

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005年2月10日 (10.02.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/012272 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 267/14, 417/06, 413/06, A61K 31/553, 31/427, 31/4245, 45/00, A61P 43/00, 3/06, 3/00, 13/12, 9/10, 9/06, 9/04, 7/00, 9/12, 3/10, 19/10, 1/18, 5/14, 25/28, 19/00, 21/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/011293
- (22) 国際出願日: 2004年7月30日 (30.07.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2003-285341 2003年8月1日 (01.08.2003) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 圓井 省吾 (MARUI, Shogo) [JP/JP]; 〒6511233 兵庫県神戸市北区日の峰1丁目10-7 Hyogo (JP). 三木 隆 (MIKI,

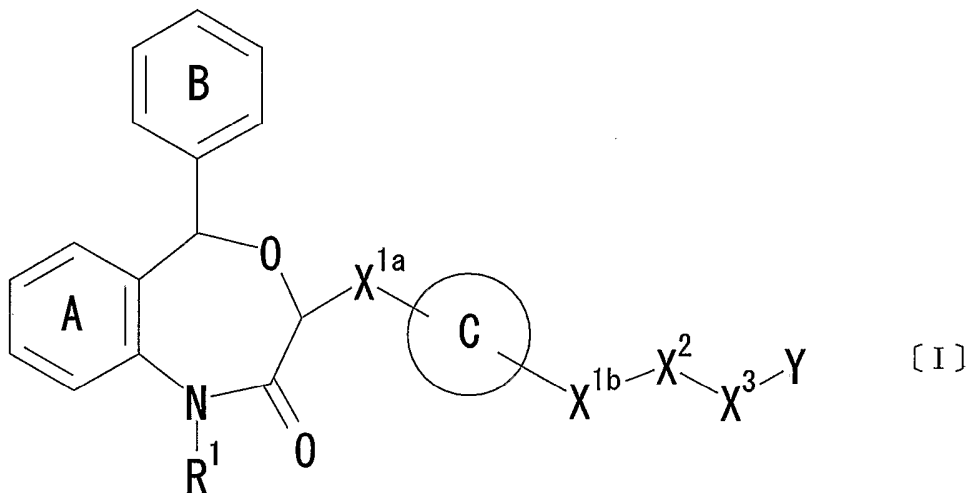
Takashi) [JP/JP]; 〒5450021 大阪府大阪市阿倍野区阪南町2丁目23-23-205 Osaka (JP). 三浦正太郎 (MIURA, Shoutarou) [JP/JP]; 〒5600021 大阪府豊中市本町2丁目4-7-502 Osaka (JP). 西本誠之 (NISHIMOTO, Tomoyuki) [JP/JP]; 〒5650862 大阪府吹田市津雲台5丁目18-D73-102 Osaka (JP). 中田善久 (NAKADA, Yoshihisa) [JP/JP]; 〒5630105 大阪府豊能郡豊能町新光風台2丁目19-14 Osaka (JP).

- (74) 代理人: 河宮 治, 外(KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 I M P ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: BENZOXAZEPINE COMPOUND

(54) 発明の名称: ベンゾキサゼピン系化合物



(57) Abstract: A compound represented by the formula [I]: [I] (wherein ring A and ring B each represents an optionally substituted benzene ring; ring C represents an optionally further substituted aromatic ring; R¹ represents a lower alkyl optionally substituted by optionally substituted hydroxy; X^{1a} represents a bond or optionally substituted lower alkylene; X^{1b} represents a bond or optionally substituted lower alkylene; X² represents a bond, -O-, or -S-; X³ represents a bond or an optionally substituted divalent hydrocarbon group; and Y represents optionally esterified or amidated carboxy) or a salt of the compound. The compound of the formula [I] is safer and has more potent lipid-lowering activity such as squalene synthase inhibitory activity (cholesterol-lowering activity) and triglyceride-lowering activity. The compound is useful as a medicine for, e.g., the prevention of and treatments for hyperlipemia.

[続葉有]

WO 2005/012272 A1



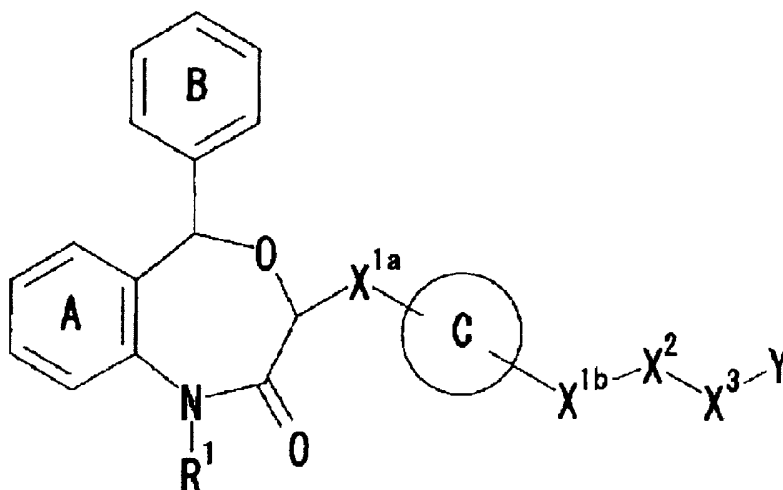
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(57) 要約:

式〔I〕



〔式中、環Aおよび環Bはそれぞれ置換されていてもよいベンゼン環；環Cはさらに置換されていてもよい芳香環；R¹は置換されていてもよい水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基；X^{1a}は結合手または置換されていてもよい低級アルキレン；X^{1b}は結合手または置換されていてもよい低級アルキレン；X²は結合手、—O—または—S—；X³は結合手または置換されていてもよい二価の炭化水素基；Yはエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表される化合物またはその塩。式〔I〕の化合物は、より安全で、かつ、より強力なスクアレン合成酵素阻害作用（コレステロール低下作用）、トリグリセライド低下作用等の脂質低下作用を有し、高脂血症の予防治療等の医薬として有用な化合物である。

明 細 書

ベンズオキサゼピン系化合物

5 技術分野

本発明は、高脂血症等の予防治療に有用なスクアレン合成酵素阻害作用、コレステロール低下作用およびトリグリセライド低下作用を有する新規なベンズオキサゼピン化合物に関する。

10 背景技術

血清脂質濃度の異常増加を高脂質血症 (hyperlipidemia) または高脂血症 (hyperlipemia) と呼ぶ。血清脂質にはコレステロール (コレステロールエステル、遊離コレステロール)、リン脂質 (レシチン、スフィンゴミエリンなど)、トリグリセライド (中性脂肪)、遊離脂肪酸、その他のステロール類などがあるが、とくに臨床的に問題となるのは、コレステロール、トリグリセライドの増加である (コモン・ディゼイズ・シリーズ (COMMON DISEASE SERIES), No. 19 高脂血症 中村治雄編集 1991年10月10日発行南江堂参照)。

15 血中コレステロール値を低下させる薬剤としては、コレステラミン (Cholestyramine)、コレステポール (Colestipol) 等の胆汁酸を捕捉してその
20 吸収を阻害するもの (例、米国特許第4027009号明細書)、メリナミド (Melinamide) 等のアシルコエンザイムAコレステロールアシル移転酵素 (ACAT) を阻害してコレステロールの腸管吸収を抑制するもの等その他、コレステロールの生合成を抑制する薬剤がある。コレステロール生合成抑制薬剤として、特に3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイムA (HMG-CoA) 還元
25 酵素を阻害するロバスタチン (Lovastatin) (米国特許第4231938号明細書)、シンバスタチン (Simvastatin) (米国特許第4444784号明細書)、プラバスタチン (Pravastatin) (米国特許第4346227号明細書) 等が医薬に供されている。

またトリグリセライド低下剤としては、フィブリン酸系化合物、例えば、クロ

フィブラート（英国特許第860303号明細書）、フェノフィブラート（独
特許発明第2250327号明細書）などが医薬に供されている。

一方、スクアレン合成酵素を阻害することによるコレステロールの生合成阻害
作用を有する化合物は、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー

5 (Journal of Medicinal Chemistry), 1988年, 第31巻, p. 1869-1
871; エクスパート・オピニオン・オン・セラピューティック・パテント
(Expert Opinion on Therapeutic Patents), 1998年, 第8巻, p. 521
-530; バイオオーガニック・メディシナル・ケミストリー (Bioorganic
Medicinal Chemistry), 2002年, 第10巻, p. 385-400; バイオオー
10 ーガニック・メディシナル・ケミストリー (Bioorganic Medicinal Chemistry),
2002年, 第10巻, p. 401-412; ケミカル・アンド・ファーマシュー
ーティカル・ブレチン (Chemical & Pharmaceutical Bulletin), 2002年,
第50巻, p. 53-58; ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレ
チン (Chemical & Pharmaceutical Bulletin), 2002年, 第50巻, p. 5
15 9-65; ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of
Medicinal Chemistry), 2002年, 第45巻, p. 4571-4580; のよ
うな非特許文献や、特開平1-213288号公報、特開平2-101088号
公報、特開平2-235820号公報、特開平2-235821号公報、特開平
3-20226号公報、特開平3-68591号公報、特開平3-148288
20 号公報、特開平9-087260号公報、米国特許第5135935号明細書、
米国特許第5726306号明細書、米国特許第5698691号明細書、欧州
特許第0645377号明細書、国際公開第92/15579号パンフレット、
国際公開第93/09115号パンフレット、国際公開第95/021834号
パンフレット、国際公開第97/10224号パンフレット、国際公開第200
25 1/98282号パンフレット、米国特許第6537987号明細書特許文献な
どに開示されている。

発明の開示

血清脂質濃度の適切なコントロールは、虚血性心疾患、脳梗塞などに代表され

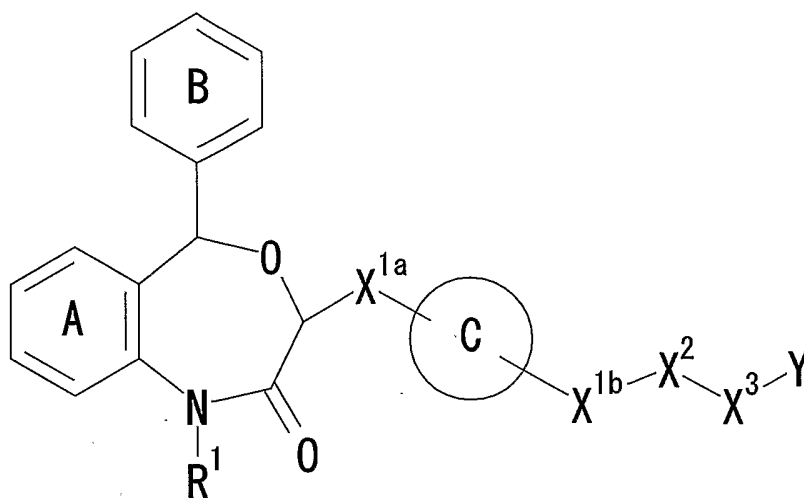
る動脈硬化に関連した諸疾患の予防または治療に極めて重要である。また、高トリグリセライド血症は、膵障害を併発すると考えられる。HMG-C_oA還元酵素阻害剤によりHMG-C_oA還元酵素を阻害すると、コレステロールの生合成以外に、ユビキノン、ドリコールやヘムAの様な、生体に必要な他の成分の生合成も阻害されるため、それらに起因する副作用が懸念される。また、トリグリセライド低下剤とスタチン系化合物との併用は肝毒性のため禁忌となっている。一方、スクアレン合成酵素は、コレステロール生合成経路の必須段階に関与する酵素である。この酵素は、2分子のファルネシルピロリン酸の還元二量化を触媒してスクアレンを形成する酵素である。

10 このような状況下、本発明は、より安全で、かつ、より強力なスクアレン合成酵素阻害作用（コレステロール低下作用）、トリグリセライド低下作用等の脂質低下作用を有し、高脂血症の予防治療等の医薬として有用な化合物の提供を目的とする。

15 本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、3位に特定の置換基を有する化学構造を特徴とする4, 1-ベンズオキサゼピン化合物を初めて合成し、この化合物が予想外にも、その特異な化学構造に基づいて、優れた脂質低下作用等の医薬作用を有し、標的臓器への移行選択性が高く、安全域 (safety margin) が広いことを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

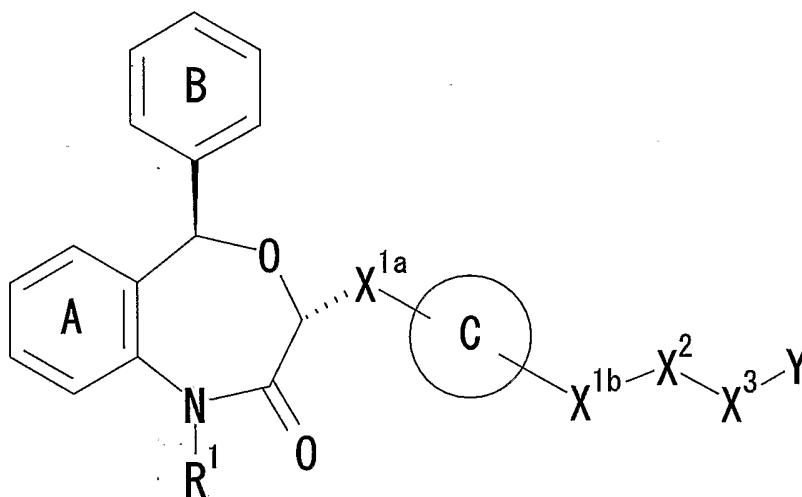
20 (1) 式 [I]



〔式中、環Aおよび環Bはそれぞれ置換されていてもよいベンゼン環を示し、環Cはさらに置換されていてもよい芳香環を示し、 R^1 は置換されていてもよい水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基を示し、 X^{1a} は結合手または置換されていてもよい低級アルキレンを示し、 X^{1b} は結合手または置換されていてもよい低級アルキレンを示し、 X^2 は結合手、 $-O-$ または $-S-$ を示し、 X^3 は結合手または置換されていてもよい二価の炭化水素基を示し、Yはエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表される化合物またはその塩；

- 5 (2) X^{1b} が結合手であって、Yがエステル化されていてもよいカルボキシル基である前記(1)記載の化合物；
- (3) 環Aがハロゲン原子で置換されたベンゼン環である前記(1)記載の化合物；
- 10 (4) 環Bが低級アルコキシ基で置換されたベンゼン環である前記(1)記載の化合物；
- 15 (5) 環Cがさらに置換されていてもよい単環式芳香族複素環である前記(1)記載の化合物；
- (6) 環Cがさらに置換されていてもよいベンゼン環である前記(1)記載の化合物；
- 20 (7) 環Cがさらに置換されていてもよい脱プロトン化しうる水素原子を有さない芳香環である前記(1)記載の化合物；

- (8) X^{1a} が C_{1-3} アルキレンである前記(1)記載の化合物；
 (9) X^2 が結合手である前記(1)記載の化合物；
 (10) X^3 が C_{1-4} アルキレンである前記(1)記載の化合物；
 (11) 式[I]が、式[Ia]



5

[式中、各記号は前記1記載と同意義を示す。]である前記1記載の化合物；

- (12) 3-(2-{3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]プロピル}-1, 3-チアゾール-5-イル)プロピオン酸、3-(2-{2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル}-1, 3-チアゾール-4-イル)プロピオン酸、またはそれらの塩；

- (13) (2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3-オキサゾール-5-イル)プロピオン酸、(2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3-オキサゾール-5-イル)酢酸、またはそれらの塩；

- (14) 5-(3-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ペンタン酸、5-(3-{[(3R, 5S)-7-ク

20

5
10
15
20

ロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-
オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,2,4-
オキサジアゾール-5-イル)ペンタン酸、5-(3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-
ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-
テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-
5-イル)ペンタン酸、またはそれらの塩；

(15) 前記(1)記載の化合物のプロドラッグ；

(16) 前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医
薬；

(17) 前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグとコレステロール低
下薬とを組み合わせる医薬；

(18) スクアレン合成酵素阻害剤である前記(16)または(17)記載の
医薬；

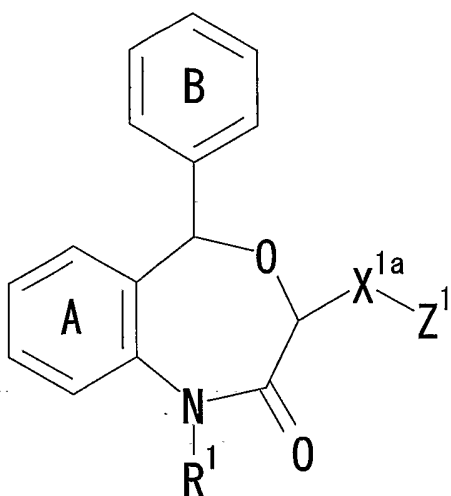
(19) トリグリセライド低下剤である前記(16)または(17)記載の医
薬；

(20) 脂質低下剤である前記(16)または(17)記載の医薬；

(21) 高脂血症の予防治療剤である前記(16)または(17)記載の医
薬；

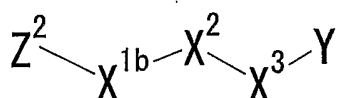
(22) 高密度リポタンパク-コレステロール上昇剤である前記(16)また
は(17)記載の医薬；

(23) 式



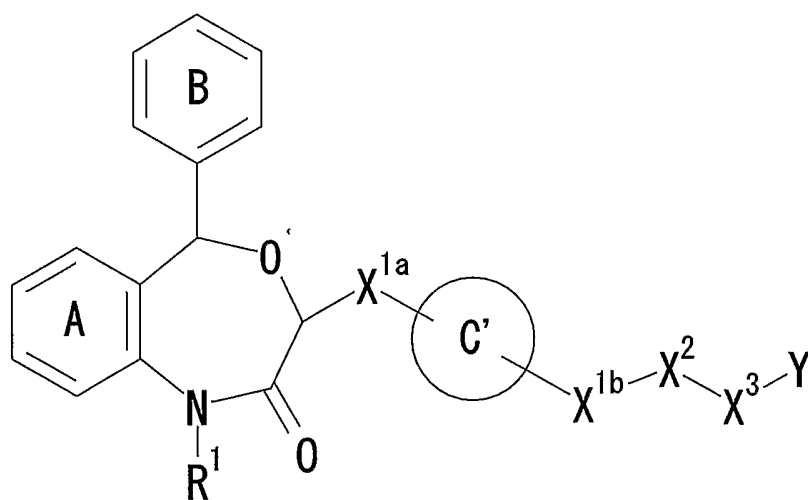
[式中、 Z^1 は芳香族複素環形成反応に関与する官能基を示し、他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。]で表される化合物またはその塩と式

5



[式中、 Z^2 は芳香族複素環形成反応に関与する官能基を示し、他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。]で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式〔I'〕

10



[式中、環 C' はさらに置換されていてもよい芳香族複素環を示し、他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。]で表される化合物またはその塩の製造方法；

(24) 前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるスクアレン合成酵素阻害方法；

(25) 前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるトリグリセライド低下方法；

5 (26) 前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における脂質低下方法；

(27) 前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における高脂血症の予防治療方法；

10 (28) 前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における高密度リポタンパクーコレステロールの上昇方法；

(29) スクアレン合成酵素阻害剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの使用；

15 (30) トリグリセライド低下剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの使用；

(31) 脂質低下剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの使用；

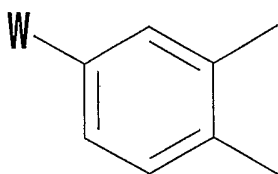
(32) 高脂血症の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの使用；

20 (33) 高密度リポタンパクーコレステロール上昇剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの使用；などに関する。

発明の詳細な説明

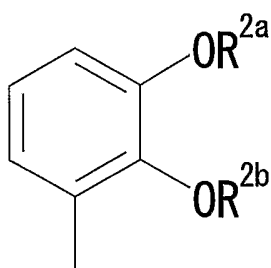
25 環Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」の置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、炭素数1~4個の置換されていてもよい低級アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル等)、炭素数1~4個の置換されていてもよい低級アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等)、水酸基、ニトロ基、シアノなどが挙げられる。環Aはこれらの置換基を1~3個、好

ましくは1～2個有していてもよい。また、これらの置換基は、隣接する置換基
 どうして環を形成してもよい。炭素数1～4個の置換されていてもよい低級アル
 キル基および炭素数1～4個の置換されていてもよい低級アルコキシ基における
 置換基としてはハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）等が挙げられ、
 5 任意の置換可能な位置に1～3個置換していてもよい。環Aとしてはハロゲン原
 子で置換されたベンゼン環が好ましく、塩素原子で置換されたベンゼン環が特に
 好ましい。環Aとしては式



〔式中、Wはハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）を示す。〕で示
 10 されるベンゼン環が好ましく、なかでもWが塩素原子であることが好ましい。

環Bで示される「置換されていてもよいベンゼン環」の置換基としては、前記
 した環Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が
 有していてもよい置換基と同様の数の同様の基などが用いられる。環Bとしては
 炭素数1～4個の低級アルコキシ基で置換されたベンゼン環が好ましく、なかで
 15 も式



〔式中、R^{2a}およびR^{2b}はそれぞれ独立して水素原子または炭素数1～4個の
 低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルなど）を示す。〕
 で表されるベンゼン環が好ましく、R^{2a}およびR^{2b}の両方がメチル基であるこ
 20 とが特に好ましい。

環Cで示される「さらに置換されていてもよい芳香環」における芳香環として
 は、芳香族炭化水素環または芳香族複素環が挙げられる。該芳香族炭化水素環と

しては、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環などが挙げられ、好ましくはベンゼン環が挙げられる。該芳香族複素環（環C'で示される「さらに置換されていてもよい芳香族複素環」における芳香族複素環）としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環などが挙げられる。

該芳香族複素環としては、例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、フラザン、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等の5ないし6員の単環式芳香族複素環、および、例えばベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾ[b]チオフェン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、1,2-ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾピラン、1,2-ベンゾイソチアゾール、1H-ベンゾトリアゾール、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キノゾリン、キノキサリン、フタラジン、ナフチリジン、プリン、プテリジン、カルバゾール、 α -カルボリン、 β -カルボリン、 γ -カルボリン、アクリジン、フェノキサジン、フェノチアジン、フェナジン、フェノキサチン、チアントレン、フェナトリジン、フェナトロリン、インドリジン、ピロロ[1,2-b]ピリダジン、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、イミダゾ[1,5-a]ピリジン、イミダゾ[1,2-b]ピリダジン、イミダゾ[1,2-a]ピリミジン、1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン、1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン等の8~12員の縮合芳香族複素環（好ましくは、前記した5ないし6員の単環式芳香族複素環がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の単環式芳香族複素環の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環、より好ましくは前記した5ないし6員の単環式芳

香族複素環がベンゼン環と縮合した複素環)等が挙げられる。

環Cとしては単環式芳香族複素環、ベンゼン環などが好ましく、中でも、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾールなどの5員の単環式芳香族複素環が好ましい。

また、環Cは脱プロトン化しうる水素原子を有する芳香環または脱プロトン化しうる水素原子を有さない芳香環の何れであってもよいが、脱プロトン化しうる水素原子を有さない芳香環が好ましい。脱プロトン化しうる水素原子を有さない芳香環としては、本来的に脱プロトン化しうる水素原子を有さない芳香環(例えば、ベンゼン環、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾールなど)のほか、脱プロトン化しうる水素原子が置換された芳香環(例えば、環構成窒素原子上の水素原子が置換されるか、または環構成窒素原子を介して X^{1a} または/および X^{1b} と結合するピロール、ピラゾール、イミダゾールなど)が挙げられる。

環Cで示される「さらに置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としては、(i)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} のアルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{6-10} アリーール- C_{1-4} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル等)でエステル化されていてもよいカルボキシル基、(ii)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等)またはアセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル基のような C_{2-7} アルカノイルオキシ- C_{1-6} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいリン酸基、(iii)スルホン酸基、(iv)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} のアルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{6-10} アリーール- C_{1-4} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ベンジル等)で置換されていてもよいスルホンアミド基、(v)ハロゲン化されていてもよい C_{1-3} のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル等)で置換されていてもよい水酸基およびスルフヒドリル基、

(v i) カルバモイル基、(v i i) 1ないし5個の置換基〔例えば、水酸基、塩素、フッ素、アミノスルホニル基、 C_{1-3} のアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル等）で置換されていてもよいアミノ基〕で置換されていてもよく、
5 OまたはSを介して結合していてもよいフェニル基、(v i i i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-3} のアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル等）でモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ基、(i x) C_{1-3} アルキル（例、メチル、エチル等）、ベンジル、フェニル等で1ないし3個置換されていてもよい環状アミノ基（例えば、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、4-メチルピペラジン、4-ベンジルピペラジン、4-フェニル
10 ルピペラジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、フタルイミド等の環状アミンから（水素原子を一個除いて）導かれる環状アミノ基などの窒素原子の外に酸素原子、硫黄原子を環構成原子として含んでいてもよい5～6員環状アミノ基）、(x) N、O、Sから選ばれるヘテロ原子を1～4個含み、OまたはSを介して結合していても5～6員芳香族複素環基（例えば、ピリジル、イミダゾリル、インドリル、テトラゾリル等）、(x i) ハロゲン原子（例、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素など）、(x i i) ハロゲン原子、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、カルボキシルおよびフェニルから選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等）、 C_{1-4} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等）または
15 C_{1-4} アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、tert-ブチルチオ等）、(x i i i) C_{5-7} シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等）、(x i v) ハロゲン化されていてもよい C_{1-7} アルカノイルオキシ（例、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、ピバロイルオキシ等）が
20 挙げられる。このような置換基は、置換可能位置に1ないし6個、好ましくは1ないし3個存在し得る。また、2個の置換基が結合して、 C_{3-6} アルキレン、 C_{3-6} アルキレンオキシ、 C_{3-6} アルキレンジオキシなどを形成していてもよく、

例えば、フェニル基上の隣接した2個の置換基が結合して、 C_4 アルキレンを形成する場合は、テトラヒドロナフチル基を形成する。

R^1 で示される「置換されていてもよい水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基」における低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキルが挙げられる。なかでも、 C_{3-6} アルキル基が好ましく、 C_{4-5} アルキル基がより好ましい。とりわけイソブチル、ネオペンチル等の分枝状 C_{4-5} アルキル基が好ましい。

R^1 で示される「置換されていてもよい水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基」における低級アルキル基が有していてもよい置換基としては、例えば、炭素数 C_{2-20} アルカノイルまたは C_{1-7} アルキルで置換されていてもよい水酸基などが挙げられる。このような置換基としては、例えば水酸基、アセチルオキシ（アセトキシ）、プロピオニルオキシ、*tert*-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイルオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシ、2-アミノプロピオニルオキシ等が挙げられる。このような置換基は置換可能な位置に1~3個置換していてもよい。

R^1 としては、例えば、1-プロピル、1-イソプロピル、1-イソブチル、1-ネオペンチル、2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル、3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル、3-アセトキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル、3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピル、[1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]メチル等が挙げられ、なかでも、2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル、3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル、3-アセトキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル、3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピルなどが好ましい。

X^{1a} で示される「置換されていてもよい低級アルキレン」における低級アルキレンとしては、例えば、メチレン、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンなどの C_{1-6} アルキレンが挙げられ、なかでも

メチレン、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレンなどの直鎖状C₁₋₄アルキレンが好ましく、直鎖状C₁₋₃アルキレンがより好ましい。

5 X^{1a}で示される「置換されていてもよい低級アルキレン」における低級アルキレンが有していてもよい置換基としては、前記した環Cで示される「さらに置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基と同様の基およびオキソ基などが用いられ、このような置換基は、置換可能位置に1ないし6個、好ましくは1ないし3個存在し得る。

X^{1a}としては結合手、直鎖状C₁₋₃アルキレンが好ましく、メチレンが特に好ましい。

10 X^{1b}で示される「置換されていてもよい低級アルキレン」における低級アルキレンとしてはX^{1a}で示される「置換されていてもよい低級アルキレン」における低級アルキレンと同様の基などが挙げられ、X^{1b}で示される「置換されていてもよい低級アルキレン」における低級アルキレンが有していてもよい置換基としてはX^{1a}で示される「置換されていてもよい低級アルキレン」における低級アルキレンが有していてもよい置換基と同様の数の同様の基などが用いられる。

15 X^{1b}としては結合手、直鎖状C₁₋₃アルキレンが好ましく、結合手が特に好ましい。

X²としては結合手が好ましい。

20 X³で示される「置換されていてもよい二価の炭化水素基」における「二価の炭化水素基」としては、炭化水素基から1個の水素原子を除去して形成される基などが挙げられる。該炭化水素基としては、C₁₋₇の直鎖または分枝状のアルキル基（例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、1,1-ジメチルエチル、n-ペンチル、3-メチルブチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、2-エチルブチル、1-エチルブチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル）、C₃₋₇のシクロアルキル基（シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル等）、C₂₋₆の直鎖または分枝状のアルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル

ー1ープロペニル、2ーメチルー2ープロペニル、1ーブテニル、2ーブテニル、
3ーブテニル、2ーエチルー1ーブテニル、2ーメチルー2ーブテニル、3ーメ
チルー2ーブテニル、1ーペンテニル、2ーペンテニル、3ーペンテニル、4ー
ペンテニル、4ーメチルー3ーペンテニル、1ーヘキセニル、2ーヘキセニル、
5 3ーヘキセニル、4ーヘキセニル、5ーヘキセニル等)、 C_{6-10} アリアル基
(例えば、フェニル、ナフチル基) および C_{7-14} アリアルアルキル基 (例えば、
ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル) 等が挙げられる。

X^3 で示される「置換されていてもよい二価の炭化水素基」における「二価の
炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、前記した X^{1a} で示される「置
換されていてもよい低級アルキレン」における低級アルキレンが有していてもよ
10 い置換基と同様の基およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキリデン (例
えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン、イソプロピリデン、ブテニリデ
ンなど)、ビニリデン、シクロヘキシリデン、ベンジリデンなどが用いられ、こ
れらの置換基は、置換可能な位置に1ないし6個、好ましくは1ないし3個存在
15 し得る。

X^3 で示される「置換されていてもよい二価の炭化水素基」における「二価の
炭化水素基」としては、(1) 直鎖部分を構成する炭素数が1~7個 (好ましく
は1~4個) である直鎖状もしくは分枝状のアルキレン (例えば、メチレン、エ
チレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘ
20 プタメチレン、プロピレン、エチルメチレン、エチルエチレン、プロピルエチレ
ン、ブチルエチレン、メチルテトラメチレン、メチルトリメチレンなど)、
(2) 直鎖部分を構成する炭素数が2~7個 (好ましくは2~4個) である二重
結合を含んでいる炭素鎖 (例えば、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタ
ジエニレン、メチルプロペニレン、エチルプロペニレン、プロピルプロペニレン、
メチルブテニレン、エチルブテニレン、プロピルブテニレン、メチルブタジエニ
25 レン、エチルブタジエニレン、プロピルブタジエニレン、ペンテニレン、ヘキセ
ニレン、ヘプテニレン、ペンタジエニレン、ヘキサジエニレン、ヘプタジエニレ
ンなど)、(3) フェニレン (例えば、1, 2ーフェニレン、1, 3ーフェニレ
ン、1, 4ーフェニレンなど)、(4) フェニレンとアルキレンおよび/または

アルケニレンを組み合わせた二価の基（例えば、 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ など）などが好ましい。

X^3 としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン等の C_{1-4} アルキレン、ビニレン、プロペニレン、フェニレンなどが好ましい。

- 5 Yで示される「エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基」としては、カルボキシル、炭素数2ないし7の低級アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、
- 10 ネオペンチルオキシカルボニルなど）、 C_{7-14} アリールオキシカルボニル（例、フェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル）、 C_{8-12} アラルキルオキシカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニルなど）、カルバモイル、 $\text{N}-\text{C}_{1-6}$ アルキルカルバモイル、 $\text{N}, \text{N}-\text{ジC}_{1-6}$ アルキルカルバモイル、 $\text{N}-\text{C}_{8-12}$ アラルキルカルバモイル、 $\text{N}, \text{N}-\text{ジC}_{8-12}$ アラルキルカルバモイル、
- 15 1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニルなどが挙げられる。なかでも、Yとしてはカルボキシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどが好ましく、カルボキシルが特に好ましい。

- 式〔I〕で表される化合物としては、3-(2-{3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-
- 20 1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]プロピル}-1, 3-チアゾール-5-イル)プロピオン酸、3-(2-{2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル}-1, 3-チアゾール-4-イル)プロピオン酸、(2-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]
- 25 メチル]-1, 3-オキサゾール-5-イル)プロピオン酸、(2-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1, 3-オキサゾール-5-イル)酢酸、5-(3-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-

2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-
 1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンタン酸、5-(3-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-
 (2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-
 1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,2,4-オキサ
 5 ジアゾール-5-イル)ペンタン酸、5-(3-{[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチ
 ルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラ
 ヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イ
 ル)ペンタン酸などがとりわけ好ましく用いられる。

式〔I〕で表わされる化合物は遊離体であっても、薬理的に許容される塩で
 10 あっても本発明に含まれる。このような塩としては、式〔I〕で表わされる化合
 物がカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基（例、ナトリウム、カリ
 ウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、
 鉄、銅等の遷移金属等）や有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、
 ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノール
 15 アミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、
 N, N' -ジベンジルエチレンジアミン、*tert*-ブチルアミンなどの有機アミン類、
 アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等）などとの塩を形成
 していてもよい。

本発明の式〔I〕で表わされる化合物がアミノ基等の塩基性基を有する場合、
 20 無機酸や有機酸（例、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プ
 ロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、
 クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-
 トルエンスルホン酸等）、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等
 との塩を形成してもよい。

25 式〔I〕で表される化合物またはその塩は、3位と5位に不斉炭素が存在する
 が、立体異性体の混合物であってもよく、また公知手段で異性体を分離すること
 もできる。7員環の面に対して3位と5位の置換基が逆方向を向いている異性体
 であるトランス体が好ましく、特に式〔I a〕で表される絶対配置のものが好ま

しい。また、式〔I〕で表される化合物またはその塩はラセミ体または光学活性体の何れであってもよく、光学活性体は公知の光学分割手段によりラセミ体から分離することができる。

式〔I〕で表される化合物またはその塩のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により式〔I〕で表される化合物またはその塩に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして式

〔I〕で表される化合物またはその塩に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして式〔I〕で表わされる化合物またはその塩に変化する化合物をい

う。式〔I〕で表される化合物またはその塩のプロドラッグとしては、式〔I〕

で表される化合物またはその塩がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、式〔I〕で表される化合物またはその塩のアミノ基がエICOSAノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、

（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチ

ル化、tert-ブチル化された化合物など）；式〔I〕で表される化合物またはその塩が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、

ほう酸化された化合物（例、水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；式〔I〕で表される化合物またはその

塩がカルボキシル基を有する場合、該カルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、カルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジル

エステル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらのプロドラッグは自体公知の方法によって式〔I〕で表される化合物またはその塩から製造することができる。

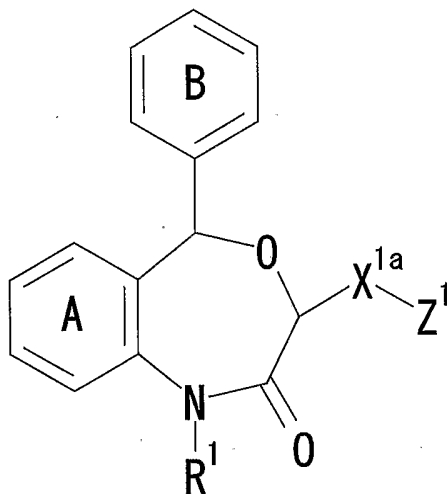
また、式〔I〕で表される化合物またはその塩のプロドラッグは、広川書店1

990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で式〔I〕で表される化合物またはその塩に変化するものであってもよい。

5 式〔I〕で表される化合物またはその塩は水和物および非水和物のいずれであってもよい。

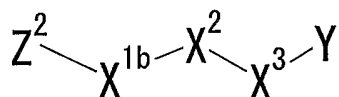
式〔I〕で表される化合物またはその塩は同位元素（例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I など）などで標識されていてもよい。

式〔I〕で表される化合物またはその塩は、例えば、式〔II〕



10 [式中の記号は前記と同意義を示す。]

で表される化合物またはその誘導体に対して、自体公知の方法（例えば、A. R. カトリツキーおよびC. W. リー編、「コンプリヘンシブ ヘテロサイクリックケミストリー」、4～6巻、ペルガモンプレス、オックスフォード、1984年（“Comprehensive Heterocyclic Chemistry”, ed. by A. R. Katritzky and C. W. Rees, Vol.4～6, Pergamon Press, Oxford, 1984））に準じて式



[式中の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩との反応、またはその後の環化反応によって芳香族複素環形成反応を行うなどの方法によって製造することができる。

20 Z^1 および Z^2 で示される「芳香族複素環形成反応に関与する官能基」の組み

合わせとしては、例えば、

(1) 一方がカルボキシル基であって、他方が2-アミノアルカノイル基、

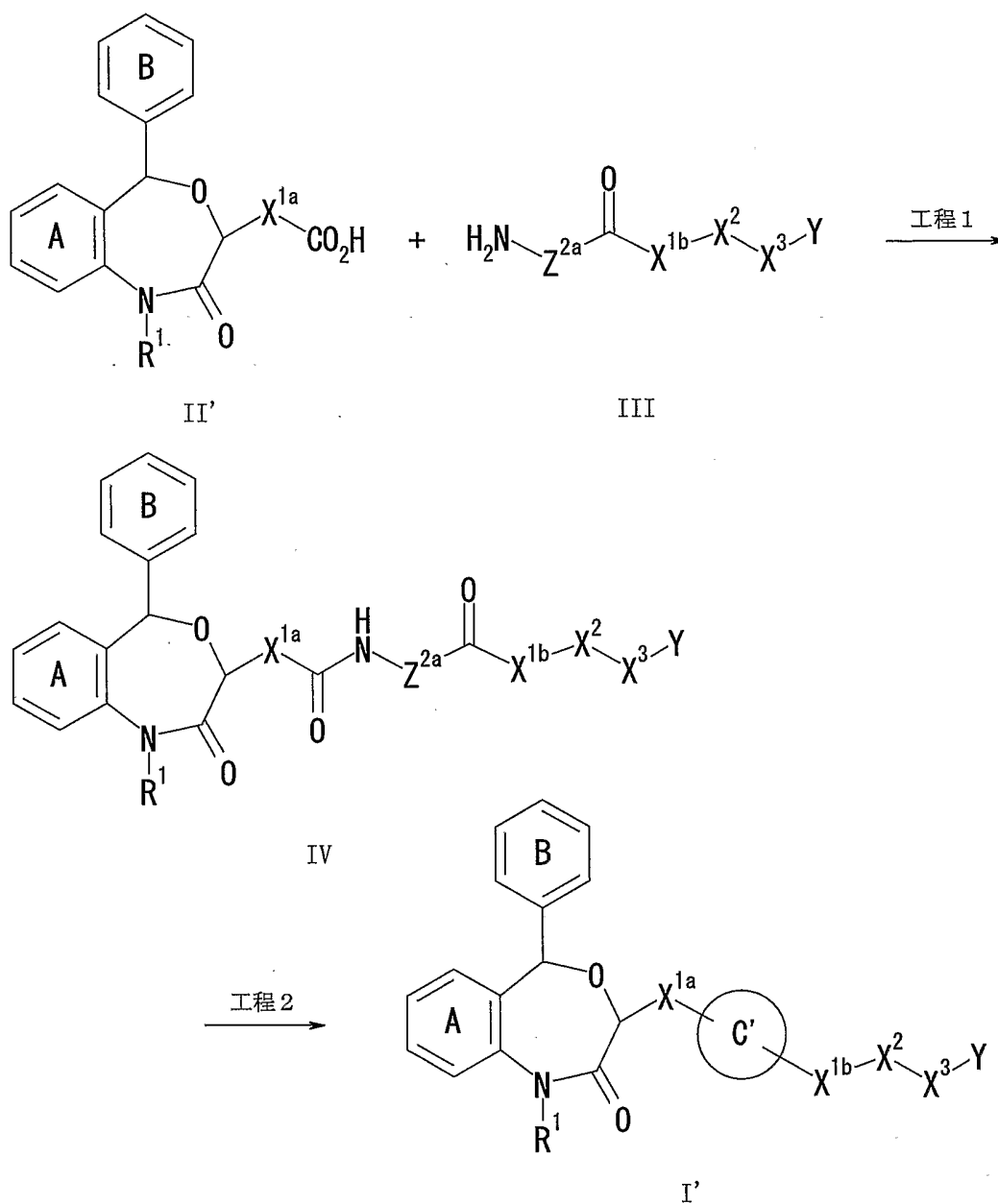
(2) 一方がカルボキシル基であって、他方がヒドラジド、

(3) 一方がチオカルバモイル基であって、他方が2位が1つのハロゲン原子で
5 置換されたアルカノイル基、

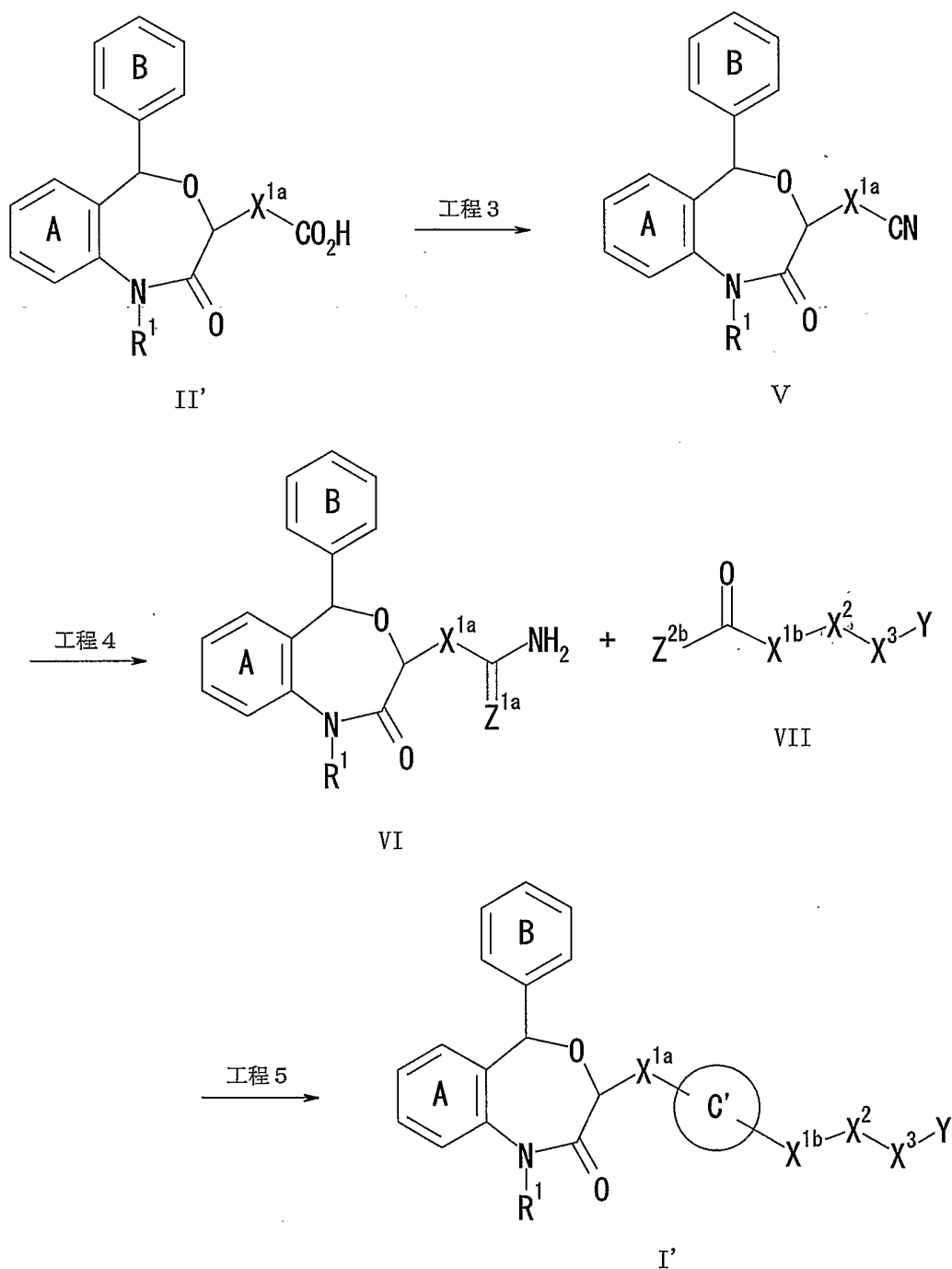
(4) 一方がN-ヒドロキシアミノ基であって、他方がカルボン酸ハライド；
などが挙げられる。

式〔I'〕で表される化合物を製造する方法として、例えば、式〔II'〕で表
される化合物またはその誘導体を出発物質とする製造法Aまたは製造法Bなどが
10 挙げられる。

製造法A



製造法 B



[各式中、Z^{1a}はヒドロキシイミノ基または硫黄原子を示し、Z^{2a}はメチレン基またはイミノ基を示し、Z^{2b}はハロゲン原子またはカルボニル基に隣接する炭素原子が1つのハロゲン原子で置換された低級アルキル基を示す。]

- 5 工程1において、式〔II'〕で表される化合物またはその誘導体と式〔III〕で表される化合物より、式〔IV〕で表される化合物を製造する方法としては、た

たとえば、式〔II'〕で表される化合物と式〔III〕で表される化合物を共存させた状態で、一般的に知られる脱水縮合剤で縮合させる方法、式〔II'〕で表される化合物のカルボン酸を一般的に知られる活性化法で活性化させ、式〔III〕で表される化合物と反応させる方法、あるいは、式〔II'〕で表される化合物の誘導体を式〔III〕で表される化合物と反応させる方法などがあげられる。

脱水縮合剤としては、たとえば、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、1H-ベンゾトリアゾール1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートなどがあげられる。

10 カルボン酸の活性化法としては、たとえば、クロロギ酸エステルやピバロイルクロライドなどで酸無水物にする方法、塩化オキザリルまたは塩化チオニルなどで酸クロライドにする方法、あるいは、1-ヒドロキシルベンゾトリアゾールを脱水縮合剤などでエステルにする方法などがあげられる。

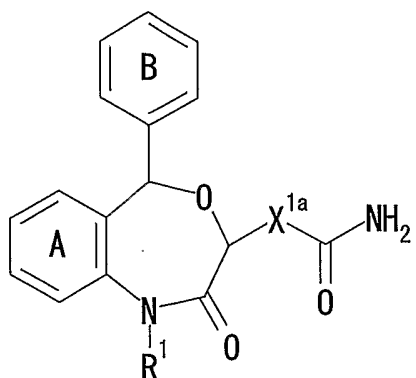
15 式〔II'〕で表される化合物の誘導体を式〔III〕で表される化合物と反応させる方法としては、たとえば、式〔II'〕で表される化合物のエステル誘導体を〔III〕で表される化合物と共存させて加熱する方法などがあげられる。

20 式〔III〕で表される化合物は、たとえば、シンセシス1999年、No. 4 568-570頁(Convenient Syntheses of δ -Aminolevulinic Acid, Ayelet Nudelman and Abraham Nudelman, Synthesis 1999, No. 4, pp568-570)に準ずる方法などに従って、製造することができる。

工程2において、式〔IV〕で表される化合物より式〔I〕で表される化合物を製造する方法としては、たとえば、ローソン試薬(Lawesson's reagent)、あるいは、オキシ塩化りん(POCl_3)などで処理する方法などがあげられる。

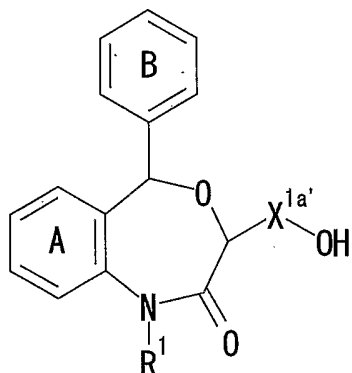
25 工程3において、式〔II'〕で表される化合物またはその誘導体より式〔V〕で表される化合物を製造する方法としては、たとえば、

1) 式〔II'〕で表される化合物より一般的に知られるアミド化法によって得られる式〔VIII〕



で表される化合物を中間体として式〔V〕で表される化合物を製造する方法、

2) 式〔II'〕で表される化合物またはその誘導体をカルボン酸またはその誘導体の還元反応により得られる式〔IX〕



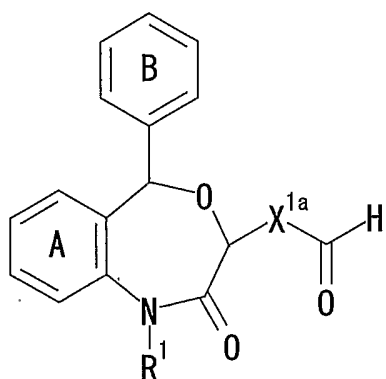
5

〔式中、 $X^{1a'}$ は置換されていてもよい低級アルキレンを示す。〕

で表される化合物を中間体として式〔V〕で表される化合物を製造する方法、

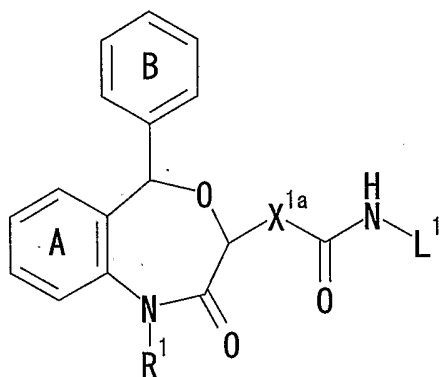
3) 式〔II'〕で表される化合物またはその誘導体を、一般的に知られるカルボン酸またはその誘導体の還元反応、または、式〔IX〕で表される化合物より一般的に知られるアルコールの酸化反応により得られる式〔X〕

10



で表される化合物を中間体として式 [V] で表される化合物を製造する方法、
などがあげられる。

アミド化法としては、たとえば、アンモニア、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
アンモニア (HOBt·NH₃) を脱水縮合剤で縮合させる方法、あるいは、式 [XI]



5

[式中、L¹はアミノ基の保護基を示す。]

で表されるアミドを製造し、アミノ基の保護基を除去する方法などがあげられる。

カルボン酸またはその誘導体の還元反応としては、たとえば、カルボン酸またはカルボン酸の誘導体を、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤を用いて還元する反応などが
10 あげられる。

アルコールの酸化反応としては、たとえば、三酸化硫黄ピリジン錯体や塩化オキザリルをジメチルスルフィド中で処理する方法、クロロクロム酸ピリジニウム、
15 デスマーチン試薬などの酸化剤を用いて酸化する方法などがあげられる。

式 [VIII] で表される化合物より式 [V] で表される化合物を製造する方法として
15 としては、たとえば、トリフルオロメタンスルホン酸などの無水物で処理する方法、
あるいは、臭化アリルなどの存在下カルボニルジイミダゾールなどの脱水縮合剤
で処理する方法などがあげられる。

式 [IX] で表される化合物より式 [V] で表される化合物を製造する方法とし
20 ては、たとえば、水酸基を置換反応可能な基に変換してシアノ化物と処理する方
法、あるいは、アセトンシアノヒドリンなどのシアノ化物共存下、光延反応を行
なう方法 (1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジンなどのアゾジカルボン酸誘
導体およびトリ n-ブチルホスフィン、トリフェニルホスフィンなどの有機リン化

合物で処理する方法)などがあげられる。

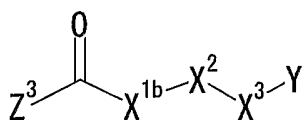
式 [X] で表される化合物より式 [V] で表される化合物を製造する方法としては、例えば、アンモニア水中でヨウ素などの酸化剤を反応させる方法、あるいは、シアノメチルリン酸ジエチルエステルなどのシアノ基を分子内に含むリン酸エステルとウィティッヒ反応 (Wittig reaction) を行ないさらに水素添加反応を行う方法などがあげられる。

工程4において、式 [V] で表される化合物より式 [VI] で表される化合物を製造する方法としては、たとえば、式 [V] で表される化合物をジチオリン酸ジエチルエステルなどで処理する方法、あるいは、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ共存下塩化ヒドロキシルアンモニウムで処理する方法などが挙げられる。

また、式 [VI] で表される化合物を製造する方法として、式 [VIII] で表される化合物を、たとえば、五硫化二りんなどの硫化剤で処理する方法などもあげられる。

工程5において、式 [VI] で表される化合物と式 [VII] で表される化合物より式 [I] で表される化合物を製造する方法としては、たとえば、式 [VI] で表される化合物と式 [VII] で表される化合物を共存させて加熱する方法などがあげられる。

式 [VII] で表される化合物のなかで式 [XII]



[式中、 Z^3 はカルボニル基に隣接する炭素原子が1つのハロゲン原子で置換された低級アルキル基を示す。] で表される化合物を製造する方法としては、たとえば、製造法Cなどがあげられる。

製造法C



[式中、Z⁴はハロゲン原子を示す。]

工程6において、式〔XIII〕で表される化合物より式〔XII〕で表される化合物を製造する方法としては、たとえば、ジアゾメタンやトリメチルシリルジアゾメタンを臭化水素酸酢酸溶液中で反応させる方法などがあげられる。

また、前記した化合物〔I〕またはその塩の製造法の各反応および原料化合物合成の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、置換基を有していてもよい、C₁₋₆アルキルカルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニルなど）、フェニルカルボニル、C₁₋₆アルキル-オキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル、C₇₋₁₀アラルキル-カルボニル（例えば、ベンジルカルボニルなど）、トリチル、フタロイルまたはN,N-ジメチルアミノメチレンなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁₋₆アルキル-カルボニル（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

カルボキシル基の保護基としては、例えば、置換基を有していてもよい、C₁₋₆アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、tert-ブチルなど）、フェニル、トリチルまたはシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ホルミル、C₁₋₆アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1

ないし3個程度である。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、置換基を有していてもよい、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチルなど）、フェニル、 C_{7-10} アラルキル（例えば、ベンジルなど）、
5 ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニル
など）、フェニルオキシカルボニル、ベンゾイル、 C_{7-10} アラルキル-カルボ
ニル（例えば、ベンジルカルボニルなど）、ピラニル、フラニルまたはシリルな
どが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩
10 素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロ
ピルなど）、フェニル、 C_{7-10} アラルキル（例えば、ベンジルなど）、ニトロ
基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じた方法が用
いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、
15 N -メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリ
ド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

また、前記した化合物〔I〕またはその塩の製造法の各反応および原料化合物
合成の各反応において、反応中に一般的に知られる溶媒を用いる場合がある。

一般的に知られる溶媒としては、たとえば、テトラヒドロフラン、ジエチルエ
ーテル、1,2-ジメトキエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル類、酢酸エチル、
20 酢酸ブチルなどのエステル類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素、ピリ
ジン、ルチジンなどの芳香族ヘテロ環化合物、 N,N -ジメチルホルムアミド、 N -
メチルピロリドンなどのアミド類、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン
化物、メタノール、エタノール、2-プロパノール、2,2-ジメチルエタノールなど
25 のアルコール類、ヘキサン、ヘプタン、石油エーテルなどの炭化水素化合物、ギ
酸、酢酸などのカルボン酸類、あるいは、水などがあげられる。

また、反応において用いられる溶媒は、単一の溶媒を用いる場合も、2種類か
ら6種類の溶媒を混合して用いる場合もある。

また、反応において、たとえば、トリエチルアミン、 N,N -ジイソプロピルアミ
ン、ピリジン、 N -メチルモルホリンなどのアミン類や水酸化ナトリウムや炭酸カ

リウムなどの塩基を共存させて行なう場合がある。

また、反応において、たとえば、塩酸、硫酸、酢酸などの酸を共存させて行なう場合がある。

5 以上の方法によって得られる式〔I〕で表される化合物またはその塩は、たとえば再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの通常の方法により単離、精製することができる。かくして得られる本発明の式〔I〕で表される化合物が遊離体で得られた場合には、自己公知の方法あるいはそれに準じる方法（例えば、中和など）によって塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には自己公知の方法あるいはそれに準じる方法により、遊離体または他の塩に変換することができる。得られる化合物がラセミ体である場合は、通常の方法により、
10 d体、l体に分離することができる。

式〔I〕で表される化合物またはその塩の原料化合物も、式〔I〕で表される化合物の塩と同様の塩を用いることができるが、反応に支障のない限り特に限定されない。

15 式〔II〕で表される化合物またはその誘導体は、例えば、EPA567026号、WO95/21834（特願平6-15531号に基づくPCT出願）、EPA645377（特願平6-229159号に基づく出願）、EPA645378（特願平6-229160号に基づく出願）、特開平9-136880などの公報に開示の方法、またはそれに準ずる方法にしたがって製造することができる。
20

式〔I〕で表される化合物またはその塩、プロドラック（以下、その塩およびプロドラックも含めて、単に化合物（I）と称することがある）は、低毒性であり、スクアレン合成酵素阻害作用、LDLコレステロール低下作用、トリグリセライド低下作用、脂質低下作用、non-HDLコレステロール低下作用、およびHDLコレステロール上昇作用を有するので、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、犬、ネコ、牛、豚、サル、ヒト等）の高コレステロール血症、高トリグリセライド血症、低HDL血症等の高脂血症の予防治療に安全な医薬として有用であり、また代謝症候群の予防治療にも有用である。さらに、腎炎、腎症などの腎疾患、動脈硬化、虚血性疾患、心筋梗塞、狭心症、心不全、動脈瘤、脳動脈硬化、
25

脳卒中、一過性脳虚血発作、脳梗塞、末梢動脈硬化症、間欠性跛行、血栓症、高血圧症、骨粗鬆症、糖尿病（例えば、インスリン抵抗性に基づく型など）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性血管障害など）、隣障害、経皮的冠動脈形成術（PTCA）あるいはステント留置後の再狭窄の予防治療に安全な医薬として有用である。

以下、本発明の有用性をさらに詳しく述べる。

化合物（I）は優れたトリグリセライド低下作用およびコレステロール低下作用並びにそれらの生物学的性質を有しており、高脂血症、特に高トリグリセライド血症、高リポタンパク血症および高コレステロール血症並びに代謝症候群、それから生じるアテローム性動脈硬化血管病変およびそれらの続発性、例えば、冠動脈疾患、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳虚血、間欠性跛行、抹消動脈硬化症、壊疽等の治療および予防に特に適している。

これらの疾患の治療において、化合物（I）は単独で治療のために使用されてもよく、またはその他の脂質低下薬、コレステロール低下薬もしくはHDL上昇薬、コレステロール吸収抑制薬などの他の医薬成分と共に組合わせて（同時投与あるいは時間差を設けて投与して）使用されてもよく、この場合、これらの化合物は経口製剤（口腔内崩壊錠も含む）として投与されることが好ましく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態で投与されてもよい。この場合の可能な組み合わせ成分としては、例えばフィブレート類〔例、クロフィブレート、ベンザフィブレート、ジェムフィプロジル、フェノフィブレート、Wy-1463、GW9578等〕などのPPAR α 作動薬、ニコチン酸、その誘導体および類縁体〔例、アシピモックスおよびプロブコール〕、胆汁酸結合樹脂〔例、コレステラミン、コレステポール等〕、コレステロール吸収を抑制する化合物〔例、エゼチマイベ、シトステロール、ネオマイシン等〕、コレステロール生合成を阻害する化合物〔例、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチン、ZD-4522（ロスバスタチン）、イタバスタチン等のHMG-CoA還元酵素阻害薬〕、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬〔例、NB-598および類縁化合物等〕、コレステロールエステル転送蛋白の阻害によるHDL上昇薬〔例、JTT-705、CP-529-414等〕などのコレステロール低下薬などが

挙げられる。また、アシルコエンザイムAコレステロールアシル転移酵素（ACAT）阻害薬（例、メリナミド等）やリピド・リッチ・プラーク退縮薬（例、国際公開第02/06264号パンフレット、国際公開第03/059900号パンフレットなどに記載された化合物など）との組み合わせも挙げられる。また、膵リパーゼ阻害薬（例、オルリスタットなど）などの体脂肪低減薬との組み合わせも挙げられる。

更に別の可能な組み合わせ成分は、オキシドスクアレンーラノステロールサイクラーゼ阻害剤、例えばデカリン誘導体、アザデカリン誘導体およびインダン誘導体である。

特に、HMG-C_oA還元酵素阻害薬と組み合わせることにより、該HMG-C_oA還元酵素阻害薬の副作用でもある筋肉痛や筋融解症を軽減し得る。さらに、脂質低下だけでなく骨粗鬆症およびアルツハイマー病にも有効であり、虚血性疾患（脳卒中、心筋梗塞など）の予後も改善し得る。

加えて、化合物（I）は、高カイロミクロン血症に関連する疾患、例えば、急性膵炎の治療に適している。膵炎発症の機序については、カイロミクロンによって膵毛細血管に微小塞栓がおこる、あるいは高カイロミクロン血症のため膵リパーゼによってトリグリセライドが分解されて生成する遊離脂肪酸が増加し局所を強く刺激するためにおこるともいわれている。従って、化合物（I）はトリグリセライド低下作用を有するので膵炎の治療が可能であり、単独で、または既知の治療法と組み合わせる膵炎の治療に使用し得る。本疾患の治療のために、化合物（I）は経口投与または局所投与でき、またはそれらは単独であるいは既知の活性化合物と組み合わせる使用し得る。この場合の可能な組み合わせ成分は、例えば抗酵素療用にアプロチニン（トラジロール）、メシル酸ガベキサート（エフオーワイFOY）、メシル酸ナファモスタット（フサン）、シチコリン（ニコリン）、ウリナスタチン（ミラクリッド）等があげられる。又疼痛の除去の目的で、抗コリン作動薬、非麻薬性鎮痛薬、麻薬も使用される。

化合物（I）の更に注目に値する適用例として、続発性高脂血症がある。これには、糖尿病、甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群あるいは慢性腎不全などが含まれ、これらの疾患によって高脂血症が発症するが、多くの場合、高脂血症がこれらの疾患を憎悪させる、いわゆる悪循環を形成している。脂質低下作用から

考えて、化合物（I）はこれらの疾患の治療および進展予防にも適しており、その際それらは単独で、または以下に挙げる医薬と組み合わせて投与できる。

糖尿病治療薬：キネダック、ベンフィル、ヒューマリン、オイグルコン、グリミクロン、ダオニール、ノボリン、モノタード、インシュリン類、グルコバイ、ジメリン、ラスチノン、バシルコン、デアメリンS、イスジリン類、インスリン抵抗性改善薬（チアゾリジン系および非チアゾリジン系PPARアゴニスト：ピオグリタゾン、アバンディア、KRP-297、TAK-559、MCC-555等、イソキサゾリジン系薬剤：JTT-501等）、ビグアナイド系薬剤（例、ミチグリニド等）、インスリン分泌促進薬（例、スルホニルウレア剤等）、 α -グルコシダーゼ阻害薬（例、ボグリボース等）、 β_3 -アゴニスト（例、TAK-677等）、インスリン製剤等；

甲状腺機能低下症治療薬：乾燥甲状腺（チレオイド）、レボチロキシナトリウム（チラージンS）、リオチロニンナトリウム（サイロニン、チロミン）；
ネフローゼ症候群治療薬：プレドニゾロン（プレドニン）、コハク酸プレドニゾロンナトリウム（プレドニン）、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（ソル・メドロール）、ベタメタゾン（リンデロン）；

抗凝固療法剤：ジピリダモール（ベルサンチン）、塩酸ジラゼプ（コメリアン）等；

慢性腎不全治療薬：利尿薬〔例、フロセミド（ラシックス）、ブメタニド（ルネトロン）、アゾセミド（ダイアート）等〕、ACE阻害薬〔例、マレイン酸エナラプリル（レニベース）等〕、アンジオテンシンII受容体拮抗薬〔例、カンデサルタンシレキセチル（プロプレス）、ロサルタンカリウム（ニューロタン）、バルサルタン（ディオバン）、イルベサルタン等〕およびCa拮抗薬（マニヒロン）、 α 受容体遮断薬などと組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

高脂血症は動脈硬化症を増悪させ、高血圧症を引き起こすから、化合物（I）は高血圧症の治療・予防にも適しており、その際化合物（I）は単独、あるいは以下に例示する薬剤と組合わせて投与することができる。この場合の可能な組合わせは、例えばアンジオテンシンII受容体拮抗薬〔例、ロサルタンカリウム（ニューロタン）、カンデサルタンシレキセチル（プロプレス）等〕、ACE阻害

薬〔例、マレイン酸エナラプリル（レニベース）、リシノプリル（ゼストリル、ロンゲス）、塩酸デラプリル（アデカット）、カプトプリル等〕、カルシウム拮抗薬〔例、トシル酸アムロジピン（アムロジン、ノルバスク）、塩酸マニジピン（カルスロット）等〕、降圧利尿剤、 α 受容体遮断薬、 β 受容体遮断薬などが挙げられる。

化合物（I）のさらに注目すべき適応症は、血中コレステロールの上昇に伴う骨粗鬆症である。化合物（I）の優れた脂質低下作用により、血中コレステロールの上昇に伴う骨粗鬆症の治療・予防に用いることができ、その際、化合物

（I）は単独あるいは以下に例示する薬剤と組合せて投与することができる。この場合の可能な組合せとしては、例えば性ホルモンおよび関連薬剤〔例、エストロゲン製剤、イプリフラボン（オステン）、ラロキシフェン、オサテロン、チボロン等〕、カルシトニン類、ビタミンD製剤〔例、アルファカルシドール、カルシトリオール等〕、ビスホスホン酸類（例、エチドロネート、クロドロネート、アレンドロネート、リセドロネート等）などの骨吸収抑制剤、フッ素化合物、PTHなどの骨形成促進剤、およびHMG-C o A還元酵素阻害薬などが挙げられる。

化合物（I）の更に可能な用途は、血栓形成の抑制である。血中トリグリセライド値と血液凝固に関与する第VII因子とは正相関し、 ω -3系脂肪酸の摂取によりトリグリセライドが低下すると共に、凝固は抑制されることから、高トリグリセライド血症が血栓形成を促進する。また、正脂血症者よりも高脂血症患者のVLDLが血管内皮細胞からのプラスミノゲンアクチベーター分泌を強く増加させたことから、トリグリセライド（以下TG）が線溶能を低下させるとも考えられる。それゆえ、TG低下作用から考えて、化合物（I）は血栓形成の予防および治療に適している。その際それらは単独で、または既知の下記治療薬と組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

血栓形成予防治療薬：血液凝固阻止薬〔例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム（ワーファリン）等〕、血栓溶解薬〔例、ウロキナーゼ〕、抗血小板薬〔例、アスピリン、スルフィンピラゾン（アンツララ）、ジピリダモール（ペルサンチン）、アクロピジン（パナルジン）、シロス

タゾール（プレタール）、クロピドグレル等]

また、化合物（I）は、優れた高密度リポタンパクーコレステロール上昇作用を有し、かつ低毒性である。よって、これらの化合物およびその塩は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル、ヒト等）において、例えば原発性低高密度リポタンパクーコレステロール血症予防治療薬、タンジェール病予防治療薬などの他、心筋梗塞予防治療薬、動脈硬化性疾患予防治療薬、高脂血症予防治療薬、混合型脂質異常症予防治療薬、糖尿病予防治療薬、糖尿病性合併症予防治療薬等として安全に用いることができ、動脈硬化、高脂血症、高血圧症、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、不整脈、末梢血管疾患、血栓症、膝障害、虚血性心疾患、脳虚血、心筋梗塞後遺症、心不全、心弁膜症、アルツハイマー病等の治療または予防に用いることができる。加えて低HDL血症（原発性低HDL血症を含む）、Tangier病、および閉経後の糖尿病患者に多発する虚血性心疾患の治療および予防に適している。また、高脂血症、特に高トリグリセリド血症、高リポタンパク血症および高コレステロール血症並びにそれから生じるアテローム性動脈硬化血管病変およびそれらの続発症、例えば、冠動脈疾患、脳虚血、動脈瘤、脳動脈硬化、末梢動脈硬化症、間欠性跛行、壊疽等の治療および予防に特に適している。

化合物（I）の更に注目に値する適用例として、アルツハイマー病の予防、治療が挙げられる。血中コレステロールの上昇は、アルツハイマー病の危険因子であることが知られている。化合物（I）は、その優れた高密度リポタンパクーコレステロール上昇および脂質低下作用により、アルツハイマー病の予防、治療に用いることができ、その際、単独あるいは以下に例示する薬剤と組み合わせて投与することができる。この場合の可能な組み合わせは、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例えば、アリセプト、エクセロンなど）、アミロイドβ産生・分泌阻害薬（例えば、JT-52やLY-374973などのγあるいはβセクレターゼ阻害剤、あるいはSIB-1848など）、アミロイドβ凝集阻害薬（例えば、PTI-00703やBETABLOC（AN-1792）など）などが挙げられる。

さらに、化合物（I）は、血糖低下作用を示し、肥満型糖尿病ラットにおいて

血糖低下作用を示すことから、インスリン抵抗性を改善する。それらの生物学的性質を考えると、高血糖症およびそれから生じる続発症、例えば、糖尿病性腎症および腎不全期に認められる合併症、貧血、骨代謝異常、嘔吐、悪心、食欲不振、下痢などの循環器疾患、神経障害などの神経症状、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性血管障害並びにインスリン抵抗性およびそれから生じる、例えば高血圧症や耐糖能異常、さらにその続発症、例えば、心臓病、心不全、虚血性心疾患、脳虚血、間欠性跛行、壊疽等の治療および予防に特に適している。

これらの疾患の治療において、本発明の高密度リポタンパク-Cコレステロール上昇剤は単独で予防治療のために使用されてもよく、またその他の血糖低下薬または降圧薬と共に使用されてもよく、この場合、これらの化合物は経口製剤（口腔内崩壊錠を含む）として投与されることが好ましく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態で投与されてもよい。この場合組み合わせが可能な成分としては、例えば、（１）インスリン製剤（例えば、ヒトインスリン等）、（２）スルホニルウレア剤（例えば、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド等）、（３） α -グルコシダーゼ阻害剤（例えば、ボグリボース、アカルボース等）、（４）インスリン感受性増強剤（例えば、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン等）、（５）アルドース還元酵素阻害剤（例えば、エパルレスタット、トルレスタット等）、グリケーション阻害剤（例えば、アミノグアニジン等）等が挙げられる。

婦人科疾患治療薬（更年期障害治療薬（結合型エストロゲン、エストラジオール、エナント酸テストステロン、吉草酸エストラジオール等）、乳癌治療薬（クエン酸タモキシフェン等）、子宮内膜症・子宮筋腫治療薬（酢酸リュープロレリン、ダナゾール等）等）との組み合わせ、あるいはこれら薬剤と糖尿病治療薬との組み合わせも可能である。

更に降圧剤との組み合わせが可能であり、例えば、（１）利尿薬（例えば、フロセミド、スピロラクトン等）、（２）交感神経抑制薬（例えば、アテノロール等）、（３）アンジオテンシンII受容体拮抗薬（例えば、ロサルタン、カンデサルタンシレキセチル、バルサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン等）、（４）アンジオテンシンI変換酵素阻害薬（例えば、マレイン酸エナラプリル、塩酸デラプリル等）、（５）カルシウム拮抗薬（例えば、ニフェジピン、塩酸マ

ニジピン、トシル酸アムロジピン等)等が挙げられる。

また慢性心不全治療薬との組み合わせが可能であり、例えば(1)β受容体遮断薬、(2)ACE阻害薬[例、マレイン酸エナラプリル(レニベース)、リシノプリル(ロンゲス、ゼストリル)等]、(3)アンジオテンシンII受容体拮抗薬[例、カンデサルタンシレキセチル(プロプレス)、バルサルタン、ロサルタン等]、(4)アルドステロン拮抗薬(スピロノラクトン、エプレレノン)、(5)エンドセリン拮抗薬、(6)Na-H交換阻害薬(7)Na-Ca交換阻害薬、(8)MCC-135等が挙げられる。

化合物(I)は、優れた骨格筋保護作用を有する。すなわち、種々の要因、例えば、虚血、労作、過度な運動、外傷(挫傷、骨格筋出血、感電)、熱傷、悪性高体温症、悪性症候群、代謝性ミオパチー、炎症性ミオパチー、筋ジストロフィー、感染、中毒、代謝異常、高体温などが原因となって骨格筋が壊死または融解する症状に対して治療あるいは予防効果を示し、より具体的には、これらに起因する細胞障害から骨格筋を保護する。また、他の薬剤(例えば、HMG-CoA還元酵素阻害薬、シクロスポリン、フィブラート系薬剤など)が有する細胞毒性による筋痛、さらに重症の場合の横紋筋融解症に対する治療あるいは予防効果を有する。

特に、化合物(I)は、HMG-CoA還元酵素阻害薬により発症する筋痛、さらには重症の横紋筋融解症に対して優れた治療あるいは予防効果を示し、HMG-CoA還元酵素阻害薬(例えば、アトルバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、イタバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、ピタバスタチンなど)により引き起こされる筋細胞内のゲラニルゲラニルピロリン酸の減少を抑制する。

化合物(I)は、優れた骨格筋保護作用を有し、かつ低毒性である。よって、本発明の剤は、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル、ヒト等)において、例えば、横紋筋融解症の予防治療薬、横紋筋融解に伴うミオグロビン尿症の予防治療薬、筋痛の予防治療薬等として安全に用いることができる。

化合物(I)は、優れたユビキノン増加作用および臓器機能障害ならびに臓器不全の予防治療効果、進展抑制効果を有しており、この薬理作用に基づく疾患の

予防治療薬、および進展抑制薬として有用である。ここで、臓器機能障害としては、例えば、各種臓器の機能低下およびその合併症などが挙げられるが、なかでも、虚血性臓器機能障害が好ましい。すなわち、本発明の化合物は、虚血などによりおこる細胞の死滅や機能、また臓器機能を保護でき、臓器機能の維持剤、臓器の保護剤、臓器細胞死の抑制剤などに用いることもできる。具体的には、種々の原因による（特に、虚血に基づく）心臓機能低下（心筋の損傷も含む）、脳機能低下、膵機能低下などおよび各臓器の不全を予防・治療できると共に死への移行を抑制することができる。

また、臓器機能障害は、虚血性心疾患をはじめとする動脈硬化性疾患（心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳出血等）などの疾患に起因する臓器機能障害であってもよいが、例えば、臓器の手術または移植時またはその後に起こる臓器機能障害などであってもよい。さらに、前記臓器機能障害の原因となる疾患（特に、虚血性心疾患、脳梗塞などの虚血性疾患）の進展抑制や予後改善、2次発症・再発予防などにも、本発明の製剤は有用である。

ここで、臓器としては、例えば脳、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、膵臓、眼（網膜）、神経組織（中枢神経組織、末梢神経組織など；好ましくは、末梢神経組織）などが挙げられるが、なかでも、心臓や神経組織が好ましい。

スクアレン合成酵素阻害作用とユビキノン増加作用を併有することによって、脳、心臓、腎臓、神経組織、膵臓などにおける虚血性疾患などの発症後の予後への適用の道が開かれることとなる。例えば、脳（神経組織）であれば昏睡への移行抑制や意識維持あるいは延命が可能となり、中枢神経変性疾患に起因するパーキンソン病やアルツハイマー病などの治療が可能となる。また、末梢神経障害に起因する手足のしびれ、無感、疼痛、温熱感異常、潰瘍、神経反射低下の治療が可能となる。心臓であれば心不全、不整脈の治療や延命が可能となり、また腎臓であれば透析や腎移植への移行の抑制、延命が可能となる。

本発明の化合物は、優れたユビキノン増加作用および臓器機能障害または臓器不全の予防治療効果を有し、かつ低毒性である。よって、本発明の化合物は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル、ヒト等）において、例えば臓器機能障害または臓器不全の予

防治療剤および進展抑制剤などの他、心筋梗塞予防治療薬、動脈硬化性疾患予防治療薬、高脂血症予防治療薬、脳梗塞予防治療薬、脳出血予防治療薬、神経変性疾患、糖尿病予防治療薬、糖尿病性合併症予防治療薬等として安全に用いることができる。

5 化合物（I）は、動脈硬化、高脂血症、混合型脂質異常、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、不整脈、末梢血管疾患、血栓症、膝障害、虚血性心疾患、CHD（coronary heart disease）、脳虚血、心筋梗塞、心筋梗塞後遺症、心弁膜症、アルツハイマー病等の治療または予防に用いることができる。加えて心不全や腎不全の他にも、脳梗塞、脳出血、神経障害に基づく頻尿・尿失禁や膀胱排出力低下、神経変性疾患に基づくパーキンソン病、また脳血管性痴呆の予防・治療に用いることができる。また、これらの疾患による死亡の抑制あるいは延命に有用である。

10 さらに、ユビキノンはUCP（uncoupling protein）機能を活性化することが報告されていることから、化合物（I）は、肥満の予防・治療に有用であると共に、肥満に関連する疾患である耐糖能異常、糖尿病、インスリン抵抗性、高血圧症、高脂血症などの予防および治療に適している。

化合物（I）は、コレステロール低下作用、トリグリセリド低下作用、高密度リポタンパクーコレステロール（HDL）上昇作用などの脂質代謝改善作用に加えて、スクアレン合成酵素阻害作用とユビキノン増加作用とを併有するので、臓器機能障害または臓器不全、とりわけ、虚血性心疾患をはじめとする動脈硬化性疾患（心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳出血等）などの疾患に起因する臓器機能障害または臓器不全の予防治療に極めて有利に用いることができる。また、化合物（I）は脂質低下作用に加えてユビキノン増加作用を併有するので、ユビキノン増加作用を有しない脂質低下剤と比較して、例えば虚血性心疾患の治療、より重篤な心不全の予防・治療および心不全から死亡への移行の抑制が可能であり、極めて有用となる。また、脳、腎、神経組織など他の臓器についても脂質低下作用に加えてユビキノン増加作用を併有する化合物（I）は臓器機能障害の予防・治療に加えて臓器・組織不全の予防・治療が可能な点で優れ、さらに延命効果もある。

さらに、化合物（I）を上記各疾患に適用する際に、生物製剤（例：抗体、ワクチン製剤など）と併用することも可能であり、また、遺伝子治療法などと組み合わせ、併用療法として適用することも可能である。抗体およびワクチン製剤としては、例えば、アンジオテンシンIIに対するワクチン製剤、CETPに対するワクチン製剤、CETP抗体、TNF α 抗体や他のサイトカインに対する抗体、アミロイド β ワクチン製剤、1型糖尿病ワクチン（Peptor社のDIAPEP-277など）などの他、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中の凝固・線溶系に関与する酵素や蛋白に関する抗体あるいはワクチン、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤などが挙げられる。また、遺伝子治療法としては、例えば、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に関連する遺伝子を用いた治療法、NF κ BデコイなどのDNAデコイを用いる治療方法、アンチセンスを用いる治療方法、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に関連する遺伝子（例えば、コレステロールまたはトリグリセリドまたはHDL-コレステロールまたは血中リン脂質の代謝、排泄、吸収に関連する遺伝子など）を用いた治療法、末梢血管閉塞症などを対象とした血管新生療法に関与する酵素や蛋白（例えば、HGF、VEGFなどの増殖因子など）に関連する遺伝子を用いた治療法、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に関連する遺伝子を用いた治療法、TNFなどのサイトカインに対するアンチセンスなどが挙げられる。また、心臓再生、腎再生、膵再生、血管再生など各種臓器再生法や骨髄細胞（骨髄単核細胞、骨髄幹細胞など）の移植を利用した血管新生療法と併用することも可能である。

化合物（I）を上記各疾患に適用する際に、これらの化合物を他の薬剤と組み合わせる場合は、これらの有効成分を一つの製剤に処方した合剤として投与することもできる。

化合物（I）は経口的に、あるいは非経口的に、注射、点滴、吸入法、直腸投入、あるいは局所投与により用いることができ、そのまま、あるいは医薬品組成物の製剤（例えば、粉末、顆粒、錠剤、ピル剤、カプセル剤、注射剤、シロップ

剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤など)として用いることができる。すなわち少なくとも一つの化合物(I)を単独で、あるいは医薬として許容される担体(アジュバンド剤、賦形剤、補形剤および/または希釈剤など)と混合して用いることができる。

- 5 本発明の医薬において、活性成分である化合物(I)は、原末のままでもよいが、通常製剤用担体、例えば賦形剤(例えば、炭酸カルシウム、カオリン、炭酸水素ナトリウム、乳糖、澱粉類、結晶セルロース、タルク、グラニュー糖、多孔性物質等)、結合剤(例えば、デキストリン、ゴム類、アルコール化澱粉、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、
- 10 プラン等)、崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポピドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化澱粉等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、澱粉、安息香酸ナトリウム等)、着色剤(例えば、タール色素、カラメル、三二酸化鉄、酸化チタン、リボフラビン類
- 15 等)、矯味剤(例えば、甘味類、香料等)、安定剤(例えば、亜硫酸ナトリウム等)および保存剤(例えば、パラベン類、ソルビン酸等)等の中から適宜、適量用いて、常法に従って調製された形で投与される。前記製剤を含む本発明の医薬は、化合物(I)を疾病を治療および予防するのに有効な量を適宜含有する。式
- (I)の化合物の本発明医薬中の含有量は、通常製剤全体の0.1ないし100重量%である。また本発明で用いられる医薬は、活性成分として化合物(I)以外
- 20 の他の医薬成分を含有していてもよく、これらの成分は本発明の目的が達成される限り特に限定されず、適宜適当な配合割合で使用が可能である。剤形の具体例としては、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、徐放性
- 25 注射剤、吸入剤、軟膏剤等が用いられる。これらの製剤は常法(例えば日本薬局方記載の方法等)に従って調製される。

具体的には、錠剤の製造法は、化合物(I)をそのまま、賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、適当な方法で顆粒とした後、滑沢剤等を加え、圧縮成型するかまたは、化合物(I)をそ

のまま、または賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、直接圧縮成型して製するか、またはあらかじめ製した顆粒にそのまま、もしくは適当な添加剤を加えて均等に混和した後、圧縮成型しても製造することもできる。また、本剤は、必要に応じて着色剤、矯味剤等を加えることができる。さらに、本剤は、適当なコーティング剤で剤皮を施すこともできる。注射剤の製造法は、化合物（I）の一定量を、水性溶剤の場合は注射用水、生理食塩水、リンゲル液等、非水性溶剤の場合は通常植物油等に溶解、懸濁もしくは乳化して一定量とするか、または化合物（I）の一定量を取り注射用の容器に密封して製することができる。

10 経口用製剤担体としては、例えばデンプン、マンニトール、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等の製剤分野において常用されている物質が用いられる。注射用担体としては、例えば蒸留水、生理食塩水、グルコース溶液、輸液剤等が用いられる。その他、製剤一般に用いられる添加剤を適宜添加剤することもできる。

15 また、本発明の医薬は、徐放性製剤として用いることもできる。該徐放性製剤は、例えば水中乾燥法（o/w法、w/o/w法等）、相分離法、噴霧乾燥法あるいはこれらに準ずる方法によって製造されたマイクロカプセル（例えばマイクロスフェア・マイクロカプセル、マイクロパーティクル等）をそのまま、あるいはこのマイクロカプセルまたは球状、針状、ペレット状、フィルム状、クリーム状の医薬組成物を原料物質として種々の剤型に製剤化し、投与することができる。該剤型としては、例えば非経口剤（例えば、筋肉内、皮下、臓器等への注射または埋め込み剤；鼻腔、直腸、子宮等への経粘膜剤等）、経口剤（例えば、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、懸濁剤等）等が挙げられる。

25 該徐放性製剤が注射剤である場合は、マイクロカプセルを分散剤（例えば、Tween 80, HCO-60等の界面活性剤；カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム等の多糖類；硫酸プロタミン、ポリエチレングリコール等）、保存剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン等）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、局所麻酔剤（例えば、塩酸キシロカイン、クロロブタノール等）

等とともに水性懸濁剤とするか、植物油（例えば、ゴマ油、コーン油等）あるいはこれにリン脂質（例えば、レシチン等）を混合したもの、または中鎖脂肪酸トリグリセリド（例えば、ミグリオール 8 1 2 等）とともに分散して油性懸濁剤として徐放性注射剤とする。

- 5 該徐放性製剤がマイクロカプセルである場合、その平均粒子径は、約 0.1 ないし約 300 μm であり、好ましくは、約 1 ないし約 150 μm 、さらに好ましくは約 2 ないし約 100 μm である。

10 マイクロカプセルを無菌製剤にするには、製造全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

15 本発明の医薬は、通常の方法にしたがって製剤化することができる。かかる製剤は通常活性成分を賦型剤、希釈剤、担体等の添加剤と混合／練合することにより製造することができる。本明細書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などを含むものである。注射用調剤、
20 例えば、無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤または湿化剤および懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調製されうる。その無菌注射用調剤は、また、例えば水溶液などの非毒性の非経口投与することのできる希釈剤あるいは溶剤中の無菌で注射のできる溶液または懸濁液であってよい。使用することのできるベヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、
25 リンゲル液、等張食塩液などがあげられる。さらに、通常溶剤または懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いられうる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、天然あるいは合成あるいは半合成の脂肪性油または脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成のモノあるいはジあるいはトリグリセライド類も含められる。

25 直腸投与用の座剤は、その薬物と適当な非刺激性の補形剤、例えば、ココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造されることができる。

経口投与用の固形投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤などの上記したものがあげられる。そのような剤型の製剤は、活性成分化合物と、少なくとも一つの添加物、例えば、ショ糖、乳糖（ラクトース）、セルロース糖、マンニトール（D-マンニトール）、マルチトール、デキストラン、デンプン類（例、コーンスターチ）、微結晶セルロース、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成または半合成のポリマー類またはグリセリド類とを混合および／または練合することにより製造することができる。そのような剤型物はまた、通常の如く、さらなる添加物を含むことができ、例えば不活性希釈剤、ステアリン酸、マグネシウムなどの滑沢剤、パラベン類、ソルビン類などの保存剤、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤、崩壊剤（例、クロスカルメロースナトリウム）、結合剤（例、ヒドロキシプロピルセルロース）、増粘剤、緩衝化剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフューム剤などがあげられる。錠剤およびピル剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。経口投与用の液剤は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などがあげられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、例えば水および必要により添加物を含んでよい。これら経口用液剤は、活性成分化合物と不活性希釈剤、および必要により他の添加剤を混合する等慣用方法に従い、製造することができる。

経口投与剤には剤形にもよるが、通常約0.01~99W%、好ましくは約0.1~90W%通常約0.5~50%の本発明の活性成分化合物を配合するのがよい。

ある特定の患者の投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。

本発明の化合物は、スクアレン合成酵素阻害作用、コレステロール低下作用、トリグリセライド低下作用を有し、標的臓器への移行選択性が高く、安全域（safety margin）が広いことから、脂質低下剤として高脂血症の予防・治療剤として有用であり、また動脈硬化症等の予防・治療にも有用である。

本発明の化合物 (I) を含有してなる医薬は、低毒性で安全に使用することができ、その1日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば、高脂血症予防・治療剤として使用する場合、成人（体重約60 kgとして）1日当たりの投与量は、経口剤の場合有効成分〔化合物 (I) 〕として、約1～500 mg、好ましくは約10～200 mgであり、非経口剤の場合、有効成分として約0.1～100 mg、好ましくは約1～50 mg、通常約1～20 mgであり、この範囲では何ら毒性は見られない。

以下に実施例、製剤例、実験例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

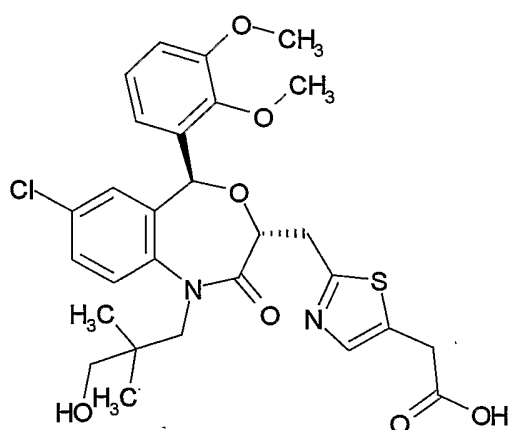
¹H-NMRスペクトルは、内部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンジェミニ200（200 MHz）型または300（300 MHz）型スペクトルメーターで測定し、全 δ 値をppmで示した。混合溶媒において示した数値は、特に断らない限り各溶媒の容量混合比である。%は、特に断らない限り重量%を意味する。またシリカゲルクロマトグラフィーにおける溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。本明細書中における室温（常温）とは約20℃から約30℃の温度を表す。

なお、実施例中の各記号は次の意味を表す。

Ac：アセチル，Pr：n-プロピル，Me：メチル，Bu：n-ブチル，Et：エチル，ⁱPr：イソプロピル，Et₂O：ジエチルエーテル，DMF：N,N-ジメチルホルムアミド，DMSO：ジメチルスルホキシド，THF：テトラヒドロフラン，s：シングレット，d：ダブルット，t：トリプレット，q：クアルテット，dd：ダブルダブルット，dt：ダブルトリプレット，m：マルチプレット，br：幅広い，J：カップリング定数

実施例1

(2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3-チアゾール-5-イル)酢酸



(1) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)酢酸 (10 g, 57.1 mmol) の THF (100 ml) 懸濁液にカルボニルジイミダゾール (10.2 g, 63.1 mmol) を添加し、室温で2時間攪拌した。反応液に塩化マグネシウム (5.4 g, 57.1 mmol) および
 5 モノエチルマロン酸カリウム (9.7 g, 57.1 mmol) を添加し、60°C で1時間攪拌した。不溶物をろ過して除き、ろ液を酢酸エチル (200ml) で希釈した。これを1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (2:1)〕で精製することにより 4-(tert-ブトキシカルボ
 10 ニルアミノ)-3-オキソブタン酸エチル (11.9 g, 48.5 mmol, 85%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.45 (2H, s), 3.87 (2H, s), 3.96 (3H, s), 4.21 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.39 (9H, s), 3.49 (2H, s), 4.14 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 4.21 (2H, q, $J =$
 15 7.4 Hz), 5.15-5.24 (1H, br)。

(2) 実施例1-(1)で得られた4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-オキソブタン酸エチル (11 g, 44.8 mmol) の酢酸 (6 ml) 溶液に4N HCl酢酸エチル溶液 (50 ml) を添加し、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルから結晶化させて4-アミノ-3-オキソブタン酸エチル 塩酸塩 (7.9 g, 43.5 mmol, 97%) を無色粉末として得た。
 20

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.27 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.69 (2H, s), 4.124 (2H, s), 4.20 (2H, q, $J = 7.2$ Hz)。

(3) 2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]酢酸 (2 g, 3.85 mmol) とトリエチルアミン (0.41 g, 4.04 mmol) のアセトニトリル (15 ml) 溶液にピバロイルクロリド (0.51 g, 4.23 mmol) を
5 0°C で添加し、0°C で30分間攪拌した。0°C で反応液に実施例1-(2)で得られた4-アミノ-3-オキソブタン酸エチル 塩酸塩 (0.84 g, 4.62 mmol) を添加し、さらにトリエチルアミン (0.58 g, 5.77 mmol) のアセトニトリル溶液 (2 ml) を滴下した。

室温で30分間攪拌後、反応液を酢酸エチル (50ml) で希釈した。これを0.1N
10 塩酸、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:3)] で精製することにより4-({2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキシ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}アミノ)-3-オキソブタン酸エチル (1.8 g, 2.75 mmol, 71%)
15 を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, s), 1.01 (3H, s), 1.28 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.03 (3H, s), 2.71 (1H, dd, $J = 5.6, 14.8$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 7.4, 14.8$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.54 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 3.62 (3H, s),
20 3.71 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 3.86 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.14-4.25 (4H, m), 4.37 (1H, dd, $J = 5.6, 7.4$ Hz), 4.55 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 6.26 (1H, s), 6.58-6.62 (1H, br), 6.63 (1H, s), 6.96-7.33 (5H, m).

(4) 実施例1-(3)で得られた4-({2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オ
25 キソ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}アミノ)-3-オキソブタン酸エチル (0.5 g, 0.773 mmol) とローソン試薬 (Lawesson's reagent) (0.46 g, 1.16 mmol) の THF (5 ml) 溶液を70°C で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:1)] で精製することにより2-{[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-ク

ロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズ
オキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-イル)酢酸エチル (0.41 g,
0.635 mmol, 82%) を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (3H, s), 1.03 (3H, s), 1.28 (3H, t, J = 7.2
5 Hz), 2.03 (3H, s), 3.44 (1H, dd, J = 7.2, 15.0 Hz), 3.55 (1H, dd, J =
6.9, 15.0 Hz), 3.58 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.62 (3H, s), 3.73 (1H, d, J =
10.8 Hz), 3.80 (2H, s), 3.85 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.89 (3H, s), 4.20
(2H, q, J = 7.2 Hz), 4.33 (1H, dd, J = 6.9, 7.2 Hz), 4.57 (1H, d, J =
14.4 Hz), 6.31 (1H, s), 6.60 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.96-7.34 (5H, m),
10 7.43 (1H, s).

(5) 実施例1-(4)で得られた(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロ
ピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒド
ロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-イル)酢酸エチ
ル(0.3 g, 0.465 mmol)、1N.水酸化ナトリウム水溶液(1ml)およびエタノール
15 (3ml)の混合物を60°Cで30分間攪拌した。これを水(50ml)で希釈し、酸性化
後、酢酸エチル(50ml)で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナト
リウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエタノール-ヘキサン(1:5)から
再結晶して精製することにより(2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェ
ニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒド
20 ロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-イル)酢酸
(0.23 g, 0.400 mmol, 86%) を無色プリズム晶として得た。

融点: 219-222°C. (dec.) (EtOH-hexane)。

$[\alpha]_D^{22} -209.2^\circ$ (c = 0.34, MeOH)。

IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3500-2400, 1724, 1658。

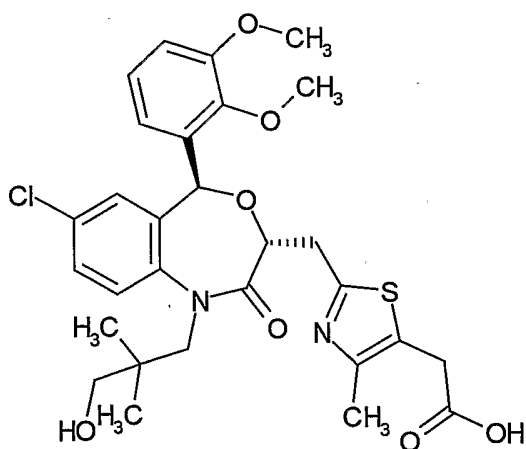
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 3.19 (1H, d, J = 12.3
25 Hz), 3.38 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.46 (1H, dd, J = 7.2, 15.0 Hz), 3.59
(1H, dd, J = 6.0, 15.0 Hz), 3.61 (3H, s), 3.64 (1H, d, J = 12.3 Hz),
3.82 (2H, s), 3.88 (3H, s), 4.35 (1H, dd, J = 6.0, 7.2 Hz), 4.47 (1H, d,
J = 14.4 Hz), 6.20 (1H, s), 6.58 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.96-7.36 (5H, m),

7.48 (1H, s)。

nal. Calcd for $C_{28}H_{31}N_2O_7ClS$: C, 58.48; H, 5.43; N, 4.87. Found: C, 58.32; H, 5.30; N, 4.68。

実施例 2

- 5 (2-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)酢酸

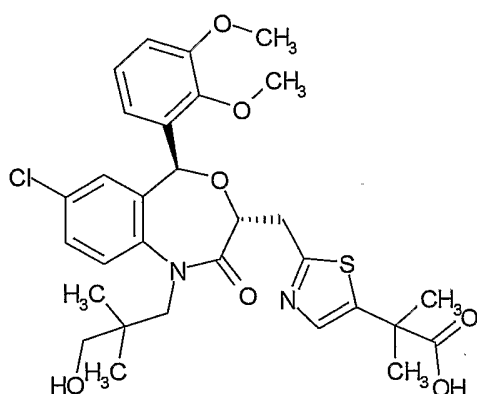


実施例1と同様にして表題化合物を得た。

- 10 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.641 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.18 (1H, d, $J = 12.3$ Hz); 3.37 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 3.42 (1H, dd, $J = 6.9, 15.0$ Hz), 3.54 (1H, dd, $J = 5.4, 15.0$ Hz), 3.61 (3H, s), 3.64 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 3.73 (2H, s), 3.88 (3H, s), 4.29 (1H, dd, $J = 5.4, 6.9$ Hz), 4.47 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 6.19 (1H, s), 6.57 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.96-7.35 (5H, m)。
- 15

実施例 3

2-(2-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1, 3-チアゾール-5-イル)-2-メチルプロピオン酸

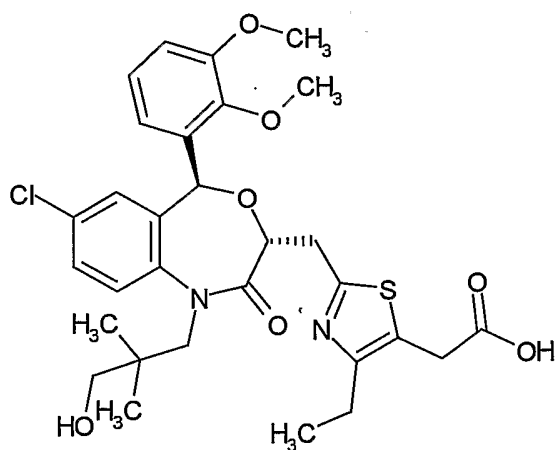


実施例1と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.65 (6H, s), 3.15 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 3.41 (1H, dd, $J = 7.2, 14.8$ Hz), 3.41 (1H, dd, $J = 14.4$ Hz), 3.54 (1H, dd, $J = 6.2, 14.8$ Hz), 3.61 (3H, s), 3.62 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.34 (1H, dd, $J = 6.2, 7.2$ Hz), 4.48 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.20 (1H, s), 6.55 (1H, s), 6.96–7.36 (5H, m), 7.46 (1H, s)。

実施例4

(2-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-4-エチル-1,3-チアゾール-5-イル)酢酸



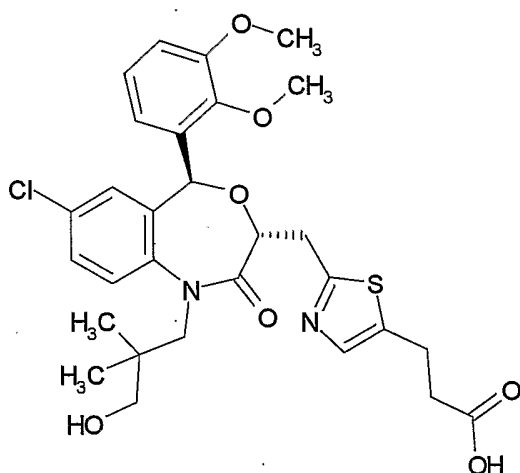
実施例1と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.18 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.63 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.18 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.37 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.43 (1H, dd, $J = 7.2, 15.0$ Hz), 3.54 (1H, dd, $J = 6.0, 15.0$ Hz)。

Hz), 3.61 (3H, s), 3.64 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.74 (2H, s), 3.88 (3H, s), 4.31 (1H, dd, $J = 6.0, 7.2$ Hz), 4.47 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.19 (1H, s), 6.57 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.95-7.36 (5H, m)。

実施例5

5 3-(2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1,3-チアゾール-5-イル)プロピオン酸



(1) モノエチルコハク酸 (7.3 g, 50 mmol) の THF (70 ml) 溶液にカルボニルジイミダゾール (9.7 g, 60 mmol) を添加し、室温で1時間攪拌した。反応液に塩化マグネシウム (4.8 g, 50 mmol) およびモノエチルマロン酸カリウム (8.5 g, 50 mmol) を添加し、60°C で1時間攪拌した。不溶物をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を水で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (70ml) で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (3:1)] で精製することにより3-オキソヘキサン二酸ジエチル (8.9 g, 41.2 mmol, 82%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.61 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.87 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.50 (97/100 \times 2H, s), 4.14 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.21 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.02 (3/100 \times 1H, s)。

(2) 実施例5-(1)で得られた3-オキソヘキサン二酸ジエチル (8.7 g, 40.2

mmol) の酢酸溶液 (20 ml) に氷冷下で亜硝酸ナトリウム (3.3 g, 48 mmol) の水 (40 ml) 溶液を滴下した。さらに水 (60 ml) を加えて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。これを水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (2:1)] で精製することにより2-ヒドロキシイミノ-3-オキソヘキサン二酸ジエチル (9.3 g, 37.9 mmol, 94%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.35 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.68 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.17 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.17 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.38 (2H, q, $J = 7.4$ Hz)。

(3) 実施例5-(2) で得られた2-ヒドロキシイミノ-3-オキソヘキサン二酸ジエチル (9 g, 36.7 mmol) と無水酢酸 (26 g, 0.220 mol) の酢酸 (120 ml) 溶液に室温で亜鉛末 (18.7 g, 0.286 mol) を添加し、24時間攪拌した。不溶物をろ過して除き、不溶物は酢酸エチル (50ml) 洗浄した。ろ液と洗浄液を合わせて減圧下濃縮して2-アセチルアミノ-3-オキソヘキサン二酸ジエチル (9.0 g, 32.9 mmol, 90%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.08 (3H, s), 2.62-2.67 (2H, m), 2.95 (1H, dt, $J = 18.6, 6.6$ Hz), 3.11 (1H, dt, $J = 18.6, 6.6$ Hz), 4.12 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.29 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.30 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 6.6$ Hz)。

(4) 4N HCl酢酸エチル溶液 (90 ml) に実施例5-(3) で得られた2-アセチルアミノ-3-オキソヘキサン二酸ジエチル (8.8 g, 32.2 mmol) を添加し、4時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル-エーテルから結晶化させて5-アミノ-4-オキソペンタン酸塩酸塩 (4.4 g, 26.3 mmol, 82%) を無色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.65 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.81 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.02 (2H, s)。

(5) 2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピ

ン-3-イル]酢酸 (2 g, 3.85 mmol) とトリエチルアミン (0.41 g, 4.04 mmol) のアセトニトリル (15 ml) 溶液にピバロイルクロリド (0.51 g, 4.23 mmol) を 0°C で添加し、0°C で30分間攪拌した。0°C で反応液に実施例5-(4)で得られた 5-アミノ-4-オキソペンタン酸 塩酸塩 (0.77 g, 4.62 mmol) を添加し、さらに トリエチルアミン (0.58 g, 5.77 mmol) のアセトニトリル溶液 (2 ml) を滴下 した。

室温で30分間攪拌後、反応液を酢酸エチル (50ml) で希釈した。これを0.1N 塩酸および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をDMF (30 ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.65 g, 4.69 mmol) およびヨウ 化メチル (0.67 g, 4.69 mmol) を添加して室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸 エチル (100 ml) で希釈し、水、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナ トリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮 した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (1:3)] で精製することにより5-({2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}アミノ)-4-オキソペンタン酸メチル (1.2 g, 1.85 mmol, 44%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, s), 1.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.60-2.76 (5H, m), 2.93 (1H, dd, $J = 7.0, 14.6$ Hz), 3.53 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.61 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.71 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.86 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.17 (2H, d, $J = 4.6$ Hz), 4.38 (1H, dd, $J = 6.8, 7.0$ Hz), 4.55 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.26 (1H, s), 6.58 (1H, t, $J = 4.6$ Hz), 6.63 (1H, s), 6.96-7.32 (5H, m)。

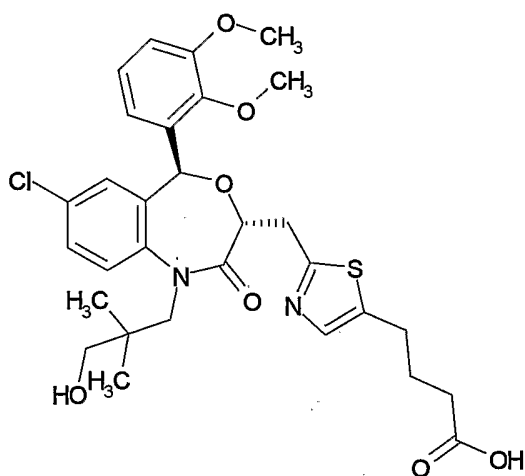
(6) 実施例1-(4)~(5)と同様にして3-(2-{{(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル}メチル}-1, 3-チアゾール-5-イル)プロピオン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.68 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.11 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.17 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 3.38 (1H, d, J

= 14.2 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 7.0, 15.4 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 5.8, 15.4 Hz), 3.62 (3H, s), 3.64 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.89 (3H, s), 4.34 (1H, dd, J = 5.8, 7.0 Hz), 4.48 (1H, d, J = 14.2 Hz), 6.20 (1H, s), 6.58 (1H, s), 6.97-7.37 (6H, m)。

5 実施例 6

3-(2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-イル)ブタン酸



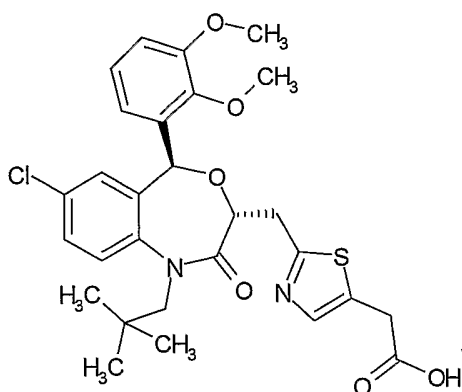
10 実施例5と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.96 (2H, quintet, J = 7.0 Hz), 2.41 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.86 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.17 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.38 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.43 (1H, dd, J = 7.0, 15.0 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 5.8, 15.0 Hz), 3.62 (3H, s), 3.64 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.89 (3H, s), 4.35 (1H, dd, J = 5.8, 7.0 Hz), 4.48 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.20 (1H, s), 6.58 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.96-7.38 (6H, m)。

15 実施例 7

(2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-イル)酢酸

20

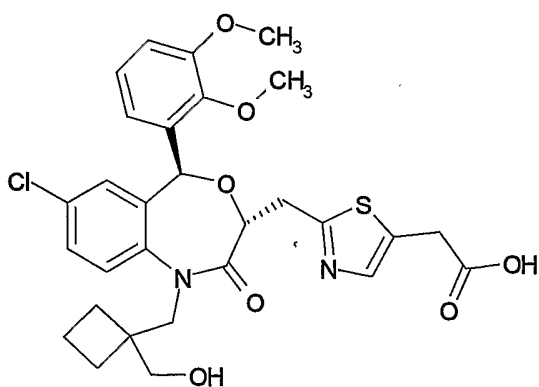


実施例1と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (9H, s), 3.34 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 3.46 (1H, dd, $J = 7.2, 15.0$ Hz), 3.57 (1H, dd, $J = 6.0, 15.0$ Hz), 3.62 (3H, s), 3.84 (2H, s), 3.88 (3H, s), 4.33 (1H, dd, $J = 6.0, 7.2$ Hz), 4.50 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 6.31 (1H, s), 6.56 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.90–7.00 (1H, m), 7.10–7.20 (2H, m), 7.26 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 2.1, 8.7$ Hz), 7.47 (1H, s)。

実施例8

10 {2-[[((3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-[[1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]メチル]-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル)メチル]-1, 3-チアゾール-5-イル}酢酸



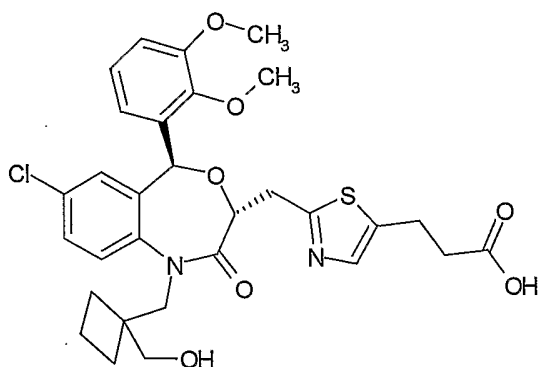
実施例1と同様にして表題化合物を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33–1.55 (2H, m), 1.76–1.94 (3H, m), 1.96–2.12 (1H, m), 3.41–3.78 (9H, m), 3.83 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.34 (1H, dd, $J = 6.0, 6.9$ Hz), 4.58 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.08 (1H, s), 6.57 (1H, d, $J = 2.1$

Hz), 6.95 (1H, dd, J = 1.8, 7.8 Hz), 7.07-7.18 (2H, m), 7.33-7.42 (2H, m), 7.48 (1H, s)。

実施例 9

3-{2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-{[1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]メチル}-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3-チアゾール-5-イル}プロピオン酸

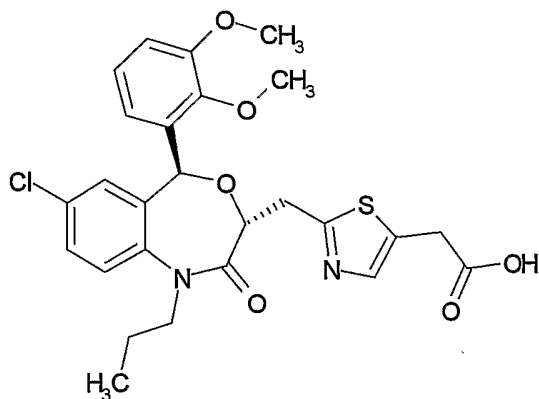


実施例5と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34-1.55 (2H, m), 1.77-1.95 (3H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.68 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.11 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 6.9, 15.0 Hz), 3.50-3.82 (7H, m), 3.89 (3H, s), 4.34 (1H, t, J = 6.41 Hz), 4.58 (1H, d, J = 14.32 Hz), 6.09 (1H, s), 6.58 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 1.5, 7.8 Hz), 7.17 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.35-7.43 (3H, m)。

実施例 10

(2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-1-プロピル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1, 3-チアゾール-5-イル)酢酸

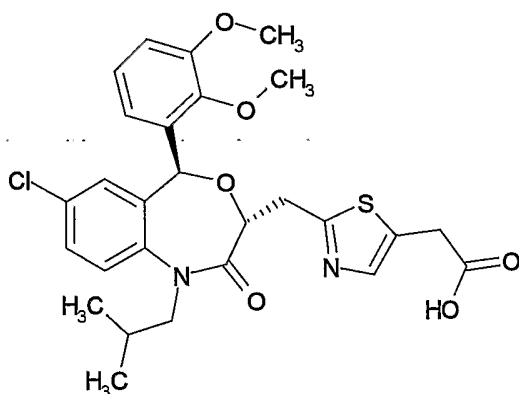


実施例1と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.57-1.81 (2H, m), 3.43-3.63 (6H, m), 3.84 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.30-4.52 (2H, m), 6.11 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.91-7.36 (5H, m), 7.49 (1H, s)

実施例 1 1

(2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3-チアゾール-5-イル)酢酸



10

実施例1と同様にして表題化合物を得た。

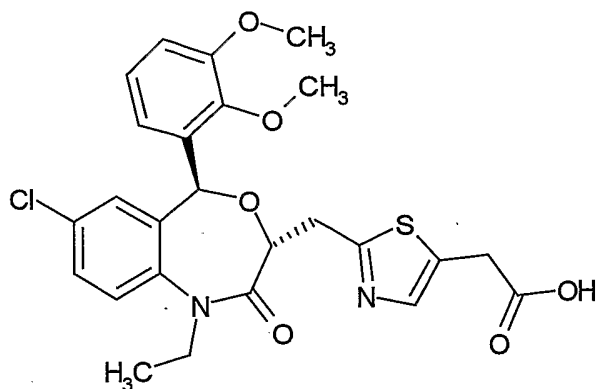
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.01 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.95-2.08 (1H, m), 3.32-3.62 (6H, m), 3.82 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.31-4.40 (2H, m), 6.21 (1H, s), 6.59 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.92-7.35 (5H, m), 7.49 (1H, s)。

15

実施例 1 2

(2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-エチル-2-オキソ-

1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-イル)酢酸

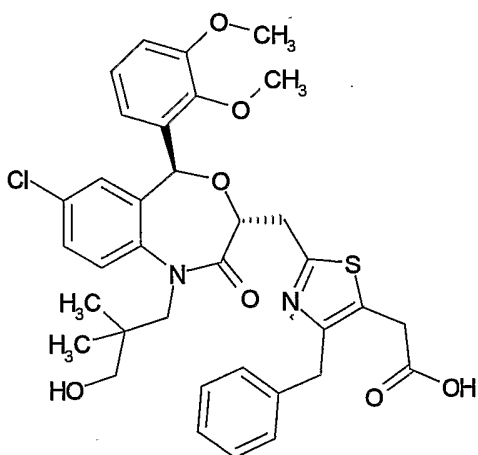


実施例1と同様にして表題化合物を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.43–3.64 (6H, m), 3.84 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.33 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.49–4.62 (1H, m), 6.08 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.91–7.36 (5H, m), 7.48 (1H, s)。

実施例 1 3

- 10 (4-ベンジル-2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-イル)酢酸



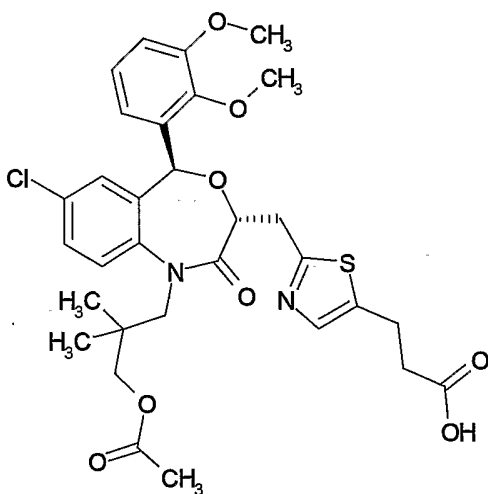
実施例1と同様にして表題化合物を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.63 (3H, s), 1.04 (3H, s), 3.15 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.32 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.41 (1H, dd, $J = 7.5, 14.7$ Hz), 3.53 (1H, dd, $J = 6.3, 14.7$ Hz), 3.60 (3H, s), 3.62 (1H, d, $J = 11.7$ Hz),

3.76 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.32-4.38 (1H, m), 4.42 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.17 (1H, s), 6.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 2.1, 7.2 Hz), 7.02-7.30 (8H, m), 7.32 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz)。

実施例 1 4

5 3-(2-{[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3-チアゾール-5-イル)プロピオン酸



10 実施例5で得られた3-(2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3-チアゾール-5-イル)プロピオン酸 (0.5 g, 0.849 mmol) のTHF (10 ml) 溶液に室温でピリジン (0.34 ml, 4.24 mol) を加えた後、塩化アセチル (0.18 ml, 2.55 mmol) を滴下し、2.5時間攪拌した。水 (5 ml) を加え、室温で19時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで抽出した。

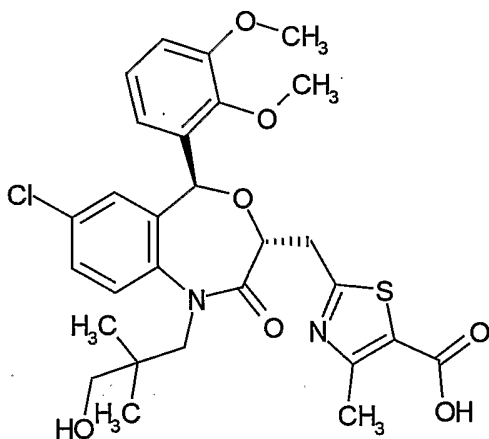
15 有機層を1N 塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより3-(2-{[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3-チアゾール-5-イル)プロピオン酸 (0.5 g, 0.792 mmol, 93%) を無色粉末として得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.23 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.68 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.10 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 7.2, 15.0

Hz), 3.53 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.54 (1H, dd, J = 6.3, 15.0 Hz), 3.61 (3H, s), 3.73 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.85 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.88 (3H, s), 4.32 (1H, dd, J = 6.3, 7.2 Hz), 4.56 (1H, d, J = 14.1 Hz), 6.29 (1H, s), 6.59 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 2.1, 7.8 Hz), 7.06-7.26 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.35 (1H, s)。

実施例 15

2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸



(1) 2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]酢酸 (3 g, 6.49 mmol) とチオニルクロリド (2.3 g, 19.5 mmol) のTHF (10 ml) 溶液にDMF (0.01 ml) を添加した。反応液を室温で1時間攪拌したのち、減圧下濃縮した。残渣をTHF (10 ml) に溶解し、硫化水素のピリジン (30 ml) 溶液に滴下した。反応液を0°Cにて1時間攪拌後、2.5M 硫酸で希釈した。生成物を酢酸エチル (50ml) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮して [(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]チオ-S-酢酸 (6.53 g) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, s), 1.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 3.11 (1H, dd, $J = 6.2, 16.4$ Hz), 3.33 (1H, dd, $J = 7.0, 16.4$ Hz), 3.54 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.61 (3H, s), 3.72 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 3.85 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.37 (1H, dd, $J = 6.2, 7.0$ Hz), 4.56 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 6.25 (1H, s), 6.64 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.96-7.35 (5H, m)。

た。

(2) 実施例15-(1)で得られた[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]チオ-S-酢酸 (1 g, 1.87 mmol)、トリエチルアミン (0.41 g, 4.04 mmol) および2-クロロアセト酢酸メチル (0.31 g, 2.06 mmol) のエーテル (10 ml) 溶液を2時間加熱還流した。反応液に水を加えた後、酢酸エチル (50ml) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (2:1)] で精製することにより2-(2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}チオ)-3-オキソブタン酸メチル (0.9 g, 1.38 mmol, 74%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, s), 1.02 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.14-3.26 (2H, m), 3.53 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.61 (3H, s), 3.72 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.74 (9/10 \times 3H, s), 3.78 (1/10 \times 3H, s), 3.85 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.43 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.54 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 5.50 (1/10 \times 3H, s), 6.26 (1H, s), 6.62 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.96-7.35 (5H, m)。

(3) 実施例15-(2)で得られた2-(2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}チオ)-3-オキソブタン酸メチル (0.8 g, 1.23 mmol) と酢酸アンモニウム (0.33 g, 4.32 mmol) の酢酸 (5 ml) 溶液を1時間加熱還流した。反応液を酢酸エチル (50 ml) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、

減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (3:2)〕で精製することにより2-{[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸メチル (0.62 g, 0.982 mmol, 80%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.03 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.421 (1H, dd, $J = 7.0, 14.8$ Hz), 3.53 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.56 (1H, dd, $J = 6.0, 14.8$ Hz), 3.62 (3H, s), 3.72 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 3.86 (3H, s), 3.86 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.31 (1H, dd, $J = 6.0, 7.0$ Hz), 4.56 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 6.30 (1H, s), 6.61 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.96-7.37 (5H, m)。

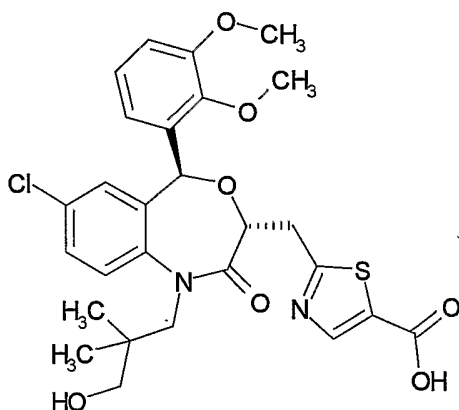
(4) 実施例15-(3)で得られた2-{[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸メチル (0.4 g, 0.634 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2ml) およびエタノール (4ml) の混合物を60°Cで30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエタノール-ヘキサン (1:1) から再結晶して精製することにより2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 (0.15 g, 0.261 mmol, 41%) を無色プリズム晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.16 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.40 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.43 (1H, dd, $J = 6.9, 14.4$ Hz), 3.55 (1H, dd, $J = 5.7, 14.1$ Hz), 3.62 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.62 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.32 (1H, dd, $J = 5.7, 6.9$ Hz), 4.47 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 6.21 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.99-7.38 (5H, m)。

実施例 16

2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメ

チルプロピル)-2-オキシ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-カルボン酸



(1) 2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]酢酸 (10 g, 19.2 mmol) の DMF (100 ml) 溶液に 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールアンモニウム塩 (4.1 g, 26.9 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (5.16 g, 26.9 mmol) を加えた。室温で13 時間攪拌した後、水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (350 ml) で希釈した。有機層を1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより3-[(3R,5S)-3-(2-アミノ-2-オキシエチル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-2,3-ジヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-1(5H)-イル]-2,2-ジメチルプロピルアセタート (10.0 g) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.68 (1H, dd, $J = 5.7, 14.7$ Hz), 2.87 (1H, dd, $J = 7.5, 14.7$ Hz), 3.54 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 3.61 (3H, s), 3.73 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 3.86 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.39 (1H, dd, $J = 5.7, 7.5$ Hz), 4.56 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 5.46 (1H, br), 5.95 (1H, br), 6.26 (1H, s), 6.64 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.91-7.01 (1H, m), 7.15-7.24 (2H, m), 7.31 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz)。

(2) 実施例16-(1) で得られた3-[(3R,5S)-3-(2-アミノ-2-オキシエチル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-2,3-ジヒドロ-4,1-ベンズオキサゼ

ピン-1(5H)-イル]-2,2-ジメチルプロピルアセタート (10.8 g, 20.8 mmol) とローソン試薬 (10.1 g, 24.8 mmol) のTHF (100 ml) 溶液を加熱還流下で1時間攪拌した。室温に放冷した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え 30分攪拌した。反応液を酢酸エチル (800 ml) で抽出し、これを水、飽和食塩水で洗淨し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:1)] で精製することにより3-[(3R, 5S)-3-(2-アミノ-2-チオキソエチル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ2,3-ジヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-1(5H)-イル]-2,2-ジメチルプロピルアセタート (5.14 g) を白色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (3H, s), 1.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 3.08 (1H, dd, J = 5.4, 13.5 Hz), 3.31 (1H, dd, J = 7.5, 13.5 Hz), 3.55 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.55 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.61 (3H, s), 3.72 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.86 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.89 (3H, s), 4.46 (1H, dd, J = 5.4, 7.5 Hz), 4.53 (1H, d, J = 14.1 Hz), 6.26 (1H, s), 6.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.91-7.01 (1H, m), 7.15-7.24 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.49 (1H, br), 7.64 (1H, br)。

(3) 2-クロロ-3-オキソプロピオン酸エチル カリウム塩 (0.42 g, 2.24 mmol) のイソプロパノール (10 ml) 懸濁液に酢酸 (0.13 ml, 2.34 mmol) を加え 30分攪拌後、実施例16-(2)で得られた3-[(3R, 5S)-3-(2-アミノ-2-チオキソエチル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ2,3-ジヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-1(5H)-イル]-2,2-ジメチルプロピルアセタート (1.0 g, 1.87 mmol) を加えて加熱還流下、30時間攪拌した。放冷後、反応液に水 (5 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗淨し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (7:3-65:35)] で精製することにより2-[(3R, 5S)-1-[3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル (0.6 g) を無色非結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.31 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.03 (3H, s), 2.82 (1H, dd, $J = 5.7, 16.8$ Hz), 2.92 (1H, dd, $J = 7.5, 16.8$ Hz), 3.54 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.62 (3H, s), 3.72 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 3.85 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 3.87 (3H, s), 4.12 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.19 (1H, dd, $J = 5.7, 7.5$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 6.28 (1H, s), 6.53-6.55 (1H, m), 6.89-7.40 (5H, m), 8.70 (1H, s)。

(4) 実施例16-(3)で得られた2-[(3R, 5S)-1-[3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸エチル (0.6 g, 0.95 mmol) のメタノール (6 ml) 溶液に炭酸カリウム (0.26 g, 1.91 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液に水 (3 ml) を加えて酢酸エチル (80 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (67:33 - 3:2)] で精製することにより2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸メチル (0.3 g) を無色非結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 3.07-3.21 (1H, m), 3.38 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.58-3.70 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.73 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.85 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.48 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.53 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.17 (1H, s), 6.52-6.55 (1H, m), 6.90-7.10 (2H, m), 7.07-7.20 (1H, m), 7.26-7.40 (2H, m), 8.71 (1H, s)。

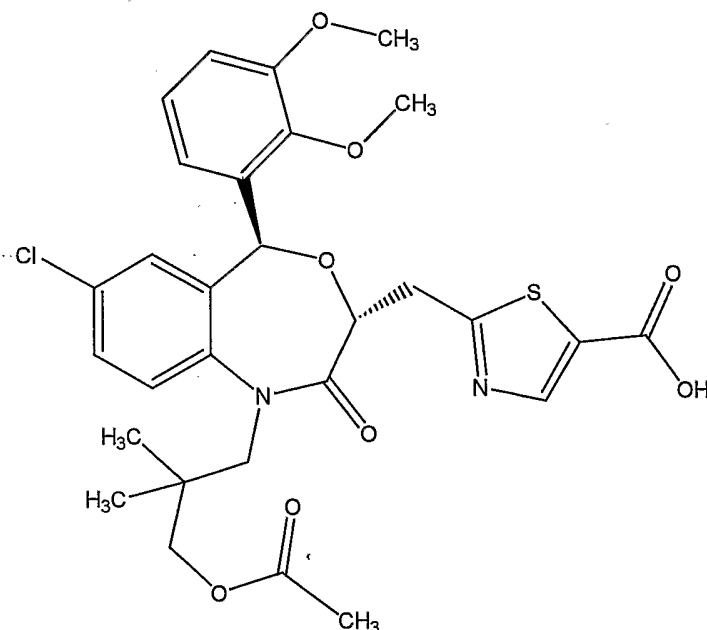
(5) 実施例16-(4)で得られた2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸メチル (0.3 g, 0.52 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) およびエタノール (5ml) の混合物を室温で8時間攪拌した。これを1N 塩酸 (1.2 ml) で酸性化後、酢酸エチル (70ml) を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム

にて乾燥後、減圧下濃縮して得られた結晶をヘキサンで洗浄することにより、2-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 (0.19 g) を白色結晶として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 1.05 (3H, s), 3.19 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 3.40 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.58-3.78 (3H, m), 3.61 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.47 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.57 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.18 (1H, s), 6.56 (1H, s), 6.90-7.01 (2H, m), 7.12 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.30-7.40 (2H, m), 8.76 (1H, s)。

10 実施例 17

2-[[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸



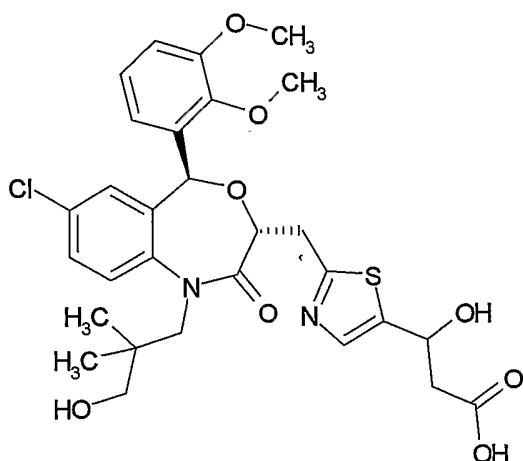
- 15 実施例16で得られた2-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1, 3-チアゾール-5-酢酸 (1.0 g, 1.78 mmol) のTHF (10 ml) 溶液に室温でピリジン (0.9 ml, 8.91 mol) を加えた後、塩化アセチル (0.38 ml, 5.35 mmol) を滴下し、1時間攪拌した。ピリジン (0.3 ml,

3.71 mol) を加えた後、塩化アセチル (0.1 ml, 1.41 mmol) を追加して更に30分攪拌した。水 (5 ml) を加え、室温で19時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより2-[[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 (0.76 g) を淡褐色非結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 3.42-3.63 (3H, m), 3.63 (3H, s), 3.73 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 3.70-3.90 (1H, m), 3.85 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.55 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.50-4.60 (1H, m), 6.29 (1H, s), 6.63 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 1.5, 8.1$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 1.5, 8.1$ Hz), 7.17 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 2.7, 9.0$ Hz), 8.76 (1H, s)。

実施例 18

3-(2-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロピオン酸



(1) 実施例17で得られた2-[[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 (0.75

g, 1.24 mmol) のTHF (10 ml) 溶液に室温で1,1'-カルボニルジイミダゾール (0.24 g, 1.49 mol) を加え、1時間攪拌した。マロン酸モノエチルカリウム (0.23 g, 1.37 mmol) および塩化マグネシウム (0.13 g, 1.37 mmol) を加え、55 °C で1 時間攪拌した。放冷後、1N 塩酸 (3 ml) を加え酢酸エチル (150 ml) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (67:33-1:1)] で精製することにより3-(2-[[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ I-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-イル)-3-オキソプロピオン酸エチル (0.59 g, 0.88 mmol, 71%) を無色非結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, s), 1.03 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.03 (3H, s), 3.54 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.58-3.80 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.73 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.84 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.87 (3H, s), 3.93 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 4.00 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 4.12 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 4.50 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.54 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 6.28 (1H, s), 6.56 (1H, s), 6.89-7.00 (2H, m), 7.10 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.30-7.34 (2H, m), 8.74 (1H, s)。

(2) 実施例18-(1) で得られた3-(2-[[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ I-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-イル)-3-オキソプロピオン酸エチル (0.59 g, 0.88 mmol) のエタノール (20 ml) 懸濁液を -20°C に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (36 mg, 0.96 mmol) を加えた。2 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 ml) を加えて酢酸エチル (150 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (55:45-35:65)] で精製することにより3-(2-[[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ I-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-

ル-5-イル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (0.49 g) を無色粉末として得た。

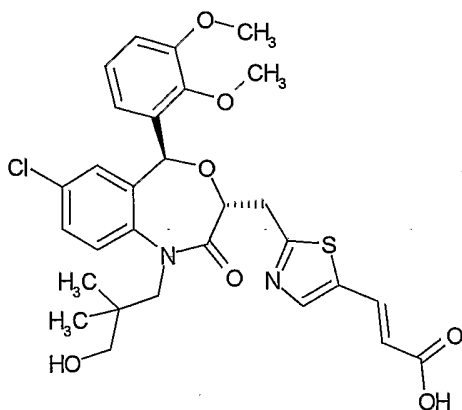
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, s), 0.97 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.04 (3H, s), 2.77 (1H, dd, $J = 5.1, 15.9$ Hz), 2.94 (1H, dd, $J = 9.0, 15.9$ Hz), 3.05-3.21 (2H, m), 3.42 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.62 (3H, s), 3.66 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.82 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.12 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.42 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.30-4.52 (1H, m), 4.62-4.71 (1H, m), 5.62-5.80 (1H, m), 6.26 (1H, s), 6.62 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 2.4, 7.2$ Hz), 7.10-7.26 (3H, m), 7.30 (1H, dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz), 8.55 (1H, s)。

10 (3) 実施例18-(2) で得られた3-(2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1, 3-チアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (0.06 g, 0.09 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5ml) およびエタノール (1ml) の混合物を室温 で2時間攪拌した。これを1N 塩酸 (0.6 ml) で酸性化後、酢酸エチル (40ml) を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮して得られた結晶をヘキサンで洗浄することにより、3-(2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1, 3-チアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 (0.05 g) を白色結晶として得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 1.00 (3H, s), 2.73 (1H, dd, $J = 5.1, 16.2$ Hz), 2.81 (1H, dd, $J = 8.4, 16.2$ Hz), 3.14 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.19 (1H, dd, $J = 5.4, 14.1$ Hz), 3.36 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.48 (1H, dd, $J = 7.8, 14.1$ Hz), 3.60 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.61 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.41 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 5.4, 7.8$ Hz), 5.64 (1H, dd, $J = 5.1, 8.4$ Hz), 6.18 (1H, s), 6.56 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.95-7.03 (2H, m), 7.16 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 2.1, 9.0$ Hz), 8.59 (1H, s)。

実施例 19

(2E)-3-(2-(2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-イル)アクリル酸



- 5 (1) 実施例18-(2)で得られた3-(2-{[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (0.4 g, 0.59 mmol) のTHF (5 ml) 溶液に氷冷下で
- 10 トリエチルアミン (0.11 ml, 0.77 mmol) および塩化メタンスルホニル (0.05 ml, 0.68 mmol) を加えて1時間攪拌した。トリエチルアミン (0.11 ml, 0.77 mmol) および塩化メタンスルホニル (0.05 ml, 0.68 mmol) を追加して更に1時間攪拌後、DBU (0.12 ml, 0.77 mmol) を加えた。1時間攪拌後、水 (10 ml) を
- 15 加え、酢酸エチル (150 ml) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (63:37 - 52:48)] で精製することにより (2E)-3-(2-{[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-イル)アクリル酸エチル (0.05 g) を無色非結晶性粉末として得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.04 (3H, s), 3.40 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.54 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.61 (3H, s), 3.73 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.86 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.87 (3H, s), 4.19 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.37 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.57 (1H, d,

J = 14.0 Hz), 6.18 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.28 (1H, s), 6.54 (1H, s), 6.88 (1H, dd, J = 1.4, 7.6 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 1.4, 7.6 Hz), 7.05 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.23-7.38 (2H, m), 7.92 (1H, d, J = 15.4 Hz), 8.63 (1H, s)。

- 5 (2) 実施例19-(1)で得られた(2E)-3-(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1,3-チアゾール-5-イル)アクリル酸エチル (0.34 g, 0.52 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5ml) およびエタノール (7ml) の混合物を40°C で1時間攪拌した。放冷後、1N 塩酸
- 10 (1.7 ml) で酸性化後、酢酸エチル (160 ml) を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮して得られた結晶をヘキサンで洗浄することにより、(2E)-3-(2-(2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1,3-チアゾール-5-イル)アクリル酸 (0.28 g) を淡黄色結晶として得た。
- 15

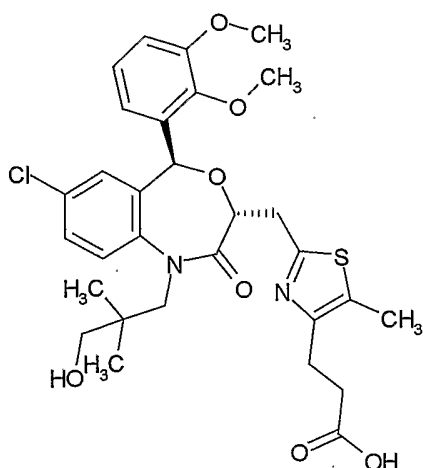
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.64 (3H, s), 1.06 (3H, s), 3.19 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.37 (1H, d, J = 13.8 Hz), 3.39-3.45 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.67 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.86 (3H, s), 4.38 (1H, t, J = 7.2 Hz); 4.46 (1H, t, J = 13.8 Hz), 6.16 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.16 (1H, s), 6.53 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 1.5, 8.1 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 1.5, 8.1 Hz), 7.08 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 8.02 (1H, d, J = 15.6 Hz), 8.66 (1H, s)。

20

実施例 20

3-(2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)プロピオン酸

25



(1) 2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]酢酸 (2 g, 3.85 mmol) とトリエチルアミン (0.41 g, 4.04 mmol) のアセトニトリル (15 ml) 溶液にピバロイルクロリド (0.51 g, 4.23 mmol) を0°C で添加し、0°C で30分間攪拌した。0°C で反応液に (4S)-4-アミノ-5-オキソヘキサン酸メチル 塩酸塩 (0.83 g, 4.24 mmol) を添加し、さらにトリエチルアミン (0.58 g, 5.77 mmol) のアセトニトリル溶液 (2 ml) を滴下した。

室温で30分間攪拌後、反応液を酢酸エチル (50ml) で希釈した。これを0.1N 塩酸、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:2)] で精製することにより (4S)-4-[(2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}アミノ)-5-オキソヘキサン酸メチル (1.85 g, 2.80 mmol, 73%) を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.78-1.90 (1H, m), 2.03 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.25-2.42 (3H, m), 2.70 (1H, dd, J = 5.4, 14.4 Hz), 2.89 (1H, dd, J = 7.8, 14.4 Hz), 3.54 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.61 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.72 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.85 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.89 (3H, s), 4.36 (1H, dd, J = 5.4, 7.8 Hz), 4.54 (1H, d, J = 14.1

Hz), 4.56-4.65 (1H, m), 6.25 (1H, s), 6.60-6.64 (1H, br), 6.64 (1H, s), 6.97-7.32 (5H, m)。

(2) 実施例20-(1)で得られた(4S)-4-({2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}アミノ)-5-オキソヘキサ
5 サン酸メチル (0.51 g, 0.773 mmol) とローソン試薬 (0.40 g, 1.00 mmol) の THF (5 ml) 溶液を70°C で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル (1:1)] で精製することにより3-(2-{{(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-
10 (2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)プロピオン酸メチル (0.31 g, 0.470 mmol, 61%) を無色粉末として得た。

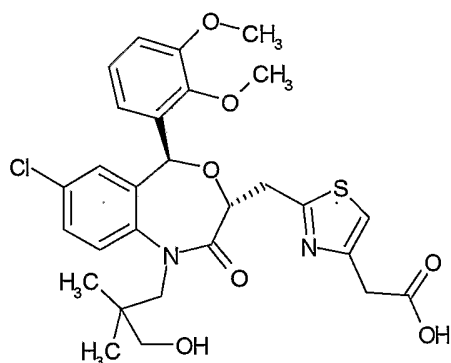
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (3H, s), 1.03 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.64 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.87 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.34 (1H, dd, J =
15 6.8, 15.0 Hz), 3.50 (1H, dd, J = 6.2, 15.0 Hz), 3.53 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.62 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.72 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.85 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.89 (3H, s), 4.27 (1H, dd, J = 6.2, 6.8 Hz), 4.56 (1H, d, J = 14.2 Hz), 6.29 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.95-7.36 (5H, m)。

(3) 実施例20-(2)で得られた3-(2-{{(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチル
20 プロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)プロピオン酸メチル (0.2 g, 0.303 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) およびエタノール (2ml) の混合物を60°C で30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。これを飽和食
25 塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮して3-(2-{{(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)プロピオン酸 (0.18 g, 0.298 mmol, 98%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.66-2.72 (2H, m), 2.83-2.89 (2H, m), 3.16 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 3.37 (1H, dd, $J = 6.2, 15.4$ Hz), 3.42 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 6.6, 15.4$ Hz), 3.62 (3H, s), 3.63 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 3.90 (3H, s), 4.30 (1H, dd, $J = 6.2, 6.6$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 6.20 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 6.97-7.39 (5H, m).

実施例 2 1

(2-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-チアゾール-4-イル)酢酸

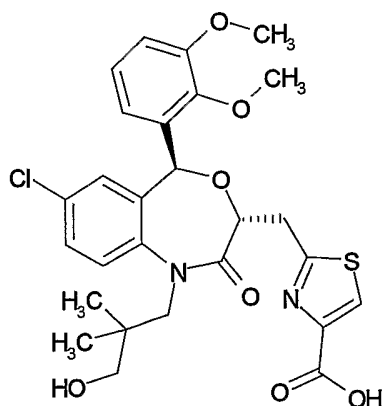


実施例16と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.05 (3H, s), 3.17 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 3.41 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 3.48 (1H, dd, $J = 6.5, 15.4$ Hz), 3.60-3.71 (5H, m), 3.80 (2H, s), 3.90 (3H, s), 4.35 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 6.21 (1H, s), 6.60 (1H, s), 7.00 (1H, dd, $J = 2.1, 7.7$ Hz), 7.05 (1H, s), 7.11-7.22 (2H, m), 7.33-7.40 (2H, m)。

実施例 2 2

2-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸



(1) 実施例16-(2) で得られた3-[(3R, 5S)-3-(2-アミノ-2-チオキソエチル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ2, 3-ジヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-1(5H)-イル]-2, 2-ジメチルプロピルアセタート (3.0 g, 5.61 mmol) および3-プロモ-2-オキソプロピオン酸エチル (0.79 ml, 6.28 mmol) のエタノール (30 ml) 溶液を加熱還流下、2 時間攪拌した。放冷後、反応液に水 (15 ml) を加えて酢酸エチル (300 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (3:2-1:1)] で精製することにより第一流出画分より2-{[(3R, 5S)-1-[3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (1.1 g) を無色非結晶性粉末として、第二流出画分より2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (2.0 g) を無色粉末として得た。

第一流出画分

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.03 (3H, s), 1.37 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.03 (3H, s), 3.41-3.62 (3H, m), 3.61 (3H, s), 3.72 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.96 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.27-4.40 (1H, m), 4.39 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.55 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 6.31 (1H, s), 6.59 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 2.0, 7.8$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 2.0, 7.8$ Hz), 7.17 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.23-7.40 (2H, m), 8.09 (1H, s)。

第二流出画分

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.38 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.16 (1H, t, $J = 11.8$ Hz), 3.37 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.45-3.72 (3H, m), 3.62 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.05-4.15 (1H, m), 4.35 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.39 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.47 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.21 (1H, s), 6.56 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 1.8, 8.0$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 1.8, 8.0$ Hz), 7.18 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 2.2, 8.4$ Hz), 8.09 (1H, s)。

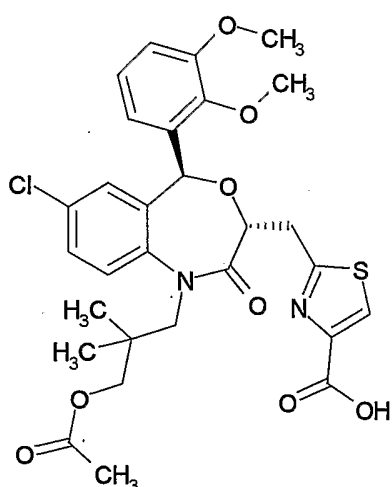
(2) 実施例22-(1)で得られた2-[(3R, 5S)-1-[3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (0.34 g, 0.52 mmol)、2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (2.0 g, 3.40 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (14.0 ml) およびエタノール (60 ml) の混合物を室温で5時間攪拌した。1N 塩酸 (14.5 ml) で酸性化後、酢酸エチル (380 ml) を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (30 ml)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (14 ml) および水 (100 ml) を加えた。水層をジエチルエーテル (50 ml) で洗浄した後、1N 塩酸 (14.5 ml) を加えて酸性化後、酢酸エチル (380 ml) を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより、2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸 (2.9 g) を淡黄色非結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.05 (3H, s), 3.18 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.38 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 3.54 (1H, dd, $J = 7.2, 14.7$ Hz), 3.56-3.68 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.34 (1H, dd, $J = 5.7, 7.2$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 6.21 (1H, s), 6.57 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.98

(1H, dd, J = 1.5, 8.1 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 1.5, 8.1 Hz), 7.17 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 8.18 (1H, s)。

実施例 2 3

- 5 2-[[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

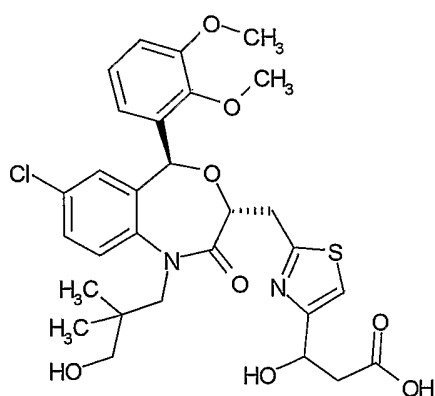


実施例17と同様にして表題化合物を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.03 (3H, s), 2.03 (3H, s), 3.45-3.66 (3H, m), 3.61 (3H, s), 3.72 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.85 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.89 (3H, s), 4.32 (1H, dd, J = 5.7, 7.2 Hz), 4.55 (1H, d, J = 13.8 Hz), 6.31 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 1.5, 7.8 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 1.5, 7.8 Hz), 7.10-7.20 (1H, m), 7.27 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 8.18 (1H, s)。
- 15

実施例 2 4

3-(2-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1, 3-チアゾール-4-イル)-3-ヒドロキシプロピオン酸

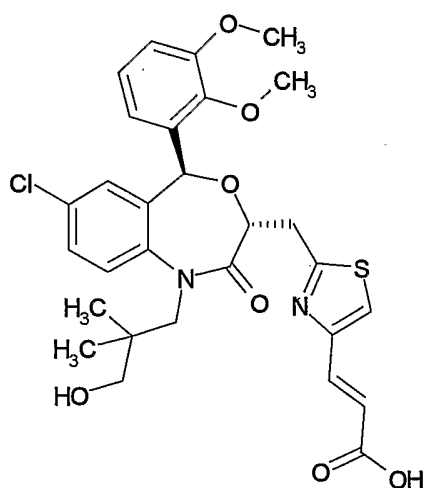


実施例18と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.78-3.04 (2H, m), 3.16
 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 3.39 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.40-3.70 (3H, m), 3.61
 5 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.31 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 14.1$
 Hz), 5.11-5.21 (1H, m), 6.20 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.96-7.02 (1H, m),
 7.08-7.20 (3H, m), 7.29-7.41 (2H, m)。

実施例 25

(2E)-3-{2-[[((3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-
 10 2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピ
 ン-3-イル)メチル]-1,3-チアゾール-4-イル}アクリル酸



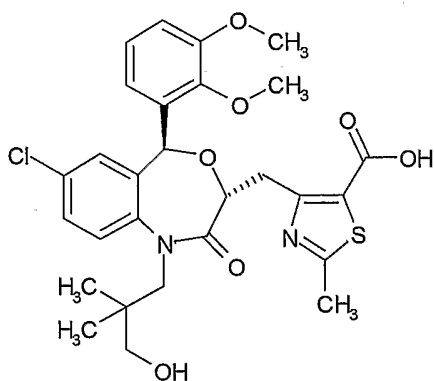
実施例19と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 1.06 (3H, s), 3.18 (1H, d, $J = 12.0$
 15 Hz), 3.41 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 3.49 (1H, dd, $J = 6.6, 15.3$ Hz), 3.58-

3.70 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.40 (1H, t, J = 6.6 Hz), 4.48 (1H, d, J = 13.8 Hz), 6.23 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.62 (1H, d, J = 15.3 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 2.4, 7.2 Hz), 7.13-7.21 (2H, m), 7.30-7.41 (3H, m), 7.62 (1H, d, J = 15.3 Hz)。

5 実施例 26

4-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-2-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸



- 10 (1) 2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]酢酸(10 g) の THF (100 ml) 懸濁液にカルボニルジイミダゾール (3.7 g) を添加し、室温で2時間攪拌した。反応液に塩化マグネシウム (2.2 g) およびモノエチルマロン酸カリウム (4.0 g) を添加し、60°C で1時間攪拌した。
- 15 反応液を酢酸エチル (200ml) で希釈した。これを1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製することにより 4-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]}-3-オキソブタン酸エチル (10.2 g) を白色結晶として得た。
- 20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, s), 1.01 (3H, s), 1.27 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.96 (1H, dd, J = 5.0, 17.2 Hz), 3.27 (1H, dd, J = 7.8, 17.0 Hz), 3.42-3.57 (3H, m), 3.61 (3H, s), 3.69-3.82 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.18

(2H, q, J = 7.4 Hz), 4.41-4.57 (2H, m), 6.24 (1H, s), 6.63 (1H, s),
6.95-7.02 (1H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.33-7.34 (4H, m)。

(2) 実施例26-(1) で得られた4-(((3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル)]-3-オキソブタン酸エチル (1.5 g) のジクロロメタン (30 ml) 溶液にスルフリルクロライド (0.23 ml) を添加し、室温で2時間攪拌した。反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出し、有機層を減圧下濃縮した。残渣にチオアセトアミド (0.21 g) およびエタノール (30 ml) を加え、一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製することにより4-(((3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル)メチル]-2-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸エチル (0.80 g) を無色不定形結晶として得た。

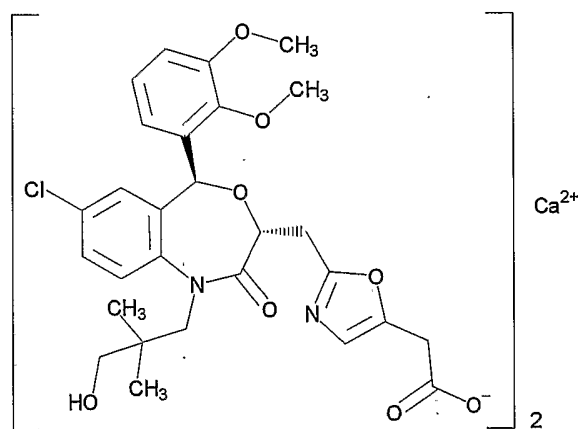
¹H-NMR (CD₃OD) δ : 0.93 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.03 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.51-3.57 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.67-3.85 (4H, m), 3.87 (3H, s), 4.23 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.37-4.44 (2H, m), 6.26 (1H, s), 6.53 (1H, s), 6.87-6.99 (2H, m), 7.05-7.10 (1H, m), 7.16-7.18 (1H, m), 7.32-7.37 (2H, m)。

(3) 実施例26-(2) で得られた4-(((3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル)メチル]-2-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸エチル (0.7 g) 、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (2ml) およびエタノール (10ml) の混合物を室温で30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、クロロホルム (50ml) で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製することにより4-(((3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル)メチル]-2-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 (0.19 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.14 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.12-3.16 (1H, m), 3.35-3.40 (1H, m), 3.53 (3H, s), 3.62-3.68 (3H, m), 3.87 (3H, s), 4.41-4.50 (2H, m), 6.16 (1H, s), 6.53 (1H, s), 6.93-6.97 (2H, m), 7.09-7.14 (1H, m), 7.26-7.33 (2H, m)。

5 実施例 27

(2-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1, 3-オキサゾール-5-イル)酢酸 カルシウム塩



10 (1) 実施例1-(3) で得られた4-({2-[[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}アミノ)-3-オキソブタン酸エチル (1 g, 1.55 mmol) の DMF (3 ml) 溶液にオキシ塩化リンを (0.35 g, 2.33 mmol) を添加し、70°C で1時間攪拌した。反応液を氷浴にて冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加えた。生成物を酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。これを水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (3:2)] で精製することにより (2-[[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1, 3-オキサゾール-5-イル)酢酸エチル (0.57 g, 0.906 mmol, 58%) を無色粉末として得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, s), 1.03 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.03 (3H, s), 3.24 (1H, dd, $J = 7.4, 15.8$ Hz), 3.36 (1H, dd, $J =$

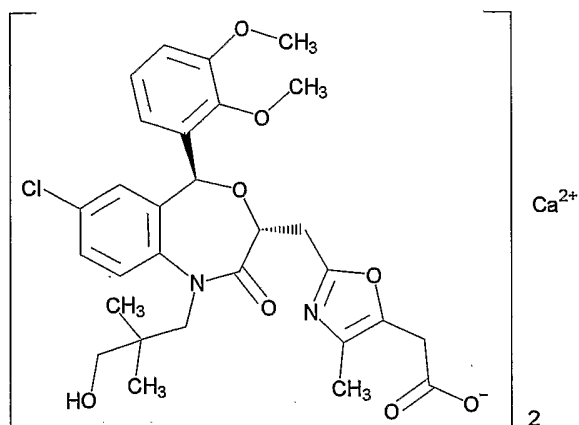
6.6, 15.8 Hz), 3.54 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.61 (3H, s), 3.68 (2H, s), 3.73 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.85 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.89 (3H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.44 (1H, dd, J = 6.6, 7.4 Hz), 4.58 (1H, d, J = 14.0 Hz), 6.30 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.85 (1H, s), 6.94-7.33 (5H, m)。

5 (2) 実施例27-(1)で得られた(2-{[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-オキサゾール-5-イル)酢酸エチル (0.47 g, 0.747 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2ml) およびエタノール (5ml) の混合物を60°C で30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮して、(2-{[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-オキサゾール-5-イル)酢酸 (0.42 g) を得た。これをエタノール (6 ml) に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.75ml) を加えたのち減圧下濃縮した。残渣を水 (2ml) に溶解し、塩化カルシウム (42 mg, 0.378 mmol) の水 (0.5 ml) 溶液を加えた。生じた沈殿をろ取して(2-{[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-オキサゾール-5-イル)酢酸カルシウム塩 (0.29 g, 0.247 mmol, 66%) を無色粉末として得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-D}_2\text{O}$ (1:2)) δ : 0.81 (3H, s), 0.97 (3H, s), 3.19 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.22-3.29 (2H, m), 3.50 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.55 (2H, s), 3.60 (3H, s), 3.62 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.90 (3H, s), 4.40-4.47 (2H, m), 6.21 (1H, s), 6.55 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.78 (1H, s), 7.02-7.37 (5H, m)。

25 実施例 28

(2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-4-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)酢酸カルシウム塩

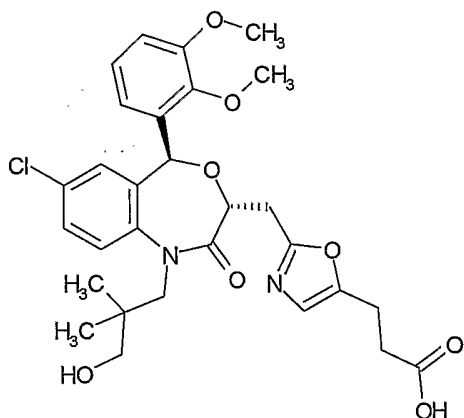


実施例27と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ (1:2)) δ : 0.83 (3H, s), 0.95 (3H, s), 2.05 (3H, s),
 3.18-3.26 (3H, m), 3.44-3.68 (4H, m), 3.59 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.38-
 4.46 (2H, m), 6.20 (1H, s), 6.53 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.02-7.59 (5H, m).

実施例 29

(2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3-オキサゾール-5-イル)プロピオン酸



10

(1) 実施例27-(1)と同様にして(2-{[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3-オキサゾール-5-イル)プロピオン酸メチルを得た。

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, s), 1.03 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.64 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.96 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.21 (1H, dd, $J = 7.0, 15.4$ Hz), 3.33 (1H, dd, $J = 6.6, 15.4$ Hz), 3.54 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 3.61

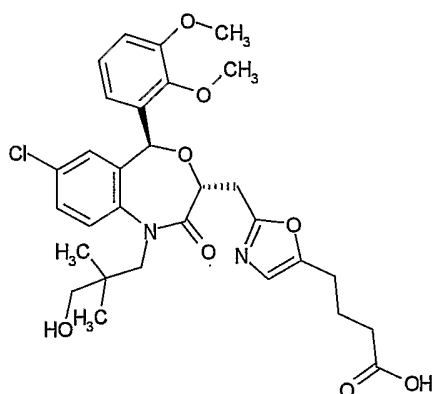
(3H, s), 3.69 (3H, s), 3.73 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.85 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.89 (3H, s), 4.41 (1H, dd, J = 6.6, 7.0 Hz), 4.58 (1H, d, J = 14.2 Hz), 6.30 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.65 (1H, s), 6.95-7.33 (5H, m).

(2) 実施例29-(1)で得られた(2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1, 3-オキサゾール-5-イル)プロピオン酸メチル(0.11 g, 0.175 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5ml) およびエタノール (2ml) の混合物を60°C で30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエタノール-ヘキサン (1:1) から再結晶して精製することにより (2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1, 3-オキサゾール-5-イル)プロピオン酸 (50 mg, 0.0873 mmol, 50%) を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.65 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.67 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.95 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.16 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 7.0, 15.8 Hz), 3.37 (1H, dd, J = 6.6, 15.8 Hz), 3.39 (1H, d, J = 15.4 Hz), 3.62 (3H, s), 3.63 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.89 (3H, s), 4.44 (1H, dd, J = 6.6, 7.0 Hz), 4.48 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.19 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.96-7.36 (5H, m).

実施例30

4-(2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1, 3-オキサゾール-5-イル)ブタン酸

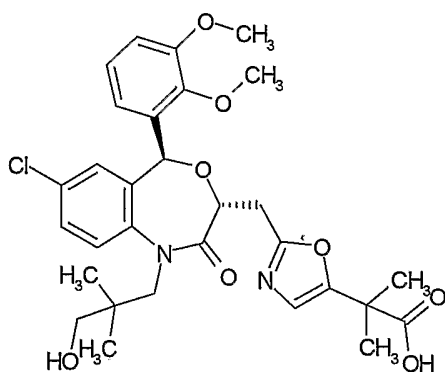


実施例29と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.95 (2H, quintet, $J = 7.4$ Hz), 2.38 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.69 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.16 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 3.21 (1H, dd, $J = 6.6, 15.6$ Hz), 3.38 (1H, dd, $J = 7.0, 15.6$ Hz), 3.40 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.61 (3H, s), 3.63 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.42-4.52 (2H, m), 6.19 (1H, s), 6.58 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.95-7.36 (5H, m)。

実施例 3 1

2-(2-{(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル}メチル)-1, 3-オキサゾール-5-イル)-2-メチルプロピオン酸



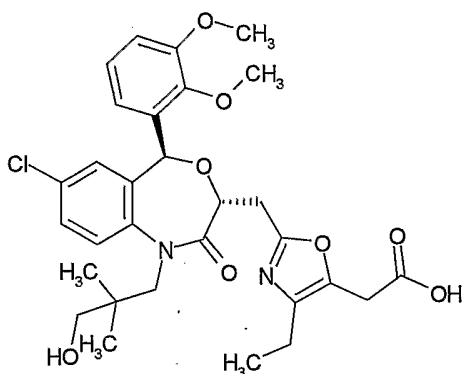
実施例29と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.037 (3H, s), 1.56 (6H, s), 3.17 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 3.25 (1H, dd, $J = 7.0, 15.8$ Hz), 3.38 (3H, dd, $J = 6.6, 15.8$ Hz), 3.39 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.61 (3H, s), 3.62 (1H, d, $J = 11.6$

Hz), 3.88 (3H, s), 4.41 (1H, dd, J = 6.6, 7.0 Hz), 4.47 (1H, d, J = 14.0 Hz), 6.18 (1H, s), 6.57 (1H, s), 6.80 (1H, s), 6.95-7.53 (5H, m)。

実施例 3 2

5 (2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-4-エチル-1, 3-オキサゾール-5-イル)酢酸

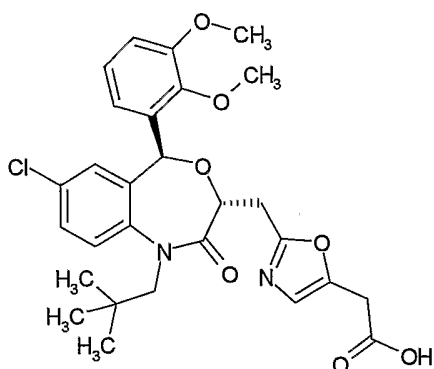


実施例29と同様にして表題化合物を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.16 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.43 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.17 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.26-3.30 (2H, m), 3.38 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.60 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.62 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.87 (3H, s), 4.39-4.50 (2H, m), 6.17 (1H, s), 6.57 (1H, d, J = 1.4 Hz), 6.93-7.39 (5H, m)。

実施例 3 3

15 (2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3-オキサゾール-5-イル)酢酸

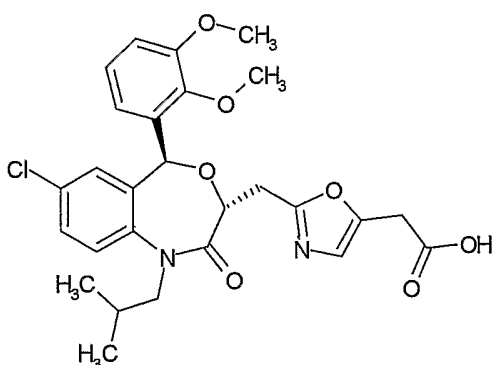


実施例29と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (9H, s), 3.27 (1H, dd, $J = 7.2, 15.6$ Hz), 3.35 (1H, dd, $J = 6.0, 15.6$ Hz), 3.36 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 3.61 (3H, s),
 5 3.71 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.44 (1H, dd, $J = 6.0, 7.2$ Hz), 4.50 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 6.29 (1H, s), 6.56 (1H, s), 6.88 (1H, s), 6.94 (1H, dd, $J = 1.5, 7.8$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 0.9, 7.8$ Hz), 7.13 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.26-7.34 (2H, m)。

実施例34

10 (2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3-オキサゾール-5-イル)酢酸



実施例29と同様にして表題化合物を得た。

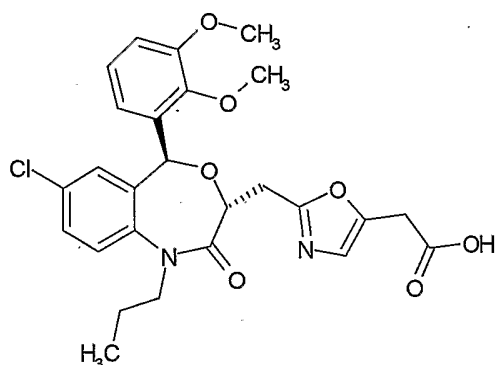
15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.00 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.95-2.09 (1H, m), 3.32-3.41 (3H, m), 3.57 (3H, s), 3.69 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.37 (1H, t, $J = 7.8, 13.8$ Hz), 4.46 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 6.19

(1H, s), 6.60 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.90 (1H, s), 6.92-7.36 (5H, m)。

実施例 3 5

(2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1-プロピル-
1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3-オキサゾ
ール-5-イル)酢酸

5



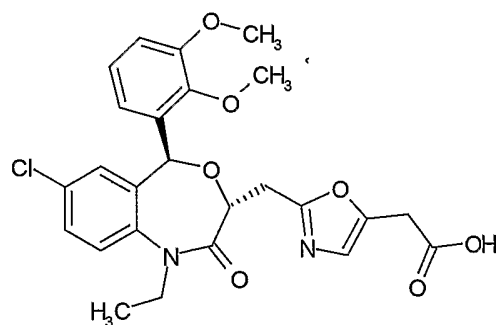
実施例29と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.56-1.84 (2H, m), 3.23-
3.54 (3H, m), 3.56 (3H, s), 3.69 (2H, s), 3.86 (3H, s), 4.40-4.52 (2H,
10 m), 6.09 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.90 (1H, s), 6.93-7.37 (5H,
m)。

実施例 3 6

(2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-エチル-2-オキソ-
1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3-オキサゾ
ール-5-イル)酢酸

15



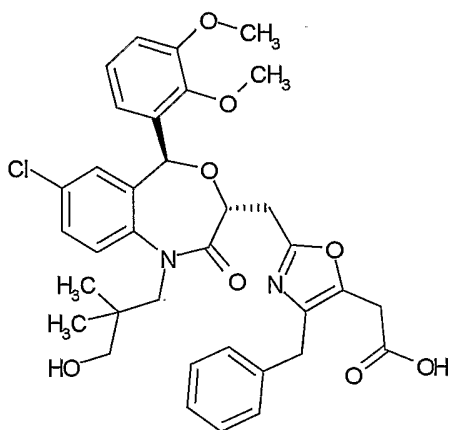
実施例29と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.28 (1H, dd, J = 7.2,

15.6 Hz), 3.39 (1H, dd, $J = 7.2, 15.6$ Hz), 3.50–3.66 (4H, m), 3.69 (2H, s), 3.86 (3H, s), 4.45 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.48–4.62 (1H, m), 6.06 (1H, s), 6.61 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.90 (1H, s), 6.92–7.37 (5H, m)。

実施例 37

- 5 (4-ベンジル-2-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-オキサゾール-5-イル)酢酸

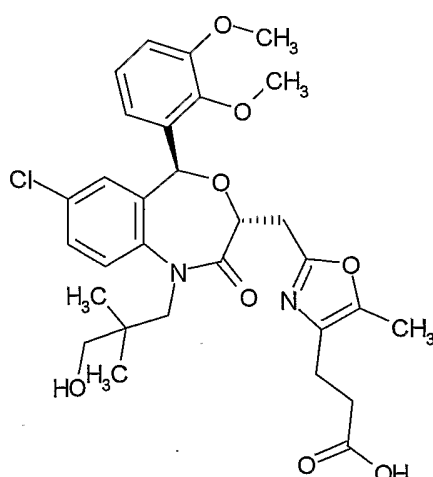


実施例29と同様にして表題化合物を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.63 (3H, s), 1.04 (3H, s), 3.15 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 3.26 (2H, dd, $J = 4.5, 7.2$ Hz), 3.35 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.51 (2H, d, $J = 1.8$ Hz), 3.59 (3H, s), 3.60 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 3.79 (2H, s), 3.86 (3H, s), 4.41 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.43 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.15 (1H, s), 6.55 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J = 1.5, 8.1$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 1.5, 8.1$ Hz), 7.08 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.13–7.26 (5H, m), 7.28 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 2.1, 9.0$ Hz)。

実施例 38

- 20 3-(2-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)プロピオン酸



(1) 実施例20-(1)で得られた(4S)-4-({2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}アミノ)-5-オキソヘキサン酸メチル (1 g, 1.55 mmol) の DMF (3 ml) 溶液にオキシ塩化リンを (0.35 g, 2.33 mmol) を添加し、80°C で1時間攪拌した。反応液を氷浴にて冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加えた。生成物を酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。これを水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (1:1)〕で精製することにより3-(2-{[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル)プロピオン酸メチル (0.83 g, 1.29 mmol, 83%) を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94 (3H, s), 1.03 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.57-2.62 (2H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 3.19 (1H, dd, J = 7.2, 15.6 Hz), 3.25 (1H, dd, J = 6.0, 15.6 Hz), 3.54 (1H, d, J = 13.8 Hz), 3.61 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.74 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.84 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.89 (3H, s), 4.36 (1H, dd, J = 6.0, 7.2 Hz), 4.57 (1H, d, J = 13.8 Hz), 6.29 (1H, s), 6.59 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.95-7.34 (5H, m)。

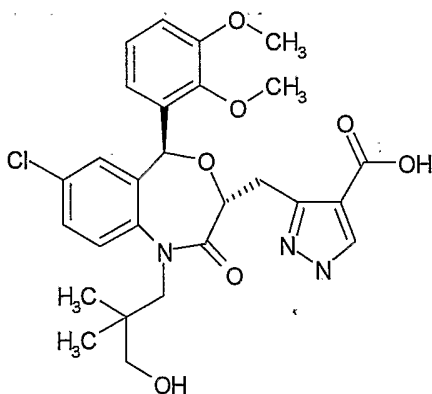
(2) 実施例38-(1)で得られた3-(2-{[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オ

キノ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-
 イル)プロピオン酸メチル (0.67 g, 1.04 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液
 (2.5ml) およびエタノール (7ml) の混合物を60°C で30分間攪拌した。これを水
 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。抽出液を飽和
 5 食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮して、3-(2-
 [(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチ
 ルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]
 メチル}-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル)プロピオン酸 (0.47 g, 0.801
 mmol, 77%) を無色粉末として得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.62-2.72
 (4H, m), 3.12-3.19 (2H, m), 3.67-3.46 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.63 (1H, d,
 $J = 12.3$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.39-4.48 (2H, m), 6.19 (1H, s), 6.60 (1H, d,
 $J = 2.1$ Hz), 6.98-7.47 (5H, m)。

実施例 39

15 3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメ
 チルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イ
 ル]メチル]ピラゾール-4-カルボン酸



20 (1) 実施例26-(1) で得られた4-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロ
 ロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒド
 ロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]-3-オキソブタン酸エチル (1.5 g) のトル
 エン (30 ml) 溶液にN, N-ジメチルホルムアルデヒドジメチルアセタール (0.41
 ml) を添加し、一晚還流した。反応液を濃縮後、残渣にエタノール (30 ml) お

よび抱水ヒドラジン (0.14 g) を加え、3時間還流した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製することにより3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル)メチル]ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.90 g) を褐色油状物質として得た。

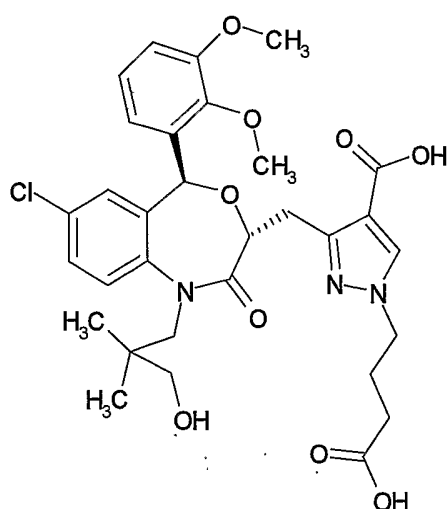
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.95 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.03 (3H, s), 3.47-3.55 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.71-3.88 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.08-4.15 (2H, m), 4.21 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.54 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 6.27 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.96-6.99 (1H, m), 7.10-7.33 (4H, m), 7.87 (1H, s)。

(2) 実施例39-(1)で得られた3-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル)メチル]ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.0 g) を、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.3ml) およびエタノール (20ml) の混合物を80°C で一晩攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、クロロホルム (50ml) で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製することにより3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル)メチル]ピラゾール-4-カルボン酸 (0.18 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.06 (3H, s), 3.18 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.37 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.56-3.61 (3H, m), 3.63 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.14 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.49 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.19 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.97-7.00 (1H, m), 7.08-7.10 (1H, m), 7.16-7.36 (5H, m), 7.94 (1H, s)。

実施例40

1-(3-カルボキシプロピル)-3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



(1) 実施例39-(1) で得られた5-[(3R, 5S)-1-(3-(アセトキシ)-2,2-ジメチル
 プロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒ
 ドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エ
 5 チル (3.00 g) と4-ブロモブタン酸エチル (0.794 ml) のDMF (30 ml) 溶液に炭
 酸カリウム (0.741 g) を加え一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、
 水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣
 をシリカゲルカラムクロマトで精製し、第一流出画分より3-[(3R, 5S)-1-(3-(ア
 セトキシ)-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オ
 10 キソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1-(4-エ
 トキシ-4-オキソブチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(0.98 g) を、第二
 流出画分より 5-((3R, 5S)-1-[3-(アセトキシ)-2,2-ジメチルプロピル]-7-クロ
 ロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオ
 キサゼピン-3-イル]メチル)-1-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-1H-ピラゾール-4-
 15 カルボン酸エチル(1.78 g) を得た。

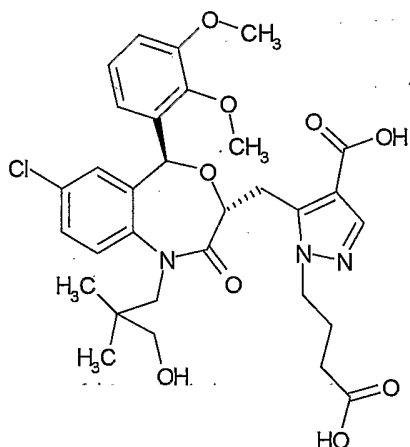
(2) 実施例40-(1) で得られた3-((3R, 5S)-1-[3-(アセトキシ)-2,2-ジメチル
 プロピル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒ
 ドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1-(4-エトキシ-4-オキソブチ
 ル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル 0.8 gのエタノール (8 ml) 溶液に1N水
 20 酸化ナトリウム水溶液 4 mlを加え一晩攪拌した。反応溶液を1N塩酸で中和し、
 酢酸エチルで抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾

燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し表題化合物(157 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.03 (3H, s), 2.10-2.21 (2H, m), 2.28-2.38 (2H, m), 3.16 (1H, d, $J=12.1$ Hz), 3.28-3.45 (2H, m), 3.52-3.69 (5H, m), 3.86 (3H, s), 4.13 (2H, t, $J=6.22$ Hz), 4.41-4.52 (2H, m), 6.17 (1H, s), 6.56 (1H, d, $J=2.07$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J=1.9, 7.9$ Hz), 7.05-7.17 (2H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.85 (1H, s)。

実施例 4 1

1-(3-カルボキシプロピル)-5-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



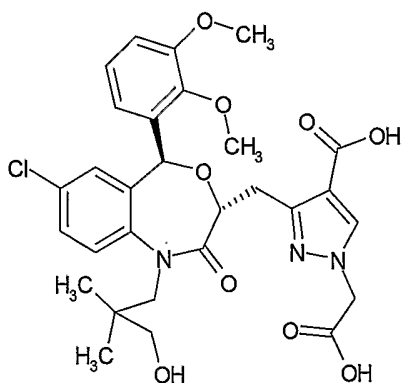
実施例40-(1)で得られた5-((3R, 5S)-1-[3-(アセチルオキシ)-2, 2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.75 g) のエタノール (20 ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (4 ml) を加え2日間攪拌した。反応溶液を1N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し表題化合物(590 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.76 (3H, s), 0.87 (3H, s), 1.83-1.96 (2H, m), 2.14 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.03-3.20 (2H, m), 3.23-3.43 (2H, m), 3.50 (3H, s),

3.68 (1H, d, J =14.1 Hz), 3.83 (3H, s), 4.07-4.25 (3H, m), 4.35 (1H, d, J =14.1 Hz), 4.57 (1H, s), 6.10 (1H, s), 6.26 (1H, d, J =2.6 Hz), 6.59 (1H, d, J =3.3, 5.9 Hz), 7.09-7.18 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J =2.5, 8.7 Hz), 7.70 (1H, d, J =8.9Hz), 7.77 (1H, s)。

5 実施例 4 2

1-(カルボキシメチル)-3-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

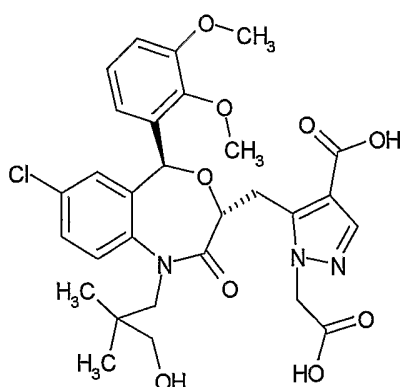


10 実施例40と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.76 (3H, s), 0.84 (3H, s), 3.00-3.21 (2H, m), 3.22-3.57 (5H, m), 3.65 (1H, d, J =14.0 Hz), 3.82 (3H, s), 4.23-4.40 (2H, m), 4.50 (2H, s), 6.06 (1H, s), 6.31 (1H, d, J =2.5 Hz), 6.96 (1H, d, J =7.0 Hz), 7.05-7.22 (2H, m), 7.49 (1H, dd, J =2.1, 8.7 Hz), 7.68 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.99 (1H, s)。

15 実施例 4 3

1-(カルボキシメチル)-5-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

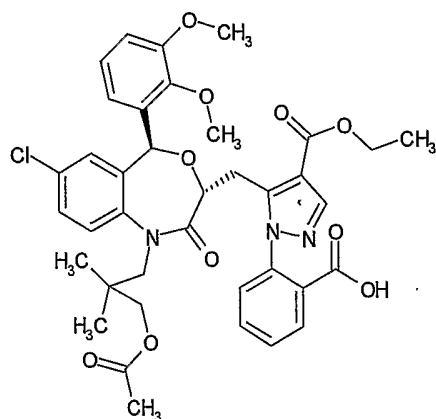


実施例41と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.75 (3H, s), 0.87 (3H, s), 3.03-3.20 (2H, m),
 3.24-3.41 (2H, m), 3.51 (3H, s), 3.66 (1H, d, $J=14.1$ Hz), 3.84 (3H, s),
 5 4.10-4.18 (1H, m), 4.33 (1H, d, $J=14.1$ Hz), 4.51-4.60 (1H, m), 5.00 (2H,
 s), 6.11 (1H, s), 6.28 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 6.72 (1H, dd, $J=2.0, 7.3$ Hz),
 7.11-7.22 (2H, m), 7.50 (1H, dd, $J=2.5, 8.7$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=8.9$
 Hz), 7.77 (1H, s)。

実施例 4 4

10 2-[5-((3R, 5S)-1-[3-(アセチルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル)メチル)-4-(エトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸



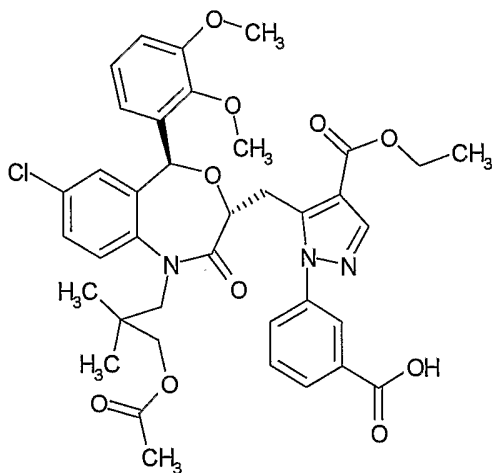
15 4-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]-3-オキソブタン酸エチル (2 g) のトルエン (20 ml) 溶液に1,1-ジメトキシ

シ-N,N-ジメチルメタンアミン (0.598 ml) を加え一晩還流した。減圧濃縮した後、エタノール (20 ml) と2-ヒドラジノ安息香酸 (0.567 g) を加え3時間還流した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し表題化合物 (0.83 g) を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.83-0.87 (6H, m), 1.11 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.89 (3H, s), 3.18-3.31 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.56-3.71 (3H, m), 3.83 (3H, s), 3.99-4.16 (3H, m), 4.26 (1H, d, $J=14.3$ Hz), 6.00 (1H, s), 6.25 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J=1.4, 7.3$ Hz), 7.09-7.21 (2H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 7.46-7.64 (4H, m), 7.83 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.97 (1H, s)。

10 実施例 4 5

3-(5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-4-(エトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸



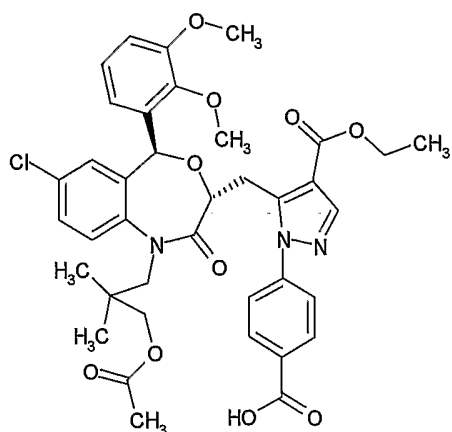
15 実施例44と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.85 (3H, s), 0.87 (3H, s), 1.04-1.11 (3H, m), 1.87 (3H, s), 3.28-3.38 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.46-3.75 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.10 (3H, m), 4.32 (1H, d, $J=14.3$ Hz), 6.01 (1H, s), 6.20 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 6.46 (1H, dd, $J=2.6, 6.6$ Hz), 7.07-7.15 (2H, m), 7.47-7.59 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.73-7.79 (1H, m), 7.93-7.98 (1H, m), 8.02 (1H, t, $J=1.8$ Hz), 8.10 (1H, s)。

20

実施例 4 6

4-(5-{[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-4-(エトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸

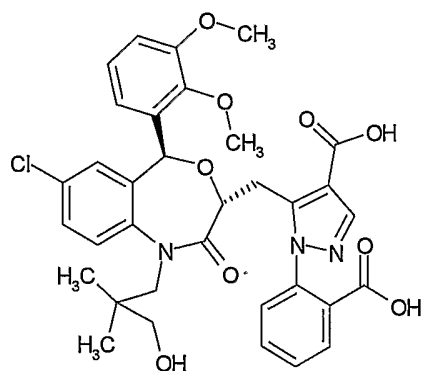


5 実施例44と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.86 (s, 6H), 1.10 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.87 (3H, s), 3.38 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 3.44 (3H, s), 3.53-3.74 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.03-4.15 (3H, m), 4.32 (1H, d, $J = 14.3$ Hz), 5.99 (1H, s), 6.22 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.46 (1H, dd, $J = 2.1, 7.0$ Hz), 7.09-7.19 (2H, m), 7.46 (1H, dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz), 7.58-7.69 (3H, m), 7.94 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.11 (1H, s)。

実施例47

1-(2-カルボキシフェニル)-5-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

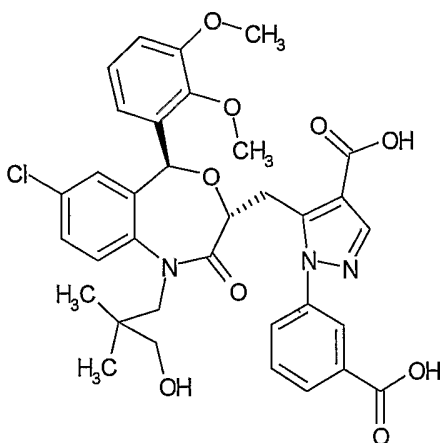


実施例44で得られた2-(5-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-4-(エトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸 (0.5 g) のエタノール (5 ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (3.4 ml) を加え一晩攪拌した。反応溶液を1N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し表題化合物(0.28 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.70 (3H, s), 0.79 (3H, s), 2.96-3.12 (2H, m), 3.22-3.37 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.56 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 3.83 (3H, s), 4.21 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 4.50 (1H, t, $J=5.2$ Hz), 5.95 (1H, s), 6.24 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J=1.6, 7.4$ Hz), 7.08-7.23 (2H, m), 7.36-7.42 (1H, m), 7.44-7.58 (4H, m), 7.76-7.85 (1H, m), 7.91 (1H, s)。

実施例 4 8

1-(3-カルボキシフェニル)-5-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



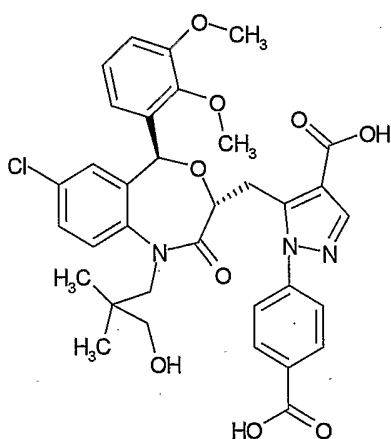
実施例47と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.70 (3H, s), 0.81 (3H, s), 2.98-3.14 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.48-3.66 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.20 (1H, dd, $J=3.9, 9.6$ Hz), 4.28 (1H, d, $J=14.1$ Hz), 5.96 (1H, s), 6.19 (1H, d, $J=2.5$ Hz),

6.46 (1H, dd, J =2.5, 6.7 Hz), 7.10 (2H, m), 7.43-7.65 (4H, m), 7.71-7.78 (1H, m), 7.94 (1H, d, J =7.9 Hz), 8.02-8.06 (2H, m)。

実施例 4 9

5 1-(4-カルボキシフェニル)-5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

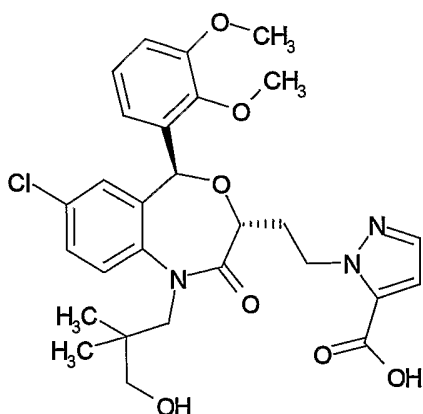


実施例47と同様にして表題化合物を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.70 (3H, s), 0.80 (3H, s), 2.97-3.13 (2H, m);
3.45 (3H, s), 3.56-3.70 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.07 (1H, dd, J =3.9, 9.8
Hz), 4.23-4.32 (1H, m), 4.51 (1H, t, J =4.9 Hz); 5.93 (1H, s), 6.20 (1H,
d, J =2.5 Hz), 6.47 (1H, dd, J =1.8, 7.1 Hz), 7.07-7.20 (2H, m), 7.41
(1H, dd, J =2.5, 8.7 Hz), 7.54-7.64 (3H, m), 7.92 (2H, d, J =8.7 Hz),
8.06 (1H, s)。

15 実施例 5 0

1-{2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジ
メチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-
イル]エチル}-1H-ピラゾール-5-カルボン酸



(1) [(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]酢酸 (10 g, 19.2 mmol) を THF (80 ml) に溶解させ、氷冷下で N-メチルモルホリン (2.2 ml, 23.1 mmol) およびクロロ炭酸エチル (2.54 ml, 23.1 mmol) を滴下した。同温度で1時間攪拌後、 -30°C に冷却し水素化ホウ素ナトリウム (2.18 g, 58.0 mmol) を加えた。更に MeOH (80 ml) を徐々に滴下し、1時間攪拌した。同温度で飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、AcOEt (480 ml) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (2:3)] で精製することにより (3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-エタノール (9.3 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.03 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05-2.30 (2H, m), 3.57 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 3.63 (3H, s), 3.70-3.93 (7H, m), 4.10 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.55 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 6.28 (1H, s), 6.64 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.93-7.05 (1H, m), 7.15-7.23 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.31 (1H, dd, $J = 2.2, 8.8$ Hz)。

(2) 窒素雰囲気下、実施例50-(1) で得られた (3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-エタノール (1.0 g, 1.98 mmol)、1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル (0.25 g, 1.98 mmol) およびトルエン (20 ml) の溶液に n-トリブチルホスフィン (0.74 ml, 2.96 mmol)、および 1,1'-アゾジカ

ルボニルジピペリジン (0.75 g, 2.96 mmol) を加え、室温で8時間攪拌した。ヘキサ
ン (10 ml) を加えて30分攪拌後、不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮して
得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル
(70:30-65:35)] で精製することにより、第一流出画分より1-{2-[(3R, 5S)-1-(3-
アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-
オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン3-イル]エチル}-1H-ピラ
ゾール-5-カルボン酸メチル (0.81 g) を無色非結晶性粉末として、第二流出画
分より1-{2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-
(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサ
ゼピン3-イル]エチル}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル (0.17 g) を無色粉
末として得た。

第一流出画分

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, s), 1.02 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.30-2.41
(2H, m), 3.50 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.60 (3H, s), 3.73 (1H, d, $J = 11.4$
15 Hz), 3.77 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.82 (3H, s), 3.84 (1H, d, $J = 11.4$ Hz),
3.88 (3H, s), 4.55 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.65-4.75 (2H, m), 6.24 (1H, s),
6.60 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J =$
1.5; 8.1 Hz); 7.10-7.27 (3H, m), 7.30 (1H, dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz), 7.35
(1H, d, $J = 2.1$ Hz)。

第二流出画分

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, s), 1.01 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.30-2.45
(2H, m), 3.50 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.61 (3H, s), 3.71 (1H, d, $J = 11.1$
Hz), 3.78 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.84 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 3.89 (6H, s),
4.28-4.50 (2H, m), 4.51 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 6.24 (1H, s), 6.62 (1H, d,
25 $J = 2.4$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.95-7.02 (1H, m), 7.18-7.22 (2H,
m), 7.26 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz), 7.37 (1H,
d, $J = 2.4$ Hz)。

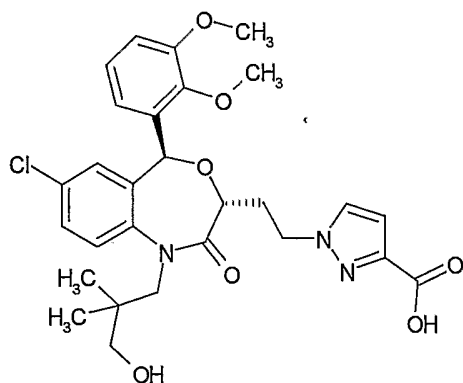
(3) 実施例50-(2) で得られた1-{2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチル
プロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒ

ドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル}-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メ
 チル (0.72 g, 1.17 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 ml) およびエタ
 ノール (14 ml) の混合物を室温 で3時間攪拌した。これを1N 塩酸 (5.0 ml) で
 5 酸性化後、酢酸エチル (150 ml) を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸
 マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮して得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサン
 で再結晶することにより、1-{2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニ
 ル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-
 4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル}-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (0.63
 g) を白色結晶として得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.63 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.28-2.50 (2H, m), 3.16
 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 3.35 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.60 (3H, s), 3.62 (1H,
 d, $J = 12.3$ Hz), 3.79 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.88 (3H, s), 4.43 (1H, d, J
 = 14.4 Hz), 4.59-4.81 (2H, m), 6.12 (1H, s), 6.58 (1H, d, $J = 2.1$ Hz),
 6.84 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 1.5, 7.8$ Hz), 7.20 (1H, t, J
 15 = 7.8 Hz), 7.21-7.29 (2H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz), 7.40 (1H,
 d, $J = 2.1$ Hz)。

実施例 5 1

1-{2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジ
 メチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-
 20 イル]エチル}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸



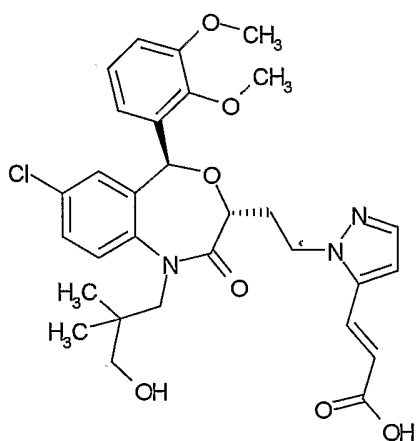
実施例49-(2) で得られた1-{2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピ
 ル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-

4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル
 (0.17 g, 0.28 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 ml) およびエタノール
 (5 ml) の混合物を室温 で3時間攪拌した。更に1N 水酸化ナトリウム水溶液
 (1.5 ml) を追加して3時間攪拌した。これを1N 塩酸 (2.8 ml) で酸性化後、酢
 5 酸エチル (80 ml) を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム
 にて乾燥後、減圧下濃縮して得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶する
 ことにより、1-{2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒド
 ロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオ
 キサゼピン-3-イル]エチル}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.12 g) を白色結晶
 10 として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.63 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.30-2.50 (2H, m), 3.15
 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 3.36 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.60 (1H, d, $J = 11.1$
 Hz), 3.61 (3H, s), 3.82 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.90 (3H, s), 4.30-4.50 (3H,
 m), 6.15 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.75-6.87 (1H, m), 7.15-7.50 (5H, m)。

15 実施例 5 2

(2E)-3-(1-{2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキ
 シ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサ
 ゼピン-3-イル]エチル}-1H-ピラゾール-5-イル)アクリル酸



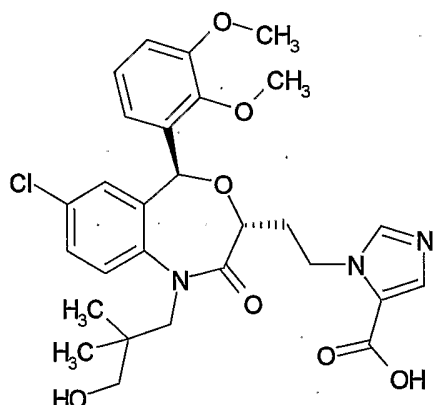
20 実施例19と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.0$
 Hz), 2.29-2.45 (2H, m), 3.15 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 3.36 (1H, d, $J = 14.2$

Hz), 3.64 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.36 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.64 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.65 (3H, s), 3.85 (1H, t, J = 6.2 Hz), 3.90 (3H, s), 4.21-4.40 (2H, m), 4.44 (1H, d, J = 14.2 Hz), 6.15 (1H, s), 6.32 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.41 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.60 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.95-7.10 (1H, m), 7.16-7.30 (2H, m), 7.26-7.41 (3H, m), 7.64 (1H, d, J = 16.0 Hz)。

実施例 5 3

1-{2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル}-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

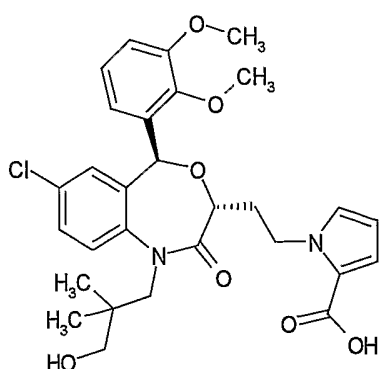


実施例50と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.63 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.29-2.40 (2H, m), 3.15 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.36 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.60 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.61 (3H, s), 3.85 (1H, t, J = 7.5 Hz), 3.89 (3H, s), 4.44 (1H, d, J = 14.1 Hz), 6.14 (1H, s), 6.61 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.98-7.02 (1H, m), 7.13-7.26 (2H, m), 7.28 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.64 (1H, s), 7.77 (1H, s)。

実施例 5 4

1-{2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸

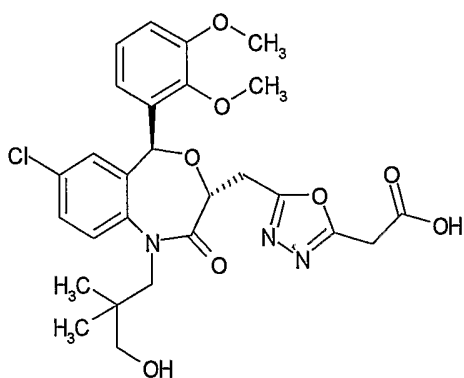


実施例50と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.63 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.21-2.39 (2H, m), 3.14 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 3.35 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.61 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 3.61 (3H, s), 3.75 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.30-4.61 (2H, m), 4.44 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.05-6.10 (1H, m), 6.13 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.81-6.90 (1H, m), 6.94-7.03 (2H, m), 7.15-7.30 (3H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz)。

実施例 5 5

10 (5-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)酢酸



15 (1) 2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]酢酸 (10 g) とトリエチルアミン (3.2 ml) のTHF (100 ml) 溶液にピバロイルクロリド (2.8 ml) を 0°C で添加し、 0°C で30分間攪拌した。

0°C で反応液に3-ヒドラジノ-3-オキソプロピオン酸エチル (3.5 g) を添加し、さらにトリエチルアミン (3.2 ml) を滴下した。室温で2時間攪拌後、反応液を酢酸エチル (50ml) で希釈した。これを0.1N 塩酸、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製することにより

5 3-(2-{[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}ヒドラジノ))-3-オキソプロピオン酸エチル (2.5 g) を無色油状物質として得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, s), 1.00 (3H, s), 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.02 (3H, s), 2.70-2.77 (1H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 3.39 (2H, s), 3.53 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 3.60 (3H, s), 3.69-3.87 (2H, m), 3.88 (3H, s), 4.19 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.22-4.39 (1H, m), 4.54 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.25 (1H, s), 6.63 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.96-6.99 (1H, s), 7.15-7.24 (2H, m), 7.28-7.35 (2H, m)。

(2) 実施例55-(1) で得られた3-(2-{[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}ヒドラジノ))-3-オキソプロピオン酸エチル (3.7 g) のDME (50 ml) 溶液にオキシ塩化リン (0.8 ml) を加え、一晩還流した。反応液を減圧下濃縮し、炭酸カリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製することにより5-(2-

20 {[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)酢酸エチル (1.2 g) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.03 (3H, s), 3.31-3.57 (3H, m), 3.61 (3H, s), 3.75-3.87 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.17 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.46-4.57 (2H, m),

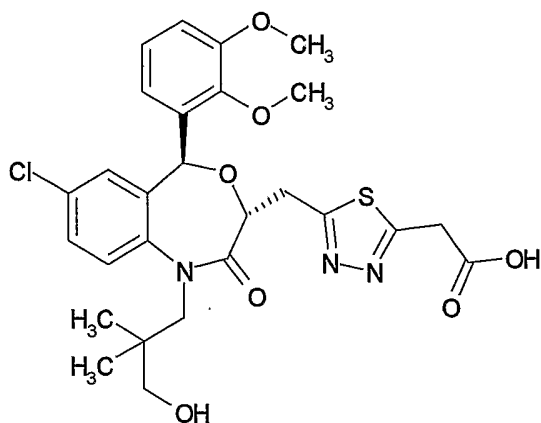
6.30 (1H, s), 6.61 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.95-6.98 (1H, m), 7.05-7.19 (2H, m), 7.33-7.34(2H, m)。

(3) 実施例55-(2)で得られた5-(2-{(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチル
 プロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オ
 キソ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3, 4-オキサゾール-2-イル)酢
 5 酸エチル (1.1 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (9.35ml) およびメタノール
 (20ml) の混合物を室温で30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化
 後、クロロホルム (50ml) で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸マ
 グネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精
 10 製することにより(5-{(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒ
 ドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズ
 オキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)酢酸(0.19 g)
 を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.63 (3H, s), 0.92 (3H, s), 3.12-3.16(2H, m),
 15 3.38-3.44 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.61-3.79 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.24-
 4.50 (3H, m), 6.14 (1H, s), 6.55 (1H, s), 6.92-6.95 (1H, m), 7.12-7.17
 (2H, m), 7.31-7.37(2H, m)。

実施例 56

(5-{(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-
 20 ジメチルプロピル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-
 3-イル]メチル}-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)酢酸



(1) 実施例55-(1)で得られた3-(2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}ヒドラジノ))-3-オキソプロピオン酸エチル (1.0 g) とローソン試薬 (0.96 g) のTHF (50 ml) 溶液を80°C で
5 1時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製することにより5-(2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)酢酸エチル (0.8 g) を白色不定形結晶として得た。
10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.30 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.03 (3H, s), 3.51-3.58 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.66-3.87 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.11-4.16 (2H, m), 4.24 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.35 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.55 (1H, d, $J = 14.3$ Hz), 6.32 (1H, s), 6.61 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 2.3, 7.5$ Hz), 7.17-7.20 (2H, m), 7.30-7.32 (2H, m)。
15

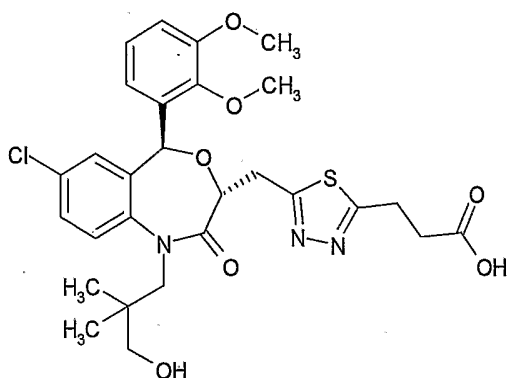
(2) 実施例56-(1)で得られた5-(2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)酢酸エチル (0.9 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (8.0ml) およびメタノール (20ml) の混合物を室温で30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、クロロホルム (50ml) で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製することにより5-(2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)酢酸エチル (0.19 g) を白色結晶として得た。
20
25

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.76 (3H, s), 0.84 (3H, s), 3.06-3.18 (2H, m), 3.35-3.49 (2H, m), 3.52 (3H, s), 3.66-3.71 (1H, m), 3.78 (2H, s), 3.84

(3H, s), 4.26-4.35 (2H, m), 6.14 (1H, s), 6.38 (1H, d, J = 2.3 Hz),
7.06-7.22 (3H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.71 (1H, d, J = 9.0 Hz).

実施例 57

3-(5-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)プロピオン酸



(1) 2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]酢酸 (10 g) とトリエチルアミン (3.2 ml) のTHF (100 ml) 溶液にピバロイルクロリド (2.8 ml) を0°C で添加し、0°C で30分間攪拌した。0°C で反応液に4-ヒドラジノ-4-オキソブタン酸エチル (3.7 g) を添加し、さらにトリエチルアミン (3.2 ml) を滴下した。室温で2時間攪拌後、反応液を酢酸エチル (50ml) で希釈した。これを0.1N 塩酸、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製することにより4-({2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}ヒドラジノ)-4-オキソブタン酸エチル (3.6 g) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.00 (3H, s), 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.03 (3H, s), 2.54 (3H, t, J = 6.4 Hz), 2.66-2.75 (3H, m), 2.89-2.97 (1H, m), 3.54 (1H, d, J = 14.3 Hz), 3.61 (3H, s), 3.69-3.88 (2H, m),

3.89 (3H, s), 4.15 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.33-4.38 (1H, m), 4.54 (1H, d, J = 13.9 Hz), 6.26 (1H, s), 6.64 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.97-7.00 (1H, s), 7.16-7.23 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 8.11 (1H, brd), 8.31 (1H, brd)。

(2) 実施例57-(1) で得られた4-((2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチル
5 プロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-
オキソ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}ヒドラジノ)-4-オキソブタン
酸エチル (1.0 g) とローソン試薬 (0.92 g) のTHF (50 ml) 溶液を80°C で1時
間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。これを飽和食塩水で洗
10 浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムク
ロマトで精製することにより3-(5-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプ
ロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒド
ロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)プロ
ピオン酸エチル (0.7 g) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.2
15 Hz), 2.03 (3H, s), 2.85 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.37 (3H, t, J = 7.4 Hz),
3.48-3.55 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.65-3.87 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.15
(2H, q, J = 7.2 Hz), 4.35 (1H, t, J = 6.4 Hz), 4.54 (1H, d, J = 14.3 Hz),
6.31 (1H, s), 6.61 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.98-7.01 (1H, m), 7.13-7.23 (2H,
20 m), 7.28-7.35 (2H, m)。

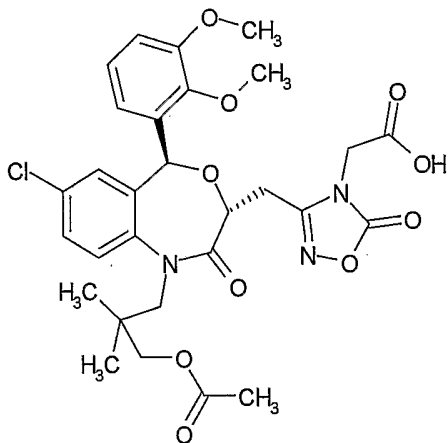
(3) 実施例57-(2) で得られた3-(5-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチル
25 プロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒ
ドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)
プロピオン酸エチル (0.7 g) 、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (8.0ml) およびメ
タノール (20ml) の混合物を室温で30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、
酸性化後、クロロホルム (50ml) で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、
硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロ
マトで精製することにより3-(5-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニ
ル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-
4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)プロピ

オン酸(0.19 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.78 (3H, s), 0.88 (3H, s), 2.75 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.08-3.20 (2H, m) 3.26 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.49-3.52 (1H, m), 3.53 (3H, s), 3.67-3.81 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.27-4.37 (2H, m) 4.58 (1H, brs), 6.16 (1H, s), 6.40 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.02-7.05 (1H, m), 7.14-7.26 (2H, m), 7.54 (1H, dd, $J = 2.6, 8.7$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 8.7$ Hz)。

実施例 5 8

(3-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-4(5H)-イル)酢酸



(1) 塩酸ヒドロキシルアミン(4.98 g, 0.0717 mol)のDMSO懸濁液にトリエチルアミン(10.0 ml, 0.0717 mol)を添加し、30分間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液に酢酸3-[(3R, 5S)-7-クロロ-3-(シアノメチル)-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-1(5H)-イル]-2, 2-ジメチルプロピル (7.18 g, 0.0143 mol) を加えて80°Cで18時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して、酢酸3-[(3R, 5S)-3-[(2Z)-2-アミノ-2-(ヒドロキシイミノ)エチル]-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-1(5H)-イル]-2, 2-ジメチルプロピル (7.9 g)をアセトン含有のアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, s), 1.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.59 (1H,

dd, $J = 6.1, 14.4$ Hz), 2.72-2.80 (1H, m), 3.50-3.66 (4H, m), 3.72 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.82-3.88 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.05-4.16 (1H, m), 4.54 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 4.94 (2H, s), 6.25 (1H, s), 6.62 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.95-7.01 (1H, m), 7.15-7.23 (2H, m), 7.28-7.35 (2H, m)。

- 5 (2) 実施例58-(1)で得られた酢酸 3-[(3R,5S)-3-[(2Z)-2-アミノ-2-(ヒドロキシイミノ)エチル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-2,3-ジヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-1(5H)-イル]-2,2-ジメチルプロピル (4.0 g, 7.49 mmol) のTHF溶液 (40 ml) にCDI (1.34 g, 8.24 mmol) とDBU (1.23 ml, 8.24 mmol) を加え、室温で20時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、1N塩酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (3:2-2:3)] で精製することにより酢酸 3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-3-[(5-オキシ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-1(5H)-イル]-2,2-ジメチルプロ
- 10
- 15
- ピル (2.53 g) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, s), 1.00 (3H, s), 2.05 (3H, s), 3.01 (1H, dd, $J = 4.0, 15.0$ Hz), 3.11 (1H, dd, $J = 6.9, 15.0$ Hz), 3.53 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 3.65 (3H, s), 3.68 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.89 (3H, s), 3.95 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.20 (1H, dd, $J = 4.2, 6.8$ Hz), 4.58 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 6.24 (1H, s), 6.67 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 1.7, 8.1$ Hz), 7.10-7.22 (2H, m), 7.29-7.40 (2H, m)。

20

- (3) 実施例58-(2)で得られた酢酸3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-3-[(5-オキシ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-1(5H)-イル]-2,2-ジメチル
- 25
- プロピル (0.5 g, 0.893 mmol) のDMF溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (46 mg, 1.16 mmol) を加え、30分間攪拌した。反応液にプロモ酢酸tert-ブチルを加え氷冷下で1.5時間、室温で30分間攪拌した。反応液に1N塩酸水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキ

サン-酢酸エチル (3:1-2:1)] で精製することにより (3-{[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ)-2,2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-4(5H)-イル)酢酸 tert-ブチル (0.43 g) を得た。

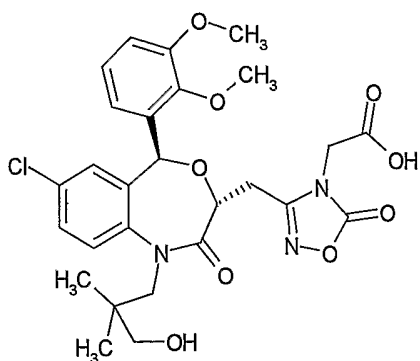
5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.01 (3H, s), 1.47 (9H, s), 2.03 (3H, s), 2.94-3.09 (2H, m), 3.55 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 3.61 (3H, s), 3.71 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.85 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.34-4.39 (3H, m), 4.51 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 6.28 (1H, s), 6.63 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.97-7.06 (2H, m), 7.19 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.29-7.39 (2H, m)。

10 (4) 実施例58-(3)で得られた [3-{[(3R, 5S)-1-[3-(アセチルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-4(5H)-イル]酢酸 tert-ブチル (0.42 g, 0.616 mmol) に氷冷下トリフルオロ酢酸 (5 ml) を加えて30分間、室温で50分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、[3-{[(3R, 5S)-1-[3-(アセチルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-4(5H)-イル]酢酸 (0.40 g) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, s), 0.98 (3H, s), 2.05 (3H, s), 3.05-3.08 (2H, m), 3.54 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 3.62 (3H, s), 3.73 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.85-3.95 (4H, m), 4.34 (1H, t, $J = 11.0$ Hz), 4.47-4.54 (3H, m), 6.27 (1H, s), 6.62 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.98-7.39 (6H, m)。

実施例 59

25 [3-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-4(5H)-イル]酢酸

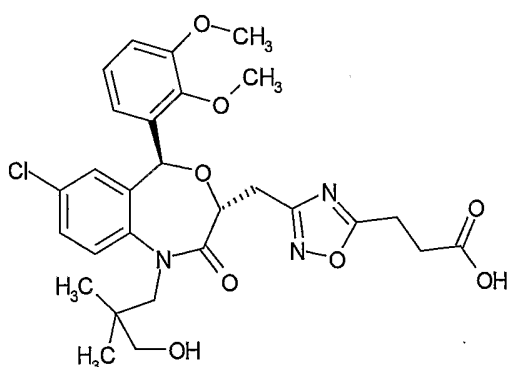


実施例58で得られた[3-[(3R, 5S)-1-[3-(アセチルオキシ)-2, 2-ジメチルプロ
 ピル]-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-
 4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-
 4(5H)-イル]酢酸(0.25 g, 0.405 mmol)のエタノール-THF(1:1)混合溶液(3 ml)に
 5 1N水酸化ナトリウム水溶液(1.21 ml, 1.21 mmol)を加えて2時間攪拌した。反応
 液に1N塩酸水溶液(1.5 ml)を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、水、飽
 和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮した後、残渣を分取
 HPLCで精製し、[3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒド
 10 ロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオ
 キサゼピン-3-イル]メチル]-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-4(5H)-イル]酢
 酸(0.16 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.05 (3H, s), 3.09 (2H, d, $J = 7.4$
 Hz), 3.24 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 3.42 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 3.58-3.65 (4H,
 15 m), 3.87-3.90 (4H, m), 4.34 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.41 (1H, d, $J = 14.6$
 Hz), 4.46 (2H, s), 6.16 (1H, s), 6.61 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.00 (2H, d,
 $J = 8.3$ Hz), 7.16-7.43 (3H, m)。

実施例60

3-(3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-
 20 ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-
 3-イル]メチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)プロピオン酸



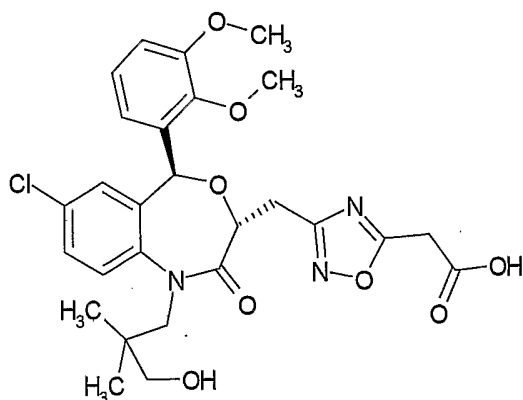
実施例58-(1)で得られた酢酸 3-[(3R, 5S)-3-[(2Z)-2-アミノ-2-(ヒドロキシイ
 ミノ)エチル]-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-
 4, 1-ベンズオキサゼピン-1(5H)-イル]-2, 2-ジメチルプロピル (1.0 g, 1.87
 5 mmol) のTHF (10 ml) 溶液にトリエチルアミン(0.44 ml, 3.18 mmol)と4-クロ
 ロ-4-オキソ酪酸エチル (0.29 ml, 2.06 mmol)を氷冷下滴下し、室温で24時間攪
 拌した。反応液を減圧下濃縮した後、水 (10 ml) を加え、22時間加熱還流した。
 反応液を酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥
 した。減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (10 ml) に溶解し、2N水酸化ナト
 10 リウム水溶液 (3.74 ml, 7.48 mmol) を添加し、2時間攪拌した。反応液を水で
 希釈した後、ジエチルエーテルで洗浄した。抽出液を6N塩酸水溶液で酸性にした
 後、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下
 濃縮した。残渣をエタノールに溶解した後、活性炭を加え、10分間攪拌した。不
 溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し、3-(3-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメト
 15 キシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テ
 トラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-
 5-イル)プロピオン酸 (0.66 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.65 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.89 (2H, d, J = 7.2
 Hz), 3.12-3.27 (4H, m), 3.34-3.43 (2H, m), 3.58-3.67 (4H, m), 3.89 (3H,
 20 s), 4.39-4.52 (2H, m), 6.19 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.96-7.40
 (5H, m)。

実施例 6 1

2-(3-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-

ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)酢酸

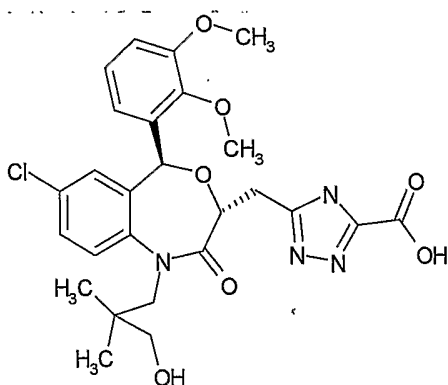


実施例60と同様にして表題化合物を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.04 (3H, s), 3.17-3.44 (4H, m), 3.60-3.67 (4H, m), 3.88 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.43-4.50 (2H, m), 6.18 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 6.96-7.41 (4H, m)。

実施例62

- 10 3-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸



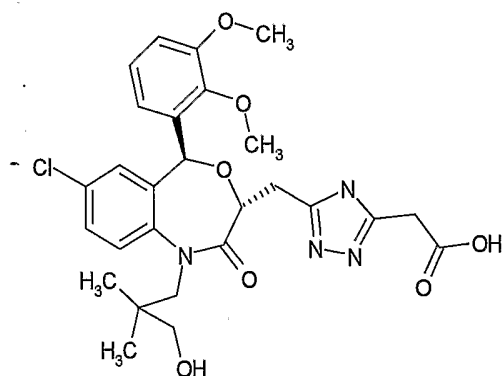
- 15 実施例16-(2)で得られた酢酸 3-[(3R, 5S)-3-(2-アミノ-2-チオキソエチル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-1(5H)-イル]-2,2-ジメチルプロピル (2 g) のアセトン (20 ml) 溶液にヨードメタン (0.2 ml) を加え一晩攪拌した。減圧濃縮した後、ブタノール (20 ml) とヒドラジノ(オキソ)酢酸エチル (0.317 g) を加え2時間還流した。減圧濃

縮した残渣にエタノール (20ml) と1N水酸化ナトリウム水溶液 (4 ml) を加え一夜攪拌した。反応溶液を1N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し表題化合物 (0.32 g) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.76 (3H, s), 0.86 (3H, s), 3.05-3.22 (3H, m), 3.51 (3H, s), 3.67 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.83 (3H, s), 4.25-4.42 (2H, m), 4.56 (1H, s), 6.11 (1H, s), 6.35 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.78 (1H, s), 7.10-7.18 (2H, m), 7.55 (1H, dd, $J = 2.5, 8.9$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 8.9$ Hz)。

実施例 6 3

- 10 (3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)酢酸

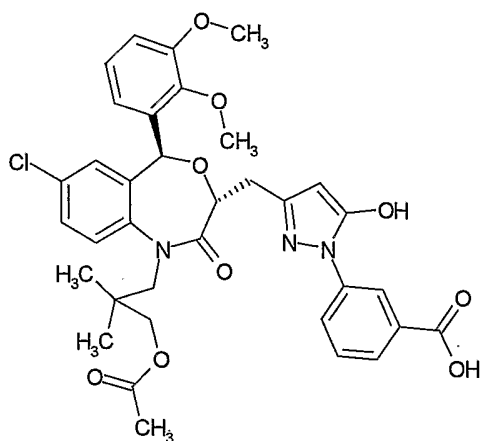


実施例62と同様にして表題化合物を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.75 (3H, s), 0.86 (3H, s), 3.04-3.19 (4H, m), 3.50 (3H, s), 3.65-3.72 (3H, m), 3.83 (3H, s), 4.28-4.40 (2H, m), 6.10 (1H, s), 6.34 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 2.3, 7.0$ Hz), 7.09-7.20 (1H, m), 7.55 (1H, dd, $J = 2.4, 8.9$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 8.9$ Hz)。

実施例 6 4

- 20 3-[3-((3R, 5S)-1-[3-(アセチルオキシ)-2, 2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸



実施例26-(1)で得られた4-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]}-3-オキソブタン酸エチル (2 g) のエタノール

5 (20 ml) 溶液に3-ヒドラジノ安息香酸 (0.567 g) を加え一晩還流した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し表題化合物(1.9 g) を得た。

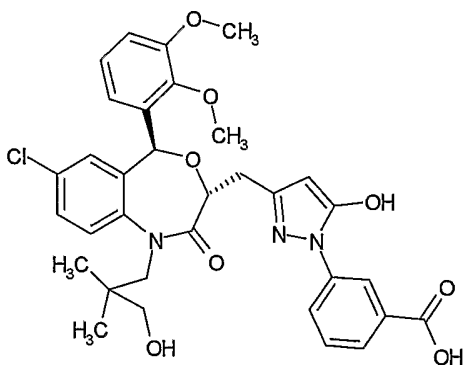
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.92 (6H, s), 1.99 (3H, s), 2.79-3.07 (2H, m), 3.52 (3H, s), 3.61-3.80 (3H, m), 3.85 (3H, s), 4.19 (1H, t, $J=6.5$ Hz), 4.36 (1H, d, $J=14.3$ Hz), 5.42 (1H, s), 6.13 (1H, s), 6.39 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.10-7.24 (3H, m), 7.48-7.59 (2H, m), 7.75 (2H, t, $J=9.0$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.28 (1H, s)。

10

実施例65

3-(3-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸

15

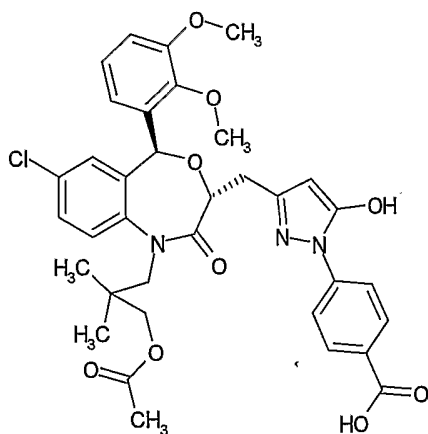


実施例64で得られた3-(3-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸 (0.9 g) のエタノール (4.5 ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (3.4 ml) を加え一晩攪拌した。反応溶液を1N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し表題化合物(0.586 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.78 (3H, s), 0.86 (3H, s), 2.78-3.24 (4H, m), 3.53 (3H, s), 3.69 (1H, d, $J=14.1$ Hz), 3.85 (3H, s), 4.18 (1H, t, $J=6.5$ Hz), 4.32 (1H, d, $J=14.1$ Hz), 4.56 (1H, t, $J=4.9$ Hz), 5.42 (1H, s), 6.12 (1H, s), 6.39 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.07-7.26 (3H, m), 7.47-7.60 (2H, m), 7.67-7.81 (2H, m), 7.95 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.29 (1H, s)。

実施例 6 6

4-[3-((3R, 5S)-1-[3-(アセチルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸



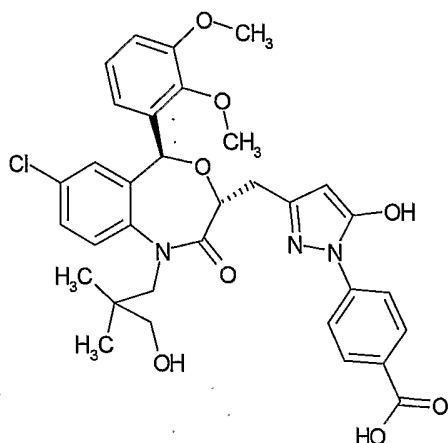
実施例64と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.92 (3H, s), 0.93 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.80-3.05 (2H, m), 3.52 (3H, s), 3.61-3.81 (3H, m), 3.85 (3H, s), 4.17 (1H, t, $J=6.4$ Hz), 4.36 (1H, d, $J=14.1$ Hz), 5.43 (1H, s), 6.13 (1H, s), 7.10-7.23 (3H, m), 7.54 (1H, dd, $J=2.2, 8.6$ Hz), 7.75 (d, $J=8.8$ Hz), 7.84

(2H, d, J =8.8Hz), 7.99 (d, J=8.6 Hz), 8.32 (1H, s)。

実施例 6 7

4-(3-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸

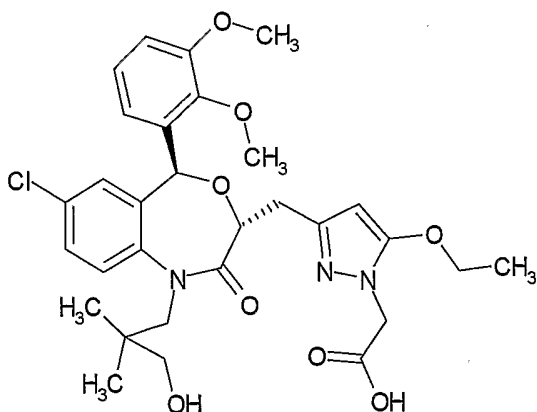


実施例65と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.78 (3H, s), 0.87 (3H, s), 2.80-3.25 (4H, m), 3.53 (3H, s), 3.69 (1H, d, J =14.1 Hz), 3.85 (3H, s), 4.16 (1H, t, J =6.5 Hz), 4.32 (1H, d, J=14.1 Hz), 4.56 (1H, t, J =4.8 Hz), 5.43 (1H, s), 6.12 (1H, s), 6.39 (1H, d, J =2.4 Hz), 7.09-7.24 (3H, m) 7.53 (1H, dd, J =2.4, 8.6 Hz), 7.72 (1H, d, J =8.8 Hz), 7.85 (2H, d, J =8.8 Hz), 7.94-8.04 (2H, m)。

実施例 6 8

15 (3-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-5-エトキシ-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸



(1) 実施例26-(1)で得られた4-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]-3-オキソブタン酸エチル (2 g) とヒドラジノ酢酸エチル塩酸塩 (0.577 g) のエタノール (20 ml) 溶液にピリジンを (0.3 ml) を加え、3時間還流した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し、第一流出画分より (3-{[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-5-エトキシ-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸エチル (0.62 g) を、第二流出画分より [3-({(3R, 5S)-1-[3-(アセトキシ)-2, 2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸エチル (1.2 g) を得た。

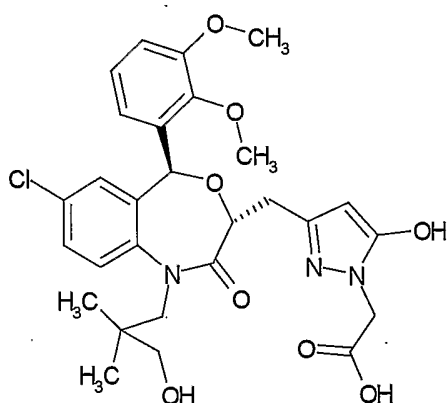
(2) 実施例68-(1)で得られた(3-{[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-5-エトキシ-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸エチル (0.45 g) のエタノール (4.5 ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (3.3 ml) を加え一夜攪拌した。反応溶液を1N塩酸で中和し、クロロホルムで抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し表題化合物(0.38 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.63 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.40 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 3.02 (1H, dd, $J=6.3, 14.8$ Hz), 3.11-3.26 (2H, m), 3.37 (1H, d, $J=14.3$

Hz), 3.57-3.70 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.05-4.23 (3H, m), 4.45 (1H, d, J =14.3 Hz), 4.63 (2H, s), 5.49 (1H, s), 6.17 (1H, s), 6.58 (1H, d, J =1.8 Hz), 6.98 (1H, dd, J =2.4, 7.1 Hz), 7.11-7.23 (2H, m), 7.25-7.39 (3H, m)。

実施例 69

- 5 (3-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸



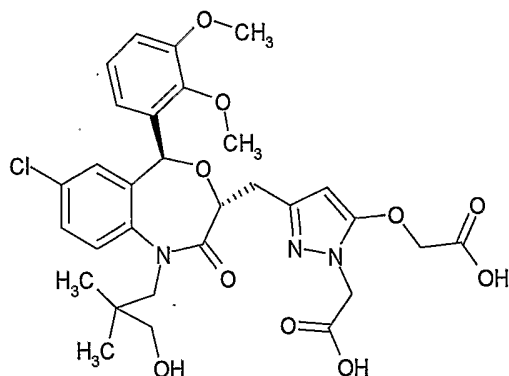
- 10 実施例68-(1)で得られた[3-({(3R, 5S)-1-[3-(アセチルオキシ)-2, 2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル}メチル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸エチル 0.1 gのエタノール (1 ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 0.5 mlを加え一晩攪拌した。反応溶液を1N塩酸で中和し、クロロホルム-メタノールで抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減
15 圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し表題化合物 (0.042 g) を得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.64 (3H, s), 1.03 (3H, s), 2.84-3.05 (2H, m), 3.11-3.23 (2H, m), 3.32-3.44 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.26 (1H, t, J =6.5 Hz), 4.34-4.49 (2H, m), 4.53-4.63 (1H, m), 6.16 (1H, s), 6.62 (1H, d, J =2.0 Hz), 6.96-7.04 (1H, m), 7.08-7.25 (3H, m), 7.30-7.43 (3H, m)。
20

実施例 70

[5-(カルボキシメトキシ)-3-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-

1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸

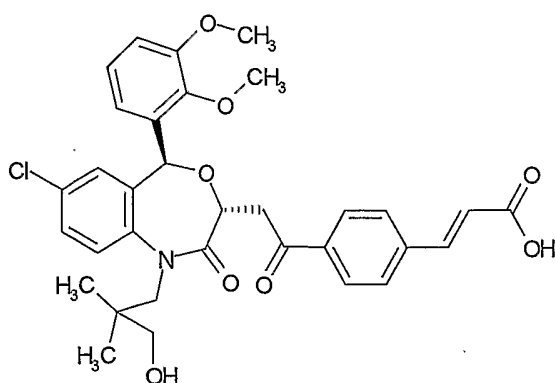


実施例68-(1)で得られた[3-((3R,5S)-1-[3-(アセトキシ)-2,2-ジメチルプロ
 5 ピル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-
 4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル]
 酢酸エチル (0.5 g) のアセトニトリル (5 ml) 溶液にブromo酢酸メチル (0.459
 g) と炭酸カリウム (0.441 g) を加え一夜攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希
 10 釈し、水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。
 これにエタノール (5 ml) と1N水酸化ナトリウム水溶液 (2.78 ml) を加え一晚
 攪拌した。反応溶液を1N塩酸で中和し、クロロホルムで抽出した。これを飽和食
 塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲ
 ルカラムクロマトで精製し表題化合物 (0.116 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.76 (3H, s), 0.85 (3H, s), 2.83 (2H, m), 3.12
 15 (2H, m), 3.51 (3H, s), 3.65 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.01 (1H, m), 4.32
 (1H, d, J =14.1 Hz), 4.58 (2H, s), 4.66 (2H, s), 5.47 (1H, s), 6.09 (1H,
 s), 6.35 (1H, d, J =2.4 Hz), 7.12 (3H, m), 7.51 (1H, dd, J =2.5, 8.8 Hz),
 7.67 (1H, d, J =8.8 Hz)。

実施例71

20 (2E)-3-(4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ
 2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピ
 ン-3-イル]アセチル}フェニル)アクリル酸



- (1) (2E)-4-(ブロモフェニル)-4-オキソ-2-ブテン酸 (24.5 g) のTHF (200 ml)、DMF (3滴) の混合溶液にオキサリルクロリド (10 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル (120 ml) に溶解した。
- 5 得られた溶液を氷冷下、3-({4-クロロ-2-[(S)-(2,3-ジメトキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル]フェニル}アミノ)-2,2-ジメチル-1-プロパノール (24.5 g) の酢酸エチル (300 ml) 溶液および1N水酸化ナトリウム水溶液 (130 ml) の混合溶媒に滴下し、0℃で1時間攪拌した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をエタノール (240 ml) に溶解し、DBU (11 ml) を加えて1昼夜室温にて攪拌した。反応液に水 (60 ml) を徐々に加え1時間攪拌した後、析出した結晶を濾取し、エタノール/水=2/1の混合溶液で洗浄して(3R,5S)-3-[2-(4-ブロモフェニル)-2-オキソエチル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-1,5-ジヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-2(3H)-
- 10 オン (24.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.05 (3H, s), 3.14 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.32 (1H, dd, $J = 4.5$ Hz, 17.4 Hz), 3.42 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.62 (3H, s), 3.64 (1H, m), 3.81 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.48 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.61 (1H, q, $J = 4.2$ Hz), 6.19 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.99 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 7.5 Hz), 7.15 (2H, m), 7.41 (2H, m), 7.61 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

20

(2) 実施例71-(1)で得られた(3R,5S)-3-[2-(4-ブロモフェニル)-2-オキソエチル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロ

ロピル)-1,5-ジヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-2(3H)-オン (6.0 g) のDMF (60 ml) 溶液に酢酸パラジウム (338 mg)、トリフェニルフォスフィン (788 mg)、アクリル酸エチル (2.2 ml)、トリエチルアミン (3.3 ml) を加え、窒素雰囲気下、100°Cで20時間加熱した。反応液に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。

5 抽出液を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し、(2E)-3-(4-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}フェニル)アクリル酸エチル (3.1 g) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.35 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.14 (1H, m), 3.36 (1H, m), 3.43 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.64 (1H, m), 3.81 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.48 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.61 (1H, q, $J = 3.6$ Hz), 6.20 (1H, s), 6.53 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 6.64 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.16 (2H, m), 7.41 (2H, m), 7.60 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 7.98 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

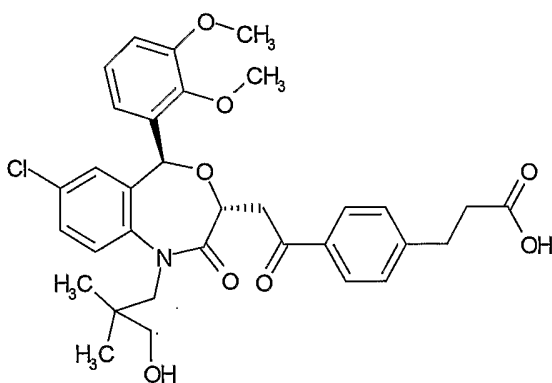
15 (3) 実施例71-(2)で得られた(2E)-3-(4-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}フェニル)アクリル酸エチル (3.1 g) のTHF (100 ml) およびエタノール (100 ml) の混合溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml) を加え、室温にて10時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を水に溶解しエーテルにて洗浄した。水層に1N塩酸を加えて酸性化後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮することにより(2E)-3-(4-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}フェニル)アクリル酸 (1.1 g) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 1.05 (3H, s), 3.15 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.36 (1H, dd, $J = 3.9$ Hz, 17.1 Hz), 3.43 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.62 (3H, s), 3.66 (1H, m), 3.82 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.48 (1H,

d, $J = 14.4$ Hz), 4.62 (1H, q, $J = 3.9$ Hz), 6.19 (1H, s), 6.52 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.63 (1H, s), 6.98 (1H, m), 7.15 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.62 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.99 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

実施例 7 2

- 5 3-(4-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}フェニル)プロピオン酸



- (1) 実施例 71-(2) で得られた (2E)-3-(4-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}フェニル)アクリル酸エチル (6.2 g) の THF (100 ml) およびエタノール (50 ml) の混合溶液にラネーニッケルを加え、水素雰囲気下室温で一昼夜攪拌した。触媒をセライトにて濾去して、減圧下濃縮することにより 3-(4-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}フェニル)プロピオン酸エチル (6.6 g) を粗結晶として得た。この物はこれ以上精製することなく次の工程に用いた。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.24 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.63 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.00 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.13 (1H, m), 3.33 (1H, m), 3.42 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 3.62 (3H, s), 3.75 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.21 (1H, m), 4.48 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 4.62 (1H, q, $J = 4.2$ Hz), 6.19 (1H, s), 6.63 (1H, m), 6.98 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 7.18 (2H, m), 7.29

(2H, d, J = 8.0 Hz), 7.40 (2H, m), 7.90 (2H, d, J = 8.0 Hz)。

(2) 実施例72-(1)で得られた 3-(4-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}フェニル)プロピオン酸エチル

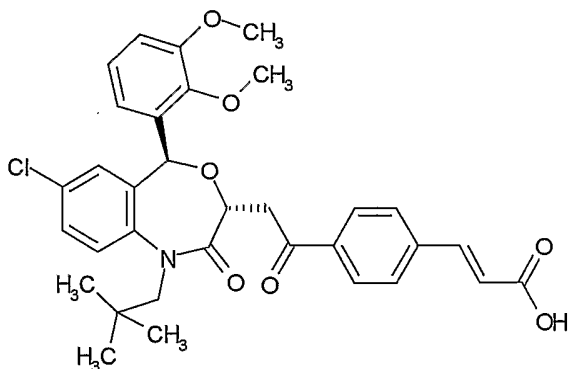
5 (3.5 g) のTHF (50 ml) およびエタノール (50 ml) の混合溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を水に溶解しエーテルにて洗浄した。水層を1N塩酸にて酸性化後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮して3-(4-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-

10 2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}フェニル)プロピオン酸 (2.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.70 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.15 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.33 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 17.4 Hz), 3.42 (1H, d, J = 17.4 Hz), 3.62 (3H, s), 3.66 (1H, m), 15 3.82 (1H, t, J = 8.7 Hz), 3.89 (3H, s), 4.48 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.62 (1H, q, J = 4.2 Hz), 6.19 (1H, s), 6.63 (1H, m), 6.99 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.18 (2H, d, J = 5.1 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.40 (2H, m), 7.91 (2H, d, J = 8.1 Hz)。

実施例73

20 (2E)-3-(4-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}フェニル)アクリル酸

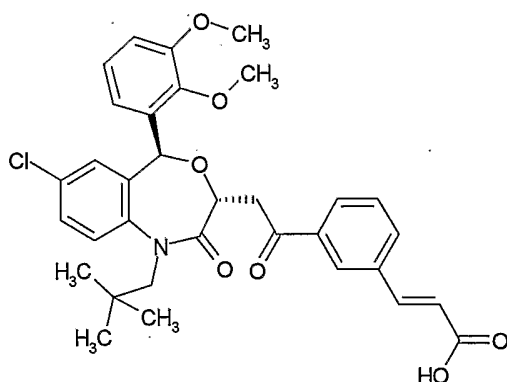


実施例71と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.95 (9H, s), 3.31 (1H, dd, J = 17.1, 4.8 Hz), 3.41 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.63 (3H, s), 3.80 (1H, t, J = 9.0 Hz), 3.90 (3H, s), 4.51 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.67 (1H, dd, J = 8.4, 4.8 Hz), 6.31 (1H, s), 6.52 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.63 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.16 (2H, d, J = 4.5 Hz), 7.37 (2H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.76 (1H, d, J = 16.2 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.1 Hz)。

実施例 7 4

(2E)-3-(3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}フェニル)アクリル酸

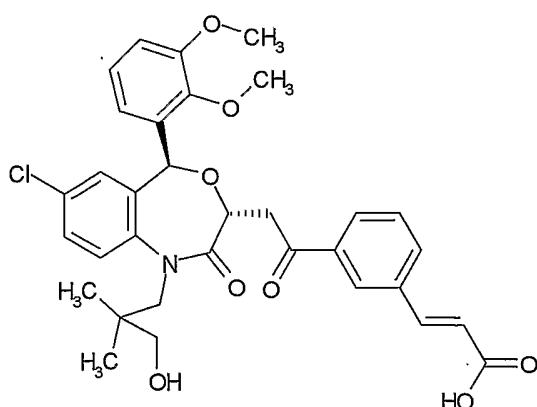


実施例71と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (9H, s), 3.37 (1H, m), 3.42 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.64 (3H, s), 3.82 (1H, t, J = 8.1 Hz), 3.89 (3H, s), 4.52 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.67 (1H, dd, J = 7.8, 4.5 Hz), 6.32 (1H, s), 6.50 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.64 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.13 (2H, m), 7.36 (2H, m), 7.49 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.72 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.79 (1H, d, J = 16.2 Hz), 8.01 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.17 (1H, s)。

20 実施例 7 5

(2E)-3-(3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}フェニル)アクリル酸

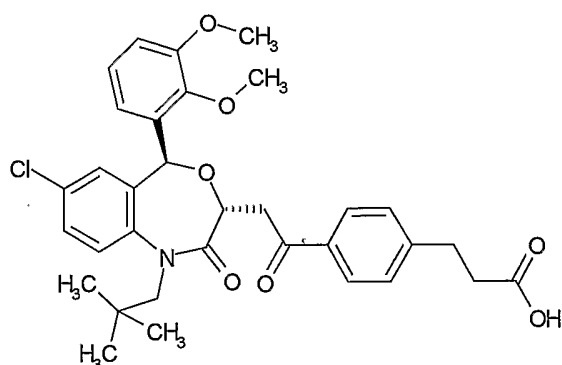


実施例71と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 1.05 (3H, s), 3.16 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.39 (1H, m), 3.44 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.63 (3H, s), 3.66 (1H, m),
 5 3.82 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.49 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.64 (1H, q, $J = 4.5$ Hz), 6.20 (1H, s), 6.52 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.65 (1H, s), 7.00 (1H, m), 7.19 (2H, m), 7.42 (2H, m), 7.51 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.76 (1H, m), 7.79 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.14 (1H, s)。

実施例76

10 3-(4-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}フェニル)プロピオン酸



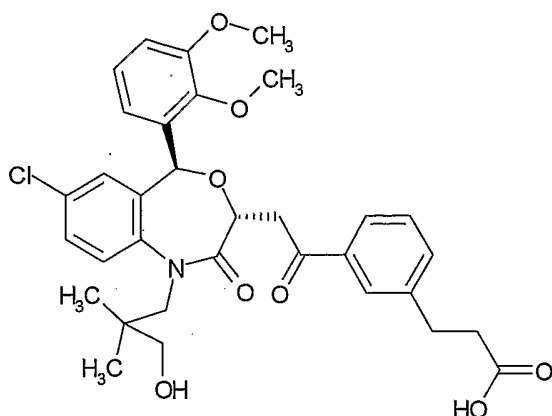
実施例72と同様にして表題化合物を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (9H, s), 2.67 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.99 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.31 (1H, dd, $J = 17.4$ Hz, 4.5 Hz), 3.40 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 3.81 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.50 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.65 (1H, q,

J = 4.8 Hz), 6.31 (1H, s), 6.63 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.15 (2H, m),
7.28 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.37 (2H, m), 7.92 (2H, d, J = 8.1 Hz)。

実施例 7 7

3-(3-{(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}フェニル)プロピオン酸

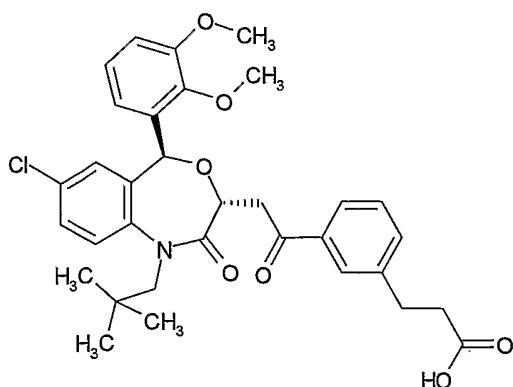


実施例72と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 1.03 (3H, s), 2.65 (2H, t, J = 7.5 Hz),
2.98 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.19 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.37 (1H, dd, J =
4.2 Hz, 16.8 Hz), 3.44 (1H, d, J = 17.4 Hz), 3.62 (3H, s), 3.66 (1H, m),
3.86 (1H, t, J = 9.6 Hz), 3.88 (3H, s), 4.47 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.63
(1H, q, J = 4.5 Hz), 6.19 (1H, s), 6.64 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.18 (2H,
m), 7.41 (4H, m), 7.78 (2H, m)。

実施例 7 8

3-(3-{(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}フェニル)プロピオン酸

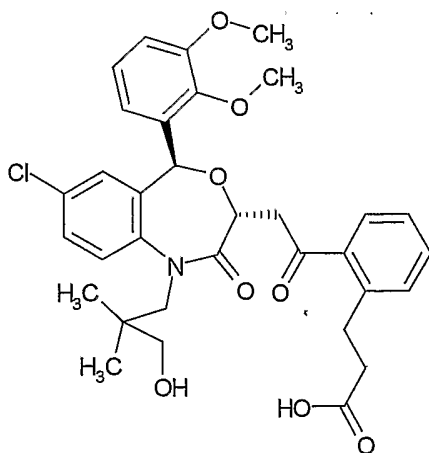


実施例72と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (9H, s), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.98 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.34 (1H, dd, $J = 17.1$ Hz, 4.8 Hz), 3.40 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.63 (3H, s), 3.65 (1H, m), 3.78 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.88 (3H, s), 4.52 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.65 (1H, q, $J = 3.9$ Hz), 6.31 (1H, s), 6.63 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.38 (4H, m), 7.83 (2H, m)。

実施例79

3-(2-{(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル}アセチル}フェニル)プロピオン酸



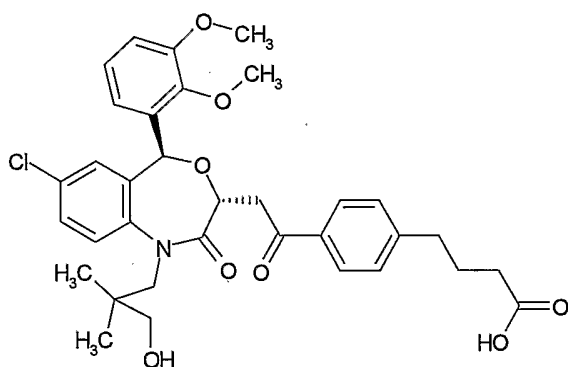
実施例72と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.66 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.20 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.31 (1H, dd, $J = 4.5$ Hz, 17.7 Hz), 3.45 (1H, d, $J = 17.4$ Hz), 3.61 (3H, s), 3.63 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.87 (3H,

s), 4.47 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.63 (1H, q, J = 4.2 Hz), 6.18 (1H, s), 6.65 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.18 (2H, m), 7.29 (2H, m), 7.38 (3H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.1 Hz)。

実施例 80

5 4-(4-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}フェニル)ブタン酸

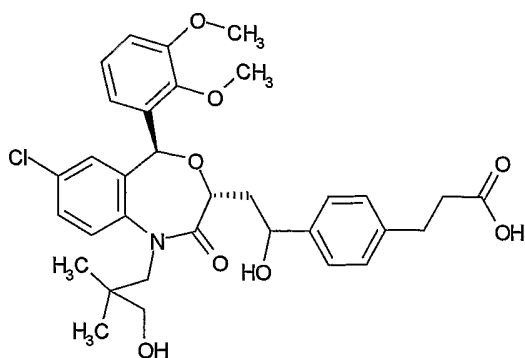


実施例72と同様にして表題化合物を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.96 (2H, m), 2.35 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.71 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.16 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.34 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 17.4 Hz), 3.42 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.61 (3H, s), 3.63 (1H, m), 3.81 (1H, t, J = 8.7 Hz), 3.88 (3H, s), 4.48 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.62 (1H, q, J = 3.9 Hz), 6.18 (1H, s), 6.62 (1H, m), 6.97
15 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.29 (2H, m), 7.39 (2H, m), 7.89 (2H, d, J = 8.1 Hz)。

実施例 81

20 3-(4-{2-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]-1-ヒドロキシエチル}フェニル)プロピオン酸



(1) 実施例72-(1)で得られた3-(4-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピ-3-イル]アセチル}フェニル)プロピオン酸エチル
 5 (3.0 g) のTHF (50ml) 、ピリジン (0.8 ml) の混合溶液にアセチルクロリド (0.4 ml) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を希塩酸、飽和NaHCO₃水溶液、水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより3-(4-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピ-3-イル]アセチル}フェニル)プロ
 10 ピオン酸エチル (2.7 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.04 (3H, s), 2.62 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.30 (1H, dd, J = 4.8, 17.4 Hz), 3.60 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.76 (2H, m),
 15 3.89 (3H, s), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.56 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.62 (1H, q, J = 4.8 Hz), 6.28 (1H, s), 6.65 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.16 (2H, m), 7.26 (2H, m), 7.36 (2H, m), 7.89 (2H, d, J = 8.4 Hz)。

(2) 実施例81-(1)で得られた3-(4-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒ
 20 ドロ-4, 1-ベンズオキサゼピ-3-イル]アセチル}フェニル)プロピオン酸エチル (0.2 g) のTHF (5 ml) 溶液にNaBH₄ (40 mg) 、メタノール (2 ml) を順に加え室温で30分間攪拌した。反応液に1N HCl水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を希塩酸、水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をTHF (5 ml) 、エタノール (5 ml) に溶解させ

た後、2N NaOH水溶液 (2.5 ml) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に希塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮することにより3-(4-{2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-

5 1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]-1-ヒドロキシエチル}フェニル)プロピオン酸 (83 mg) を粉末として得た。

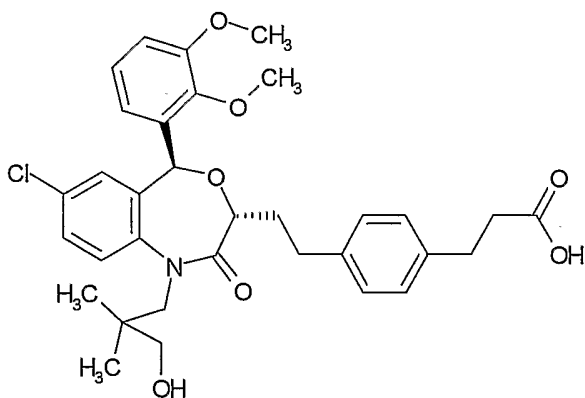
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.27 (2H, m), 2.64 (2H, m), 2.93 (2H, m), 3.16 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.37 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.61 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.14 (1H, m), 4.47 (1H, d, $J =$

10 14.1 Hz), 4.83 (1H, m), 6.18 (1H, s), 6.64 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.1-7.4 (8H, m)。

実施例 8.2

3-(4-{2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル}フェニル)プロピオン酸

15



実施例81-(1)で得られた3-(4-{[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}フェニル)プロピオン酸エチル (1.2

20 g) のジクロロメタン (30 ml) およびピリジン (0.5 ml) の混合溶液に塩化チオニル (0.2 ml) を加えて室温にて1時間攪拌した。反応液に希塩酸を加えた後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を希塩酸、飽和 NaHCO_3 水溶液、水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸 (10

ml) に溶解し、亜鉛粉末 (2.5 g) を加えて室温にて2時間攪拌した。反応混合物をセライトにてろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣に飽和NaHCO₃水溶液を加えて酢酸エチルにて抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製した。

5 得られた油状物をTHF (10 ml) およびエタノール (10 ml) に溶解し、2N NaOH水溶液 (5.0 ml) を加えて室温にて2時間攪拌した。反応液に希塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより3-(4-{2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラ

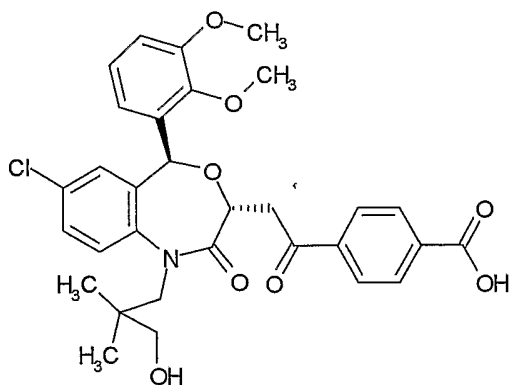
10 ヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル}フェニル)プロピオン酸 (115 mg) を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.19 (2H, m), 2.63 (2H, m), 2.90 (2H, m), 3.15 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.37 (1H, d, J' = 14.1 Hz), 3.62 (4H, m), 3.63 (3H, s), 3.81 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.45 (1H, d, J = 14.1 Hz), 6.18 (1H, s), 6.64 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.1-7.4 (8H, m)。

15

実施例 8 3

4-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}安息香酸



20

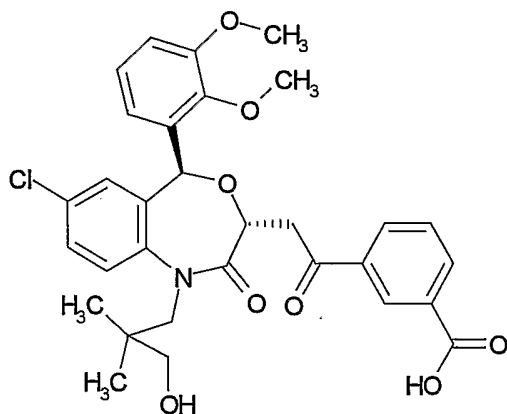
実施例71-(1) で得られた (3R, 5S)-3-[2-(4-ブロモフェニル)-2-オキソエチル]-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-1, 5-ジヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-2-(3H)-オン (6.0 g) のDMF (60

ml)、メタノール(30 ml)の混合溶液に酢酸パラジウム(655 mg)、1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン(1.6 g)、トリエチルアミン(4.0 ml)を加え、一酸化炭素雰囲気下、60°Cで20時間加熱した。反応液に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し、得られた油状物をTHF(100 ml)およびエタノール(100 ml)の混合溶液に溶解した。2N NaOH水溶液(25 ml)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に希塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮することにより、4-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}安息香酸(1.7 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.66 (3H, s), 1.05 (3H, s), 3.16 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.39 (1H, dd, J = 3.9 Hz, 17.7 Hz), 3.43 (1H, d, J = 13.8 Hz), 3.62 (3H, s), 3.65 (1H, m), 3.85 (1H, t, J = 7.8 Hz), 3.89 (3H, s), 4.49 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.63 (1H, q, J = 4.5 Hz), 6.19 (1H, s), 6.63 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.16 (2H, m), 7.41 (2H, m), 7.04 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.17 (2H, d, J = 8.4 Hz)。

実施例84

3-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}安息香酸

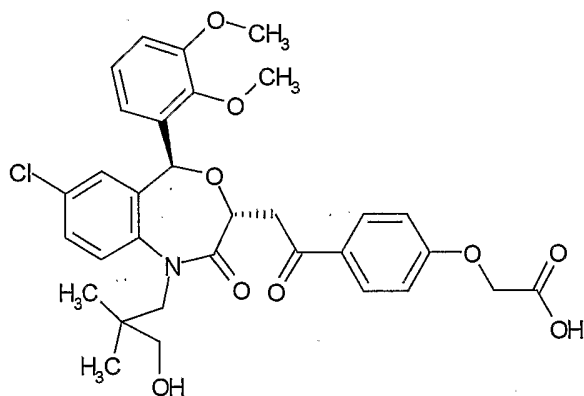


実施例83と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 1.06 (3H, s), 3.17 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.42 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.67 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.93 (1H, m), 4.50 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 4.66 (1H, q, $J = 4.5$ Hz), 6.21 (1H, s), 6.65 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.19 (2H, m), 7.42 (2H, m), 7.59 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 8.20 (1H, m), 8.30 (1H, m), 8.71 (1H, m)。

実施例 85

(4-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}フェノキシ)酢酸



(1) 出発原料に(2E)-4-(アセトキシフェニル)-4-オキソ-2-ブテン酸を用いて実施例71-(1)と同様の方法で(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-3-[2-(4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル]-1,5-ジヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-2(3H)-オンを合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 1.05 (3H, s), 3.17 (1H, m), 3.28 (1H, dd, $J = 4.5$ Hz, 16.8 Hz), 3.43 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.61 (3H, s), 3.65 (1H, m), 3.79 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.47 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.62 (1H, m), 6.18 (1H, s), 6.62 (1H, m), 6.84 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.97 (1H, t, $J = 4.5$ Hz), 7.17 (2H, m), 7.39 (2H, m), 7.87 (2H, d, $J = 8.7$ Hz)。

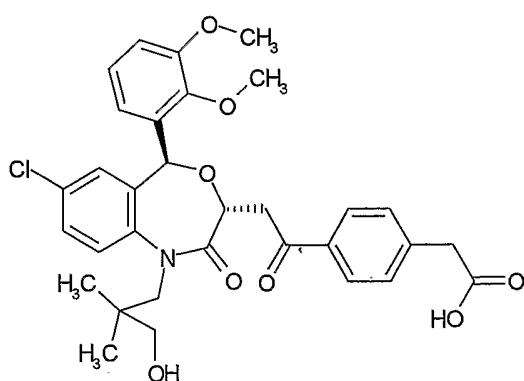
(2) 実施例85-(1)で得られた(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-3-[2-(4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル]-1,5-ジヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-2(3H)-オン (1.0 g) の DMF (20 ml) 溶液に K_2CO_3 (0.5 g)、ブromo酢酸エチル (0.22 ml) を加えて室

温で2時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をTHF (10 ml)、エタノール (10 ml) の混合溶液に溶解させた後、2N NaOH水溶液 (5 ml) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に希塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮することにより、(4-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}フェノキシ)酢酸 (0.82 g) を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.04 (3H, s), 3.20 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.31 (1H, dd, $J = 3.9$ Hz, 17.1 Hz), 3.42 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.62 (3H, s), 3.66 (1H, m), 3.81 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.46 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 4.61 (1H, m), 4.71 (2H, s), 6.17 (1H, s), 6.63 (1H, m), 6.94 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.00 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.95 (2H, d, $J = 9.0$ Hz)。

実施例 86

(4-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}フェニル)酢酸



(1) 出発原料に(2E)-4-[4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)フェニル]-4-オキソ-2-ブテン酸を用いて実施例71-(1)と同様の方法で(4-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}フェニル)酢酸

酸エチルを合成した。

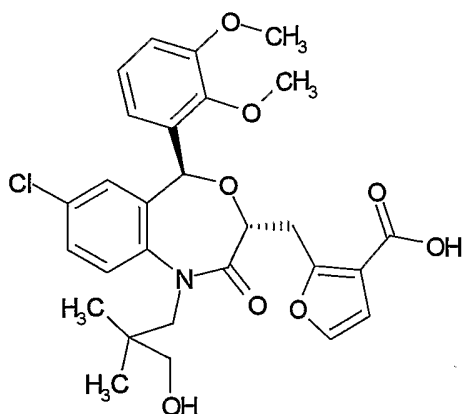
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz),
3.14 (1H, m), 3.35 (1H, m), 3.43 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.65 (3H, s),
3.65 (3H, m), 3.81 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.15 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.49
5 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.63 (1H, m), 6.20 (1H, s), 6.64 (1H, m), 6.99 (1H,
m), 7.18 (2H, m), 7.40 (4H, m), 7.90 (2H, m)。

(2) 実施例86-(1)で得られた(4-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェ
ニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒド
ロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}フェニル)酢酸エチル (7.1 g) の
10 THF (50 ml) およびエタノール (100 ml) の混合溶液に2N NaOH水溶液 (30 ml)
を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に希塩酸を加えて酸性にした後、酢酸
エチルにて抽出した。有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮す
ることにより、(4-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒ
ドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズ
15 オキサゼピン-3-イル]アセチル}フェニル)酢酸 (4.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.04 (3H, s), 3.16 (1H, d, $J = 11.7$
Hz), 3.34 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, 17.4 Hz), 3.42 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.62
(3H, s), 3.65 (1H, m), 3.69 (2H, s), 3.81 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.47
(1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.62 (1H, m), 6.18 (1H, s), 6.64 (1H, m), 6.99 (1H,
20 m), 7.17 (2H, m), 7.45 (4H, m), 7.89 (2H, m)。

実施例 87

2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメ
チルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イ
ル]メチル}-3-フランカルボン酸



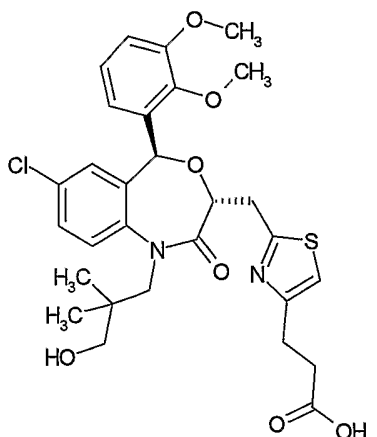
4-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメ
トキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-
イル]-3-オキソブタン酸エチル (1.2 g) をトルエン (5 ml) に溶解し、DBU
5 (0.3 ml) を加えた。さらに、氷冷下で40%クロロアセトアルデヒド水溶液 (0.4
ml) を加えた後、室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、トルエンにて抽
出した。得られた有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をトルエン (20 ml)
に溶解し、触媒量のパラトルエンスルホン酸を加えて、100°Cで2時間加熱した。
反応液を濃縮した後、シリカゲルカラムにて精製した。得られた残渣をTHF (5
10 ml) およびメタノール (20 ml) の混合溶液に溶解し、2N NaOH水溶液 (5 ml) を
加えて室温にて1昼夜攪拌した。反応液に希塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エ
チルにて抽出した。有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮する
ことにより、2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロ
キシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキ
15 サゼピン-3-イル]メチル}-3-フランカルボン酸 (26 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.06 (3H, s), 3.16 (1H, d, $J = 11.7$
Hz), 3.40 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 3.57 (3H, m), 3.60 (3H, s), 3.87 (3H, s),
4.29 (1H, m), 4.50 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 6.17 (1H, s), 6.53 (1H, s),
6.70 (1H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.12
20 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.31 (3H, m)。

実施例 88

3-(2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-
ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-

3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-4-イル)プロピオン酸



(1) 実施例19-(1)と同様にして得られた(2E)-3-(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-4-イル)アクリル酸エチル (0.47 g, 0.72 mmol) の THF (5 ml) 溶液に窒素雰囲気下で10%Pd炭素 (47 mg) を加えた後、水素を導入した。室温で48時間、40°C で12時間攪拌した。セライトを用いて触媒をろ去し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル (73:27 - 65:35)] で精製することにより 3-(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-4-イル)プロピオン酸エチル (0.38 g, 0.58 mmol, 81%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (3H, s), 1.03 (3H, s), 1.21 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.03 (3H, s), 2.67 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.45 (1H, dd, J = 7.2, 15.0 Hz), 3.54 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.56 (1H, dd, J = 5.7, 15.0 Hz), 3.62 (3H, s), 3.73 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.85 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.89 (3H, s), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.29 (1H, dd, J = 5.7, 7.2 Hz), 4.56 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.31 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.82 (1H, s), 6.98 (1H, dd, J = 2.4, 7.2 Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 7.28 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz)。

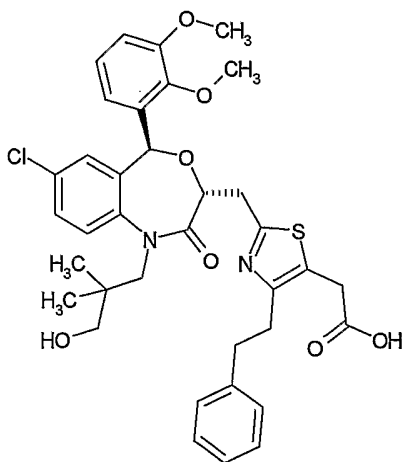
(2) 実施例 88-(1)で得られた3-(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチ

ルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラ
 ヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-4-イル)プロ
 ピオン酸エチル (0.35 g, 0.53 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.0 ml)
 およびエタノール (10 ml) の混合物を室温で2時間攪拌した。これを1N 塩酸
 5 (3.5 ml) で酸性化後、酢酸エチル (80 ml) を加えた。有機層を飽和食塩水で洗
 浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮することにより3-(2-{(3R,5S)-
 7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピ
 ル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-
 1,3-チアゾール-4-イル)プロピオン酸 (0.3 g, 0.51 mmol, 96%) を無色非結晶
 10 性粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.65 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.69–2.80 (2H, m), 3.02
 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.16 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.41 (1H, d, J = 14.7
 Hz), 3.48 (1H, dd, J = 6.6, 15.3 Hz), 3.59–3.70 (2H, m), 3.62 (3H, s),
 3.90 (3H, s), 4.33 (1H, t, J = 6.6 Hz), 4.47 (1H, d, J = 14.7 Hz), 6.21
 15 (1H, s), 6.59 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.89 (1H, s), 7.00 (1H, dd, J = 2.4,
 7.8 Hz), 7.10–7.22 (2H, m), 7.38–8.01 (2H, m)。

実施例 89 :

[2-{(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメ
 チルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イ
 20 ル]メチル}-4-(2-フェニルエチル)-1,3-チアゾール-5-イル]酢酸

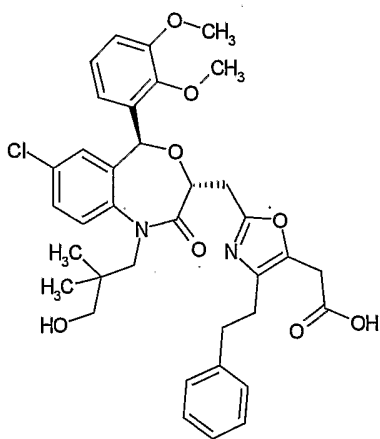


実施例1と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.81– 2.92 (4H, m), 3.17 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 3.36 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.40– 3.70 (3H, m), 3.46 (2H, s), 3.61 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.87 (3H, s), 4.34 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.47 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.20 (1H, s), 6.58 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.90– 7.06 (3H, m), 7.09– 7.38 (7H, m)。

実施例 90

[2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-4-(2-フェニルエチル)-1, 3-オキサゾール-5-イル]酢酸



10

実施例27と同様にして表題化合物を得た。

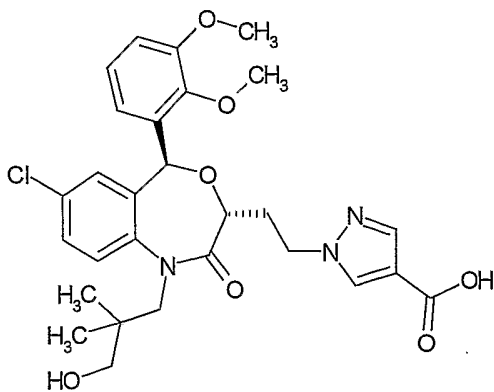
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.68 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.87 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.16 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.20– 3.42 (3H, m), 3.36 (2H, s), 3.61 (3H, s), 3.62 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.87 (3H, s), 4.40– 4.51 (2H, m), 6.18 (1H, s), 6.59 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 1.8, 8.1$ Hz), 7.02– 7.29 (8H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 2.1, 8.4$ Hz)。

15

実施例 91

1-{2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

20

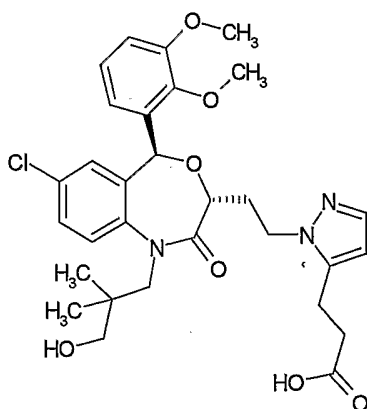


実施例50と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.29– 2.50 (2H, m), 3.15
 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 3.36 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 3.607 (1H, d, $J = 12.3$
 5 Hz), 3.61 (3H, s), 3.78 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.25– 4.43
 (2H, m), 4.45 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 6.15 (1H, s), 6.61 (1H, d, $J = 2.4$
 Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 2.4, 7.2$ Hz), 7.15– 7.26 (2H, m), 7.28 (1H, d, J
 = 8.4 Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz), 7.85 (1H, s), 7.88 (1H, s)。

実施例 9 2

10 3-(1-{2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-
 2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピ
 ン-3-イル]エチル}-1H-ピラゾール-5-イル)プロピオン酸

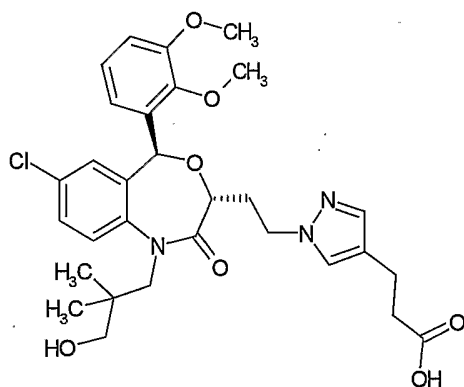


15 実施例50で得られた1-{2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-
 (3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベ
 ンズオキサゼピン-3-イル]エチル}-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用い
 て実施例88と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.63 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.20–2.43 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.87–2.98 (2H, m), 3.15 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 3.35 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.605 (3H, s), 3.613 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 3.88 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.20–4.30 (2H, m), 4.41 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 5.97 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.13 (1H, s), 6.61 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 2.1, 7.8$ Hz), 7.17–7.40 (5H, m)。

実施例 9 3

3-(1-(2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)プロピオン酸

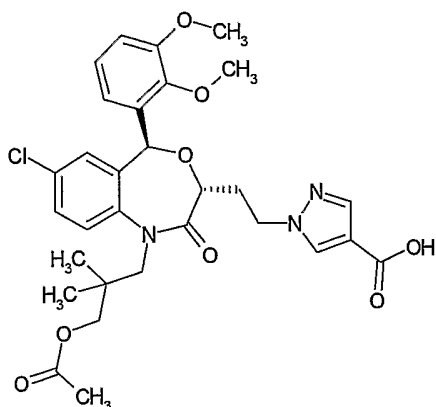


実施例92と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.63 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.23–2.40 (2H, m), 2.50 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.71 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.15 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.35 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.607 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.61 (3H, s), 3.72 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.90 (3H, s), 4.18–4.37 (2H, m), 4.42 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.14 (1H, s), 6.61 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.96–7.03 (1H, m), 7.15–7.30 (5H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz)。

実施例 9 4

1-(2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

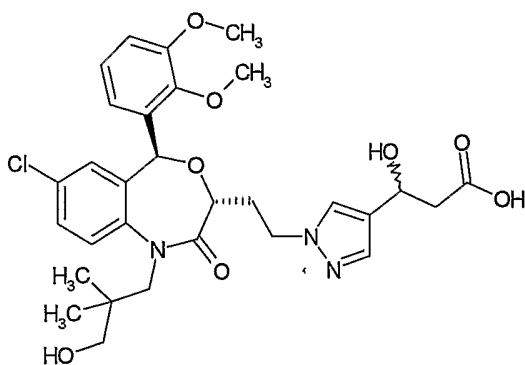


実施例14と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.30–2.50 (2H, m), 3.52 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.62 (3H, s), 3.72 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.77 (1H, dd, $J = 5.4, 7.2$ Hz), 3.86 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.90 (3H, s), 4.25–4.43 (2H, m), 4.56 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 6.26 (1H, s), 6.64 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.97–7.05 (1H, m), 7.17–7.25 (2H, m), 7.26 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 2.7, 9.0$ Hz), 7.86 (1H, s), 7.90 (1H, s)。

実施例95

3-(1-{2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル}-1H-ピラゾール-4-イル)-3-ヒドロキシプロピオン酸



実施例18と同様にして表題化合物を得た。

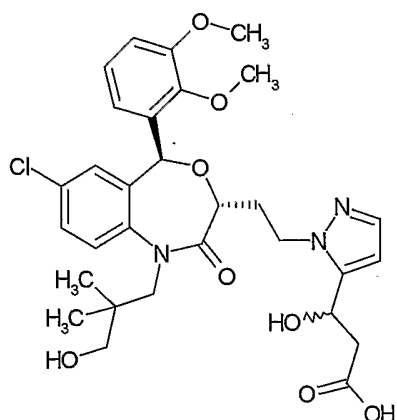
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.63 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.28–2.40 (2H, m), 2.63–2.80 (2H, m), 3.15 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.35 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.55–3.62 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.76–3.82 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.19–4.44 (3H, m), 5.00–5.09 (1H, m), 6.13 (1H, s), 6.62 (1H, d, $J =$

2.1 Hz), 6.98– 7.02 (1H, m), 7.19– 7.22 (6H, m)。

実施例 9 6

3-(1-{2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-
2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピ
ン-3-イル]エチル}-1H-ピラゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロピオン酸

5

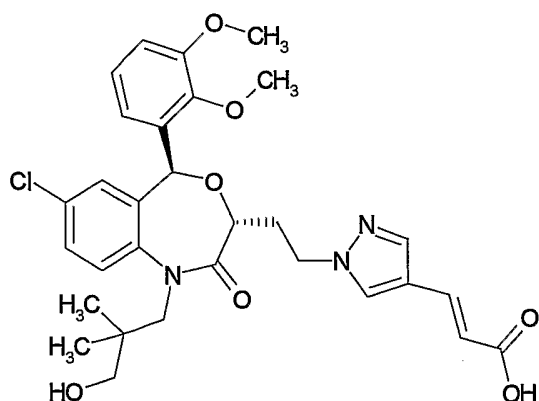


実施例18と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.62 (3/2H, s), 0.63 (3/2H, s), 1.02 (3/2H, s), 1.03
(3/2H, s), 2.20– 2.40 (1H, m), 2.21– 2.43 (1H, m), 2.79– 3.03 (2H, m),
10 3.148 (1/2H, d, J = 12.0 Hz), 3.158 (1/2H, d, J = 12.0 Hz), 3.31 (1/2H,
d, J = 14.1 Hz), 3.35 (1/2H, d, J = 14.1 Hz), 3.50– 3.63 (1H, m), 3.59
(3/2H, s), 3.60 (3/2H, s), 3.88 (3H, s), 3.91– 4.03 (1H, m), 4.20– 4.51
(3H, m), 5.18– 5.28 (1H, m), 6.09 (1/2H, s), 6.11 (1/2H, s), 6.139 (1/2H,
s), 6.144 (1/sH, s), 6.61 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.96– 7.01 (1H, m),
15 7.15– 7.40 (5H, m)。

実施例 9 7

(2E)-3-(1-{2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-
シ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサ
ゼピン-3-イル]エチル}-1H-ピラゾール-4-イル)アクリル酸

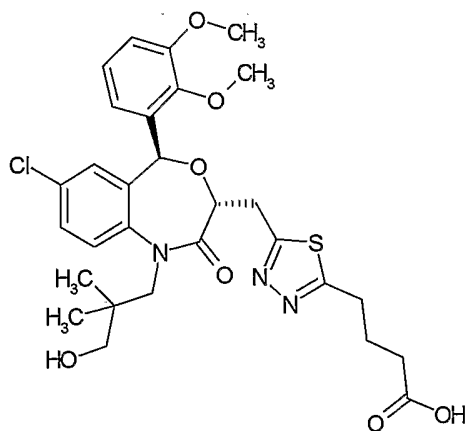


実施例19と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.29– 2.49 (2H, m), 3.15
 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 3.36 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 3.61 (1H, d, $J = 12.3$
 5 Hz), 3.62 (3H, s), 3.80 (1H, dd, $J = 5.4, 7.2$ Hz), 3.90 (3H, s),
 4.28– 4.40 (2H, m), 4.46 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 6.09 (1H, d, $J = 15.9$ Hz),
 6.16 (1H, s), 6.62 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 2.1, 7.2$ Hz),
 7.18– 7.24 (2H, m), 7.29 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 2.4, 8.4$
 Hz), 7.55 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.62 (1H, s)。

10 実施例 9 8

4-(5-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジ
 メチルプロピルシ)-2-オキシノ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサセピン-
 3-イル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ブタン酸



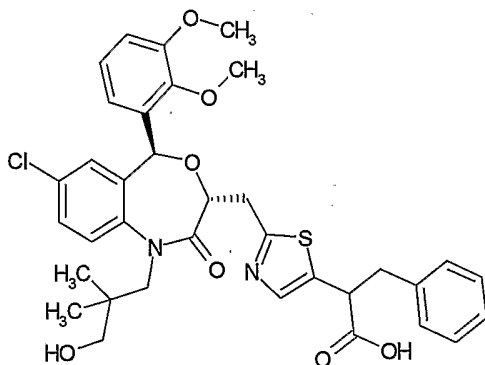
15 実施例56と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.15 (2H, quintet, $J =$

7.2 Hz), 2.49 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.16 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.10- 3.20 (1H, m), 3.38 (1H, d, J = 13.8 Hz), 3.53 (1H, dd, J = 6.6, 15.3 Hz), 3.58- 3.70 (2H, m), 3.62 (3H, s), 4.39 (1H, t, J = 6.6 Hz), 4.45 (1H, d, J = 13.8 Hz), 6.20 (1H, s), 6.59 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 1.8, 8.2 Hz), 7.19 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz)。

実施例 9

2-(2-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1, 3-チアゾール-5-イル)-3-フェニルプロピオン酸



(1) 実施例1で得られた (2-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-チアゾール-5-イル)酢酸 (7.5 g, 13.0 mmol) の エタノール (75 ml) 溶液に濃硫酸 (0.1 ml) を加え加熱還流下で24時間攪拌した。室温まで放冷後、減圧濃縮して酢酸エチル (400 ml) を加え、有機層を飽和炭酸ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をDMF (70 ml) に溶解させた。イミダゾール (1.06 g, 15.7 mmol) およびtert-ブチルジメチルクロロシラン (2.36 g, 15.7 mmol) を加え、14時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加えた後、酢酸エチル (350 ml) で抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン- 酢酸エチル (1:1)] で精製することにより (2-

{[(3R, 5S)-1-(3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3-チアゾール-5-イル)酢酸エチル (7.97 g, 11.1 mmol, 85%) を淡黄色非結晶性粉末として得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.09 (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.96 (3H, s), 0.98 (9H, s), 1.10 (3H, s), 1.39 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.29 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 3.34 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 3.55 (1H, dd, $J = 7.2, 15.0$ Hz), 3.67 (1H, dd, $J = 6.0, 15.0$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.78 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 3.89 (2H, s), 3.99 (3H, s), 4.30 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.43 (1H, dd, $J = 6.0, 7.2$ Hz),
10 4.50 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 6.38 (1H, s), 6.65- 6.68 (1H, m), 7.07 (1H, dd, $J = 2.4, 6.9$ Hz), 7.20- 7.31 (2H, m), 7.36- 7.40 (2H, m), 7.52- 7.54 (1H, m)。

(2) 実施例 99-(1) で得られた (2-[(3R, 5S)-1-(3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1, 3-チアゾール-5-イル)酢酸エチル (0.5 g, 0.70 mmol) のTHF (5 ml) 溶液に窒素雰囲気下、 -78°C でリチウムビストリメチルシリルアミド (0.63 ml, 0.7 mmol) を滴下した。同温度で1時間攪拌後、ベンジルブロミド (0.08 ml, 0.7 mmol) を滴下して -50°C で5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (3 ml) を加えた後、酢酸エチル (60 ml) で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン- 酢酸エチル (4:1- 73:27)] で精製することにより
20 2-(2-[(3R, 5S)-1-(3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1, 3-チアゾール-5-イル)-3-フェニルプロピオン酸エチル (0.33 g, 0.41 mmol, 59%) を無色油状物として得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : -0.11 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.85 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.00 (3H, s), 1.15 (3/2H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.16 (3/2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.05 (1/2H, dd, $J = 4.8, 6.9$ Hz), 3.10 (1/2H, dd, $J = 4.8, 6.9$ Hz), 3.19

(1H, d, J = 9.6 Hz), 3.24 (1H, d, J = 9.6 Hz), 3.32 (1/2H, dd, J = 3.3, 8.4 Hz), 3.37 (1/2H, dd, J = 3.3, 8.4 Hz), 3.44 (1H, dd, J = 7.5, 15.0 Hz), 3.53 (1H, dd, J = 5.7, 15.0 Hz), 3.62 (3H, s), 3.68 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.89 (3H, s), 4.02- 4.16 (3H, m), 4.25- 4.34 (1H, m), 4.41 (1H, d, J = 14.1 Hz), 6.28 (1H, s), 6.57 (1H, s), 6.92- 7.00 (1H, m), 7.08- 7.33 (9H, m), 7.37 (1H, s)。

(3) 実施例99-(2) で得られた2-(2-[[(3R, 5S)-1-(3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-チアゾール-5-イル)-3-フェニルプロピオン酸エチル (0.33 g, 0.41 mmol) のアセトニトリル (5 ml) 溶液に氷冷下で3フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (0.16 ml, 1.22 mmol) を滴下した。同温度で1.5時間攪拌後、水 (2 ml) を加えて酢酸エチル (60 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン- 酢酸エチル (1:1 - 2:3)] で精製することにより2-(2-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-チアゾール-5-イル)-3-フェニルプロピオン酸エチル (0.24 g, 0.35 mmol, 85%) を無色非結晶性粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.65 (3H, s), 1.06 (3H, s), 1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.00- 3.21 (2H, m), 3.29- 3.50 (3H, m), 3.55 (1H, dd, J = 5.7, 15.3 Hz), 3.59- 3.70 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.00- 4.21 (4H, m), 4.27- 4.39 (1H, m), 4.49 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.20 (1H, s), 6.57 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.94- 7.01 (1H, m), 7.03- 7.35 (9H, m), 7.37 (1H, s)。

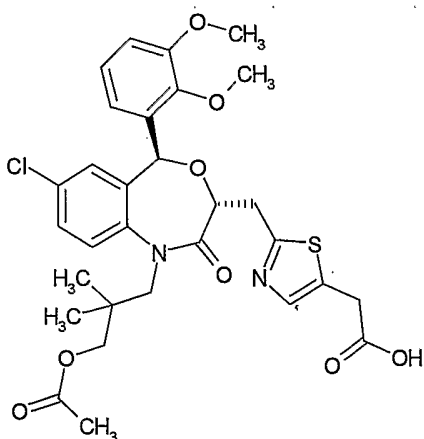
(4) 実施例99-(3) で得られた2-(2-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-チアゾール-5-イル)-3-フェニルプロピオン酸エチル (0.2 g, 0.29 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) およびエタノール (5 ml) の混合物を室温で1時間攪拌した。1N 塩酸 (2.3

m1) を加えて酸性化後、酢酸エチル (35 m ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮することにより2-(2-
 {[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチ
 ルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]
 5 メチル}-1, 3-チアゾール-5-イル)-3-フェニルプロピオン酸 (0.19 g, 0.29 mmol,
 quant.) を無色非結晶性粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.64 (3H, s), 1.04 (3/2H, s), 1.05 (3/2H, s), 3.06
 (1H, dd, J = 7.5, 13.8 Hz), 3.18 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.37 (1H, d, J =
 14.7 Hz), 3.30- 3.63 (3H, m), 3.61 (3H, s), 3.63 (1H, d, J = 12.0 Hz),
 10 3.87 (3/2H, s), 3.88 (3/2H, s), 4.05- 4.17 (1H, m), 4.27- 4.37 (1H, m),
 4.46 (1H, d, J = 14.7 Hz), 6.19 (1H, s), 6.55- 6.60 (1H, m), 6.92- 7.00
 (1H, m), 7.05- 7.41 (10H, m)。

実施例 100

(2-{[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメ
 15 トキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-
 イル]メチル}-1, 3-チアゾール-5-イル)酢酸



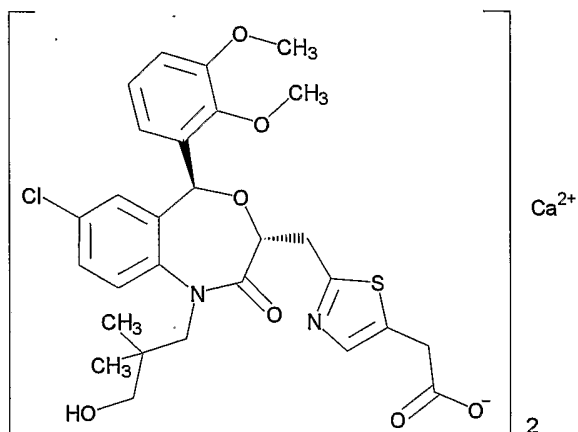
実施例14と同様にして表題化合物を得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.95 (3H, s), 1.02 (3H, s), 2.02 (3H, s),
 3.39- 3.62 (3H, m), 3.61 (3H, s), 3.73 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.82 (2H,
 s), 3.85 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.88 (3H, s), 4.33 (1H, t, J = 6.9 Hz),

4.56 (1H, d, J = 13.8 Hz), 6.30 (1H, s), 6.59 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 3.3, 6.6 Hz), 7.10–7.20 (2H, m), 7.26–7.34 (2H, m), 7.47 (1H, s)。

実施例 101

- 5 (2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-イル)酢酸 カルシウム塩

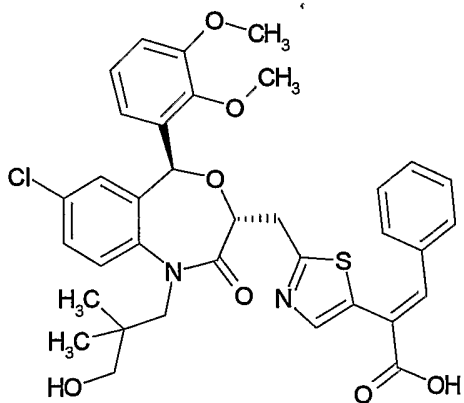


実施例27と同様にして表題化合物を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.61 (3H, s), 0.87 (3H, s), 3.04–3.30 (3H, m), 3.40–3.65 (7H, m), 3.84 (3H, s), 4.23–4.50 (2H, m), 6.13 (1H, s), 6.55 (1H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.09–7.38 (5H, m)。

実施例 102

- 15 (2Z)-2-(2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-イル)-3-フェニルアクリル酸



(1) 実施例 99-(1) で得られた 2-[[(3R, 5S)-1-(3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1, 3-チアゾール-5-イル)酢酸エチル (1.0 g, 1.39 mmol) のTHF (10 ml) 溶液に
5 窒素雰囲気下、-78°Cでリチウムビストリメチルシリルアミド (1.33 ml, 1.46 mmol) を滴下した。同温度で1時間攪拌後、ベンズアルデヒド (0.15 g, 1.39 mmol) を滴下して-20°Cで5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 ml) を加えた後、酢酸エチル (120 ml) で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン- 酢酸エチル (73:27- 62:38)] で精製することによ
10 り2-(2-[[(3R, 5S)-1-(3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1, 3-チアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオン酸エチル (0.23 g, 0.28 mmol, 20%) を無色油状
15 物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : -0.11 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.80- 1.35 (9H, m), 0.87 (9H, s), 2.90- 3.28 (3H, m), 3.30- 3.74 (6H, m), 3.88 (3H, s), 4.00- 4.43 (4H, m), 5.03- 5.12 (1/2H, m), 5.17 (1/2H, m), 6.25 (1/2H, s), 6.27 (1/2H, s), 6.56 (1H, br), 6.90- 7.40 (11H, m)。

(2) 実施例102-(1)で得られた2-(2-[[(3R, 5S)-1-(3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1, 3-チアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオン酸エチル (0.22 g, 0.27 mmol) のTHF (5 ml) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (0.06 ml, 0.43
25 mmol) およびメタンスルホンクロリド (0.03 ml, 0.43 mmol) を加えた。同温度で1.5時間攪拌後、DBU (0.08 ml, 0.53 mmol) を滴下し2時間攪拌した。反応液に水 (5 ml) を加えて酢酸エチル (60 ml) で抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン- 酢酸エチル (67:33 - 1:1)]

で精製することにより (2Z)-2-(2-{{(3R, 5S)-1-(3-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル}メチル}-1, 3-チアゾール-5-イル)-3-フェニルアクリル酸エチル (0.09 g, 0.12 mmol, 44%)
5 を無色非結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : - 0.10 (3H, s), - 0.01 (3H, s), 0.85 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.00 (3H, s), 1.33 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.20 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 3.24 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 3.50- 3.59 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.69 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 3.88 (3H, s), 4.20- 4.35 (3H, m), 4.42 (1H, d, $J =$
10 13.8 Hz), 6.29 (1H, s), 6.57 (1H, s), 6.95 (1H, dd, $J = 2.4, 7.5$ Hz), 6.99- 7.11 (2H, m), 7.14- 7.37 (4H, m), 7.44 (1H, s), 7.93 (1H, s)。

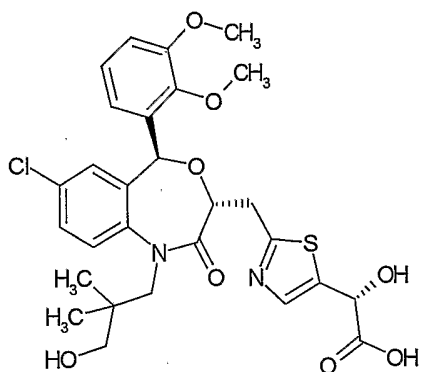
(3) 実施例102-(2)で得られた (2Z)-2-(2-{{(3R, 5S)-1-(3-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル}メチル}-1, 3-チアゾール-5-イル)-3-フェニルアクリル酸エチル (0.09 g, 0.12
15 mmol) のアセトニトリル (5 ml) 溶液に氷冷下で3フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (22 μl , 0.18 mmol) を滴下した。同温度で1.5時間攪拌後、水 (2 ml) を加えて酢酸エチル (60 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール (3 ml) に溶解させ、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 ml) を加え、室温で5時間攪拌した。
20 1N 塩酸 (1 ml) を加えて酸性化後、酢酸エチル (35 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮することにより (2Z)-2-(2-{{(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキシ1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル}メチル}-1, 3-チアゾール-5-イル)-3-フェニルアクリル酸 (0.07 g,
25 0.11 mmol, 85%) を淡黄色非結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.06 (3H, s), 3.18 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.39 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.53- 3.69 (3H, m), 3.61 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.37 (1H, dd, $J = 5.7, 7.2$ Hz), 4.49 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.21

(1H, s), 6.58 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.90–7.00 (1H, m), 7.02–7.10 (2H, m), 7.17–7.40 (7H, m), 7.51 (1H, s), 8.06 (1H, s)。

実施例 103

(2R)-(2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-イル)(ヒドロキシ)酢酸

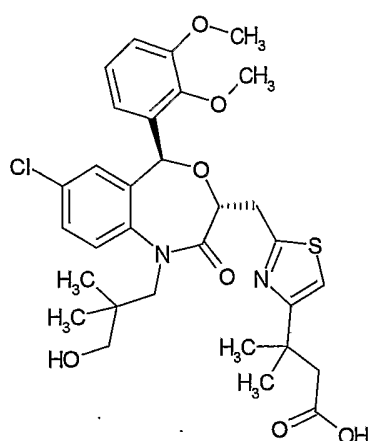


実施例99と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.03 (3H, s), 3.20 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.38 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.48 (1H, dd, J = 6.6, 15.3 Hz), 3.53–3.67 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.30–4.40 (1H, m), 4.44 (1H, d, J = 14.1 Hz), 5.33 (1H, s), 6.18 (1H, s), 6.59 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 1.8, 7.8 Hz), 7.09–7.21 (2H, m), 7.26–7.40 (2H, m), 7.66 (1H, s)。

15 実施例 104

3-(2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-4-イル)-3-メチルブタン酸

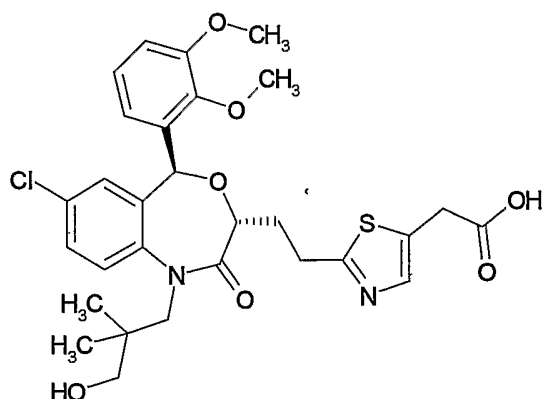


実施例16と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.41 (3H, s), 2.71 (2H, s), 3.10–3.21 (1H, brs), 3.43 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.51 (1H, dd, $J = 6.3, 15.6$ Hz), 3.59–3.71 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.32 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.21 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.92 (1H, s), 6.99 (1H, dd, $J = 2.7, 7.5$ Hz), 7.10–7.20 (2H, m), 7.35–7.45 (2H, m)。

実施例105

(2-{2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル}-1, 3-チアゾール-5-イル)酢酸



(1) 窒素雰囲気下、実施例50-(1)で得られた(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキシ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-エタノール (1.0 g, 1.98 mmol)、ア

セトンシアノヒドリン (0.23 ml, 2.57 mmol) およびトルエン (20 ml) の溶液にn-トリブチルホスフィン (0.74 ml, 2.96 mmol)、および1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン (0.75 g, 2.96 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。ヘキサン (10 ml) を加えて30分攪拌後、不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (7:3-3:2)] で精製することにより3-[(3R,5S)-7-クロロ-3-(2-シアノエチル)-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-1(5H)-イル]-2,2-ジメチルプロピル アセタート (0.75 g, 1.46 mmol, 74 %) を無色非結晶性粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.00-2.35 (2H, m), 2.57 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.53 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.62 (3H, s), 3.72 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.86 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.90 (3H, s), 3.99 (1H, dd, J = 4.8, 7.5 Hz), 4.57 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.27 (1H, s), 6.66 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 3.0, 7.2 Hz), 7.16-7.25 (2H, m), 7.30 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz)。

(2) 実施例105-(1)で得られた3-[(3R,5S)-7-クロロ-3-(2-シアノエチル)-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-1(5H)-イル]-2,2-ジメチルプロピル アセタート (0.5 g, 0.97 mmol) および4N塩酸 (2.5 ml) の溶液にジチオリン酸0,0'-ジエチル (0.20 ml, 1.17 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。水 (5 ml) を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (3:2-1:1)] で精製することにより、3-[(3R,5S)-3-(3-アミノ-3-チオキソプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-1(5H)-イル]-2,2-ジメチルプロピル アセタート (0.38 g, 0.69 mmol, 71 %) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (3H, s), 1.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.20-2.34 (2H, m), 2.71-2.94 (2H, m), 3.52 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.62 (3H, s), 3.72 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.88 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.90 (3H,

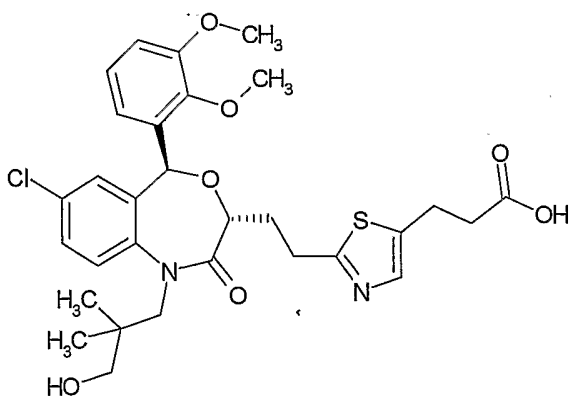
s), 3.96 (1H, t, J = 6.3 Hz), 4.56 (1H, d, J = 14.1 Hz), 6.26 (1H, s), 6.64 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.95–7.04 (1H, m), 7.15–7.24 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.30–7.40 (1H, m), 7.48 (1H, br)。

5 (3) 実施例105-(2)で得られた3-[(3R,5S)-3-(3-アミノ-3-チオキソプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ4,1-ベンズオキサゼピン-1(5H)-イル]-2,2-ジメチルプロピル アセタートを用いて実施例16と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.64 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.18–2.42 (2H, m),
10 2.95–3.20 (3H, m), 3.37 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.57–3.70 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.74 (2H, s), 3.82–3.99 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.46 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.15 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.92–7.02 (1H, m), 7.13–7.23 (2H, m), 7.25–7.40 (3H, m)。

実施例106

15 3-(2-{2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル}-1,3-チアゾール-5-イル)プロピオン酸



実施例105と同様にして表題化合物を得た。

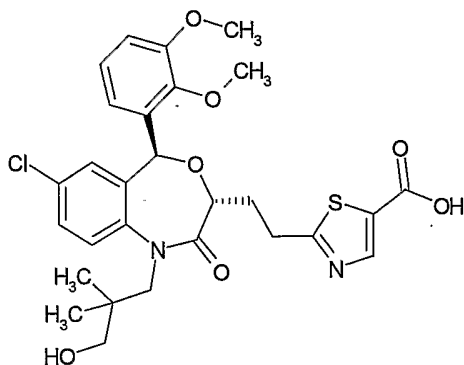
20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.64 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.17–2.41 (2H, m), 2.62 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.95–3.21 (5H, m), 3.36 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.607 (3H, s), 3.612 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.88 (3H, s), 3.84–3.94 (1H, m), 4.44 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.14 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 1.8 Hz),

6.98 (1H, dd, J = 2.4, 6.9 Hz), 7.13– 7.22 (2H, m), 7.26 – 7.40 (3H, m)。

実施例 107

2-{2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル}-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

5



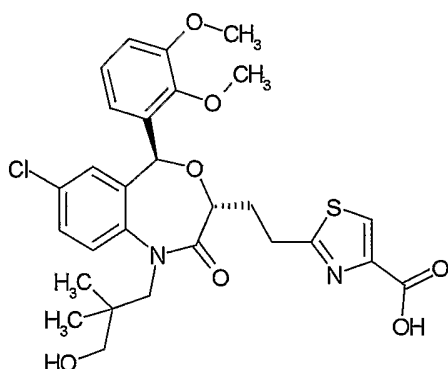
実施例105と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.06 (3H, s), 2.20– 2.50 (2H, m), 3.08– 3.32 (2H, m), 3.17 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.37 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.62 (3H, s), 3.63 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.89 (3H, s), 3.95 (1H, dd, J = 5.1, 7.5 Hz), 4.48 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.16 (1H, s), 6.61 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 3.0, 6.6 Hz), 7.13– 7.23 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 8.27 (1H, s)。

実施例 108

2-{2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル}-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

15

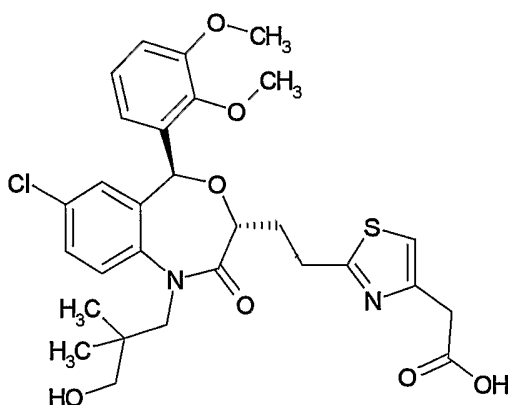


実施例105と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.22– 2.50 (2H, m),
 3.06– 3.38 (2H, m), 3.17 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 3.37 (1H, d, $J = 14.1$ Hz),
 5 3.61 (3H, s), 3.62 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 3.89 (3H, s), 3.95 (1H, dd, $J =$
 5.4, 7.5 Hz), 4.46 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 6.15 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J =$
 2.1 Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 2.4, 7.5$ Hz), 7.10– 7.23 (2H, m), 7.31 (1H, d,
 $J = 8.4$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 2.1, 8.4$ Hz), 8.10 (1H, s)。

実施例109

10 (2-{2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル}-1,3-チアゾール-4-イル)酢酸



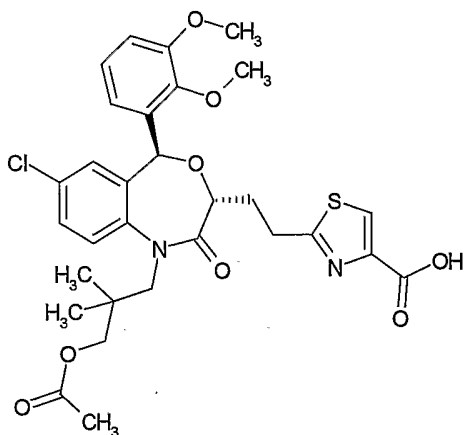
実施例105と同様にして表題化合物を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.18– 2.45 (2H, m),
 3.03– 3.30 (3H, m), 3.38 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.617 (3H, s), 3.618 (1H,
 d, $J = 11.7$ Hz), 3.77 (2H, d, $J = 1.2$ Hz), 3.89 (3H, s), 3.93 (1H, dd, J

= 5.4, 7.5 Hz), 4.47 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.16 (1H, s), 6.61 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.95 (1H, t, J = 1.2 Hz), 6.95–7.01 (1H, m), 7.16–7.23 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz)。

実施例 1 1 0

- 5 2-{2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル}-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

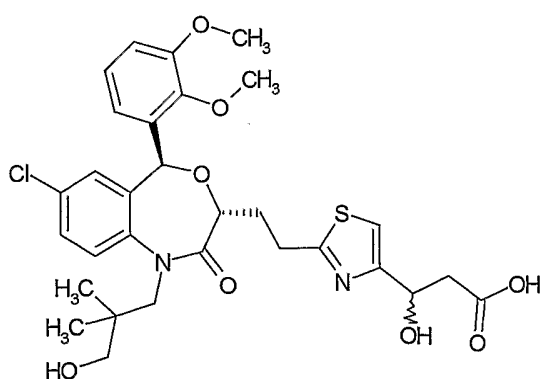


実施例14と同様にして表題化合物を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.98 (3H, s), 0.99 (3H, s), 1.98 (3H, s), 1.90–2.23 (2H, m), 2.90–3.20 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.60–3.92 (3H, m), 3.87 (3H, s), 4.45 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.75–4.90 (1H, m), 6.20 (1H, s), 6.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.99–7.21 (3H, m), 7.35–7.45 (1H, m), 7.54 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.90 (1H, s)。

15 実施例 1 1 1

- 3-(2-{2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル}-1, 3-チアゾール-4-イル)-3-ヒドロキシプロピオン酸

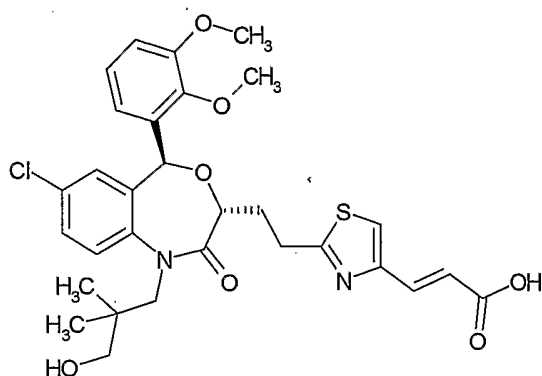


実施例18と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.18– 2.42 (2H, m),
 2.73– 2.82 (1H, m), 2.82– 2.96 (2H, m), 3.00– 3.22 (2H, m), 3.15 (1H, d,
 5 J = 12.0 Hz), 3.37 (1H, d, J = 13.8 Hz), 3.61 (3H, s), 3.62 (1H, d, J =
 12.0 Hz), 3.89 (3H, s), 3.90– 4.01 (1H, m), 4.47 (1H, d, J = 13.8 Hz),
 5.10– 5.17 (1H, m), 6.15 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.95– 7.01
 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.15– 7.21 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.7 Hz),
 7.36 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz)。

10 実施例 1 1 2

(2E)-3-(2-(2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル)-1, 3-チアゾール-4-イル)アクリル酸



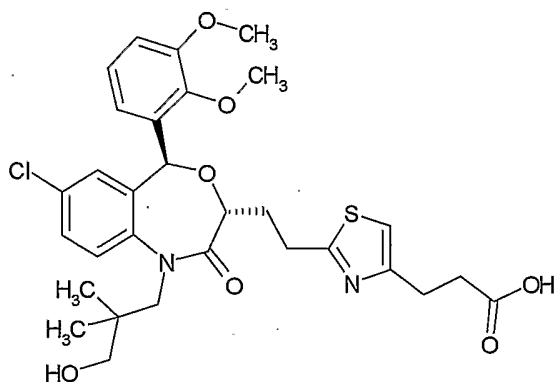
15 実施例19と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.06 (3H, s), 2.20– 2.43 (2H, m),
 3.05– 3.24 (3H, m), 3.38 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.62 (3H, s), 3.60– 3.69

(1H, m), 4.05 (1H, dd, J = 5.7, 7.2 Hz), 4.47 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.16 (1H, s), 6.59 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.60 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 2.7, 6.6 Hz), 7.14- 7.29 (3H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 15.3 Hz)。

5 実施例 1 1 3

3-(2-(2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル)-1, 3-チアゾール-4-イル)プロピオン酸



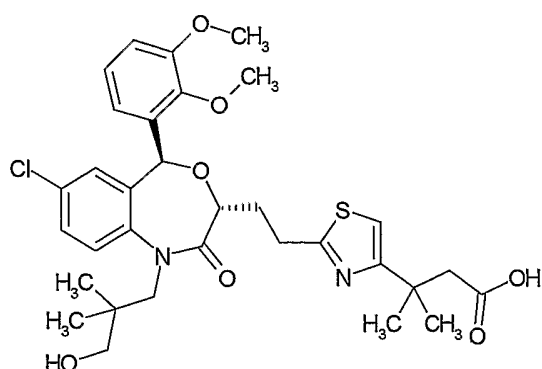
10 実施例88と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.20- 2.42 (2H, m), 2.60- 2.75 (2H, m), 2.90- 3.25 (3H, m), 3.38 (1H, d, J = 14.7 Hz), 3.619 (3H, s), 3.624 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.89 (3H, s), 3.96 (1H, dd, J = 5.4, 6.9 Hz), 4.48 (1H, d, J = 14.7 Hz), 6.16 (1H, s), 6.61 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.80 (1H, s), 6.96- 7.03 (1H, m), 7.17- 7.23 (2H, m), 7.27- 7.40 (2H, m)。

15 実施例 1 1 4

3-(2-(2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル)-1, 3-チアゾール-4-イル)-3-メチルブタン酸

20

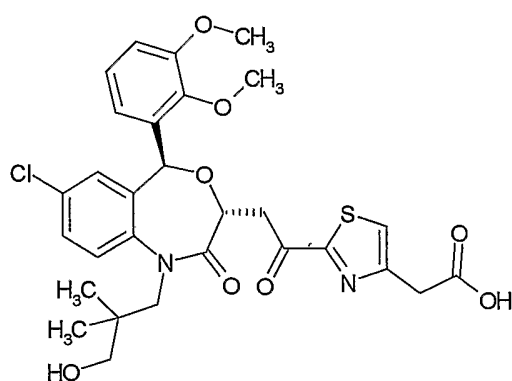


実施例16と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.06 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.39 (3H, s), 2.20–2.42 (2H, m), 2.67 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.10–3.35 (3H, m),
 5 3.41 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 3.62 (3H, s), 3.63 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.90 (3H, s), 3.96 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.48 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 6.16 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.00 (1H, dd, $J = 2.1, 7.8$ Hz),
 7.14–7.22 (2H, m), 7.30–7.40 (2H, m)。

実施例 1 1 5

10 (2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}-1, 3-チアゾール-4-イル)酢酸



15 (1) 実施例50-(1)で得られた(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-エタノール (3.66 g, 7.23 mmol) のジクロロメタン (70 ml) 溶液に3酸化硫黄ピリジン錯体 (5.76g, 36.2 mmol) のDMSO (18 ml) 溶

液を滴下した。室温で1.5時間攪拌後、水 (15 ml) を加えた。ジクロロメタン (150 ml) で抽出後、有機層を5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (2:1)] で精製することにより2-プロパノール-ヘキサンで結晶を洗浄することにより3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-3-(2-オキシエチル)-2, 3-ジヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-1(5H)-イル]-2, 2-ジメチルプロピル アセタート (2.39 g, 4.74 mmol, 66 %) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.86 (1H, ddd, $J = 1.2, 5.4, 17.7$ Hz), 3.09 (1H, ddd, $J = 1.2, 6.9, 17.7$ Hz), 3.55 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.62 (3H, s), 3.73 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 3.86 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.42 (1H, dd, $J = 5.4, 6.9$ Hz), 4.56 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 6.28 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.96-7.01 (1H, m), 7.15-7.23 (2H, m), 7.28-7.40 (2H, m), 9.81 (1H, br)。

(2) tert-ブチルジメチルシリルシアニド (0.59 g, 4.17 mmol)、シアン化カリウム (44 mg, 0.68 mmol) および18-クラウン-6-エーテル (0.42 g, 1.59 mmol) のジクロロメタン (25 ml) 溶液に窒素雰囲気下、実施例115-(1)で得られた3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-3-(2-オキシエチル)-2, 3-ジヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-1(5H)-イル]-2, 2-ジメチルプロピル アセタート (2.0 g, 3.97 mmol) のジクロロメタン (25 ml) 溶液を滴下した。室温で18 時間攪拌後、減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (41:9- 3:1)] で精製することにより3-[(3R, 5S)-3-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-シアノエチル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-1(5H)-イル]-2, 2-ジメチルプロピル アセタート (1.96 g, 3.04 mmol, 77 %) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.04 (3H, s), 0.14 (3/2H, s), 0.15 (3/2H, s), 0.68 (9/2H, s), 0.79 (9/2H, s), 0.95 (3/2H, s), 0.96 (3/2H, s), 2.03 (3H, s), 2.18-2.45 (2H, m), 3.52 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.62 (3H, s), 3.73 (1/2H,

d, J = 11.1 Hz), 3.74 (1/2H, d, J = 11.1 Hz), 3.98– 4.16 (1H, m), 4.55 (1/2H, d, J = 14.1 Hz), 4.56 (1/2H, d, J = 14.1 Hz), 4.61– 4.76 (1H, m), 6.26 (1H, s), 6.99 (1/2H, d, J = 2.7 Hz), 7.01 (1/2H, d, J = 2.7 Hz), 6.95– 7.02 (1H, m), 7.10– 7.39 (4H, m)。

- 5 (3) 実施例115-(2)で得られた3-[(3R, 5S)-3-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-シアノエチル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-1(5H)-イル]-2, 2-ジメチルプロピルアセタート (0.5 g, 0.78 mmol) のイソプロピルアルコール (10 ml) 溶液にジフェニルジチオリン酸 (0.39 g, 1.55 mmol) を加え、60°Cで14時間攪拌した。
- 10 室温に冷却後、減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒：ヘキサン- 酢酸エチル (41:9- 3:1)〕で精製することにより3-[(3R, 5S)-3-(3-アミノ-2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-チオキソプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-1(5H)-イル]-2, 2-ジメチルプロピルアセタート (0.48 g, 0.71 mmol, 91 %)を白色結晶として得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : -0.06 (3/2H, s), -0.02 (3/2H, s), 0.03 (3/2H, s), 0.04 (3/2H, s), 0.76 (9/2H, s), 0.81 (9/2H, s), 0.94 (3/2H, s), 0.95 (3/2H, s), 1.03 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.01– 2.20 (1H, m), 2.39– 2.60 (1H, m), 3.51 (1/2H, d, J = 14.1 Hz), 3.52 (1/2H, d, J = 14.1 Hz), 3.60 (3H, s), 3.69– 3.78 (1H, m), 3.84 (1/2H, d, J = 10.8 Hz), 3.85 (1/2H, d, J = 10.8 Hz), 3.89 (3H, s), 4.08 (1/2H, dd, J = 6.0, 10.5 Hz), 4.29 (1/2H, t, J = 6.6 Hz), 4.54 (1/2H, d, J = 14.1 Hz), 4.56 (1/2H, d, J = 14.1 Hz), 4.63 (1/2H, t, J = 6.6 Hz), 4.72 (1/2H, dd, J = 4.5, 9.0 Hz), 6.25 (1H, s), 6.60– 6.67 (1H, m), 6.95– 7.01 (1H, m), 7.14– 7.43 (5H, m), 7.72– 7.82 (1H, m)。
- 20
- 25

(4) 実施例115-(3)で得られた3-[(3R, 5S)-3-(3-アミノ-2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-チオキソプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-1(5H)-イル]-2, 2-ジメチルプロピルアセタート (0.42 g, 0.62 mmol) および4-クロロ-3-オキソブ

タン酸エチル (84 μ l, 0.62 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液を80°Cで32時間
攪拌した。放冷後、水 (5 ml) を加え酢酸エチル (130 ml) で抽出した。有機層
を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し得られた残渣を
シリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン- 酢酸エチル (41:9- 3:1)] で
5 精製することにより (2-{2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-
(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベン
ズオキサゼピン-3-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1, 3-チアゾール-4-イル)酢酸
エチル (0.18 g, 0.28 mmol, 45 %) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz),
10 2.25- 2.48 (1H, m), 2.50- 2.70 (1H, m), 3.15 (1H, t, $J = 11.1$ Hz), 3.38
(1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.54- 3.70 (1H, m), 3.62 (3/2H, s), 3.64 (3/2H, s),
3.74 (1H, s), 3.75 (1H, s), 3.89 (3H, s), 3.99 (1/2H, dd, $J = 4.2, 11.1$
Hz), 4.07 (1/2H, dd, $J = 4.2, 11.1$ Hz), 4.10- 4.30 (3H, m), 4.47 (1/2H,
d, $J = 14.4$ Hz), 4.50 (1/2H, d, $J = 14.4$ Hz), 5.11- 5.23 (1H, m), 6.18
15 (1/2H, s), 6.19 (1/2H, s), 6.61 (1/2H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.63 (1/2H, d, J
 $= 2.1$ Hz), 6.94- 7.02 (1H, m), 7.095 (1/2H, s), 7.103 (1/2H, s),
7.14- 7.40 (4H, m)。

(5) 実施例115-(4)で得られた(2-{2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシ
フェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラ
20 ヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1, 3-チアゾ
ール-4-イル)酢酸エチル (0.15 g, 0.24 mmol) のTHF (5 ml) 溶液に二酸化マンガン
(0.2 g, 2.38 mmol) を加え70°Cで4日間攪拌した。放冷後、セライトを用い
て不溶物をろ去し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト
[展開溶媒: ヘキサン- 酢酸エチル (3:1- 2:1)] で精製することにより(2-
25 {[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチ
ルプロピル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]
アセチル}-1, 3-チアゾール-4-イル)酢酸エチル (71 mg, 0.11 mmol, 48 %) を白
色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.29 (3H, t, $J = 6.9$ Hz),

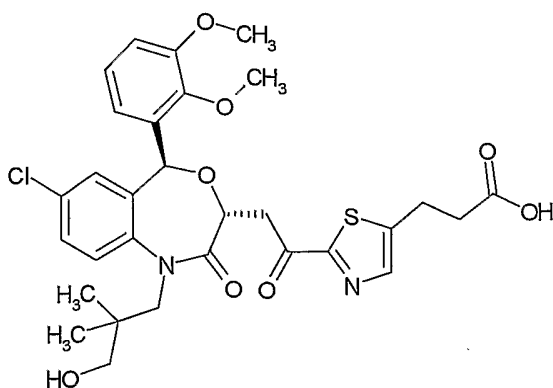
3.14 (1H, t, J = 10.5 Hz), 3.41 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 4.8, 18.3 Hz), 3.56-3.69 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.98 (1H, dd, J = 8.1, 18.3 Hz), 4.15 (1H, dd, J = 3.9, 10.8 Hz), 4.20 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.49 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.60 (1H, dd, J = 4.8, 8.1 Hz), 6.18
5 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.95-7.01 (1H, m), 7.15-7.22 (2H, m),
7.36-7.43 (2H, m), 7.57 (1H, s)。

(6) 実施例115-(5)で得られた(2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル)-1,3-チアゾール-4-イル)酢酸
10 エチル (60 mg, 0.10 mmol) および炭酸カリウム (26 mg, 0.20 mmol) のエタノール (3 ml) および水 (0.5 ml) 溶液を加熱還流下で5時間攪拌した。放冷後、1N 塩酸 (1 ml) で酸性化後、酢酸エチル (70 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄した後、減圧乾燥することにより(2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル)-1,3-チアゾール-4-イル)酢酸 (40 mg, 0.07 mmol, 70 %) を淡黄色結晶として得た。
15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.04 (3H, s), 3.16 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.41 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.54 (1H, dd, J = 4.8, 18.3 Hz), 3.61
20 (3H, s), 3.62 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.88 (3H, s), 3.99 (1H, dd, J = 8.4, 18.3 Hz), 4.47 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.60 (1H, dd, J = 4.8, 8.4 Hz), 6.16 (1H, s), 6.62 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.93-7.00 (1H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.33-7.42 (2H, m), 7.55 (1H, s)。

実施例 116

25 3-(2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル)-1,3-チアゾール-5-イル)プロピオン酸

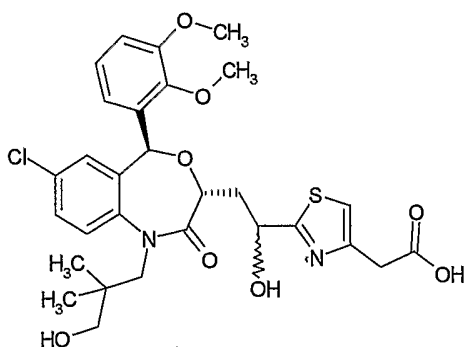


実施例115と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.76 (2H, t, $J = 7.2$ Hz),
 3.14 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.23 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.41 (1H, d, $J =$
 5 15.0 Hz), 3.54 (1H, dd, $J = 4.8, 18.0$ Hz), 3.61 (3H, s), 3.62 (1H, d, J
 $= 12.0$ Hz), 3.89 (3H, s), 3.95 (1H, dd, $J = 8.4, 18.0$ Hz), 4.48 (1H, d,
 $J = 15.0$ Hz), 4.58 (1H, dd, $J = 4.8, 8.4$ Hz), 6.17 (1H, s), 6.62 (1H, s),
 6.95–7.01 (1H, m), 7.13–7.20 (2H, m), 7.38–7.42 (2H, m), 7.74 (1H, s)。

実施例 1 1 7

10 (2-{2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1, 3-チアゾール-4-イル) 酢酸



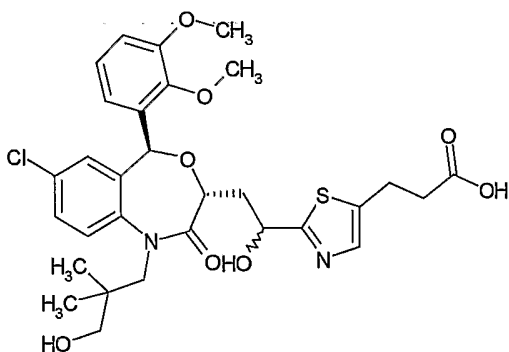
15 実施例115-(4)で得られた(2-{2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1, 3-チアゾール-4-イル) 酢酸エチル (0.25 g, 0.40 mmol) と1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) およびエタノール (5 ml) の混合物を室温で2時間攪拌した。これを1N 塩酸 (1.2

m1) で酸性化後、酢酸エチル (35 ml) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより (2-{2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1, 3-チアゾール-4-イル)酢酸 (0.24 g, 0.40 mmol, quant.) を無色非結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.30- 2.70 (2H, m), 3.17 (1H, t, $J = 11.7$ Hz), 3.40 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.61 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.63 (3H, s), 3.79 (2H, s), 3.90 (3H, s), 4.19- 4.32 (1H, m), 4.48 (1/3H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.50 (2/3H, d, $J = 14.4$ Hz), 5.20- 5.30 (1H, m), 6.18 (2/3H, s), 6.21 (1/3H, s), 6.62 (2/3H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.67 (1/3H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.98- 7.03 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.15- 7.23 (2H, m), 7.30- 7.42 (2H, m)。

実施例 1 1 8

3-(2-{2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1, 3-チアゾール-5-イル)プロピオン酸



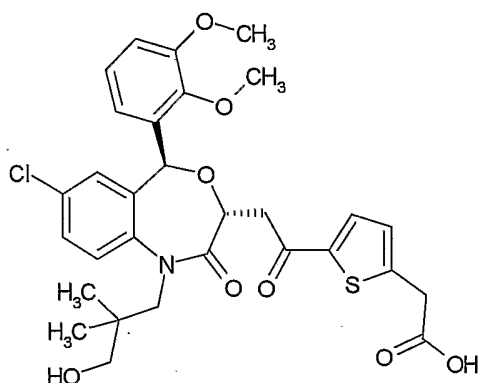
実施例117と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.13- 2.41 (2H, m), 2.50- 2.60 (1H, m), 2.61 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.10 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.10- 3.10 (1H, m), 3.39 (1/2H, d, $J = 13.8$ Hz), 3.40 (1/2H, d, $J = 13.8$ Hz), 3.57- 3.64 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.19- 4.30 (1H, m), 4.466 (1/2H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.474 (1/2H, d, $J = 13.8$ Hz), 5.01- 5.20

(1H, m), 6.17 (1/2H, s), 6.19 (1/2H, s), 6.58– 6.63 (1H, m), 6.95– 7.02 (1H, m), 7.15– 7.30 (2H, m), 7.31– 7.43 (3H, m)。

実施例 1 1 9

5 (5-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}-2-チエニル)酢酸



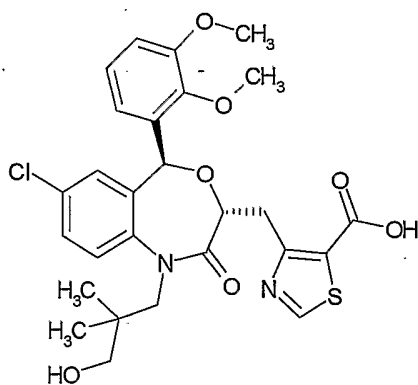
2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメ
トキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼ
10 ピン-3-イル]酢酸 (2.5 g, 4.81 mmol) のTHF (25 ml) 溶液にDMF (1滴) および
塩化チオニル (0.42 ml, 5.77 mmol) を室温で滴下した。4時間攪拌後、減圧濃
縮し得られた残渣をジクロロメタン (30 ml) に溶解させた。氷冷下、2-チオフ
ェン酢酸エチル (0.69 ml, 4.57 mmol) および塩化すず (1.24 ml, 10.6 mmol)
を滴下した。室温に昇温し、13時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、ジクロ
15 メタン (170 ml) で抽出した。有機層を1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄後、
硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムク
ロマト [展開溶媒: ヘキサン- 酢酸エチル (1:1- 3:7)] を行い、不純物との混
合物として(5-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-
(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサ
20 ゼピン3-イル]アセチル}-2-チエニル)酢酸エチルを得た。これを混合物のままエ
タノール (7 ml) および水 (1 ml) に溶解させた後、炭酸カリウム (86 mg,
0.63 mmol) を加えて加熱還流下で2時間攪拌した。放冷後、1N 塩酸 (1.5 ml)
で酸性化後、酢酸エチル (35 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、

硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取液体クロマトグラフィー〔展開溶媒：水-アセトニトリル (9:1- 5:95)〕で精製することにより
 5 (5-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル]-2-チエニル)酢酸 (52 mg, 0.09 mmol, 2 % (2工程)) を淡黄色非結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.04 (3H, s), 3.19 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.28 (1H, dd, $J = 4.5, 16.8$ Hz), 3.41 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.61 (3H, s), 3.64 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.70 (1H, dd, $J = 8.1, 16.8$ Hz), 3.89 (5H, s),
 10 4.45 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.58 (1H, dd, $J = 4.5, 8.1$ Hz), 6.17 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.95- 7.10 (2H, m), 7.11- 7.20 (2H, m), 7.35- 7.41 (2H, m), 7.66 (1H, d, $J = 3.6$ Hz)。

実施例 120

4-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
 15

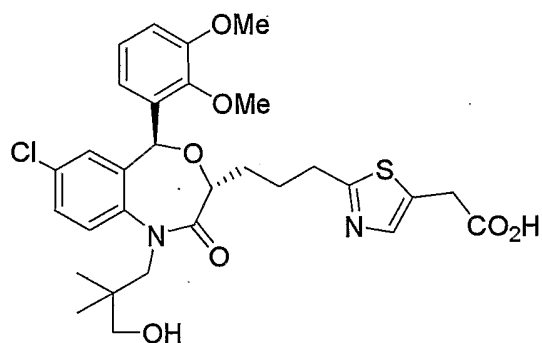


実施例26と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.05 (3H, s), 3.15 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.40 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.60 (3H, s), 3.65 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.75 (2H, dd, $J = 1.5, 6.6$ Hz), 3.88 (3H, s), 4.48 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.55 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.18 (1H, s), 6.55 (1H, s), 6.96 (2H, dd, $J = 2.7, 7.8$ Hz), 7.13 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.32- 7.40 (2H, m), 8.71 (1H, s)。
 20

実施例 1 2 1

(2-{3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン3-イル]プロピル}-1, 3-チアゾール-5-イル)酢酸



5

(1) 水素化ナトリウム (0.88 g, 22 mmol) の THF (108 ml) 懸濁液に (ジエトキシホスホリル)酢酸エチル (4.76 ml, 24 mmol) を 0°C で滴下した。30分間攪拌した後、酢酸 3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-3-(2-オキソエチル)-2, 3-ジヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン1(5H)-イル]-2, 2-ジメチルプロピル (10.8 g, 20 mmol) を加えた。1時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈して、飽和塩化アンモニウム、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(2E)-4-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン3-イル]-2-ブテン酸エチル (11.5 g, 20 mmol, 100%) を得た。

10

15

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.95 (3 H, s) 1.03 (3 H, s) 1.28 (3 H, t, J=7.06 Hz) 2.03 (3 H, s) 2.74 (2 H, m) 3.53 (1 H, d, J=14.13 Hz) 3.62 (3 H, s) 3.86 (6 H, m) 4.18 (2 H, q, J=7.16 Hz) 4.56 (1 H, d, J=14.13 Hz) 5.90 (1 H, d, J=15.64 Hz) 6.26 (1 H, s) 6.64 (1 H, m, J=2.26 Hz) 6.95 (2 H, m) 7.27 (4 H, m)。

20

(2) 実施例121-(1)で得られた(2E)-4-[(3R, 5S)-1-[3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン3-イル]-2-ブテン酸エチル (15 g, 26.1 mmol) をメタノール (150 ml) に溶解し、マグネシウム (3.17 g, 131 mmol) を加え3

時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、1N塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をメタノール (150 ml) に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液 (52 ml) を加え2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を水に溶解しエーテルにて洗浄した。水層に1N塩酸を加えて酸性化後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣を塩化メチレン (100 ml) に溶解し、ピリジン (6.46 ml, 80 mmol)、塩化アセチル (4.98 ml, 70 mmol) を加え1時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加え4時間攪拌した後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して4-[(3R, 5S)-1-[3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン3-イル]ブタン酸 (10.9 g, 19.8 mmol, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3 H, s) 1.02 (3 H, s) 1.56-2.00 (4 H, m) 2.03 (3 H, s) 2.37 (2 H, t, $J=7.16$ Hz) 3.51 (1 H, d, $J=14.13$ Hz) 3.61 (3 H, s) 3.70-3.92 (6 H, m) 4.56 (1 H, d, $J=14.13$ Hz) 6.24 (1 H, s) 6.63 (1 H, d, $J=2.26$ Hz) 6.98 (1 H, s dd, $J=7.54, 2.26$ Hz) 7.15-7.37 (4 H, m)。

(3) 実施例121-(2)で得られた 4-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン3-イル]ブタン酸 (2.0 g, 3.65 mmol) とトリエチルアミン (0.53 ml, 3.83 mmol) のジメチルアセタミド (20 ml) 溶液にクロリド炭酸イソブチル (0.55 ml, 4.20 mmol) を0°C で添加し、0°C で30分間攪拌した。0°C で反応液に実施例1-(2)で得られた4-アミノ-3-オキソブタン酸 塩酸塩 (0.71 g, 4.02 mmol) を添加した後ピリジン (0.47 ml, 5.84 mmol) を滴下した。

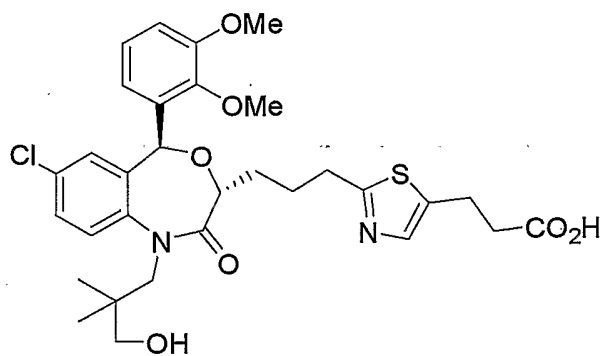
室温で1時間攪拌後、反応液を酢酸エチルで希釈した。これを1N塩酸、5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を THF (20 ml) に溶解し、ローソン試薬 (1.8 g, 4.44 mmol) を加え70°C で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、

減圧下濃縮した。残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え4時間攪拌した。水層に5% 硫酸水素カリウム水溶液を加えて酸性化後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物 (1.0 g, 1.66 mmol, 43%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.76 (3 H, s) 0.83 (3 H, s) 1.63-1.86 (4 H, m) 2.90 (2 H, t, $J=6.78$ Hz) 3.02-3.20 (2 H, m) 3.51 (3 H, s) 3.64 (1 H, d, $J=14.13$ Hz) 3.78-3.87 (m, 5 H) 4.31 (1 H, d, $J=14.13$ Hz) 4.53 (1 H, t, $J=5.09$ Hz) 6.05 (1 H, s) 6.38 (1 H, d, $J=2.45$ Hz) 7.15 (2 H, d, $J=7.91$ Hz) 7.21-7.28 (1 H, m) 7.41 (1 H, s) 7.51 (1 H, dd, $J=8.76, 2.54$ Hz,) 7.66 (1 H, d, $J=8.85$ Hz)。

実施例 1 2 2

3-(2-{3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキシノ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]プロピル}-1,3-チアゾール-5-イル)プロピオン酸



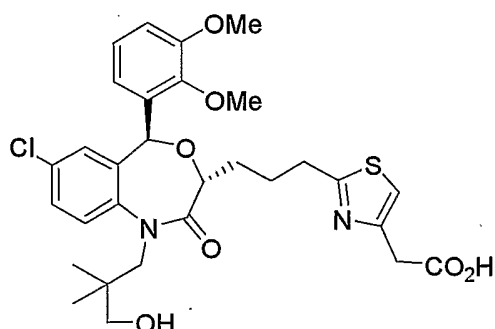
実施例121と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.75 (3 H, s) 0.83 (3 H, s) 1.59-1.88 (4 H, m) 2.48-2.59 (2 H, m) 2.83-3.20 (6 H, m) 3.51 (3 H, s) 3.64 (1 H, d, $J=14.13$ Hz) 3.78-3.86 (4 H, m) 4.31 (1 H, d, $J=14.13$ Hz) 4.53 (1 H, t, $J=5.09$ Hz) 6.05 (1 H, s) 6.37 (1 H, d, $J=2.45$ Hz) 7.11-7.28 (m, 3 H) 7.51 (1 H, dd, $J=8.67, 2.45$ Hz) 7.66 (1 H, d, $J=8.85$ Hz)。

実施例 1 2 3

(2-{3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-

ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン3-
イル]プロピル}-1,3-チアゾール-4-イル)酢酸



(1) 水素化ナトリウム (0.88 g, 22 mmol) の THF (108 ml) 懸濁液にシアノ
5 メチルホスホン酸ジエチル (3.88 ml, 24 mmol) を 0°C で滴下した。30分間攪
拌した後、酢酸 3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-
3-(2-オキソエチル)-2,3-ジヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン1(5H)-イル]-2,2-ジ
メチルプロピル (10.8 g, 20 mmol) を加えた。1時間攪拌した後、酢酸エチルで
希釈して、飽和塩化アンモニウム、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて
10 乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をメタノール (105 ml) に溶解し、マグネシウム
(2.4 g, 100 mmol) を加え2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、
1N塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮し
た。残渣を塩化メチレン (68 ml) に溶解し、トリエチルアミン (3.69 ml, 26.6
mmol)、塩化アセチル (1.51 ml, 21.2 mmol) を加え2時間攪拌した。反応液を酢
15 酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、
硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィーで精製して酢酸 3-[(3R,5S)-7-クロロ-3-(3-シアノプロピル)-5-(2,3-
ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン1(5H)-イ
ル]-2,2-ジメチルプロピル (5.5 g, 10.4 mmol, 52%) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3 H, s) 1.02 (3 H, s) 1.66-2.41 (9 H, m) 3.47-
3.93 (10 H, m) 4.56 (1 H, d, $J=14.13$ Hz) 6.25 (1 H, s) 6.64 (1 H, d,
 $J=2.26$ Hz) 6.99 (1 H, dd, $J=7.25, 2.35$ Hz) 7.14-7.39 (4 H, m)。

(2) 実施例123-(1)で得られた3-[(3R,5S)-7-クロロ-3-(3-シアノプロピル)-
5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン

1(5H)-イル]-2,2-ジメチルプロピル (5.3 g, 10 mmol) を4N塩酸-酢酸エチル溶液 (53 ml) に溶解し、ジチオリン酸水素 0,0'-ジエチル (2.01 ml, 12 mmol) を加えて終夜攪拌した。反応液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して酢酸 2-

5 [(3R,5S)-3-(4-アミノ-4-チオキソブチル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン1(5H)-イル]-1,1-ジメチルエチル (2.8 g, 4.97 mmol, 50%) を得た。

MS (ES+) [M+1] 563。

(3) 実施例123-(2) で得られた酢酸 2-[(3R,5S)-3-(4-アミノ-4-チオキソブチル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン1(5H)-イル]-1,1-ジメチルエチル (0.563 g, 1.0 mmol) をエタノール (10 ml) に溶解し、4-クロロ-3-オキソブタン酸エチル (0.243 ml, 1.8 mmol) を加えて90°C で2時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、1N水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え5時間攪拌した。水層に5% 硫酸水素カリウム水溶液を加えて酸性化後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物 (0.3 g, 0.498 mmol, 50%) を得た。

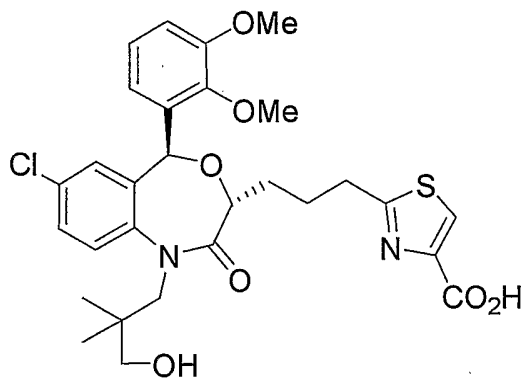
15

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.76 (3 H, s) 0.83 (3 H, s) 1.63-1.86 (4 H, m) 2.90 (2 H, t, $J=6.78$ Hz,) 3.02-3.20 (2 H, m) 3.51 (3 H, s) 3.64 (1 H, d, $J=14.13$ Hz) 3.78-3.87 (5 H, m) 4.31 (1 H, d, $J=14.13$ Hz) 4.53 (1 H, t, $J=5.09$ Hz) 6.05 (1 H, s) 6.38 (1 H, d, $J=2.45$ Hz) 7.15 (2 H, d, $J=7.91$ Hz) 7.21-7.28 (1 H, m) 7.41 (1 H, s) 7.51 (1 H, dd, $J=8.76, 2.54$ Hz) 7.66 (1 H, d, $J=8.85$ Hz)。

20

実施例 1 2 4

25 2-{3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン3-イル]プロピル}-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

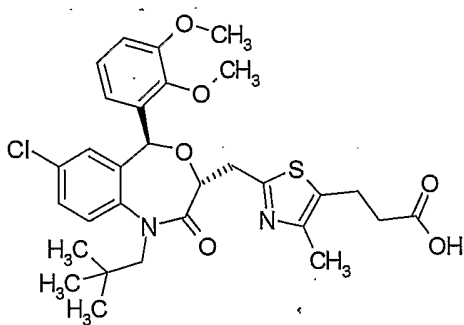


実施例123と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.75 (3 H, s) 0.83 (3 H, s) 1.67-1.89 (4 H, m)
 5 2.94-3.19 (4 H, m) 3.51 (3 H, s) 3.64 (1 H, d, $J=13.94$ Hz) 3.78-3.88 (4
 H, m) 4.31 (1 H, d, $J=14.13$ Hz) 4.52 (1 H, t, $J=5.27$ Hz) 6.05 (1 H, s)
 6.37 (1 H, d, $J=2.45$ Hz) 7.12-7.28 (3 H, m) 7.50 (1 H, dd, $J=8.76, 2.54$
 Hz,) 7.66 (1 H, d, $J=8.85$ Hz)。

実施例125

10 3-(2-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピ
 ル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-
 4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)プロピオン酸

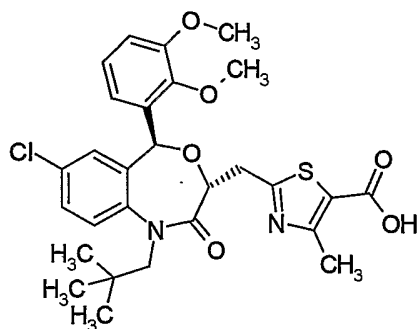


実施1と同様にして表題化合物を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (9H, s), 2.28 (3H, s), 2.64 (2H, t, $J = 7.6$
 Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.31-3.44 (2H, m), 3.52 (1H, dd, $J = 15.0,$
 6.0 Hz), 3.63 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.24-4.30 (1H, m), 4.51 (1H, d, $J =$
 13.8 Hz), 6.31 (1H, s), 6.57 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 6.6,$
 3.2 Hz), 7.14-7.22 (2H, m), 7.24-7.33 (2H, m)。

実施例 1 2 6

2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸



5

実施例16と同様にして表題化合物を得た。

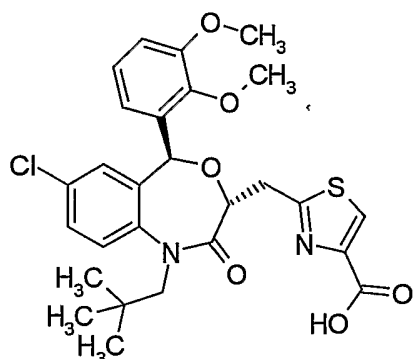
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (9H, s), 2.68 (3H, s), 3.36 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 3.47 (1H, dd, $J = 15.0, 6.9$ Hz), 3.55-3.66 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.32 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.52 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 6.33 (1H, s), 6.59 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 7.5, 2.3$ Hz), 7.13-7.23 (2H, m), 7.28-7.35 (2H, m)。

10

実施例 1 2 7

2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

15



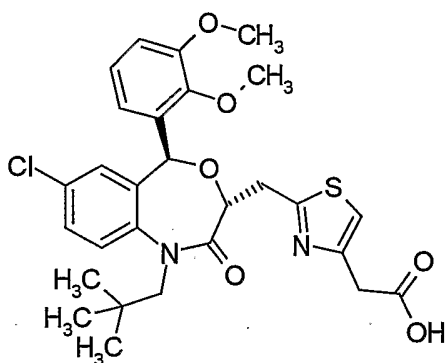
実施例22と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (9H, s), 3.35 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 3.50-3.69

(5H, m), 3.89 (3H, s), 4.34 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.50 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 6.33 (1H, s), 6.58 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz), 7.07-7.12 (1H, m), 7.18 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.25-7.35 (2H, m), 8.19 (1H, s)。

5 実施例 1 2 8

(2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3-チアゾール-4-イル)酢酸

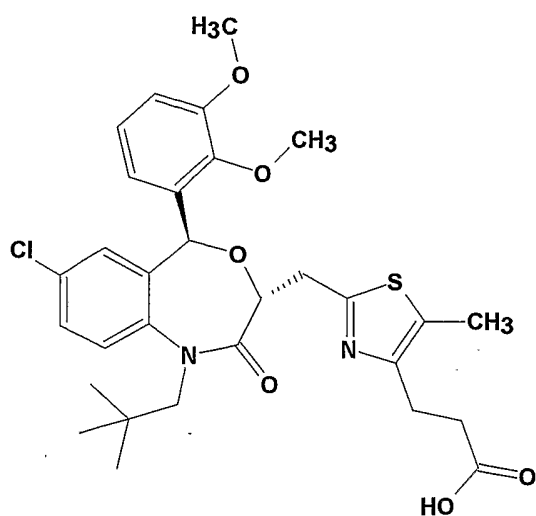


10 実施例16と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (9H, s), 3.38 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 3.48 (1H, dd, $J = 15.3, 6.6$ Hz), 3.60-3.72 (4H, m), 3.79 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.34 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 4.49 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 6.33 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.99 (1H, dd, $J = 6.9, 2.9$ Hz), 7.02 (1H, s), 7.13-7.23 (2H, m), 7.33 (2H, s)。

15 実施例 1 2 9

3-(2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル)プロピオン酸

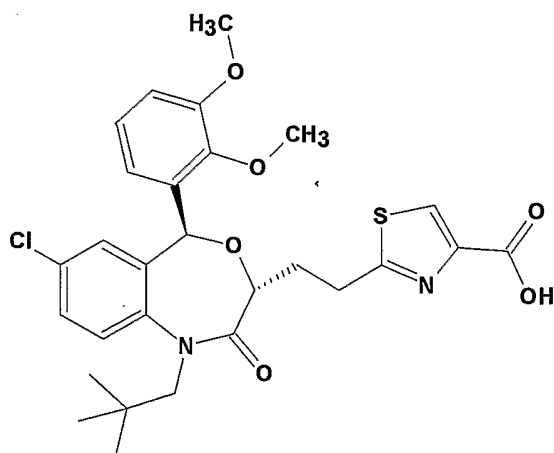


実施例20と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (9H, s), 2.32 (3H, s), 2.66-2.73 (2H, m),
 2.82-2.90 (2H, m), 3.33-3.44 (2H, m), 3.58 (1H, dd, $J = 16.2, 6.6$ Hz),
 5 3.63 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.27 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.49 (1H, d, $J =$
 13.9 Hz), 6.31 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.99 (1H, dd, $J = 5.8, 3.8$ Hz),
 7.15-7.23 (2H, m), 7.31-7.39 (2H, m, $J = 1.9$ Hz)。

実施例130

2-{2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピ
 10 ル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル}-
 1,3-チアゾール-4-カルボン酸



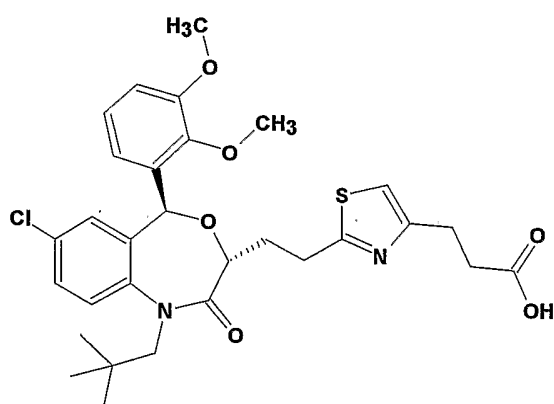
実施例22と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (9H, s), 2.22-2.49 (2H, m), 3.08-3.32 (2H, m),

3.35 (1H, d, J = 13.9 Hz), 3.63 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.94 (1H, dd, J = 7.5, 5.3 Hz), 4.50 (1H, d, J = 13.8 Hz), 6.28 (1H, s), 6.61 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.95-7.03 (1H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.25-7.37 (2H, m), 8.11 (1H, s)。

5 実施例 131

3-(2-{2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル}-1,3-チアゾール-4-イル)プロピオン酸

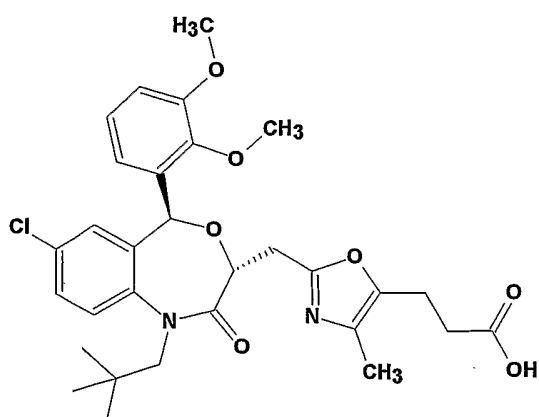


10 実施例88と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (9H, s), 2.18-2.44 (2H, m), 2.64-2.74 (2H, m), 2.94-3.03 (2H, m), 3.04-3.27 (2H, m), 3.36 (1H, d, J = 13.9 Hz), 3.63 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.94 (1H, dd, J = 7.3, 5.7 Hz), 4.52 (1H, d, J = 13.9 Hz), 6.28 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.80 (1H, s), 6.99 (1H, dd, J = 7.0, 2.6 Hz), 7.16-7.36 (4H, m)。

15 実施例 132

3-(2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-4-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)プロピオン酸

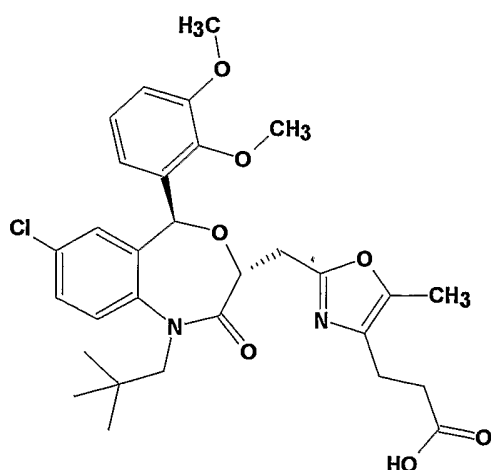


実施例29と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (9H, s), 2.05 (3H, s), 2.63 (2H, t), 2.88 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.16-3.32 (2H, m), 3.36 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 3.62 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.38 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.51 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 6.30 (1H, s), 6.57 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.16 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.27-7.36 (2H, m)。

実施例133

3-(2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)プロピオン酸



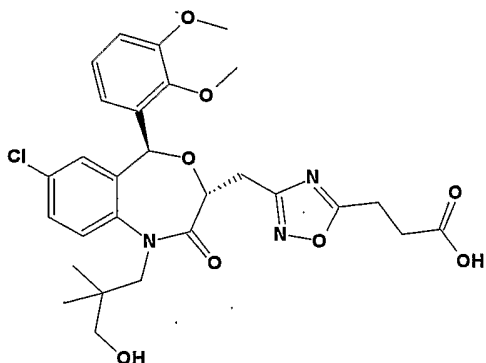
実施例38と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (9H, s), 2.22 (3H, s), 2.59-2.72 (4H, m), 3.17 (1H, dd, $J = 16.0, 6.4$ Hz), 3.31-3.45 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.89 (3H,

s), 4.40 (1H, t, J = 6.8 Hz), 4.48 (1H, d, J = 13.9 Hz), 6.30 (1H, s), 6.59 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 7.7, 1.5 Hz), 7.16 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.32-7.42 (2H, m)。

実施例 134

- 5 3-(3-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピオン酸

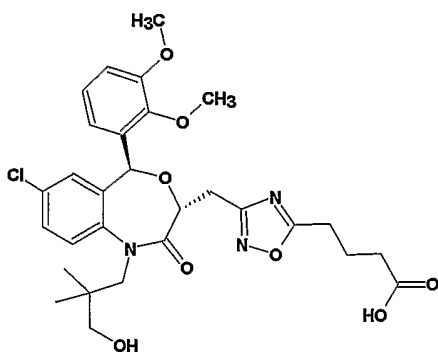


実施例60と同様にして表題化合物を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.89 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.11-3.27 (4H, m), 3.34-3.44 (2H, m), 3.58-3.67 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.39-4.51 (2H, m), 6.19 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 1.7 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.07-7.12 (1H, m), 7.18 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.32-7.41 (2H, m)。

15 実施例 135

- 4-(3-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ブタン酸

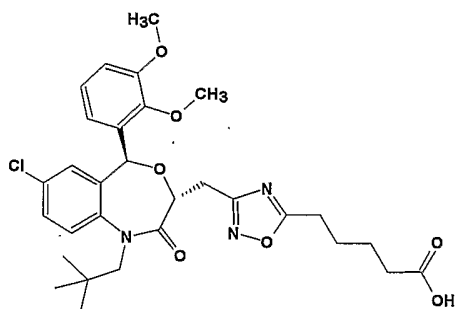


実施例60と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.08-2.19 (3H, m), 2.49 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.95 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.12-3.28 (2H, m), 3.34-3.44 (2H, m), 3.59-3.67 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.41-4.52 (2H, m), 6.20 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz), 7.17 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.35-7.38 (2H, m)。

実施例136

5-(3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ペンタン酸



(1) [(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]酢酸

(46.19 g, 0.100 mol) のDMF (500 ml) 溶液に塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(23.0 g, 0.120 mol)とアンモニウム 1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-オラート (18.26 g, 0.120 mol) を加えて20時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して、2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセトアミド (32.43 g) を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (9 H, s), 2.65 - 2.73 (1 H, m), 2.84 - 2.92 (1 H, m), 3.37 (1 H, d, $J=13.8$ Hz), 3.62 (3 H, s), 3.89 (3 H, s), 4.39 (1 H, dd, $J=7.3, 5.9$ Hz), 4.50 (1 H, d, $J=13.9$ Hz), 5.27 (1 H, s), 5.86 (1 H,

s), 6.28 (1 H, s), 6.61 (1 H, d, J=2.1 Hz), 6.99 (1 H, dd, J=6.7, 3.1 Hz), 7.18 - 7.23 (2 H, m), 7.31 - 7.36 (2 H, m)

(2) 実施例136-(1)で得た2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセトアミド (14.0 g, 0.0304 mol) のアセトニトリル (140 ml) 溶液に1-1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (9.85 g, 0.0607 mol) と臭化アリル (20.7 ml, 0.243 mol) を加えて3時間加熱還流した。放冷後、反応液を酢酸エチルで抽出し、1N塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液をシリカゲルろ過した後、減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して、[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセトニトリル (12.31 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (9 H, s), 2.78 - 2.88 (1 H, m), 2.89 - 2.99 (1 H, m), 3.38 (1 H, d, J=13.9 Hz), 3.63 (3 H, s), 3.90 (3 H, s), 4.21 (1 H, dd, J=7.6, 5.6 Hz), 4.51 (1 H, d, J=13.9 Hz), 6.30 (1 H, s), 6.65 (1 H, d, J=2.1 Hz), 7.01 (1 H, d, J=7.9 Hz), 7.19 - 7.41 (4 H, m)

(3) 塩酸ヒドロキシルアミン (11.77 g, 0.169 mol) のDMSO (150 ml) 溶液に氷冷下トリエチルアミン (23.66 ml, 0.169 mol) を滴下し、30分間攪拌した。沈殿物をろ去した後、ろ液に実施例136-(2)で得た[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセトニトリル (15.0g, 0.0339 mol) を加え、80°Cで4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]-N'-ヒドロキシエタンイミドアミド (17.5 g) をアモルファスとして得た。精製せずに次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (9 H, s), 2.56 - 2.64 (1 H, m), 2.79 (1 H, dd, J=14.4, 7.1 Hz), 3.36 (1 H, d, J=13.9 Hz), 3.60 - 3.65 (3 H, m), 3.89 (3 H, s), 4.07 - 4.14 (1 H, m), 4.50 (1 H, d, J=13.9 Hz), 4.98 (2 H, s),

6.25 - 6.29 (1 H, m), 6.60 (1 H, d, J=2.1 Hz), 6.99 (1 H, dd, J=5.9, 3.9 Hz), 7.16 - 7.23 (2 H, m), 7.29 - 7.35 (2 H, m)。

(4) 実施例136-(3)で得られた2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]-N'-ヒドロキシエタンイミドアミド (1.67 g, 3.5 mmol) の

THF (15 ml) 溶液にトリエチルアミン(0.83 ml, 5.95 mmol)と6-クロロ-6-オキソヘキサン酸メチル (0.69 g, 3.85 mmol)を氷冷下滴下し、室温で2.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、水 (15 ml) を加え、11時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥

した。減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、5-(3-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ペンタン酸メチル (1.04 g) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.95 (9 H, s), 1.63 - 1.91 (4 H, m), 2.36 (2 H, t, J=7.2 Hz), 2.87 (2 H, t, J=7.4 Hz), 3.20 - 3.42 (3 H, m), 3.62 (3 H, s), 3.67 (3 H, s), 3.88 (3 H, s), 4.43 (1 H, t, J=6.8 Hz), 4.51 (1 H, d, J=13.9 Hz), 6.31 (1 H, s), 6.58 (1 H, s), 6.97 (1 H, dd, J=8.0, 1.6 Hz), 7.07 (1 H, dd, J=7.7, 1.5 Hz), 7.15 (1 H, t, J=7.9 Hz), 7.29 - 7.37 (2 H, m)。

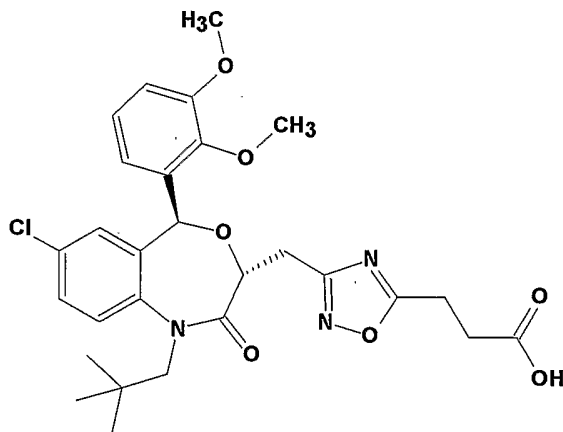
(5) 実施例136-(4)で得られた5-(3-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ペンタン酸メチル (1.04 g, 1.73 mmol) のエタノール溶液 (10 ml) に2N水酸化ナトリウム水溶液 (2.60 ml, 5.20 mmol) を添加し、13時間攪拌した。反応液を水で希釈した後、ジエチルエーテルで洗浄した。抽出液を6N塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、3-(3-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 2, 4-

オキサジアゾール-5-イル)ペンタン酸(0.89 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (9H, s), 1.66-1.93 (4H, m), 2.39 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.88 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.19-3.41 (3H, m), 3.62 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.43 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.51 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 6.31 (1H, s),
5 6.58 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz), 7.14 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.28-7.37 (2H, m)。

実施例 137

3-(3-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピオン酸
10

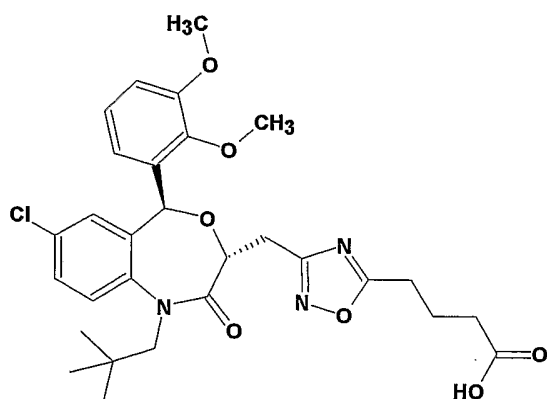


実施例136と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (9H, s), 2.90 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.16 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.21-3.40 (3H, m), 3.62 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.42 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.51 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 6.31 (1H, s), 6.59 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.06-7.11 (1H, m), 7.16 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.29-7.37 (2H, m)。
15

実施例 138

4-(3-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ブタン酸
20

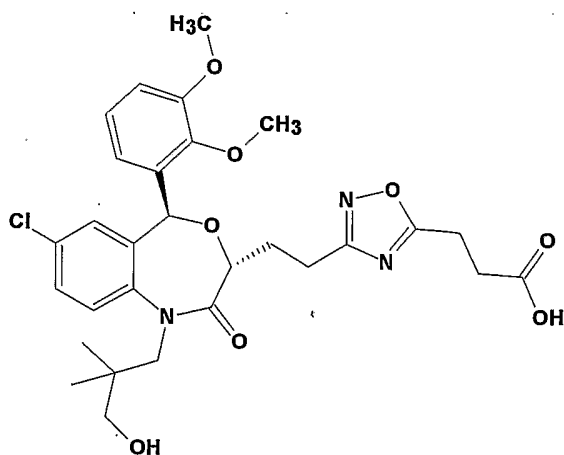


実施例136と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (9H, s), 2.08-2.20 (2H, m), 2.49 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.95 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.19-3.42 (3H, m), 3.62 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.44 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.51 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 6.31 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.97 (1H, dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz), 7.16 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.30-7.36 (2H, m)。

実施例139

3-(3-{2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピオン酸



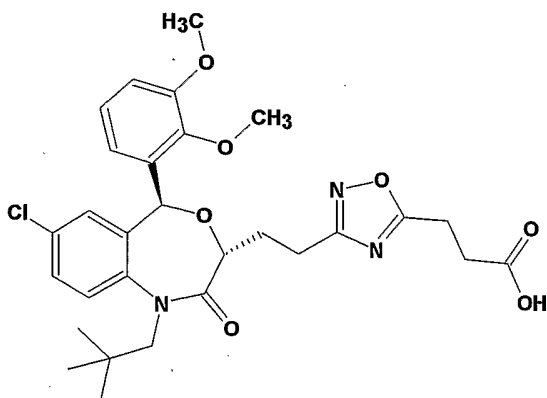
実施例60と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.15-2.41 (2H, m), 2.77-2.98 (4H, m), 3.07-3.20 (3H, m), 3.37 (1H, d, $J = 14.3$ Hz), 3.59-3.66 (4H, m), 3.89 (3H, s), 3.95 (1H, dd, $J = 7.7, 5.3$ Hz), 4.46 (1H, d,

J = 14.3 Hz), 6.15 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.95-7.02 (1H, m),
7.17-7.22 (2H, m, J = 4.1, 4.1 Hz), 7.29-7.39 (2H, m)。

実施例 1 4 0

3-(3-{2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロ
5 ピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチ
ル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピオン酸

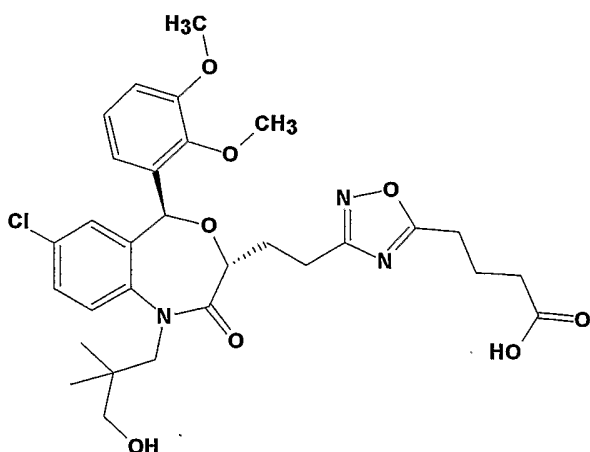


実施例136と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (9H, s), 2.14-2.41 (2H, m), 2.77-2.98 (4H, m),
10 3.11 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.34 (1H, d, J = 13.9 Hz), 3.63 (3H, s), 3.89
(3H, s), 3.93 (1H, dd, J = 7.9, 5.1 Hz), 4.51 (1H, d, J = 13.8 Hz), 6.27
(1H, s), 6.60 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.0, 2.6 Hz), 7.15-
7.24 (2H, m), 7.28-7.36 (2H, m)。

実施例 1 4 1

15 4-(3-{2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-
2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピ
ン-3-イル]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ブタン酸

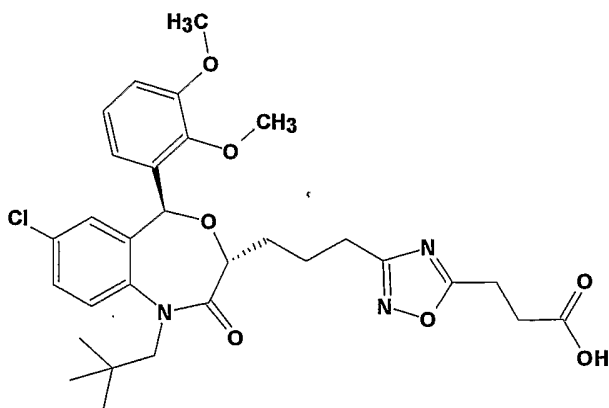


実施例60と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.02-2.14 (3H, m),
 2.18-2.42 (2H, m), 2.45 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.77-2.99 (4H, m), 3.15 (1H,
 5 d, $J = 12.1$ Hz), 3.37 (1H, d, $J = 14.3$ Hz), 3.58-3.66 (4H, m), 3.89 (3H,
 s), 3.95 (1H, dd, $J = 7.8, 5.4$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 14.3$ Hz), 6.15 (1H,
 s), 6.60 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.95-7.03 (1H, m), 7.16-7.23 (2H, m),
 7.29-7.39 (2H, m)。

実施例142

10 3-(3-(3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロ
 ピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]プロピ
 ル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)プロピオン酸



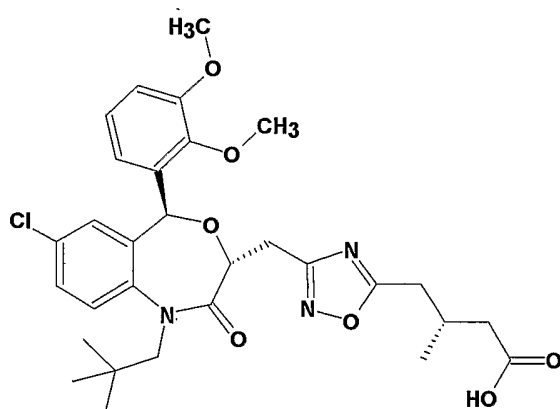
実施例136と同様にして表題化合物を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (9H, s), 1.70-2.03 (4H, m), 2.66-2.78 (2H, m),
 2.90 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.15 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.34 (1H, d, $J =$

13.9 Hz), 3.62 (3H, s), 3.85 (1H, dd, J = 7.5, 4.8 Hz), 3.89 (3H, s),
4.50 (1H, d, J = 13.9 Hz), 6.24 (1H, s), 6.59 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.98
(1H, dd, J = 7.7, 2.1 Hz), 7.15-7.36 (4H, m)。

実施例 1 4 3

- 5 (3R)-4-(3-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチル
プロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メ
チル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-3-メチルブタン酸

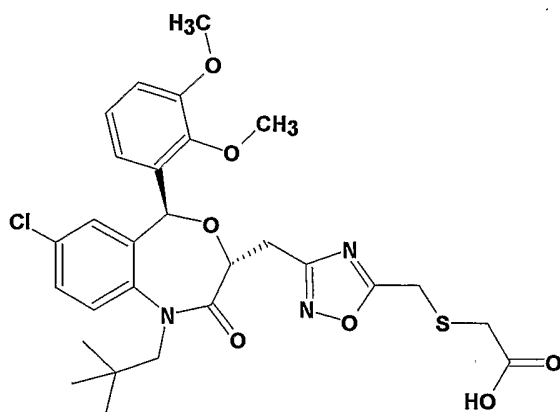


実施例136と同様にして表題化合物を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (9H, s), 1.07 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.33 (1H,
dd, J = 15.6, 7.2 Hz), 2.41-2.63 (2H, m), 2.84 (1H, dd; J = 15.3, 6.9
Hz); 2.96 (1H, dd, J = 15.3, 6.6 Hz), 3.21-3.42 (3H, m), 3.62 (3H, s),
3.88 (3H, s), 4.45 (1H, t, J = 6.8 Hz), 4.51 (1H, d, J = 13.9 Hz), 6.31
(1H, s), 6.58 (1H, s), 6.96 (1H, dd, J = 7.9, 1.7 Hz), 7.06 (1H, dd, J =
15 7.9, 1.5 Hz), 7.14 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.29-7.37 (2H, m)。

実施例 1 4 4

{[(3-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピ
ル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-
1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]チオ}酢酸



(1) 実施例136と同様にして合成した(3R, 5S)-7-クロロ-3-{[5-(クロロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル}-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-1,5-ジヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-2(3H)-オン

5 (3.8 g, 4.98 mmol) のDMF (30 ml) 溶液にチオ酢酸カリウム (0.76 g, 5.97 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (4:1)〕で精製することにより酢酸 S-[3-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル] (2.45 g, 4.26 mmol, 86%) を白色非結晶性粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.30 (2H, dd, J = 6.7, 2.4 Hz), 3.37 (1H, d, J = 13.9 Hz), 3.62 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.42 (1H, t, J = 6.8 Hz), 4.51 (1H, d, J = 13.8 Hz), 6.30 (1H, s), 6.58 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 7.8, 1.0 Hz), 7.17 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.28-7.37 (2H, m)。

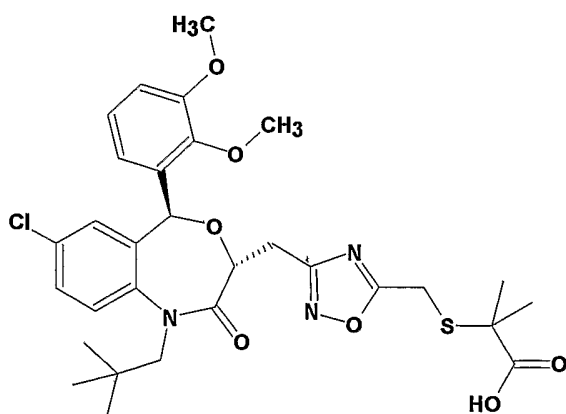
(2) 酢酸 S-[3-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル] (1.0 g, 1.74 mmol) のメタノール (10 ml) 溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (1.74 ml, 3.48 mmol) を添加し、1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣のTHF (10ml)

溶液にブromo酢酸エチル (0.12 ml, 1.04 mmol) と炭酸カリウム (0.24 g, 1.74 mmol) を添加し、17時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をエタノール (10 ml) に溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液 (1.16 ml, 2.33 mmol) を添加し、5時間攪拌した。反応液を水で希釈した後、ジエチルエーテルで洗浄した。抽出液を1N塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、{[(3-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]チオ}酢酸 (413 mg, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (9H, s), 3.26 (1H, dd, $J = 15.7, 6.7$ Hz), 3.34-3.44 (4H, m), 3.63 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.44-4.54 (2H, m), 6.31 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.97 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz), 7.16 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 1.3$ Hz)。

実施例 145

2-{[(3-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]チオ}-2-メチルプロピオン酸



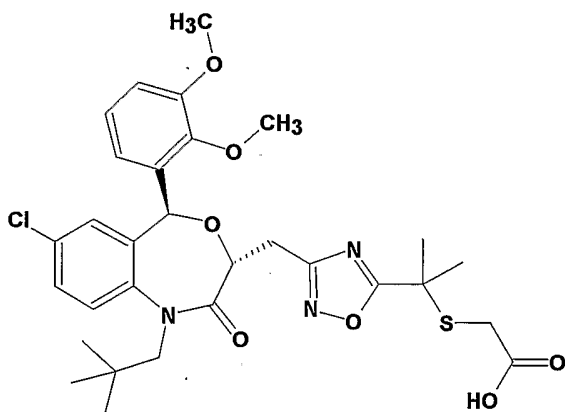
実施例144と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (9H, s), 1.54 (3H, s), 1.56 (3H, s), 3.20 (1H, dd, $J = 15.4, 6.2$ Hz), 3.33-3.47 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.01 (2H, s), 4.44-4.53 (2H, m), 6.30 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.98 (1H,

dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz), 7.18 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 0.9$ Hz)。

実施例 1 4 6

5 { [1-(3-{{(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1-メチルエチル]チオ}酢酸

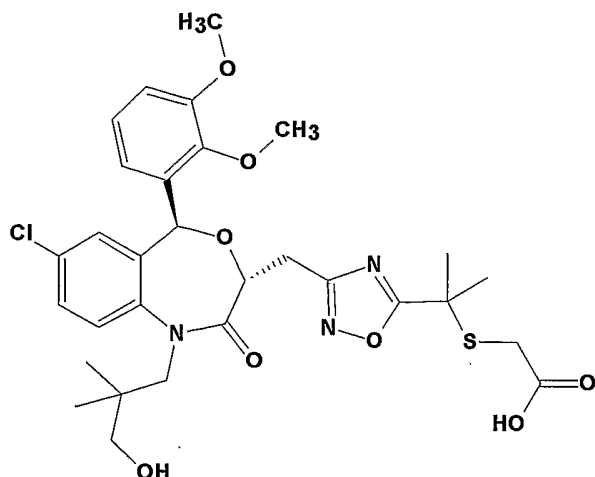


実施例144と同様にして表題化合物を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (9H, s), 1.78 (3H, s), 1.81 (3H, s), 3.15 (1H, dd, $J = 15.8, 5.3$ Hz), 3.28-3.53 (4H, m), 3.64 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.47 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 4.53 (1H, dd, $J = 8.7, 5.3$ Hz), 6.30 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.98 (1H, dd, $J = 7.0, 2.8$ Hz), 7.13-7.22 (2H, m), 7.36 (2H, d, $J = 1.3$ Hz)。

実施例 1 4 7

15 { [1-(3-{{(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1-メチルエチル]チオ}酢酸

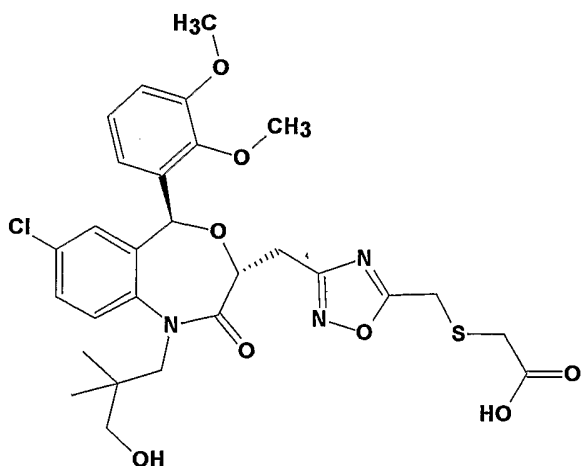


実施例144と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.78 (3H, s), 1.79 (3H, s), 3.16-3.27 (2H, m), 3.35-3.49 (4H, m), 3.59-3.67 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.41-4.53 (2H, m), 6.19 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.99 (1H, dd, $J = 7.9, 1.9$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 7.18 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.34-7.43 (2H, m)。

実施例 1 4 8

10 [(3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]チオ酢酸



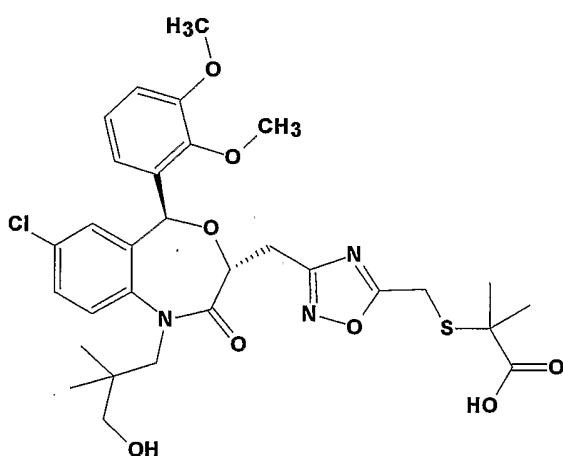
実施例144と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 1.05 (3H, s), 3.17-3.32 (2H, m), 3.34-3.48 (4H, m), 3.58-3.68 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.42-

4.53 (2H, m), 6.19 (1H, s), 6.61 (1H, d, J = 1.3 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.7, 1.5 Hz), 7.17 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.33-7.42 (2H, m)。

実施例 1 4 9

5 2-[[3-[[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]チオ]-2-メチルプロピオン酸

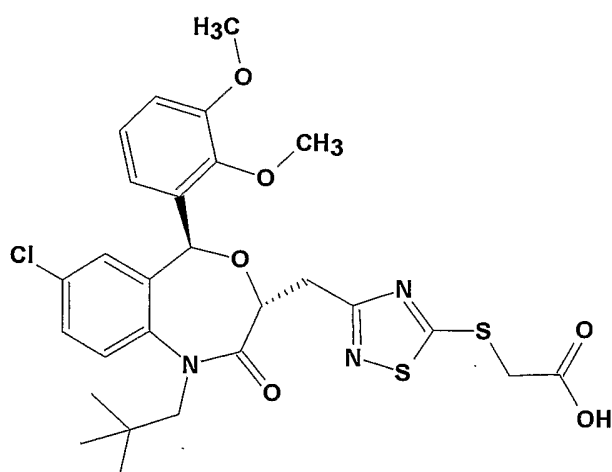


10 実施例144と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.54 (3H, s), 3.14-3.29 (2H, m), 3.34-3.47 (2H, m), 3.57-3.66 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.03 (2H, s), 4.42-4.52 (2H, m), 6.19 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 1.1 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 7.7, 1.5 Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.33-7.41 (2H, m)。

実施例 1 5 0

15 [(3-[[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]チオ]酢酸



(1) 実施例16-(2)と同様にして得た2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エタンチオアミド (1.0 g, 2.10 mmol) のアセトン(10 ml)溶液にヨウ化メチル(0.65 ml, 10.48 mmol)を添加して14時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸アンモニウム(0.81 g, 10.48 mmol)とメタノール(10 ml)を添加して4時間加熱還流した。残渣のジクロロメタン溶液にパークロロメチルメルカプタン(0.23 ml, 2.1 mmol)を添加した後、水酸化ナトリウム(0.375 g, 9.38 mmol)の水(3 ml)溶液を-10℃でゆっくりと滴下した。反応液を-10℃で2時間さらに、室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出、水と飽和食塩水で順次洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (95:5-85:15)〕で精製することにより (3R, 5S)-7-クロロ-3-[(5-クロロ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)メチル]-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-1, 5-ジヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-2(3H)-オン (0.46 g, 0.857 mmol, 41%) を白色非結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (9H, s), 3.33-3.48 (2H, m), 3.55-3.66 (4H, m), 3.89 (2H, s), 4.50 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.58 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 6.31 (1H, s), 6.59 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 6.93-7.04 (2H, m), 7.15 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.30-7.38 (2H, m)。

(2) 実施例150-(1)で得られた(3R, 5S)-7-クロロ-3-[(5-クロロ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)メチル]-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)

ル)-1,5-ジヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-2(3H)-オン (0.46 g, 0.857 mmol) のTHF(10 ml)溶液にチオグリコール酸エチル(113 ml, 1.03 mmol)と炭酸カリウム(178 mg, 1.29 mmol)を添加し、45°Cで16時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出、水と飽和食塩水で順次洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(95:5-85:15)〕で精製することによりエチル [(3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)チオ]酢酸 (0.48 g, 0.774 mmol, 90%) を白色非結晶性固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (9H, s), 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.32-3.43 (2H, m), 3.57 (1H, dd, J = 15.6, 6.9 Hz), 3.63 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.01 (2H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.50 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.58 (1H, t, J = 6.7 Hz), 6.31 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.96 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.15 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.34 (2H, d, J = 1.3 Hz)。

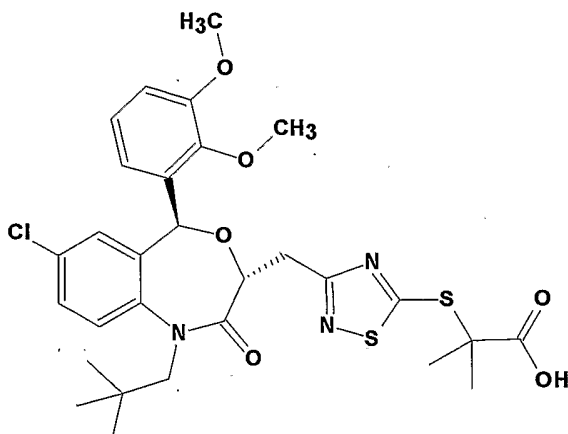
(3) 実施例150-(2)で得たエチル [(3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)チオ]酢酸 (0.48 g, 0.774 mmol) のエタノール(5 ml)とTHF(5 ml)の混合溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (1.16 ml, 2.32 mmol) を添加して1時間攪拌した。反応液を水で抽出した後、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を1N塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をエタノール-ヘキサンから再結晶して [(3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)チオ]酢酸 (374 mg, 0.632 mmol, 82%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (9H, s), 3.34-3.45 (2H, m), 3.57-3.68 (4H, m), 3.89 (3H, s), 3.93 (2H, s), 4.49 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 7.2, 6.2 Hz), 6.31 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.97 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz),

7.04 (1H, dd, J = 7.7, 1.3 Hz), 7.16 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.33-7.38 (2H, m)。

実施例 151

5 2-[(3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)チオ]-2-メチルプロピオン酸



(1) 実施例150-(1)で得た(3R, 5S)-7-クロロ-3-[(5-クロロ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)メチル]-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-1, 5-ジヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-2(3H)-オン (0.54 g, 1.0 mmol) の THF(10 ml)溶液に3-メルカプトプロピオン酸エチル(0.28 ml; 2.2 mmol)と炭酸カリウム(0.21 g, 1.5 mmol)を添加して45°Cで13.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出、水と飽和食塩水で順次洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をエタノールに溶解し2N水酸化ナトリウム水溶液(0.836 ml, 1.67 mmol)を添加して1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出、水と飽和食塩水で順次洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣に2-ブromo-2-メチルプロピオン酸エチル(0.18 ml, 1.25 mmol)、炭酸カリウム(0.17 g, 1.25 mmol)およびTHF(10 ml)を添加し、14時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで抽出、水と飽和食塩水で順次洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(85:15-80:20)〕で精製することにより、エチル 2-[(3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イ

ル)チオ]-2-メチルプロピオン酸 (0.47 g, 87%)を得た。

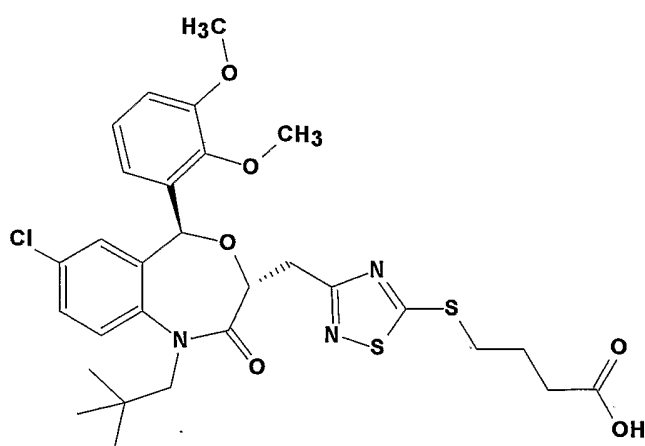
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.95 (9H, s), 1.16 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.66 (3H, s), 1.68 (3H, s), 3.35-3.44 (2H, m), 3.55 (1H, dd, J = 15.6, 6.6 Hz), 3.62 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.06 (2H, ddd, J = 14.2, 7.1, 1.9 Hz), 4.51 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.59 (1H, t, J = 6.8 Hz), 6.30 (1H, s), 6.56 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.93-7.00 (1H, m), 7.13 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.31-7.39 (1H, m)。

(2) 実施例151-(1)で得たエチル 2-[(3-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)チオ]-2-メチルプロピオン酸 (0.47 g, 0.725 mmol)のエタノール(10 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(1.1 ml, 2.17 mmol)を添加して2時間攪拌した。反応液を水で抽出した後、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を1N塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して、2-[(3-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)チオ]-2-メチルプロピオン酸 (332 mg, 74%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.95 (9H, s), 1.66 (3H, s), 1.68 (3H, s), 3.34-3.49 (2H, m), 3.56-3.67 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.49 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.57 (1H, t, J = 6.7 Hz), 6.31 (1H, s), 6.58 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.97 (2H, dd, J = 7.1, 5.9 Hz), 7.14 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.31-7.43 (2H, m)。

実施例 1 5 2

4-[(3-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)チオ]ブタン酸

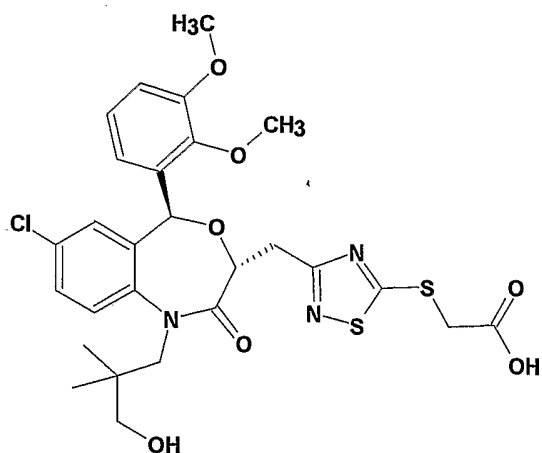


実施例151と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (9H, s), 2.03-2.15 (2H, m), 2.50 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.29 (2H, dt, $J = 7.0, 2.3$ Hz), 3.33-3.43 (2H, m), 3.58 (1H, dd, $J = 15.6, 6.9$ Hz), 3.63 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.50 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.61 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 6.31 (1H, s), 6.58 (1H, s), 6.96 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz), 7.14 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 1.3$ Hz)。

実施例153

10 [(3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)チオ]酢酸



実施例150と同様にして表題化合物を得た。

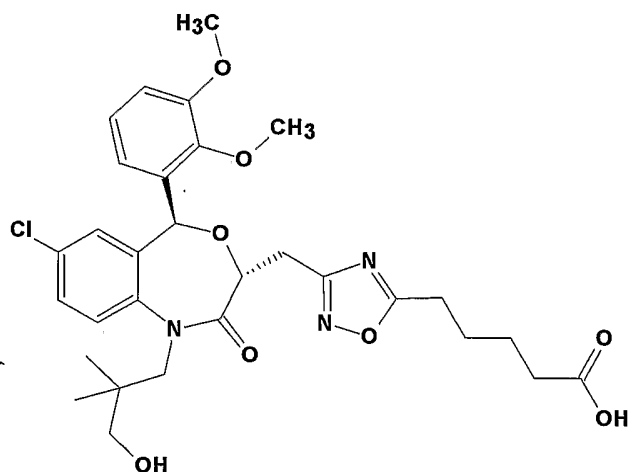
15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.04 (3H, s), 3.20 (1H, d, $J = 11.9$

Hz), 3.35 (1H, dd, J = 15.9, 5.4 Hz), 3.42 (1H, d, J = 14.3 Hz), 3.59-3.71 (5H, m), 3.89 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.46 (1H, d, J = 14.3 Hz), 4.58 (1H, dd, J = 7.9, 5.5 Hz), 6.19 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.98 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.35-7.44 (2H, m)。

5

実施例 154

5-(3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ペンタン酸



10

(1) 実施例58-(1)で得られた酢酸 3-[(3R, 5S)-3-[(2Z)-2-アミノ-2-(ヒドロキシイミノ)エチル]-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-1(5H)-イル]-2, 2-ジメチルプロピル (2.67 g, 5.0 mmol) のTHF (25 ml) 溶液にトリエチルアミン(1.2 ml, 8.5 mmol)と6-クロロ-6-オキソヘキサン酸メチル (0.98 g, 5.5 mmol)を氷冷下滴下し、氷冷下で40分間、室温で1.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、水 (25 ml) を加え、18時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、3-(3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ペンタン酸メチル (1.73g) を得た。

15

20

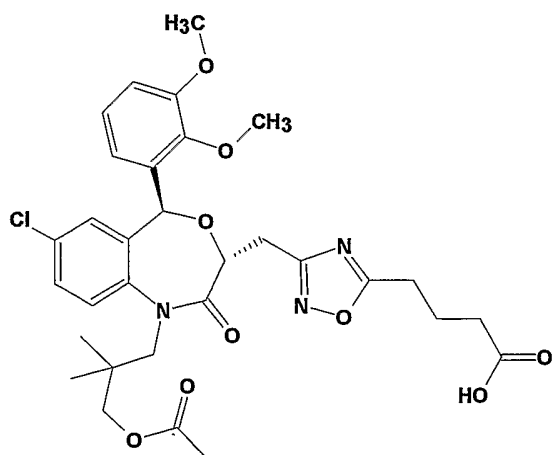
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3 H, s), 1.03 (3 H, s), 1.65 - 1.90 (4 H, m), 2.03 (3 H, s), 2.35 (2 H, t, $J=7.2$ Hz), 2.86 (2 H, t, $J=7.3$ Hz), 3.29 (2 H, ddd, $J=30.5, 15.6, 6.7$ Hz), 3.55 (1 H, d, $J=13.9$ Hz), 3.61 (3 H, s), 3.67 (3 H, s), 3.74 (1 H, d, $J=11.1$ Hz), 3.85 (1 H, d, $J=11.1$ Hz), 3.88 (3 H, s), 4.42 (1 H, t, $J=6.7$ Hz), 4.58 (1 H, d, $J=14.1$ Hz), 6.30 (1 H, s), 6.61 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 6.97 (1 H, dd, $J=7.9, 1.7$ Hz), 7.07 (1 H, dd, $J=7.8, 1.6$ Hz), 7.14 (1 H, t, $J=7.9$ Hz), 7.29 - 7.38 (2 H, m)。

(2) 実施例154-(1)で得られた3-(3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ペンタン酸メチル (1.73 g, 2.63 mmol) のエタノール溶液 (17 ml) に2N水酸化ナトリウム水溶液 (5.25 ml, 10.5 mmol) を添加し、2時間攪拌した。反応液を水で希釈した後、ジエチルエーテルで洗浄した。抽出液を6N塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、3-(3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ペンタン酸 (1.06 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.66-1.93 (4H, m), 2.39 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.88 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.12-3.28 (2H, m), 3.33-3.44 (2H, m), 3.57-3.67 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.40-4.53 (2H, m), 6.19 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz), 7.16 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.32-7.41 (2H, m)。

25 実施例 155

4-(3-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ブタン酸

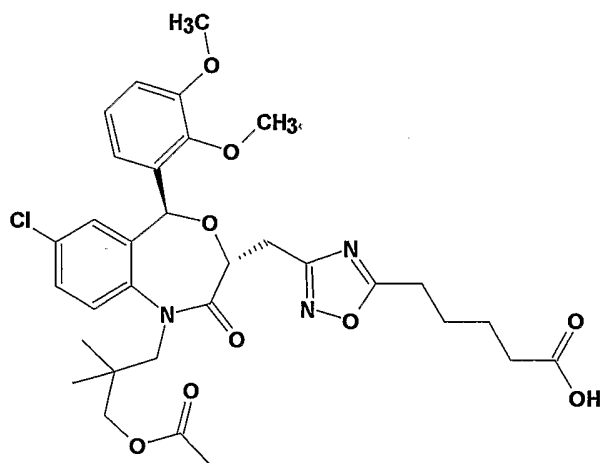


実施例14と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, s), 1.03 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.07-2.19
 (2H, m), 2.48 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.95 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.24 (1H,
 5 dd, $J = 15.6, 7.2$ Hz), 3.36 (1H, dd, $J = 15.6, 6.6$ Hz), 3.55 (1H, d, $J =$
 14.1 Hz), 3.61 (3H, s), 3.74 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 3.85 (1H, d, $J = 11.3$
 Hz), 3.88 (3H, s), 4.43 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 14.1$ Hz),
 6.30 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.97 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.05-7.10
 (1H, m), 7.15 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.30-7.38 (2H, m)。

10 実施例156

5-(3-{[(3R;5S)-1-[3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2,3-ジ
 メトキシフェニル)-2-オキシ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-
 3-イル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンタン酸

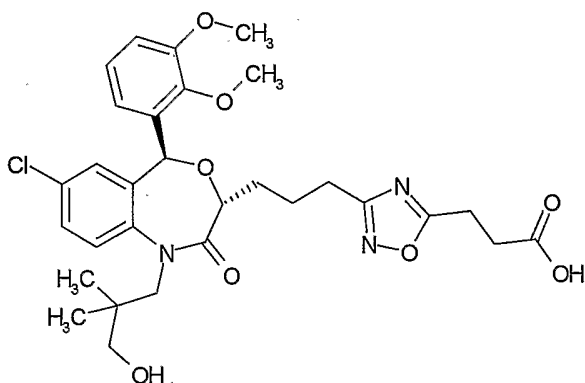


15 実施例14と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, s), 1.03 (3H, s), 1.67 - 1.77 (2H, m),
 1.81 - 1.91 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.39 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.88 (2H, t,
 $J=7.4$ Hz), 3.20 - 3.28 (1H, m), 3.30 - 3.38 (1H, m), 3.55 (1H, d, $J=14.1$
 5 (3H, s), 3.72 - 3.77 (1H, m), 3.85 (1H, d, $J=11.1$ Hz), 3.88
 (3H, s), 4.42 (1H, t, $J=6.7$ Hz), 4.57 (1H, d, $J=13.9$ Hz), 6.30 (1H, s),
 6.61 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J=7.9, 1.7$ Hz), 7.05 - 7.09 (1H,
 m), 7.14 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.30 - 7.37 (2H, m)。

実施例 157

10 3-(3-{3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-
 2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピ
 ン-3-イル]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピオン酸



(1) 水素化ナトリウム (1.14 g, 28.4 mmol) の THF (110 ml) 懸濁液に (ジ
 エトキシホスホリル)アセトニトリル (5.03 g, 28.4 mmol) を 0°C で滴下した。
 15 30分間攪拌した後、実施例115-(1)で得られる酢酸 3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-
 (2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-3-(2-オキソエチル)-2,3-ジヒドロ-4,1-ベ
 ンズオキサゼピン-1(5H)-イル]-2,2-ジメチルプロピル (11.01 g, 21.8 mmol)
 を加えた。1時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈して、飽和塩化アンモニウム、
 飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシ
 20 リカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(2E)-4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキ
 シ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-
 1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]-2-ブテンニトリル
 (8.15 g, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3 H, s), 1.02 (3 H, s), 2.03 (3 H, s), 2.64 - 3.10 (2 H, m), 3.49 - 3.76 (5 H, m), 3.81 - 4.00 (5 H, m), 4.56 (1 H, dd, $J=14.1, 5.1$ Hz), 5.37 - 5.48 (1 H, m), 6.26 (1 H, d, $J=2.6$ Hz), 6.62 - 6.80 (2 H, m), 6.96 - 7.04 (1 H, m), 7.12 - 7.39 (4 H, m)。

5 (2) 実施例157-(1)で得られた(2E)-4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]-2-ブタンニトリル (8.15 g, 12.4 mmol) をメタノール (80 ml) に溶解し、マグネシウム (1.13 g, 46.4 mmol) を加え19時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、1N塩酸、飽和食塩水で
10 洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (40 ml) に溶解し、トリエチルアミン (5.1 ml, 36 mmol)、塩化アセチル (2.0 ml, 29.1 mmol) を加え5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキ
15 シ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]ブタンニトリル (3.89 g, 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3 H, s), 1.02 (3 H, s), 1.67 - 2.06 (7 H, m), 2.37 (2 H, t, $J=6.7$ Hz), 3.52 (1 H, d, $J=14.1$ Hz), 3.62 (3 H, s), 3.73 (1 H, d, $J=11.1$ Hz), 3.81 - 3.88 (2 H, m), 3.89 (3 H, s), 4.56 (1 H, d, $J=13.9$ Hz), 6.25 (1 H, s), 6.64 (1 H, d, $J=2.1$ Hz), 7.00 (1 H, dd, $J=7.2, 2.3$ Hz), 7.15 - 7.39 (4 H, m)。

(3) ヒドロキシアミン塩酸塩 (2.55 g, 36.7 mmol) のジメチルスルホキシド溶液 (40 ml) にトリエチルアミン (5.14 ml, 36.7 mmol) を加えて30分間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に実施例157-(2)で得られた 4-[(3R,5S)-1-(3-アセト
25 シ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]ブタンニトリル (3.89 g, 7.35 mmol) を加え、80°Cで6時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮し、

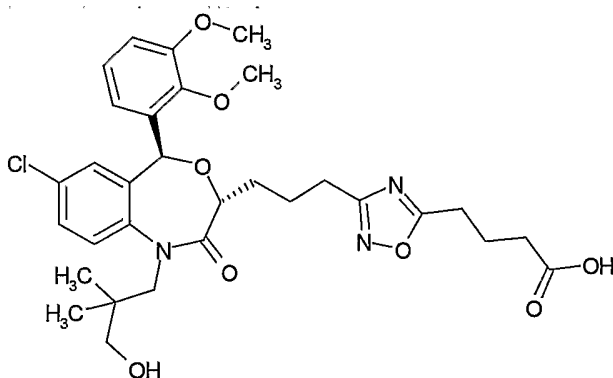
酢酸 3-[(3R, 5S)-3-[4-アミノ-4-(ヒドロキシイミノ)ブチル]-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-1(5H)-イル]-2, 2-ジメチルプロピル (4.33 g) を粗粉末として得た。

(4) 実施例157-(3)で得られた酢酸 3-[(3R, 5S)-3-[4-アミノ-4-(ヒドロキシイミノ)ブチル]-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-1(5H)-イル]-2, 2-ジメチルプロピルから実施例60と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.63 (3 H, s), 1.04 (3 H, s), 1.70 - 2.02 (4 H, m), 2.66 - 2.78 (2 H, m), 2.89 (2 H, t, $J=7.2$ Hz), 3.10 - 3.20 (3 H, m), 3.36 (1 H, d, $J=14.3$ Hz), 3.57 - 3.66 (4 H, m), 3.83 - 3.92 (4 H, m), 4.45 (1 H, d, $J=14.3$ Hz), 6.12 (1 H, s), 6.60 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 6.99 (1 H, dd, $J=6.4, 3.4$ Hz), 7.16 - 7.24 (2 H, m), 7.30 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.36 (1 H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz)。

実施例 1 5 8

4-(3-{3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]プロピル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ブタン酸



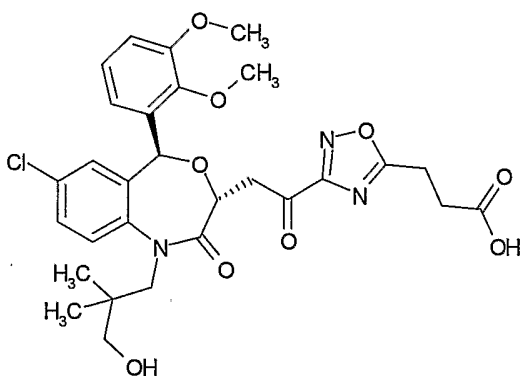
実施例157と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.63 (3 H, s), 1.04 (3 H, s), 1.71 - 2.02 (4 H, m), 2.08 - 2.20 (2 H, m), 2.49 (2 H, t, $J=7.2$ Hz), 2.74 (2 H, t, $J=6.4$ Hz), 2.94 (2 H, t, $J=7.3$ Hz), 3.15 (1 H, d, $J=12.1$ Hz), 3.36 (1 H, d, $J=14.3$ Hz), 3.57 - 3.66 (4 H, m), 3.83 - 3.92 (4 H, m), 4.46 (1 H, d, $J=14.3$ Hz)。

Hz), 6.13 (1 H, s), 6.60 (1 H, d, J=2.3 Hz), 6.99 (1 H, dd, J=6.8, 3.0 Hz), 7.16 - 7.24 (2 H, m), 7.30 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.36 (1 H, dd, J=8.7, 2.1 Hz)。

実施例 159

5 3-(3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)プロピオン酸



(1) ヒドロキシアミン塩酸塩 (2.0 g, 5.78 mmol) のジメチルスルホキシド
 10 溶液 (40 ml) にトリエチルアミン (4.05 ml, 28.9 mmol) を加えて30分間攪拌し
 た。不溶物をろ去し、ろ液に実施例115-(2) で得られた3-[(3R, 5S)-3-(2-[[tert-
 ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2-シアノエチル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキ
 シフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-1(5H)-イル]-
 2, 2-ジメチルプロピル アセテート (3.73 g, 5.78 mmol) を加え、80°Cで2.5時間
 15 攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、
 硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮し、酢酸 3-[(3R, 5S)-3-[(3Z)-3-アミノ-
 2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-3-(ヒドロキシイミノ)プロピル]-7-
 クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4, 1-ベンズオキサ
 ゼピン-1(5H)-イル]-2, 2-ジメチルプロピルの粗粉末 (4.07 g, 100%) を得た。
 20 (2) 実施例159-(1) で得られた酢酸 3-[(3R, 5S)-3-[(3Z)-3-アミノ-2-[[tert-ブ
 チル(ジメチル)シリル]オキシ]-3-(ヒドロキシイミノ)プロピル]-7-クロロ-5-
 (2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-
 1(5H)-イル]-2, 2-ジメチルプロピル (2.03 g, 2.99 mmol) のTHF溶液 (20 ml)

に氷冷下トリエチルアミン(0.63 ml, 4.49 mmol)、4-クロロ-4-オキシブタン酸エチル(0.47 ml, 3.29 mmol)を滴下した後、室温で4.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣に水(20 ml)を加え17.5時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、
5 3-[3-(2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]プロピオン酸エチル(1.65 g, 70%)を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : -0.07 - 0.11 (6 H, m), 0.69-0.89 (9H, m), 1.04 (3 H, s), 1.09 - 1.15 (3 H, m), 1.29 - 1.38 (3 H, m), 2.09 - 2.14 (3 H, m), 2.32 - 2.60 (2 H, m), 2.85 - 2.95 (2 H, m), 3.18 - 3.29 (2 H, m), 3.61 (1 H, d, $J=14.1$ Hz), 3.68 - 3.72 (3 H, m, $J=2.4$ Hz), 3.80 - 3.87 (1 H, m), 3.90 - 4.00 (4 H, m), 4.15 - 4.33 (3 H, m), 4.66 (1 H, dd, $J=14.0$,
15 8.2 Hz), 5.12 - 5.29 (1 H, m), 6.34 (1 H, d, $J=12.1$ Hz), 6.72 (1 H, dd, $J=10.3$, 2.2 Hz), 7.03 - 7.11 (1 H, m), 7.22 - 7.44 (4 H, m)。

(3) 実施例159-(2)で得られた3-[3-(2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]プロピオン酸エチル (1.65 g, 2.09 mmol) のアセトニトリル溶液 (20 ml) に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.53 ml, 4.19 mmol) を氷冷下に加え、氷冷下で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣のジクロロメタン溶液 (15 ml) にトリエチル
20 アミン (0.87 ml, 6.23 mmol) を加え、予め調製した三酸化硫黄・ピリジン錯体 (0.83 g, 5.19 mmol) のDMSO溶液(3.3 ml)を滴下し、20時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-(3-[[[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-

(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピオン酸エチル (1.05g, 75%) を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94 (3 H, s), 1.02 (3 H, s), 1.25 (3 H, t, J=7.2 Hz), 2.02 (3 H, s), 2.90 (2 H, t, J=7.3 Hz), 3.25 (2 H, t, J=7.3 Hz), 3.42 (1 H, dd, J=17.8, 5.4 Hz), 3.57 (1 H, d, J=14.3 Hz), 3.61 (3 H, s), 3.73 (1 H, d, J=11.1 Hz), 3.80 - 3.93 (5 H, m), 4.16 (2 H, q, J=7.2 Hz), 4.54 (1 H, d, J=14.1 Hz), 4.62 (1 H, dd, J=8.0, 5.4 Hz), 6.28 (1 H, s), 6.65 (1 H, s), 6.98 (1 H, dd, J=6.4, 3.2 Hz), 7.13 - 7.21 (2 H, m), 7.36 (2 H, s)。

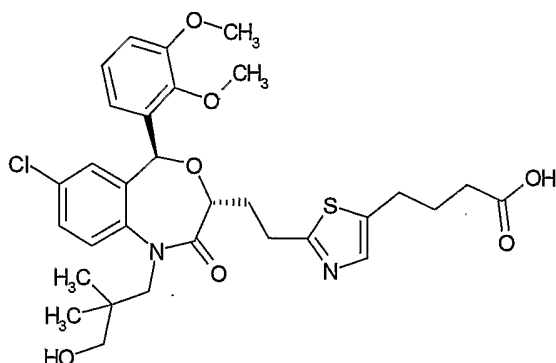
(4) 実施例159-(3)で得られた3-(3-[(3R,5S)-1-[3-(アセトキシ)-2,2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピオン酸エチル (1.05g, 1.562 mmol) のエタノール溶液 (10 ml) に2N水酸化ナトリウム水溶液 (2.35 ml, 4.68 mmol) を加え30分間攪拌した。反応液を1N塩酸水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をギルソン分取HPLCで精製して、3-(3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピオン酸 (160 mg, 17%) を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.65 (3 H, s), 1.01 - 1.07 (3 H, m), 2.98 (2 H, t, J=7.1 Hz), 3.16 (1 H, d, J=12.1 Hz), 3.25 (2 H, t, J=7.0 Hz), 3.37 - 3.48 (2 H, m), 3.56 - 3.64 (4 H, m), 3.74 (1 H, d, J=19.6 Hz), 3.82 - 3.96 (5 H, m), 4.43 (1 H, d, J=14.3 Hz), 4.61 (1 H, dd, J=8.3, 5.1 Hz), 6.16 (1 H, s), 6.63 (1 H, s), 6.99 (1 H, dd, J=7.2, 2.6 Hz), 7.13 - 7.23 (2 H, m), 7.40 (2 H, s)。

実施例160

4-(2-{2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-

2,2-ジメチルプロピル)-2-オキシノ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピ
ン-3-イル]エチル}-1,3-チアゾール-5-イル)ブタン酸

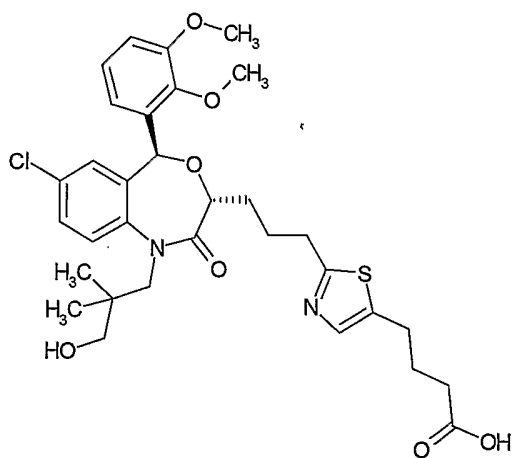


実施例105と同様にして表題化合物を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.93 (2H, quintet, $J =$
7.5 Hz), 2.17-2.42 (4H, m), 3.616 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.622 (1H, d, $J =$
12.3 Hz), 3.82-3.94 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.45 (1H, d, $J = 14.1$ Hz),
6.15 (1H, s), 6.61 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 2.4, 7.2$ Hz),
7.15-7.25 (2H, m), 7.30 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 2.7, 8.7$
10 Hz)。

実施例161

4-(2-{3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ
2,2-ジメチルプロピル)-2-オキシノ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピ
ン-3-イル]プロピル}-1,3-チアゾール-5-イル)ブタン酸



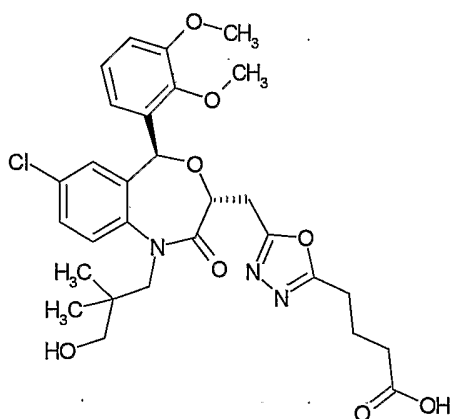
15

実施例122と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.63 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.75-2.05 (6H, m), 2.39 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.84 (2H, $J = 7.5$ Hz), 2.90-3.01 (2H, m), 3.15 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.35 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.61 (3H, s), 3.62 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.80-3.92 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.46 (1H, d, $J = 14.4$ Hz),
 5 6.13 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 2.7, 7.2$ Hz), 7.15-7.25 (2H, m), 7.30 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.31 (1H, s), 7.36 (1H, dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz)。

実施例 162

10 4-(5-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ブタン酸



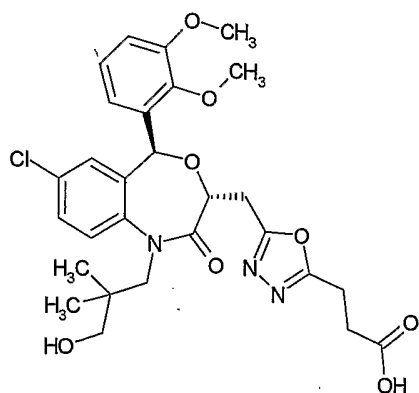
実施例55と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.12 (2H, quintet, $J =$
 15 7.2 Hz), 2.49 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.93 (2H, $J = 7.2$ Hz), 3.17 (1H, d, $J =$
 12.3 Hz), 3.29 (1H, dd, $J = 6.6, 15.9$ Hz), 3.41 (1H, d, $J = 14.4$ Hz),
 3.47 (1H, dd, $J = 6.6, 15.9$ Hz), 3.614 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 3.615 (3H,
 s), 3.89 (3H, s), 4.46 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.51 (1H, t, $J = 6.6$ Hz),
 6.21 (1H, s), 6.61 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 1.8, 7.8$ Hz),
 20 7.08 (1H, dd, $J = 1.8, 7.8$ Hz), 7.18 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.34-7.43 (2H,
 m)。

実施例 163

3-(5-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジ

メチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピオン酸



(1) 実施例57-(1)で得られた(4S)-4-({2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメ
5 チルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-
2-オキソ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}ヒドラジノ)-4-オキソブ
タン酸エチル(0.25 g, 0.38 mmol)のジクロロメタン(4 ml)溶液に-10°Cでピリ
ジン(0.067 ml, 0.83 mmol)およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物
(0.13 ml, 0.79 mmol)を加え1時間攪拌した。0°Cで更に1時間攪拌後、飽和炭
10 酸水素ナトリウム水溶液(5 ml)を加えジクロロメタン(80 ml)で抽出した。
有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ減圧濃縮し
た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチ
ル(3:2)〕で精製することにより3-(5-{{(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチ
15 ルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラ
ヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イ
ル)プロピオン酸エチル(0.16 g, 0.25 mmol, 66%)を無色非結晶性粉末として
得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.03 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz),
2.03 (3H, s), 2.80-2.90 (2H, m), 3.14 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.29 (1H, dd,
20 $J = 7.2, 15.9$ Hz), 3.43 (1H, dd, $J = 6.6, 15.9$ Hz), 3.55 (1H, d, $J =$
14.1 Hz), 3.62 (3H, s), 3.73 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.85 (1H, d, $J = 10.8$
Hz), 3.89 (3H, s), 4.16 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.42-4.93 (1H, m), 4.55
(1H, d, $J = 14.1$ Hz), 6.31 (1H, s), 6.63 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.98 (1H,

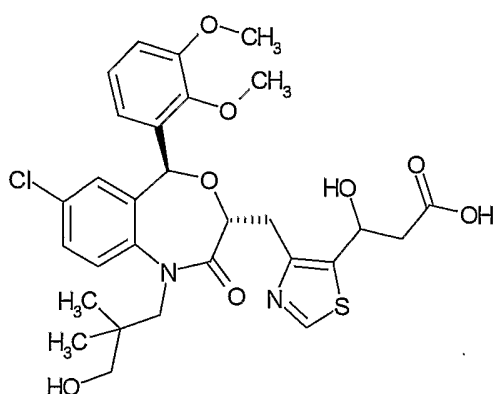
dd, $J = 1.5, 8.1$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 1.5, 8.1$), 7.18 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 1.8, 8.4$ Hz)。

(2) 実施例163-(1)で得られた3-(5-{(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル}メチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)プロピオン酸エチル(0.1 g, 0.16 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 ml) およびエタノール (5 ml) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水 (50 ml) で希釈し、ジエチルエーテル (10 ml) で洗浄した。水層を1N 塩酸水溶液 (1 ml) で酸性化後、酢酸エチル (35 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮することにより3-(5-{(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル}メチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)プロピオン酸(67 mg, 0.12 mmol, 75%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.14 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.17 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.29 (1H, dd, $J = 6.3, 15.9$ Hz), 3.61 (3H, s), 3.62 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.46 (1H, d, $J = 14.4$ Hz); 4.44- 4.52 (1H, m), 6.20 (1H, s), 6.61 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 1.5, 8.1$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 1.5, 8.1$ Hz), 7.18 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.32- 7.42 (2H, m)。

実施例 164

3-(4-{(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル}メチル)-1, 3-チアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロピオン酸

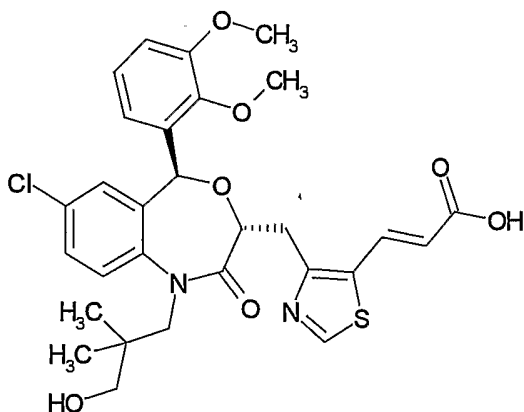


実施例18と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.01 (3/2H, s), 1.04 (3/2H, s), 2.67-2.87 (2H, m), 3.10-3.22 (2H, m), 3.28-3.40 (2H, m), 3.49 (1H, dd, $J =$
 5 7.8, 14.1 Hz), 3.62 (3H, s), 3.59-3.68 (1H, m), 3.88 (3/2H, s), 3.89 (3/2H, s), 4.37-4.54 (2H, m), 5.56 (1/2H, t, $J = 5.7$ Hz), 5.65 (1/2H, dd, $J = 4.5, 8.7$ Hz), 6.18 (1H, s), 6.52 (1/2H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.57 (1/2H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.86-7.04 (2H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.25-7.36 (2H, m), 8.58 (1/2H, s), 8.61 (1/2H, s)。

10 実施例165

(2E)-3-(4-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-イル)アクリル酸



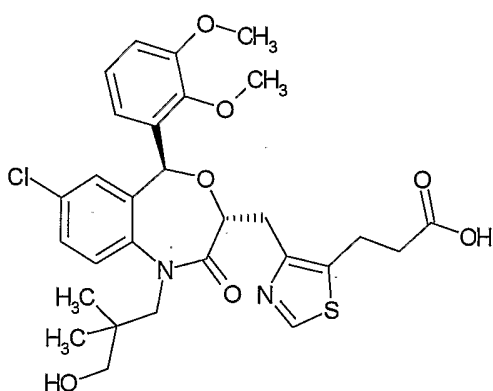
15 実施例19と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 3.19 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.32-3.51 (3H, m), 3.61 (3H, s), 3.67 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.87

(3H, s), 4.39 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.47 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.169 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.173 (1H, s), 6.54 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.85-6.97 (2H, m), 7.09 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.26-7.37 (2H, m), 8.03 (1H, d, J = 15.6 Hz), 8.67 (1H, s)。

5 実施例166

3-(4-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3-チアゾール-5-イル)プロピオン酸

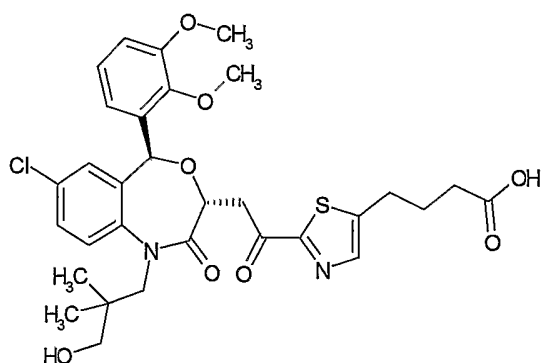


10 実施例88と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.63 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.66 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.10-3.40 (6H, m), 3.61 (3H, s), 3.66 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.88 (3H, s); 4.38-4.46 (2H, m), 6.17 (1H, s), 6.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.90-7.00 (2H, m), 7.13 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.26-7.38 (2H, m), 8.52 (1H, s)。

15 実施例167

4-(2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}-1, 3-チアゾール-5-イル)ブタン酸

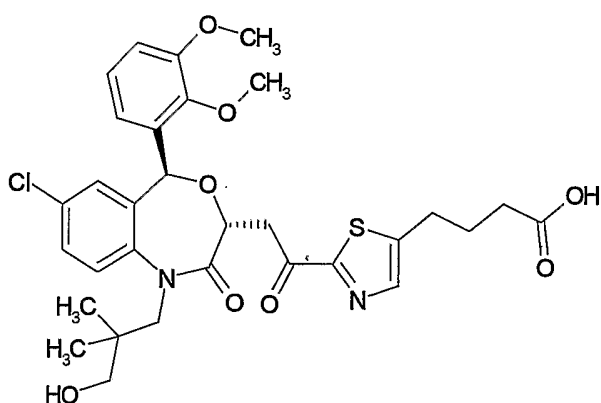


実施例115と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.95-2.10 (2H, m), 2.43 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.97 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.14 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.41 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.55 (1H, dd, $J = 4.8, 18.3$ Hz), 3.61 (3H, s), 3.63 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.89 (3H, s), 3.95 (1H, dd, $J = 8.4, 18.3$ Hz), 4.48 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.58 (1H, dd, $J = 4.8, 8.4$ Hz), 6.17 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.95-7.00 (1H, m), 7.13-7.21 (2H, m), 7.36-7.42 (2H, m), 7.70 (1H, s)。

10 実施例168

3-(5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}-2-チエニル)プロピオン酸



15 実施例119と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.75 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.09-3.21 (3H, m), 3.27 (1H, dd, $J = 4.5, 16.5$ Hz), 3.40 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.58-3.74 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.47 (1H, d, J

= 14.4 Hz), 4.58 (1H, dd, J = 4.5, 8.4 Hz), 6.18 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.89 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 3.0, 7.2 Hz), 7.10-7.21 (2H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 3.6 Hz)。

5 本発明の高脂血症予防治療剤は、例えば、次の様な処方によって製造することができる。

なお、以下の処方において活性成分以外の成分（添加物）は、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格または医薬品添加物規格における収載品などを用いることができる。

製剤例 1

10 カプセル剤

(1) (2-[[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1, 3-チアゾール-5-イル)酢酸 10 mg

(2) ラクトース 90 mg

15 (3) 微結晶セルロース 70 mg

(4) ステアリン酸マグネシウム 10 mg

1 カプセル 180 mg

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

20 製剤例 2

カプセル剤

(1) (2-[[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1, 3-チアゾール-5-イル)酢酸 10 mg

25 (2) ラクトース 90 mg

(3) 微結晶セルロース 70 mg

(4) ステアリン酸マグネシウム 10 mg

1 カプセル 180 mg

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。こ

れに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

製剤例3

カプセル剤

5	(1) (2E)-3-(4-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}フェニル)プロピオン酸	10 mg
	(2) ラクトース	90 mg
	(3) 微結晶セルロース	70 mg
	(4) ステアリン酸マグネシウム	10 mg
10	1カプセル	180 mg

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

製剤例4

カプセル剤

15	(1) (5-(3-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ペンタン酸	10 mg
	(2) ラクトース	90 mg
	(3) 微結晶セルロース	70 mg
20	(4) ステアリン酸マグネシウム	10 mg
	1カプセル	180 mg

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

製剤例5

錠剤

25	(1) (2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3-チアゾール-5-イル)酢酸	10 mg
	(2) ラクトース	35 mg

(3) コーンスターチ	150 mg
(4) 微結晶セルロース	30 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	5 mg
1錠	230 mg

5 (1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和後、顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成形する。

製剤例6

錠剤

10 (1) (2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-イル)酢酸	10 mg
(2) ラクトース	35 mg
(3) コーンスターチ	150 mg
(4) 微結晶セルロース	30 mg
15 (5) ステアリン酸マグネシウム	5 mg
1錠	230 mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和後、顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成形する。

製剤例7

錠剤

20 (1) (2E)-3-(4-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}フェニル)プロピオン酸	10 mg
(2) ラクトース	35 mg
25 (3) コーンスターチ	150 mg
(4) 微結晶セルロース	30 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	5 mg
1錠	230 mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和後、顆

粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成形する。

製剤例8

錠剤

5	(1) (5-(3-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ペンタン酸	10 mg
	(2) ラクトース	35 mg
	(3) コーンスターチ	150 mg
	(4) 微結晶セルロース	30 mg
10	(5) ステアリン酸マグネシウム	5 mg
	1錠	230 mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和後、顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成形する。

製剤例9

15 注射剤

	(1) (2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3-チアゾール-5-イル)酢酸	10 mg
	(2) イノシット	100 mg
20	(3) ベンジルアルコール	20 mg
	1アンプル	130 mg

(1)、(2)、(3)を全量2mlになるように、注射用蒸留水に溶かし、アンプルに封入する。全工程は無菌状態で行う。

製剤例10

25 注射剤

	(1) (2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3-チアゾール-5-イル)酢酸	10 mg
	(2) イノシット	100 mg

(3) ベンジルアルコール	20 mg
1 アンプル	130 mg

(1)、(2)、(3)を全量2mlになるように、注射用蒸留水に溶かし、アンプルに封入する。全工程は無菌状態で行う。

5 製剤例 1 1

注射剤

(1) (2E)-3-(4-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}フェニル)プロピオン酸

10 mg

10 (2) イノシット 100 mg

(3) ベンジルアルコール 20 mg

1 アンプル 130 mg

(1)、(2)、(3)を全量2mlになるように、注射用蒸留水に溶かし、アンプルに封入する。全工程は無菌状態で行う。

15 製剤例 1 2

注射剤

(1) (5-(3-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ペンタン酸

10 mg

20 (2) イノシット 100 mg

(3) ベンジルアルコール 20 mg

1 アンプル 130 mg

(1)、(2)、(3)を全量2mlになるように、注射用蒸留水に溶かし、アンプルに封入する。全工程は無菌状態で行う。

25 実験例 1

スクアレン合成酵素阻害活性

測定法

スクアレン合成酵素阻害活性は後述の調製法に従って得た酵素液を使用して次のように測定された。

すなわち、 $5 \mu\text{M}$ [1- ^3H] フェルネシルピロリン酸 (比活性 $25 \mu\text{Ci}/\text{mole}$)、 1mM の NADPH (還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸)、 5mM の MgCl_2 、 6mM の グルタチオン、 100mM の リン酸カリウム緩衝液 (pH 7.4) および被験薬剤 (水溶液または DMSO 溶液として添加) を含む溶液 (全量 $50 \mu\text{l}$) に、下記の調製法に従って調製した酵素液 (蛋白質 $0.8 \mu\text{g}$) を添加し、 37°C で 45 分間反応させた。 $150 \mu\text{l}$ のクロロホルム・メタノール (1:2) 混液を添加して反応を停止させ、ついで $50 \mu\text{l}$ のクロロホルムおよび $50 \mu\text{l}$ の 3N 水酸化ナトリウム溶液を添加した。スクアレンを主成分とした反応生成物を含むクロロホルム層 (下層) $50 \mu\text{l}$ とトルエン系液体シンチレータ 3ml を混合し、液体シンチレーションカウンターでその放射活性を測定した。

スクアレン合成酵素阻害活性は、クロロホルム層へ取り込まれる放射活性を 50% 阻害する濃度 (IC_{50} 、モル濃度 (M)) で示した。いずれの実施例化合物も IC_{50} が $1 \mu\text{M}$ 以下の強力なスクアレン合成阻害活性を示した。

ヒト酵素液の調製

10% 牛胎児血清を含むダルベッコ改変イーグル培地で培養 (37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ 存在下) し、得られたヒト肝癌細胞 HepG2 (約 1×10^9 cells) を 10ml 氷冷緩衝液 [100mM リン酸カリウム緩衝液 (pH 7.4)、 30mM ニコチンアミド、 2.5mM の MgCl_2] に懸濁液、超音波処理 (30 秒間、2 回) によって細胞を破碎した。得られたソニケートより $10000 \times g$ で 20 分間 (4°C) 遠心分離した。得られた上清をさらに $105000 \times g$ で 90 分間 (4°C) 遠心分離し、次いで沈査を氷冷 100mM リン酸カリウム緩衝液 (pH 7.4) に懸濁後、再度 $105000 \times g$ で 90 分間 (4°C) 遠心分離した。これを氷冷 100mM リン酸カリウム緩衝液 (pH 7.4) に懸濁 (蛋白濃度約 $4 \text{mg}/\text{ml}$) し、これを酵素液とした。

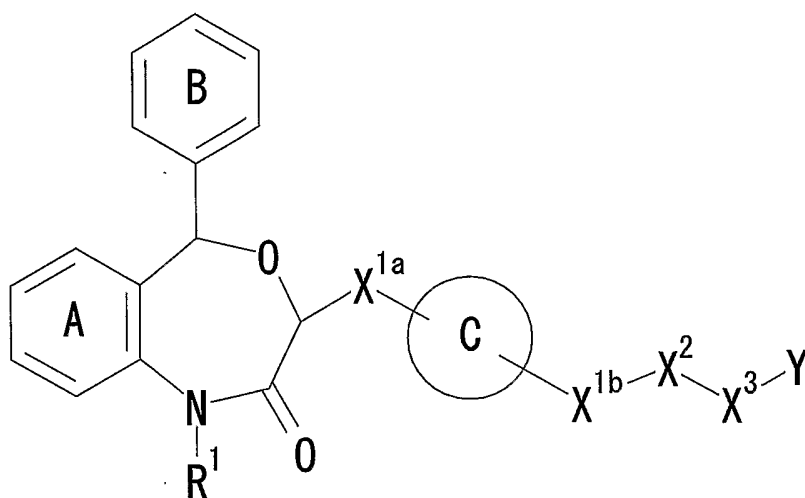
上記結果から明らかなように、本発明化合物はすぐれたスクアレン合成酵素阻害活性を有する。

産業上の利用可能性

本発明の化合物は、スクアレン合成酵素阻害作用、コレステロール低下作用、トリグリセライド低下作用を有し、標的臓器への移行選択性が高く、安全域 (safety margin) が広いことから、脂質低下剤として高脂血症の予防・治療剤として有用であり、また動脈硬化症等の予防・治療にも有用である。

請求の範囲

1. 式 [I]



5

10

[式中、環Aおよび環Bはそれぞれ置換されていてもよいベンゼン環を示し、環Cはさらに置換されていてもよい芳香環を示し、R¹は置換されていてもよい水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基を示し、X^{1a}は結合手または置換されていてもよい低級アルキレンを示し、X^{1b}は結合手または置換されていてもよい低級アルキレンを示し、X²は結合手、-O-または-S-を示し、X³は結合手または置換されていてもよい二価の炭化水素基を示し、Yはエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。] で表される化合物またはその塩。

15

2. X^{1b}が結合手であって、Yがエステル化されていてもよいカルボキシル基である請求項1記載の化合物。

3. 環Aがハロゲン原子で置換されたベンゼン環である請求項1記載の化合物。

4. 環Bが低級アルコキシ基で置換されたベンゼン環である請求項1記載の化合物。

20

5. 環Cがさらに置換されていてもよい単環式芳香族複素環である請求項1記載の化合物。

6. 環Cがさらに置換されていてもよいベンゼン環である請求項1記載の化合物。

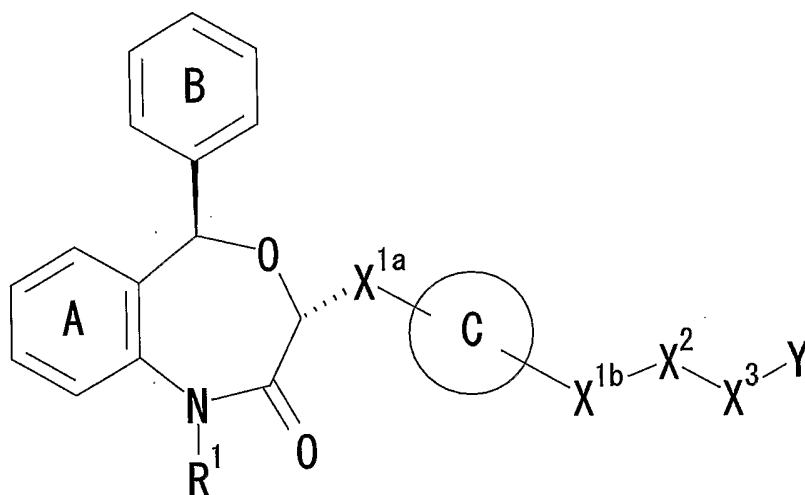
7. 環Cがさらに置換されていてもよい脱プロトン化する水素原子を有さない芳香環である請求項1記載の化合物。

5 8. X^{1a} が C_{1-3} アルキレンである請求項1記載の化合物。

9. X^2 が結合手である請求項1記載の化合物。

10. X^3 が C_{1-4} アルキレンである請求項1記載の化合物。

11. 式[I]が、式[I a]



10 [式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す。] である請求項1記載の化合物。

12. 3-(2-{3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]プロピル}-1, 3-チアゾール-5-イル)プロピオン酸、3-(2-{2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル}-1, 3-チアゾール-4-イル)プロピオン酸、またはそれらの塩。

13. (2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1, 3-オキサゾール-5-イル)プロピオン酸、(2-

20 [(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1, 3-オキサゾ

ール-5-イル)酢酸、またはそれらの塩。

1 4. 5-(3-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ペンタン酸、5-(3-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ペンタン酸、5-(3-{[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ペンタン酸、またはそれらの塩。

1 5. 請求項1記載の化合物のプロドラッグ。

1 6. 請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

1 7. 請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグとコレステロール低下薬とを組み合わせる医薬。

1 8. スクアレン合成酵素阻害剤である請求項16または17記載の医薬。

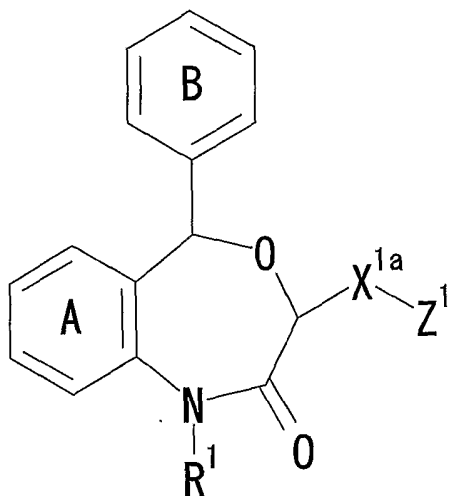
1 9. トリグリセライド低下剤である請求項16または17記載の医薬。

2 0. 脂質低下剤である請求項16または17記載の医薬。

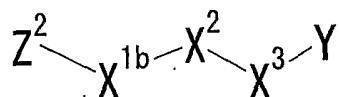
2 1. 高脂血症の予防治療剤である請求項16または17記載の医薬。

2 2. 高密度リポタンパク-コレステロール上昇剤である請求項16または17記載の医薬。

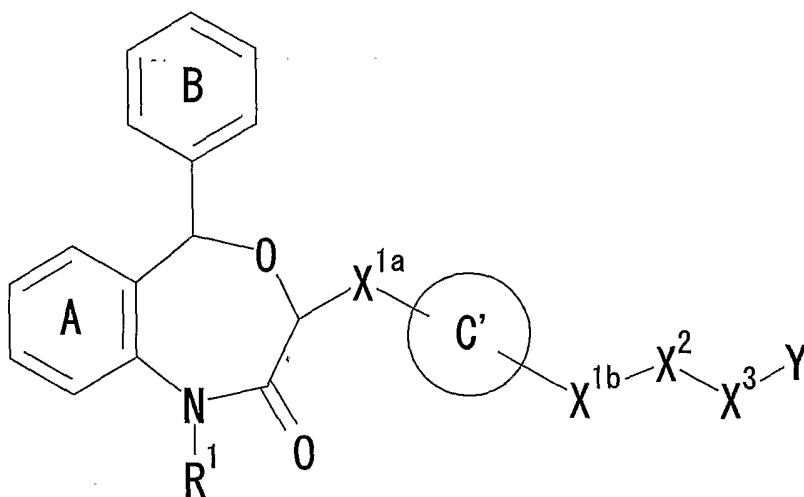
2 3. 式



[式中、 Z^1 は芳香族複素環形成反応に関与する官能基を示し、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩と、式



- 5 [式中、 Z^2 は芳香族複素環形成反応に関与する官能基を示し、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式 [I']



- 10 [式中、環 C' はさらに置換されていてもよい芳香族複素環を示し、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩の製造方法。

24. 請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるスクアレン合成酵素阻害方法。

25. 請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるトリグリセライド低下方法。
26. 請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における脂質低下方法。
- 5 27. 請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における高脂血症の予防治療方法。
28. 請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における高密度リポタンパクーコレステロールの上昇方法。
- 10 29. スクアレン合成酵素阻害剤の製造のための請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。
30. トリグリセライド低下剤の製造のための請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。
31. 脂質低下剤の製造のための請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。
- 15 32. 高脂血症の予防治療剤の製造のための請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。
33. 高密度リポタンパクーコレステロール上昇剤の製造のための請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011293

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 Int.Cl.⁷ C07D267/14, 417/06, 413/06, A61K31/553, 31/427, 31/4245, 45/00, A61P43/00, 3/06, 3/00, 13/12, 9/10, 9/06, 9/04, 7/00, 9/12, 3/10, 19/10, 1/18, 5/14, 25/28, 19/00, 21/00
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 Int.Cl.⁷ C07D267/14, 417/06, 413/06, A61K31/553, 31/427, 31/4245, 45/00, A61P43/00, 3/06, 3/00, 13/12, 9/10, 9/06, 9/04, 7/00, 9/12, 3/10, 19/10, 1/18, 5/14, 25/28, 19/00, 21/00

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)
 REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 9-136880 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 27 May, 1997 (27.05.97), Full text & WO 97/10224 A1 & CA 2231052 A & AU 9669442 A1 & EP 862562 A1 & CN 1196052 A & JP 2001-97963 A & EP 1097928 A1 & ZA 9702134 A & US 6110909 A & US 6613761 B1 & US 2004/072819 A1	1-23, 29-33
Y	JP 7-267939 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 17 October, 1995 (17.10.95), Full text & WO 95/21834 A1 & AU 9515898 A1 & BR 9501469 A	1-23, 29-33

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

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

Date of the actual completion of the international search 14 October, 2004 (14.10.04)	Date of mailing of the international search report 02 November, 2004 (02.11.04)
--	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011293

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 10-59953 A (Pfizer Inc.), 03 March, 1998 (03.03.98), Full text & EP 814080 A1 & uS 5965553 A & CA 2208174 A	1-23,29-33
Y	JP 2002-205956 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 23 July, 2002 (23.07.02), Full text & WO 02/38180 A1 & EP 1332763 A1 & US 2004/063750 A1	22,33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011293

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. Claims Nos.: 24-28
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 24 to 28 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D267/14, 417/06, 413/06, A61K31/553, 31/427, 31/4245, 45/00, A61P43/00, 3/06, 3/00, 13/12, 9/10, 9/06, 9/04, 7/00, 9/12, 3/10, 19/10, 1/18, 5/14, 25/28, 19/00, 21/00

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 C07D267/14, 417/06, 413/06, A61K31/553, 31/427, 31/4245, 45/00, A61P43/00, 3/06, 3/00, 13/12, 9/10, 9/06, 9/04, 7/00, 9/12, 3/10, 19/10, 1/18, 5/14, 25/28, 19/00, 21/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 9-136880 A (武田薬品工業株式会社) 1997. 05. 27 全文 & WO 97/10224 A1 & CA 2231052 A & AU 9669442 A1 & EP 862562 A1 & CN 1196052 A & JP 2001-97963 A & EP 1097928 A1 & ZA 9702134 A & US 6110909 A & US 6613761 B1 & US 2004/072819 A1	1-23, 29-33
Y	JP 7-267939 A (武田薬品工業株式会社) 1995. 10. 17 全文 & WO 95/21834 A1 & AU 9515898 A1 & BR 9501469 A	1-23, 29-33

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

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

の日の後に公表された文献

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

国際調査を完了した日

14. 10. 2004

国際調査報告の発送日

02.11.2004

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
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

4 P

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 10-59953 A (ファイザー・インコーポレイテッド) 1998. 03. 03 全文 & EP 814080 A1 & US 5965553 A & CA 2208174 A	1-23, 29-33
Y	JP 2002-205956 A (武田薬品工業株式会社) 2002. 07. 23 全文 & WO 02/38180 A1 & EP 1332763 A1 & US 2004/063750 A1	22, 33

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

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 24-28 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 24-28 は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

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

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

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