 (4H, br), 3.32 (2H, br), 3.42 (2H, br), 4.43 (2H, br), 4.63 (2H, br), 5.01 (

10

20

30

40

50

2 H, br), 7.18 - 7.66 (10 H, m)

実施例 200 7 - アミジノ - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成
4 - (4 - クロロベンゾイル) - 7 - シアノ - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 30 mg (0.059 mmol) を4規定塩酸ジオキササン溶液 5 ml、エタノール 1 ml に溶解し、室温で2日間撹拌した。

溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール 5 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 30 mg を加え一晩撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。 10

収量 6.9 mg (0.010 mmol) 収率 17%

MS (ESI, m/z) 528 (MH+)

H - NMR (DMSO - d6) 3.97 (2 H, br), 4.12 (2 H, br), 4.23 (2 H, br), 4.57 (2 H, br), 5.24 (2 H, br), 5.81 (1 H, br), 5.91 (1 H, br), 7.18 - 8.04 (11 H, m), 9.05 (2 H, br), 9.23 (2 H, br)

実施例 201 8 - アミジノ - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (1 - ピロリジニルカルボニル)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成 20

4 - (4 - クロロベンゾイル) - 8 - シアノ - 1 - [4 - (1 - ピロリジニルカルボニル)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 30 mg (0.059 mmol) を4規定塩酸ジオキササン溶液 5 ml、エタノール 1 ml に溶解し、室温で2日間撹拌した。

溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール 5 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 30 mg を加え一晩撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 7.3 mg (0.011 mmol) 収率 18%

MS (ESI, m/z) 530 (MH+)

H - NMR (DMSO - d6) 1.80 (4 H, br), 3.29 (2 H, br), 3.38 (2 H, br), 3.86 (2 H, br), 4.43 (2 H, br), 5.23 (2 H, br), 7.21 - 8.03 (11 H, m), 9.38 (2 H, br), 9.57 (2 H, br)

実施例 202 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (1 - メチル - 4, 5ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロ - 2H - ピリド[4, 3 - e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ニトリフルオロ酢酸塩の合成
工程 1 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - (4 - シアノベンジル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロ - 2H - ピリド[4, 3 - e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩の合成 40

実施例 196 の工程 3 で得られた 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 3, 4, 5テトラヒドロ - 2H - ピリド[4, 3 - e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン 14 mg (0.047 mmol) をDMF 3 ml に溶解し、水素化ナトリウム 4 mg (0.1 mmol) を加え、室温で30分撹拌後、4 - シアノベンジルプロマイド 19 mg (0.1 mmol) を加え、室温で一晩撹拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 4.7 mg (0.009 mmol) 収率 19%

MS (ESI, m/z) 417 (MH+)

H - NMR (CDCl3) 4.21 (2 H, br), 4.70 (2 H, br), 5.23 (2 H, s), 7.30 - 7.50 (8 H, m), 7.64 (2 H, d), 8.75 (50

2 H, m)

工程2 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (1 - メチル - 4, 5 ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ベンジル] - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程1で得られた4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - (4 - シアノベンジル) - 1, 3, 4, 5 テトラヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオロ酢酸塩 4.7 mg (0.009 mmol) を4規定塩酸ジオキサン溶液 3 ml、エタノール 0.6 ml に溶解し、室温で2日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール 5 ml に溶解し、N - メチルエチレンジアミン 20 mg (0.26 mmol) を加え、70 で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 1.3 mg (0.0018 mmol) 収率 20%

MS (ESI, m/z) 474 (MH+)

H - NMR (DMSO - d6) 3.01 (3 H, s), 3.80 - 4.25 (6 H, m), 4.61 (2 H, br), 5.25 (2 H, br), 7.20 - 7.85 (10 H, m), 8.55 - 8.68 (2 H, m)

実施例 203 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (1 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ベンジル] - 2, 3, 4, 5 テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 8 - カルボン酸 ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程1 4 - [((4 - クロロベンゾイル) (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) アミノ) メチル] - 3 - [(4 - シアノベンジル) アミノ] 安息香酸メチルの合成

実施例42の工程2で得られた4 - [((4 - クロロベンゾイル) エトキシカルボニルメチルアミノ) メチル] - 3 - アミノ安息香酸メチル 1.86 g (4.6 mmol)、4 - シアノベンズアルデヒド 0.73 g (5.6 mmol) をジクロロメタン 30 ml に溶解し、酢酸 0.3 ml (5.0 mmol) を加え、室温で30分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 1.46 g (6.9 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし、常法に従って処理して粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.6 g (3.1 mmol) 収率 67%

MS (ESI, m/z) 520 (MH+)

H - NMR (CDCl3) 1.23 (3 H, t), 3.82 - 3.92 (5 H, m), 4.14 (2 H, q), 4.55 (2 H, br), 4.77 (2 H, s), 7.08 - 7.40 (5 H, m), 7.48 (3 H, m), 7.60 - 7.70 (3 H, m)

工程2 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (1 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ベンジル] - 2, 3, 4, 5 テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 8 - カルボン酸 ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程1で得られた4 - [((4 - クロロベンゾイル) (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) アミノ) メチル] - 3 - [(4 - シアノベンジル) アミノ] 安息香酸メチル 1.6 g (3.1 mmol) をTHF 14 ml に溶解し、1 M水酸化リチウム 6 ml を加えて8時間室温で攪拌した。酢酸エチルで反応溶液を洗浄した後、水層に1 M塩酸を加えてた析出した結晶をろ取して粗製物を得た。得られた粗製物をジクロロメタン 30 ml に溶解し、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾニウムクロライド 0.64 g (3.8 mmol)、トリエチルアミン 0.7 ml (5.1 mmol) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により白色固体を得た。得られた白色個体を4規定塩酸ジオキサン溶液 10 ml、エタノール 2 ml に溶解し、室温で1日間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をエタノール 10 ml に溶解し、N - メチルエチレンジアミン 80 mg (1.08 mmol) を加え、70 で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例1工程3と同様の操作により表題化合物を得た。

10

20

30

40

50

収量 26 mg (0.05 mmol) 収率 2%

MS (ESI, m/z) 517 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 3.02 (3H, s), 3.70 - 4.18 (6H, m), 4.59 (2H, br), 5.22 (2H, br), 7.30 - 7.92 (11H, m)

実施例 204 4-(4-クロロベンゾイル)-2-オキソ-1-[4-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ベンジル]-2,3,4,5テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-カルボン酸エチルエステル-トリフルオロ酢酸塩の合成

実施例 203 と同じ操作により得られた。

10

収量 86 mg (0.13 mmol) 収率 4%

MS (ESI, m/z) 545 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.27 (3H, t), 3.02 (3H, s), 3.82 - 4.33 (8H, m), 4.59 (2H, br), 5.22 (2H, br), 7.30 - 7.92 (11H, m)

実施例 205 4-(4-クロロベンゾイル)-1-(7-イソキノリニルメチル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン-トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 7-エトキシカルボニルイソキノリンの合成

7-ヒドロキシイソキノリン 0.89 g (6.1 mmol) をジクロロメタン 15 ml に溶解し、氷冷化、ピリジン 1.1 ml、無水トリフルオロメタンスルホン酸 1.3 ml (7.7 mmol) を加え 0 で 1 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し油状物を得た。得られた油状物を DMF 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.4 ml (2.9 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 50 mg (0.04 mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン 16 mg (0.04 mmol)、エタノール 5 ml を加え、一酸化炭素存在下、70 で一晩攪拌した。溶媒を留去してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

20

収量 196 mg (0.97 mmol) 収率 16%

MS (ESI, m/z) 202 (MH⁺)

H-NMR (CD₃Cl) 1.48 (3H, t), 4.47 (2H, q), 7.70 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.30 (1H, dd), 8.62 (1H, d), 8.74 (1H, s), 9.37 (1H, s)

30

工程 2 7-クロロメチル-イソキノリンの合成

工程 1 で得られた 7-エトキシカルボニルイソキノリン 196 mg (0.97 mmol) をエタノール 15 ml に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム 110 mg (2.9 mmol) を加えて 2 時間室温で攪拌した。水を加えて 2 時間攪拌した後、反応溶液をろ過し、そのろ液を濃縮した。得られた油状物をジクロロメタン 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.26 ml (1.9 mmol)、メタンスルホンクロライド 0.1 ml (1.3 mmol) を加え、一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って

40

収量 84 mg (0.47 mmol) 収率 49%

H-NMR (CD₃Cl) 4.77 (2H, s), 7.63 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 7.82 (1H, d), 7.96 (1H, s), 8.55 (1H, d), 9.25 (1H, s)

工程 3 4-(4-クロロベンゾイル)-1-(7-イソキノリニルメチル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン-トリフルオロ酢酸塩の合成

4-(4-クロロベンゾイル)-1,3,4,5テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン 90 mg (0.3 mmol) を DMF 8 ml に溶解し、水素化ナトリ

50

ウム 14 mg (0.35 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌後、工程 2 で得られた 7 - クロロメチル - イソキノリン 50 mg (0.28 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 5.4 mg (0.01 mmol) 収率 3%

MS (ESI, m/z) 442 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 3.90 - 4.18 (2H, m), 4.40 - 4.58 (2H, br), 5.36 (2H, br), 7.08 - 7.65 (8H, m), 7.95 (1H, br), 8.12 - 8.30 (3H, m), 8.57 (1H, d), 9.60 (1H, s)

実施例 206 2 - [4 - (4 - クロロベンゾイル) - 8 - (エトキシカルボニル) - 2 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル)メチル)フェニル] - 1, 3 - ジメチル - 4, 5ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 3 - イウム ートリフルオ酢酸塩の合成

実施例 204 で得られた 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (1 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル)ベンジル] - 2, 3, 4, 5テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 8 - カルボン酸エチルエステル ートリフルオ酢酸塩 11 mg (0.017 mmol) をアセトニトリル 3 ml に溶解し、炭酸カリウム 10 mg (0.08 mmol)、ヨウ化メチル 0.05 ml (0.32 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 5.6 mg (0.008 mmol) 収率 49%

MS (ESI, m/z) 559 (M⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 1.24 (3H, t), 2.83 (6H, s), 3.96 (6H, m), 4.10 - 4.69 (4H, m), 5.20 (2H, br), 7.30 - 7.88 (11H, m)

実施例 207 6 - クロロ - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (1, 3 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 3 - イウム - 2 - イル)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオ酢酸塩の合成

6 - クロロ - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (1 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル)ベンジル] - 1, 3, 4, 5テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 2 - オン ートリフルオ酢酸塩 12 mg (0.019 mmol) をアセトニトリル 5 ml に溶解し、炭酸カリウム 5 mg (0.036 mmol)、ヨウ化メチル 0.010 ml を加え室温で 4 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 4.1 mg (0.006 mmol) 収率 32%

MS (ESI, m/z) 523 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 2.84 (6H, s), 3.95 (4H, s), 4.03 (2H, br), 4.62 (2H, br), 5.21 (2H, br), 7.17 - 7.66 (11H, m)

実施例 208 (5aS, 9aS) - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - [4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イルカルボニル)ベンジル]デカヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 2 - オンの合成

工程 1 (cis) - (1R, 2S) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンメタノール

(cis) - (1R, 2S) - (+) - 2 - (ベンジルアミノ)シクロヘキサンメタノール 4.0 g (18.3 mmol) を酢酸エチル 20 ml に溶解し、10%パラジウム - 炭素 400 mg を加え、水素存在下室温で一晩攪拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を留去して得られた粗製物をジクロロメタン 100 ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミ

10

20

30

40

50

ン3.4 ml (23.8 mmol)、クロロギ酸ベンジル3.2 ml (21.9 mmol)を加え、室温に戻して一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 4.1 g (15.6 mmol) 収率 85%

H-NMR (CDCl₃) 0.84 - 1.03 (2H, m), 1.17 - 1.41 (2H, m), 1.58 - 1.84 (4H, m), 3.20 - 3.42 (2H, m), 3.79 - 3.85 (1H, m), 4.70 (1H, d), 5.12 (2H, s), 7.37 (5H, br)

工程2 [(1S, 2S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)シクロヘキシル)メチル)アミノ]酢酸エチルの合成

(cis)-(1R, 2S)-2-((ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサメタノール1.7 g (6.5 mmol)をジクロロメタン100 mlに溶解し、ピリジニウムジクロロメート1.7 g、シリカゲル1.7 gを加え、一晩攪拌した、セライト濾過後、溶媒を留去して得られた粗製物をジクロロメタン100 mlに溶解し、グリシンエチルエステル塩酸塩1.1 g (7.8 mmol)、酢酸0.74 ml (13 mmol)を加え、室温で30分間攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド3.4 g (16 mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.0 g (15.6 mmol) 収率 45%

H-NMR (CDCl₃) 0.85 - 1.83 (11H, m), 3.20 - 3.42 (2H, m), 3.79 (4H, br), 4.18 (2H, q), 5.12 (2H, s), 7.36 (5H, br)

工程3 [(1S, 2S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)シクロヘキシル)メチル)(t-ブトキシカルボニル)アミノ]酢酸エチルの合成

[(1S, 2S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)シクロヘキシル)メチル)アミノ]酢酸エチル1.0 g (15.6 mmol)をジクロロメタン20 mlに溶解し、ジ-t-ブチルジカルボネート0.75 g (3.4 mmol)、トリエチルアミン0.6 ml (4.3 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 450 mg (1.0 mmol) 収率 35%

工程4 (5aS, 9aS)-4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]デカヒドロ-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オンの合成

[(1S, 2S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)シクロヘキシル)メチル)(t-ブトキシカルボニル)アミノ]酢酸エチル225 mg (0.5 mmol)を酢酸エチル10 mlに溶解し、10%パラジウム-炭素30 mgを加え、水素存在下室温で一晩攪拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を留去して得られた粗製物をジクロロメタン10 mlに溶解し、4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンズアルデヒド121 mg (0.67 mmol)、酢酸0.065 ml (1.14 mmol)を加え、室温で30分攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド310 mg (1.4 mmol)を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物をエタノール2 ml、1規定水酸化ナトリウム2 mlに溶解し、室温で4時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物をジクロロメタン5 mlに溶解し、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾニウムクロライド84 mg (0.5 mmol)、トリエチルアミン0.14 ml (1.0 mmol)を加え、一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物を4規定塩酸ジオキサソール溶液5 mlに溶解し、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物をジクロロメタン5 mlに溶解し、4-クロロベンゾイルク

10

20

30

40

50

ロライド 0.062 ml (0.5 mmol)、トリエチルアミン 0.14 ml (1.0 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 6.3 mg (0.013 mmol) 収率 3%

MS (ESI, m/z) 492 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) 0.98 - 1.83 (8H, m), 2.07 - 2.42 (2H, m), 3.21 - 3.48 (3H, m), 4.17 (2H, br), 4.27 (2H, br), 4.81 (1H, d), 5.83 (1H, br), 5.93 (1H, br), 7.20 - 7.64 (11H, m)

実施例 209 活性化血液凝固第 X 因子阻害活性の測定

評価化合物の水溶液 10 μl に pH 8.4 に調製した 100 mM トリス - 塩酸緩衝液 130 μl を加え、次いでヒト活性化血液凝固第 X 因子 (Enzyme Research 社製) を pH 8.4 トリス - 塩酸緩衝液で 0.5 ユニット/ml に調製した溶液 10 μl を加え、室温で 10 分間インキュベートした。次いで、N - ベンゾイル - L - イソロイシル - L - グルタミン - グリシル - L - アルギニル - P - ニトロアニリド塩酸塩 ((株) ペプチド研究所 製) を pH 8.4 トリス - 塩酸緩衝液で 0.8 mM に調製した溶液 50 μl を加え、吸光度を測定し、反応初速度を求めた。評価化合物の溶液の代わりに pH 8.4 に調製した トリス - 塩酸緩衝液 10 μl を加えたものをコントロールとした。吸光度の測定は MICROPLATE READER Model 3550 - UV (BIO RAD) を用い、405 nm の波長で 15 秒間隔で 16 分間測定した。評価化合物無添加の時の活性化血液凝固第 X 因子の活性 (初速度) を 50% 阻害するときの評価化合物の濃度の負の対数値を求め (pIC₅₀ と略す)、活性化血液凝固第 X 因子阻害活性の指標とした。代表的な化合物の活性化血液凝固第 X 因子阻害活性を表 1 に示す。

実施例 210 トロンピン阻害活性の測定

評価化合物の水溶液 10 μl に pH 8.4 に調製した 100 mM トリス - 塩酸緩衝液 130 μl を加え、次いでヒトのトロンピン (SIGMA 社製) を pH 8.4 トリス - 塩酸緩衝液で 2 ユニット/ml に調製した溶液 10 μl を加え、室温で 10 分間インキュベートした。次いで、D - フェニルアラニル - L - ピペコリル - L - アルギニル - P - ニトロアニリド二塩酸塩 (第一化学薬品、S - 2238) を pH 8.4 トリス - 塩酸緩衝液で 0.4 mM に調製した溶液 50 μl を加え、吸光度を測定し、反応初速度を求めた。評価化合物の溶液の代わりに pH 8.4 に調製した トリス - 塩酸緩衝液 10 μl を加えたものをコントロールとした。吸光度の測定は MICROPLATE READER Model 3550 - UV (BIO RAD) を用い、405 nm の波長で 15 秒間隔で 16 分間測定した。評価化合物無添加の時のトロンピンの活性 (初速度) を 50% 阻害するときの評価化合物の濃度の負の対数値を求め (pIC₅₀ と略す)、トロンピン阻害活性の指標とした。代表的な化合物のトロンピン阻害活性を表 1 に示す。

実施例 211 抗血液凝固活性の測定

抗血液凝固活性はプロトロンビン時間 (PT) 測定法を用いて決定した。PT 測定は以下に示す通りに行った。すなわち、健常人より採血を行い、3.8% クエン酸三ナトリウム水溶液を 10 分の 1 容量加え、遠心操作により血漿を分離した。血漿 45 μl に評価化合物を含む DMSO 溶液 5 μl を加え、室温で 2 分間インキュベートした。その血漿溶液を含む試験管を Sysmex CA - 3000 全自動血液凝固測定装置 (東亜医用電子社) に設置後、37 °C で 3 分間インキュベートし、Sysmex PT II (東亜医用電子社、ウサギ脳組織トロンボプラスチン、13.2 mM 塩化カルシウム) 100 μl を加えた。PT は同装置により自動測定した。評価化合物の溶液の代わりに DMSO 5 μl を加えたものをコントロールとし、コントロールの PT を 2 倍に延長する評価化合物濃度の負の対数値を求め (pPT₂ と略す)、抗血液凝固活性の指標とした。

10

20

30

40

表 1

	活性化血液凝固 第 X 因子阻害 活性 (pIC50)	トロンピン阻害 活性 (pIC50)	ヒト血液 凝固活性 (pPT2)
実施例 2 の化合物	6.4	<4.0	4.9
実施例 9 の化合物	6.3	<4.0	4.9
実施例 24 の化合物	6.1	<4.0	-
実施例 25 の化合物	6.4	<4.0	4.9
実施例 27 の化合物	6.4	<4.0	4.8
実施例 39 の化合物	6.7	<4.0	4.8
実施例 43 の化合物	6.9	<4.0	5.2
実施例 49 の化合物	7.5	4.3	5.0
実施例 65 の化合物	7.4	4.0	4.7
実施例 68 の化合物	7.4	4.2	5.2
実施例 71-1 の化合物	7.6	4.5	5.0
実施例 73 の化合物	8.1	4.4	4.9
実施例 90 の化合物	7.4	4.1	5.0
実施例 93 の化合物	7.1	4.2	5.5
実施例 107 の化合物	7.3	<4.0	5.5
実施例 115 の化合物	7.2	4.4	5.4
実施例 122 の化合物	7.3	<4.0	5.6
実施例 125 の化合物	6.6	<4.0	5.6
実施例 142 の化合物	6.1	4.4	5.5
実施例 143 の化合物	6.5	4.2	5.4
実施例 144 の化合物	6.7	4.1	5.6
実施例 169 化合物	6.5	<4.0	5.4
実施例 178 化合物	7.1	<4.0	5.8
実施例 181 化合物	7.1	<4.0	5.3
実施例 187 化合物	6.5	4.1	5.5
実施例 203 化合物	7.1	<4.0	5.5
実施例 204 化合物	6.5	<4.0	5.2
実施例 206 化合物	6.7	<4.0	5.5
実施例 207 化合物	7.5	<4.0	5.7

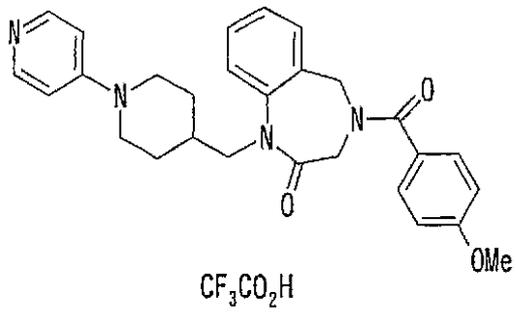
10

20

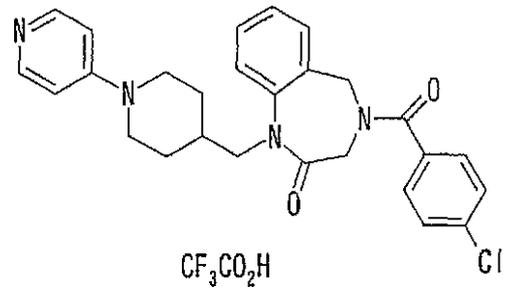
30

この結果より本発明のベンゾジアゼピン誘導体は、活性化血液凝固第 X 因子に特異的な高い阻害活性を示し、これに基づく高い抗凝固活性を示すことがわかる。

以下、実施例で述べた本発明化合物の構造式を示す。

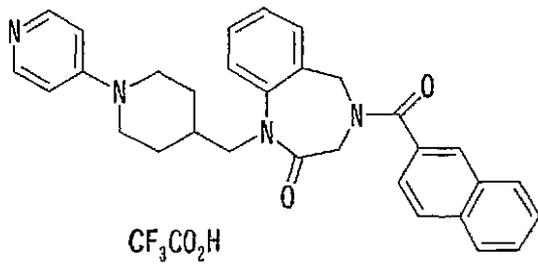


実施例 1 の化合物

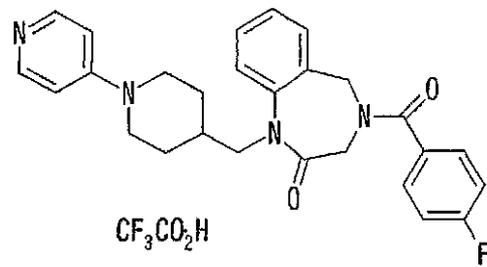


実施例 2 の化合物

10



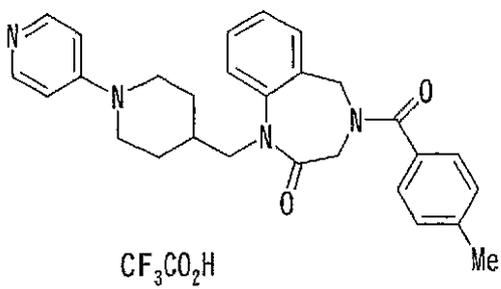
実施例 3 の化合物



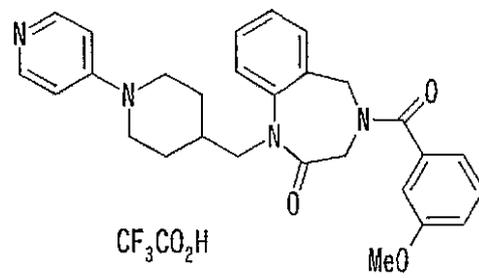
実施例 4 の化合物

20

30

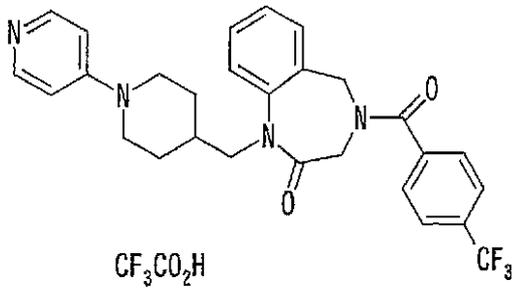


実施例 5 の化合物

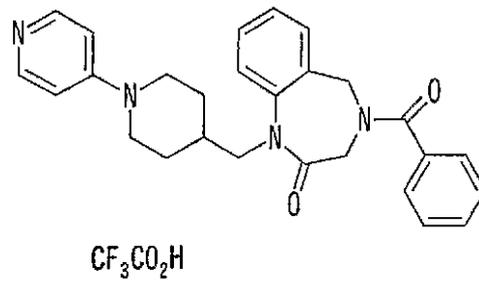


実施例 6 の化合物

40

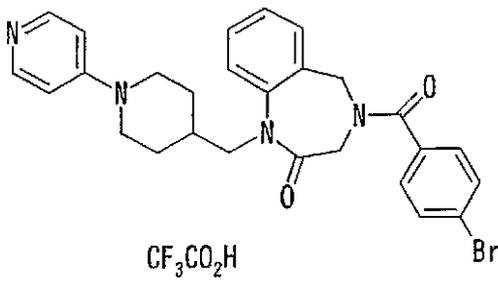


実施例 7 の化合物

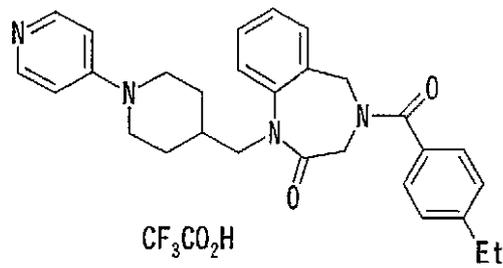


実施例 8 の化合物

10

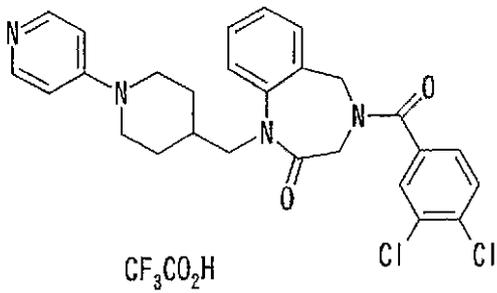


実施例 9 の化合物

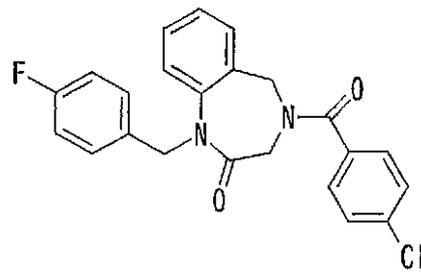


実施例 10 の化合物

20



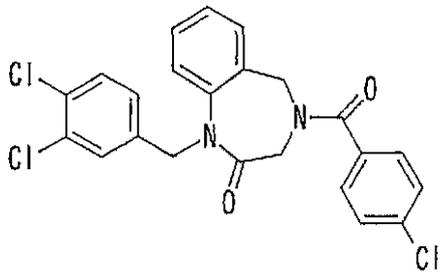
実施例 11 の化合物



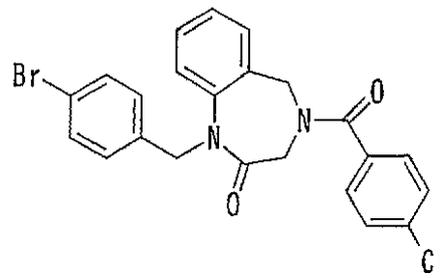
実施例 12 の化合物

30

40

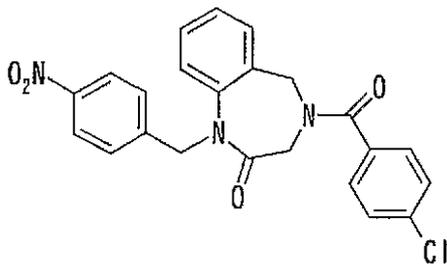


実施例 13の化合物

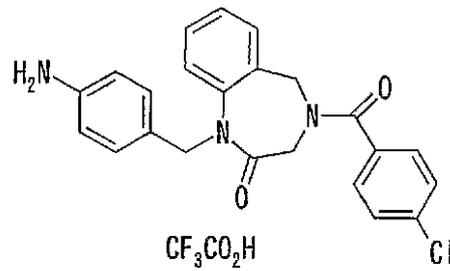


実施例 14の化合物

10

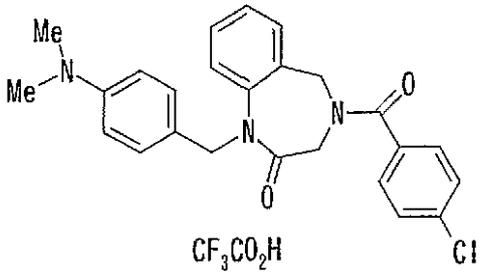


実施例 15の化合物

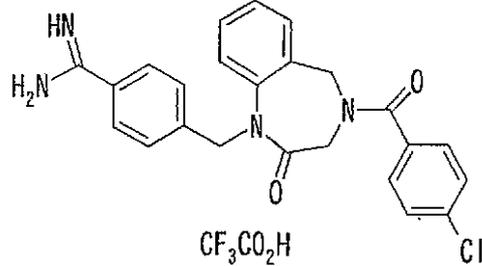


実施例 16の化合物

20

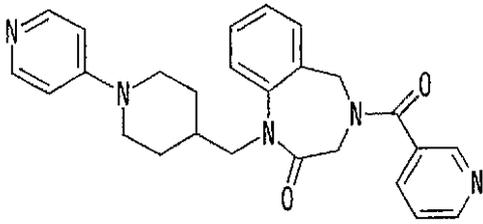


実施例 17の化合物



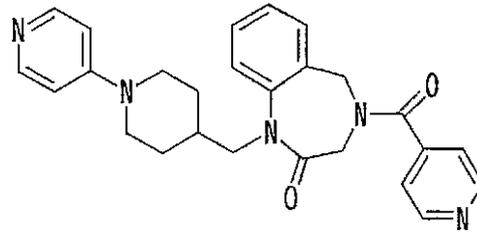
実施例 18の化合物

30



2 CF₃CO₂H

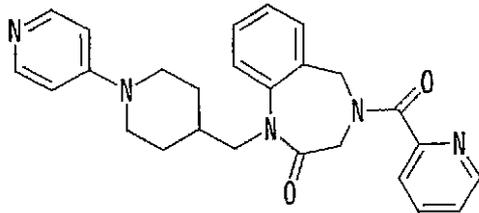
実施例 19の化合物



2 CF₃CO₂H

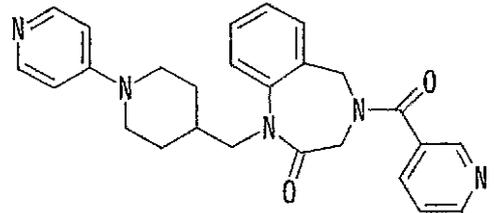
実施例 20の化合物

10



2 CF₃CO₂H

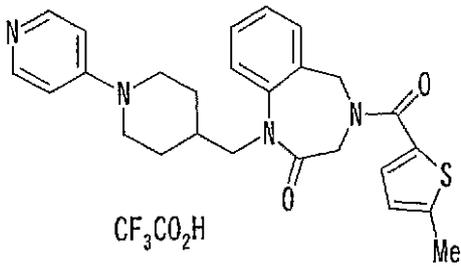
実施例 21の化合物



2 CF₃CO₂H

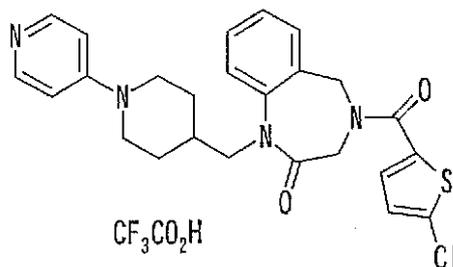
実施例 22の化合物

20



CF₃CO₂H

実施例 23の化合物

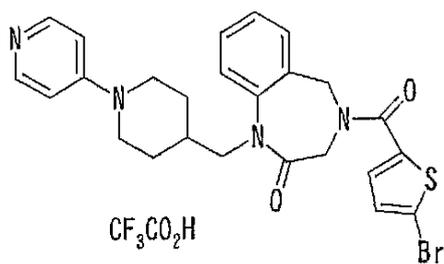


CF₃CO₂H

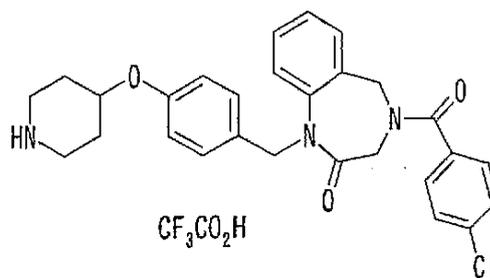
実施例 24の化合物

30

40

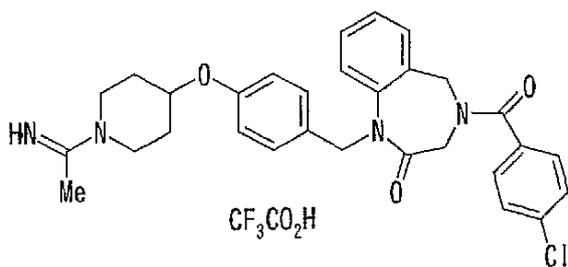


実施例 25の化合物

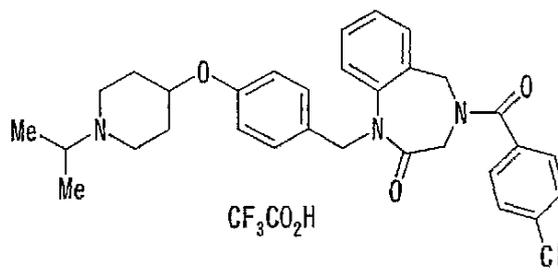


実施例 26の化合物

10

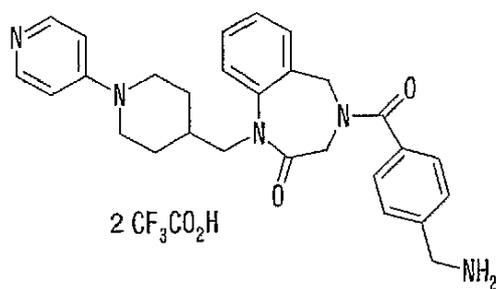


実施例 27の化合物

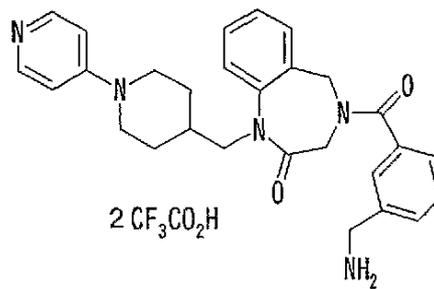


実施例 28の化合物

20

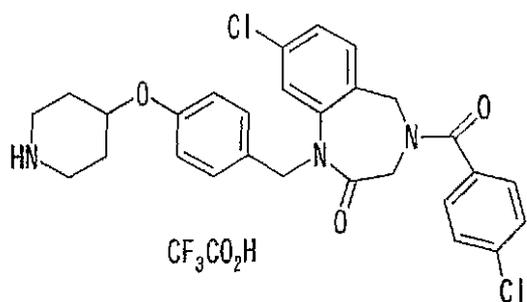


実施例 29の化合物

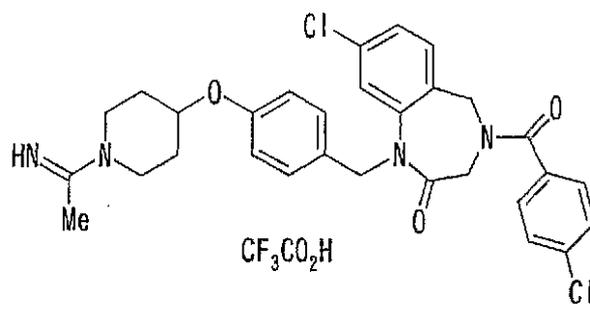


実施例 30の化合物

30

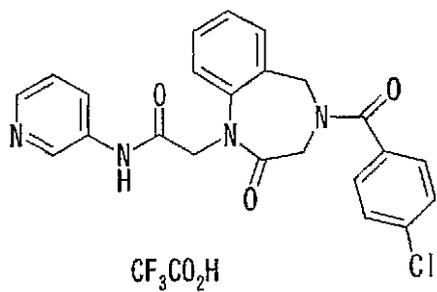


実施例 31の化合物

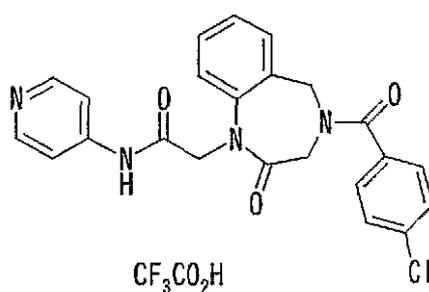


実施例 32の化合物

10

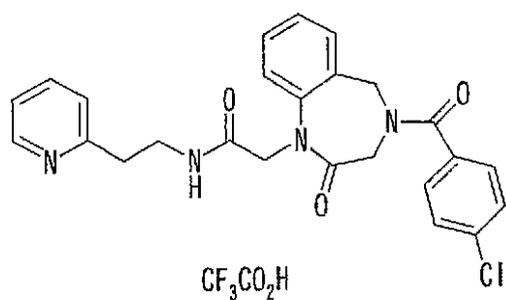


実施例 33の化合物

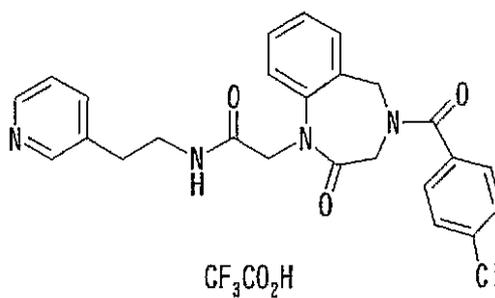


実施例 34の化合物

20



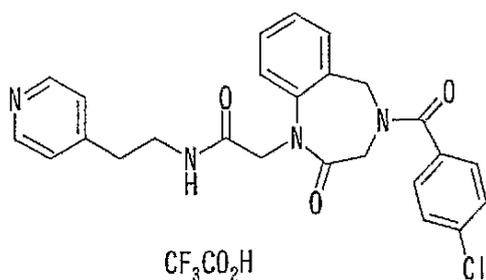
実施例 35の化合物



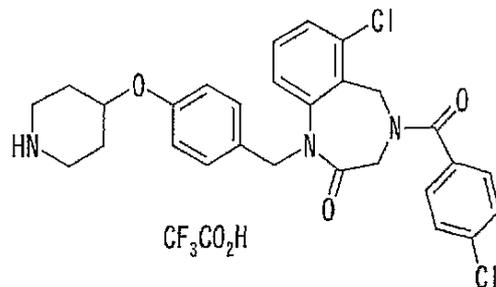
実施例 36の化合物

30

40

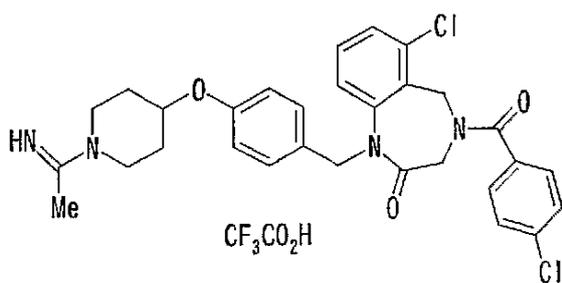


実施例 37の化合物

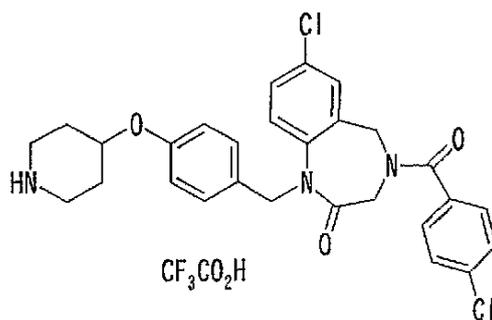


実施例 38の化合物

10

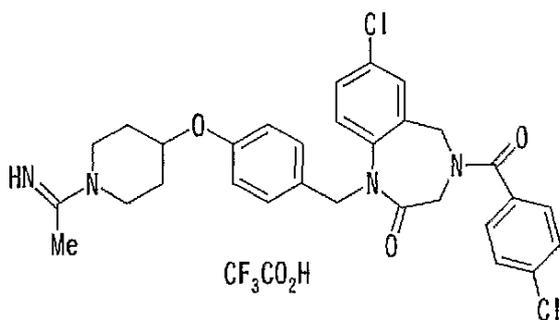


実施例 39の化合物

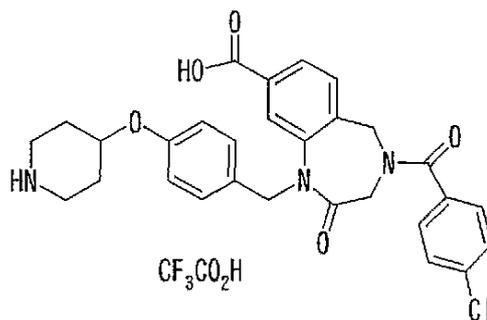


実施例 40の化合物

20

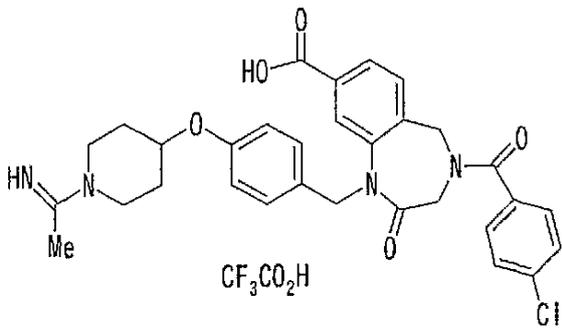


実施例 41の化合物

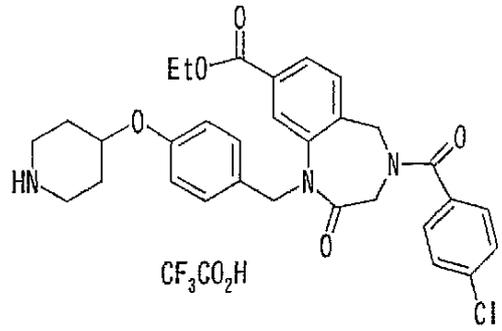


実施例 42の化合物

30

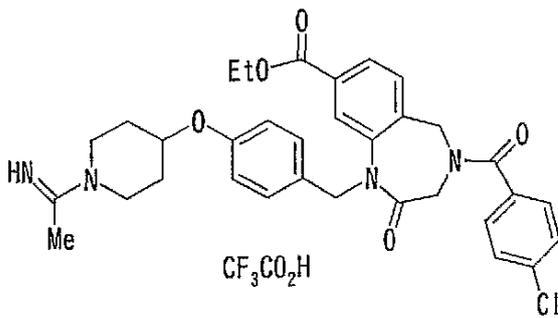


実施例 43の化合物

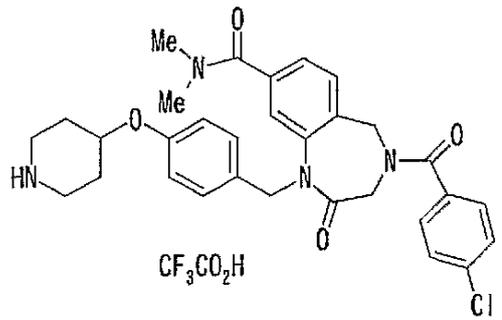


実施例 44の化合物

10

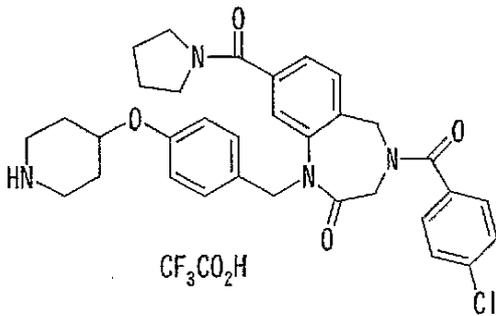


実施例 45の化合物

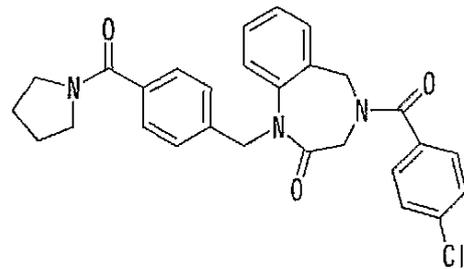


実施例 46の化合物

20

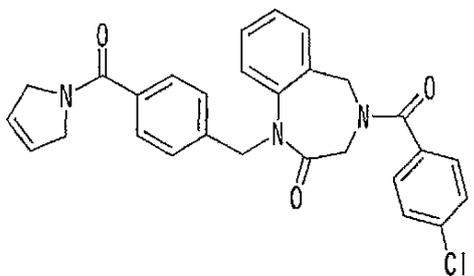


実施例 47の化合物

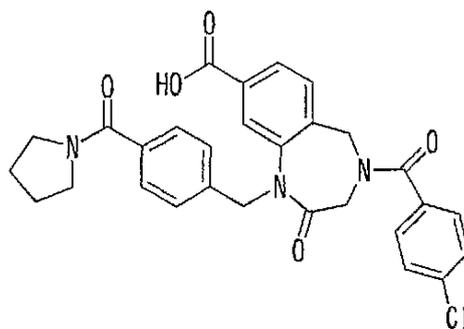


実施例 48の化合物

30

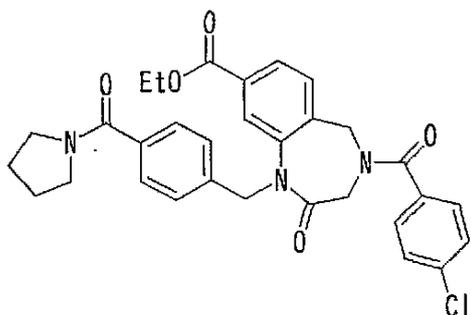


実施例 49の化合物

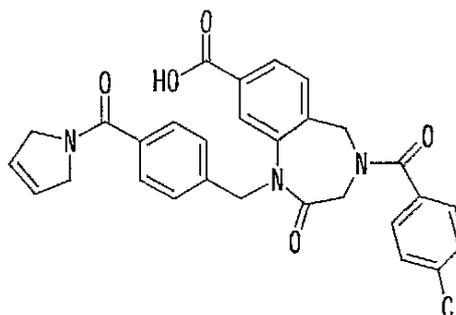


実施例 50の化合物

10

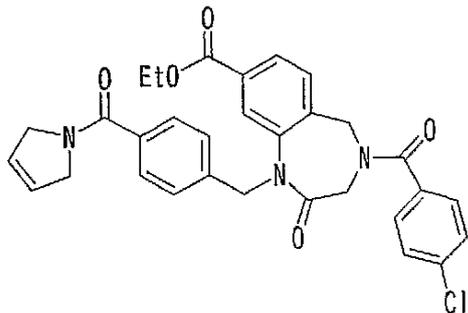


実施例 51の化合物

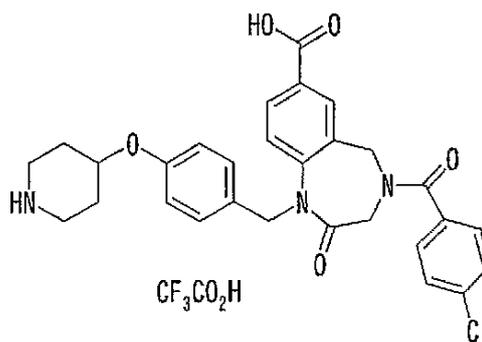


実施例 52の化合物

20

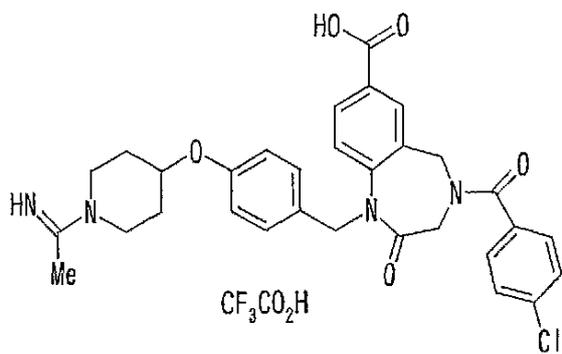


実施例 53の化合物

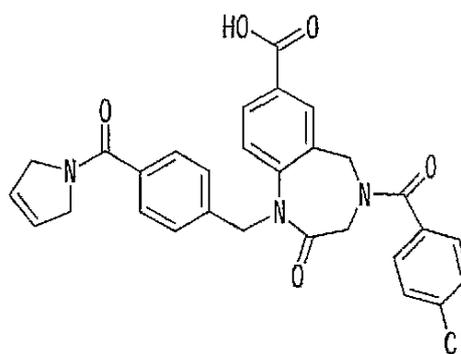


実施例 54の化合物

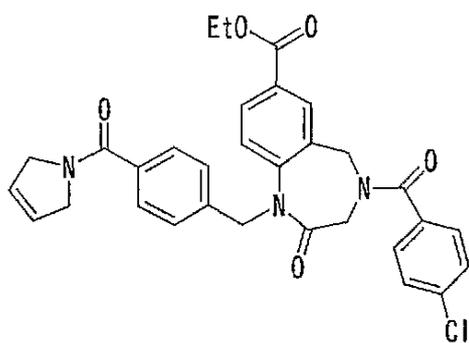
30



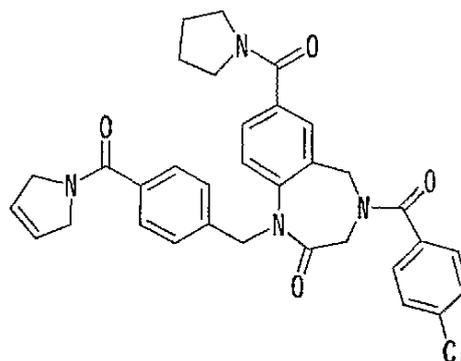
実施例 55の化合物



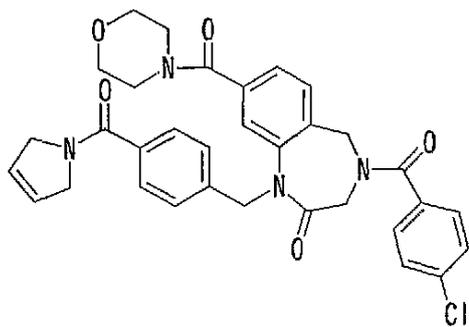
実施例 56の化合物



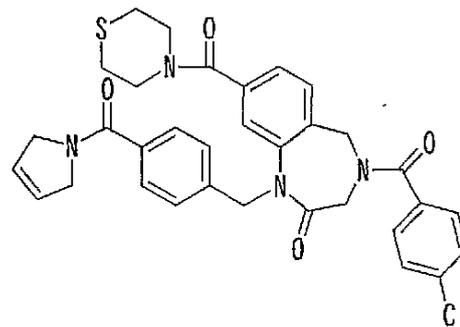
実施例 57の化合物



実施例 58の化合物



実施例 59の化合物

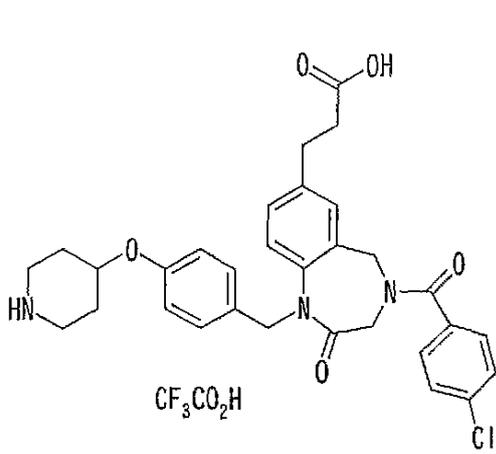


実施例 60の化合物

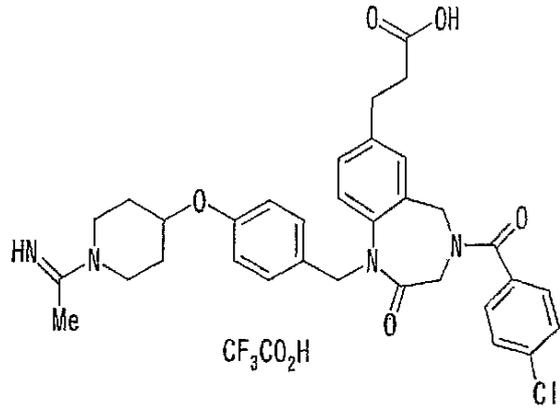
10

20

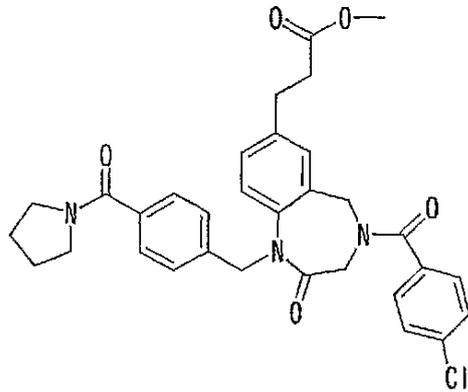
30



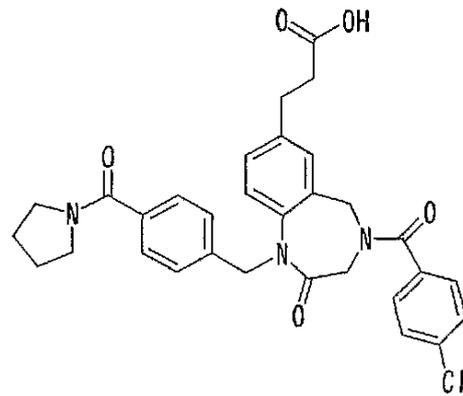
実施例 61の化合物



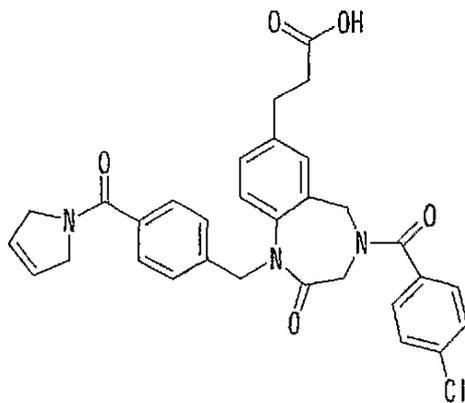
実施例 62の化合物



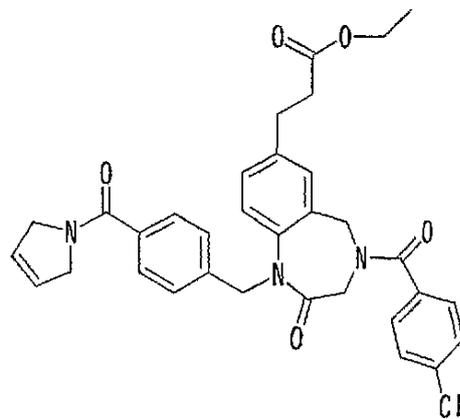
実施例 63の化合物



実施例 64の化合物



実施例 65の化合物



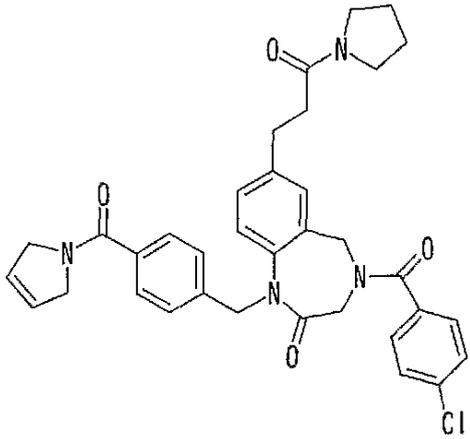
実施例 66の化合物

10

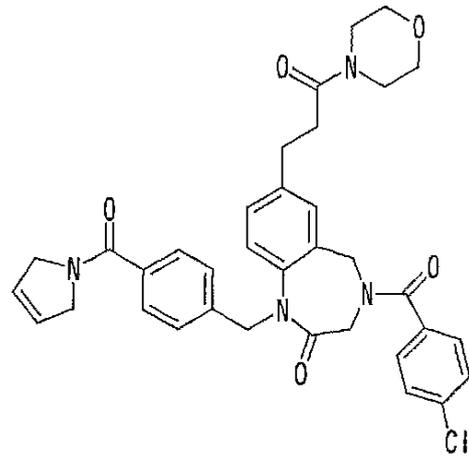
20

30

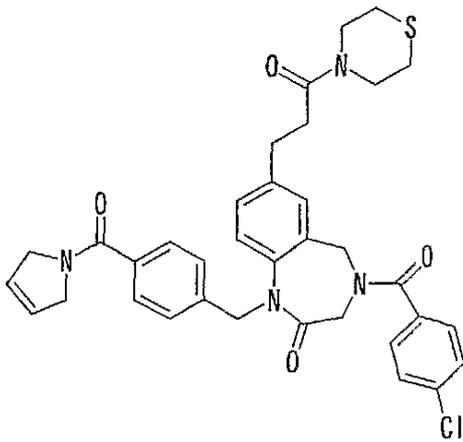
40



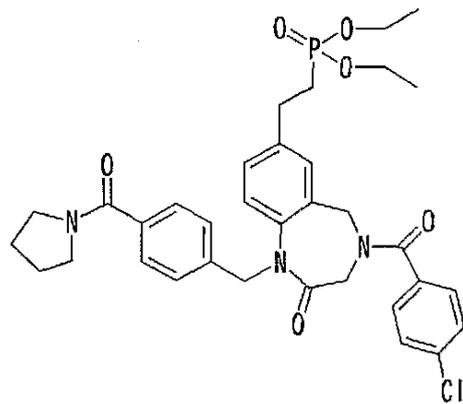
実施例 67の化合物



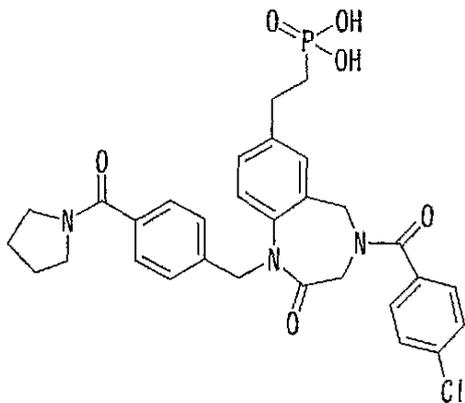
実施例 68の化合物



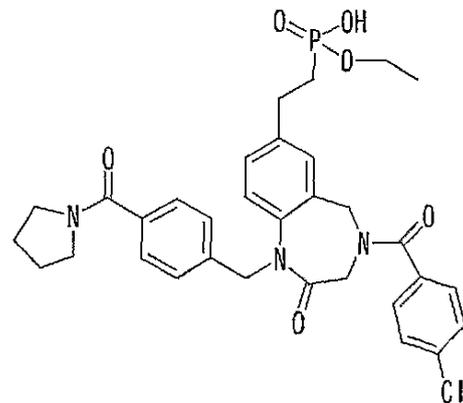
実施例 69の化合物



実施例 70の化合物



実施例 71-1の化合物



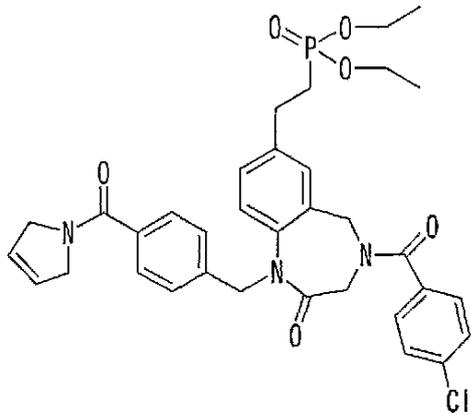
実施例 71-2の化合物

10

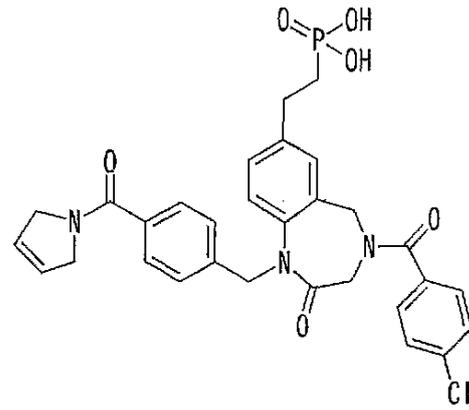
20

30

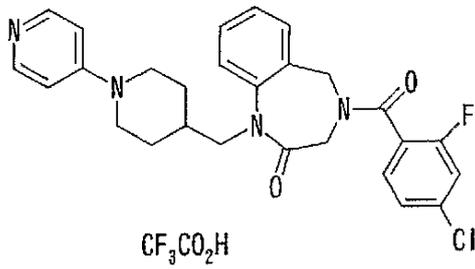
40



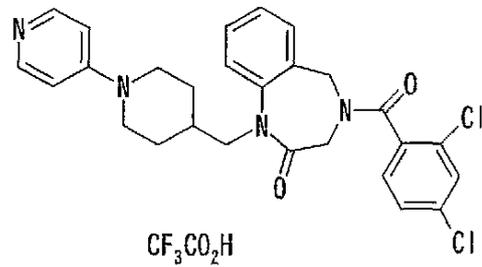
実施例 72の化合物



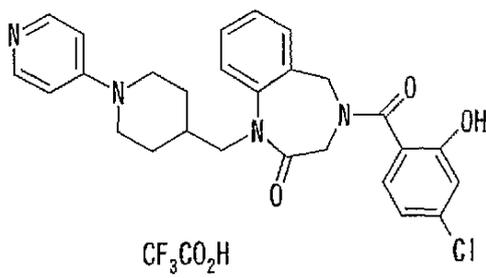
実施例 73の化合物



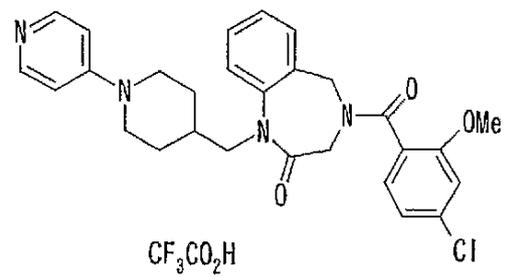
実施例 74の化合物



実施例 75の化合物



実施例 76の化合物



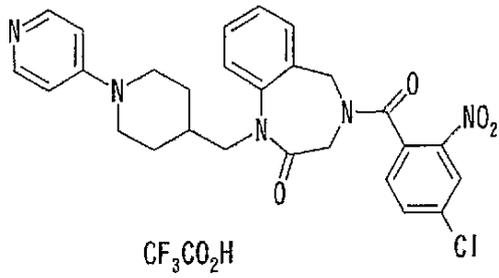
実施例 77の化合物

10

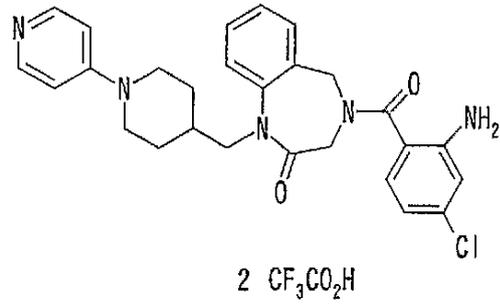
20

30

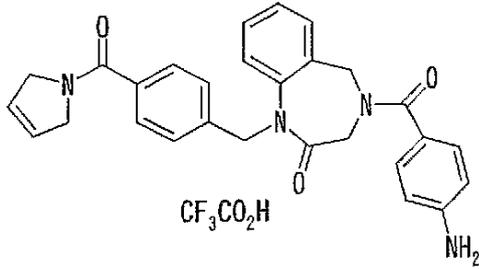
40



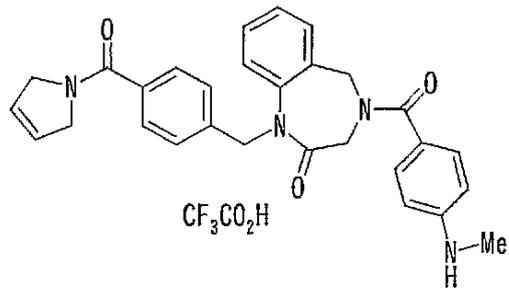
実施例 78の化合物



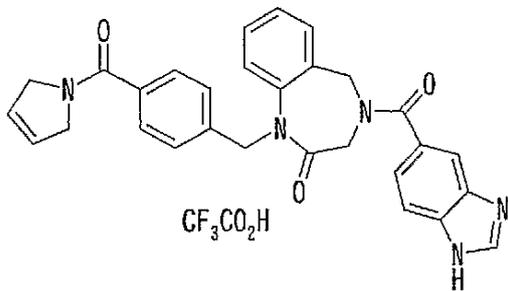
実施例 79の化合物



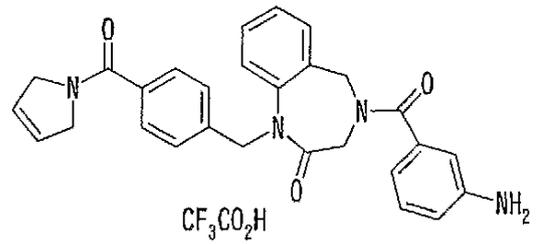
実施例 80の化合物



実施例 81の化合物



実施例 82の化合物



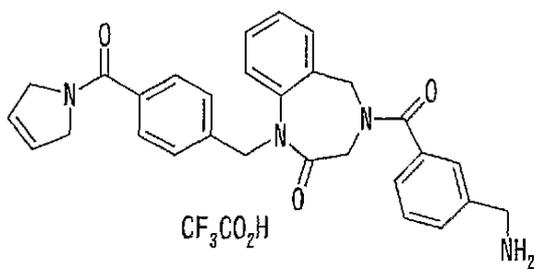
実施例 83の化合物

10

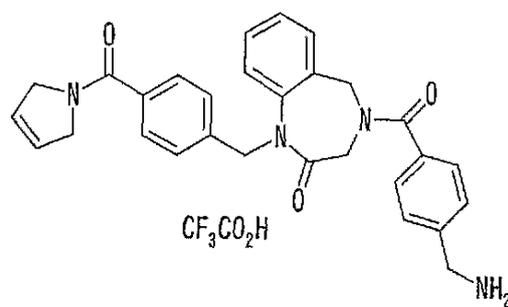
20

30

40

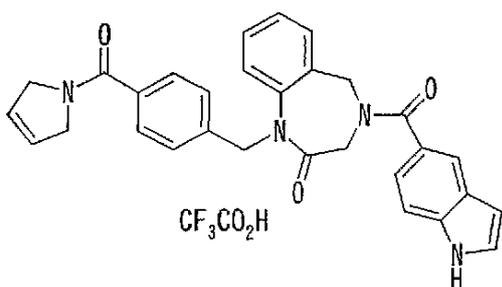


実施例 84の化合物

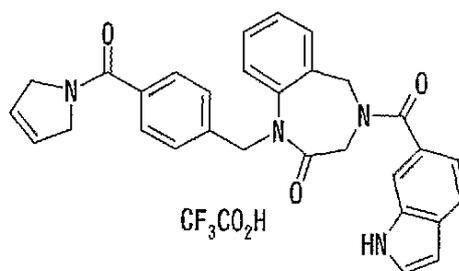


実施例 85の化合物

10

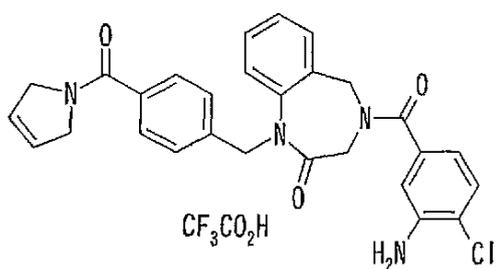


実施例 86の化合物

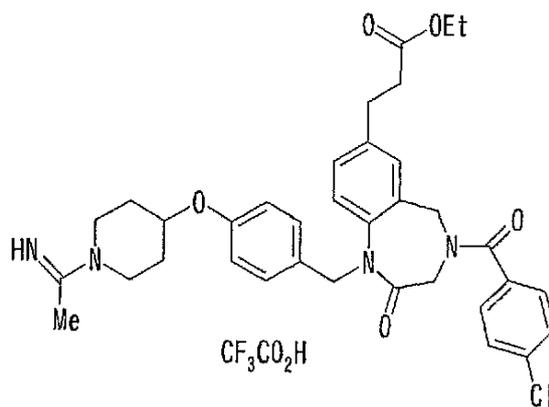


実施例 87の化合物

20



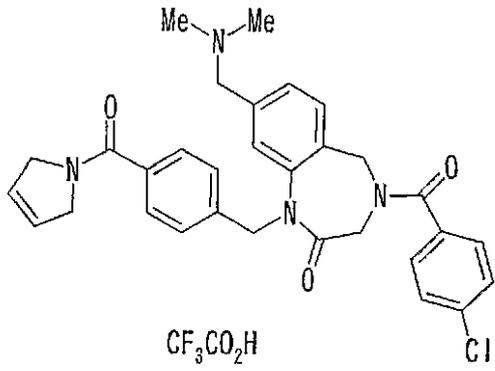
実施例 88の化合物



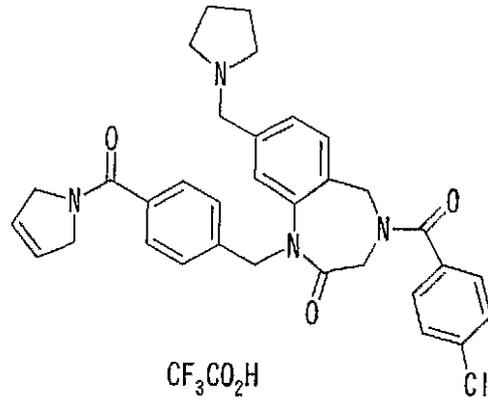
実施例 89の化合物

30

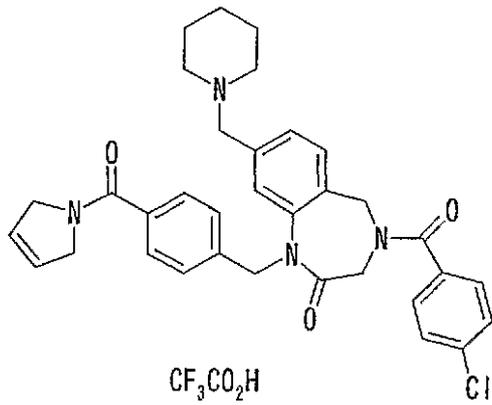
40



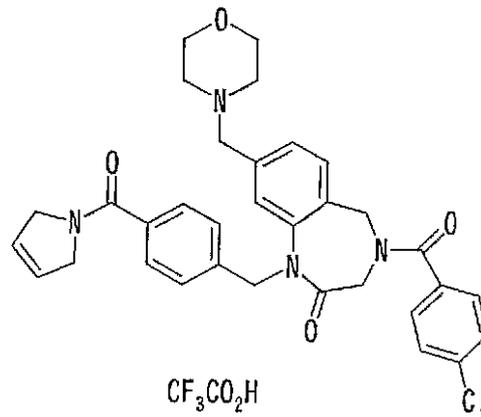
実施例 96の化合物



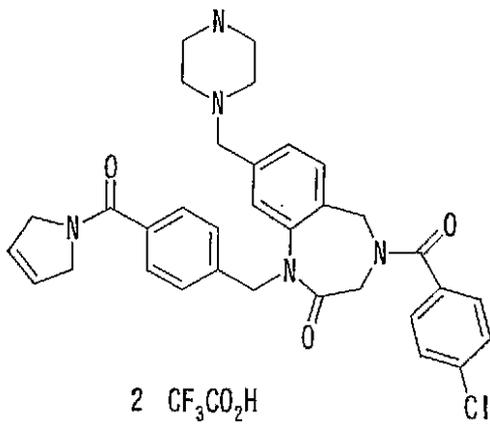
実施例 97の化合物



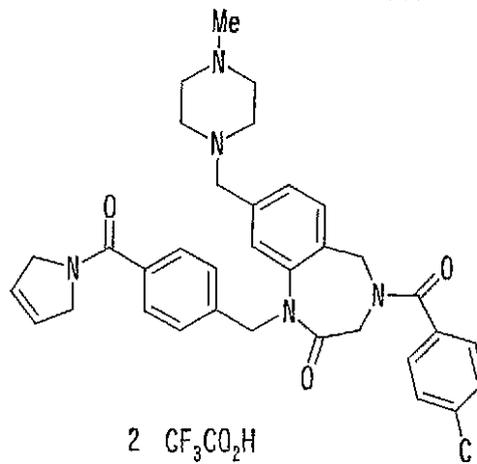
実施例 98の化合物



実施例 99の化合物



実施例 100の化合物



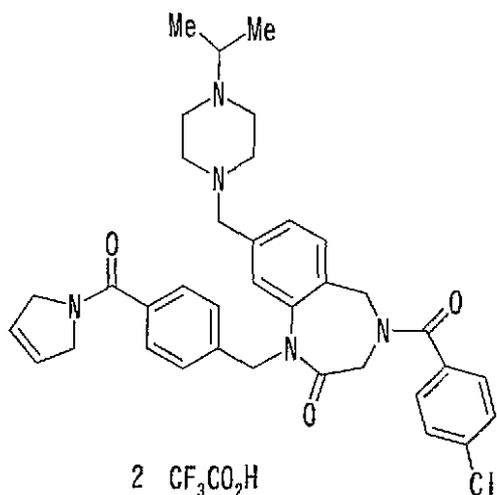
実施例 101の化合物

10

20

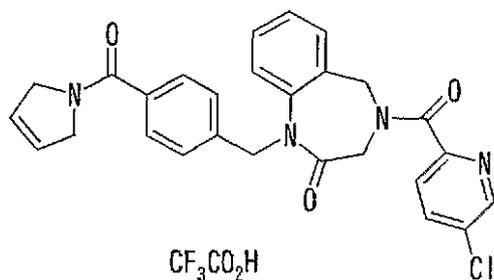
30

40



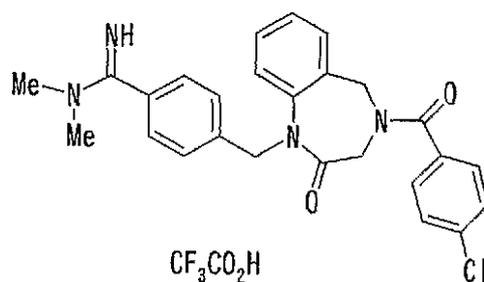
2 CF₃CO₂H
実施例 102の化合物

10



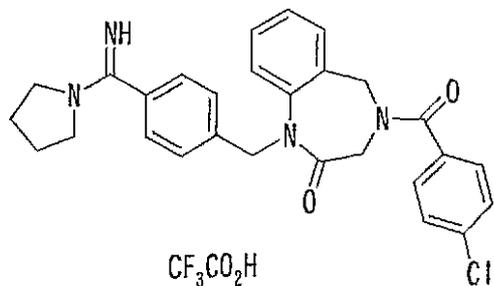
CF₃CO₂H
実施例 104の化合物

20



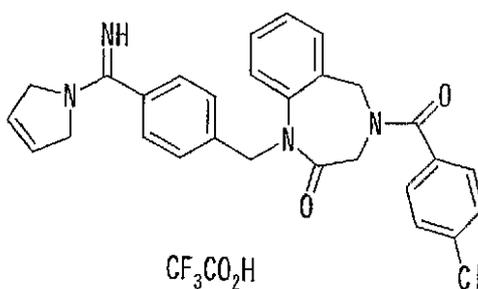
CF₃CO₂H
実施例 105の化合物

30

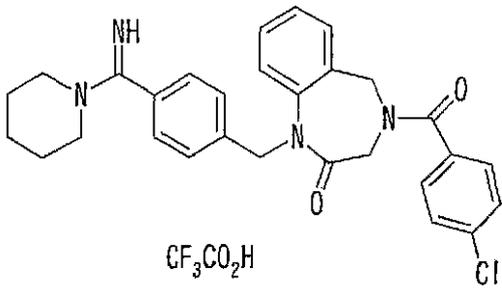


CF₃CO₂H
実施例 106の化合物

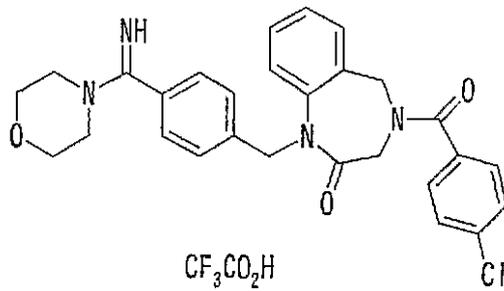
40



CF₃CO₂H
実施例 107の化合物

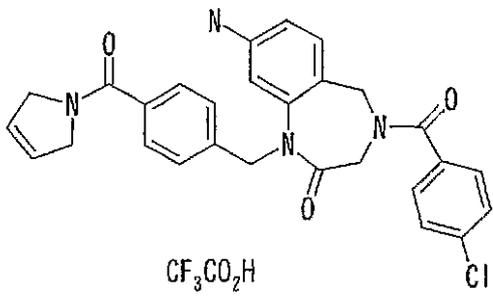


実施例 108の化合物

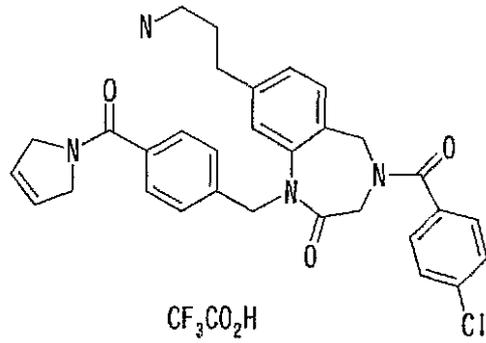


実施例 109の化合物

10

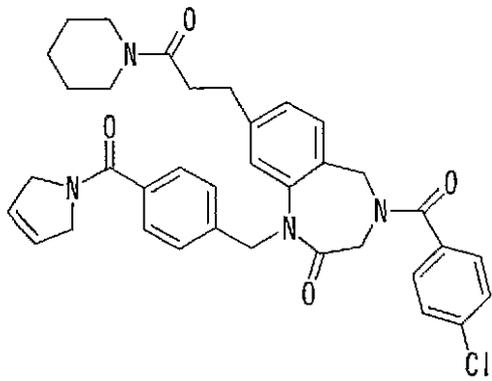


実施例 110の化合物

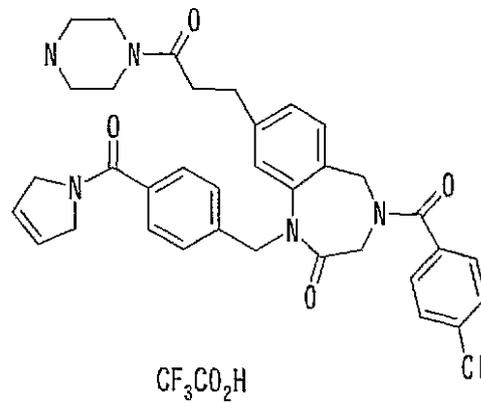


実施例 111の化合物

20



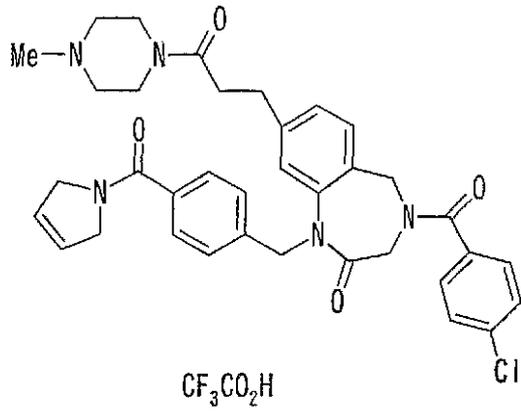
実施例 112の化合物



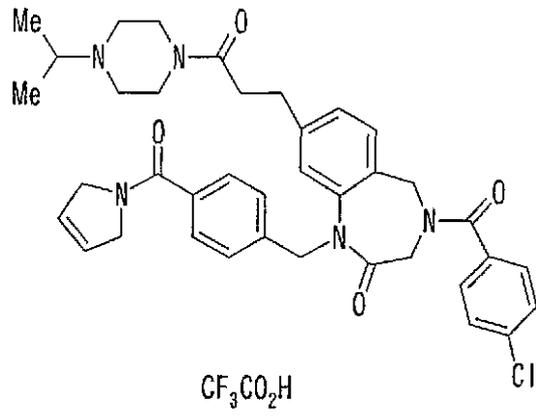
実施例 113の化合物

30

40

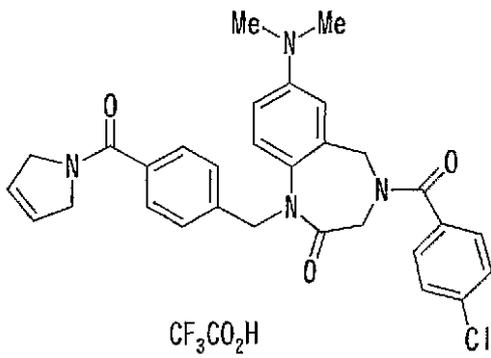


実施例 114の化合物

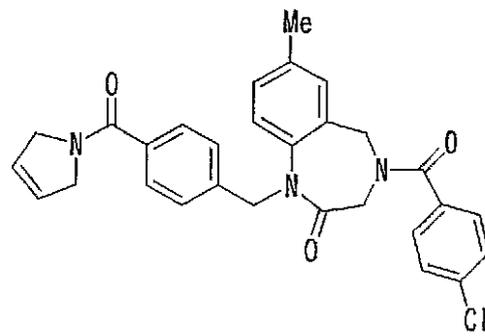


実施例 115の化合物

10

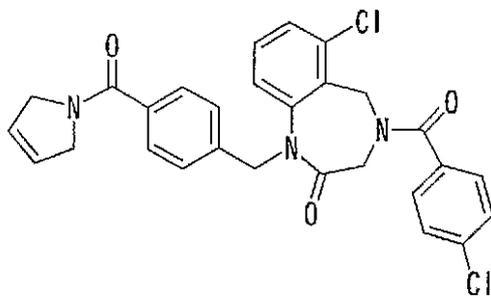


実施例 116の化合物

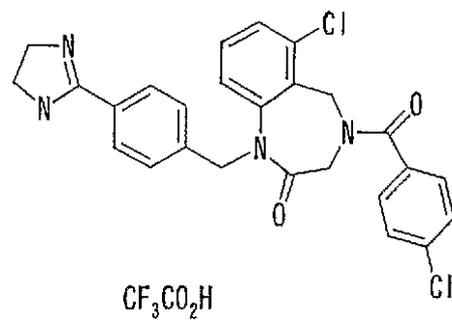


実施例 117の化合物

20



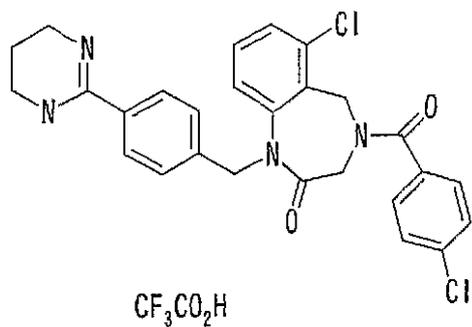
実施例 118の化合物



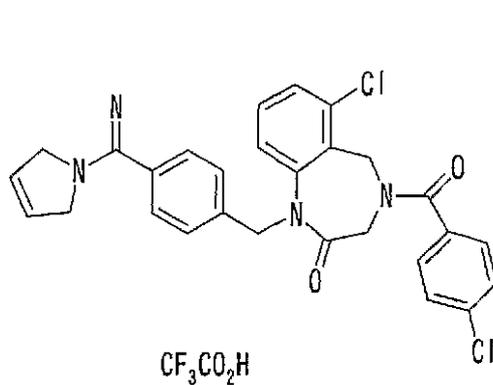
実施例 119の化合物

30

40

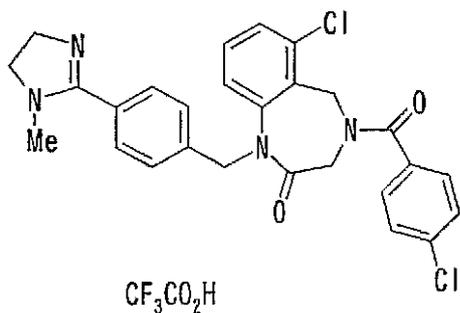


実施例 120の化合物

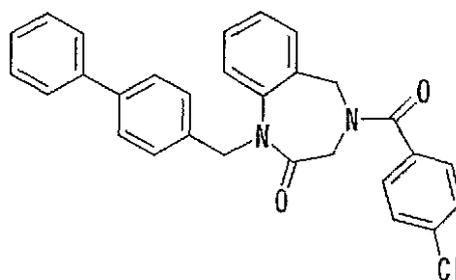


実施例 121の化合物

10

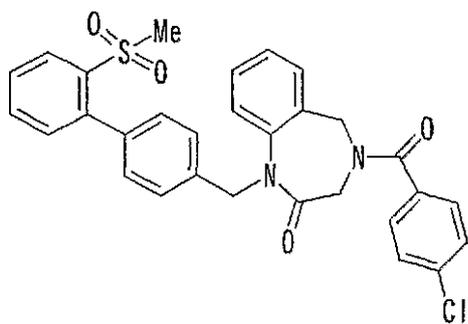


実施例 122の化合物

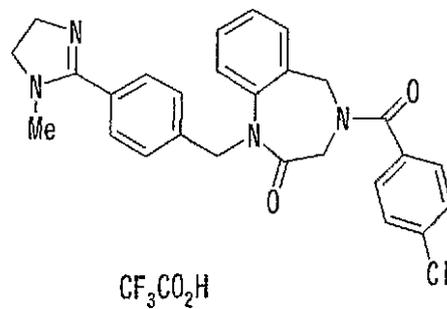


実施例 123の化合物

20



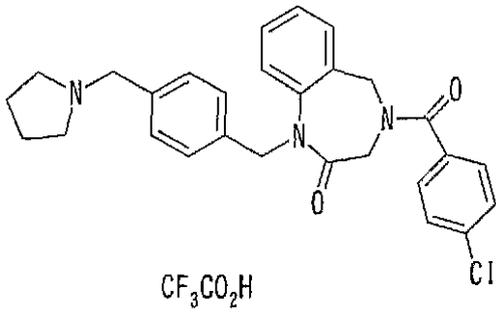
実施例 124の化合物



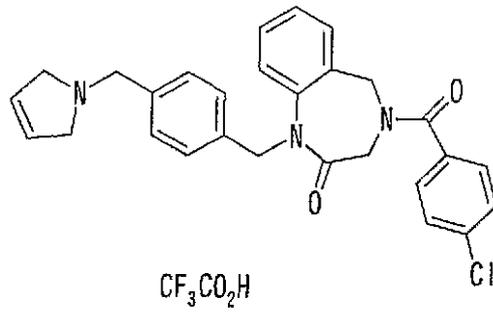
実施例 125の化合物

30

40

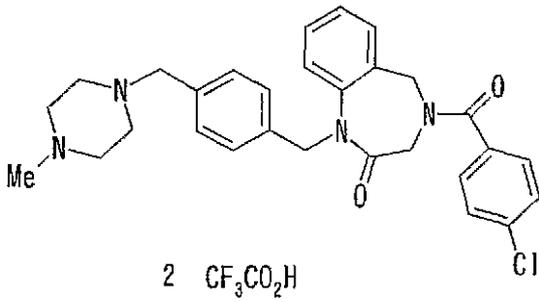


実施例 126の化合物

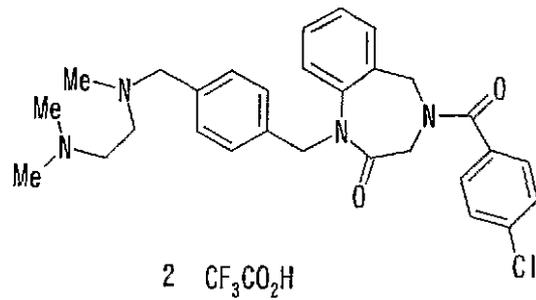


実施例 127の化合物

10

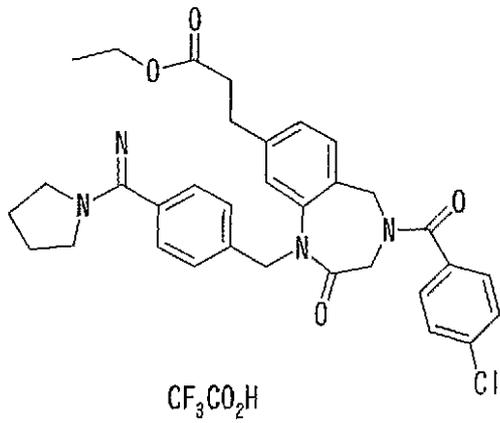


実施例 128の化合物

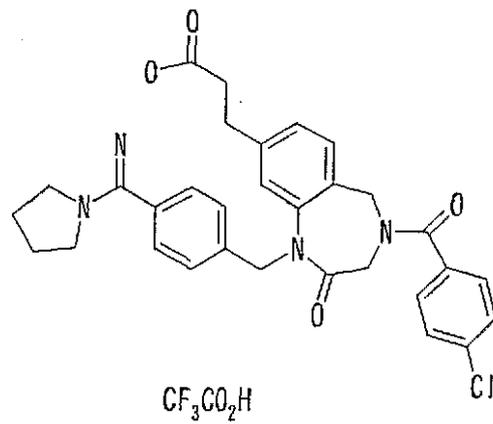


実施例 129の化合物

20



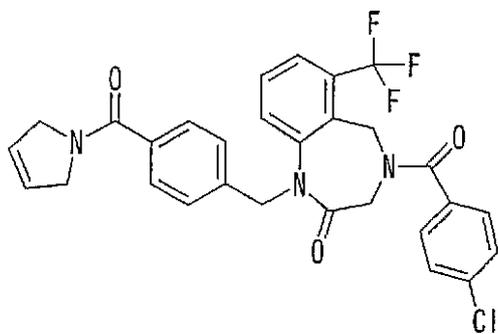
実施例 130の化合物



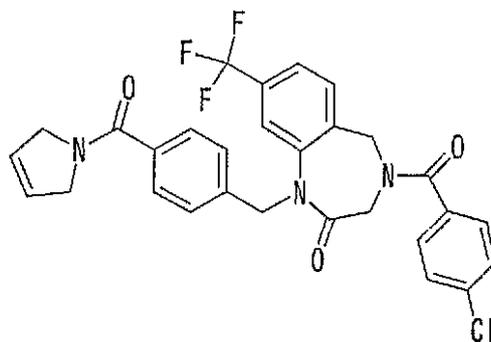
実施例 131の化合物

30

40

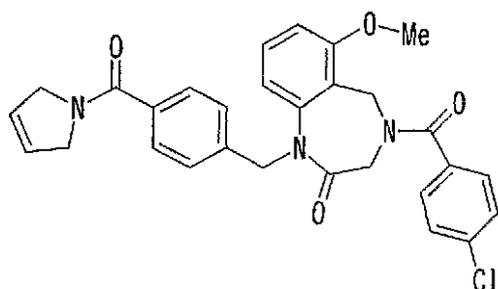


実施例 132の化合物

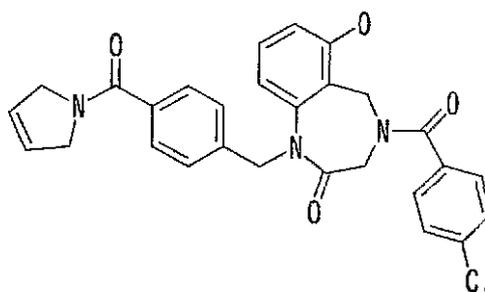


実施例 133の化合物

10

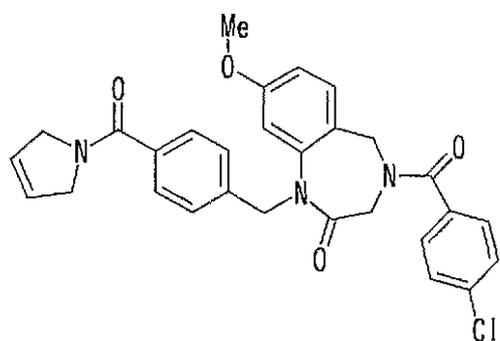


実施例 134の化合物

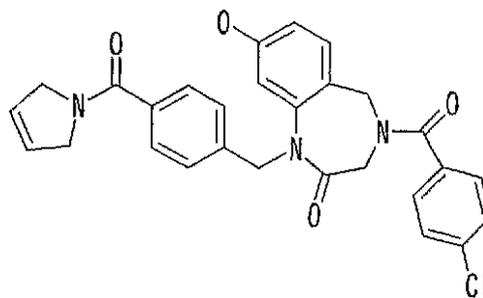


実施例 135の化合物

20

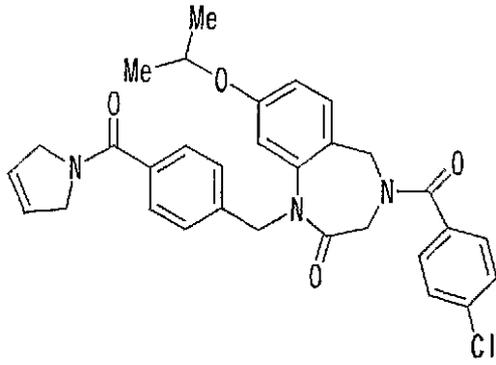


実施例 136の化合物

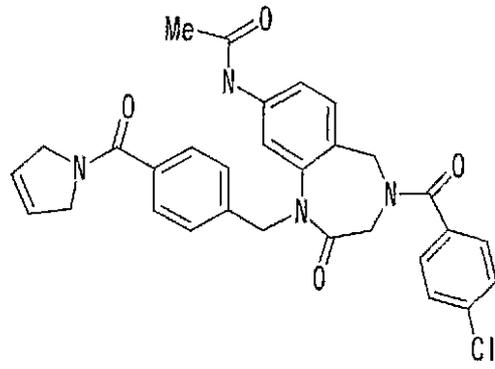


実施例 137の化合物

40

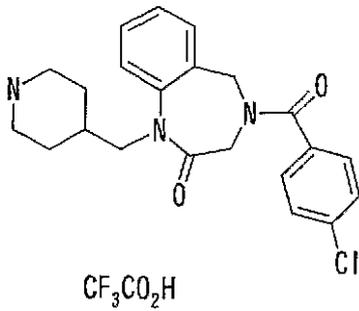


実施例 138の化合物

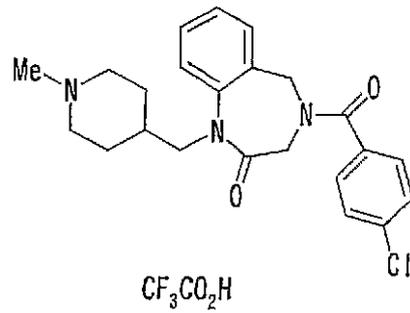


実施例 139の化合物

10

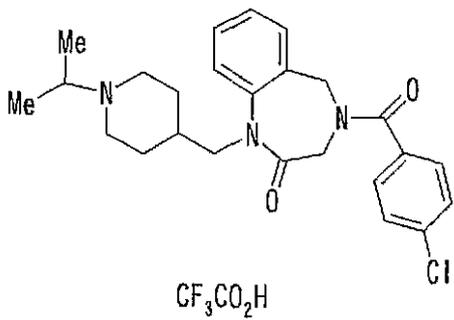


実施例 140の化合物

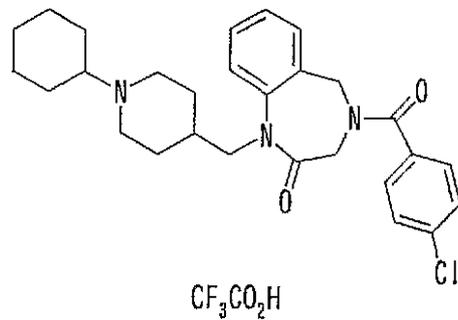


実施例 141の化合物

20



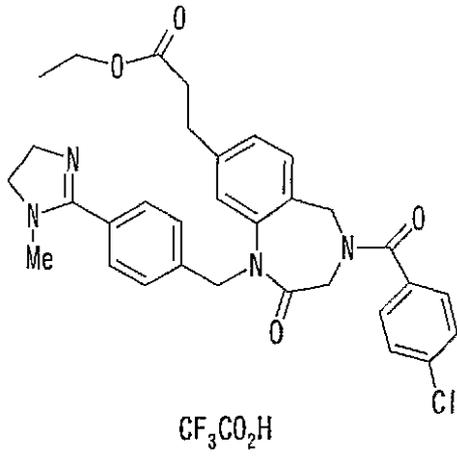
実施例 142の化合物



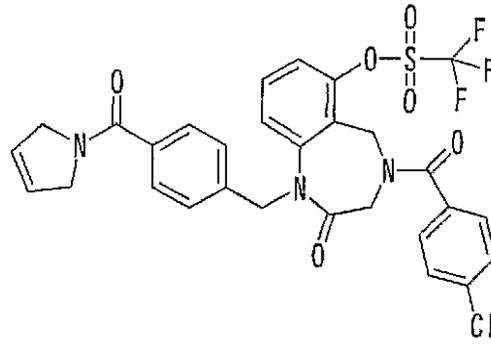
実施例 143の化合物

30

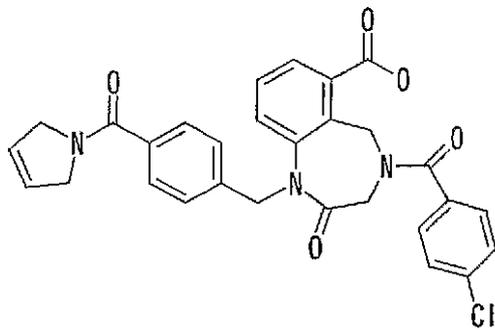
40



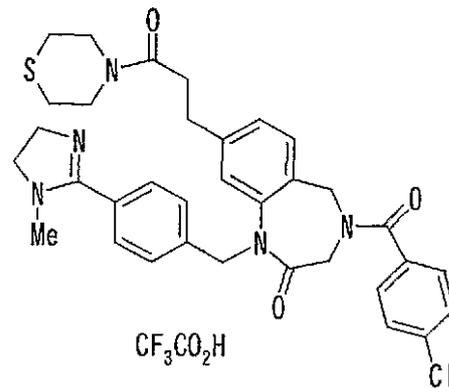
実施例 150の化合物



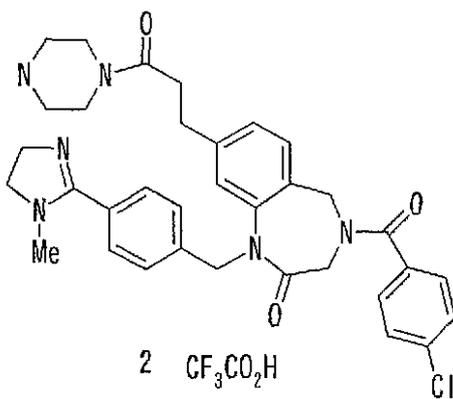
実施例 151の化合物



実施例 152の化合物



実施例 153の化合物



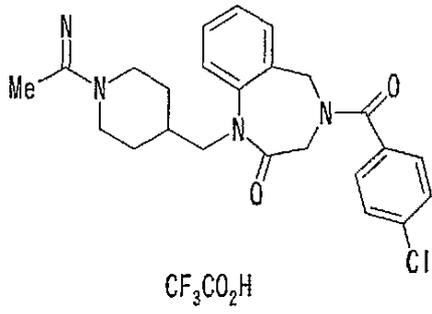
実施例 154の化合物

10

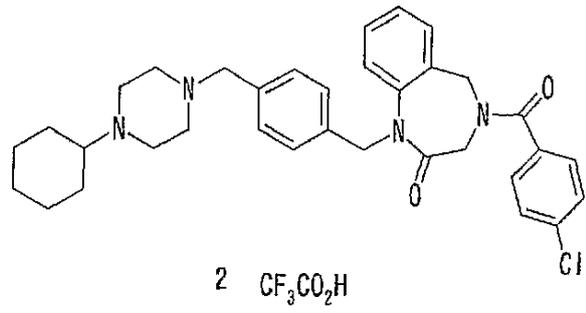
20

30

40

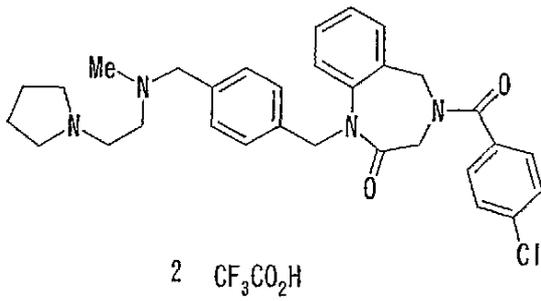


実施例 155の化合物

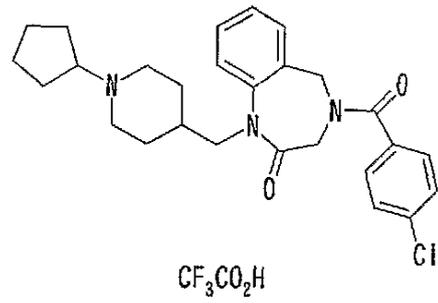


実施例 156の化合物

10

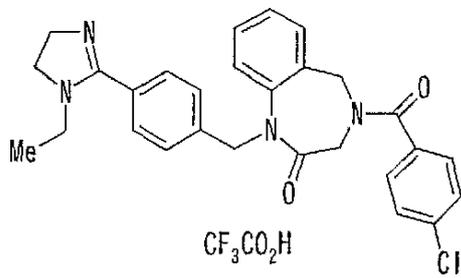


実施例 157の化合物

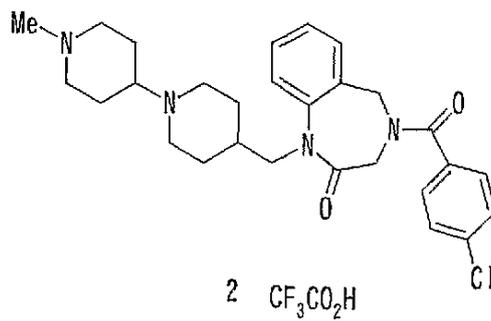


実施例 158の化合物

20



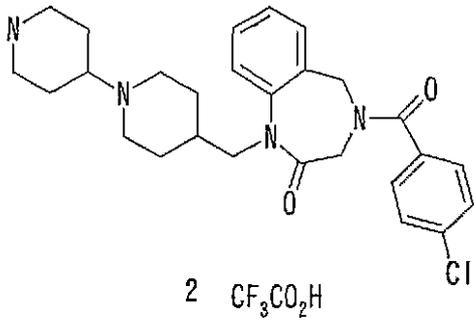
実施例 159の化合物



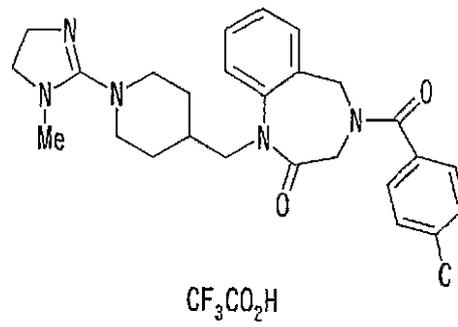
実施例 160の化合物

30

40

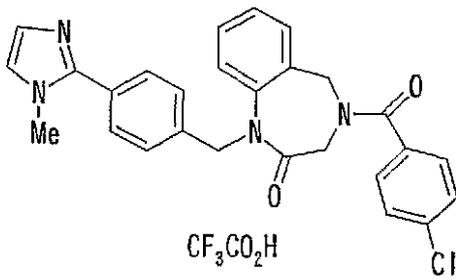


実施例 161の化合物

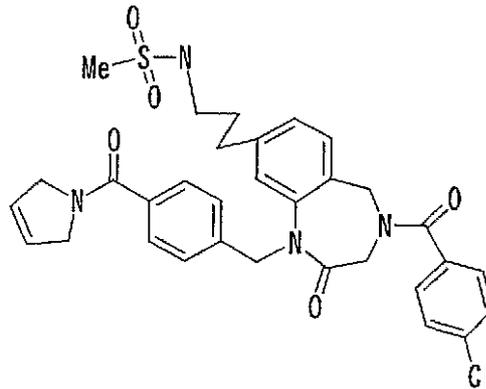


実施例 162の化合物

10

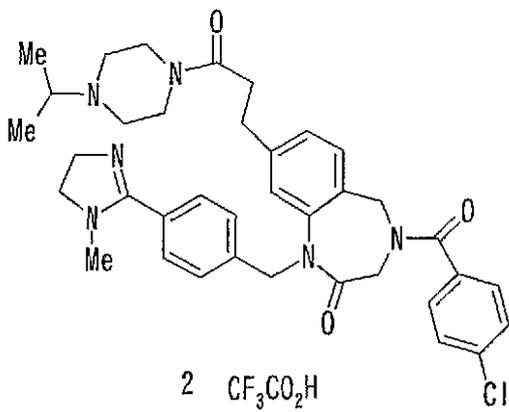


実施例 163の化合物

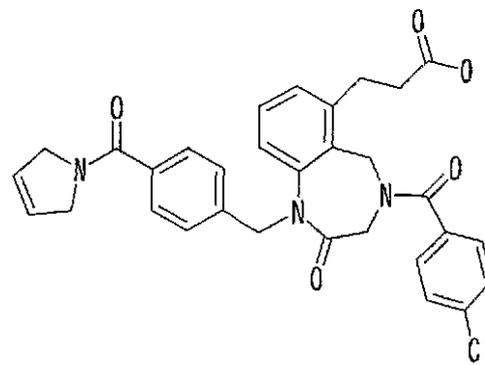


実施例 164の化合物

20



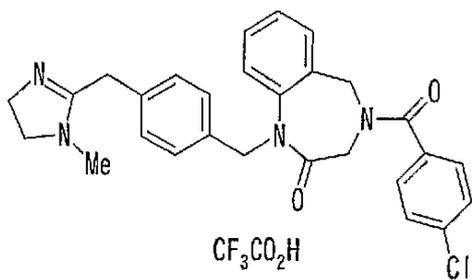
実施例 165の化合物



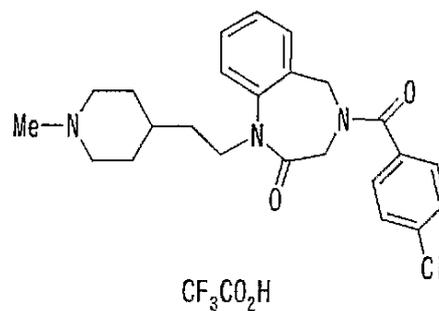
実施例 166の化合物

30

40

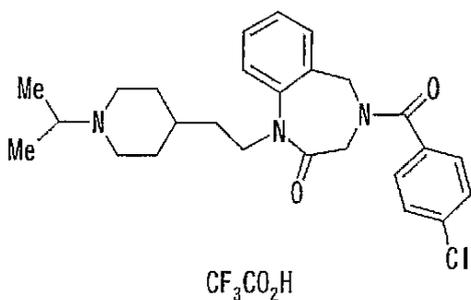


実施例 167の化合物

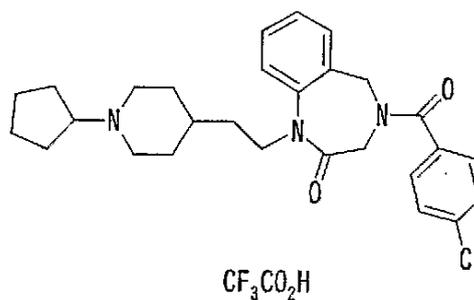


実施例 168の化合物

10

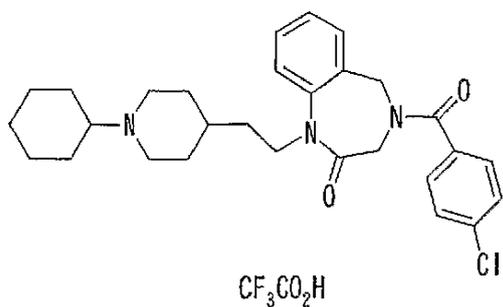


実施例 169の化合物

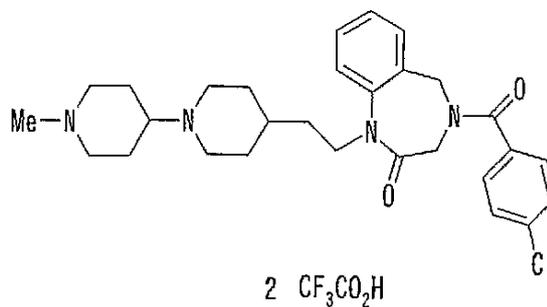


実施例 170の化合物

20



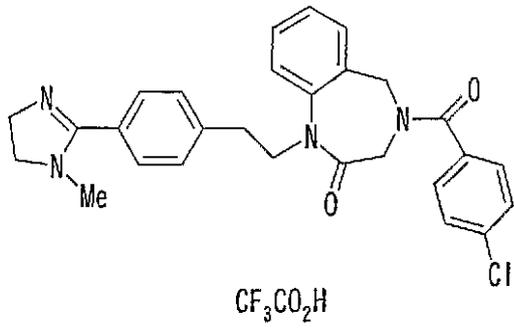
実施例 171の化合物



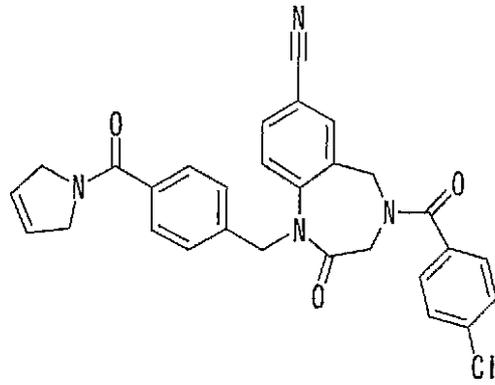
実施例 172の化合物

30

40

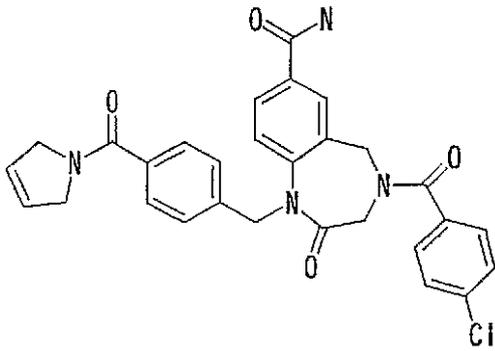


実施例 173の化合物

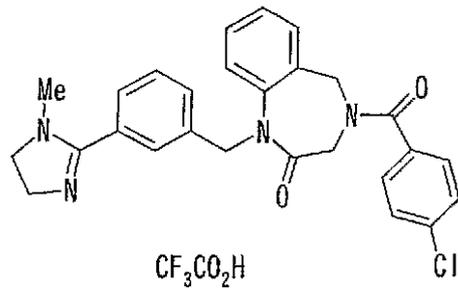


実施例 174の化合物

10



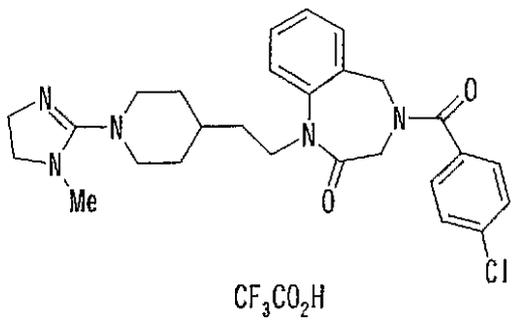
実施例 175の化合物



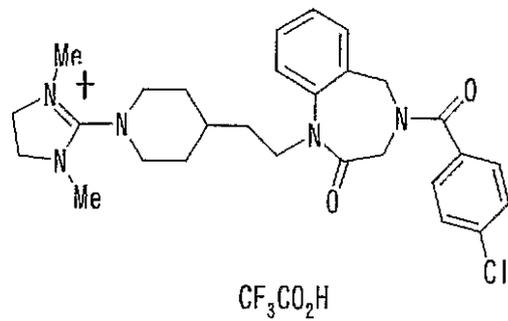
実施例 176の化合物

20

30

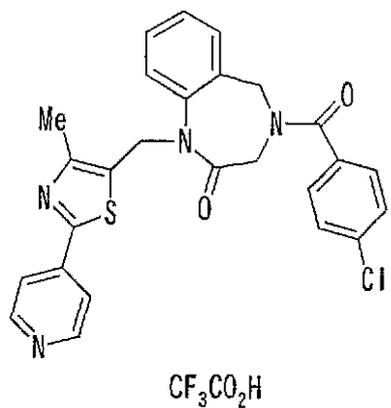


実施例 177の化合物

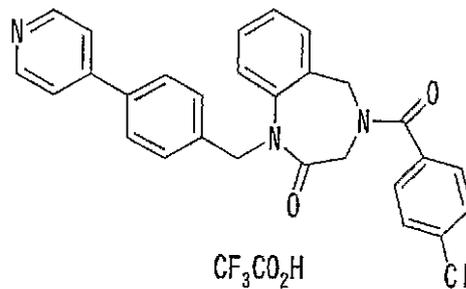


実施例 178の化合物

40

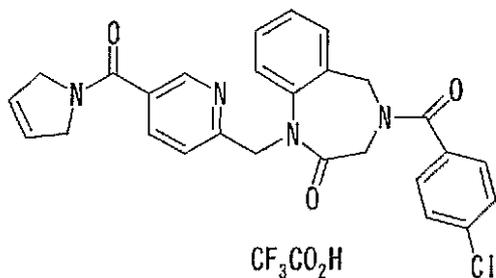


実施例 179の化合物

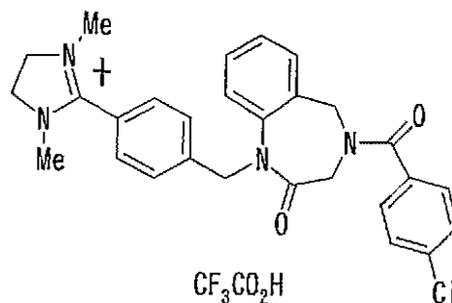


実施例 180の化合物

10

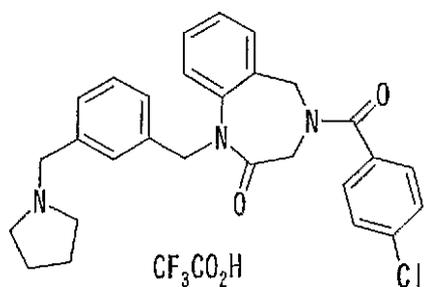


実施例 181の化合物

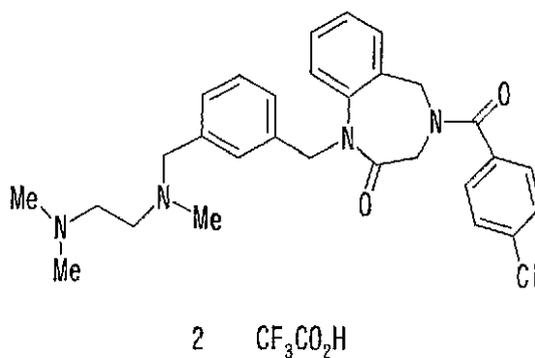


実施例 182の化合物

20



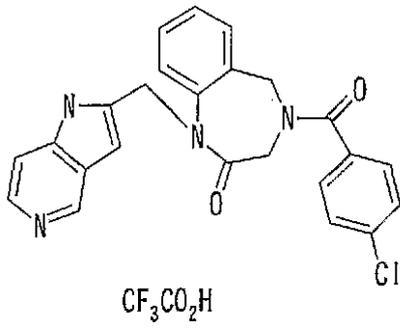
実施例 183の化合物



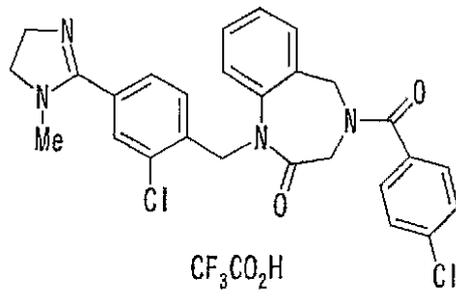
実施例 184の化合物

30

40

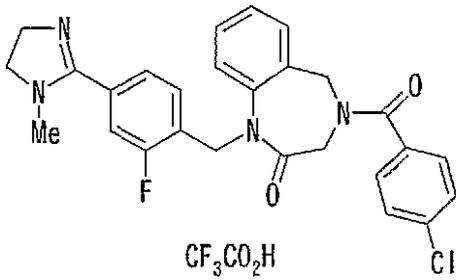


実施例 185の化合物

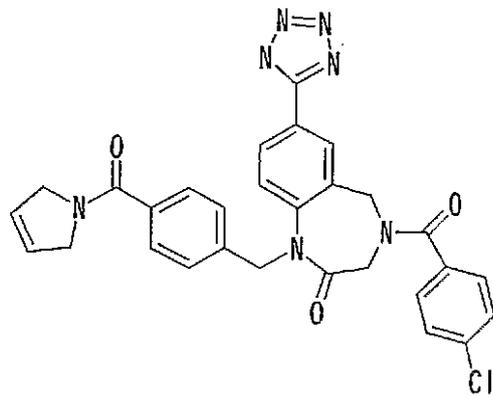


実施例 186の化合物

10

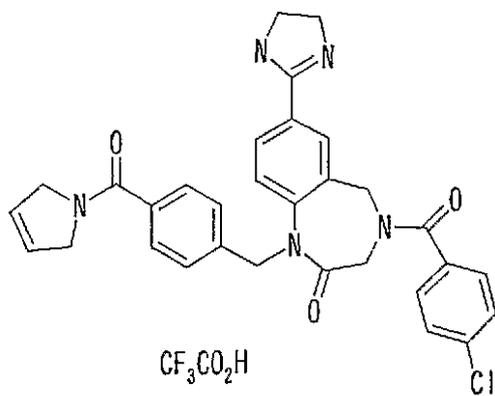


実施例 187の化合物

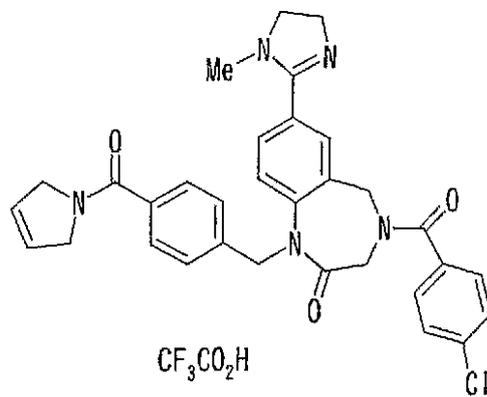


実施例 188の化合物

20



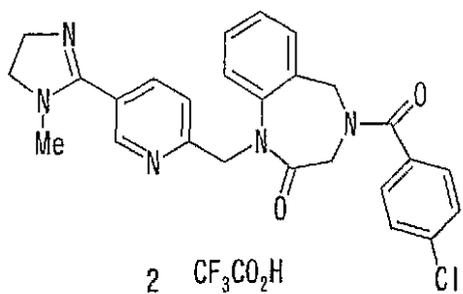
実施例 189の化合物



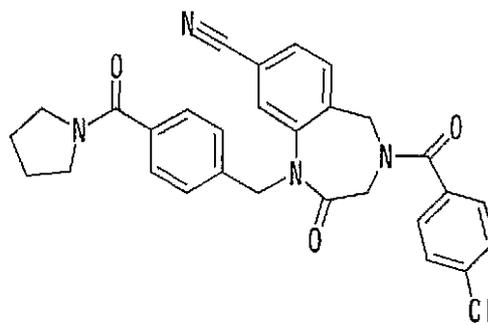
実施例 190の化合物

30

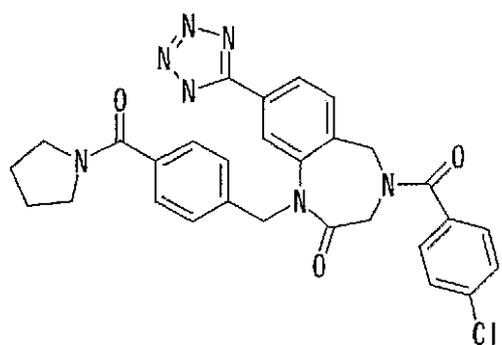
40



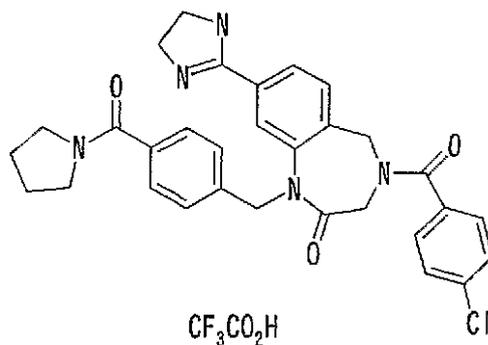
実施例 191の化合物



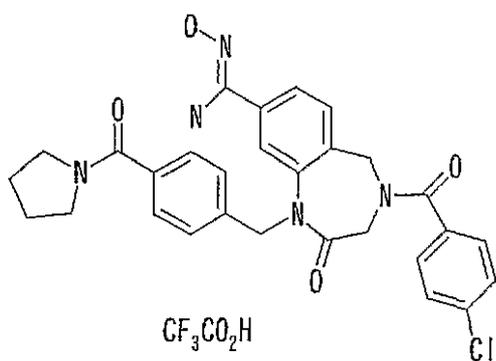
実施例 192の化合物



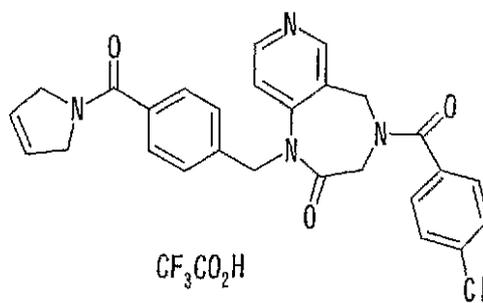
実施例 193の化合物



実施例 194の化合物



実施例 195の化合物



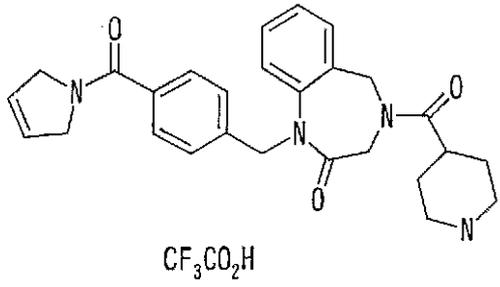
実施例 196の化合物

10

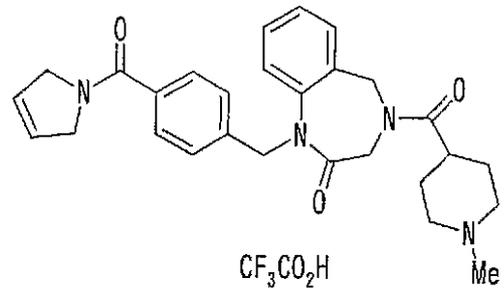
20

30

40

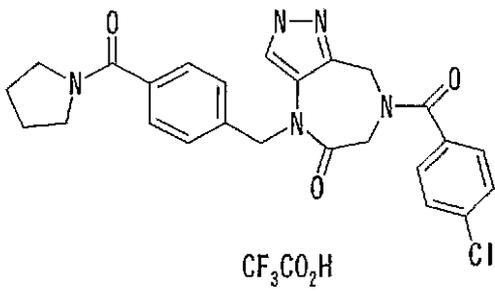


実施例 197の化合物

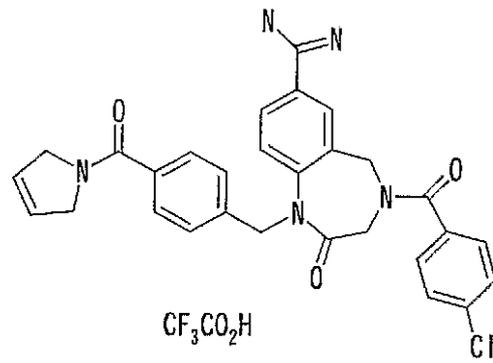


実施例 198の化合物

10

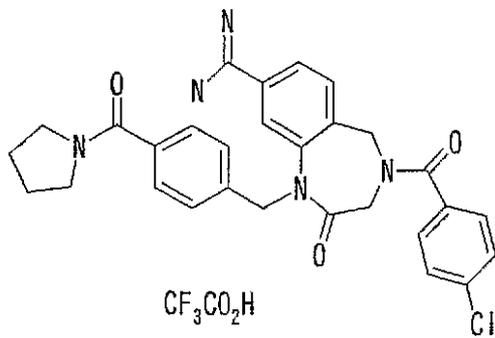


実施例 199の化合物

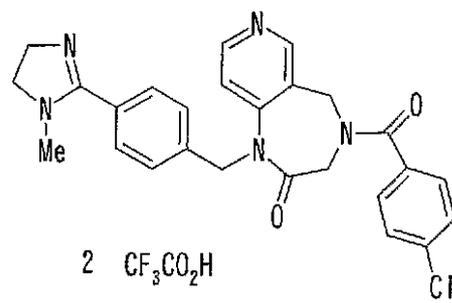


実施例 200の化合物

20



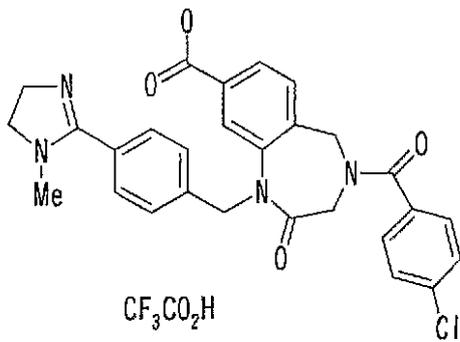
実施例 201の化合物



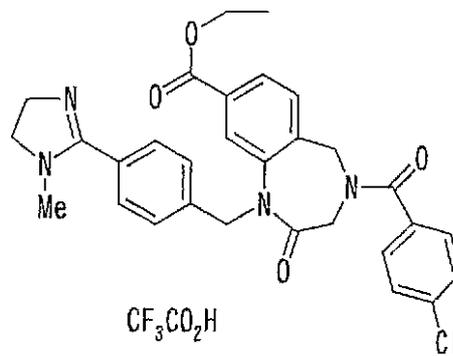
実施例 202の化合物

30

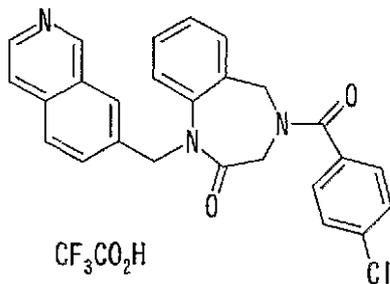
40



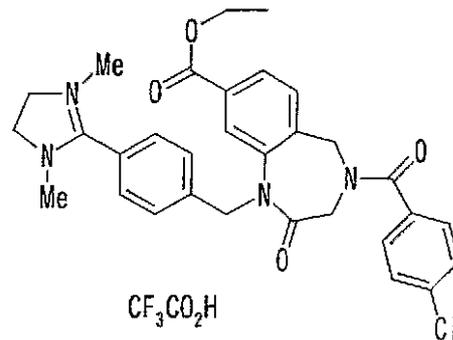
実施例 203の化合物



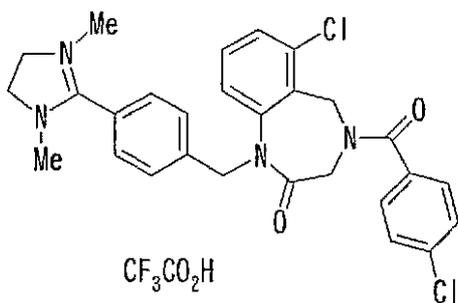
実施例 204の化合物



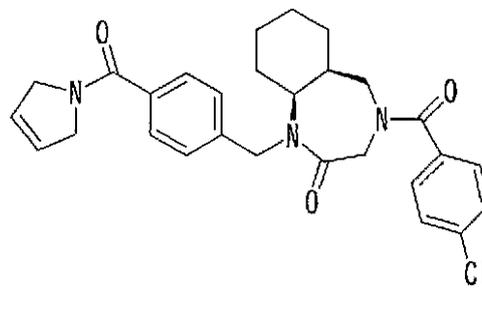
実施例 205の化合物



実施例 206の化合物



実施例 207の化合物



実施例 208の化合物

本発明化合物又はその塩を有効成分とする抗血液凝固剤は優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用に基づく抗血液凝固作用を示す。本発明の化合物又はその塩を有効成分とする抗血液凝固剤はまた、経口吸収性にも優れる。従って、本発明化合物は脳梗塞、脳血栓、脳塞栓、一過性脳虚血発作（TIA）、くも膜下出血（血管れん縮）等の脳血管障害における疾病、急性及び慢性心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈血栓溶解等の虚血性心疾患における疾病、肺梗塞、肺塞栓等の肺血管障害における疾病、末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症

10

20

30

40

50

、汎発性血管内凝固症候群、さらに人工血管術及び人工弁置換後の血栓形成、冠動脈バイパス術後における再閉塞及び再狭窄、経皮的経管式冠動脈形成術（P T C A）または経皮的経管式冠動脈再開通療法（P T C R）等の血行再建後の再閉塞及び再狭窄、体外循環時の血栓形成などの予防・治療剤として利用できる。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP01/08352
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl. ⁷ C07D401/14, 243/24, 409/14, 401/12, 403/10, 403/14, 417/06, 471/04, 403/04, 471/04, 487/04, 401/06, A61K31/5513, 31/675, 31/551, A61P7/02, 9/10, C07F9/6558 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl. ⁷ C07D401/14, 243/24, 409/14, 401/12, 403/10, 403/14, 417/06, 471/04, 403/04, 471/04, 487/04, 401/06, A61K31/5513, 31/675, 31/551, C07F9/6558 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) CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (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 95/04057 A (Genentech, Inc.), 09 February, 1995 (09.02.95), the whole document & US 5493020 A	1-22
<input 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 document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document 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 09 November, 2001 (09.11.01)		Date of mailing of the international search report 04 December, 2001 (04.12.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JF01/08352							
<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int cl⁷ C07D401/14, 243/24, 409/14, 401/12, 403/10, 403/14, 417/06, 471/04, 403/04, 471/04, 487/04, 401/06, A61K31/5513, 31/675, 31/551, A61P7/02, 9/10, C07F9/6558</p>									
<p>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 cl⁷ C07D401/14, 243/24, 409/14, 401/12, 403/10, 403/14, 417/06, 471/04, 403/04, 471/04, 487/04, 401/06, A61K31/5513, 31/675, 31/551, C07F9/6558</p>									
<p>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</p>									
<p>国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に利用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)</p>									
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリ*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 95/04057 A (GENENTECH, INC.) 9. 2月. 1995 (09. 02. 95) 文献全体 & US 5493020 A</td> <td>1-22</td> </tr> </tbody> </table>				引用文献の カテゴリ*	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 95/04057 A (GENENTECH, INC.) 9. 2月. 1995 (09. 02. 95) 文献全体 & US 5493020 A	1-22
引用文献の カテゴリ*	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 95/04057 A (GENENTECH, INC.) 9. 2月. 1995 (09. 02. 95) 文献全体 & US 5493020 A	1-22							
<p><input type="checkbox"/> C欄の読きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>									
<p>* 引用文献のカテゴリ 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献</p>									
<p>国際調査を完了した日 09. 11. 01</p>		<p>国際調査報告の発送日 04.12.01</p>							
<p>国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区豊が岡三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員) 内藤 伸一 電話番号 03-3581-1101 内線 3492</p>							

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷		F I	
A 6 1 P	9/00	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/10	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	43/00	A 6 1 P	43/00 1 1 1
C 0 7 D	401/06	C 0 7 D	401/06
C 0 7 D	401/12	C 0 7 D	401/12
C 0 7 D	401/14	C 0 7 D	401/14
C 0 7 D	403/10	C 0 7 D	403/10
C 0 7 D	417/14	C 0 7 D	417/14
C 0 7 D	471/04	C 0 7 D	471/04 1 0 4 Z
C 0 7 D	487/04	C 0 7 D	471/04 1 2 1
		C 0 7 D	487/04 1 5 3
(74)代理人	100082821		
	弁理士 村社 厚夫		
(74)代理人	100086771		
	弁理士 西島 孝喜		
(74)代理人	100084663		
	弁理士 箱田 篤		
(72)発明者	中川 忠清		
	神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1	味の素株式会社	医薬研究所内
(72)発明者	徳増 宗孝		
	神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1	味の素株式会社	医薬研究所内
(72)発明者	田代 和美		
	神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1	味の素株式会社	医薬研究所内
(72)発明者	高橋 三雄		
	神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1	味の素株式会社	医薬研究所内
(72)発明者	栢原 孝志		
	神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1	味の素株式会社	医薬研究所内
(72)発明者	竹花 俊二		
	神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1	味の素株式会社	医薬研究所内
(72)発明者	梶ヶ谷 友希		
	神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1	味の素株式会社	医薬研究所内
(72)発明者	吉田 薫		
	神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1	味の素株式会社	医薬研究所内
(72)発明者	桜井 邦弥		
	神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1	味の素株式会社	医薬研究所内

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。