

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3599403号
(P3599403)

(45) 発行日 平成16年12月8日(2004.12.8)

(24) 登録日 平成16年9月24日(2004.9.24)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C O 7 D 223/16
C O 7 D 401/06
C O 7 D 401/12
C O 7 D 403/06
C O 7 D 453/02

C O 7 D 223/16 A
C O 7 D 401/06
C O 7 D 401/12
C O 7 D 403/06
C O 7 D 453/02

請求項の数 6 (全 44 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-36342
(22) 出願日 平成7年2月24日(1995.2.24)
(65) 公開番号 特開平8-231512
(43) 公開日 平成8年9月10日(1996.9.10)
審査請求日 平成13年5月17日(2001.5.17)

(73) 特許権者 000006677
山之内製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
(74) 代理人 100089200
弁理士 長井 省三
(74) 代理人 100098501
弁理士 森田 拓
(72) 発明者 谷口 伸明
茨城県つくば市竹園2丁目11-6-21
(72) 発明者 田中 昭弘
茨城県土浦市永国1150-2

審査官 新留 素子

最終頁に続く

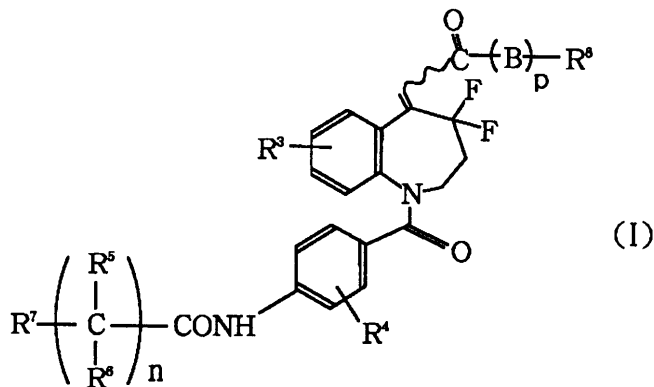
(54) 【発明の名称】 ベンズアゼピン誘導体の新規製造法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

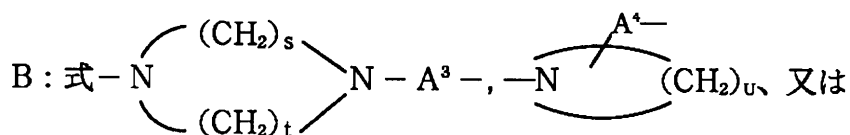
一般式(I)

【化1】



(式中の記号は以下の意味を示す。)

【化2】



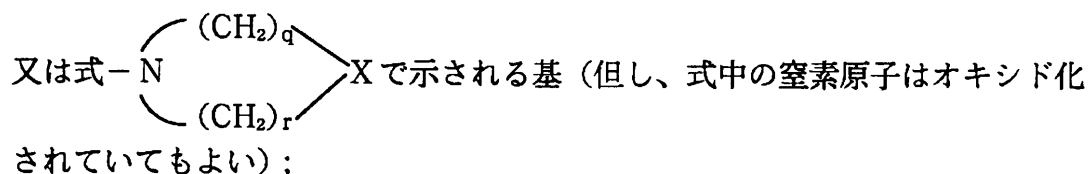
-N-A⁵-で示される基 (但し、これらの式中窒素原子はオキシド化されてい
 |
 R⁹
 てもよい)、

10

p : 0 又は 1 乃至 3 の整数

R⁸ : 水素原子 ; 低級アルキル基 ; 低級アルケニル基 ; シクロアルキル基 ; 水酸基 ; 低級アルコキシ基 ; カルボキシル基 ; 低級アルコキシカルボニル基 ; シアノ基 ; 置換されていてもよいアリール基 ; 置換されていてもよい含窒素芳香族 5 若しくは 6 員複素環基 ; 架橋を有していてもよく、環窒素原子上で低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素飽和 5 乃至 8 員複素環基 ;

【化3】



20

但し、p = 0 のとき、R⁸ は式 -N $\begin{array}{l} \text{(CH}_2\text{)}_q \\ \text{(CH}_2\text{)}_r \end{array}$ X で示される基である。

s 及び t : 同一又は異なって、1 乃至 3 の整数 (但し、s 及び t の総和は 3 乃至 5 の整数)、

u : 2 乃至 7 の整数

30

A³、A⁴ 及び A⁵ : 同一又は異なって、単結合、低級アルキレン基、又は低級アルケニレン基 (但し、A³ 又は A⁵ は、隣接する基が窒素原子又は酸素原子を介して A³ 又は A⁵ と結合する基であるときは、単結合以外の基を意味する)、

R⁹ : 水素原子又は低級アルキル基、

q 及び r : 同一又は異なって 1 乃至 3 の整数 (但し、q 及び r の総和は 3 乃至 5 の整数)

X : 式 - O - 又は - S(O)_w - で示される基、

w : 0、1 又は 2、

R³ 及び R⁴ : 同一又は異なって、水素原子 ; ハロゲン原子 ; 低級アルキル基 ; 低級アルコキシ基 ; 又は低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基 ;

40

R⁵ 及び R⁶ : 同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基 (但し、R⁵ と R⁶ とは一体となって低級アルキレン基を意味し、隣接炭素原子と共に飽和炭素環を形成していてもよい)、

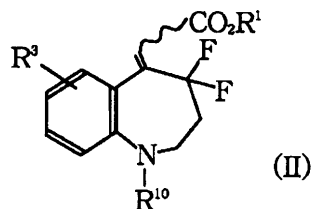
n : 0 又は 1、

R⁷ : 置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよい芳香族 5 若しくは 6 員複素環基)

で示されるベンズアゼピン誘導体又はその塩を製造する方法であって、

一般式 (I I)

【化4】



(式中の記号は以下の意味を示す。)

R^3 : 前記と同様の基、

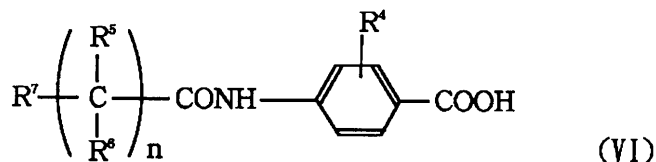
R^1 : (1)水素原子、または、(2)低級アルキル基、アラルキル基及び低級アルキルシリル基から選択されるカルボキシ基の保護基、

R^{10} : (1)水素原子、または、(2)低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン基、ニトロ基、フェニルアゾ基若しくはp-フェニルアゾ基で置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基；tert-ブトキシカルボニル基；メトキシカルボニル基；2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基；tert-アミルオキシカルボニル基；ホルミル基；アセチル基；トリフルオロアセチル基；ベンゾイル基；ベンジル基；ベンズヒドリル基；トリチル基；メタンスルホニル基；エタンスルホニル基；トリフルオロメタンスルホニル基；ベンゼンスルホニル基；トルエンスルホニル基；トリメチルシリル基；トリイソプロピルシリル基；及びtert-ブチルジメチルシリル基から選択されるアミノ基の保護基)

で示される化合物又はその塩を原料化合物として、

(工程a)前記化合物(II)の R^{10} がアミノ基の保護基である場合は当該保護基を除去後、一般式(VI)

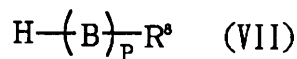
【化5】



(式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 およびnは前記と同様の基を意味する。)

で示される化合物；又はそのエステル、酸ハライド、酸アジド、活性エステル、対称型酸無水物及び混合型酸無水物から選択されるその反応性誘導体；とのアミド化工程、及び(工程b)前記化合物(II)の R^1 がカルボキシ基の保護基である場合は当該保護基を除去後、一般式(VII)

【化6】



(式中、B、 R^8 及びpは前記と同様の基を意味する。)

で示される化合物又はその塩とのアミド化工程を任意の順序で実施することを特徴とする方法。

【請求項2】

前記一般式(I)で示されるベンズアゼピン誘導体又はその塩を製造する方法であって、一般式(III)

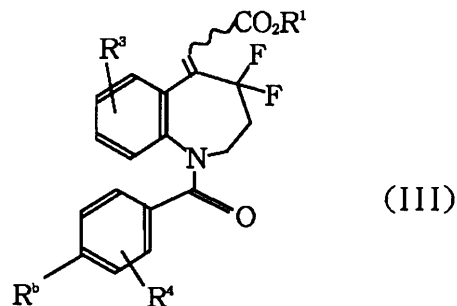
10

20

30

40

【化 7】

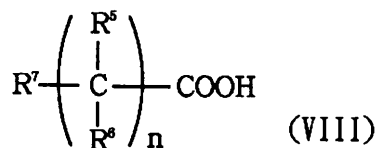


(式中、 R^1 、 R^3 及び R^4 は前記と同様の基を、 R^b はニトロ基又はアミノ基を意味する。)

で示される化合物又はその塩を原料化合物として、

(工程 c) 前記化合物 (III) の R^b がニトロ基である場合にはニトロ基をアミノ基に還元し、一般式 (VIIII)

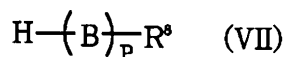
【化 8】



(式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および n は前記と同様の基を意味する。)

で示される化合物；又はそのエステル、酸ハライド、酸アジド、活性エステル、対称型酸無水物及び混合型酸無水物から選択されるその反応性誘導体；とのアミド化工程、及び(工程 d) 前記化合物 (III) の R^1 がカルボキシ基の保護基である場合は当該保護基を除去後、一般式 (VIIII)

【化 9】



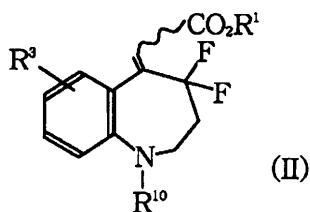
(式中、 B 、 p 及び R^8 は前記と同様の基を意味する。)

で示される化合物又はその塩とのアミド化工程を任意の順序で実施することを特徴とする方法。

【請求項 3】

一般式 (II)

【化 10】



(式中の記号は以下の意味を示す。)

R^1 : 水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基、

R^3 : 水素原子；ハロゲン原子；低級アルキル基；低級アルコキシ基；又は低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基；

R^{10} : 水素原子、ホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、メタンシルホニル基、エタンシルホニル基、トリフルオロメタンシルホニル基、ベンゼンシルホニル基又はトルエンシルホニル基)

10

20

30

40

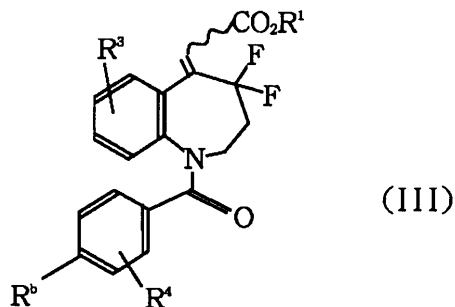
50

で示される化合物又はその塩。

【請求項 4】

一般式 (I I I)

【化 1 1】



10

(式中の記号は以下の意味を示す。)

R^1 : 水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基

R^3 及び R^4 : 同一又は異なって、水素原子；ハロゲン原子；低級アルキル基；低級アルコキシ基；又は低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基；

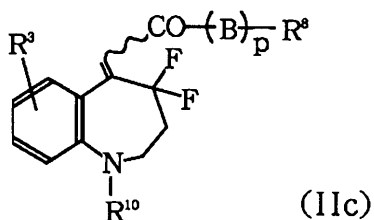
R^5 : ニトロ基又はアミノ基)

で示される化合物又はその塩。

【請求項 5】

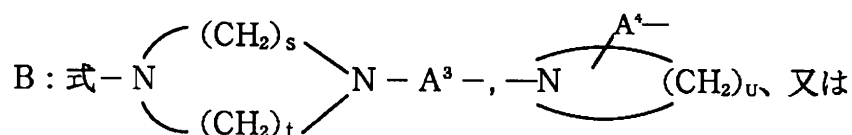
一般式 (I I c)

【化 1 2】



(式中の記号は以下の意味を示す。)

【化 1 3】



$\text{---} \text{N} \text{---} \text{A}^5 \text{---}$ で示される基 (但し、これらの式中窒素原子はオキシド化されてい

|
 R^9

てもよい)、

p : 0 又は 1 乃至 3 の整数

R^8 : 水素原子；低級アルキル基；低級アルケニル基；シクロアルキル基；水酸基；低級アルコキシ基；カルボキシル基；低級アルコキシカルボニル基；シアノ基；置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよい含窒素芳香族 5 若しくは 6 員複素環基；架橋を有していてもよく、環窒素原子上で低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素飽和 5 乃至 8 員複素環基；

30

40

【化14】

又は式 $\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_q \\ \text{--- N} \\ \text{(CH}_2\text{)}_r \end{array} \text{X}$ で示される基（但し、式中の窒素原子はオキシド化
されていてもよい）；

但し、 $p = 0$ のとき、 R^8 は式 $\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_q \\ \text{--- N} \\ \text{(CH}_2\text{)}_r \end{array} \text{X}$ で示される基である。

10

s 及び t : 同一又は異なって、1乃至3の整数（但し、 s 及び t の総和は3乃至5の整数）

u : 2乃至7の整数

A^3 、 A^4 及び A^5 : 同一又は異なって、単結合、低級アルキレン基、又は低級アルケニレン基（但し、 A^3 又は A^5 は、隣接する基が窒素原子又は酸素原子を介して A^3 又は A^5 と結合する基であるときは、単結合以外の基を意味する）、

R^9 : 水素原子又は低級アルキル基、

q 及び r : 同一又は異なって1乃至3の整数（但し、 q 及び r の総和は3乃至5の整数）

X : 式 $-O-$ 又は $-S(O)_w-$ で示される基、

20

w : 0、1又は2、

R^3 : 水素原子；ハロゲン原子；低級アルキル基；低級アルコキシ基；又は低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基；

R^{10} : 水素原子、ホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、メタンシルホニル基、エタンシルホニル基、トリフルオロメタンシルホニル基、ベンゼンスルホニル基又はトルエンシルホニル基）

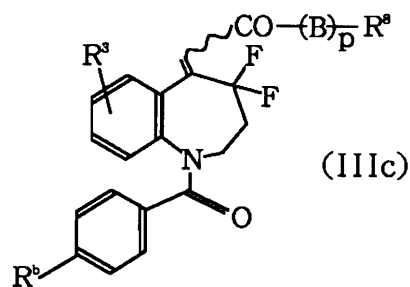
で示される化合物又はその塩。

【請求項6】

一般式 (IIIc)

【化15】

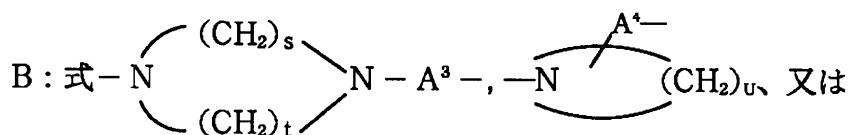
30



（式中の記号は以下の意味を示す。

40

【化 1 6】



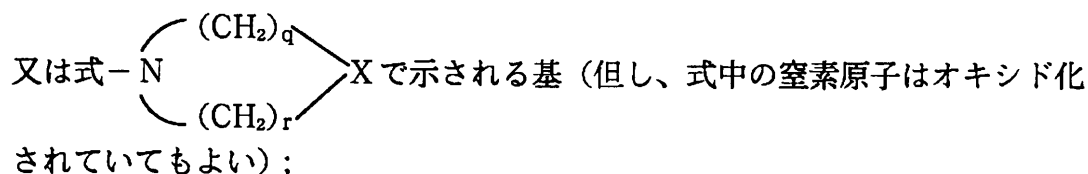
-N-A⁵-で示される基 (但し、これらの式中窒素原子はオキシド化されてい
 |
 R⁹
 てもよい)、

10

p : 0 又は 1 乃至 3 の整数

R⁸ : 水素原子 ; 低級アルキル基 ; 低級アルケニル基 ; シクロアルキル基 ; 水酸基 ; 低級
 アルコキシ基 ; カルボキシル基 ; 低級アルコキシカルボニル基 ; シアノ基 ; 置換されてい
 てもよいアリール基 ; 置換されていてもよい含窒素芳香族 5 若しくは 6 員複素環基 ; 架橋
 を有していてもよく、環窒素原子上で低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素飽和
 5 乃至 8 員複素環基 ;

【化 1 7】



20

但し、p = 0 のとき、R⁸ は式 -N \begin{array}{l} \text{(CH}_2\text{)}_q \\ \text{(CH}_2\text{)}_r \end{array} \text{X} で示される基である。

s 及び t : 同一又は異なって、1 乃至 3 の整数 (但し、s 及び t の総和は 3 乃至 5 の整数
)、

u : 2 乃至 7 の整数

30

A³、A⁴ 及び A⁵ : 同一又は異なって、単結合、低級アルキレン基、又は低級アルケニレ
 ン基 (但し、A³ 又は A⁵ は、隣接する基が窒素原子又は酸素原子を介して A³ 又は A⁵ と結
 合する基であるときは、単結合以外の基を意味する)、

R⁹ : 水素原子又は低級アルキル基、

q 及び r : 同一又は異なって 1 乃至 3 の整数 (但し、q 及び r の総和は 3 乃至 5 の整数)

X : 式 - O - 又は - S(O)_w - で示される基、

w : 0、1 又は 2、

R³ 及び R⁴ : 同一又は異なって、水素原子 ; ハロゲン原子 ; 低級アルキル基 ; 低級アルコ
 キシ基 ; 又は低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基 ;

40

R^b : ニトロ基またはアミノ基)

で示される化合物又はその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、アルギニンバソプレシン拮抗薬として有用な新規ベンズアゼピン誘導体の新規
 製造法、並びに有用な新規合成中間体に関する。

【0002】

【従来技術】

アルギニンバソプレシン (AVP) は、視床下部 - 下垂体系にて生合成・分泌される 9 個

50

のアミノ酸からなるペプチドである。A V Pは生体内において2種類の受容体（V₁受容体及びV₂受容体）を介し、様々な生理活性を示すことが知られている。それらのうち、代表的な作用として以下の2つが挙げられる。

【0003】

(1) 血管系においては、V₁受容体を介してイノシトールリン脂質代謝系を亢進させ、平滑筋の収縮反応により昇圧作用を示す。

【0004】

(2) 腎集合管においては、V₂受容体を介してcAMPを増加させ、水再吸収促進により抗利尿作用を示す。

【0005】

上記の作用によりA V Pは体液の恒常性維持に重要な役割を果たしている為、A V Pの産生・分泌異常又はA V Pに対する各種臓器の反応性の異常は、種々の疾患（心不全、低ナトリウム血症、腎疾患、高血圧、浮腫等）の発症や悪化因子として関与していると考えられている。

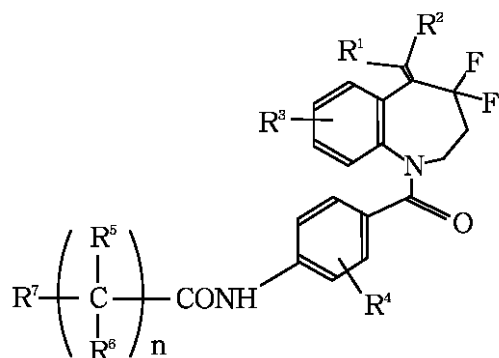
【0006】

【発明が解決しようとする課題】

こうした背景のもと、先に本発明者らは、アルギニンバソプレシン拮抗作用を有する新規化合物の合成について鋭意研究を行った結果、下式で示される新規なベンズアゼピン誘導体が意外にも優れたアルギニンバソプレシン拮抗作用を有することを初めて知見し、特許出願した（国際出願番号第94/01409号明細書参照）。

【0007】

【化22】



【0008】

(上式中の各記号の意味については、上記国際出願明細書中の記載を参照。)

【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明者等は、上記ベンズアゼピン誘導体の別途製造法について更に研究を進めた結果、下記第1製法及び第2製法で示される新規製造法が上記縮合ベンズアゼピン誘導体の優れた製造法であること、及び各製法において中間体として用いられる下式（II）、（II）、（IIc）及び（IIc）で示される新規化合物が、上記ベンズアゼピン誘導体を収率よく合成するための優れた中間体であることを知見して本発明を完成した。

以下、本発明の製造法につき詳述する。

【0010】

【化23】

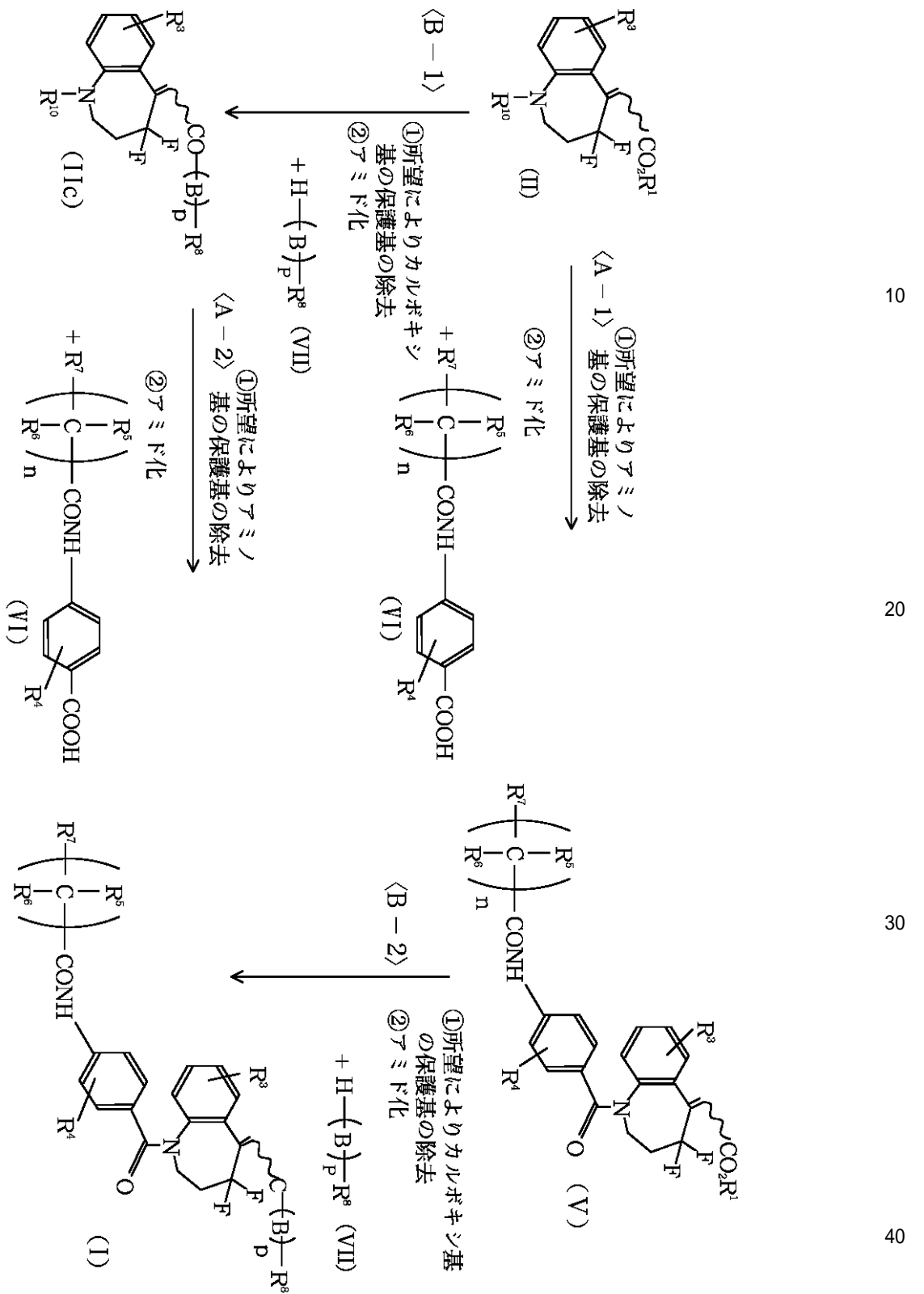
第一製法

10

20

30

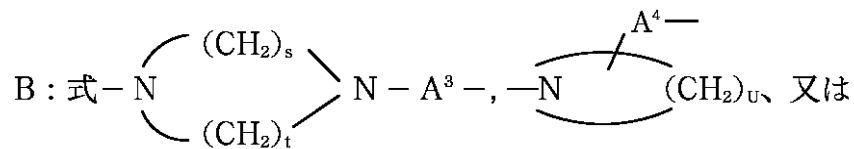
40



[式中の記号は以下の意味を示す。]

[0 0 1 1]

[化 2 4]



$- \text{N} - \text{A}^5 -$ で示される基 (但し、これらの式中窒素原子はオキシド化されてい
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad \text{R}^9$
 てもよい)、

10

p : 0 又は 1 乃至 3 の整数

R^8 : 水素原子 ; 低級アルキル基 ; 低級アルケニル基 ; シクロアルキル基 ; 水酸基 ; 低級
 アルコキシ基 ; カルボキシ基 ; 低級アルコキシカルボニル基 ; シアノ基 ; 置換されてい
 てもよいアリール基 ; 置換されていてもよい含窒素芳香族 5 若しくは 6 員複素環基 ; 架橋
 を有していてもよく、環窒素原子上で低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素飽和
 5 乃至 8 員複素環基 ;

【 0 0 1 2 】

【 化 2 5 】

20

又は式 $- \text{N} \begin{array}{l} \text{(CH}_2\text{)}_q \\ \text{(CH}_2\text{)}_r \end{array} \text{X}$ で示される基 (但し、式中の窒素原子はオキシド化
 されていてもよい) ;

但し、 $p = 0$ のとき、 R^8 は式 $- \text{N} \begin{array}{l} \text{(CH}_2\text{)}_q \\ \text{(CH}_2\text{)}_r \end{array} \text{X}$ で示される基である。

30

s 及び t : 同一又は異って、1 乃至 3 の整数 (但し、s 及び t の総和は 3 乃至 5 の整数)

u : 2 乃至 7 の整数

A^3 、 A^4 及び A^5 : 同一又は異って、単結合、低級アルキレン基、又は低級アルケニ
 レン基 (但し、 A^3 又は A^5 は、隣接する基が窒素原子又は酸素原子を介して A^3 又は A^5
 と結合する基であるときは、単結合以外の基を意味する)、

R^9 : 水素原子又は低級アルキル基、

q 及び r : 同一又は異って 1 乃至 3 の整数 (但し、q 及び r の総和は 3 乃至 5 の整数)、

X : 式 - O - 又は - S (O) w - で示される基、

w : 0、1 又は 2、

40

R^3 及び R^4 : 同一又は異って、水素原子 ; ハロゲン原子 ; 低級アルキル基 ; 低級アルコ
 キシ基 ; 又は低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基 ;

R^5 及び R^6 : 同一又は異って、水素原子又は低級アルキル基 (但し、 R^5 と R^6 とは
 一体となって低級アルキレン基を意味し、隣接炭素原子と共に飽和炭素環を形成してても
 よい)、

n : 0 又は 1、

R^7 : 置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよい芳香族 5 若しくは 6 員
 複素環基、

R^1 : 水素原子またはカルボキシ基の保護基、

R^{10} : 水素原子またはアミノ基の保護基。

50

尚、前記式 (I) 中の波線は (Z) 及び (E) のいずれの立体配置でもよいことを示す。
以下同様。]

【 0 0 1 3 】

本製法は、化合物 (I I) 又はその塩を原料化合物として、(工程 a) 所望により前記化合物 (I I) の R^{10} アミノ基の保護基を除去後、化合物 (V I) 又はその反応性誘導体とのアミド化工程、及び (工程 b) 所望により化合物 (I I) の R^1 のカルボキシ基の保護基を除去後、化合物 (V I I) 又はその塩とのアミド化反応を任意の順序で実施することにより、目的化合物 (I) を得る製法である。

式中、(工程 a) 次いで (工程 b) の順序で実施する方法を A - 1 及び B - 2 で示す。また、(工程 b) 次いで (工程 a) の順序で実施する方法を B - 1 及び A - 2 で示す。 10

本製法中の (工程 a) すなわち、A - 1 及び A - 2 は、式 (I I) 又は式 (I I c) で示される化合物又はその塩を、所望により R^{10} のアミノ基の保護基を除去した後に、式 (V I) で示される置換安息香酸又はその反応性誘導体と常法によりアミド化させることにより行われる。

ここに、化合物 (V I) の反応性誘導体としては、そのメチルエステル、エチルエステル、イソブチルエステル、tert - ブチルエステルなどの通常のエステル；酸クロライド、酸プロマイドの如き酸ハライド；酸アジド；p - ニトロフェノールなどのフェノール系化合物や 1 - ヒドロキシスクシンイミド、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールなどの N - ヒドロキシルアミン系化合物等と反応させて得られる活性エステル；対称型酸無水物：アルキル炭酸ハライドなどのハロカルボン酸アルキルエステルやピバロイルハライドなどのハロカルボン酸アルキルエステルやピバロイルハライドなどと反応させて得られる有機酸系混合酸無水物、あるいは塩化ジフェニルホスホリル、N - メチルモルホリンと反応させて得られるリン酸系混合酸無水物等の混合酸無水物；が挙げられる。 20

【 0 0 1 4 】

また、化合物 (V I) を遊離酸で反応させるとき、あるいは活性エステルを単離せずに反応させるときなど、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド、ジエチルホスホリルシアニドや 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩などの縮合剤を使用するのが好適である。

反応は使用する反応性誘導体や縮合剤などによっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、アセトニトリル、アセトン、N, N - ジメチルホルムアミドやジメチルスルホキシド等の反応に不活性な有機溶媒中又は水の存在下、反応性誘導体によっては冷却下、冷却下乃至室温下、あるいは室温乃至加熱下に行われる。 30

【 0 0 1 5 】

尚、反応に際して、化合物 (V I) を過剰に用いたり、N - メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N, N - ジメチルアニリン、ピリジン、4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジン、ピコリン、ルチジンなどの有機塩基又は炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。また、ピリジン塩酸塩、ピリジン p - トルエンスルホン酸塩、N, N - ジメチルアニリン塩酸塩等の弱塩基と強酸からなる塩を用いてもよい。ピリジンは溶媒とすることもできる。 40

【 0 0 1 6 】

本反応においては、他にメルカプト基や反応性のアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基などが存在しない方が好ましいが、保護基を導入して反応させた後保護基を除去することによって目的物とすることができる。

保護基の脱離は、保護基の種類によって異なる。

例えばアミノ基の保護基が置換又は未置換のベンジルオキシカルボニル基などである場合 50

には接触還元が好適であり、場合によっては臭化水素酸/酢酸、臭化水素酸/トリフルオロ酢酸、フッ化水素酸、トリメチルシリルエーテルなどによる酸処理が用いられる。tert-ブトキシカルボニル基などの他のウレタン型保護基は臭化水素酸/酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、塩酸/酢酸、塩酸/ジオキサン、トリメチルシリルエーテルなどによる酸処理が有利である。トシル基(p-トルエンスルホン基)等の芳香族スルホン基、又は、ベンゾイル基などのアシル型の保護基である場合は濃硫酸、塩酸などによる酸処理又は炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム等の塩基処理による加水分解が有利である。また、アミノ基の保護基がアミノ窒素と一体となって形成するフタルイミド基のときはヒドラジン、メチルヒドラジン、エチルヒドラジンなどのヒドラジン類、アンモニアやメチルアミン、エチルアミン、プロピルアミンなどの一級アミンで処理することによりフタロイル基を脱離させて一級アミノ基とすることができる。

10

【0017】

また、カルボキシ基の保護基が、メチル基、エチル基であるときは、ケン化により、ベンジル基や各種置換ベンジル基は接触還元やケン化により、tert-ブチル基は上記と同様の酸処理により、トリメチルシリル基は水と接触させることにより、それぞれ容易に除去される。

メルカプト基や水酸基の保護基は、大方、ナトリウム/液体アンモニア処理やフッ化水素処理により除去できる他、保護基の種類によっては(例えばO-ベンジル、O-ベンジロキシカルボニル、S-p-ニトロベンジル)接触還元を適用して、また、アシル系の保護基であるときは酸又はアルカリの存在下加水分解することにより除去することができる。

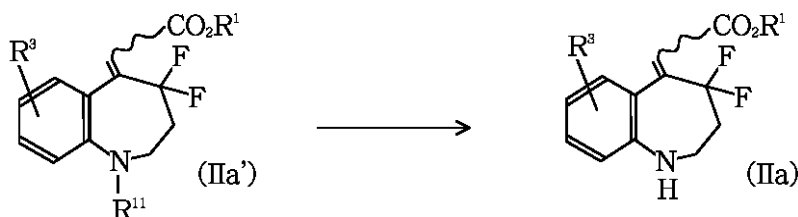
20

これらの処理は、常法によって行うことが可能である。

なお、化合物(II')が、ベンズアゼピン環の窒素原子に保護基を有する下式(IIa')で示される化合物である場合は保護基を除去し、化合物(IIa)とした後、アミド化反応に用いる。アミノ基の保護基の除去は前記と同様に行われる。

【0018】

【化26】



30

(式中、R¹及びR³は前記の意味を、R¹¹はアミノ基の保護基を示す。)

【0019】

【化27】

本製法の（工程b）すなわち、〈B-1〉及び〈B-2〉は式（IIc）又は式（II）で示される化合物を、所望によりR¹のカルボキシ基の保護基を除去後アミンH-(B)_n-R⁸（VII）と反応させ、アミド化する工程である。

工程〈A-2〉及び〈B-1〉のアミド化の反応条件は、前述のアミド化反応と同様である。式（II）又は式（IIc）のR¹のカルボキシ基が保護されている場合には、所望により、保護基を除去した後、上記アミド化を行ってもよい。カルボキシ基の脱保護は前記と同様に行われる。例えば、カルボキシ基の保護基が低級アルキル基又はベンジル基である場合には、好ましくは、前記アミド化反応で示した溶媒やメタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒等と水との混合溶媒で、酸又は塩基の適当な触媒の存在下、冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温乃至加熱下に加水分解を行うことにより脱保護される。

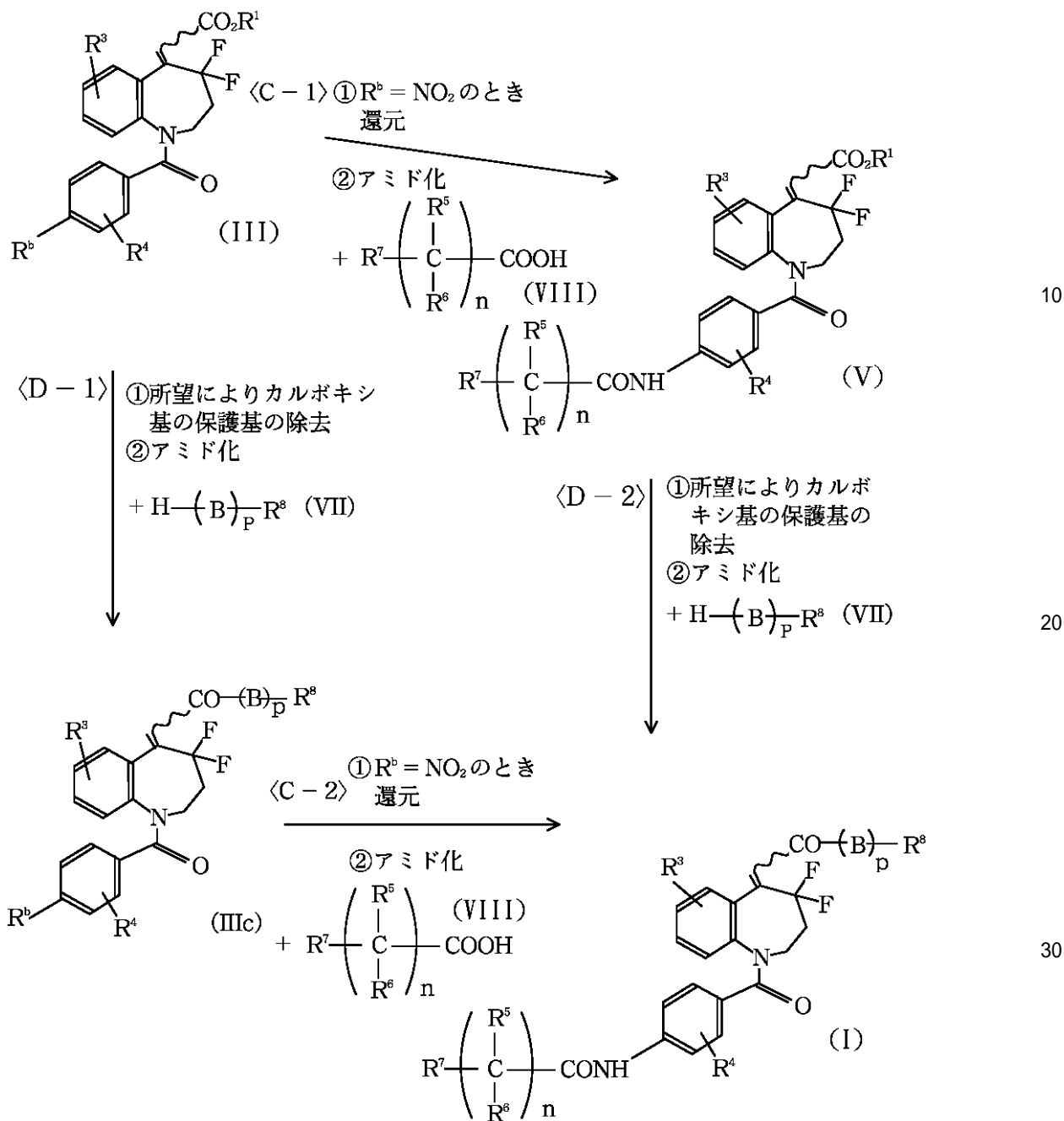
10

20

【0020】

【化28】

第二製法



【 0 0 2 1 】

(上記工程图中、各一般式中の各記号は、前記と同様の意味を有する。)

本製法は、一般式(III)で示される化合物又はその塩を原料化合物として、(工程C)化合物(III)の R^b がニトロ基の場合はニトロ基をアミノ基に還元し、化合物(V)又はその反応性誘導体とのアミド化反応、及び(工程d)所望により化合物(III)の R^1 のカルボキシ基の保護基を除去後、化合物(V)又はその塩とのアミド化反応を任意の順序で実施することにより、目的化合物(I)を得る方法である。

式中、(工程c)次いで(工程d)の順序で実施する方法をC-1及びD-2で示す。また、(工程d)次いで(工程c)の順序で実施する方法をD-1及びC-2で示す。

本製法中の(工程c)すなわち、C-1及びC-2は、前記第一製法に記載の(工程a)と同様にして、又本製法中の(工程d)すなわち、D-1及びD-2は前記第一製法に記載の(工程b)と同様にして行うことができる。

反応性誘導体の種類、反応条件、保護基の脱離等は、第一製法と同様であり、これと同様

10

20

30

40

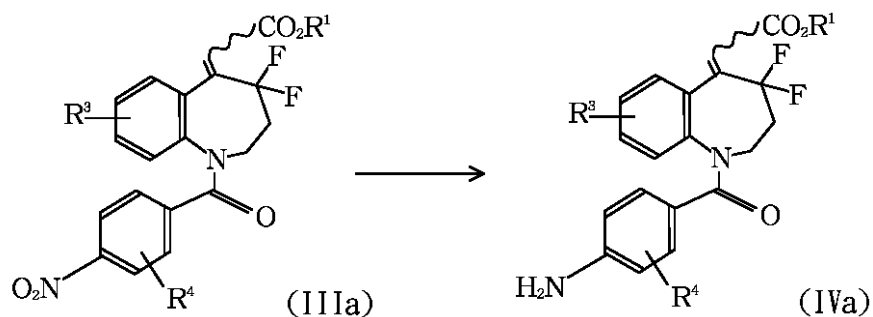
50

に実施できる。

なお、原料化合物(III)が、ニトロ基を有する下式(IIIa)で示される化合物である場合には、常法、例えば金属(粒状スズ、鉄粉等)や金属塩(塩化スズ等)と酸を用いた方法やラネーニッケルやパラジウム等を用いた接触還元にて還元することによりアミノ基である化合物(IVa)とした後にアミド化できる。

【0022】

【化29】



10

20

【0023】

(上式中、 R^1 、 R^3 及び R^4 は前記の意味を有する。)

なお、前記第一製法及び第二製法で、目的化合物(I)の原料及び中間体として用いられる化合物(II)、(III)、(IIIc)及び(IIIc)は新規化合物であることが確認されており、これらの化合物が目的化合物(I)を合成するための優れた中間体であることは、本発明により初めて知見された。

【0024】

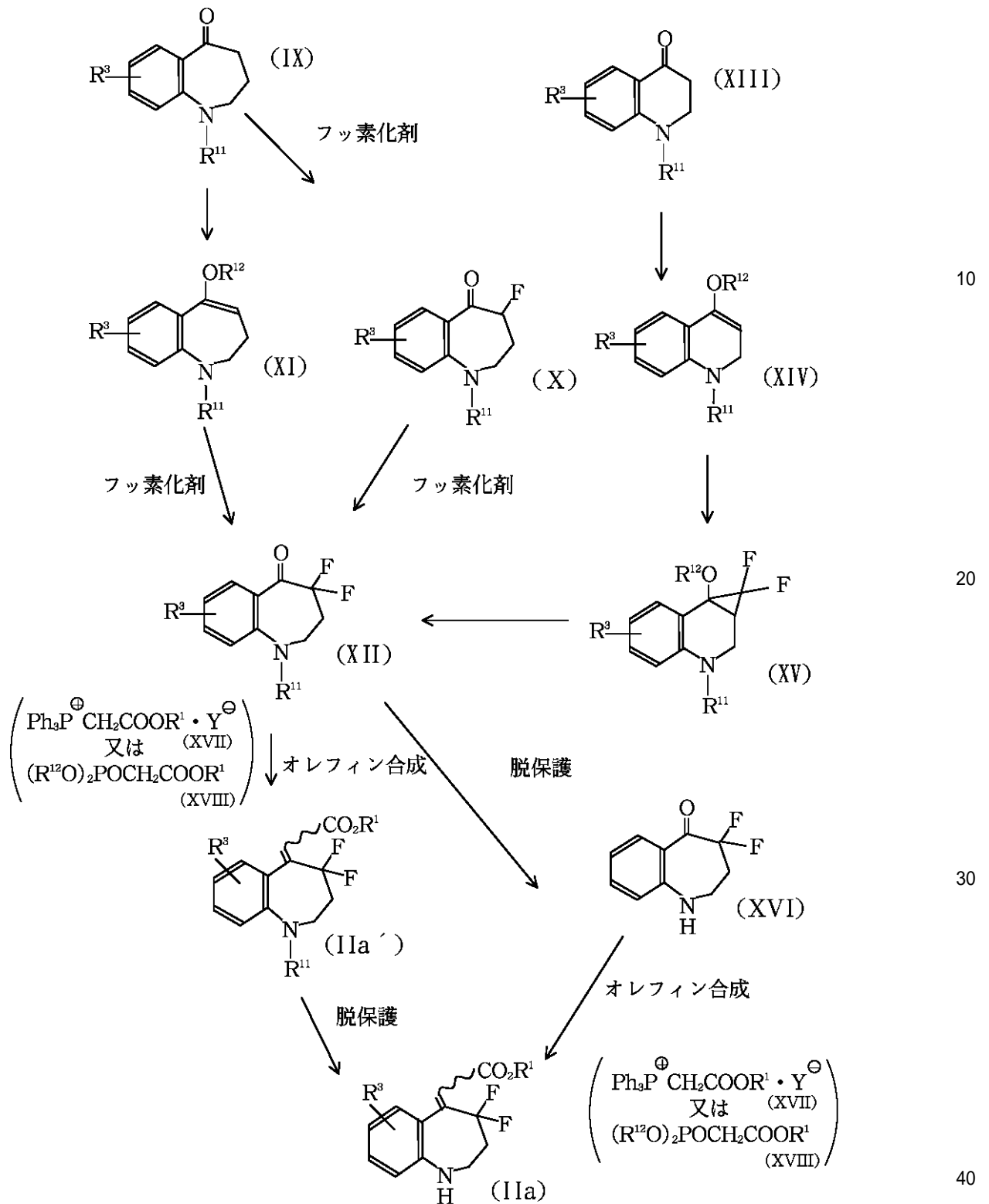
以下、上記の新規原料化合物及び中間体の製造方法につき、説明する。

(原料化合物(II)の製造方法)

【0025】

【化30】

30



【0026】

(式中、 R^1 、 R^3 、 R^8 、 R^{11} 、 B 、 p は前記の意味を有し、 R^{12} は低級アルキル基又は低級アルカノイル基を、 Ph はフェニル基を、 Y はハロゲン原子を意味する。)

前記原料化合物(II)は、上記反応工程図に従い製造することができる。

すなわち、ベンズアゼピン-5-オン誘導体(IX)を原料とするときは、これをN-フルオロベンゼンイミド、N-フルオロピリジニウムトリフルオロメタンスルホネートなどのフッ素化剤で段階的にフルオロ化する((IX) (X) (XII))か、または塩

10

20

30

40

50

基又は酸性条件下エノールエーテル化して化合物(X I)とし同様のフッ素化剤で一挙にジフルオロ化する((I X) (X I) (X I I))ことにより化合物(X I I)を製する。また、テトラヒドロキノリン-4-オン誘導体(X I I I)を原料とするときは、Chem, Pharm, Bull., 27(12), 3123(1979)に記載された方法に準じ、これを前記と同様にエノールエーテル化し、クロロジフルオロ酢酸ナトリウムより発生されるジフルオロカルベン等で3員環を形成し、次いで水酸化リチウムの如き塩基又は酸性条件下で環拡大する((X I I I) (X I V) (X V) (X I I))ことにより化合物(X I I)を製する。

次に、化合物(X I I)又は(X V I)より、化合物(I I a')又は(I I a)を製造する工程について説明する。

10

即ち、化合物(I I a')又は(I I a)は、一般式(X I I)又は(X V I)で示される化合物に一般式(X V I I)で示されるホスホニウム塩、又は一般式(X V I I I)で示されるホスホナートを反応させることにより得ることができる。

また、ピーターソン反応(D A V I D J . A G E R 著 Organic Reaction vol, 38. P1~223), クライゼン縮合等オレフィンを合成する一般的反応でも合成できる。

【0027】

ホスホニウム塩(X V I I)との反応は、通常Wittig反応によるオレフィンの合成として用いられる条件であれば、特に制限はなく、反応溶媒としては、例えば、エーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等であり、反応温度は、-78乃至加温下である。また、反応系に塩基を添加するのが好ましく、この場合の塩基としては水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等のアルコラート、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、n-ブチルリチウム等の有機金属等である。なお、Yの意味するハロゲン原子としては塩基原子、臭素原子等を意味する。

20

また、ホスホナート(X V I I I)との反応も、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、エーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の反応に不活性な溶媒中、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、トリエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデク-7-エン、ポタシウムヘキサメチルジシラジド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド等の塩基を添加して行われる。

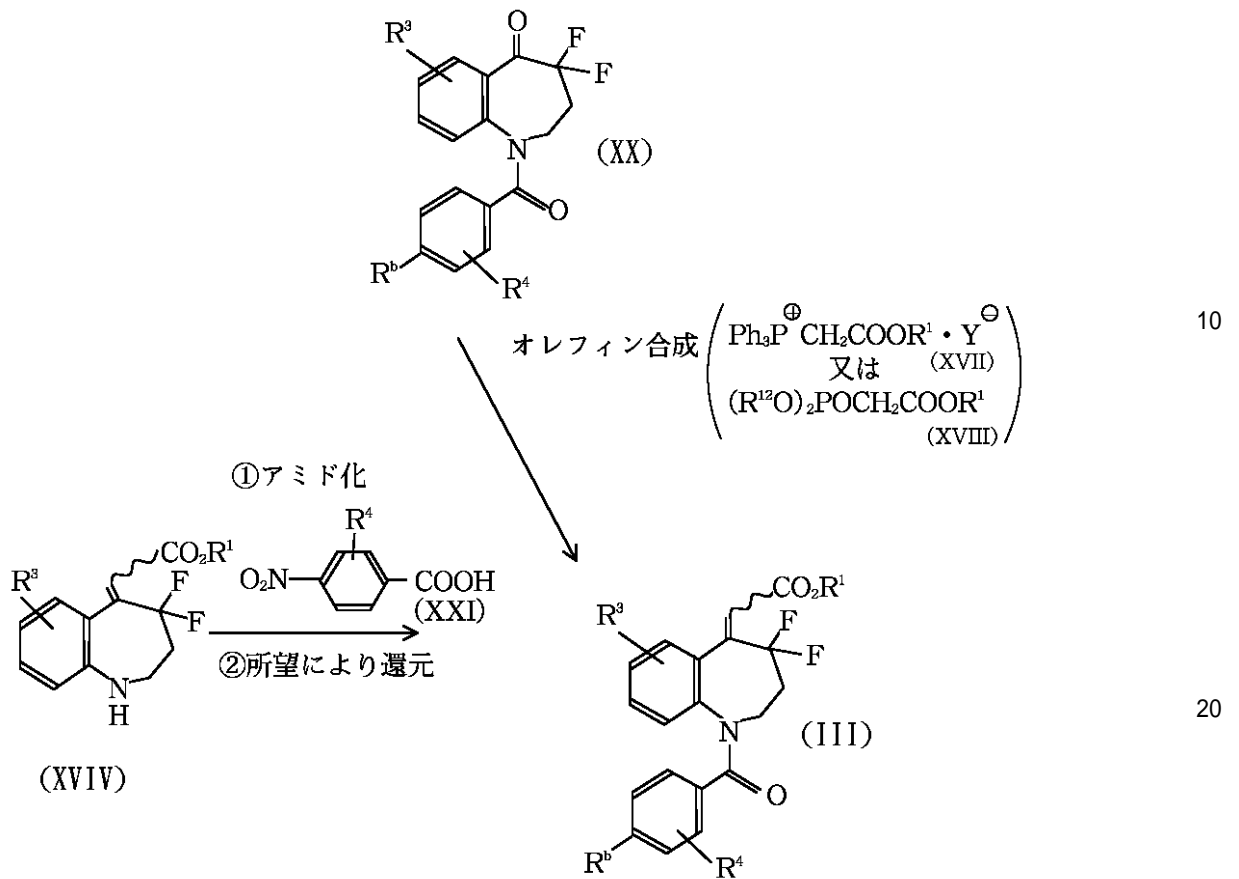
30

又、この際、リチウムクロライド、マグネシウムブロマイド等のルイス酸や、18-クラウン-6-エーテル等の相間移動触媒を用いても良い。

(原料化合物(I I I)の製造方法)

【0028】

【化31】



(式中の各記号は、前記と同様の意味を有する。)

原料化合物(III)は、上記工程図に従い製造できる。

即ち、化合物(XVIV)と化合物(XXI)とをアミド化し、更に所望により還元することにより、化合物(III)を得ることができる。アミド化は前記第一製法に記載の方法と同様にして行うことができ、還元は常法を用いて行うことができる。

また、化合物(III)は、化合物(XX)と、化合物(XVII)又は(XVIII)とをオレフィン合成に付すことにより製造することも可能である。このオレフィン合成は、前記(原料化合物(III)の製造方法)に記載した方法と同様にして行うことができる。

(中間体(IIIc)及び(IIIc)の製造法)

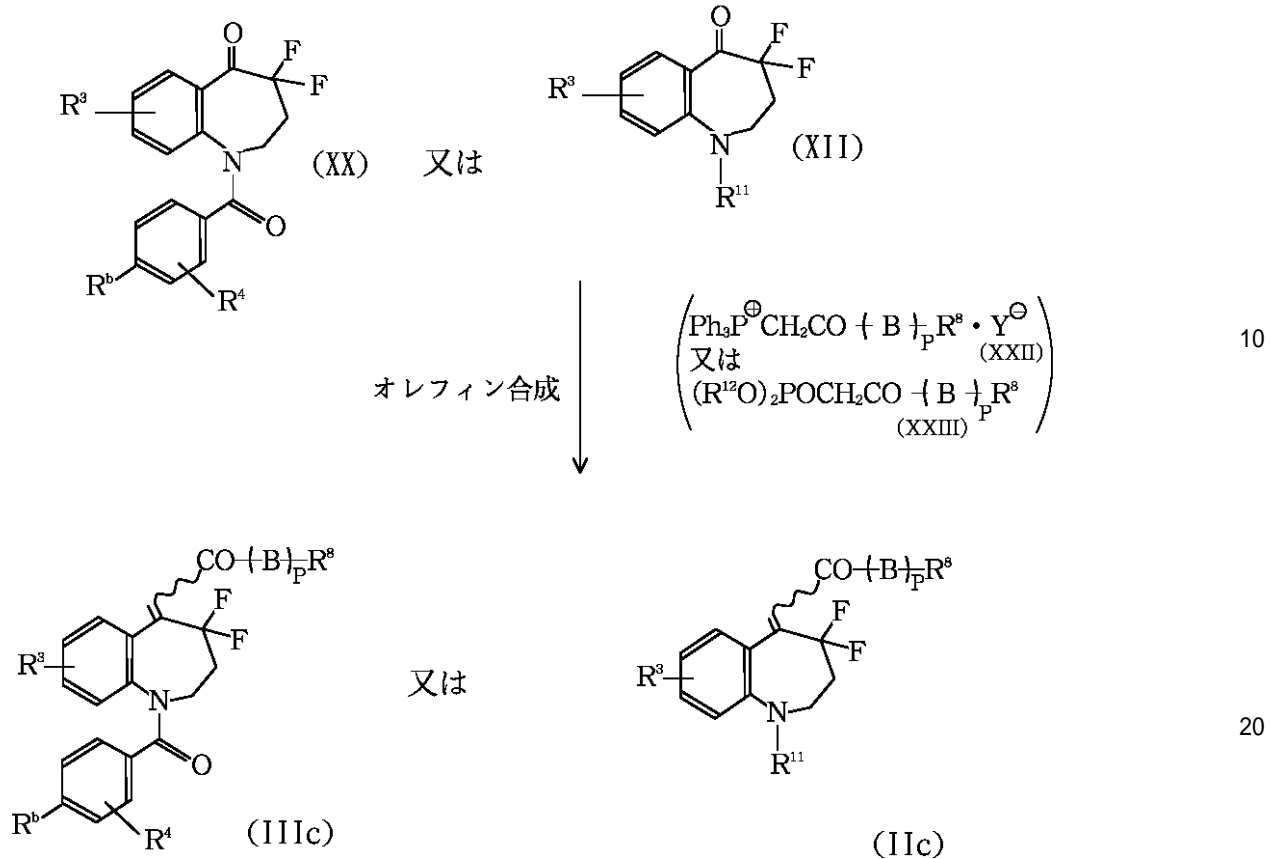
【0029】

【化32】

10

20

30



【0030】

(式中の各記号は前記の意味を有する。)

化合物(IIIc)及び(IIc)は、前記第一及び第二製法により合成される他、夫々対応する化合物(XX)及び(XII)に、化合物(XXII)又は(XXIII)を反応させるオレフィン合成により製造することが可能である。オレフィン合成は、前記と同様に行うことができる。

上記各製法により得られた反応生成物は遊離化合物、その塩、水和物あるいは各種の溶媒和物として単離され、精製される。塩は通常造塩反応に付すことにより製造できる。

単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行なわれる。

なお、本発明の製造法により製造し得る目的化合物(I)並びに本発明の新規中間体(II)、(III)、及び(IIc)、(IIIc)には二重結合に基づく立体異性体の他、ラセミ体、光学活性体、ジアステレオマー等の異性体が単独であるいは混合物として存在する場合がある。例えば立体異性体はクロマトグラフィーまたは分別結晶化等により分離できる。ラセミ化合物は適当な原料化合物を用いることにより、あるいは一般的なラセミ分割法により〔例えば、一般的な光学活性酸(酒石酸等)とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法。〕立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオマーの混合物は常法、例えば分別結晶化またはクロマトグラフィー等により分離できる。

以下、上記の本発明の製造法により製造し得る目的化合物(I)やその原料化合物について詳細に説明する。

【0031】

本発明の製造法により製造される目的化合物や、その原料化合物の一般式の定義において特に断らない限り、「低級」なる用語は、炭素数1~6個の直鎖状又は分岐状の炭素鎖を

30

40

50

意味する。

「低級アルキル基」は炭素数が1～6個の直鎖又は分岐状のアルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等を挙げることができる。

10

【0032】

「低級アルケニル基」は炭素数が2～6個の直鎖又は分岐状のアルケニル基であり、具体的にはビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、2-メチルアリル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-メチルアリル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、3-メチル-1-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、3-メチル-3-ブテニル基、2-メチル-1-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-3-ブテニル基、1-メチル-1-ブテニル基、1-メチル-2-ブテニル基、1-メチル-3-ブテニル基、1,1-ジメチルアリル基、1,2-ジメチル-1-プロペニル基、1,2-ジメチル-2-プロペニル基、1-エチル-1-プロペニル基、1-エチル-2-プロペニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、1,1-ジメチル-1-ブテニル基、1,1-ジメチル-2-ブテニル基、1,1-ジメチル-3-ブテニル基、3,3-ジメチル-1-ブテニル基、1-メチル-1-ペンテニル基、1-メチル-2-ペンテニル基、1-メチル-3-ペンテニル基、1-メチル-4-ペンテニル基、4-メチル-1-ペンテニル基、4-メチル-2-ペンテニル基、4-メチル-3-ペンテニル基等を挙げることができる。

20

【0033】

「低級アルキニル基」は、炭素数が2～6個の直鎖又は分岐状のアルキニル基であって、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基、1-ペンチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、4-ペンチニル基、3-メチル-1-ブチニル基、2-メチル-3-ブチニル基、1-メチル-2-ブチニル基、1-メチル-3-ブチニル基、1,1-ジメチル-2-プロピニル基、1-ヘキシニル基、2-ヘキシニル基、3-ヘキシニル基、4-ヘキシニル基、5-ヘキシニル基等を例示することができる。

30

「シクロアルキル基」は、好ましくは炭素数3～8個のシクロアルキル基であり、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等である。

「低級アルコキシ基」は、アルキル部分に前記低級アルキル基を有する低級アルコキシ基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ(アミルオキシ)基、イソペンチルオキシ基、*tert*-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基等である。「低級アルキルチオ基」は、アルキル部分に前記低級アルキル基を有する低級アルキルチオ基であり、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ヘキシルチオ基、イソヘキシルチオ基などである。

40

「低級アルカノイル基」は飽和脂肪族カルボン酸から誘導された炭素数1～6個の低級アルキル基であり、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブ

50

チリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基又はヘキサノイル基等が好適である。

「低級アルカノイルオキシ基」は前記の低級アルカノイル基をアルカノイル部分として含む基であり、例えば、アセトキシ基やプロピオニルオキシ基が挙げられる。

【0034】

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

「低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基」は、アミノ基の他、前記低級アルキル基でモノ又はジ置換されたアミノ基を意味し、具体的には例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基、ペンチル(アミル)アミノ基、イソペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、*tert*-ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基などのモノ低級アルキルアミノ基やジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基などの対称型若しくは非対称型のジ低級アルキルアミノ基が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニル基」は、アルキル部分に前記低級アルキル基を有する低級アルコキシカルボニルであり、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、*tert*-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数1~6個の直鎖又は分岐状のアルコールと、カルボニル基とでエステル形成された基を挙げることができる。

【0035】

同様に、「低級アルキルアミノカルボニル基」も、例えばアルキルアミノ部分に前記の低級アルキル基で置換されたアミノ基を有する低級アルキルアミノカルボニル基である。

「低級アルキレン基」は、炭素数1~6個の直鎖または分岐状の2価の炭素鎖であり、具体的には例えば、メチレン基、メチルメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、2-メチルトリメチレン基、1-エチルエチレン基、ペンタメチレン基、1, 2-ジエチルエチレン基、ヘキサメチレン基等が挙げられる。

「低級アルケニレン基」は、炭素数2~6個の直鎖または分岐状の2価の炭素鎖であり、具体的には例えば、ビニレン基、プロペニレン基、2-プロペニレン基、1-メチルビニレン基、2-メチルビニレン基、ブテニレン基、2-ブテニレン基、3-ブテニレン基、1-メチルプロペニレン基、1-メチル-2-プロペニレン基、2-ペンテニレン基、1-メチル-1-ブテニレン基、2-ヘキセニレン等が挙げられる。

「アミノ基の保護基」としては、一般的に用いられるアミノ基の保護基であればいずれでもよいが、例えば低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン基、ニトロ基、フェニルアゾ基若しくは*p*-フェニルアゾ基で置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、*tert*-アミルオキシカルボニル基などのウレタン型の保護基、ホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基などのアシル型の保護基、ベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基などのアラルキル型保護基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基などのアルカンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基、(特に*p*-トルエンスルホニル基)などの芳香族スルホニル基などの有機スルホニル型の保護基、トリメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基などのシリル型の保護基などが挙げられる。

好ましくは、*p*-トルエンスルホニル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、*t*-ブトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル

10

20

30

40

50

基である。

「カルボキシ基の保護基」としては、一般に用いられるカルボキシ基の保護基であれば、いずれでもよいが、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、*t*-ブチル基等の低級アルキル基、ベンジル基、ニトロベンジル基、低級アルコキシベンジル基等のアラルキル基、トリメチルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基等が挙げられる。好ましくは、メチル基、エチル基、*t*-ブチル基又はベンジル基である。

【0036】

本発明の製造法により製造し得る目的化合物(I)並びに本発明の新規中間体(II)、(III)(Ic)及び(IIIc)の塩としては、無機酸若しくは有機酸との酸付加塩、あるいは無機若しくは有機塩基との塩であり、製薬学的に許容しうる塩が好ましい。これらの塩としては、具体的には塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸若しくはリン酸等の鉱酸、又は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸若しくはエタンスルホン酸等の有機酸、又はアスパラギン酸若しくはグルタミン酸などの酸性アミノ酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウムなど無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミンなどの有機塩基、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩等を挙げることができる。更に、4級アンモニウム塩であることもできる。4級アンモニウム塩は、具体的には低級アルキルハライド、低級アルキルトリフラート、低級アルキルトシラートまたはベンジルハライド等との反応で得られる塩であり、好ましくはメチルヨードまたはベンジルクロリド等との塩である。

本発明の製造法により製造される目的化合物(I)並びに本発明の新規中間体(II)、(III)、(Ic)及び(IIIc)には、ベンゾアゼピン環に結合する2重結合の存在により(Z)及び(E)の立体異性体が存在する。これらの立体異性体は常法、例えばクロマトグラフィー、分別結晶化等により分離できる。又、光、熱、酸又は塩基触媒、ラジカル等により相互変換が可能であることは良く知られている。本発明の目的化合物(I)並びに新規中間体(II)、(III)、(Ic)及び(IIIc)は、これらの分離したものと並びに混合物を包含する。

【0037】

更に、本発明の製造法により製造される目的化合物(I)並びに本発明新規中間体(II)、(III)、(Ic)及び(IIIc)には、不斉炭素原子に基づく光学異性体や二重結合やシクロヘキサン環に基づく幾何異性体が存在することがある。本発明はこれら幾何異性体、光学異性体など各種異性体の混合物及び分離されたものを包含する。また、本発明の製造法により製造される目的化合物(I)並びに本発明新規中間体(II)、(III)、(Ic)及び(IIIc)の化合物には、水和物、各種溶媒和物、互変異性体、結晶多形等が存在する場合もあり、上記化合物はそれらをすべて包含するものである。

【0038】

また、本発明の新規中間体(II)、(III)、(Ic)及び(IIIc)が本発明反応に関与しない部位にアミノ基、カルボニル基、ヒドロキシ基、メルカプト基を有する場合には、適当な保護基、すなわち容易にアミノ基、カルボニル基、ヒドロキシ基、メルカプト基に転化可能な官能基に置き換えておくことがその後の製造工程上好ましい場合がある。このような保護基としては、例えばグリーン(Greene)及びウツツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第2版に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いることができる。そのほか、例えば容易にカルボニル基に転化可能な官能基としては、例えばヒドロキシメチレン基(CH-OH)を挙げることができ、このような官能基もカルボニル基の保護基として使用することができる。本発明の新規中間体(II)、(III)、(Ic)及び(IIIc)には、これらの保護基に置き換えられた化合物をも包含される。

【0039】

【発明の効果】

本発明の製造法は、医薬品として有用性の高い目的化合物（I）又はその塩を収率良く製造し得る工業的な製造法として有用である。

また、本発明の新規中間体（II）、（III）、（IIc）及び（IIIc）は、目的化合物（I）を、収率よく合成するための優れた合成中間体として有用である。

【0040】

【実施例】

以下に実施例として、本発明の製造法による目的化合物の製造例を掲げ、具体的に説明する。

なお、目的化合物の原料化合物には新規なものも含まれており、それらの化合物の製造例についても参考例として説明する。 10

【0041】

参考例 1

（フッ素化 A - 1 法）

（a - 1）60%水素化ナトリウム 165 mg をジメチルホルムアミド 10 ml に懸濁し、氷冷下で 1 - トシル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - オン 1.0 g を加え、氷冷下一時間攪拌した。ジメチル硫酸 0.90 ml を滴下しさらに 30 分攪拌した。反応溶液に塩化アンモニウム水溶液を加え溶媒を留去後、残留物をクロロホルム及び水を用いて分液操作を行ない、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル（4 : 1, v / v）溶出部より 5 - メトキシ - 1 - トシル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - オン 621 mg を得た。 20

¹H - NMR (ppm in CDCl₃, TMS 内部標準) :

2.09 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.21 (3H, s),

4.02 (2H, m), 4.60 (1H, t), 7.20 - 7.60 (計 8H)

MS m/z (E1) : 329 (M⁺)

【0042】

（a - 2）5 - メトキシ - 1 - トシル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - オン 213 mg 及び、N - フルオロピリジニウムトリフルオロメタンスルホネート 480 mg をジクロロエタン 6 ml に懸濁し、1 夜加熱還流した。水を加え有機層を分離後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物を、カラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル（4 : 1, v / v）溶出部より 4, 4 - ジフルオロ - 1 - トシル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - オン 621 mg を得た。 30

【0043】

（フッ素化 A - 2 法）

（b - 1）ジイソプロピルアミン 3.55 ml をテトラヒドロフラン 150 ml に溶解し、アルゴン気流下 - 78 攪拌下に n - ブチルリチウム 14.9 ml を滴下した。氷冷下にて 30 分攪拌後、- 78 に冷却し、1 - トシル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - オン 6.39 g のテトラヒドロフラン溶液 60 ml を滴下し 30 分攪拌した。次いで N - フルオロベンゼンスルホンイミド 8.94 g のテトラヒドロフラン溶液 90 ml を滴下後、0 まで徐々に昇温しながら 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、減圧にて濃縮した。酢酸エチルを加え水層を分離後、有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧にて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム溶出部より 4 - フルオロ - 1 - トシル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - オン 5.31 g を得た。 40

【0044】

元素分析値 (C₁₇H₁₆NO₃SF)

| | C (%) | H (%) | N (%) | S (%) | F% |
|-----|-------|-------|-------|-------|------|
| 計算値 | 61.25 | 4.84 | 4.20 | 9.62 | 5.70 |
| 実験値 | 61.07 | 4.80 | 4.16 | 10.01 | 5.87 |

IR (KBr, cm⁻¹) : 1706¹H-NMR (δ ppm in CDCl₃, TMS内部標準) :

2.13 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.69 (1H, m),
 3.64 (1H, m), 4.30 (1H, m), 5.06 (1H, ddd),
 7.30 (2H, d), 7.36 (1H, m), 7.53 (1H, m),
 7.56 (1H, m), 7.73 (2H, d), 7.82 (1H, m)

MS (EI) : 333 (M⁺)

【0045】

(b-2) ジイソプロピルアミン 2.62 g 及びカリウム t-ブトキシド 2.91 g のテ
 トラヒドロフラン溶液 300 ml に、-78 で n-ブチルリチウムの n-ヘキサン 1.
 6 規定溶液 16.2 ml を加え、-78 で 30 分攪拌した。反応液に 4-フルオロ-1
 -トシル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オン 7.2
 g のテトラヒドロフラン溶液 70 ml を加え、-78 で 1 時間攪拌した。反応液に N-
 フルオロベンゼンスルホンイミド 10.22 g のテトラヒドロフラン溶液 70 ml を加え
 、-78 で 2 時間、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応液に 0.1 規定塩酸水溶液 50
 0 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% チオ硫酸ナトリウム、1 規定水酸
 化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し
 た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサンと酢酸エチルとの
 混合溶媒 (4:1, v/v) 溶出部より、4,4-ジフルオロ-1-トシル-2,3,4,
 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オン 2.31 g を得た。

【0046】

(フッ素化 A-2 別法)

(b-3) 4-フルオロ-1-トシル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベン
 ズアゼピン-5-オン 1.80 g とトリエチルアミン 4.52 ml の塩化メチレン溶液に
 、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート 5.22 ml を氷冷下滴下し、室温
 で 1 時間攪拌した。反応溶液をエーテルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、氷冷
 した 1 規定塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無
 水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧にて溶媒を留去し、シリルエノールエーテル誘導体
 を得た。上記シリルエノールエーテル及び N-フルオロピリジニウムトリフルオロメタン
 スルホネート 2.67 g をジクロロエタン 20 ml に溶解し、2 時間加熱還流した。反応溶
 液にクロロホルムを加え、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後減
 40

【0047】

IR (KBr, cm⁻¹) : 1724¹H-NMR (δ ppm in CDCl₃, TMS内部標準) :

2.41 (2H, m), 2.43 (3H, s), 4.09 (2H, m),
 7.25 (2H, d), 7.40 (1H, m), 7.48 (2H, d),
 7.55 (3H, m)

10

20

30

40

50

MS (EI) : 351 (M⁺)

【0048】

(フッ素化B法)

(c-1) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-オン 2.00 g 及びトシル酸 1.4 mg を酢酸イソプロピルエーテル 30 ml に溶解し、酢酸を留去しながら2日間加熱還流した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥を施した。溶媒を留去して得られる残留物を、クロロホルム-ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化を行ない4-アセトキシ-1-トシル-1, 2-ジヒドロキノリン 518 mg を得た。

【0049】

¹H-NMR (ppm in CDCl₃, TMS 内部標準) :

2.16 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.60 (2H, d),
5.43 (1H, t), 7.05 (1H, d), 7.11 (2H, d),
7.19 (1H, t), 7.32 (1H, t), 7.39 (2H, d),
7.74 (1H, d)

MS m/z (EI) : 343 (M⁺)

【0050】

(c-2) 4-アセトキシ-1-トシル-1, 2-ジヒドロキノリン 518 mg をジグリム 5 ml に溶解し、加熱還流し、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム 2.62 g のジグリム溶液を滴下した。冷後、酢酸エチルを加え、水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥を施した。溶媒を留去して得られる残留物を、カラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v) 溶出部より7b-アセトキシ-1, 1-ジフルオロ-3-トシルシクロプロパ[c]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 225 mg を得た。

¹H-NMR (ppm in CDCl₃, TMS 内部標準) :

1.99 (3H, s), 2.10 (1H, m), 2.41 (3H, s),
4.04 (1H, dd), 4.25 (1H, dd), 7.21 (1H, d),
7.28 (2H, d), 7.33 (1H, t), 7.55 (1H, d),
7.60 (1H, d), 7.62 (2H, d)

MS m/z (EI) : 393 (M⁺)

【0051】

(c-3) 7b-アセトキシ-1, 1-ジフルオロ-3-トシルシクロプロパ[c]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 40 mg をメタノール 2 ml、テトラヒドロフラン 2 ml に溶解し、水酸化リチウム 7 mg の水溶液 1 ml を滴下し室温にて2日撪拌した。溶媒を留去後水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥を施した。溶媒を留去して得られる残留物をカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v) 溶出部より1-トシル-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オン 27 mg を得た。

【0052】

参考例 2-1

(1) 4, 4-ジフルオロ-1-トシル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オン 3.00 g を酢酸 14 ml に溶解し、濃硫酸 7 ml を加え、60℃にて10時間加熱した。反応液を氷冷後、水酸化カリウムを用いて塩基性にし酢酸エチルを用いて3回抽出後、有機層を無水炭酸カリウムで乾燥した。反応溶媒を留去し、4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オンを得た。本品は精製することなく次の反応に用いた。

【0053】

(2) 上記ケトン及びトリエチルアミン 1.55 ml の塩化メチレン溶液 20 ml に、氷冷下4-ニトロベンゾイルクロリド 1.9 g を加え、室温にて12時間撪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1規定塩酸水溶液、1規定水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で、順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧にて溶媒を留去後、

10

20

30

40

50

クロロホルム - エーテルを用いて再結晶を行い、1.65 g の 4, 4 - ジフルオロ - 1 - (4 - ニトロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - オンを得た。母液を減圧にて留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム溶出部より更に 649 mg の 4, 4 - ジフルオロ - 1 - (4 - ニトロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - オンを得た。

【0054】

融点：192 - 195

元素分析値 (C₁₇H₁₂N₂O₄F₂)

| | C (%) | H (%) | N (%) | F% |
|-----|-------|-------|-------|-------|
| 計算値 | 58.96 | 3.49 | 8.09 | 10.97 |
| 実験値 | 59.00 | 3.62 | 7.93 | 10.91 |

IR (KBr, cm⁻¹) : 1716, 1656

¹H-NMR (δ ppm in CDCl₃, TMS内部標準) :

2.73 (2H, m), 4.35 (2H, m), 6.62 (1H, m),
7.25 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.48 (2H, m),
8.00 (1H, m), 8.10 (2H, m)

MS (EI) : 346 (M⁺)

【0055】

(3) 4, 4 - ジフルオロ - 1 - (4 - ニトロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - オン 940 mg を酢酸エチル 20 ml に溶解し、室温にて塩化第一スズ 3.07 g を加え、5 時間加熱還流した。氷冷後反応溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性にし、有機層を分離後、水層から酢酸エチルにて抽出した。有機層を、無水炭酸カリウムで乾燥した後、減圧にて溶媒を留去した。得られた残渣を、クロロホルム - ヘキサンから再結晶し、711 mg の 1 - (4 - アミノベンゾイル) - 4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - オンを得た。

IR (KBr, cm⁻¹) : 1712, 1628

¹H-NMR (ppm in CDCl₃, TMS内部標準) :

1.59 (2H, m), 2.66 (2H, m), 3.88 (1H, m),
4.24 (1H, m), 6.45 (2H, m), 6.76 (1H, m),
7.17 (2H, d), 7.24 (2H, m), 7.95 (1H, m)

MS (EI) : 316 (M⁺)

【0056】

参考例 2 - 2

4, 4 - ジフルオロ - 1 - トシル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - オン 1.00 g を濃硫酸 5 ml に溶解し、室温にて 3 時間攪拌した。反応溶液を氷冷した飽和炭酸ナトリウム水溶液に滴下し、酢酸エチルにて抽出後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣を、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 (3 : 7, v/v) 溶出部より 4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - オン 556 mg を得た。

【0057】

¹H-NMR (ppm in CDCl₃, TMS内部標準) :

2.62 (2H, m), 3.39 (2H, m), 4.69 (1H, m),

6.72 (1H, d), 6.84 (1H, dt), 7.31 (1H, dt),
7.74 (1H, dd)

MS (FAB): 198 ($M^+ + 1$)

【0058】

参考例 3 - 1

4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 -
オン 110 mg 及びトリエチルアミン 0.313 ml を塩化メチレンに溶解し、氷冷下ト
リフルオロ酢酸無水物 0.236 ml を滴下し 6 時間攪拌した。水を加え塩化メチレンを
用いて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去後得られる残渣をシリカゲ
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 (3 : 7, v/v) 溶出
部より 4, 4 - ジフルオロ - 1 - トリフルオロアセチル - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5
- オン 132 mg を得た。本品は 4, 4 - ジフルオロ - 5, 5 - ジハイドロキシ - 1 - ト
リフルオロアセチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピンとの混
合物として観測された。

10

【0059】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in CDCl_3 , TMS 内部標準) :

2.16 (0.25H, m), 2.39 (0.75H, m),

2.65 (0.25H, m), 2.82 (0.75H, m),

3.41 (0.75H, m), 4.62 (0.25H, m),

4.82 (0.75H, m), 7.35 (0.75H, m),

7.47 (0.5H, m), 7.56 (0.75H, m),

7.65 (1H, m), 7.88 (0.75H, m),

8.00 (0.25H, m)

MS (FAB): 294 and 312 ($M^+ + 1$)

20

【0060】

参考例 3 - 2

4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 -
オン 31 mg、ピリジン 0.1 ml 及びアセチルクロリド 0.056 ml を用い参考例 3
- 1 と同様の操作により 1 - アセチル - 4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒ
ドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - オン 32 mg を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in CDCl_3 , TMS 内部標準) :

2.04 (3H, s), 2.58 (2H, m), 4.03 (2H, m),

7.26 (1H, dd), 7.44 (1H, dt), 7.64 (1H, dt),

7.91 (1H, dd)

MS (FAB): 239 (M^+)

【0061】

参考例 4 - 1

60% 水素化ナトリウム 409 mg をテトラヒドロフラン 20 ml に懸濁し、ジメチルホ
スホノ酢酸メチル 1.84 ml を滴下し 30 分攪拌した。-40 にて反応溶液に 4, 4
- ジフルオロ - 1 - トシル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン
- 5 - オン 2.00 g のテトラヒドロフラン溶液を滴下し、徐々に 0 まで昇温しながら
一夜攪拌した。反応溶液を濃縮後、水を加え酢酸エチルを用いて抽出し、有機層を飽和食
塩水にて洗浄の後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去後、得られる残渣をシ
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 (3 : 7, v/v)
) 溶出部より (4, 4 - ジフルオロ - 1 - トシル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H
- 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン) 酢酸メチル 2.30 g を (Z) : (E) = 2 : 1
の混合物として得た。本品をエタノールから結晶化し (Z) : (E) = 1 : 1 の混合物を
得た。

40

【0062】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in CDCl_3 , TMS 内部標準) :

50

2.23 (2H, m), 2.36 (1.5H, s),
 2.39 (1.5H, s), 3.45 (0.5H, m),
 3.59 (1.5H, s), 3.74 (1.5H, s),
 3.99 (1H, m), 4.40 (1H, m),
 5.39 (0.5H, s), 6.18 (0.5H, s),
 7.15 - 7.67 (計8H)

MS (FAB): 408 ($M^+ + 1$)

【0063】

参考例 4 - 2

4, 4 - ジフルオロ - 1 - トリフルオロアセチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - オン 106 mg を用い、参考例 4 - 1 と同様の操作の後、得られる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 (3 : 7, v / v) 溶出部より初めに (E) - (4, 4 - ジフルオロ - 1 - トリフルオロアセチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン) 酢酸メチル 34 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in CDCl_3 , TMS 内部標準) :

2.31 - 2.60 (計2H), 3.23 (1H, m),
 3.58 (3H, s), 4.66 (1H, m), 6.51 (1H, m),
 7.26 (1H, m), 7.40 - 7.49 (計3H)

MS (FAB): 350 ($M^+ + 1$)

【0064】

更に溶出を続け、(Z) - (4, 4 - ジフルオロ - 1 - トリフルオロアセチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン) 酢酸メチル 30 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in CDCl_3 , TMS 内部標準) :

2.34 (1H, m), 2.74 (1H, m), 3.24 (1H, m),
 3.81 (3H, s), 4.71 (1H, m), 6.07 (1H, s),
 7.27 (1H, m), 7.39 - 7.50 (計3H)

MS (FAB): 350 ($M^+ + 1$)

【0065】

参考例 4 - 3

1 - アセチル - 4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - オン 21 mg を用い、参考例 4 - 1 と同様の操作の後、得られる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 (1 : 1, v / v) 溶出部より (1 - アセチル - 4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン) 酢酸メチル 34 mg を (E) : (Z) = 1 : 2 の混合物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in CDCl_3 , TMS 内部標準) :

1.81 (2H, s), 1.90 (1H, s), 2.25 (1H, m),
 2.47 (0.33H, m), 2.71 (0.77H, m),
 3.61 (1H, s), 3.80 (2H, s),
 4.61 - 4.82 (計1H), 6.10 (0.77H, s),
 6.46 (0.33H, s), 7.19 - 7.30 (計2H),
 7.35 - 7.48 (計2H)

MS (FAB): 296 ($M^+ + 1$)

【0066】

参考例 5

4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - オン 500 mg を用い、参考例 4 - 1 と同様の反応操作により、得られる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 (3 : 7, v / v) 溶出

部より初めに (Z) - (4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン) 酢酸メチル 100 mg を得た。

¹H - NMR (ppm in CDCl₃, TMS 内部標準) :

2.58 (2H, m), 3.41 (2H, m), 3.80 (3H, s),
4.07 (1H, m), 6.17 (1H, s), 6.59 (1H, d),
6.81 (1H, t), 7.14 (1H, t), 7.21 (1H, d)

MS (FAB) : 254 (M⁺ + 1)

【0067】

更に溶出を続け、(E) - (4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン) 酢酸メチル 400 mg を得た。

10

¹H - NMR (ppm in CDCl₃, TMS 内部標準) :

2.43 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.60 (3H, s),
3.97 (1H, m), 6.35 (1H, s), 6.67 (1H, dd),
6.81 (1H, dt), 7.09 (1H, dd), 7.16 (1H, dt)

MS (FAB) : 254 (M⁺ + 1)

【0068】

参考例 6 - 1

(4, 4 - ジフルオロ - 1 - トシル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン) 酢酸メチル (E) : (Z) の約 1 : 1 の混合物 200 mg を濃硫酸 1 ml に溶解し、室温にて 1 日攪拌した。反応溶液に氷冷下メタノール 10 ml を加え、4 時間攪拌した後、氷冷した飽和炭酸ナトリウム水溶液に滴下し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮し、得られ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、酢酸エチル - ヘキサン (3 : 7, v/v) 溶出部より初めに (Z) - (4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン) 酢酸メチル 48 mg を得た。更に溶出を続け、(E) - (4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン) 酢酸メチル 49 mg を得た。

20

【0069】

参考例 6 - 2

(Z) - (4, 4 - ジフルオロ - 1 - トリフルオロアセチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン) 酢酸メチル 25 mg をメタノール 10 ml に溶解し、飽和炭酸カリウム水溶液 5 ml を加え室温にて一夜攪拌した。一規定塩酸水溶液にて中和した後溶媒を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮し、得られ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、酢酸エチル - ヘキサン (3 : 7, v/v) 溶出部より (Z) - (4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン) 酢酸メチル 13 mg を得た。

30

【0070】

参考例 7

(4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン) 酢酸メチル (E) : (Z) の約 1 : 2 の混合物 20 mg 及び N, N - ジメチルアニリン 0.043 ml をアセトニトリル 1 ml に溶解し、氷冷下 4 - ニトロベンゾイルクロリド 47 mg を加え、室温にて 2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮し、得られ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、酢酸エチル - ヘキサン (3 : 7, v/v) 溶出部より初めに (E) - [4, 4 - ジフルオロ - 1 - (4 - ニトロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチル 6 mg を得た。

40

¹H - NMR (ppm in CDCl₃, TMS 内部標準) :

2.50 (2H, m), 3.29 (1H, m), 3.77 (3H, s),

50

5.01 (1H, m), 6.65 (1H, d), 6.66 (1H, s),
 7.12 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.30 (1H, d),
 7.62 (2H, d), 8.04 (2H, d)

MS (FAB): 403 (M⁺ + 1)

【0071】

更に溶出を続け、(Z) - [4, 4 - ジフルオロ - 1 - (4 - ニトロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチル 16 mg を得た。

¹H - NMR (ppm in CDCl₃, TMS 内部標準):

2.47 (1H, m), 2.74 (1H, m), 3.30 (1H, m),
 3.85 (3H, s), 5.03 (1H, m), 6.23 (1H, s),
 6.67 (1H, m), 7.10 (1H, m), 7.27 (1H, m),
 7.30 (2H, d), 7.40 (1H, d), 8.03 (2H, d)

MS (FAB): 403 (M⁺ + 1)

【0072】

参考例 8

4, 4 - ジフルオロ - 1 - (4 - ニトロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - オン 1.00 g を用い、参考例 4 - 1 と同様の反応操作により、得られる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 (3:7, v/v) 溶出部より初めに (E) - [4, 4 - ジフルオロ - 1 - (4 - ニトロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチル 230 mg を得た。

更に溶出を続け、(Z) - [4, 4 - ジフルオロ - 1 - (4 - ニトロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチル 427 mg を得た。これらの物性値は参考例 7 で得られたものと一致した。

【0073】

参考例 9 - 1

60%水素化ナトリウム 228 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に懸濁し、氷冷下ジメチルホスホノ酢酸メチル 0.984 ml を滴下し、室温にて 30 分攪拌した。次いで -78 にて 1 - (4 - アミノベンゾイル) - 4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - オン 600 mg のテトラヒドロフラン溶液 20 ml を滴下し、10 時間かけて温度を 0 まで昇温した。飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒 (4.5:5.5, v/v) で溶出し、始めに、170 mg の (E) - [1 - (4 - アミノベンゾイル) - 4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチルを得た。

【0074】

¹H - NMR (ppm in CDCl₃, TMS 内部標準):

2.40 (2H, m), 3.18 (1H, m), 3.71 (3H, s),
 3.78 (2H, m), 5.08 (1H, m), 6.42 (2H, d),
 6.59 (1H, s), 6.73 (1H, d), 7.14 (1H, m),
 7.20 (1H, m), 7.29 (3H, m)

MS (EI): 372 (M⁺)

更に溶出を続け、536 mg の (Z) - [1 - (4 - アミノベンゾイル) - 4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチルを得た。

【0075】

¹H - NMR (ppm in CDCl₃, TMS 内部標準):

2.50 (2H, m), 3.20 (1H, m), 3.78 (2H, m),

3.82 (3H, s), 5.05 (1H, m), 6.18 (1H, s),
 6.39 (2H, d), 6.73 (1H, d), 6.97 (2H, d),
 7.12 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.37 (1H, m)
 MS (EI) : 372 (M⁺)

【0076】

参考例 9 - 2

60%水素化ナトリウム734mgをテトラヒドロフラン懸濁液70mlに、氷冷下、ジエチルホスホノ酢酸エチル4.12gを加え、氷冷下30分攪拌した。反応液に1-(4-アミノベンゾイル)-4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オン1.16gを加え、室温下3時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して(E)及び(Z)-[1-(4-アミノベンゾイル)-4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸エチルの混合物1.41gを得た。

¹H-NMR (ppm in CDCl₃, TMS 内部標準) :

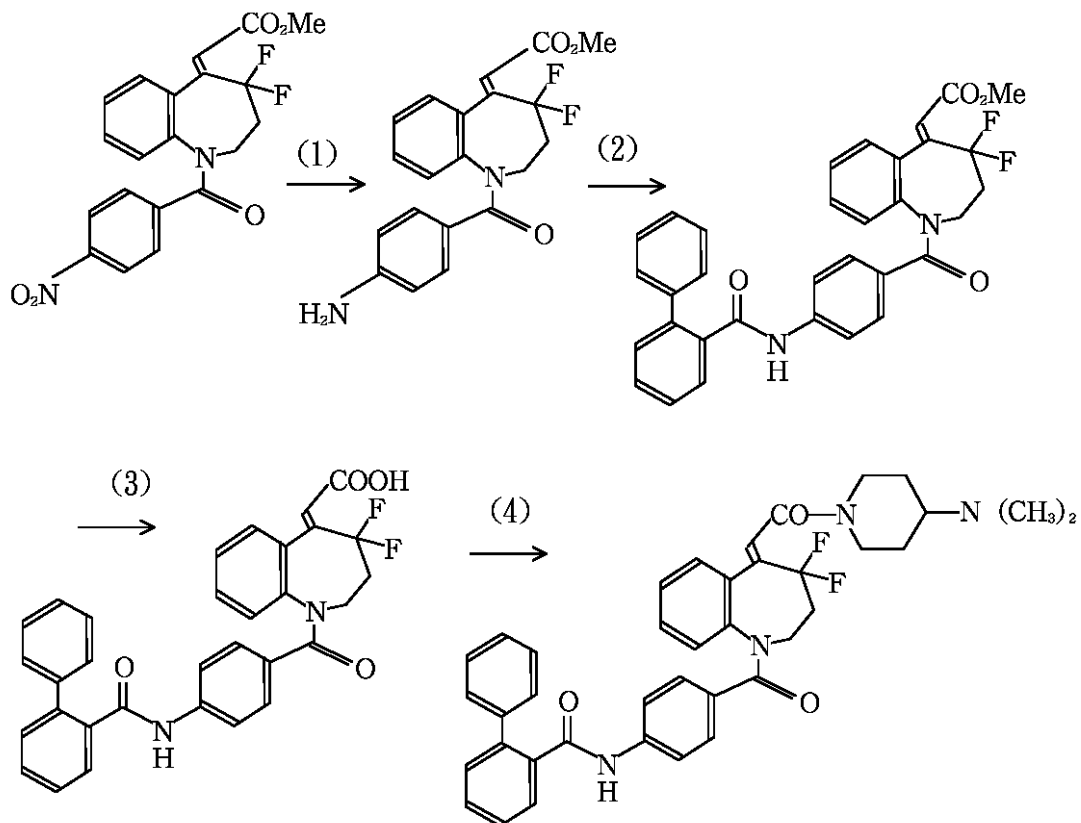
1.10 - 1.50 (計3H), 2.50 (2H, m),
 3.78 (2H, m), 4.05 - 4.30 (2H, m),
 6.17 (0.5H, s), 6.40 (2H, m),
 6.58 (0.5H, t), 6.74 (1H, m),
 6.90 - 7.45 (計5H)

MS (FAB) : 387 (M⁺ + 1)

【0077】

【化33】

実施例 1



【0078】

10

20

30

40

50

(1) (Z) - [4, 4 - ジフルオロ - 1 - (4 - ニトロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチル 210 mg を酢酸エチル 10 ml に溶解し, 塩化第一スズ 2 水和物 589 mg を加え 6 時間加熱還流した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え, 酢酸エチルにて抽出を行い, 有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮し, 得られ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, 酢酸エチル - ヘキサン (6 : 4, v / v) 溶出部より (Z) - [1 - (4 - アミノベンゾイル) - 4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチル 190 mg を得た。このものの物性値は参考例 9 - 1 で得られた化合物と一致した。

【0079】

(2) o - フェニル安息香酸 396 mg を塩化メチレン 5 ml に溶解し, 触媒量の N, N - ジメチルホルムアミドを滴下後, オキザリルクロリド 0.290 ml を滴下した。室温にて 3 時間攪拌後, ベンゼンを加え溶媒を留去し, o - フェニル安息香酸塩化物を得た。

【0080】

(Z) - [1 - (4 - アミノベンゾイル) - 4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチル 620 mg 及びピリジン 5 ml を塩化メチレン 10 ml に溶解し, 氷冷下前記 o - フェニル安息香酸塩化物の塩化メチレン溶液 10 ml を滴下した。室温にて 1 時間攪拌後, 減圧にて溶媒を留去し, 得られた残渣を酢酸エチルに溶解し, 飽和炭酸ナトリウム水溶液, 1 規定塩酸水溶液及び飽和食塩水にて順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥し, 減圧にて溶媒を留去後, 得られた残渣をカラムクロマトグラフィーに付し, 酢酸エチルとヘキサンとの混合溶媒 (2 : 3, v / v) で溶出し, 878 mg の (Z) - [4, 4 - ジフルオロ - 1 - [4 - (2 - フェニルベンゾイルアミノ)ベンゾイル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチルを得た。

【0081】

¹H - NMR (ppm in CDCl₃, TMS 内部標準) :

2.30 - 2.80 (計 2H), 3.21 (1H, m),
3.83 (3H, s), 5.03 (1H, m), 6.17 (1H, s),
6.66 (1H, m), 6.91 (3H, m), 7.01 (2H, m),
7.09 (1H, t), 7.24 (1H, t),
7.33 - 7.45 (計 7H), 7.52 (1H, t),
7.56 (1H, t), 7.83 (1H, d)

MS (EI) : 552 (M⁺)

【0082】

(3) (Z) - [4, 4 - ジフルオロ - 1 - [4 - (2 - フェニルベンゾイルアミノ)ベンゾイル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチル 857 mg をメタノール 10 ml に溶解し, 氷冷下水酸化リチウム - 水和物 195 mg の水溶液 2 ml を滴下し, 室温で 7 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去後, 1 規定塩酸水溶液を加え, クロロホルムにて抽出し, 無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧にて溶媒を留去後, 得られた残渣を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶を行い, (Z) - [4, 4 - ジフルオロ - 1 - [4 - (2 - フェニルベンゾイルアミノ)ベンゾイル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸 633 mg を得た。

【0083】

融点 : 224 - 226

¹H - NMR (ppm in CDCl₃, TMS 内部標準) :

2.41 (1H, m), 2.67 (1H, m), 3.24 (1H, m),
3.68 (1H, m), 5.00 (1H, m), 6.19 (1H, s),
6.67 (1H, m), 6.92 (2H, m), 6.98 (3H, m),
7.10 (1H, m), 7.24 (1H, d),

10

20

30

40

50

7.30 - 7.50 (計8H), 7.53 (1H, m), 7.80 (1H, m)

MS (EI): 538 (M⁺)

【0084】

(4) (Z) - [4, 4 - ジフルオロ - 1 - [4 - (2 - フェニルベンゾイルアミノ)ベンゾイル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸 196 mg 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 59 mg を, 塩化メチレン 10 ml 及びアセトニトリル 10 ml の混合溶媒に溶解し, 氷冷下 1 - エチル - 3 - (ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 84 mg の塩化メチレン溶液 1 ml を滴下した。次いで 4 - ジメチルアミノピペリジン 56 mg を加え室温にて一夜攪拌した。反応液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え, クロロホルムにて抽出し, 無水炭酸カリウムにて乾燥した。溶媒を留去し, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, クロロホルムとメタノールの混合溶媒 (95 : 5, v/v) で溶出し, 遊離塩基 210 mg を得た。

10

¹H - NMR (ppm in CDCl₃, TMS 内部標準):

1.51 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.33 (6H, s),
2.47 (3H, m), 2.73 (1H, m), 3.16 (1H, m),
3.20 (1H, m), 3.97 (1H, m), 4.64 (1H, m),
5.02 (1H, m), 6.31 (1H, s), 6.65 (1H, m),
6.87 (1H, s), 6.92 (2H, m), 7.07 (3H, m),
7.22 (1H, t), 7.33 - 7.44 (計7H),
7.47 (1H, t), 7.52 (1H, t), 7.84 (1H, d)

20

MS (FAB): 649 (M⁺ + 1)

次いで本品をメタノールに溶解し, 4 規定塩酸酢酸エチル溶液を加え塩酸塩とした後, 減圧にて溶媒を留去した。得られた残渣をクロロホルムエーテルから再結晶し, (Z) - 4 - [[4, 4 - ジフルオロ - 5 - [(4 - ジメチルアミノピペリジノ)カルボニルメチル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イル]カルボニル] - 2 - フェニルベンズアニリド塩酸塩 160 mg を得た。

【0085】

融点: 230 以上分解

¹H - NMR (ppm in DMSO - d₆, TMS 内部標準):

1.39 - 1.80 (計2H), 2.07 (2H, m),
2.41 (2H, m), 2.66 (1H, m), 2.72 (6H, s),
2.95 - 3.20 (計2H), 3.43 (1H, m),
4.04 (1H, m), 4.52 (1H, m), 4.86 (1H, m),
6.78 (1H, s), 6.81 (1H, m), 7.01 (2H, m),
7.19 (1H, m), 7.26 - 7.43 (計8H),
7.44 - 7.60 (計5H), 10.35 (1H, s),
10.41 (1H, m)

30

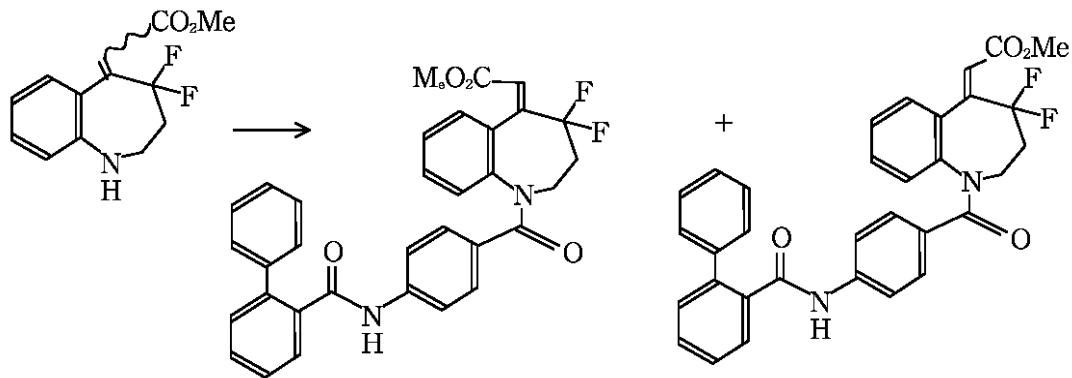
MS (EI): 649 (M⁺ + 1)

実施例 2

40

【0086】

【化34】



10

4 - (2 - ビフェニルイルカルボニルアミノ) ベンゾイックアシド 139 mg をテトラヒドロフラン 5 ml に懸濁し、オキサリルクロリド 0.050 ml 及び触媒量の N, N - ジメチルホルムアミドを加え室温にて 2 時間攪拌した。溶媒を留去し、酸クロリドを得た。
 (4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン) 酢酸メチル (E) : (Z) の約 1 : 2 の混合物 74 mg 及びトリエチルアミン 0.122 ml を塩化メチレン 5 ml に溶解し、上記酸クロリドの塩化メチレン溶液 1 ml を冷却下滴下し、室温にて 1 夜攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮し、得られ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、酢酸エチル - ヘキサン (3 : 7, v / v) 溶出部より初めに (E) - [1 - [4 - (2 - ビフェニルイルカルボニルアミノ) ベンゾイル] - 4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチル 37 mg を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in CDCl_3 , TMS 内部標準) :

2.20 - 2.70 (計 2 H), 3.30 (1 H, m),

3.67 (3 H, s), 4.98 (1 H, m),

6.55 - 6.74 (計 2 H), 6.85 - 7.70 (計 15 H),

7.84 (1 H, m)

30

MS (EI) : 553 ($\text{M}^+ + 1$)

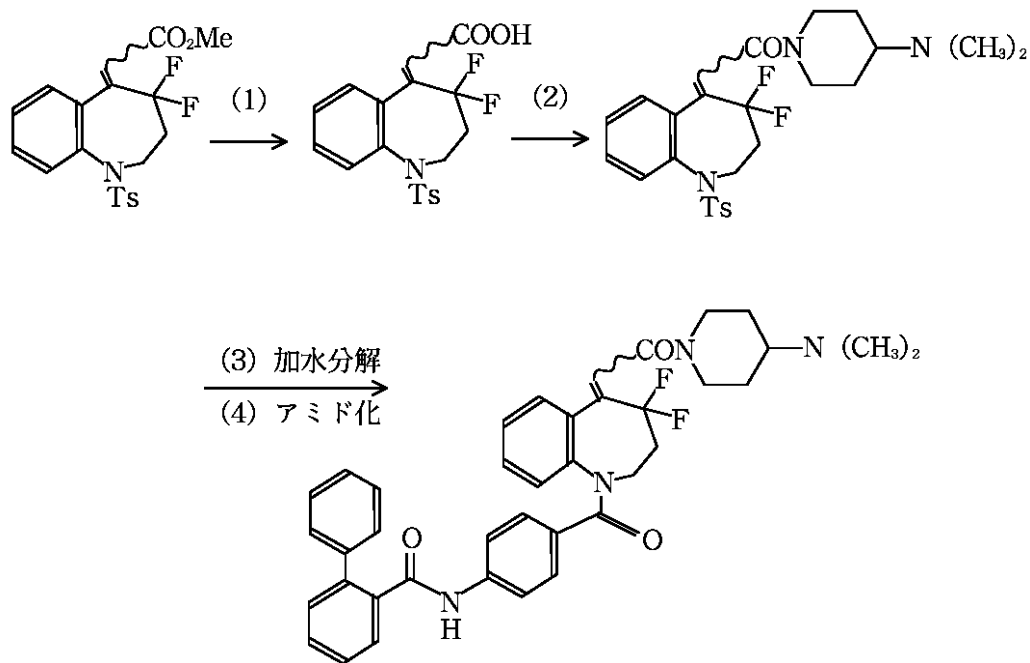
更に溶出を続け、(Z) - [1 - [4 - (2 - ビフェニルイルカルボニルアミノ) ベンゾイル] - 4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチル 72 mg を得た。

このものの物性値は、実施例 1 (2) で得られたものと一致した。

【 0087 】

【 化 35 】

実施例 3



10

20

[式中、Ts はトシル基を意味する。以下同様。]

(1) (4,4-ジフルオロ-1-トシル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン)酢酸メチル(E):(Z)の約1:2の混合物1.00gをメタノール10ml及びテトラヒドロフラン10mlの混合溶媒に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液5mlを加え、室温にて一夜攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣に、一規定塩酸水溶液を加え塩化メチレンにて抽出した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去し、得られる残渣を塩化メチレンに溶解しヘキサンを加え(4,4-ジフルオロ-1-トシル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン)酢酸745mgを(E):(Z)=1:3の混合物として得た。

【0088】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in CDCl_3 , TMS 内部標準) :

2.35 (2H, m), 2.36 (2.25H, s),
2.42 (0.75H, s), 3.47 (0.25H, m),
4.02 (1.5H, m), 4.42 (0.25H, m),
5.42 (0.75H, s), 6.38 (0.25H, s),
7.07 - 7.66 (計8H)

MS (FAB) : 393 ($\text{M}^+ + 1$)

【0089】

(2) (4,4-ジフルオロ-1-トシル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン)酢酸(E):(Z)の約1:3の混合物500mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール189mg及び1-エチル-3-(ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミド293mgを塩化メチレン10mlに溶解し、室温にて30分攪拌した。4-(N,N-ジメチルアミノ)ピペリジン244mgを加え一夜攪拌し、反応混合物に一規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮し、得られ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、メタノール-クロロホルム(1:9, v/v)溶出部より[5-[(4-ジメチルアミノ)ピペリジノ]カルボニル]メチレン-4,4-ジフルオロ-1-トシル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン587mgを(E):(Z)の約1:3の混合物として得た。

【0090】

30

40

50

¹H-NMR (ppm in CDCl₃, TMS 内部標準) :

1.44 (2 H, m), 1.76 (0.5 H, m),
 1.88 (1.5 H, m), 2.20 (0.75 H, s),
 2.29 (2.25 H, s), 2.40 (2.25 H, s),
 2.47 (0.75 H, s), 2.70 (0.75 H, dt),
 3.08 (0.75 H, dt), 3.81 - 4.03 (計 2 H),
 4.55 (1 H, m), 5.89 (0.75 H, s),
 6.68 (0.25 H, s), 7.12 (0.25 H, m),
 7.21 - 7.48 (計 5.5 H), 7.63 (1.5 H, d),
 7.86 (0.75 H, d)

10

MS (FAB) : 504 (M⁺ + 1)

上記遊離塩基をエタノールに溶解し、4 規定塩酸酢酸エチル溶液を加え塩酸塩を得た。

【 0091 】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆, TMS 内部標準) :

1.20 - 1.60 (計 2 H), 1.92 - 2.16 (計 2 H),
 2.33 (1 H, m), 2.40 (2.25 H, s),
 2.44 (0.75 H, s), 2.62 (2 H, m),
 2.70 (3 H, m), 2.87 (0.75 H, m),
 3.09 (0.75 H, m), 3.40 (1 H, m),
 3.60 - 4.07 (計 3 H), 4.40 - 4.56 (計 1 H),
 6.28 (0.75 H, s), 6.78 (0.25 H, s),
 7.09 - 7.50 (計 6.25 H), 7.69 (1.5 H, d),
 7.92 (0.25 H, d), 10.80 (1 H, m)

20

MS (FAB) : 504 (M⁺ + 1)

【 0092 】

(3) [5 - [(4 - ジメチルアミノピペリジノ) カルボニル] メチレン - 4 , 4 - ジフルオロ - 1 - トシル] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン塩酸塩 (E) : (Z) の約 1 : 3 の混合物 100 mg を濃硫酸 2 ml に溶解し、温室にて 3 3 時間攪拌した。氷冷した飽和炭酸ナトリウムに加え中和し、1 規定水酸化ナトリウムを加え塩化メチレンを用いて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮し、得られ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、メタノール - クロロホルム - アンモニア水 (1 : 9 : 0.05 , v / v / v) 溶出部より (Z) - 5 - [(4 - ジメチルアミノピペリジノ) カルボニル] メチレン - 4 , 4 - ジフルオロ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン 21 mg を得た。

30

¹H-NMR (ppm in CDCl₃, TMS 内部標準) :

1.40 - 1.60 (計 2 H), 1.87 (2 H, m),
 2.29 (6 H, s), 2.41 (1 H, m), 2.50 (2 H, m),
 2.71 (1 H, dt), 3.13 (1 H, dt), 3.42 (2 H, m),
 4.00 (1 H, m), 4.06 (1 H, m), 4.59 (1 H, m),
 6.26 (1 H, s), 6.59 (1 H, dd), 6.80 (1 H, dt),
 7.13 (1 H, dt), 7.18 (1 H, dd)

40

MS (FAB) : 350 (M⁺ + 1)

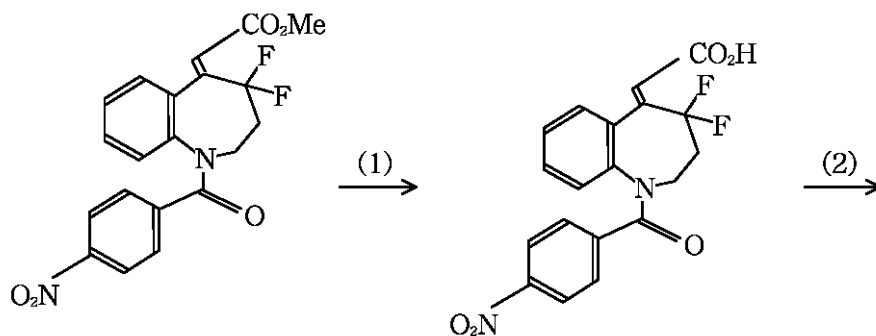
(4) 4 - (2 - ピフェニルイルカルボニルアミノ) ベンゾイックアシドと (Z) - 5 - [(4 - ジメチルアミノピペリジノ) カルボニル] メチレン - 4 , 4 - ジフルオロ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピンとを、実施例 2 と同様の反応操作により処理し、(Z) - 4 - [[4 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[(4 - ジメチルアミノピペリジノ) カルボニル] メチレン] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イル] カルボニル] - 2 - フェニルベンズアニリドを製造できる。

【 0093 】

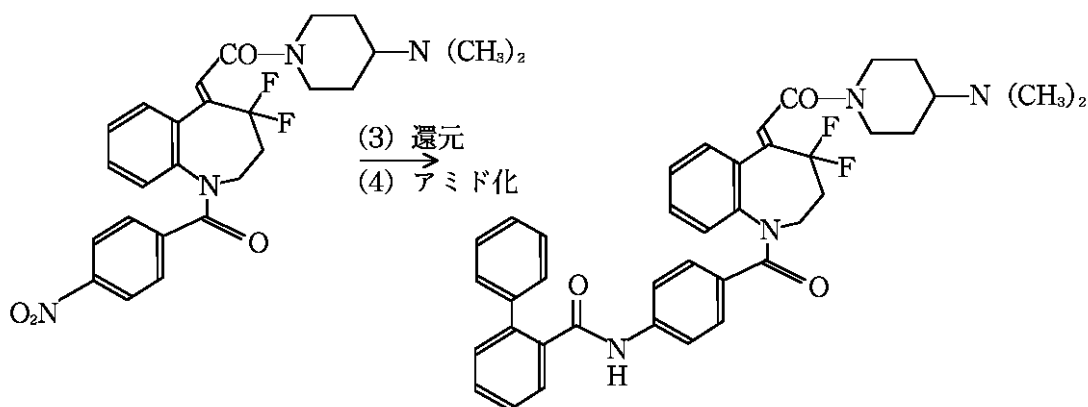
【 化 36 】

50

実施例 4



10



20

【0094】

(1) (Z) - [4, 4 - ジフルオロ - 1 - (4 - ニトロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチル 180 mg を用い実施例 3 (1) と同様の反応操作により、(Z) - [4, 4 - ジフルオロ - 1 - (4 - ニトロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸 117 mg を得た。

30

¹H - NMR (ppm in CDCl₃, TMS 内部標準) :

2.48 (1H, m), 2.78 (1H, m), 3.31 (1H, m),
4.60 (1H, m), 5.04 (1H, m), 6.26 (1H, s),
6.68 (1H, d), 7.11 (1H, m), 7.28 (3H, m),
7.41 (1H, m), 8.03 (2H, m)

MS (FAB) : 389 (M⁺ + 1)

【0095】

(2) (Z) - [4, 4 - ジフルオロ - 1 - (4 - ニトロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸 210 mg を用い実施例 3 (2) と同様の反応操作により、(Z) - [5 - [(4 - ジメチルアミノピペリジノ)カルボニル]メチレン - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - (4 - ニトロベンゾイル)] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン 218 mg を得た。

40

【0096】

¹H - NMR (ppm in CDCl₃, TMS 内部標準) :

1.49 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.31 (6H, s),
2.42 (2H, m), 2.77 (2H, m), 3.20 (1H, m),
3.29 (1H, m), 3.97 (1H, m), 4.60 (1H, m),
5.03 (1H, m), 6.35 (1H, s), 6.66 (1H, m),

50

7.07 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.37 (3H, m),
8.01 (2H, m)

MS (FAB): 499 ($M^+ + 1$)

上記遊離塩基をエタノールに溶解し、4規定塩酸酢酸エチル溶液を加え塩酸塩を得た。

【0097】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6 , TMS 内部標準):

1.40 - 1.70 (計2H), 2.09 (2H, m),
2.69 (1H, m), 2.73 (6H, s), 3.17 (2H, m),
3.43 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.54 (1H, m),
4.84 (1H, m), 6.80 (1H, s), 6.96 (1H, m),
7.15 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.36 (2H, m),
7.52 (1H, m), 8.06 (2H, m), 10.19 (1H, m)

MS (FAB): 499 ($M^+ + 1$)

【0098】

(3) (Z) - [5 - [(4 - ジメチルアミノピペリジノ)カルボニル]メチレン - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - (4 - ニトロベンゾイル)] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン 114 mg を用い実施例 1 (1) と同様の反応操作により、(Z) - [(4 - アミノベンゾイル) - 5 - [1 - (4 - ジメチルアミノピペリジノ)カルボニル]メチレン - 4, 4 - ジフルオロ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン 79 mg を得た。

【0099】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in CDCl_3 , TMS 内部標準):

1.48 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.30 (6H, s),
2.39 (1H, m), 2.50 (2H, m), 2.73 (1H, dt),
3.14 (1H, dt), 3.96 (1H, m), 4.62 (1H, m),
6.31 (1H, s), 6.38 (2H, d), 6.73 (1H, d),
7.02 (2H, d), 7.11 (1H, t), 7.22 (1H, t),
7.38 (1H, d)

MS (FAB): 469 ($M^+ + 1$)

【0100】

(4) (Z) - [(4 - アミノベンゾイル) - 5 - [1 - (4 - ジメチルアミノピペリジノ)カルボニル]メチレン - 4, 4 - ジフルオロ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン 18 mg を用い実施例 1 (2) と同様の反応操作により、(Z) - 4' - [[4, 4 - ジフルオロ - 5 - [[(4 - ジメチルアミノピペリジノ)カルボニル]メチレン] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イル]カルボニル] - 2 - フェニルベンズアニリド 11 mg を得た。

このものの物性値は前記実施例 1 (4) で得られた化合物 (遊離塩基) の物性値と一致した。

【0101】

実施例 5

(Z) - 5 - [(4 - ジメチルアミノピペリジノ)カルボニル]メチレン - 4, 4 - ジフルオロ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン 12 mg 及びピリジン塩酸塩 13 mg を塩化メチレン 5 ml に溶解し、氷冷下 4 - ニトロベンゾイルクロリド 47 mg を加え、室温にて 2 時間攪拌した。1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮し、得られ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、メタノール - クロロホルム - アンモニア水 (1 : 9 : 0.05, v/v/v) 溶出部より (Z) - [5 - [(4 - ジメチルアミノピペリジノ)カルボニル]メチレン - 4, 4 - ジフルオロ 1 - (4 - ニトロベンゾイル)] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン 18 mg を得た。このものの物性値は実施例 4 (2) で得たものと一致した。

10

20

30

40

50

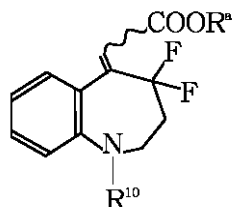
【0102】

以下に、本発明の製造法により製造される目的化合物（I）又はその原料化合物の中、前記参考例1～9及び実施例1～5に記載のものとは別の化合物につき掲記する。これらの化合物は前記参考例1～9や実施例1～5に記載した方法、また前記製造法に記載した方法やそれらの若干の変法を適用して容易に製造することが可能である。

【0103】

【化37】

・参考例3及び4と同様にして以下の化合物を合成できる。



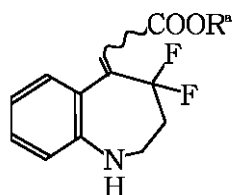
| 化合物 | R ^a | R ¹⁰ |
|-----|---------------------------------|---------------------------------|
| 1d | – C ₂ H ₅ | – C ₆ H ₅ |
| 1f | – tBu | – COOtBu |
| 1g | – CH ₂ Ph | – COOMe |
| 1h | – CH ₃ | – COOCH ₂ Ph |

10

【0104】

【化38】

・参考例5若しくは参考例6と同様にして以下の化合物を合成できる



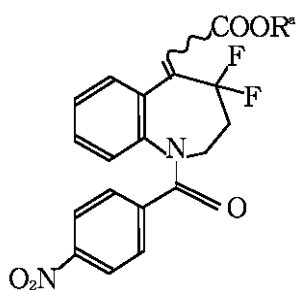
| 化合物 | R ^a |
|-----|---------------------------------|
| 2d | – C ₂ H ₅ |
| 2f | – tBu |
| 2g | – CH ₂ Ph |

20

【0105】

【化39】

・参考例7若しくは参考例8と同様にして以下の化合物を合成できる。



| 化合物 | R ^a |
|-----|---------------------------------|
| 3d | – C ₂ H ₅ |
| 3f | – tBu |
| 3g | – CH ₂ Ph |

30

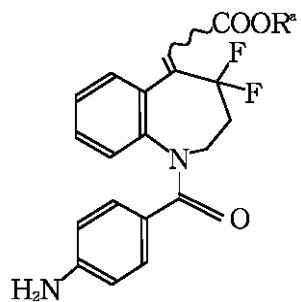
40

【0106】

【化40】

・実施例1(1)と同様にして以下の化合物を合成できる。

また、これらの化合物を原料として、実施例1(2)～(4)の方法と同様にして実施例1(4)で得られた化合物を合成できる。

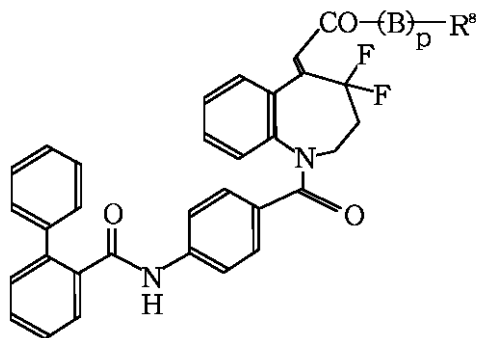



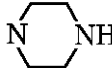
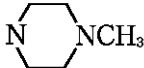
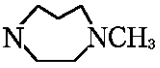

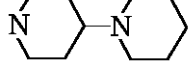



| 化合物 | R ^a |
|-----|---------------------------------|
| 4d | - C ₂ H ₅ |
| 4f | - tBu |
| 4g | - CH ₂ Ph |

・実施例 1 若しくは実施例 2 と同様にして適当な原料化合物を用いて以下の化合物を合成できる。

【 0 1 0 7 】

【 化 4 1 】



| - (B) _p - R ⁸ | |
|---|--|
| - NHCH ₂ CH ₂ N (CH ₃) ₂ | |
| - NHCH ₂ -  | |
| -  NH | |
| -  NCH ₃ | |
| -  NCH ₃ | |
| - NH-  | |
| -  N | |
| - NHCH ₃ | |
| - N (CH ₃) ₂ | |
| -  | |
| - NH-  OH | |
| - NH ₂ | |
| - NH-  | |
| - NHCH ₂ Ph | |

10

20

30

40

・実施例 3 (1) および (2) と同様にして以下の化合物 (I I c ') を合成できる。

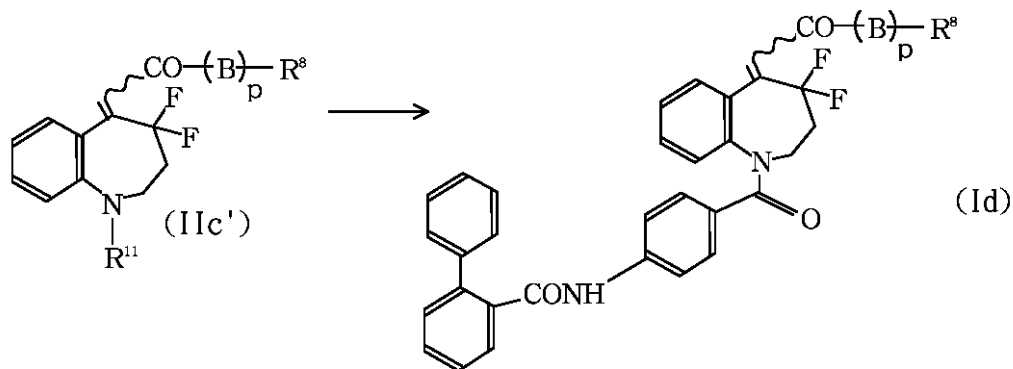
【 0 1 0 8 】

【 化 4 2 】

これらの化合物は更に実施例 3 (3) 又は参考例 6-2, および実施例 2 (1) と同様に処理することにより、それぞれ対応する基 $-\text{CO}-(\text{B})_p\text{R}^8$ を有する以下の化合物 (Id) を合成することができる。

【 0 1 0 9 】

【 化 4 3 】



| $-(\text{B})_p - \text{R}^8$ | R^{11} |
|--|-----------------|
| | COCF_3 |
| $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | pTs |
| | COCF_3 |
| | COCH_3 |
| | COOtBu |
| | pTs |

【 0 1 1 0 】

・実施例 4 (1) ~ (3) と同様にして以下の化合物 (IVc) を合成できる。

【 0 1 1 1 】

【 化 4 4 】

これらの化合物は更に実施例 4 (4) と同様に処理することにより、それぞれ対応する基 $-\text{CO}-(\text{B})_p\text{R}^8$ を有する化合物 (Ie) を合成することができる。

【 0 1 1 2 】

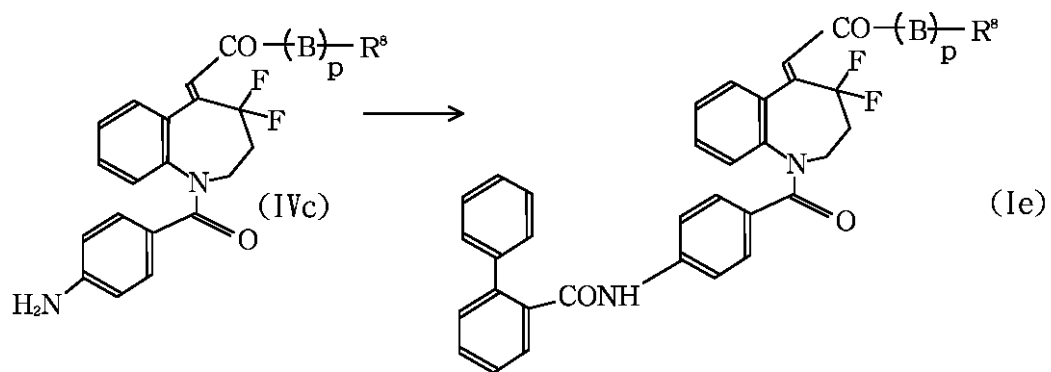
【 化 4 5 】

10

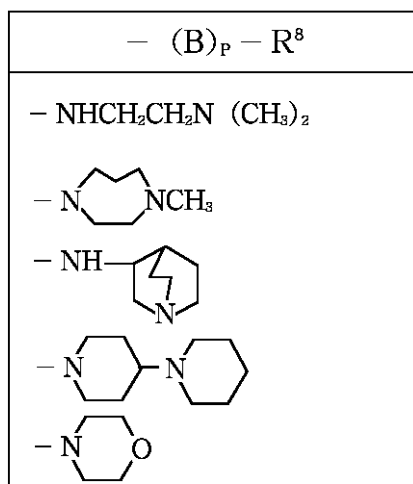
20

30

40



10



20

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷

F I

| | |
|------------------|---------------------|
| // A 6 1 K 31/55 | A 6 1 K 31/55 |
| A 6 1 P 7/10 | A 6 1 P 7/10 |
| A 6 1 P 9/04 | A 6 1 P 9/04 |
| A 6 1 P 9/12 | A 6 1 P 9/12 |
| A 6 1 P 13/12 | A 6 1 P 13/12 |
| A 6 1 P 43/00 | A 6 1 P 43/00 1 1 1 |

(56) 参考文献 国際公開第 9 5 / 0 6 0 3 5 (W O , A 1)

(58) 調査した分野(Int.Cl.⁷, D B 名)

C07D223/16
C07D401/06
C07D401/12
C07D403/06
C07D453/02
A61K 31/55
A61P 7/10
A61P 9/04
A61P 9/12
A61P 13/12
A61P 43/00 111
CA(STN)
CAOLD(STN)
REGISTRY(STN)