

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-509955

(P2008-509955A)

(43) 公表日 平成20年4月3日(2008.4.3)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 223/16 (2006.01)	C07D 223/16	4 C034
A61K 31/55 (2006.01)	A61K 31/55	4 C063
C07D 403/12 (2006.01)	C07D 403/12	4 C086
C07D 401/06 (2006.01)	C07D 401/06	
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 401/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 74 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-526371 (P2007-526371)	(71) 出願人	397009934 グラクソ グループ リミテッド GLAXO GROUP LIMITED イギリス ミドルセックス ユービー6 0エヌエヌ グリーンフォード バークレー アベニュー グラクソ ウエルカム ハウス (番地なし) Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN, Great Britain
(86) (22) 出願日	平成17年8月12日 (2005.8.12)		
(85) 翻訳文提出日	平成19年4月13日 (2007.4.13)		
(86) 國際出願番号	PCT/EP2005/008841		
(87) 國際公開番号	W02006/018260		
(87) 國際公開日	平成18年2月23日 (2006.2.23)		
(31) 優先権主張番号	0418267.1		
(32) 優先日	平成16年8月16日 (2004.8.16)		
(33) 優先権主張国	英國 (GB)		
		(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒスタミンH3受容体のアンタゴニストおよび／または逆アゴニストとしてのテトラヒドロベンズアゼピン

(57) 【要約】

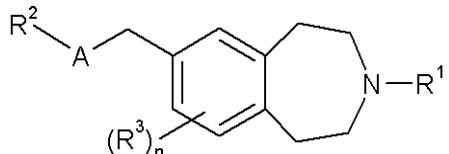
本発明は、薬理活性を有する新規ベンズアゼピン誘導体、それらの調製方法、それらを含有する組成物、ならびに神経学的障害および精神医学的障害の治療におけるそれらの使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(Ⅰ)：

【化 1】



(I)

10

「式中、

R^1 は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルまたは $-C_{3 \sim 7}$ シクロアルキルを表し、ここで該 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル基は、 $C_{1 \sim 3}$ アルキルで置換されていてもよく；

R^7 は、水素、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、またはアリールを表す：

R^2 は、 - アリール、 - ヘテロアリール、 - $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキル - $Y - C_{3 \sim 8}$ シクロアルキル、 - $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキル - Y - アリール、 - $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキル - Y - ヘテロアリール、 - $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキル - Y - ヘテロシクリル、 - アリール - $Y - C_{3 \sim 8}$ シクロアルキル、 - アリール - Y - アリール、 - アリール - Y - ヘテロアリール、 - アリール - Y - ヘテロシクリル、 - ヘテロアリール - $Y - C_{3 \sim 8}$ シクロアルキル、 - ヘテロアリール - Y - アリール、 - ヘテロアリール - Y - ヘテロシクリル、 - ヘテロシクリル - $Y - C_{3 \sim 8}$ シクロアルキル、 - ヘテロシクリル - Y - アリール、 - ヘテロシクリル - Y - ヘテロアリール、または - ヘテロシクリル - Y - ヘテロシクリルを表し、そこで R^2 は、炭素原子を介して A と結合し；

Y は、結合、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、CO、CONH、 $COC_{2\sim 6}$ アルケニル、O、SO₂、または $NHCOC_{1\sim 6}$ アルキルを表し；

R^3 は、ハロゲン、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、シアノ、アミノ、またはトリフルオロメチルを表す：

これは、0、1、または2であり；

R^2 の該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、=O、 SO_2H 、- R^4 、- CO_2R
 4 、- COR^4 、- NR^5R^6 、- $C_{1~6}$ アルキル- NR^5R^6 、- $C_{3~8}$ シクロアルキル- NR^5R^6 、- $CONR^5R^6$ 、- NR^5COR^6 、- $NR^5SO_2R^6$ 、- $OCONR^5R^6$ 、- $NR^5CO_2R^6$ 、- $NR^4CONR^5R^6$ または- $SO_2NR^5R^6$ 、- SHR^8 、-アルキル- OR^8 、- SOR^8 、- OR^9 、- SO_2R^9 、- OSO_2R^9 、-アルキル- SO_2R^9 、-アルキル- $CONHR^9$ 、-アルキル- $SONHR^9$ 、-アルキル- COR^{10} 、- CO -アルキル- R^{10} 、- O -アルキル- R^{11} （ここで、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、独立に、水素、 $C_{1~6}$ アルキル、- $C_{3~8}$ シクロアルキル、- $C_{1~6}$ アルキル- $C_{3~8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールを表し、 R^8 は $C_{1~6}$ アルキルを表し、 R^9 は $C_{1~6}$ アルキルまたはアリールを表し、 R^{10} はアリールを表し、 R^{11} は $C_{3~8}$ シクロアルキルまたはアリールを表し、- NR^5R^6 は窒素含有ヘテロシクリル基を表すことができる）からなる群から選択される、同じでも異なっていてもよい1つまたは複数の置換基（例えば、1~2または3個）で置換されていてもよく：

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} 基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、シアノ、アミノ、=O、またはトリフルオロメチルからなる群から選択される、同じでも異なっていてもよい1つまたは複数の置換基（例えば 1,2,または3個）で置換されていてもよい】

で示される化合物またはその医薬上許容される塗あるいはその溶媒和物。

【請求項2】

R¹ が C₁ ~ C₃ アルキル基で置換されている - C₃ ~ C₇ シクロアルキルを表す、請求項

50

1記載の化合物。

【請求項3】

R^1 が非置換のシクロブチルまたはシクロペンチルを表す、請求項2記載の化合物。

【請求項4】

A が結合または O を表す、請求項1ないし3のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項5】

A が結合を表す、請求項4記載の化合物。

【請求項6】

R^2 が：

- アリール；
- ヘテロアリール；
- アリール- Y -ヘテロアリール；
- ヘテロアリール- Y -ヘテロアリール；
- アリール- Y -ヘテロシクリル；または
- ヘテロアリール- Y -ヘテロシクリル

10

を表す、請求項1ないし5のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項7】

R^2 のアリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル基が、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、=O、- R^4 、および-CONR⁵R⁶からなる群から選択される同じでも異なっていてもよい1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい、請求項の1ないし6のいずれか1つに記載の化合物。

20

【請求項8】

Y が結合、CO、またはCONHを表す、請求項1ないし7のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項9】

R^2 が：

シアノ、-CO₂R⁴、および-CONR⁵R⁶から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい-アリール；

ハロゲン、シアノ、-CO₂R⁴、および-CONR⁵R⁶から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい-ヘテロアリール；

-R⁴または=O基から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい-アリール- Y -ヘテロアリール；

1つまたは複数の-R⁴基で置換されていてもよい-ヘテロアリール- Y -ヘテロアリール；

1つまたは複数の=O基で置換されていてもよい-アリール- Y -ヘテロシクリル；あるいは

-R⁴または=O基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によっては置換された-ヘテロアリール- Y -ヘテロシクリル

を表す、請求項6記載の化合物。

30

【請求項10】

R^2 が1つまたは複数の-CONR⁵R⁶基で置換されていてもよい-ヘテロアリールを表す、請求項9記載の化合物。

40

【請求項11】

R^2 がN-メチル-2-ピラジンカルボキサミドまたはN-エチル-2-ピラジンカルボキサミドを表す、請求項2記載の化合物。

【請求項12】

R^4 がHまたはC₁~₆アルキルを表す、請求項1ないし11のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項13】

R^5 がHまたはC₁~₆アルキルを表す、請求項1ないし12のいずれか1つに記載の

50

化合物。

【請求項 1 4】

R^6 が H または $C_{1 \sim 6}$ アルキルを表す、請求項 1 ないし 13 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 1 5】

n が 0 を表し、別の実施形態においては n が 0 または 1、さらには 0 を表す、請求項 1 ないし 14 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 1 6】

$E_{1 \sim 60}$ の化合物またはその医薬上許容される塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 7】

5 - [(3 - シクロブチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1H - 3 - ベンズアゼビン - 7 - イル) メチル] - N - メチル - 2 - ピラジンカルボキサミド、

5 - [(3 - シクロブチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1H - 3 - ベンズアゼビン - 7 - イル) メチル] - N - エチル - 2 - ピラジンカルボキサミド、

あるいはその医薬上許容される塩
である、請求項 1 6 記載の化合物。

【請求項 1 8】

請求項 1 ないし 17 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその医薬上許容される塩と、医薬上許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 1 9】

治療に使用するための、請求項 1 ないし 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 0】

神経学的疾患の治療に使用するための、請求項 1 ないし 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 1】

請求項 1 ないし 17 のいずれか一項に記載の化合物の、神経学的疾患の治療のための医薬品の製造における使用。

【請求項 2 2】

請求項 1 ないし 17 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその医薬上許容される塩の有効量を、それを必要とする宿主に投与する工程を含む、神経学的疾患の治療方法。

【請求項 2 3】

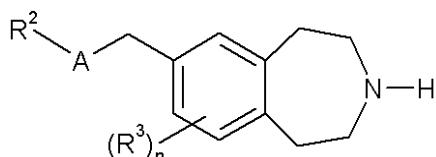
請求項 1 ないし 17 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその医薬上許容される塩および医薬上許容される担体を含む、神経学的疾患の治療に使用するための医薬組成物。

【請求項 2 4】

請求項 1 に定義される式 (I) の化合物またはその医薬上許容される塩の調製方法であって、

(a) 式 (II) :

【化 2】



(II)

(式中、 R^2 、 R^3 、 A 、および n は、請求項 1 で定義した通りである)
で示される化合物を、式 : $R^1' - L^1$ (式中、 R^1' は、 R^1 に関して請求項 1 で定義した通りであり、またはそれと変換可能な基であり、 L^1 は、ハロゲン原子などの適切な脱離基を表す) で示される化合物と反応させる工程；

10

20

30

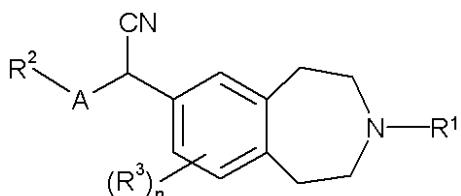
40

50

(b) 請求項1で定義した式(I1)の化合物を、式: $R^1'' = O$ (式中、 R^1'' は=
 $C_{1\sim 6}$ アルキルまたは= $C_{3\sim 7}$ シクロアルキルであり、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル基は
 $C_{1\sim 3}$ アルキルで置換されていてもよい)のケトンと反応させる工程、

(c) 式(X1) :

【化3】



10

(式中、Aは、結合であり、 R^2 は、-ヘテロアリール、-ヘテロアリール-Y-アリール、-ヘテロアリール-Y-ヘテロアリール、-ヘテロアリール-Y-ヘテロシクリル、またはヘテロアリール-Y- $C_{3\sim 8}$ シクロアルキルであり、ここでAに結合したヘテロアリール環は、Aに結合した炭素とオルトの窒素原子を含有し、 R^1 、 R^3 、およびnは、請求項1で定義した通りである)

で示される化合物を加水分解脱炭酸する工程；

(d) 保護された式(I)の化合物を脱保護する工程、あるいは

(e) 式(I)のある化合物から別の化合物に相互変換する工程
 を含む方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬理活性を有する新規ベンズアゼピン誘導体、それらの調製方法、それらを含有する組成物、ならびに神経学的障害および精神医学的障害の治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

特開2001226269および国際公開WO00/23437号(Takeda Chem Ind Ltd)には、肥満の治療に有用であると特許請求されている一連のベンズアゼピン誘導体が記載されている。ドイツ特許出願第2207430号、米国特許出願第4,210,749号、ならびにフランス特許出願第2171879号(Pennwalt Corp)および英国特許出願第1268243号(Wallace and Tiernan Inc)全てには、麻薬(モルヒネまたはコデインなど)のアンタゴニスト、ならびに抗ヒスタミン剤および抗コリン剤として特許請求されている一連のベンズアゼピン誘導体が記載されている。国際公開WO02/14513号(Takeda Chem Ind Ltd)には、注意力欠陥障害、ナルコレプシー、または不安症の治療に有用であると特許請求されている、GPR12活性を有する一連のベンズアゼピン誘導体が記載されている。国際公開WO02/02530号(Takeda Chem Ind Ltd)には、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、および心筋梗塞の治療に有用であると特許請求されている、GPR14アンタゴニストとしての一連のベンズアゼピン誘導体が記載されている。国際公開WO01/03680号(Issis Innovation Ltd)には、糖尿病などの疾患の抑制に加えて、移植用細胞の調製において有効な薬剤として特許請求されている、一連のベンズアゼピン誘導体が記載されている。国際公開WO00/21951号(SmithKline Beecham plc)には、抗精神病剤として有用であると特許請求されている、ドーパミンD3受容体のモジュレーターとしての一連のテトラヒドロベンズアゼピン誘導体が開示されている。国際公開WO01/87834号(Takeda Chem Ind Ltd)には、肥満の治療に有用であると特許請求されている、MCHアンタゴニストとしての一連のベンズアゼピン誘導体が記載されている。国際公開WO02/15934号(Takeda Chem I

30

40

50

nd L t d) には、神経変性障害の治療に有用であると特許請求されている、ウロテンシン I I 受容体アンタゴニストとしての一連のベンズアゼピン誘導体が記載されている。国際公開 WO 0 4 / 0 1 8 4 3 2 号 (E l i L i l l y and Company) には、ヒスタミン H 3 受容体アンタゴニストとしての一連の置換されたアゼピンが記載されている。国際公開 WO 2 0 0 4 / 0 5 6 3 6 9 号 (G l a x o G r o u p L i m i t e d) には、神経学的障害および精神医学的障害の治療のための、ヒスタミン H 3 アンタゴニストとしての一連のベンズアゼピン誘導体が記載されている。国際公開 WO 2 0 0 4 / 0 5 6 3 9 号 (G l a x o G r o u p L t d .) には、一連のベンズアゼピン誘導体および神経学的障害の治療におけるそれらの使用が記載されている。米国特許第 5 , 9 3 2 , 5 9 0 号および国際公開 WO 9 9 / 2 8 3 1 4 号 (M e r c k & C o . I n c .) には、癌および他の疾患の治療に有用であると特許請求されている、ファルネシルタンパク質転移酵素阻害剤としての 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリンおよび同族化合物の使用が開示されている。
10

【 0 0 0 3 】

ヒスタミン H 3 受容体は、主として哺乳類の中枢神経 (C N S) に発現し、いくつかの交感神経を除く抹消組織中にもわずかに発現する (L e u r s e t a l . , (1 9 9 8) , T r e n d s P h a r m a c o l . S c i . 1 9 , 1 7 7 - 1 8 3) 。選択的アゴニストまたはヒスタミンによって H 3 受容体が活性化されると、ヒスタミン作動性ニューロンおよびコリン作動性ニューロンを含めた様々な異なる神経集団から神経伝達物質の放出が阻害される (S c h l i c k e r e t a l . , (1 9 9 4) , F u n d a m . C l i n . P h a r m a c o l . 8 , 1 2 8 - 1 3 7) 。さらに、 *i n v i t r o* および *i n v i v o* 研究によって、 H 3 アンタゴニストが、大脳皮質および海馬など認知に関連する脳領域での神経伝達物質の放出を容易にし得ることが分かった (O n o d e r a e t a l . , (1 9 9 8) , I n : T h e H i s t a m i n e H 3 r e c e p t o r , e d L e u r s a n d T i m m e r m a n , p p 2 5 5 - 2 6 7 , E l s e v i e r S c i e n c e B . V .) 。さらに、文献中のいくつかの報告によって、 5 つの選択タスクである物体認識、高架式十字型迷路、新規タスクの取得、および受動回避を含む齶歯類モデルにおける、 H 3 アンタゴニスト (例えば、チオペラミド (t h i o p e r a m i d e) 、クロベンプロピット (c l o b e n p r o p i t) 、シプロキシファン (c i p r o x i f a n) 、および G T - 2 3 3 1) の認知強化特性が実証されている (G i o v a n n i e t a l . , (1 9 9 9) , B e h a v . B r a i n R e s . 1 0 4 , 1 4 7 - 1 5 5) 。これらのデータは、今回の系などの新規 H 3 アンタゴニストおよび / または逆アゴニストが、アルツハイマー病および関連する神経変性障害などの神経学的疾患における認識障害の治療に有用であり得ることを示唆している。
20
30

【 発明の開示 】

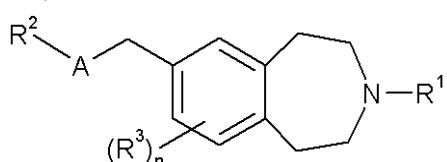
【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 4 】

本発明は、第一の態様において、式 (I) の化合物または医薬として許容されるその塩、あるいはその溶媒和物を提供する。
40

【 0 0 0 5 】

【 化 1 】



(I)

式中、

R ¹ は、 C ₁ ~ ₆ アルキルまたは - C ₃ ~ ₇ シクロアルキルを表し、前記 C ₃ ~ ₇ シクロアルキル基は、 C ₁ ~ ₃ アルキルで所望により置換されていてもよく、
50

Aは、結合、O、S、またはNR⁷を表し、

R⁷は、水素、C₁~₆アルキル、またはアリールを表し、

R²は、-アリール、-ヘテロアリール、-C₃~₈シクロアルキル-Y-C₃~₈シクロアルキル、-C₃~₈シクロアルキル-Y-アリール、-C₃~₈シクロアルキル-Y-ヘテロアリール、-C₃~₈シクロアルキル-Y-ヘテロシクリル、-アリール-Y-C₃~₈シクロアルキル、-アリール-Y-アリール、-アリール-Y-ヘテロアリール、-アリール-Y-ヘテロシクリル、-ヘテロアリール-Y-アリール、-アリール-Y-ヘテロアリール、-ヘテロシクリル-Y-アリール、-ヘテロシクリル-Y-C₃~₈シクロアルキル、-ヘテロアリール-Y-アリール、-ヘテロアリール-Y-ヘテロシクリル、-ヘテロシクリル-Y-アリール、-ヘテロシクリル-Y-ヘテロアリール、または-ヘテロシクリル-Y-ヘテロシクリルを表し、したがってR²は、炭素原子を介してAと結合し、Yは、結合、C₁~₆アルキル、CO、CONH、COC₂~₆アルケニル、O、SO₂、またはNHCOC₁~₆アルキルを表し、

R³は、ハロゲン、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、シアノ、アミノ、またはトリフルオロメチルを表し、

nは、0、1、または2であり、

R²の前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、=O、SO₂H、-R⁴、-CO₂R⁴、-COR⁴、-NR⁵R⁶、-C₁~₆アルキル-NR⁵R⁶、-C₃~₈シクロアルキル-NR⁵R⁶、-CONR⁵R⁶、-NR⁵COR⁶、-NR⁵SO₂R⁶、-OCONR⁵R⁶、-NR⁵CO₂R⁶、-NR⁴CONR⁵R⁶または-SO₂NR⁵R⁶、-SHR⁸、-アルキル-OR⁸、-SOR⁸、-OR⁹、-SO₂R⁹、-OSO₂R⁹、-アルキル-SO₂R⁹、-アルキル-CONHR⁹、-アルキル-SONHR⁹、-アルキル-COR¹⁰、-CO-アルキル-R¹⁰、-O-アルキル-R¹¹（式中、R⁴、R⁵、およびR⁶は、独立に、水素、C₁~₆アルキル、-C₃~₈シクロアルキル、-C₁~₆アルキル-C₃~₈シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールを表し、R⁸は、C₁~₆アルキルを表し、R⁹は、C₁~₆アルキルまたはアリールを表し、R¹⁰は、アリールを表し、R¹¹は、C₃~₈シクロアルキルまたはアリールを表し、-NR⁵R⁶は、窒素含有ヘテロシクリル基を表すことができる）からなる群から選択される、同じでも異なっていてもよい1つまたは複数の置換基（例えば、1、2、または3個）で所望により置換されていてもよい、

前記R⁴、R⁵、R⁶、R⁸、R⁹、R¹⁰、およびR¹¹基は、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、シアノ、アミノ、=O、またはトリフルオロメチルからなる群から選択される、同じでも異なっていてもよい1つまたは複数の置換基（例えば、1、2、または3個）で所望により置換されていてもよい。

【0006】

一態様においては、

R¹は、C₁~₃アルキルで所望により置換されている-C₃~₇シクロアルキルを表し、

Aは、結合、O、S、またはNR⁷を表し、

R⁷は、水素、C₁~₆アルキル、またはアリールを表し、

R²は、-アリール、-ヘテロアリール、-C₃~₈シクロアルキル-Y-C₃~₈シクロアルキル、-C₃~₈シクロアルキル-Y-アリール、-C₃~₈シクロアルキル-Y-ヘテロアリール、-C₃~₈シクロアルキル-Y-ヘテロシクリル、-アリール-Y-C₃~₈シクロアルキル、-アリール-Y-アリール、-アリール-Y-ヘテロアリール、-アリール-Y-ヘテロシクリル、-ヘテロアリール-Y-アリール、-ヘテロアリール-Y-ヘテロシクリル、-ヘテロシクリル-Y-C₃~₈シクロアルキル、-ヘテロシクリル-Y-アリール、-ヘテロシクリル-Y-ヘテロシクリルを表し、したがってR²は、炭素原子を介してAと結合し、

10

20

30

40

50

Yは、結合、C_{1～6}アルキル、CO、CONH、COOC_{2～6}アルケニル、O、SO₂、またはNHCOC_{1～6}アルキルを表し、

R³は、ハロゲン、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルコキシ、シアノ、アミノ、またはトリフルオロメチルを表し、

nは、0、1、または2であり、

R²の前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、=O、C_{1～6}アルキル、ハロC_{1～6}アルキル、ハロC_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}アルコキシ、アリールC_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}アルキルチオ、C_{1～6}アルコキシC_{1～6}アルキル、C_{3～7}シクロアルキルC_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}アルカノイル、C_{1～6}アルコキシカルボニル、C_{1～6}アルキルスルホニル、C_{1～6}アルキルスルフィニル、C_{1～6}アルキルスルホニルオキシ、C_{1～6}アルキルスルホニルC_{1～6}アルキル、スルホニル、アリールスルホニル、アリールスルホニルオキシ、アリールスルホニルC_{1～6}アルキル、アリールオキシ、C_{1～6}アルキルスルホニアミド、C_{1～6}アルキルアミノ、C_{1～6}アルキルアミド、-R⁴、-CO₂R⁴、-COR⁴、C_{1～6}アルキルスルホニアミドC_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルキルアミドC_{1～6}アルキル、アリールスルホニアミド、アリールカルボキサミド、アリールスルホニアミドC_{1～6}アルキル、アリールカルボキサミドC_{1～6}アルキル、アロイル、アロイルC_{1～6}アルキル、アリールC_{1～6}アルカノイル、あるいは基-NR⁵R⁶、-C_{1～6}アルキル-NR⁵R⁶、-C_{3～8}シクロアルキル-NR⁵R⁶、-CONR⁵R⁶、-NR⁵COR⁶、-NR⁵SO₂R⁶、-OCO NR⁵R⁶、-NR⁵CO₂R⁶、-NR⁴CONR⁵R⁶、または-SO₂NR⁵R⁶（式中、R⁴、R⁵、およびR⁶は、独立に、水素、C_{1～6}アルキル、-C_{3～8}シクロアルキル、-C_{1～6}アルキル-C_{3～8}シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールを表し、あるいは-NR⁵R⁶は、窒素含有ヘテロシクリル基を表すことができ、前記R⁴、R⁵、およびR⁶基は、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルコキシ、シアノ、アミノ、=O、またはトリフルオロメチルからなる群から選択される、同じでも異なっていてもよい1つまたは複数の置換基（例えば、1、2、または3個）で置換されていてもよい）からなる群から選択される、同じでも異なっていてもよい1つまたは複数の置換基（例えば、1、2、または3個）で所望により置換されていてもよい；

あるいはその溶媒和物。

【0007】

R²が、-ヘテロアリール、-ヘテロアリール-Y-C_{3～8}シクロアルキル、-ヘテロアリール-Y-アリール、-ヘテロアリール-Y-ヘテロアリール、-ヘテロアリール-Y-ヘテロシクリル、-ヘテロシクリル-Y-アリール、-ヘテロシクリル-Y-ヘテロアリール、または-ヘテロシクリル-Y-ヘテロシクリルである態様においては、R²は、炭素原子を介してAと結合する。換言すれば、Aに結合するヘテロアリールまたはヘテロシクリル基中の原子が、炭素原子である。

【0008】

基または基の一部分として本明細書で使用する「C_{x～y}アルキル」という用語は、x～y個の炭素原子を含有する直鎖または分岐の飽和炭化水素基を指す。例えば、C_{1～6}アルキルは、1～6個の炭素原子を含有する直鎖または分岐の飽和炭化水素を指す。C_{1～6}アルキル基の具体例には、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、sec-ブチル、tertブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、またはヘキシル等が含まれる。

【0009】

本明細書で使用する「C_{2～6}アルケニル」という用語は、1つまたは複数の炭素-炭素二重結合を含有し、2～6個の炭素原子を有する、直鎖または分岐の炭化水素基を指す。このような基の具体例には、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、またはヘ

10

20

30

40

50

キセニル等が含まれる。

【0010】

本明細書で使用する「 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ」という用語は、 $C_{1\sim 6}$ アルキルが本明細書で定義される- $O-C_{1\sim 6}$ アルキル基を指す。このような基の具体例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、またはヘキサオキシ($hexoxy$)等が含まれる。

【0011】

本明細書で使用する「 $C_{x\sim y}$ シクロアルキル」という用語は、 $x\sim y$ 個の炭素原子の飽和单環式炭化水素環を指す。例えば、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキルは、3~8個の炭素原子の飽和单環式炭化水素環を指す。 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル基の具体例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、またはシクロオクチル等が含まれる。

10

【0012】

本明細書で使用する「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子を指す。

【0013】

本明細書で使用する「ハロ $C_{1\sim 6}$ アルキル」という用語は、少なくとも1個の水素原子がハロゲンで置き換えられる、本明細書で定義される $C_{1\sim 6}$ アルキル基を指す。このような基の具体例には、フルオロエチル、トリフルオロメチル、またはトリフルオロエチル等が含まれる。

20

【0014】

本明細書で使用する「ハロ $C_{1\sim 6}$ アルコキシ」という用語は、少なくとも1個の水素原子がハロゲンで置き換えられる、本明細書で定義される $C_{1\sim 6}$ アルコキシ基を指す。このような基の具体例には、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシ等が含まれる。

【0015】

本明細書で使用する「アリール」という用語は、少なくとも1つの環が芳香族である $C_{6\sim 12}$ 单環式または二環式炭化水素環を指す。このような基の具体例には、フェニル、ナフチル、またはテトラヒドロナフタレニル等が含まれる。

30

【0016】

本明細書で使用する「アリールオキシ」という用語は、アリールが本明細書で定義される- O -アリール基を指す。このような基の具体例には、フェノキシ等が含まれる。

【0017】

本明細書で使用する「ヘテロアリール」という用語は、单環式または二環式環が、酸素、窒素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を含有する、5~6員单環式芳香族環または8~10員縮合二環式芳香族環を指す。このような单環式芳香族環の具体例には、チエニル、フリル、フラザニル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピラゾリル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリジル、トリアジニル、テトラジニル等が含まれる。このような縮合芳香族環の具体例には、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ブテリジニル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、インドリル、イソインドリル、アザインドリル、インドリジニル、インダゾリル、ブリニル、ピロロピリジニル、フロピリジニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキザゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル等が含まれる。

40

【0018】

「ヘテロシクリル」という用語は、单環式または二環式環が、酸素、窒素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を含有する、飽和または部分的に不飽和であってよい4~7員单環式環または8~12員縮合二環式環を指す。このような单環式環の具体例

50

には、ピロリジニル、アゼチジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、ジオキソラニル、ジオキサンニル、オキサチオラニル、オキサチアニル、ジチアニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、ジアゼパニル、アゼパニル等が含まれる。このような二環式環の具体例には、インドリニル、イソインドリニル、ベンゾピラニル、キヌクリジニル、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、テトラヒドロイソキノリニル等が含まれる。

【0019】

10

「窒素含有ヘテロシクリル」という用語は、窒素原子を含有する、先に定義された任意のヘテロシクリル基を表すものである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0020】

一実施形態では、R¹は、C₁~₃アルキル（例えば、メチル）基で所望により置換された-C₃~₇シクロアルキル（例えば、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル）、または

-C₁~₆アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、2-メチルプロピル）

を表す。

20

【0021】

より特に、R¹は、非置換の-C₃~₇シクロアルキル（例えば、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル）または-C₁~₆アルキル（例えば、2-メチルプロピル）を表す。

【0022】

さらに特定の実施形態では、R¹は、非置換のシクロブチルまたはシクロペンチル、特に非置換のシクロブチルを表す。

【0023】

別の実施形態では、Aは、結合またはOを表す。さらに特定の実施形態では、Aは結合を表す。

30

【0024】

さらなる一実施形態では、R²は、

-アリール、

-ヘテロアリール、

-アリール-Y-ヘテロアリール、

-ヘテロアリール-Y-ヘテロアリール、

-アリール-Y-ヘテロシクリル、または

-ヘテロアリール-Y-ヘテロシクリル

を表す。

【0025】

40

R²のアリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル基が、1つまたは複数の置換基（例えば、1、2、または3個）で所望により置換されている一態様では、置換されたR²基を含む環式基の数が3を超えることはできない。

【0026】

さらなる一態様では、R²のアリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、=O、-R⁴および-CO NR⁵ R⁶からなる群から選択される、同じでも異なっていてもよい1つまたは複数の置換基（例えば、1、2、または3個）で所望により置換されていてもよい。

【0027】

50

別の一態様では、Yは、結合、CO、またはCONHを表す。

【0028】

より特に、 R^2 は、

シアノ、-CO₂R⁴ (例えば、-CO₂H)、および-CO NR⁵R⁶ (例えば、-CONH₂、-CON(H)(Me)、-CON(Me)₂、-CONH(Et)、-CONH(1-メチルエチル)) から選択される 1 つまたは複数の置換基で所望により置換されている -アリール (例えば、-フェニル)、

ハロゲン (例えば、臭素)、シアノ、-CO₂R⁴ (CO₂H)、および-CO NR⁵R⁶ (例えば、-CONH₂、-CON(H)(Me)、-CON(Me)₂、-CONH(Et)、-CONH(1-メチルエチル)) から選択される 1 つまたは複数の置換基で所望により置換されている -ヘテロアリール (例えば、-ピラジニル、-ピリダジニル、-ピリジニル、またはイミダゾリル)、

-R⁴ (例えば、C_{1~6}アルキル) または=O 基から選択される 1 つまたは複数の置換基で所望により置換されている -アリール-Y-ヘテロアリール (例えば、-フェニル-オキサジアゾリル、-フェニル-チアジアゾリル、-フェニル-1H-ピラゾリル、-フェニル-1H-トリアゾリル)、

1 つまたは複数の -R⁴ (例えば、C_{1~6}アルキル) 基で所望により置換されている -ヘテロアリール-Y-ヘテロアリール (例えば、-ピリジニル-オキサジアゾリル、-ピラジニル-オキサジアゾリル)、

1 つまたは複数の =O 基で所望により置換されている -アリール-Y-ヘテロシクリル (例えば、-フェニル-ピロリジニル、-フェニル-CO-ピロリジニル、-フェニル-CO-ピペリジニル、-フェニル-CO-モルホリニル、-フェニル-CO NH-テトラヒドロ-2H-ピラニル)、あるいは

-R⁴ (例えば、C_{1~6}アルキル) または=O 基から選択される 1 つまたは複数の置換基で所望により置換されている -ヘテロアリール-Y-ヘテロシクリル (例えば、ピリジニル-ピロリジニル、ピラジニル-ピロリジニル、ピリジニル-イミダゾリジニル、ピリジニル-オキサゾリジニル、ピリジニル-CO-ピロリジニル、ピラジニル-CO-ピロリジニル)、

を表す。

【0029】

さらにより特に、 R^2 は、

シアノ、-CO₂R⁴ (例えば、-CO₂H)、および-CO NR⁵R⁶ (例えば、-CONH₂、-CON(H)(Me)、-CON(Me)₂、-CONH(Et)、-CONH(1-メチルエチル)) から選択される 1 つまたは複数の置換基で所望により置換されている -アリール (例えば、-フェニル)、

ハロゲン (例えば、臭素)、シアノ、-CO₂R⁴ (CO₂H)、および-CO NR⁵R⁶ (例えば、-CONH₂、-CON(H)(Me)、-CON(Me)₂、-CONH(Et)、-CONH(1-メチルエチル)) から選択される 1 つまたは複数の置換基で所望により置換されている -ヘテロアリール (例えば、-ピラジン-2-イル、-ピリダジン-3-イル、-ピリジン-2-イル、-ピリジン-3-イル、またはイミダゾール-1-イル)、

-R⁴ (例えば、C_{1~6}アルキル) または=O 基 (例えば、-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5(2H)-オン) から選択される 1 つまたは複数の置換基で所望により置換されている -アリール-Y-ヘテロアリール (例えば、-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、-フェニル-1,2,3-チアトリアゾール-4-イル、-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル、-フェニル-1H-トリアゾール-1-イル)、

1 つまたは複数の C_{1~6}アルキル (例えば、メチル) で所望により置換されている -ヘテロアリール-Y-ヘテロアリール (例えば、-ピリジン-3-イル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、-ピリジン-2-イル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、または -ピラジン-2-イル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)、

10

20

30

40

50

1つまたは複数の=O基(例えば、-フェニル-1-ピロリジン-2-オン)で所望により置換されている-アリール-Y-ヘテロシクリル(例えば、-フェニル-ピロリジン-1-イル、-フェニル-CO-ピロリジン-1-イル、-フェニル-CO-ピペリジン-1-イル、-フェニル-CO-モルホリン-4-イル、-フェニル-CO-NH-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)、あるいは

C₁~₆アルキル(例えば、メチル)または=O基(例えば、-ピリジン-2-イル-1-ピロリジン-2-オン、-ピラジン-2-イル-1-ピロリジン-2-オン、-ピリジン-3-イル-1-(3-メチル-2-イミダゾリジノン)、-ピリジン-3-イル-1,3-オキサゾリジン-2-オン)から選択される1つまたは複数の置換基で所望により置換されている-ヘテロアリール-Y-ヘテロシクリル(例えば、ピリジン-2-イル-ピロリジニル、ピリジン-3-イル-ピロリジニル、ピラジン-2-イル-ピロリジニル、ピリジン-3-イル-イミダゾリジニル、ピリジン-3-イル-1,3-オキサゾリジニル、ピリジン-2-イル-CO-ピロリジニル、ピラジン-2-イル-CO-ピロリジニル)

を表す。

【0030】

より特に、R²は、1つまたは複数の-CO-NR⁵R⁶(例えば、-CO-N(H)(Me)、-CO-NH(Et))基で所望により置換されている、-ヘテロアリール(例えば、-ピラジン-2-イル)を表す。

【0031】

最も特に、R²は、N-メチル-2-ピラジンカルボキサミドまたはN-エチル-2-ピラジンカルボキサミドを表す。

【0032】

R²が、一置換の6員単環式アリールまたは6員単環式ヘテロアリールを表す実施形態では、置換基は、アリールまたはヘテロアリールのAとの結合に、パラ位で結合することができる。

【0033】

R²が、Yを介してヘテロアリールまたはヘテロシクリル基と結合する6員単環式アリールまたは6員単環式ヘテロアリールを表す実施形態では、-Y-ヘテロアリールまたは-Y-ヘテロシクリル基は、パラ位で結合することができる。

【0034】

R²が、-アリール-Y-ヘテロシクリル基または-ヘテロアリール-Y-ヘテロシクリル基を表し、ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである実施形態では、窒素含有ヘテロシクリルは、Yを介して窒素原子と結合する。

【0035】

一実施形態では、R⁴は、HまたはC₁~₆アルキル(例えば、メチル)を表す。

【0036】

別の実施形態では、R⁵は、HまたはC₁~₆アルキル(例えば、メチル、エチル、1-メチルエチル)を表す。

【0037】

さらなる一実施形態では、R⁶は、HまたはC₁~₆アルキル(例えば、メチル、エチル、1-メチルエチル)を表す。

【0038】

別の実施形態では、nは0または1、より特に0を表す。

【0039】

nが1を表すとき、R³は、ハロゲン(例えば、ヨウ素)原子またはシアノ基を表すことができる。

【0040】

一態様では、本発明は、式(I)の化合物または医薬として許容されるその塩、あるいはその溶媒和物を提供し、式中、

10

20

30

40

50

R¹ は、非置換の -C₃~₇シクロアルキルを表し、

A は、結合またはOを表し、

R² は、 -アリール、 -ヘテロアリール、 -アリール-Y-ヘテロアリール、 -アリール-Y-ヘテロシクリル、 -ヘテロアリール-Y-アリール、 -ヘテロアリール-Y-ヘテロアリール、 -ヘテロアリール-Y-ヘテロシクリルを表し、したがってR² は、Aを介して炭素原子と結合し、

Y は、結合、CO、またはCONHを表し、

n は0であり、

式中、R² の前記アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、=O、-R⁴、および-CO NR⁵ R⁶ からなる群から選択される、同じでも異なっていてもよい1つまたは複数の置換基（例えば、1、2、または3個）で所望により置換されてよく、

R⁴、R⁵、およびR⁶ は、独立に、HまたはC₁~₆アルキルを表す。

【0041】

本発明の化合物には、以下に示される実施例E1~E60のもの、または医薬として許容されるその塩が含まれる。

【0042】

より特に、本発明の化合物には、5-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-N-メチル-2-ピラジンカルボキサミド、または

5-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-N-エチル-2-ピラジンカルボキサミドが含まれる。

【0043】

式(I)の化合物は、通常の医薬として許容される酸、例えば、マレイン酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、酢酸、フマル酸、サリチル酸、硫酸、クエン酸、乳酸、マンデル酸、酒石酸、およびメタンスルホン酸などの酸と、酸付加塩を形成することができる。したがって、式(I)の化合物の塩、溶媒和物、および水和物は、本発明の一態様を形成する。

【0044】

医薬として許容される酸付加塩は、遊離塩基と、適切な無機または有機酸（臭化水素酸、塩化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、コハク酸、マレイン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、安息香酸、サリチル酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸などのナフタレンスルホン酸、またはヘキサン酸など）とを、所望により有機溶媒などの適切な溶媒中で反応させて、例えば通常、結晶化およびろ過によって分離される塩を与えることによって形成することができる。

【0045】

本発明は、水和物および溶媒和物を含めた本発明の化合物の塩の、あらゆる可能な化学量論的形態および非化学量論的形態をその範囲内に含む。

【0046】

式(I)のいくつかの化合物は、立体異性体として存在することができる。本発明は、これらの化合物のあらゆる幾何異性体および光学異性体、ならびにラセミ混合物を含めたこれらの混合物を包含することが理解されよう。互変異性体も本発明の一態様を形成する。

【0047】

本発明はまた、以下を含む、式(I)の化合物または医薬として許容されるその塩の調製方法を提供する。

(a) 式(I)の化合物

【0048】

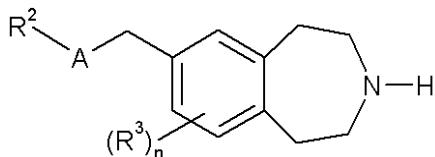
10

20

30

40

【化 2】



(I I)

(式中、 R^2 、 R^3 、A、およびnは、上で定義した通りである)を、式 $R^1 - L^1$ の化合物(式中、 R^1 は、 R^1 に関して上で定義した通りであり、またはそれと変換可能な基であり、 L^1 は、ハロゲン原子(例えば、臭素、ヨウ素、またはトリシレート)などの適切な脱離基を表す)と反応させること、

10

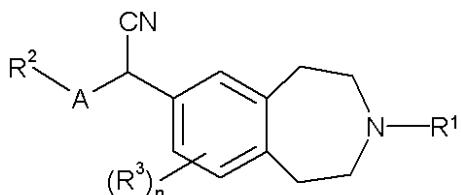
(b) 上で定義した式 (II) の化合物を、式 $R^1 = O$ (式中、 R^1 は $C_{1 \sim 6}$ アルキルまたは $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキルであり、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル基は、 $C_{1 \sim 3}$ アルキルで所望により置換されていてもよい) のケトンと反応させること、

(c) 式 (X I) の化合物 (式中、A は、結合であり、R² は、- ヘテロアリール、- ヘテロアリール - Y - アリール、- ヘテロアリール - Y - ヘテロアリール、- ヘテロアリール - Y - ヘテロシクリル、またはヘテロアリール - Y - C₃ ~₈ シクロアルキルであり、A に結合したヘテロアリール環は、A に結合した炭素とオルトな窒素原子を含有する) を加水分解脱炭酸すること

22

〔 0 0 4 9 〕

【化 3】



(X I)

(式中、 R^1 、 R^3 、および n は、上で定義した通りである)、

(d) 保護された式(I)の化合物を脱保護すること、あるいは

(e) 式 (I) のある化合物から別の化合物に相互変換すること。

30

[0 0 5 0]

方法(a)は、通常、2-ブタノンなどの適切な溶媒中、所望によりヨウ化カリウムなどの触媒の存在下、還流温度などの適切な温度で、炭酸カリウムなどの適切な塩基を使用することを含む。

【 0 0 5 1 】

方法(b)は、通常、所望により酢酸などの酸の存在下、ジクロロメタンなどの適切な溶媒中、室温などの適切な温度で、還元条件(ホウ化水素、例えば、トリアセトキシホウ化水素ナトリウムを用いる処理など)を使用することを含む。

【 0 0 5 2 】

方法(c)は、酸(例えば、臭化水素水溶液)の存在下、還流温度などの適切な温度で式(XI)の化合物を反応させ、それに続いて塩基(例えば、水酸化ナトリウム水溶液)を用いて中和し、処理することを伴う。

〔 0 0 5 3 〕

方法(d)において、保護基の具体例およびその除去手段は、T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (J. Wiley and Sons, 1991) に出ている。適切なアミン保護基には、スルホニル(例えば、トシル)、アシリル(例えば、アセチル、2', 2', 2' - トリクロロエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、または *t* - ブトキシカルボニル)、およびアリールアルキル(例えば、ベンジル)が含まれ、それらは適宜、加水分解によ

50

って（例えば、ジオキサン中の塩酸またはジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸などの酸を使用する）、または還元的に（例えば、ベンジル基の加水分解、または酢酸中の亜鉛を使用する $2', 2', 2'$ -トリクロロエトキシカルボニル基の還元除去）除去することができる。他の適切なアミン保護基には、塩基を触媒とする加水分解によって除去することができるトリフルオロアセチル（-CO-CF₃）、あるいは例えば、トリフルオロ酢酸を用いて酸を触媒とする加水分解によって除去することができるMerrifield樹脂に結合した $2, 6$ -ジメトキシベンジル基（エルマンリンカー）などの固相樹脂に結合したベンジル基が含まれる。

【0054】

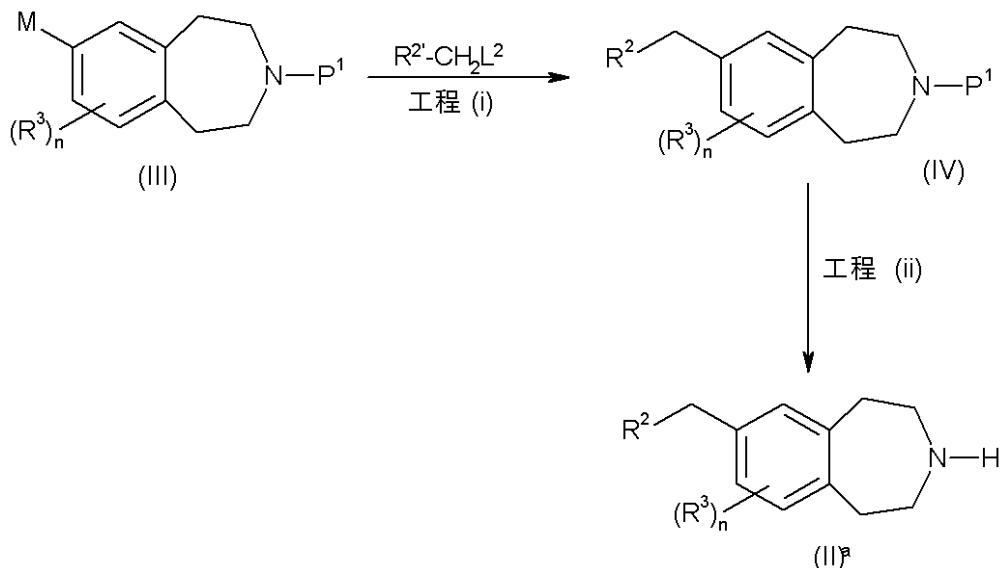
方法(e)は、エピマー化、酸化、還元、アルキル化、芳香族求核置換または求電子芳香族置換、エステルまたはニトリル加水分解、アミド結合形成、あるいは遷移金属媒介カップリング反応など、通常の相互交換手順を用いて実施することができる。相互交換手順に有用な遷移金属媒介カップリング反応の具体例には、以下のものが含まれる。ハロゲン化アリールなどの有機求電子と、有機金属試薬、例えばボロン酸との間のパラジウムを触媒とするカップリング反応（鈴木クロスカップリング反応）、ハロゲン化アリールなどの有機求電子と、アミンおよびアミドなどの求核試薬との間のパラジウムを触媒とするアミン化およびアミド化反応、有機求電子（ハロゲン化アリールなど）とアミドなどの求核試薬との間の銅を触媒とするアミド化反応、ならびにフェノールとボロン酸との間の銅媒介カップリング反応。

【0055】

式(I)の化合物（式中、Aは結合を表す）は、以下のスキームに従って調製することができる。

【0056】

【化4】



式中、R²、R³、およびnは、上で定義した通りであり、R^{2'}は、R²に関して上で定義した通りであり、またはそれと変更可能な基であり、P¹は、Bocなどの適切な保護基を表し、Mは、クロスカップリング反応に使用される金属種、例えばSn、B、またはZn金属を表し、L²は、ハロゲン化物、例えば臭素などの脱離基を表す。

【0057】

工程(i)は、パラジウム触媒の下、ハロゲン化ベンジルなどの有機求電子を、有機金属試薬、例えばボロン酸でカップリングするのに適した標準条件を使用して実施することができる。有機金属試薬が、ボロン酸またはボロン酸エステルである場合（鈴木クロスカップリング反応）、そのクロスカップリング反応は、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0)などのパラジウム触媒を使用して、適切な塩基、例えば炭酸ナトリウム水溶液の存在下、トルエンなどの適切な溶媒の下、還流温度などの適切な温度で実施

10

20

30

40

50

することができる。有機金属試薬が、有機スタンナン (Stille 反応) または有機亜鉛種である場合、そのクロスカップリング反応は、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などのパラジウム触媒を使用して、トルエンまたはジメチルホルムアミドなどの適切な溶媒の下、還流温度などの適切な温度で実施することができる。

【0058】

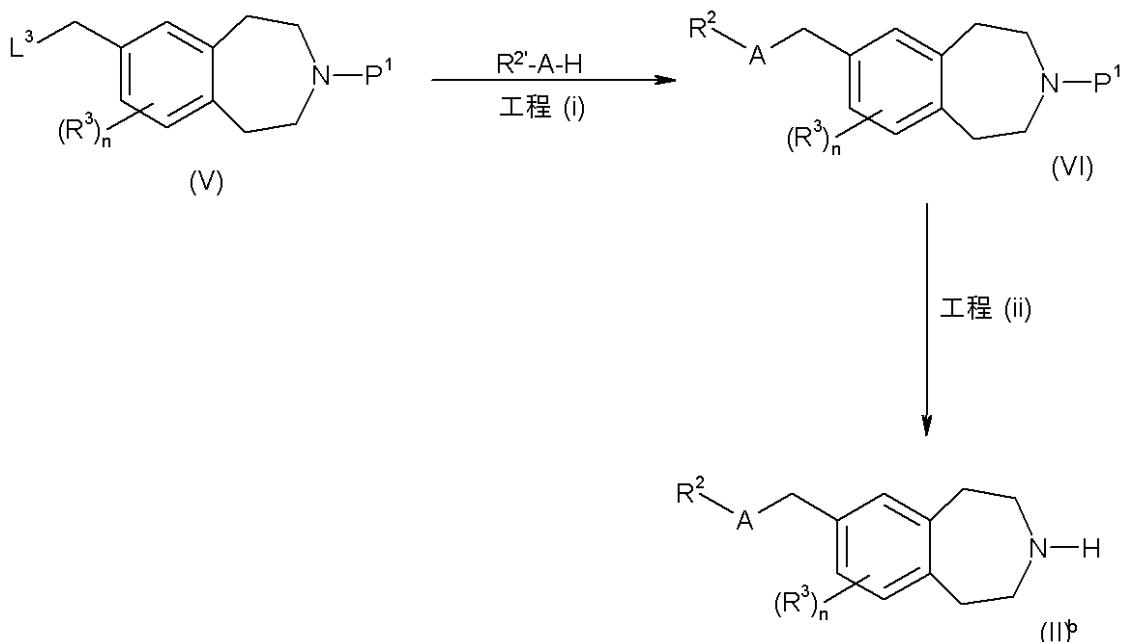
工程(iii)は、一般に、脱保護反応を含み、方法(d)に関して記載のものと類似のやり方で実施することができる、例えば、P¹がトリフルオロアセチルを表すとき、脱保護反応は、塩基を触媒とする加水分解反応を含む。

【0059】

式(II)の化合物(式中、AはO、S、またはNR⁷を表す)は、以下のスキームに従って調製することができる。

【0060】

【化5】



式中、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 n 、および P^1 は、上で定義した通りであり、 L^3 は、ハロゲン基またはトリフラーート基などの脱離基を表す。

【0061】

工程(i)は、方法(a)に関して記載のものと類似のやり方で実施することができる。

【0062】

工程(iii)は、一般に、脱保護反応を含み、方法(d)に関して記載のものと類似のやり方で実施することができる。

【0063】

AがNR⁷を表し、R⁷が水素を表すとき、式(II)の化合物はまた、P¹の存在下で選択的に除去することができる保護基で保護され、それによって、さらなる脱保護反応を必要とする保護された式(II)の化合物を提供できることが、当分野の技術者には理解されるであろう。

【0064】

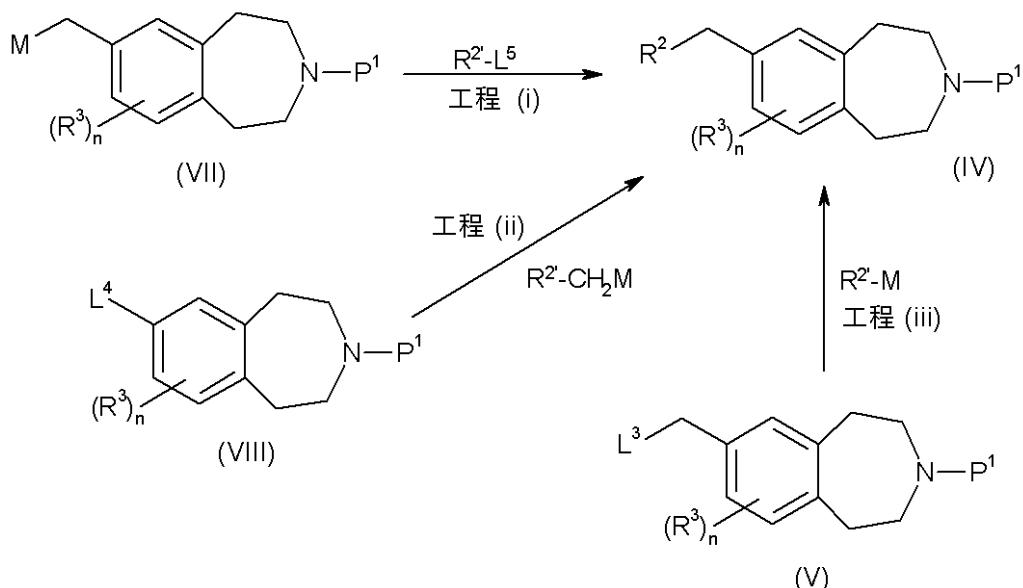
Mがホウ素である式(III)の化合物は、国際公開WO 2004/056369 A1に記載のものと類似のやり方で調製することができる。

【0065】

式(IV)の化合物は、以下のスキームに従って調製することができる。

【0066】

【化6】



式中、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 M 、 n 、 P^1 、および L^3 は、上で定義した通りであり、 L^4 および L^5 は、独立に、ハロゲン基またはトリフラーート基などの脱離基を表す。

【0067】

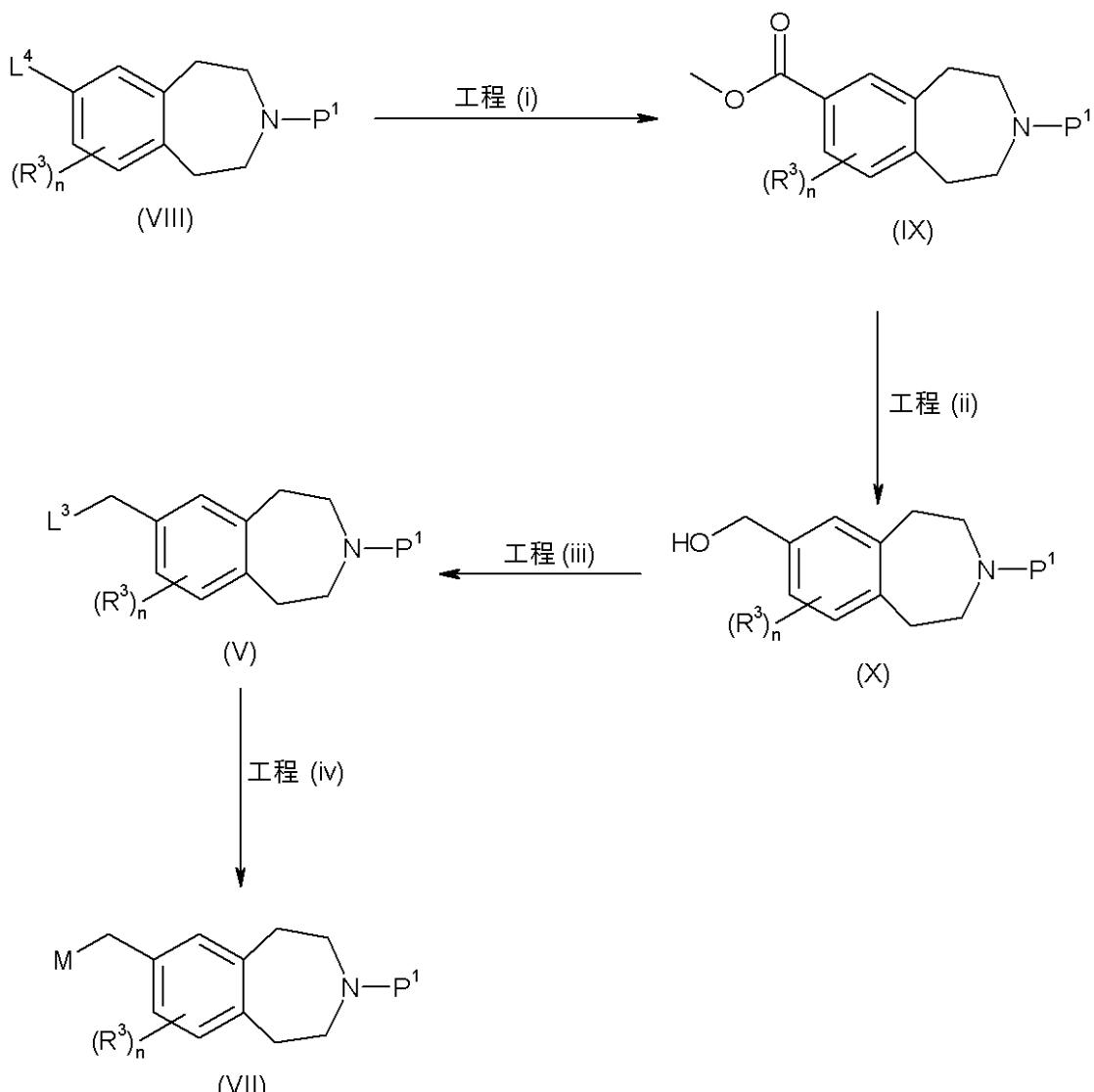
式(V)、(VII)、および(VIII)の化合物からの式(IV)の化合物の形成は、パラジウム触媒の下、ハロゲン化アリールおよびアリールトリフラーートなどの有機求電子を、有機金属試薬、例えばボロン酸でカップリングするのに適した標準条件を使用して実施することができる。有機金属試薬が、ボロン酸またはボロン酸エステルである場合(鈴木クロスカップリング反応)、そのクロスカップリング反応は、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などのパラジウム触媒を使用して、適切な塩基、例えば炭酸ナトリウム水溶液の存在下、トルエンなどの適切な溶媒の下、還流温度などの適切な温度で実施することができる。有機金属試薬が、有機スタンナン(Stille反応)または有機亜鉛種である場合、そのクロスカップリング反応は、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などのパラジウム触媒を使用して、トルエンまたはジメチルホルムアミドなどの適切な溶媒の下、還流温度などの適切な温度で実施することができる。

【0068】

式(V)および式(VII)の化合物は、以下のスキームに従って調製することができる。

【0069】

【化7】



式中、 R^3 、 n 、 P^1 、 L^3 、および L^4 は、上で定義した通りである。

【0070】

工程(i)は、パラジウムを触媒とするカルボニル化反応を介して、例えばパラジウムXを使用して、一酸化炭素雰囲気下、適切な溶媒、例えばジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドの下、メタノール存在下で加熱などの適切な温度で実施することができる。

【0071】

工程(iii)は、還元条件下、例えばLiAlH₄を使用して、適切な溶媒、例えばエーテルの下、適切な温度で実施することができる。

【0072】

工程(iii)、方法(e)に従って、アルコールをハロゲン、例えば臭素基またはメシラート基などの脱離基に変換。

【0073】

工程(iv)は、式(V)（式中、 L^3 はハロゲン）の化合物を、ブチルリチウムなどの有機リチウムを使用してリチウムハロゲン交換反応を介して反応させ、それに続いてこの種を、ホウ酸トリメチルなどのトリメチルホウ素求電子、塩化トリメチルスズなどのスズ求電子、または亜鉛求電子、例えば臭化亜鉛のいずれかを用いてクエンチすることによって、実施することができる。このような反応に適する溶媒には、テトラヒドロフランおよびジエチルエーテルが含まれる。

【0074】

10

20

30

40

50

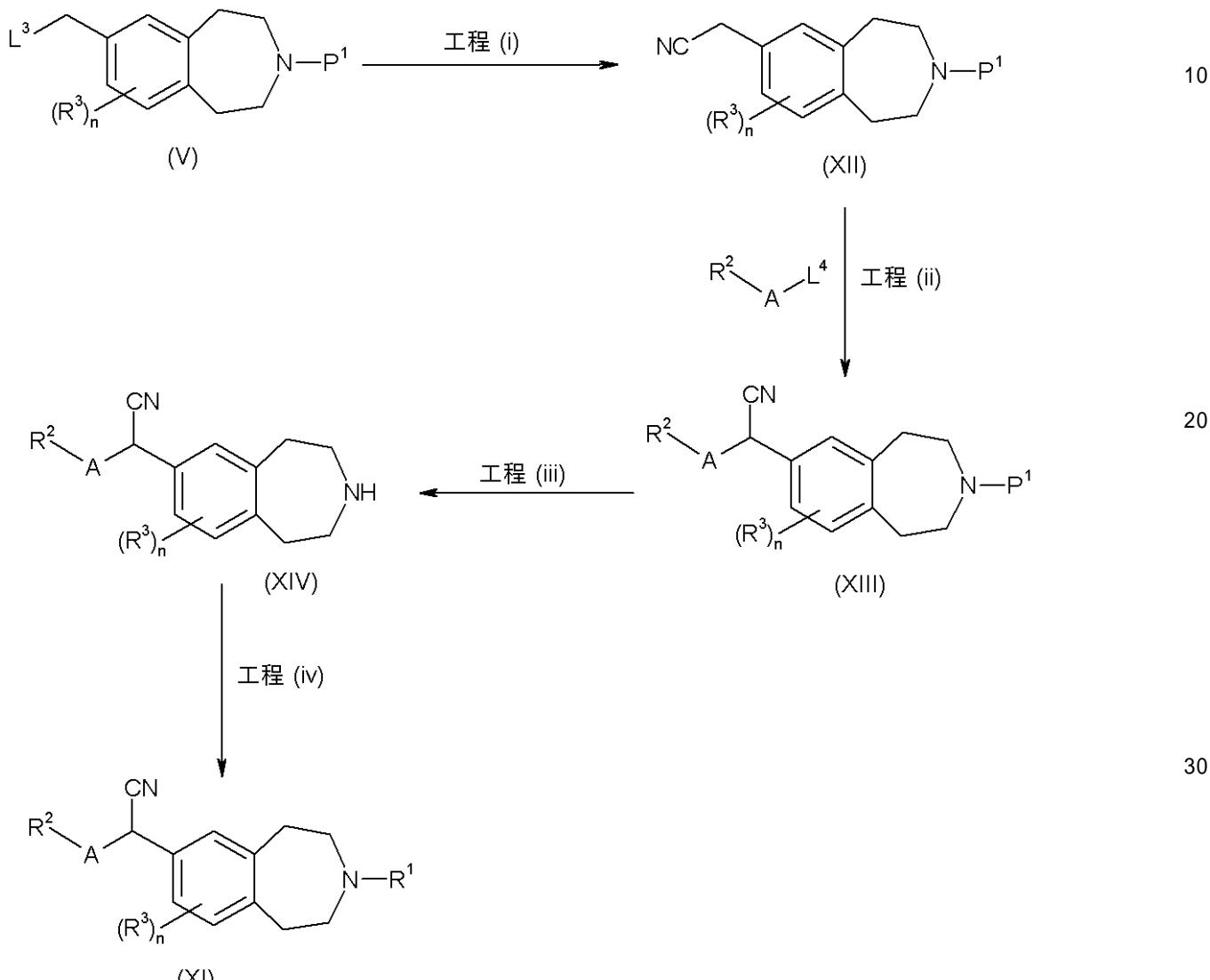
式(VII) (式中、L⁴は、トリフラーート基である)の化合物は、Biorg. Med. Chem. Lett. ; 10 ; 22 ; 2000 ; 2553-2556に概説されるように調製することができる。

【0075】

式(XI)の化合物は、以下のスキームに概説されるように調製することができる。

【0076】

【化8】



式中、R¹、R³、n、P¹は、上に定義された通りであり、L³およびL⁴は、ホウ素などの脱離基を表し、R²は、ヘテロアリール基であり、Aは、結合であり、Aに結合している点は、窒素原子に隣接しており、例えばR²は、2-ピリジル基である。

【0077】

工程(i)は、無機シアン塩、例えばシアン化ナトリウムを使用して、適切な溶媒、例えばエタノールの下、適切な温度、例えば還流温度で実施することができる。

【0078】

工程(ii)は、塩基、例えばハロゲン化ナトリウムを使用して、適切な溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミドの下、適切な温度、例えば室温で実施することができる。

【0079】

工程(iii)は、方法(d)に従って実施することができる。

【0080】

工程(iv)は、方法(a)または(b)に従って実施することができる。

【0081】

10

20

30

40

50

式(Ⅰ)の化合物および医薬として許容されるその塩は、ヒスタミンH3受容体に対してアフィニティーを有し、そのアンタゴニストおよび/または逆アゴニストであり、アルツハイマー病、認知症、加齢による記憶障害、軽度認識障害、認識障害、癲癇；神経痛、神経炎、および背痛を含めた神経障害由来の疼痛、変形性関節症、関節リュウマチ、急性炎症性疼痛、および背痛を含めた炎症性疼痛；偏頭痛、パーキンソン病、多発性硬化症、発作、ならびにナルコレプシーを含む睡眠障害を含む神経学的疾患と、統合失調症(特に統合失調症の認知障害)、注意欠陥他動性障害、鬱、および依存症を含めた精神医学的疾患と、肥満および胃腸障害を含めた他の疾患治療とに、潜在的に有用であると考えられる。

【0082】

式(Ⅰ)の化合物は、ヒスタミンH1受容体などの他のヒスタミン受容体サブタイプよりも、ヒスタミンH3受容体に対して選択的と予測されることも理解されよう。一般に、本発明の化合物は、H1よりもH3に対して少なくとも10倍選択的であり、例えば少なくとも100倍選択的であることがある。

【0083】

したがって、本発明はまた、式(Ⅰ)の化合物または医薬として許容されるその塩を、上記障害、特にアルツハイマー病などの疾患における認知障害、および関連する神経変性障害の治療または予防における治療物質として使用するために提供する。

【0084】

本発明はさらに、治療有効量の式(Ⅰ)の化合物または医薬として許容されるその塩を患者に投与することを含む、ヒトを含めた哺乳類における上記障害の治療法または予防法を提供する。

【0085】

別の態様では、本発明は、式(Ⅰ)の化合物または医薬として許容されるその塩を、上記障害の治療に使用するための医薬品の製造に使用することを提供する。

【0086】

式(Ⅰ)の化合物が治療に使用されるとき、通常は標準の医薬組成物として処方される。このような組成物は、標準の手順を使用して調製することができる。

【0087】

したがって、本発明はさらに、式(Ⅰ)の化合物または医薬として許容されるその塩および医薬として許容される担体を含む、上記障害の治療に使用する医薬組成物を提供する。

【0088】

本発明はさらに、式(Ⅰ)の化合物または医薬として許容されるその塩および医薬として許容される担体を含む、医薬組成物を提供する。

【0089】

式(Ⅰ)の化合物は、他の治療剤、例えばアルツハイマー病の病態変更治療または対症治療として有用であるとされている医薬品と併用することができる。他のこのような治療剤の適切な具体例は、5-HT₆アンタゴニスト、M1ムスカリニン性アゴニスト、M2ムスカリニンアンタゴニスト、またはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤などのコリン作動性伝達を修飾していることが知られている薬剤でよい。この化合物が他の治療剤と併用される場合、化合物は、好都合な任意の経路によって、連続してまたは同時に投与することができる。

【0090】

したがって本発明は、さらなる一態様において、式(Ⅰ)の化合物または医薬として許容されるその誘導体を、さらなる1種または複数の治療剤と一緒に含む組合せを提供する。

【0091】

上に言及した組合せは、好都合には、医薬処方の形で使用するために提供することができ、したがって、上で定義した組合せを、医薬として許容される担体または賦形剤と一緒に

10

20

30

40

50

に含む医薬処方は、本発明のさらなる一態様を構成する。このような組合せの個々の成分は、連続してまたは同時に、別々または組み合わせた医薬処方で投与することができる。

【0092】

式(I)の化合物または医薬として許容されるその誘導体が、同じ病状に対して有効な第2の治療剤と併用される場合、各化合物の用量は、その化合物が単独で使用される場合とは異なることがある。適切な用量は、当分野の技術者によって、容易に理解されるであろう。

【0093】

適切には、周囲温度および大気圧での混合によって調製することができる本発明の医薬組成物は、通常、経口、非経口、または直腸投与に適用され、錠剤、カプセル剤、経口用液体製剤、粉剤、顆粒剤、トローチ剤、復元可能粉剤、注入可能な溶剤または懸濁剤、不融性溶剤または懸濁剤、あるいは座薬の形態とすることができまするものである。一般に、経口投与組成物が好ましい。

10

【0094】

経口投与用錠剤およびカプセル剤は、単位剤形でよく、結合剤、充填剤、錠剤用滑剤、崩壊剤、および許容される湿潤剤などの通常の賦形剤を含有することができる。錠剤は、通常の薬務において周知の方法に従って被覆することができる。

【0095】

経口用液体製剤は、例えば、水性または油性懸濁剤、溶剤、エマルジョン剤、シロップ剤、またはエリキシル剤の形態でよく、あるいは使用前に水または他の適切なビヒクルで再生される乾燥性生物の形態でよい。このような液体製剤は、懸濁化剤、乳化剤、非水性ビヒクル(食用油を含んでよい)、保存剤などの通常の添加剤、ならびに所望により通常の香味剤または着色剤を含有することができる。

20

【0096】

非経口投与に関しては、流体単位剤形は、本発明の化合物または医薬として許容されるその塩および滅菌ビヒクルを利用して調製される。化合物は、使用されるビヒクルおよび濃度に応じて、そのビヒクルに懸濁または溶解させることができる。溶剤の調製においては、化合物を、適切なバイアルまたはアンプルに充填し封止する前に、注入のために溶解し、ろ過滅菌することができる。有利には、局所麻酔剤、保存剤、および緩衝剤などのアジュバントを、ビヒクルに溶解させる。安定性を高めるためには、組成物をバイアルに充填した後に凍結させ、真空下で水を除去することができる。非経口懸濁剤は、化合物がビヒクル中に溶解するのではなく懸濁している場合を除き、実質的に同じやり方で調製されるが、滅菌は、ろ過によっては実施することができない。化合物は、滅菌ビヒクルへ懸濁させる前に、エチレンオキシドに暴露することによって滅菌することができる。有利には、界面活性剤または湿潤剤を組成物中に含めると、化合物の均一な分配が容易になる。

30

【0097】

この組成物は、投与方法に応じて、活性材料の0.1重量%~99重量%、好ましくは10~60重量%を含有することができる。前記障害の治療に使用される化合物の用量は、障害の重篤度、患者の体重、および他の類似の要因に伴って、通常のやり方が変わることになる。しかし、一般的指針としては、適切な単位用量は、0.05~1000mg、より適切には0.1~200mg、さらにより適切には1.0~200mgとすることができる。一態様では、適切な単位用量は、0.1~50mgとなるはずである。このような単位用量は、1日2回以上、例えば1日2または3回投与することができる。このような治療は、数週間または数ヶ月間延長してよい。

40

【0098】

以下の説明および実施例は、本発明の化合物の調製を示すものである。

【0099】

説明1

1,1-ジメチルエチル7-[(4-シアノフェニル)メチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩(D1)

50

4 - プロモメチルベンゾニトリル (100 mg、0.51 mmol) のエチレングリコールジメチルエーテル (1 ml) 中溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (30 mg、0.025 mmol) と、(3 - { [(1,1 -ジメチルエチル)オキシ]カルボニル} - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル)ボロン酸 (国際公開WO 2004056369号) (222 mg、0.77 mmol) の、エチレングリコールジメチルエーテルとエタノールが 2 : 1 の混合物 (1 ml) 中溶液とを加えた。反応物を、アルゴン下で 16 時間還流した。反応物を冷却し、酢酸エチルおよび水で希釈し、セライトろ過した。有機相を、水、ブライൻで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣を、酢酸エチル : ベンタン (10 : 90 ~ 40 : 60) の混合物で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題生成物を得た。MS (AP+) m/e 263 [M - COOBu^t]⁺。

10

【0100】

説明 2

4 - (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イルメチル)ベンゾニトリル (D2)

1, 1 -ジメチルエチル 7 - [(4 -シアノフェニル)メチル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (説明 1 に記載のように調製することができる) (162 mg、0.45 mmol) のジクロロメタン (2 ml) 中溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え、反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を、減圧濃縮し、ジクロロメタン (5 ml) に再び溶かし、この溶液を . 880 アンモニア (5 ml) に加えた。有機相を分離し、水相をジクロロメタン (×2) で抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣を、. 880 アンモニア : メタノール : ジクロロメタン (1 : 9 : 90) の混合物で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題生成物を得た。MS (AP+) m/e 263 [M + H]⁺。

20

【0101】

説明 3

3 - (1, 1 -ジメチルエチル) 7 - メチル 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンズアゼピン - 3, 7 - ジカルボン酸塩 (D3)

30

【0102】

方法 A

1, 1 -ジメチルエチル 7 - { [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ} - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (10 g、25.3 mmol) (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 10 (22), 2553 (2000) に記載の方法によって調製することができる)、酢酸パラジウム (0.29 g、1.3 mmol)、1, 3 - ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (0.58 g、1.4 mmol)、およびトリエチルアミン (2.0 ml、27.8 mmol) の、ジメチルスルホキシド (45 ml) およびメタノール (30 ml) 中混合物に、30 分間、アルゴンを気泡として通した。混合物に、一酸化炭素を 25 分間気泡として通し、混合物を、一酸化炭素霧囲気下、70°C で 5 時間加熱した。混合物をセライトろ過し、減圧下、メタノールを蒸発させることによって除去した。残渣を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を混合し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、蒸発させた。この残渣を、ベンタン : 酢酸エチル (20 : 1) の混合物で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (D3) (3.0 g、38%) を得た。MS (AP+) m/e 309 [M + H]⁺。

40

【0103】

方法 B

1, 1 -ジメチルエチル 7 - { [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ} - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (30 g、75.9 mmol) (Bioorganic and Medicinal Chemistry

50

try Letters 10 (22), 2553 (2000) に記載の方法によって調製することができる)、酢酸パラジウム (851 mg、3.8 mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (4.2 g、7.6 mmol)、およびトリエチルアミン (21 ml、15.2 mmol) の、ジメチルホルムアミド (15.0 ml) およびメタノール (6.0 ml) 中混合物に、90分間、アルゴンを気泡として通した。混合物に、一酸化炭素を30分間気泡として通し、一酸化炭素を充填したバルーンの下、その混合物を65度で4時間加熱した。溶媒を蒸発させることによって除去して黒色ゴムを得、それをペンタン:酢酸エチル (9:1) の混合物で溶出する $7.5 + M$ biotage カラムで精製して、表題化合物を淡黄色の粘性油として得た。¹H NMR (CDCl₃) 7.80 (2H, m)、7.18 (H, m)、3.90 (3H, s)、3.56 (4H, m)、2.95 (4H, m)、1.48 (9H, s)。

【0104】

説明4

1,1-ジメチルエチル7-(ヒドロキシメチル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩 (D4)

【0105】

方法A

3-(1,1-ジメチルエチル)7-メチル1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3,7-ジカルボン酸塩 (説明3に記載の方法によって調製することができる) (0.8 g、2.6 mmol) のジエチルエーテル (5 ml) 中溶液を、水素化アルミニウムリチウムのジエチルエーテル (2.6 ml、2.6 mmol) 中1.0 M 溶液に加えた。得られた混合物を、還流温度で6時間攪拌した。混合物を放置冷却し、水で急冷した。各層を分離し、水性部分をジエチルエーテルで抽出した。抽出物を混合し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、蒸発させた。この残渣を、ペンタン:酢酸エチル (20:1) の混合物で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (D4) を無色の油 (0.49 g; 38%) として得た。MS (AP+) m/e 204 [M-OtBu]⁺。

【0106】

方法B

水素化アルミニウムリチウムのテトラヒドロフラン (7.0 ml、7.0 mmol) 中1M 溶液を、氷/水で冷却し、3-(1,1-ジメチルエチル)7-メチル1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3,7-ジカルボン酸塩 (説明3、方法Bに記載の方法によって調製することができる) (10.29 g、33.7 mmol) の乾燥ジエチルエーテル (7.0 ml) 中溶液を、アルゴン下で滴加した。添加の終了後、混合物を放置して室温に温め、室温で週末中攪拌した。水 (~10 ml) を滴加し (注意、強烈な反応)、それに続いて1M水酸化ナトリウム溶液を滴加した。混合物を水 (~500 ml) で希釈し、ジエチルエーテル (×5) で抽出した。抽出物を混合し、洗浄し (水2×100 ml、ブライン100 ml)、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、蒸発させて、表題化合物を淡黄色の粘性ゴムとして得た。MS (AP+) m/e 204 [M-OtBu]⁺。

¹H NMR (CDCl₃) 7.13-7.07 (3H, m)、4.64 (2H, s)、3.51 (4H, m)、2.92 (4H, m)、2.56 (H, brs)、1.49 (9H, s)。

【0107】

説明5

1,1-ジメチルエチル7-{[(メチルスルホニル)オキシ]メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩 (D5)

塩化メタンスルホニル (0.11 g、0.95 mmol) を、1,1-ジメチルエチル7-(ヒドロキシメチル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩 (説明4に記載の方法によって調製することができる) (0.24 g、0.9 mmol) およびトリエチルアミン (0.12 ml、0.9 mmol) のジクロ

10

20

30

40

50

ロメタン (5 ml) 中混合物に加え、混合物を室温で 18 時間攪拌した。混合物を蒸発させて、精製なしで直接使用することができる粗表題化合物 (D 5) を提供した。

【0108】

説明 6

1, 1 - ジメチルエチル 7 - [({ 5 - [(メチルオキシ) カルボニル] - 2 - ピラジニル } オキシ) メチル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (D 6)

1, 1 - ジメチルエチル 7 - { [(メチルスルホニル) オキシ] メチル } - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (説明 5 に記載の方法によって調製することができる) (0.9 mmol)、メチル 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 2 - ピラジンカルボン酸塩 (0.22 g, 1.4 mmol) (Synlett (1994), (10), 814 - 16 に記載の方法によって調製することができる)、および炭酸セシウム (0.92 g, 2.8 mmol) の、ジメチルホルムアミド (3 ml) 中混合物を、80 で 2 時間加熱した。混合物を、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を混合し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、蒸発させた。この残渣を、ペンタン : 酢酸エチル (1 : 1) の混合物で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、黄色固体 (0.23 g, 39%) としての表題化合物 (D 6) を得た。MS (AP+) m/e 314 [M - BOC]⁺。

【0109】

説明 7

5 - { [(3 - { [(1, 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル) メチル] オキシ } - 2 - ピラジンカルボン酸 (D 7)

水酸化ナトリウム (6.4 mg, 1.6 mmol) を、1, 1 - ジメチルエチル 7 - [({ 5 - [(メチルオキシ) カルボニル] - 2 - ピラジニル } オキシ) メチル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (説明 6 に記載の方法によって調製することができる) (0.22 g, 0.53 mmol) の、メタノール (5 ml) および水 (2 ml) 中溶液に加えた。この混合物を、還流温度で 30 分加熱し、溶媒を減圧下で蒸発させることによって除去した。残渣を、2 M 塩酸を使用して酸性化し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を混合し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、蒸発させて、表題化合物 (D 7) (0.21 g, 100%) を得た。MS (AP+) m/e 344 [M - OTBu]⁺。

【0110】

説明 8

1, 1 - ジメチルエチル 7 - [({ 5 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 2 - ピラジニル } オキシ) メチル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (D 8)

1, 1 ' - (オキソメタンジイル) ビス - 1 H - イミダゾール (0.17 g, 1.06 mmol) を、5 - { [(3 - { [(1, 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル) メチル] オキシ } - 2 - ピラジンカルボン酸 (説明 7 に記載の方法によって調製することができる) (0.21 g, 0.53 mmol) の、テトラヒドロフラン (5 ml) 中溶液に加えた。室温で 18 時間攪拌した後、メチルアミン (0.53 ml, 1.06 mmol) の 2 M 溶液を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を、蒸発させることによって除去し、残渣をジクロロメタン : メタノール (97 : 3) の混合物で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (D 8) (0.22 g, 100%) を得た。MS (AP+) m/e 313 [M - BOC]⁺。

【0111】

説明 9

N - メチル - 5 - [(2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7

10

20

30

40

50

- イルメチル)オキシ] - 2 - ピラジンカルボキサミド (D 9)

トリフルオロ酢酸 (2 m l) を、1, 1 - ジメチルエチル 7 - [({ 5 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 2 - ピラジニル } オキシ) メチル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (説明 8 に記載の方法によって調製することができる) (0.21 mmol, 0.5 mmol) の、ジクロロメタン (5 m l) 中溶液に加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を蒸発させ、メタノール、次いでメタノール中 2 M アンモニアで溶出する SCX イオン交換カートリッジで精製した。生成物を含有する画分を混合し、蒸発させて、表題化合物 (D 9) (0.1 g, 64%) を得た。MS (AP+) m/e 313 [M+H]⁺。

【0112】

10

説明 10

1, 1 - ジメチルエチル 7 - [({ 5 - [(メチルオキシ) カルボニル] - 2 - ピリジニル } オキシ) メチル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (D 10)

1, 1 - ジメチルエチル 7 - { [(メチルスルホニル) オキシ] メチル } - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (説明 5 に記載のように調製することができる) (450 mg, 1.27 mmol) 、メチル 6 - ヒドロキシ - 3 - ピリジンカルボン酸塩 (291 mg, 1.91 mmol, Synthesis (3), 285 - 293 (1995) に記載の方法を使用して調製することができる) 、および炭酸セシウム (828 mg, 2.54 mmol) の、ジメチルホルムアミド (5 m l) 中混合物を、アルゴン下、80 °C で 2 時間加熱した。混合物を放置冷却し、水に注いだ。これを酢酸エチル (×3) で抽出し、抽出物を合わせた。これらを乾燥させ (硫酸マグネシウム) 、減圧下で蒸発させた。残渣を、ペンタン中酢酸エチルの 20 ~ 50% 勾配で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を得た。MS (ES+) m/e 357 [M-^tBu]⁺。

【0113】

20

説明 11

6 - { [(3 - { [(1, 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル) メチル] オキシ } - 3 - ピリジンカルボン酸 (D 11)

30

水酸化ナトリウム (119 mg, 2.98 mmol) の水 (2 m l) 溶液を、1, 1 - ジメチルエチル 7 - [({ 5 - [(メチルオキシ) カルボニル] - 2 - ピリジニル } オキシ) メチル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (説明 11 に記載のように調製することができる) (410 mg, 0.99 mmol) のメタノール (6 m l) 中溶液に加え、得られた混合物を 90 °C で 30 分間加熱した。混合物を放置冷却し、減圧下で蒸発させた。残渣を 2 M 塩酸を使用して酸性化し、酢酸エチル (×3) で抽出した。抽出物を混合し、乾燥させ (硫酸マグネシウム) 、減圧下で蒸発させて、表題化合物を得た。MS (AP-) m/e 397 [M-]。

【0114】

40

説明 12

1, 1 - ジメチルエチル 7 - [({ 5 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 2 - ピリジニル } オキシ) メチル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (D 12)

6 - { [(3 - { [(1, 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル) メチル] オキシ } - 3 - ピリジンカルボン酸 (説明 12 に記載のように調製することができる) (340 mg, 0.85 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (6 m l) 中溶液を、1, 1 ' - (オキソメタンジイル) ピス - 1 H - イミダゾール (276 mg, 1.7 mmol) で処理し、混合物を、アルゴン下、室温で終夜攪拌した。メチルアミンのテトラヒドロフラン (0.85 m l, 1.7 mmol) 中 2 M 溶液を加え、室温で 2 時間、攪拌を続けた。混合物を減圧下で

50

蒸発させ、残渣を酢酸エチルに溶かした。この溶液を、0.5M 塩酸で洗浄し、有機部分を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、減圧下で蒸発させて、表題化合物を得た。MS (AP⁺) m/e 312 [M-BOC]⁺。

【0115】

説明 1 3

N-メチル-6-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)オキシ]-3-ピリジンカルボキサミド (D13)

トリフルオロ酢酸 (2.5m1) を、アルゴン下で0°Cに冷却した、1,1-ジメチルエチル7-[({5-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-ピリジニル}オキシ)メチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩（説明12に記載のように調製することができる）(319mg、0.78mmol)のジクロロメタン (5m1) 中溶液に滴加した。得られた混合物を放置して室温に温め、1時間攪拌した。混合物をメタノールで希釈し、メタノール、次いでメタノール中2Mアンモニアで溶出するBondelut SCXイオン交換カートリッジで精製した。塩基画分を混合し、蒸発させて、表題化合物を得た。MS (AP⁺) m/e 312 [M+H]⁺。

10

【0116】

説明 1 4

1,1-ジメチルエチル7-[({6-[(エチルオキシ)カルボニル]-3-ピリダジニル}オキシ)メチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩 (D14)

20

1,1-ジメチルエチル7-[({メチルスルホニル}オキシ)メチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩（説明5に記載のように調製することができる）(450mg、1.27mmol)、エチル6-ヒドロキシ-3-ピリダジンカルボン酸塩 (294mg、1.91mmol、Chem. Pharm. Bull. 42(2), 371-2, (1994))に記載の方法を使用して調製することができる）、および炭酸セシウム (828mg、2.54mmol) のジメチルホルムアミド (5m1) 中混合物を、アルゴン下、80°Cで2時間加熱した。混合物を放置して室温に冷却し、酢酸エチルおよび水に注いだ。水性層を分離し、酢酸エチル (x3) で抽出した。合わせた有機画分を、水 (x1) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を、ペンタン中酢酸エチルの20~50%勾配で溶出するHorizon（シリカカラムクロマトグラフィー）で精製して、白色固体としての表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/e 204 [M-BOC]⁺。

30

【0117】

説明 1 5

6-[(3-[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]オキシ]-3-ピリダジンカルボン酸 (D15)

水酸化ナトリウム (104mg、2.60mmol) の水 (2m1) 中溶液を、1,1-ジメチルエチル7-[({6-[(エチルオキシ)カルボニル]-3-ピリダジニル}オキシ)メチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩（説明14に記載のように調製することができる）(370mg、0.86mmol) のメタノール (6m1) 中溶液に加え、得られた混合物を、アルゴン下、90°Cで30分間攪拌した。混合物を放置冷却し蒸発させて、メタノールを除去した。残渣を2M塩酸を使用してpH1に酸性化し、酢酸エチル (x3) で抽出した。抽出物を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて、白色固体としての表題化合物を得た。MS (AP⁺) m/e 398 [M-]。

40

【0118】

説明 1 6

1,1-ジメチルエチル7-[({6-[(メチルアミノ)カルボニル]-3-ピリダ

50

ジニル} オキシ) メチル] - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (D 1 6)

6 - { [(3 - { [(1 , 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル} - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル) メチル] オキシ} - 3 - ピリダジンカルボン酸 (説明 1 5 に記載のように調製することができる) (330 mg, 0.83 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (6 ml) 中攪拌溶液を、1 , 1 ' - (オキソメタンジイル) ビス - 1 H - イミダゾール (269 mg, 1.66 mmol) で処理し、混合物をアルゴン下、室温で終夜攪拌した。過剰の、メチルアミンのテトラヒドロフラン中 2 M 溶液を加え、室温で 2 時間、攪拌を続けた。テトラヒドロフランを蒸発させて黄色の油を得、それを酢酸エチル (20 ml) に溶かした。この溶液を 0.5 M 塩酸 (10 ml) で洗浄し、有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させて、白色固体としての表題化合物を得た。MS (AP+) m/e 313 [M - BOC]⁺。

【0119】

説明 1 7

N - メチル - 6 - [(2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イルメチル) オキシ] - 3 - ピリダジンカルボキサミド (D 1 7)

1 , 1 - ジメチルエチル 7 - [({ 6 - [(メチルアミノ) カルボニル} - 3 - ピリダジニル} オキシ) メチル] - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (説明 1 6 に記載のように調製することができる) (327 mg, 0.79 mmol) を、乾燥ジクロロメタン (5 ml) に溶かし、氷浴で 0 °C に冷却した。トリフルオロ酢酸 (2.5 ml) を、アルゴン下で攪拌しながら滴加し、得られた混合物を放置して室温に温め、1 時間攪拌した。混合物をメタノールで希釈し、メタノール、次いでメタノール中 2 M アンモニアで溶出する SCX イオン交換カートリッジで精製した。塩基画分を混合し、蒸発させて、白色固体としての表題化合物を得た。MS (AP+) m/e 313 [M + H]⁺。

【0120】

説明 1 8

4 - [(3 - { [(1 , 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル} - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル) メチル] 安息香酸 (D 1 8)

1 , 1 - ジメチルエチル 7 - [(4 - シアノフェニル) メチル] - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (説明 1 に記載のように調製することができる) (333 mg, 0.92 mmol) を、エタノール (3 ml) に溶かし、10% 水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) で処理し、還流させながら 4 時間加熱した。反応混合物を、放置して室温に冷却し、減圧下で蒸発させた。残渣を水で希釈し、5 M 塩酸で酸性化し、酢酸エチル (x 3) で抽出した。酢酸エチル層を混合し、硫酸マグネシウムの下で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、表題生成物を得た。MS (AP+) m/e 282 [[M - COOBu^t] + H]⁺。

【0121】

説明 1 9

1 , 1 - ジメチルエチル 7 - { [4 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) フェニル] メチル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (D 1 9)

4 - [(3 - { [(1 , 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル} - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル) メチル] 安息香酸 (説明 1 8 に記載のように調製することができる) (279 mg, 0.73 mmol) を、テトラヒドロフラン (2.7 ml) に溶かし、N , N ' - カルボニルジイミダゾール (130 mg, 0.81 mmol) で処理し、還流させながら 2 時間加熱した。反応混合物を放置して室温に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をトルエン (3 ml) に溶かし、アセトアミドオキシム (162 mg) で処理し、得られた混合物を、還流させながら 18 時間加熱した。反応物を、放置して室温に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた残渣を、

10

20

30

40

50

酢酸エチル：ペンタン（1：4）で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題生成物を得た。MS (AP+) m/e 320 [[M - COOBu^t] + H]⁺。

【0122】

説明20

7 - { [4 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) フェニル] メチル } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン (D 2 0)

ジクロロメタン (2 m l) 中、1 , 1 - ジメチルエチル 7 - { [4 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) フェニル] メチル } - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩（説明19に記載のように調製することができる）(1 2 0 m g 、 0 . 2 9 m m o l) を、トリフルオロ酢酸 (2 m l) に加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をメタノールに溶かし、SCXイオン交換カートリッジ (V a r i a n ボンドエルート (b o n d - e l u t e) 、 5 g) に適用し、メタノールおよび2Mアンモニア / メタノールで洗浄した。合わせた塩基画分を減圧濃縮して、表題生成物を得た。MS (AP+) m/e 320 [M + H]⁺。

【0123】

説明21

1 , 1 - ジメチルエチル 7 - [(6 - シアノ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (D 2 1)

(3 - { [(1 , 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル) ボロン酸（国際公開 W O 2 0 0 4 0 5 6 3 6 9 号に記載の通常の方法を使用して調製することができる）(5 2 5 m g 、 1 . 8 0 m m o l) および 5 - (プロモメチル) - 2 - ピリジンカルボニトリル (J . M e d . C h e m . , 2 0 0 3 , 4 6 , 1 7 , 3 6 1 2 - 3 6 2 2 に記載の通常の方法を使用して調製することができる) (4 7 7 m g 、 1 . 6 4 m m o l) を、エタノールおよび 1 , 2 - ジメトキシエタンが 5 : 8 の混合物 (1 3 m l) に溶かし、1M炭酸ナトリウム水溶液 (4 . 1 m l 、 4 . 1 m m o l) およびテトラキス (トリフェニルホスфин) パラジウム (0) (9 5 m g 、 0 . 0 8 m m o l) で処理した。得られた混合物を、還流させながら終夜加熱した。反応物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトろ過した。ろ液を水で洗浄し、分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させた。得られた残渣を、酢酸エチル：ペンタン (1 : 4) で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題生成物を得た。MS (AP+) m/e 264 [[M - COOBu^t] + H]⁺。

【0124】

説明22

5 - [(3 - { [(1 , 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル) メチル] - 2 - ピリジンカルボン酸 (D 2 2)

1 , 1 - ジメチルエチル 7 - [(6 - シアノ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩（説明21に記載のように調製することができる）(2 3 5 m g 、 0 . 6 5 m m o l) をエタノール (2 m l) に溶かし、10%水酸化ナトリウム水溶液 (2 m l) で処理し、還流させながら7時間加熱した。反応混合物を、放置して室温に冷却し、減圧下で蒸発させた。残渣を水で希釈し、5M塩酸で酸性化し、酢酸エチル (× 2) で抽出した。酢酸エチル層を混合し、硫酸マグネシウムの下で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、表題生成物を得た。MS (AP+) m/e 381 [M - H]⁺。

【0125】

説明23

1 , 1 - ジメチルエチル 7 - { [6 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - ピリジニル] メチル } - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (D 2 3)

10

20

30

40

50

5 - [(3 - { [(1 , 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル) メチル] - 2 - ピリジンカルボン酸 (説明 22 に記載のように調製することができる) (176 mg, 0.46 mmol) を、ジクロロメタン (9.4 ml) に溶かし、N, N' - カルボニルジイミダゾール (149 mg, 0.92 mmol) で処理し、得られた混合物を、室温で 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をトルエン (3 ml) に再び溶かし、アセトアミドオキシム (51 mg, 0.69 mmol) で処理し、得られた混合物を、還流させながら 18 時間加熱した。反応物を、放置して室温に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた残渣を、酢酸エチル : ペンタン (1 : 4 ~ 1 : 1) で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題生成物を得た。MS (AP+) m/e 421 [M+H]⁺。

10

【 0126 】

説明 24

1 , 1 - ジメチルエチル 7 - (プロモメチル) - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (D 24)

1 , 1 - ジメチルエチル 7 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (説明 4 、方法 B に記載のように調製することができる) (5.38 g, 19.4 mmol) の乾燥ジクロロメタン (100 ml) 中溶液を、氷 / 水で冷却し、アルゴン下、トリフェニルホスフィン (7.6 g, 29.1 mmol) で処理した。N - プロモスクシンアミド (5.2 g, 29.1 mmol) を少しづつ加え、混合物を放置して室温に温め、3 時間攪拌した。溶媒を蒸発させることによって除去し、残渣 (黒色ゴム) を、9 - 1 のペンタン - 酢酸エチルで溶出する 75 + M biotage カートリッジで精製した。この生成物を含有する画分を混合し、蒸発させて、無色の油としての表題化合物を得た。MS (AP+) m/e 240 & 242 [M - COtBu]⁺。

20

【 0127 】

説明 25

1 , 1 - ジメチルエチル 7 - (シアノメチル) - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (D 25)

1 , 1 - ジメチルエチル 7 - (プロモメチル) - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (説明 24 に記載のように調製することができる) (770 mg, 2.26 mmol) のエタノール (3 ml) および水 (0.5 ml) の混合物中溶液に、シアノ化ナトリウム (111 mg, 2.26 mmol) を加え、反応物を 1 時間還流させた。反応混合物を冷却し、酢酸エチルおよび水の間で分配し、有機相を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて粗油とし、それを酢酸エチル / ペンタンの混合物で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーを使用して精製して、油としての表題生成物を 623 mg (96 %) を得た。 (MS (AP+) : m/z 231 で [M - Bu^t]⁺ (C 12H 14BrNO₂ は、m/z 231 で [M - Bu^t]⁺ を要する))

30

【 0128 】

説明 26

1 , 1 - ジメチルエチル 7 - [(5 - プロモ - 2 - ピリジニル) (シアノ) メチル] - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (D 26)

40

水素化ナトリウム (鉛油の 60 wt % 分散液、26 mg, 0.66 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 ml) 中氷冷懸濁液に、1 , 1 - ジメチルエチル 7 - (シアノメチル) - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (説明 25 に記載のように調製することができる) (180 mg, 0.629 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 ml) 中溶液を滴加し、25 分間攪拌した。次いで、反応物を 2 , 5 - ジプロモピリジン (223 mg, 0.943 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 ml) 中溶液で 20 分かけて滴加処理し、1 時間放置して室

50

温に温めた。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を酢酸エチルおよび水の間で分配した。水性部分を分離し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗残渣を、酢酸エチル/ペンタンの混合物で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーを使用して精製して、表題生成物77mg(28%)を得た。 m/z 342/344で($MS(AP^+)$) : $[M-Bu^t]^+$ ($C_{22}H_{24}BrN_3O_2$ は、 m/z 342/344で $[M-Bu^t]^+$ を要する)。

【0129】

説明27

(5-ブロモ-2-ピリジニル)(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)アセトニトリル(D27)

トリフルオロ酢酸(2ml)を、1,1-ジメチルエチル7-[(5-ブロモ-2-ピリジニル)(シアノ)メチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩(説明26に記載のように調製することができる)の生成物(235mg、0.53mmol)のジクロロメタン(3ml)中溶液に加え、反応物を室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、メタノールに続いてアンモニアのメタノール中2M溶液で溶出するVarian Mega Bondelut SCXカートリッジを使用して精製して、蒸発後に表題生成物167mg(92%)を得た。 m/z 342/344で $[M+H]^+$ ($C_{17}H_{16}BrN_3$ は、 m/z 342/344で $[M+H]^+$ を要する)。

【0130】

説明28

(5-ブロモ-2-ピリジニル)(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)アセトニトリル(D28)

シクロブタノン(51mg、0.73mmol)を、(5-ブロモ-2-ピリジニル)(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)アセトニトリル(説明27に記載のように調製することができる)(167mg、0.48mmol)の、ジクロロメタン/酢酸(99:1、v:v)混合物中溶液に加えた。反応物を室温で1時間攪拌し、次いでトリアセトキシホウ化水素ナトリウム(155mg、0.73mmol)で処理し、室温でさらに2時間攪拌した。反応物を、メタノール(2ml)で希釈し、メタノールに続いてアンモニアのメタノール中2M溶液で溶出するVarian Megabond Elut SCXカートリッジを使用して精製して、蒸発後に表題生成物182mg(94%)を得た。 m/z 396/398で $[M+H]^+$ ($C_{21}H_{22}BrN_3$ は、 m/z 396/398で $[M+H]^+$ を要する)。

【0131】

説明29

メチル5-(トリメチルスタンニル)-2-ピラジンカルボン酸塩(D29)

メチル5-クロロ-2-ピラジンカルボン酸塩(2.22g、12.90mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.75g、0.65mmol)、およびヨウ化テトラブチルアンモニウム(5.24g、14.19mmol)のトルエン中溶液に、トルエン中ヘキサメチルジチジン(4.65g、14.19mmol)を加え、それによってトルエンの総容量を60mlにした。得られた混合物を、アルゴン下で還流させながら30分間加熱し、それに続いて放置して室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を、1:9の酢酸エチル:ペンタンに続いて1:4の酢酸エチル:ペンタンで溶出するFLASH75カラムで精製して、表題生成物を得た。 $MS(AP^+)$ m/e 302 $[M+2H]^+$ 。

【0132】

説明30

1,1-ジメチルエチル7-({5-[(メチルオキシ)カルボニル]-2-ピラジニル}メチル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩(D30)

10

20

30

40

50

【0133】

方法 A

1, 1 -ジメチルエチル7 - (プロモメチル) - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (0.94 g, 2.78 mmol) (説明 24 に記載のように調製することができる) およびビス (トリフェニルホスフィン) 塩化パラジウム (II) (98 mg, 0.14 mmol) のジオキサン中溶液に、ジオキサン中メチル5 - (トリメチルスタンニル) - 2 - ピラジンカルボン酸塩 (1.0 g, 3.33 mmol, 説明 29 に記載のように調製することができる) を加え、それによってジオキサンの総容量を 15 mL にした。得られた混合物を、アルゴン下、還流させながら 1.5 時間加熱し、放置して室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を、酢酸エチル : ペンタン (1 : 1) で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題生成物を得た。MS (AP+) m/e 398 [M + H]⁺。

10

【0134】

方法 B

1, 1 -ジメチルエチル7 - (プロモメチル) - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (300 mg, 0.88 mmol) (説明 24 に記載のように調製することができる)、ビス (トリフェニルホスフィン) 塩化パラジウム (II) (31 mg, 0.04 mmol)、およびメチル5 - (トリメチルスタンニル) - 2 - ピラジンカルボン酸塩 (318 mg, 1.06 mmol, 説明 29 に記載のように調製することができる) を、一緒にジオキサン (5 mL) に加えた。得られた混合物を、アルゴン下、還流させながら 2 時間加熱し、放置して室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を、酢酸エチル : ペンタン (1 : 1) で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題生成物を得た。MS (AP+) m/e 398 [M + H]⁺。

20

【0135】

説明 31

5 - [(3 - { [(1, 1 -ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル) メチル] - 2 - ピラジンカルボン酸 (D31)

【0136】

方法 A

1, 1 -ジメチルエチル7 - ({ 5 - [(メチルオキシ) カルボニル] - 2 - ピラジニル } メチル) - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (説明 30、方法 A に記載のように調製することができる) (846 mg, 2.13 mmol) を、エタノール (10 mL) に溶かし、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3.2 mL, 6.39 mmol) で処理し、得られた混合物を、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水で希釈し、2 M 塩酸溶液で酸性化し、酢酸エチル (×2) で抽出した。酢酸エチル層を混合し、乾燥させ、蒸発させて、表題生成物を得た。MS (AP+) m/e 284 [[M - COOBu^t] + H]⁺。

30

【0137】

方法 B

1, 1 -ジメチルエチル7 - ({ 5 - [(メチルオキシ) カルボニル] - 2 - ピラジニル } メチル) - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (説明 30、方法 B に記載のように調製することができる) (231 mg, 0.58 mmol) を、エタノール (4 mL) に溶かし、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.87 mL, 1.75 mmol) で処理し、得られた混合物を 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水で希釈し、2 M 塩酸溶液で酸性化し、酢酸エチル (×2) で抽出した。酢酸エチル層を混合し、乾燥させ、蒸発させて、表題生成物を得た。MS (ES-) m/e 382 [M - H]⁻。

40

【0138】

説明 32

50

1, 1 - ジメチルエチル 7 - { [5 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - ピラジニル] メチル } - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (D 3 2)

5 - [(3 - { [(1, 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル) メチル] - 2 - ピラジンカルボン酸 (説明 3 1 に記載のように調製することができる) (100 mg, 0.26 mmol) をジクロロメタン (2.5 ml) に溶かし、N, N' - カルボニルジイミダゾール (85 mg, 0.52 mmol) で処理し、得られた混合物を、室温で 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をトルエン (3 ml) に再び溶かし、アセトアミドオキシム (58 mg, 0.78 mmol) で処理し、得られた混合物を還流させながら 36 時間加熱した。反応物を、放置して室温に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた残渣を、酢酸エチル : ペンタン (1 : 1) で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題生成物を得た。MS (AP+) m/e 322 [[M - COOBu^t] + H]⁺。

【 0139 】

説明 3 3

6 - (トリブチルスタンニル) - 3 - ピリジンカルボニトリル (D 3 3)

ヘキサブチルジスタンナン (hexabutyldistannane) (3.98 ml, 7.94 mmol) のテトラヒドロフラン (40 ml) 中溶液に、アルゴン下 0 で、n - ブチルリチウムのヘキサン (3.18 ml, 7.94 mmol) 中 2.5 M 溶液を加えた。得られた混合物を、0 で 15 分間攪拌した後、6 - クロロ - 3 - ピリジンカルボニトリル (1.00 g, 7.22 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 中溶液を加えた。反応混合物を、終夜放置してゆっくりと室温に温めた。反応混合物を蒸発させ、残渣を、40+M biotage カートリッジを使用し、酢酸エチルおよびヘキサンの勾配 (0 ~ 10 %) で溶出するクロマトグラフィーで精製して、表題生成物を得た。MS (ES+) m/e 393, 394, 395 [M + H]⁺。

【 0140 】

説明 3 4

1, 1 - ジメチルエチル 7 - [(5 - シアノ - 2 - ピリジニル) メチル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (D 3 4)

6 - (トリブチルスタンニル) - 3 - ピリジンカルボニトリル (説明 3 3 に記載のように調製することができる) (173 mg, 0.44 mmol) 、 1, 1 - ジメチルエチル 7 - (ブロモメチル) - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (説明 2 4 に記載のように調製することができる) (100 mg, 0.29 mmol) 、 およびビス (トリフェニルホスフィン) 塩化パラジウム (II) (11.0 mg, 0.015 mmol) のジオキサン (4 ml) 中混合物を、還流温度で終夜加熱した。反応混合物を蒸発させ、酢酸エチルおよびペンタンの勾配 (10 ~ 30 %) で溶出する 25+M biotage カートリッジで精製して、表題生成物を得た。MS (ES+) m/e 308 [M - tBu]⁺。

【 0141 】

説明 3 5

6 - (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イルメチル) - 3 - ピリジンカルボニトリル (D 3 5)

1, 1 - ジメチルエチル 7 - [(5 - シアノ - 2 - ピリジニル) メチル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (説明 3 4 に記載のように調製することができる) (92.0 mg, 0.25 mmol) をジクロロメタン (2 ml) に溶かし、0°C に冷却した。トリフルオロ酢酸 2 ml を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。次いで、反応混合物を SCX カートリッジ (V a r i a n ボンドエル - ト、 2 g) に適用し、メタノールに続いて 2 M アンモニア / メタノールで溶出した。塩基画分を混合し、蒸発させ、さらにメタノール / ジクロロメタン中アンモニアの勾配 (2 ~ 6 %) で溶出する 25+5 B i o t a g e カートリッジで精製して、表題化合物を得た

10

20

30

40

50

。MS (ES+) m/e 264 [M+H]⁺。

【0142】

説明36

6 - [(3 - { [(1, 1 -ジメチルエチル)オキシ]カルボニル} - 2, 3, 4, 5 -テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル] - 3 - ピリジンカルボン酸 (D36)

1, 1 -ジメチルエチル 7 - [(5 -シアノ-2 -ピリジニル)メチル] - 1, 2, 4, 5 -テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3 -カルボン酸塩 (説明34に記載のように調製することができる) (840mg, 2.31mmol) のエタノール (15ml) 中溶液を、10%水酸化ナトリウム水溶液 (15ml) で処理した。得られた混合物を、還流温度で3時間加熱し、次いで蒸発乾固させた。残渣を水 (20ml) に再び溶かし、塩酸で酸性化し、酢酸エチル (2 × 40ml) 中に抽出した。合わせた抽出物を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて、表題化合物を産出した。MS (ES+) m/e 327 [M-tBu]⁺。

【0143】

説明37

1, 1 -ジメチルエチル 7 - ({ 5 - [(メチルアミノ)カルボニル] - 2 - ピリジニル} メチル) - 1, 2, 4, 5 -テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3 -カルボン酸塩 (D37)

6 - [(3 - { [(1, 1 -ジメチルエチル)オキシ]カルボニル} - 2, 3, 4, 5 -テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル] - 3 - ピリジンカルボン酸 (説明36に記載のように調製することができる) (100mg, 0.26mmol) 、ポリマー結合したジシクロヘキシルカルボジイミド樹脂 (248mg, 0.52mmol, 2.1mmol/g) 、および1 -ヒドロキシベンゾトリアゾール (70.0mg, 0.52mmol) 、ならびにジメチルホルムアミド (2ml) の混合物を、室温で1時間攪拌した。次いで、メチルアミン (40%水溶液、45.0μl, 0.52mmol) を加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をろ過し、溶媒を減圧下で除去した。生成物を、メタノール/ジクロロメタン中2Mアンモニアの勾配 (2~6%) で溶出するシリカでのクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を得た。MS (ES+) m/e 340 [M-tBu]⁺。

【0144】

説明38~39 (D38~39)

中間体D38~39を、説明D37に記載したものと類似の方法を使用して、6 - [(3 - { [(1, 1 -ジメチルエチル)オキシ]カルボニル} - 2, 3, 4, 5 -テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル] - 3 - ピリジンカルボン酸 (説明36に記載のように調製することができる) および適切なアミンから調製することができる (表参照)。

【0145】

10

20

30

【表1】

説明	アミン	LC/MS (M-tBu ⁺)
1,1-ジメチルエチル 7-{[5-(1-ピロリジニルカルボニル)-2-ピリジニル]メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (D38)	ピロリジン	380
1,1-ジメチルエチル 7-{[5-(アミノカルボニル)-2-ピリジニル]メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (D39)	アンモニア (35% 水溶液)	326

10

【0146】

説明40

1,1-ジメチルエチル 7-{[5-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-ピリジニル]メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩 (D40)

6-[(3-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-3-ピリジンカルボン酸 (150mg, 0.39mmol) (説明36に記載のように調製することができる)を、テトラヒドロフラン (1.5ml) に溶かし、N,N'-カルボニルジイミダゾール (70mg, 0.43mmol) で処理し、還流させながら4時間加熱した。反応混合物を、放置して室温に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をトルエン (3ml) に溶かし、アセトアミドオキシム (87mg) で処理し、得られた混合物を還流させながら54時間加熱した。反応物を放置して室温に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた残渣を、酢酸エチル:ペンタン (1:4) で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題生成物を得た。MS (AP+) m/e 365 [M-Bu^t]⁺。

20

【0147】

説明41

30

1,1-ジメチルエチル 7-({4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル}メチル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩 (D41)

4-[(3-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]安息香酸 (説明18に記載のように調製することができる) (216mg, 0.57mmol) を、テトラヒドロフラン (3ml) に溶かし、N,N'-カルボニルジイミダゾール (101mg, 0.62mmol) で処理し、還流させながら2時間加熱した。反応混合物を、放置して室温に冷却し、18時間攪拌し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を、ジクロロメタン (3ml) に溶かし、THF (0.29ml, 0.58mmol) 中2Mジメチルアミンで処理し、得られた混合物を、4時間攪拌した。反応混合物を、直接シリカカラムに適用し、生成物を、酢酸エチル:ペンタン (1:1) で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題生成物を得た。MS (AP+) m/e 309 [M-COOBu^t]⁺。

40

【0148】

説明42~43 (D42~43)

以下の中間体を、説明41に記載したものと類似の方法を使用して、4-[(3-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]安息香酸 (説明18に記載のように調製する) および対応するアミンから調製することができる。

【0149】

50

【表2】

説明	アミン	質量スペクトル
1,1-ジメチルエチル 7-{{4-(1-ピペリジニルカルボニル)フェニル}メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (D42)	ピペリジン	MS (AP+) m/e 349 [[M-COOBu]+H] ⁺
1,1-ジメチルエチル 7-{{4-(4-モルホリニルカルボニル)フェニル}メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (D43)	モルホリン	MS (AP+) m/e 351 [[M-COOBu]+H] ⁺

10

【0150】

説明44

1,1-ジメチルエチル 7-{{5-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-ピラジニル}メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩 (D44)

5-[(3-{{(1,1-ジメチルエチル)オキシ}カルボニル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-2-ピラジンカルボン酸 (説明31、方法Bに記載のように調製することができる) (119mg、0.31mmol) を、ジクロロメタン (5ml) に溶かし、N,N'-カルボニルジイミダゾール (100mg、0.62mmol) で処理し、アルゴン下、室温で18時間攪拌した。反応混合物を、THF (0.62ml、1.24mmol) 中2Mメチルアミンで処理し、得られた混合物を、アルゴン下、室温で2時間攪拌した。反応混合物を、直接カラムに適用し、生成物を酢酸エチル:ペンタン (1:1) で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題生成物を得た。MS (AP+) m/e 397 [M+H]⁺。

20

【0151】

説明45~46 (D45~46)

以下の中間体を、説明44に記載したものと類似の方法を使用して、5-[(3-{{(1,1-ジメチルエチル)オキシ}カルボニル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-2-ピラジンカルボン酸 (説明31に記載のように調製することができる) および対応するアミンから調製することができる。

30

【0152】

【表3】

説明	アミン	質量スペクトル
1,1-ジメチルエチル 7-{{5-(1-ピロリジニルカルボニル)-2-ピラジニル}メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (D45)	ピロリジン	MS (AP+) m/e 437 [M+H] ⁺
1,1-ジメチルエチル 7-{{5-[(1-メチルエチル)アミノ]カルボニル}-2-ピラジニル}メチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (D46)	イソプロピルアミン	MS (AP+) m/e 425 [M+H] ⁺

40

【0153】

説明47

1,1-ジメチルエチル 7-{{5-[(エチルアミノ)カルボニル]-2-ピラジニル}メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩 (D47)

【0154】

工程1

50

5-[[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-2-ピラジンカルボン酸(説明31、方法Aに記載のように調製することができる)(400mg、1.04mmol)を、ジクロロメタン(10ml)に溶かし、N,N'-カルボニルジイミダゾール(338mg、2.08mmol)で処置し、室温で18時間搅拌した。

【0155】

工程2

ジクロロメタン3mlに溶かした、説明47、工程1の生成物の4分の1(0.2mmol)を、塩酸エチルアミン(65mg、0.80mmol)およびトリエチルアミン(0.11ml、0.80mmol)で処理し、得られた混合物を室温で2時間搅拌した。反応混合物を、直接カラムに適用し、生成物を酢酸エチル:ペンタン(1:1)で溶出することによって精製して、表題生成物を得た。MS(AP+)⁺ m/e 411 [M+H]⁺。

【0156】

説明48~50(D48~50)

以下の中間体を、説明47に記載したものと類似の方法を使用して、5-[[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-2-ピラジンカルボン酸(説明31に記載のように調製することができる)および対応するアミンから調製することができる。

【0157】

【表4】

説明	アミン	質量スペクトル
1,1-ジメチルエチル 7-[(5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-ピラジニル)メチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (D48)	ジメチルアミン 塩酸塩	MS (AP+) ⁺ m/e 311 [[M-COOBu ^l]+H] ⁺
1,1-ジメチルエチル 7-[(5-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]カルボニル)-2-ピラジニル)メチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (D49)	2,2,2-トリフルオロエチルアミン 塩酸塩	MS (AP+) ⁺ m/e 365 [[M-COOBu ^l]+H] ⁺
1,1-ジメチルエチル 7-[(5-[(シアノメチル)アミノ]カルボニル)-2-ピラジニル)メチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (D50)	アミノアセトニトリル重硫酸塩	MS (AP+) ⁺ m/e 322 [[M-COOBu ^l]+H] ⁺

【0158】

説明51

1,1-ジメチルエチル 7-[(5-(アミノカルボニル)-2-ピラジニル)メチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩 (D51)

5-[[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-2-ピラジンカルボン酸(説明31に記載のように調製することができる)(84mg、0.22mmol)を、ジクロロメタン(4.5ml)に溶かし、N,N'-カルボニルジイミダゾール(71mg、0.44mmol)で処理し、室温で18時間搅拌した。反応混合物を、0.88アンモニア溶液(0.05ml、0.88mmol)で処理し、得られた混合物を2時間搅拌した。反応混合物を、直接シリカカラムに適用し、生成物を酢酸エチル:ペンタン(1:1)で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題生成物を得た。MS(

10

20

30

40

50

A P +) m / e 2 8 1 [[M - C O O B u ^t] + H] ⁺ 。

【 0 1 5 9 】

説明 5 2 ~ 5 3 (D 5 2 ~ 5 3)

以下の中間体を、説明 5 1 に記載したものと類似の方法を使用して、5 - [(3 - { [(1 , 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル) メチル] - 2 - ピリジンカルボン酸 (説明 2 2 に記載のように調製することができる) および対応するアミンから調製することができる。

【 0 1 6 0 】

【 表 5 】

説明	アミン	質量スペクトル
1,1-ジメチルエチル 7-{{6-[(メチルアミノ)カルボニル]-3-ピリジニル}メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (D52)	メチルアミン*	MS (AP+) m/e 296 [[M-COOBu ^t]+H] ⁺
1,1-ジメチルエチル 7-{{6-(アミノカルボニル)-3-ピリジニル}メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (D53)	アンモニア	MS (AP+) m/e 282 [[M-COOBu ^t]+H] ⁺

* 使用したアミンは、T H F 中 2 M メチルアミンであった。

【 0 1 6 1 】

説明 5 4

1 , 1 - ジメチルエチル 7 - [(4 - プロモフェニル) メチル] - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (D 5 4)

(3 - { [(1 , 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル) ボロン酸 (国際公開 W O 2 0 0 4 0 5 6 3 6 9 号に記載の方法によって調製することができる) (2 0 0 m g 、 0 . 6 9 m m o 1) および 4 - プロモベンジル臭化物 (1 8 1 m g 、 0 . 7 2 m m o 1) を、エタノールおよびトルエンが 2 : 3 の混合物 (5 m l) に溶かし、 1 M 炭酸ナトリウム水溶液 (0 . 8 3 m l 、 0 . 8 3 m m o 1) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (2 4 m g 、 0 . 0 2 1 m m o 1) で処理した。得られた混合物を、アルゴン下、室温で 1 時間攪拌し、アルゴン下で還流させながら 4 時間加熱した。反応物を、室温に冷却し、室温で終夜静置した。反応物を、酢酸エチルで希釈し、セライトろ過した。ろ液を水で洗浄し、分離し、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、酢酸エチル : ペンタン (1 : 9) で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題生成物を得た。 M S (A P +) m / e 3 1 7 [[M - C O O B u ^t] + H] ⁺ 。

【 0 1 6 2 】

説明 5 5

1 , 1 - ジメチルエチル 7 - { [4 - (2 - オキソ - 1 - ピロリジンイル) フェニル] メチル } - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (D 5 5)

1 , 1 - ジメチルエチル 7 - [(4 - プロモフェニル) メチル] - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (説明 5 4 に記載のように調製することができる) (1 7 4 m g 、 0 . 4 2 m m o 1) 、 2 - ピロリジノン (0 . 0 6 m l 、 0 . 8 4 m m o 1) 、 炭酸カリウム (2 0 9 m g 、 1 . 5 1 m m o 1) 、 ヨウ化銅 (I) (2 4 m g 、 0 . 1 3 m m o 1) 、 およびジメチル - 1 , 2 - エタンジアミン (0 . 0 1 m l 、 0 . 1 3 m m o 1) を、一緒に乾燥ジオキサン (4 m l) に加え、得られた混合物を、アルゴン下で還流させながら 1 8 時間加熱した。反応混合物を、放置して室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチル (× 2) で抽出した。酢酸エチル層を分離し、混合し、硫酸マグネシウムの下で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。得られた残渣を、酢酸エチル

10

20

30

40

50

：ペンタン（1：1）で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題生成物を得た。MS（AP+）m/e 321 [[M - COOBu^t] + H]⁺。

【0163】

説明56

1 - (5 - メチル - 2 - ピリジニル) - 2 - ピロリジノン (D 56)

表題化合物を、説明55に記載したものと類似の方法を使用して、2 - プロモ - 5 - メチルピリジンおよび2 - ピロリジノンから調製した。MS（AP+）m/e 177 [M + H]⁺。

【0164】

説明57

10

1 - [5 - (プロモメチル) - 2 - ピリジニル] - 2 - ピロリジノン (D 57)

1 - (5 - メチル - 2 - ピリジニル) - 2 - ピロリジノン（説明56に記載のように調製することができる）（0.85g、4.82mmol）の四塩化炭素（10ml）中溶液に、N - プロモスクシンイミド（0.86g、4.83mmol）および2,2' - アゾビス（2 - メチルピロピオニトリル）（48mg、0.29mmol）を加えた。得られた混合物を、還流させながら3時間加熱し、放置して室温に冷却し、ろ過した。固体を破棄し、ろ液を、減圧下で蒸発させた。得られた残渣を、酢酸エチル：ジクロロメタン（1：9）で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題生成物を得た。MS（AP+）m/e 257 [M + 2H]⁺。

【0165】

20

説明58

1, 1 - ジメチルエチル7 - { [6 - (2 - オキソ - 1 - ピロリジニル) - 3 - ピリジニル] メチル} - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (D 58)

表題化合物を、説明22に記載したものと類似の方法を使用して、(3 - { [(1, 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル} - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル) ボロン酸（国際公開WO 2004056369号に記載の方法によって調製することができる）および1 - [5 - (プロモメチル) - 2 - ピリジニル] - 2 - ピロリジノン（説明57に記載のように調製することができる）から調製した。

MS（AP+）m/e 422 [M + H]⁺。

30

【0166】

説明59

1, 1 - ジメチルエチル7 - (2 - ピラジニルメチル) - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (D 59)

1, 1 - ジメチルエチル7 - (プロモメチル) - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩（100mg、0.29mmol）（説明24に記載のように調製することができる）、2 - トリブチルスタンニルピラジン（161mg、0.44mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（17mg、0.015mmol）、および塩化リチウム（37mg、0.87mmol）のトルエン（3ml）中混合物を、アルゴン下、還流させながら3時間加熱した。反応混合物を、放置して室温に冷却し、セライトろ過し、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を、酢酸エチル：ペンタン（1：4～1：1）で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題生成物を得た。MS（AP+）m/e 240 [[M - COOBu^t] + H]⁺。

40

【0167】

説明60

1, 1 - ジメチルエチル7 - [(5 - アミノ - 2 - ピラジニル) メチル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (D 60)

1, 1 - ジメチルエチル7 - (プロモメチル) - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩（346mg、1.02mmol）（説明24

50

に記載のように調製することができる)、5-(トリメチルスタンニル)-2-ピラジンアミン(Chemistry: A European Journal, 2000, 6, 22, 4132-4139に記載の方法によって調製することができる)(394mg、1.53mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)塩化パラジウム(II)(36mg、0.05mmol)のジオキサン(7ml)中混合物を、アルゴン下、還流させながら2時間加熱した。反応混合物を放置して室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を、酢酸エチル:ペンタン(1:1~4:1)で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題生成物を得た。MS(AP+)m/e 355 [M+H]⁺。

【0168】

説明61

10

1,1-ジメチルエチル7-[{5-[4-(ブロモブタノイル)アミノ]-2-ピラジニル}メチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩(D61)

1,1-ジメチルエチル7-[{5-アミノ-2-ピラジニル}メチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩(説明60に記載のように調製することができる)(150mg、0.42mmol)をジクロロメタン(4ml)に溶かし、ピリジン(0.04ml、0.46mmol)で処理し、アルゴン下で0℃に冷却した。塩化4-ブロモブチリル(0.05ml、0.46mmol)のジクロロメタン(2ml)中溶液を滴加し、得られた混合物を0℃で10分間攪拌した。反応混合物を、放置して室温に温め、18時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。ジクロロメタン層を分離し、硫酸マグネシウムの下で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。得られた残渣を、酢酸エチル:ペンタン(1:1)で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題生成物を得た。MS(AP+)m/e 448 [M-Bu^t]⁺。

20

【0169】

説明62

1,1-ジメチルエチル7-[{5-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-2-ピラジニル}メチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩(D62)

30

1,1-ジメチルエチル7-[{5-[4-(ブロモブタノイル)アミノ]-2-ピラジニル}メチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩(説明61に記載のように調製することができる)(106mg、0.21mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3ml)に溶かし、氷浴で冷却し、水素化ナトリウム(鉱油中60%、9mg、0.23mmol)で処理した。得られた混合物を10分間攪拌し、次いで放置して室温に温め、2.5時間攪拌した。反応物を氷浴で冷却し、水(5ml)で処理し、放置して室温に温め、酢酸エチル(×3)で抽出した。酢酸エチル層を混合し、硫酸マグネシウムの下で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。得られた残渣を、酢酸エチル:ペンタン(1:1)で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題生成物を得た。MS(AP+)m/e 323 [M-COOBu^t]⁺。

40

【0170】

説明63

40

1,1-ジメチルエチル7-[{5-(アセチルアミノ)-2-ピラジニル}メチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩(D63)

表題化合物を、説明61に記載したものと類似の方法を使用して、1,1-ジメチルエチル7-[{5-アミノ-2-ピラジニル}メチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩(説明60に記載のように調製することができる)および塩化アセチルから調製することができる。MS(AP+)m/e 395 [M-H]⁺。

50

【0171】

説明 6 4

N - メチル - 5 - (2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イルメチル) - 2 - ピラジンカルボキサミド (D 6 4)

1 , 1 - ジメチルエチル 7 - ({ 5 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 2 - ピラジニル } メチル) - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (説明 4 4 に記載のように調製することができる) (8 4 m g , 0 . 2 1 m m o l) をジクロロメタン (1 . 5 m l) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (1 . 5 m l) で処理し、得られた混合物を 3 0 分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をメタノールに溶かし、 S C X カラムに適用し、メタノールおよび 2 M アンモニア / メタノールで溶出した。塩基画分を混合し、蒸発させて、表題生成物を得た。 M S (A P +) m / e 2 9 7 [M + H] + 10

。

【 0 1 7 2 】

説明 6 5

N - エチル - 5 - (2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イルメチル) - 2 - ピラジンカルボキサミド (D 6 5)

1 , 1 - ジメチルエチル 7 - ({ 5 - [(エチルアミノ) カルボニル] - 2 - ピラジニル } メチル) - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (説明 4 7 に記載のように調製することができる) (5 6 m g , 0 . 1 4 m m o l) のジクロロメタン (1 m l) 中溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 m l) を加え、得られた混合物を 3 0 分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をメタノールに溶かし、 S C X イオン交換カートリッジに適用し、メタノールおよび 2 M アンモニア / メタノールで溶出した。塩基画分を混合し、蒸発させて、表題生成物を得た。 M S (A P +) m / e 3 1 1 [M + H] + 20

【 0 1 7 3 】

説明 6 6 ~ 8 5 (D 6 6 ~ 8 5)

以下の中間体を、説明 2 0 に記載したものと類似の方法を使用して、対応するベンズアゼピン出発材料から調製することができる。

【 0 1 7 4 】

【表6-1】

説明	ベンズアゼピン出発物質	質量スペクトル
5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-2-ピリジンカルボニトリル (D66)	1,1-ジメチルエチル 7-[(6-シアノ-3-ピリジニル)メチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (説明21に記載のように調製できる)	MS (AP+) m/e 264 [M+H] ⁺
7-{[6-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ピリジニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (D67)	1,1-ジメチルエチル 7-{[6-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ピリジニル]メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (説明23に記載のように調製できる)	MS (AP+) m/e 321 [M+H] ⁺
7-{[5-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-ピラジニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (D68)	1,1-ジメチルエチル 7-{[5-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-ピラジニル]メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (説明32に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 322 [M+H] ⁺
7-{[5-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-ピリジニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (D69)	1,1-ジメチルエチル 7-{[5-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-ピリジニル]メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (説明40に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 321 [M+H] ⁺
N,N-ジメチル-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)ベンズアミド (D70)	1,1-ジメチルエチル 7-{4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル}メチル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (説明41に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 309 [M+H] ⁺

10

20

30

【表 6 - 2】

7-{[4-(1-ピペリジニルカルボニル)フェニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (D71)	1, 1-ジメチルエチル 7-{[4-(1-ピペリジニルカルボニル)フェニル]メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (説明42に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 349 [M+H] +
7-{[4-(4-モルホリニルカルボニル)フェニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (D72)	1, 1-ジメチルエチル 7-{[4-(4-モルホリニルカルボニル)フェニル]メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (説明43に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 351 [M+H] +
7-{[5-(1-ピロリジニルカルボニル)-2-ピラジニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (D73)	1, 1-ジメチルエチル 7-{[5-(1-ピロリジニルカルボニル)-2-ピラジニル]メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (説明45に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 337 [M+H] +
N-(1-メチルエチル)-5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-2-ピラジンカルボキサミド (D74)	1, 1-ジメチルエチル 7-[5-[(1-メチルエチル)アミノ]カルボニル]-2-ピラジニルメチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (説明46に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 325 [M+H] +
N,N-ジメチル-5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-2-ピラジンカルボキサミド (D75)	1, 1-ジメチルエチル 7-(5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-ピラジニル)メチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (説明48に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 311 [M+H] +

10

20

30

【表 6 - 3】

5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-ピラジンカルボキサミド (D76)	1,1-ジメチルエチル 7-[5-{[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]カルボニル}-2-ピラジニル]メチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (説明49に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 365 [M+H] ⁺
N-(シアノメチル)-5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-2-ピラジンカルボキサミド (D77)	1,1-ジメチルエチル 7-[5-{[(シアノメチル)アミノ]カルボニル}-2-ピラジニル]メチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (説明50に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 322 [M+H] ⁺
5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-2-ピラジンカルボキサミド (D78)	1,1-ジメチルエチル 7-[5-{[(アミノカルボニル)-2-ピラジニル]メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (説明51に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 283 [M+H] ⁺
N-メチル-5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-2-ピリジンカルボキサミド (D79)	1,1-ジメチルエチル 7-[6-{[(メチルアミノ)カルボニル]-3-ピリジニル}メチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (説明52に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 296 [M+H] ⁺

【表6-4】

5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-2-ピリジンカルボキサミド (D80)	1,1-ジメチルエチル 7-[6-(アミノカルボニル)-3-ピリジニル]メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (説明53に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 282 [M+H] ⁺	10
1-[4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)フェニル]-2-ピロリジノン (D81)	1,1-ジメチルエチル 7-[4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)フェニル]メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (説明55に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 321 [M+H] ⁺	
1-[5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-2-ピリジニル]-2-ピロリジノン (D82)	1,1-ジメチルエチル 7-[6-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-3-ピリジニル]メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (説明58に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 322 [M+H] ⁺	
7-(2-ピラジニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (D83)	1,1-ジメチルエチル 7-(2-ピラジニルメチル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (説明59に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 240 [M+H] ⁺	20
1-[5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-2-ピラジニル]-2-ピロリジノン (D84)	1,1-ジメチルエチル 7-[5-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-2-ピラジニル]メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (説明62に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 323 [M+H] ⁺	
N-[5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-2-ピラジニル]アセトアミド (D85)	1,1-ジメチルエチル 7-[5-(アセチルアミノ)-2-ピラジニル]メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (説明63に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 297 [M+H] ⁺	30

【0175】

説明86

1,1-ジメチルエチル 7-[(6-プロモ-3-ピリジニル)メチル] - 1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩 (D86)

表題化合物を、説明21に記載したものと類似の方法を使用して、(3- { [(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル} - 2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ボロン酸 (国際公開WO2004056369号に記載の方法を使用して調製することができる)および2-プロモ-5-(プロモメチル)ピリジン (国際公開WO2005016876号に記載の方法を使用して調製することができる)から調製した。MS (AP+) m/e 318 [[M - COOBu^t] + H] ⁺。

【0176】

説明87

7-[(6-プロモ-3-ピリジニル)メチル] - 2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (D87)

表題化合物を、説明19に記載したものと類似の方法を使用して、1,1-ジメチルエチル 7-[(6-プロモ-3-ピリジニル)メチル] - 1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩 (説明86に記載のように調製することができる)

できる)から調製した。MS (AP+) m/e 319 [M+2H]⁺。

【0177】

説明 88

N-メチル-6-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-3-ピリジンカルボキサミド (D88)

トリフルオロ酢酸 (3ml) を、1,1-ジメチルエチル7-[{5-[メチルアミノ]カルボニル}-2-ピリジニル]メチル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩 (説明37に記載のように調製することができる) (109mg, 0.28mmol) のジクロロメタン (5ml) 中溶液に、アルゴン下、0 で加えた。混合物を、15分間攪拌し、次いで SCX カートリッジ (Variabond エルート、10g) に適用し、メタノールに続いて 2M アンモニア / メタノール混合物で洗浄した。塩基画分を混合し、蒸発させて、表題化合物を得た。MS (ES+) m/e 296 [M+H]⁺。

【0178】

説明 89~90

中間体 89~90を、説明88に記載したものと類似の方法を使用して、適切なアミド (D38~39) から調製することができる (表参照)。

【0179】

【表7】

説明	アミド	LC/MS (M+H ⁺)
7-[{5-(1-ピロリジニルカルボニル)-2-ピリジニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (D89)	1,1-ジメチルエチル 7-[{5-(1-ピロリジニルカルボニル)-2-ピリジニル]メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (説明38に記載のように調製できる)	336
6-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-3-ピリジンカルボキサミド (D90)	1,1-ジメチルエチル 7-[{5-(アミノカルボニル)-2-ピリジニル]メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (説明39に記載のように調製できる)	282

【0180】

説明 91

1,1-ジメチルエチル7-[{4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)フェニル}メチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩 (D91)

4-[4-(ブロモメチル)フェニル]-1,2,3-チアジアゾール (180mg, 0.70mmol) のジメトキシエタン (2ml) 中溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (41.0mg, 0.04mmol)、(3-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ボロン酸 (国際公開WO 2004056369号に記載の方法を使用して調製することができる) (306mg, 1.05mmol) のジメトキシエタン / エタノール (1:1, 2ml) 中溶液、2M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.9ml, 1.75mmol) を、順次加えた。得られた混合物を、アルゴン下、還流温度で 24 時間加熱した。酢酸エチル (10ml) および水 (10ml) で希釈し、セライトろ過し、酢酸エチルで洗浄した。酢酸エチル層を、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。生成物を、酢酸エチルおよびペンタン (0~60%) 混合物

10

20

30

40

50

で溶出するシリカでのクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を得た。MS (ES+) m/e 322 [M - BOC]⁺。

【0181】

説明 92 ~ 94

説明 92 ~ 94 のものを、説明 91 に記載したものと類似の方法を使用して、(3 - {[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル} - 2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ボロン酸（国際公開WO 2004056369号に記載の方法を使用して調製することができる）および適切な臭化ベンジルから調製することができる（表参照）。

【0182】

【表 8】

説明	ベンジルブロミド	LC/MS (M-BOC ⁺)
1,1-ジメチルエチル 7-{[4-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (D92)	3-[4-(ブロモメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(2H)-オン	322
1,1-ジメチルエチル 7-{[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (D93)	1-[4-(ブロモメチル)フェニル]-1H-ピラゾール	304
1,1-ジメチルエチル 7-{[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (D94)	1-[4-(ブロモメチル)フェニル]-1H-1,2,4-トリアゾール	305

【0183】

説明 95

7 - { [4 - (1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - イル) フェニル] メチル } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1H - 3 - ベンズアゼピン (D 95)

トリフルオロ酢酸 (2.5 ml) を、1,1-ジメチルエチル 7 - { [4 - (1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - イル) フェニル] メチル } - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩（説明 91 に記載のように調製することができる） (220 mg, 0.52 mmol) のジクロロメタン (2.5 ml) 中溶液に、アルゴン下 0°で加えた。混合物を 30 分間攪拌し、次いで SCX カートリッジ (Varian ボンドエルート、5 g) に適用し、メタノールに続いて 2 M アンモニア / メタノール混合物で洗浄した。塩基画分を混合し、蒸発させて、表題化合物を得た。MS (ES+) m/e 322 [M + H]⁺。

【0184】

説明 96 ~ 98

説明 96 ~ 98 のものを、説明 95 に記載したものと類似の方法を使用して、適切な BOC - ベンズアゼピン (D92 ~ D94) およびトリフルオロ酢酸から調製することができる（表参照）。

【0185】

10

20

30

40

【表9】

説明	BOC-ベンズアゼピン	LC/MS (M+H ⁺)
3-[4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(2H)-オン (D96)	1,1-ジメチルエチル 7-{{4-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル}メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (説明92に記載のよう調製できる)	322
7-{{4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル}メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (D97)	1,1-ジメチルエチル 7-{{4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル}メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (説明93に記載のよう調製できる)	304
7-{{4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル}メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (D98)	1,1-ジメチルエチル 7-{{4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル}メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (説明94に記載のよう調製できる)	305

10

20

30

40

50

【0186】

説明99

1,1-ジメチルエチル 7-({5-[(エチルオキシ)カルボニル]-1H-イミダゾール-1-イル}メチル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩 (D99)

エチル1H-イミダゾール-4-カルボン酸塩 (0.113g、0.81mmol、Compound-B10c) から入手できる) のジメチルホルムアミド (3ml) 中溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中60%分散液、0.032g、0.81mmol) を加えた。反応物を室温で20分間攪拌して、次いでジメチルホルムアミド (2ml) 中1,1-ジメチルエチル 7-(プロモメチル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩 (説明24に記載のよう調製することができる) (0.250g、0.735mmol) を加えた。次いで反応物を、50°Cで20分間加熱した後、室温に冷却し、水で急冷し、ブラインで希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。次いで、エーテル抽出物を乾燥させ、ろ過し、減圧下で還元し、得られた粗反応混合物を、酢酸エチル/ペンタン (4:1) 混合物で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題生成物 0.062g (21%)を得た。m/z 400 で (MS (ES+)) : [M+H]⁺。

【0187】

説明100

1,1-ジメチルエチル 7-({4-[(エチルオキシ)カルボニル]-1H-イミダゾール-1-イル}メチル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩 (D100)

表題化合物 0.120g (40%)を、酢酸エチル/ペンタン (4:1) 混合物で溶出するカラムクロマトグラフィーを使用して、説明99のものを調製するのに使用した反応物から分離することができる。m/z 400 で (MS (ES+)) : [M+H]⁺。

【0188】

説明101

1-[(3-{{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル}メチル)-1H-イミダゾール

- 5 - カルボン酸 (D 1 0 1)

メタノール中、1,1-ジメチルエチル7-[{5-[エチルオキシ]カルボニル]-1H-イミダゾール-1-イル}メチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩(説明99に記載のように調製することができる)(0.06g、0.15mmol)を、2M水酸化ナトリウム水溶液(2m1)で処理し、次いで室温で3時間攪拌した。反応物を酢酸で酸性化し、酢酸エチル中に抽出し、乾燥させ、減圧下で還元して、表題化合物0.05gを提供した。¹H NMR(DMSO, d6) 7.90(1H, s)、7.45(1H, s)、7.08(1H, d)、6.99(1H, s)、6.91(1H, d)、5.50(2H, s)、3.41(m, 4H)、2.77(4H, m)、1.39(s, 9H)。

10

【0189】

説明102

1,1-ジメチルエチル7-[{5-[メチルアミノ]カルボニル]-1H-イミダゾール-1-イル}メチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩(D102)

表題化合物を、説明37に記載したものと類似の方法を使用して、1-[{3-[{1,1-ジメチルエチル}オキシ]カルボニル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]メチル]-1H-イミダゾール-5-カルボン酸(説明101に記載のように調製することができる)およびメチルアミンから調製した。m/z 385でMS(ES+): [M+H]⁺。

20

【0190】

説明103

N-メチル-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(D103)

表題化合物を、説明35に記載したものと類似の方法を使用して、1,1-ジメチルエチル7-[{5-[メチルアミノ]カルボニル]-1H-イミダゾール-1-イル}メチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩(説明102に記載のように調製することができる)から調製した。m/z 285でMS(ES+): [M+H]⁺。

30

【0191】

説明104

1-[{3-[{1,1-ジメチルエチル}オキシ]カルボニル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(D104)

表題化合物を、説明101に記載したものと類似の方法を使用して、1,1-ジメチルエチル7-[{4-[エチルオキシ]カルボニル]-1H-イミダゾール-1-イル}メチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩(説明100に記載のように調製することができる)から調製することができる。m/z 372でMS(ES+): [M+H]⁺。

40

【0192】

説明105

1,1-ジメチルエチル7-[{4-[メチルアミノ]カルボニル]-1H-イミダゾール-1-イル}メチル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸塩(D105)

表題化合物を、説明16に記載したものと類似の方法を使用して、1-[{3-[{1,1-ジメチルエチル}オキシ]カルボニル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(説明104に記載のように調製することができる)およびメチルアミンから調製した。m/z 385でMS(ES+): [M+H]⁺。

50

【0193】

説明 106

N - メチル - 1 - (2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド (D 106)

表題化合物を、説明 35 に記載したものと類似の方法を使用して、1 , 1 - ジメチルエチル 7 - ({ 4 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル } メチル) - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸塩 (説明 105 に記載のように調製することができる) から調製した。m / z 285 で MS (E S +) : [M + H] + 。

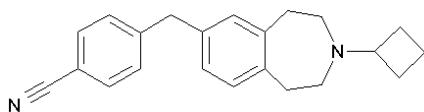
[実施例 1]

【 0194 】

4 - [(3 - シクロブチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル) メチル] ベンゾニトリル (E 1)

【 0195 】

【 化 9 】



4 - (2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イルメチル) ベンゾニトリル (説明 2 に記載のように調製することができる) (99 mg, 0 . 34 mmol) のジクロロメタン : 酢酸 (99 : 1) 混合物中溶液に、シクロブタノン (36 mg, 0 . 51 mmol) を加え、反応物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応物をトリアセトキシホウ化水素ナトリウム (109 mg, 0 . 51 mmol) で処理し、室温でさらに 3 時間攪拌した。メタノール (1 ml) を加え、反応物を 15 分間攪拌した。次いで反応混合物を、SCX イオン交換カートリッジ (Varian ボンドエルート、5 g) に適用し、メタノール、次いで水、次いでアンモニアのメタノール中 2 M 溶液で洗浄した。合わせた塩基画分を減圧濃縮し、表題生成物を得た。MS (AP +) m / e 317 [M + H] + 。

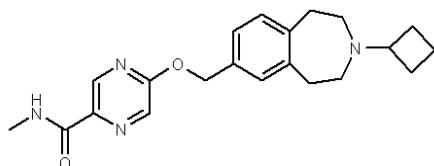
[実施例 2]

【 0196 】

5 - { [(3 - シクロブチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル) メチル] オキシ } - N - メチル - 2 - ピラジンカルボキサミド (E 2)

【 0197 】

【 化 10 】



トリアセトキシホウ化水素ナトリウム (68 mg, 0 . 32 mmol) を、N - メチル - 5 - [(2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イルメチル) オキシ] - 2 - ピラジンカルボキサミド (説明 9 に記載のように調製することができる) (50 mg, 0 . 16 mmol) 、シクロブタノン (30 μl, 0 . 32 mmol) 、およびジクロロメタン (5 ml) 中氷酢酸の攪拌混合物に加え、混合物を室温で 3 日間攪拌した。混合物をメタノールで希釈し、メタノール、次いでメタノール中 2 M アンモニアで溶出する SCX イオン交換カートリッジで精製した。生成物を含有する画分を混合し、蒸発させ、残渣をメタノール中 2 M アンモニア溶液 : ジクロロメタン (3 : 97) 混合物で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題生成物を得た (42 mg, 64 %) 。MS (AP +) m / e 367 [M + H] + 。

[実施例 3]

10

20

30

40

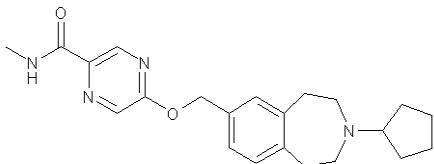
50

【0198】

5 - { [(3 - シクロヘキサメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル) メチル] オキシ } - N - メチル - 2 - ピラジンカルボキサミド (E 3)

【0199】

【化11】



10

実施例 3 (E 3) を、実施例 2 と類似のやり方で、シクロブタノンをシクロヘキサノンで置換して、N - メチル - 5 - [(2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イルメチル) オキシ] - 2 - ピラジンカルボキサミド (説明 9 に記載のように調製することができる) から調製した (34 mg 、 56 %) 。 MS (A P +) m / e 381 [M + H] + 。

【実施例 4 】

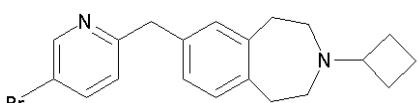
【0200】

7 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) メチル] - 3 - シクロブチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン (E 4)

20

【0201】

【化12】



(5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) (3 - シクロブチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル) アセトニトリル (説明 28 に記載のように調製することができる) (180 mg 、 0.45 mmol) を、 48 % 臭化水素水溶液中で 4 時間還流させた。次いで冷却した反応混合物を、攪拌した炭酸カリウム水溶液 (45 wt %) (9 ml) に加えた。 pH を、 12.5 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えることによって 14 に調節して、酢酸エチルで抽出し、水、次いでブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、表題生成物 25 mg を得た (15 %) 。 m / z 371 / 373 で [M + H] + (C 20 H 23 Br N 2 は、 m / z 3371 / 373 で [M + H] + を要する) 。

30

【実施例 5 】

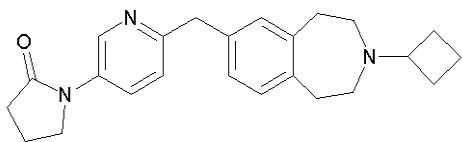
【0202】

1 - { 6 - [(3 - シクロブチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル) メチル] - 3 - ピリジニル } - 2 - ピロリジノン (E 5)

40

【0203】

【化13】



7 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) メチル] - 3 - シクロブチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン (実施例 4 に記載のように調製することができる) (25 mg 、 0.067 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (2 ml) 中溶液に、順次、 2 - ピロリジノン (12 mg 、 0.135 mmol) 、炭酸カリウム (33 mg 、 0.242 mmol) 、 N , N ' - デミチルエチレンジアミン (9 mg 、 0.0067 mmol) 、およびヨウ化銅 I (2 mg 、 0.0067 mmol) を加え、反応物を還流温度

50

で4時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を酢酸エチルおよび水の間で分配した。有機相を分離し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて粗残渣とし、それをメタノール/ジクロロメタン中2Mアンモニアの混合物で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーを使用して精製して、表題生成物10mgを得た(40%)。m/z 376で(MS(ES+)):[M+H]⁺(C₂₄H₂₉BrN₃Oは、m/z 376で[M+H]⁺を要する)。

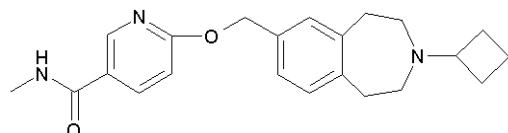
【実施例6】

【0204】

6-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]オキシ-N-メチル-3-ピリジンカルボキサミド(E6) 10

【0205】

【化14】



シクロブチルケトン(30μl、0.44mmol)および冰酢酸(0.5ml)を、N-メチル-6-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)オキシ]-3-ピリジンカルボキサミド(説明13に記載のように調製することができる)(70mg、0.22mmol)のジクロロメタン(5ml)中攪拌溶液に加え、アルゴン下で0°Cに冷却した。30分間後、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム(93mg、0.44mmol)を加え、混合物を、室温に温めながら3時間攪拌した。混合物をメタノールで希釈し、メタノール、次いでメタノール中2Mアンモニアで溶出するBondelut SCXイオン交換カートリッジで精製した。塩基画分を混合し、蒸発させた。残渣を、95-5のジクロロメタン-メタノール中2Mアンモニアで溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を得た。MS(AP+)m/e 366 [M+H]⁺。 20

【実施例7~8】

【0206】

(E7~8)

【0207】

実施例7および8(E7およびE8)を、実施例6を調製するのに使用したものと類似の方法を使用して、N-メチル-6-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)オキシ]-3-ピリジンカルボキサミド(説明13に記載のように調製することができる)および適切なカルボニル化合物から調製することができる。

【0208】

【表10】

実施例	カルボニル化合物	MS(AP+)
6-[(3-シクロペンチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]オキシ-N-メチル-3-ピリジンカルボキサミド(E7)	シクロペンタノン	m/e 380 [M+H] ⁺ .
N-メチル-6-[(3-(2-メチルプロピル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]オキシ-3-ピリジンカルボキサミド(E8)	2-メチルプロパナール	m/e 368 [M+H] ⁺ .

【実施例9】

【0209】

6-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼ

10

20

30

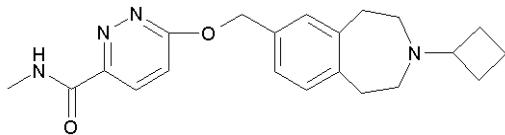
40

50

ピン - 7 - イル) メチル] オキシ} - N - メチル - 3 - ピリダジンカルボキサミド (E 9)

【 0 2 1 0 】

【 化 1 5 】



N - メチル - 6 - { (2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イルメチル) オキシ } - 3 - ピリダジンカルボキサミド (説明 17 に記載のように調製することができる) (70 m g 、 0 . 22 m m o l) を、乾燥ジクロロメタン (5 m l) に溶かし、氷浴で 0 °C に冷却した。次いでこれをシクロブタノン (30 μ l 、 0 . 44 m m o l) 、氷酢酸 (0 . 5 m l) で処理し、アルゴン下で 30 分間攪拌した。トリアセトキシホウ化水素ナトリウム (93 m g 、 0 . 44 m m o l) を少しづつ加え、混合物をアルゴン下、室温で 3 時間攪拌した。混合物をメタノールで希釈し、メタノール、次いでメタノール中 2 M アンモニアで溶出する S C X イオン交換カートリッジで精製した。塩基画分を混合し、蒸発させた。残渣を、ジクロロメタン中 2 M アンモニア / メタノール 5 % で溶出するフラッシュシリカで精製した。溶媒を蒸発させて、白色固体としての表題化合物を得た。MS (AP+) m / e 367 [M + H] + 。

【 実施例 1 0 ~ 1 1 】

【 0 2 1 1 】

(E 1 0 ~ 1 1)

【 0 2 1 2 】

実施例 10 および 11 (E 10 および E 11) を、実施例 9 を調製するのに使用したものと類似の方法によって、6 - { [(3 - シクロブチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル) メチル] オキシ } - N - メチル - 3 - ピリダジンカルボキサミド (説明 17 に記載のように調製することができる) および適切なカルボニル化合物から調製することができる。

【 0 2 1 3 】

【 表 1 1 】

実施例	カルボニル化合物	MS (AP+)
6-[(3-シクロペンチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]オキシ} - N - メチル - 3 - ピリダジンカルボキサミド (E10)	シクロペンタノン	m/e 381 [M + H] + .
N - メチル - 6 - { [(3 - (2 - メチルプロピル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル) メチル] オキシ } - 3 - ピリダジンカルボキサミド (E11)	2 - メチルプロパナール	m/e 369 [M + H] + .

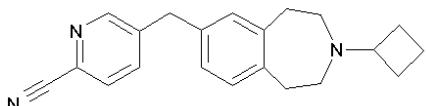
【 実施例 1 2 】

【 0 2 1 4 】

5 - { (3 - シクロブチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル) メチル } - 2 - ピリジンカルボニトリル (E 12)

【 0 2 1 5 】

【 化 1 6 】



5 - (2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イルメチル)

10

20

30

40

50

- 2 - ピリジンカルボニトリル（説明 6 6 に記載のように調製することができる）（244 mg、0.93 mmol）のジクロロメタン（5 ml）中溶液に、シクロブタノン（0.14 ml、1.86 mmol）および酢酸（2滴）を加え、得られた混合物を、20分間攪拌した。反応物をトリアセトキシホウ化水素ナトリウム（394 mg、1.86 mmol）で処理し、さらに18時間攪拌した。反応混合物をメタノールで希釈し、SCXイオン交換カートリッジに適用し、メタノールおよび2Mアンモニア/メタノールで溶出した。合わせた塩基画分を減圧下で蒸発させて、表題生成物を得た。MS (AP+) m/e 318 [M+H]⁺。

[実施例 13～34]

10

【0216】

(E13～34)

【0217】

以下の実施例は、実施例 12 に記載したものと類似の方法を使用して、対応するアミンおよびシクロブタノンから調製することができる。

【0218】

【表 12-1】

実施例	アミン	質量スペクトル
3-シクロブチル-7-{[4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (E13)	7-{[4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (説明20に記載のように調製できる)	MS (AP+) m/e 374 [M+H] ⁺
3-シクロブチル-7-{[6-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ピリジニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (E14)	7-{[6-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ピリジニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (説明67に記載のように調製できる)	MS (AP+) m/e 375 [M+H] ⁺
3-シクロブチル-7-{[5-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-ピラジニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (E15)	7-{[5-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-ピラジニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (説明68に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 376 [M+H] ⁺
3-シクロブチル-7-{[5-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-ピリジニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (E16)	7-{[5-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-ピリジニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (説明69に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 375 [M+H] ⁺
4-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-N,N-ジメチルベンズアミド (E17)	N,N-ジメチル-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル)ベンズアミド (説明70に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 363 [M+H] ⁺

20

30

40

【表 12 - 2】

3-シクロブチル-7-{[4-(1-ピペリジニルカルボニル)フェニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (E18)	7-{[4-(1-ピペリジニルカルボニル)フェニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (説明71に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 403 [M+H]+
3-シクロブチル-7-{[4-(4-モルホリニルカルボニル)フェニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (E19)	7-{[4-(4-モルホリニルカルボニル)フェニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (説明72に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 405 [M+H]+
3-シクロブチル-7-{[5-(1-ピロリジニルカルボニル)-2-ピラジニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (説明73に記載のように調製できる) (E20)	7-{[5-(1-ピロリジニルカルボニル)-2-ピラジニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (説明73に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 391 [M+H]+
5-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-N-(1-メチルエチル)-2-ピラジンカルボキサミド (E21)	N-(1-メチルエチル)-5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-2-ピラジンカルボキサミド (説明74に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 379 [M+H]+
5-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-N,N-ジメチル-2-ピラジンカルボキサミド (E22)	N,N-ジメチル-5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-2-ピラジンカルボキサミド (説明75に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 365 [M+H]+

10

20

30

【表 1 2 - 3】

5-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-ピラジンカルボキサミド (E23)	5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-ピラジンカルボキサミド (説明76に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 419 [M+H] ⁺
N-(シアノメチル)-5-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-2-ピラジンカルボキサミド (E24)	N-(シアノメチル)-5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-2-ピラジンカルボキサミド (説明77に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 376 [M+H] ⁺
5-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-2-ピラジンカルボキサミド (E25)	5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-2-ピラジンカルボキサミド (説明78に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 337 [M+H] ⁺
5-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-N-メチル-2-ピリジンカルボキサミド (E26)	N-メチル-5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-2-ピリジンカルボキサミド (説明79に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 350 [M+H] ⁺
5-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-2-ピリジンカルボキサミド (E27)	5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-2-ピリジンカルボキサミド (説明80に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 336 [M+H] ⁺

10

20

30

【表12-4】

1-[4-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]フェニル}-2-ピロリジノン (E28)	1-[4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)フェニル]-2-ピロリジノン (説明81に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 375 [M+H] ⁺
1-[5-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-2-ピリジニル]-2-ピロリジノン (E29)	1-[5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-2-ピリジニル]-2-ピロリジノン (説明82に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 376 [M+H] ⁺
3-シクロブチル-7-(2-ピラジニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (E30)	7-(2-ピラジニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (説明83に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 294 [M+H] ⁺
1-[5-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-2-ピラジニル]-2-ピロリジノン (E31)	1-[5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-2-ピラジニル]-2-ピロリジノン (説明84に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 377 [M+H] ⁺
N-[5-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-2-ピラジニル]アセトアミド (E32)	N-[5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-2-ピラジニル]アセトアミド (説明85に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 351 [M+H] ⁺

10

20

30

40

50

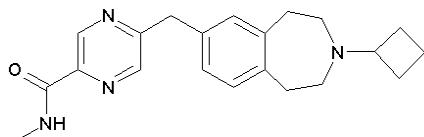
【実施例33】

【0219】

5-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル] - N - メチル - 2 - ピラジンカルボキサミド (E33)

【0220】

【化17】



【0221】

方法A

N - メチル - 5 - (2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル) - 2 - ピラジンカルボキサミド (説明64に記載のように調製することができる) (60mg、0.20mmol) を、ジクロロメタン (3ml) に溶かし、シクロブタノン (0.03ml、0.40mmol)、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム (85mg、0.40mmol)、および酢酸 (1滴) で処理した。反応混合物を、アルゴン下、室温で2時間攪拌した。反応混合物を、メタノールで希釈し、SCXイオン交換カラムに適用し、メタノールおよび2Mアンモニア / メタノールで溶出した。塩基画分を混合し、減圧下で蒸発させて、表題生成物を得た。MS (AP+) m/e 351 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃) 9.30 (1H, s)、8.35 (1H, s)、7.70 (1H, s)、7.06 - 6.99 (3H, m)、4.18 (2H, s)、3.

0.4 - 3.02 (3H, d)、2.90 - 2.83 (4H, m)、2.79 - 2.75 (1H, m)、2.49 - 2.38 (4H, m)、2.10 - 2.03 (2H, m)、1.93 - 1.88 (2H, m)、1.71 - 1.57 (2H, m)。

【0222】

方法B

N-メチル-5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-2-ピラジンカルボキサミド(説明64に記載のように調製することができる)(30mg、0.10mmol)を、ジクロロメタン(2ml)に溶かし、シクロブタノン(0.02ml、0.20mmol)および酢酸(1滴)で処理し、得られた混合物を、20分間攪拌した。反応物を、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム(42mg、0.20mmol)で処理し、さらに18時間攪拌した。反応混合物を、メタノールで希釈し、SCXカラムに適用し、メタノールおよび2Mアンモニア/メタノールで溶出した。塩基画分を混合し、減圧下で蒸発させて、表題生成物を得た。MS(AP+)m/e 351 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃) 9.30 (1H, s)、8.35 (1H, s)、7.70 (1H, s)、7.06 - 6.99 (3H, m)、4.18 (2H, s)、3.04 - 3.02 (3H, d)、2.90 - 2.83 (4H, m)、2.79 - 2.75 (1H, m)、2.49 - 2.38 (4H, m)、2.10 - 2.03 (2H, m)、1.93 - 1.88 (2H, m)、1.71 - 1.57 (2H, m)。

【0223】

方法C

N-メチル-5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-2-ピラジンカルボキサミド(説明64に記載のように調製することができる)(36mg、0.12mmol)を、ジクロロメタン(2ml)に溶かし、シクロブタノン(0.018ml、0.24mmol)および酢酸(1滴)で処理し、得られた混合物を、室温で攪拌した。反応物をトリアセトキシホウ化水素ナトリウム(51mg、0.24mmol)で処理し、1.5時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をメタノールに溶かし、SCXカラムに適用し、メタノールおよび2Mアンモニア/メタノールで溶出した。画分を含有する生成物を減圧下で蒸発させて、表題生成物を得た。MS(AP+)m/e 351 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃) 9.30 (1H, s)、8.35 (1H, s)、7.70 (1H, s)、7.06 - 6.99 (3H, m)、4.18 (2H, s)、3.04 - 3.02 (3H, d)、2.90 - 2.83 (4H, m)、2.79 - 2.75 (1H, m)、2.49 - 2.38 (4H, m)、2.10 - 2.03 (2H, m)、1.93 - 1.88 (2H, m)、1.71 - 1.57 (2H, m)。

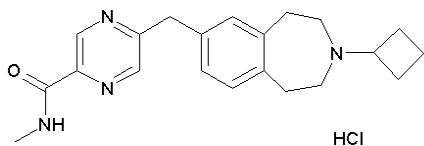
[実施例33A]

【0224】

5-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-N-メチル-2-ピラジンカルボキサミド塩酸塩(E33A)

【0225】

【化18】



5-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-N-メチル-2-ピラジンカルボキサミド(実施例33、方法Aに記載のように調製することができる)を、メタノールに溶かし、ジエチルエーテル中1M HClの1当量で処理した。次いで混合物を減圧下で蒸発させて、表題生成物を得た。¹H NMR (DMSO) 10.65 - 10.60 (1H, m)、9.06 (1H, s)、8.81 - 8.80 (1H, d)、8.71 (1H, s)、7.15 (3H, s)、4.19 (2H, s)、3.64 - 3.41 (1H, m)、3.50 - 3.40 (2H, s)。

10

20

30

40

50

, m)、3.31 - 3.22 (2H, m)、2.96 - 2.91 (2H, m)、2.82 - 2.81 (3H, d)、2.78 - 2.67 (2H, m)、2.40 - 2.30 (2H, m)、2.20 - 2.14 (2H, m)、1.77 - 1.60 (2H, m)。

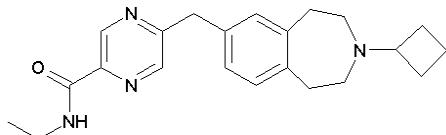
【実施例34】

【0226】

5-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-イル)メチル]-N-エチル-2-ピラジンカルボキサミド (E34)

【0227】

【化19】



N-エチル-5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-イルメチル)-2-ピラジンカルボキサミド (説明65に記載のように調製することができる) (37mg、0.12mmol) のジクロロメタン (3ml) 中溶液に、シクロブタノン (0.02ml、0.24mmol)、酢酸 (1滴)、およびトリアセトキシホウ化水素ナトリウム (51mg、0.24mmol) を加えた。得られた混合物を、1時間攪拌した。反応混合物を、メタノールで希釈し、SCXイオン交換カートリッジに適用し、メタノールおよび2Mアンモニア/メタノールで溶出した。塩基画分を混合し、蒸発させて、表題生成物を得た。MS (AP+) m/e 365 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃) 9.30 (1H, s)、8.35 (1H, s)、7.69 (1H, s)、7.05 - 6.99 (3H, m)、4.18 (2H, s)、3.55 - 3.47 (2H, s)、2.90 - 2.83 (4H, m)、2.78 - 2.74 (1H, m)、2.48 - 2.38 (4H, m)、2.09 - 2.03 (2H, m)、1.92 - 1.87 (2H, m)、1.71 - 1.57 (2H, m)、1.27 - 1.24 (3H, t)。

【実施例35～37】

【0228】

(E35～37)

【0229】

以下の実施例を、実施例12に記載したものと類似の方法を使用して、対応するアミンおよびシクロペンタノンから調製することができる。

【0230】

10

20

30

【表13】

実施例	アミン	質量スペクトル
5-[3-シクロペンチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-N-メチル-2-ピラジンカルボキサミド (E35)	N-メチル-5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-2-ピラジンカルボキサミド (説明64に記載のように調製できる)	MS (AP+) m/e 365 [M+H] ⁺
1-[4-(3-シクロペンチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]フェニル}-2-ピロリジノン (E36)	1-[4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)フェニル]-2-ピロリジノン (説明81に記載のように調製できる)	MS (AP+) m/e 389 [M+H] ⁺
1-[5-(3-シクロペンチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-2-ピリジニル}-2-ピロリジノン (E37)	1-[5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-2-ピリジニル]-2-ピロリジノン (説明82に記載のように調製できる)	MS (AP+), m/e 390 [M+H] ⁺

10

20

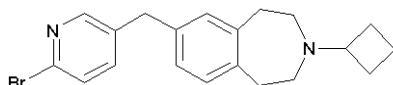
[実施例38]

【0231】

7-[(6-ブロモ-3-ピリジニル)メチル]-3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (E38)

【0232】

【化20】



7-[(6-ブロモ-3-ピリジニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (説明87に記載のように調製することができる) (177 mg、0.56 mmol) のジクロロメタン (4 ml) 中溶液に、シクロブタノン (0.08 ml、1.12 mmol) および酢酸 (2滴) を加え、得られた混合物を、室温で20分間攪拌した。反応物を、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム (237 mg、1.12 mmol) で処理し、室温でさらに18時間攪拌した。反応混合物をメタノールで希釈し、SCXイオン交換カートリッジ (Varianボンドエルート、10 g) に適用し、メタノールおよび2Mアンモニア/メタノールで洗浄した。合わせた塩基画分を減圧濃縮して、表題生成物を得た。MS (AP+) m/e 373 [M+2H]⁺。

30

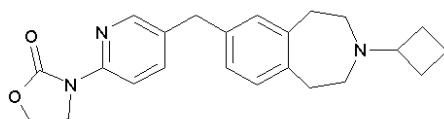
[実施例39]

【0233】

3-[5-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-2-ピリジニル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン (E39)

【0234】

【化21】



7-[(6-ブロモ-3-ピリジニル)メチル]-3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (実施例38に記載のように調製することができる)

40

50

できる) (98 mg、0.26 mmol)、オキサゾリジノン(45 mg、0.52 mmol)、炭酸カリウム(130 mg、0.94 mmol)、ヨウ化銅(I)(15 mg、0.08 mmol)、およびN,N'-ジメチル-1,2-エタンジアミン(0.01 ml、0.10 mmol)を、一緒に乾燥ジオキサン(3 ml)に加え、得られた混合物を、マイクロ波反応器中140°で40分間加熱した。反応混合物をメタノールで希釈し、SCXイオン交換カートリッジ(Varianボンドエルート、5 g)に適用し、メタノールおよび2 Mアンモニア/メタノールで洗浄した。合わせた塩基画分を減圧濃縮し、得られた残渣を、メタノール中2 Mアンモニア:ジクロロメタン(1:19)で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題生成物を得た。MS(AP+)m/e 378 [M+H]⁺。

10

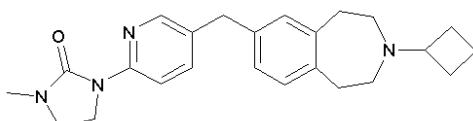
【実施例40】

【0235】

1-[5-[3-(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-2-ピリジニル]-3-メチル-2-イミダゾリジノン(E40)

【0236】

【化22】



20

表題化合物を、実施例39に記載したものと類似の方法を使用して、7-[6-ブロモ-3-ピリジニル]メチル]-3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン(実施例38に記載のように調製することができる)および1-メチル-2-イミダゾリジノンから調製することができる。MS(AP+)m/e 391 [M+H]⁺。

【実施例41】

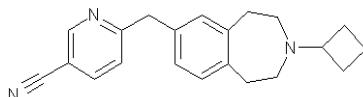
【0237】

6-[3-(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-3-ピリジンカルボニトリル(E41)

30

【0238】

【化23】



シクロブタノン(0.02 ml、0.27 mmol)を、冰酢酸(1滴)を含有する、6-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-3-ピリジンカルボニトリル(説明35に記載のように調製することができる)(48.0 mg、0.18 mmol)のジクロロメタン(2 ml)中溶液に加えた。混合物を、室温で~10分間攪拌し、次いでトリアセトキシホウ化水素ナトリウム(57.0 mg、0.27 mmol)を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を、SCXカートリッジ(Varianボンドエルート、2 g)に適用し、メタノールに続いて2 Mアンモニア/メタノール混合物で溶出した。塩基画分を混合し、蒸発させて、表題化合物を得た。MS(ES+)m/e 318 [M+H]⁺。

40

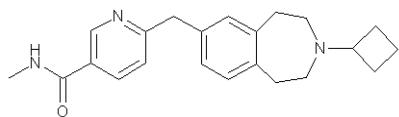
【実施例42】

【0239】

6-[3-(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-N-メチル-3-ピリジンカルボキサミド(E42)

【0240】

【化24】



シクロブタノン（35.0 μl、0.47 mmol）を、冰酢酸（4滴）を含有する、N-メチル-6-（2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル）-3-ピリジンカルボキサミド（説明88に記載のように調製することができる）（90.0mg、0.31mmol）のジクロロメタン（4ml）中溶液に加えた。混合物を室温で15分間攪拌し、次いでトリアセトキシホウ化水素ナトリウム（99.0mg、0.47mmol）を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。さらなるシクロブタノンの一部分（35μl、0.47mmol）およびトリアセトキシホウ化水素ナトリウムの一部分（99.0mg、0.47mmol）を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をSCXカートリッジ（Varianボンドエルート、2g）に適用し、メタノールに続いて2Mアンモニア/メタノール混合物で洗浄した。塩基画分を混合し、蒸発させた。生成物を、メタノール/ジクロロメタン中2Mアンモニアの勾配（0～10%）で溶出するシリカでのクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を得た。MS（ES⁺）m/e 350 [M+H]⁺。

【実施例43～44】

【0241】

(E43～44)

【0242】

実施例43～44を、実施例42に記載したものと類似の方法を使用して、適切なアミド（D89～D90）およびシクロブタノンから調製することができる（表参照）。

【0243】

【表14】

実施例	アミド	LC/MS (M+H ⁺)
3-シクロブチル-7-[(5-(1-ピロリジニルカルボニル)-2-ピロリジニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン（E43）	7-[(5-(1-ピロリジニルカルボニル)-2-ピロリジニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン（説明89に記載のように調製できる）	390
6-[3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]メチル-3-ピリジンカルボキサミド（E44）	6-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-3-ピリジンカルボキサミド（説明90に記載のように調製できる）	336

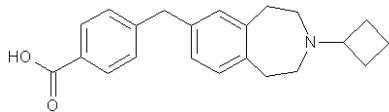
【実施例45】

【0244】

4-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]安息香酸（E45）

【0245】

【化25】



4-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]ベンゾニトリル（実施例1に記載のように調製することができる）

10

20

30

40

50

) (360mg、1.14mmol) のギ酸(3ml) 中溶液を、濃塩酸(3ml) で処理し、還流温度で24時間加熱した。反応混合物を放置冷却し、蒸発乾固し、トルエンを使用して共沸させて、表題化合物を産出した。MS (ES+) m/e 336 [M+H]⁺。

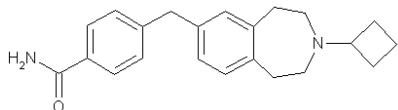
[実施例46]

【0246】

4-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]ベンズアミド (E46)

【0247】

【化26】



4-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]安息香酸(実施例45に記載のように調製することができる)(54.0mg、0.16mmol)、ポリマー結合したジシクロヘキシルカルボジイミド樹脂(152mg、0.32mmol、2.1mmol/g)、および1-ヒドロキシベンゾトリニアゾール(43.0mg、0.32mmol)、ならびにジメチルホルムアミド(2ml)の混合物を、室温で1時間攪拌した。次いで、0.880アンモニア(8.00mg、0.48mmol)を加え、得られた混合物を、室温で18時間攪拌した。ポリマー結合したジシクロヘキシルカルボジイミド樹脂のさらなる一部分(152mg、0.32mmol、2.1mmol/g)、1-ヒドロキシベンゾトリニアゾールの一部分(43.0mg、0.32mmol)、および0.880アンモニアの一部分(8.00mg、0.48mmol)を加え、反応混合物を24時間攪拌した。混合物をSCXカートリッジ(Varianボンドエルート、5g)に適用し、メタノールに続いて2Mアンモニア/メタノール混合物で洗浄した。塩基画分を混合し、蒸発させた。生成物を、メタノール/ジクロロメタン中2Mアンモニア混合物(0~10%)で溶出するシリカでのクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を得た。MS (ES+) m/e 335 [M+H]⁺。

。

[実施例47~51]

【0248】

実施例47~51を、実施例46に記載したものと類似の方法を使用して、4-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]安息香酸(実施例45に記載のように調製することができる)および適切なアミンから調製することができる(表参照)。

【0249】

10

20

30

【表15】

実施例	アミン	LC/MS (M+H ⁺)
4-[3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-N-メチルベンズアミド (E47)	メチルアミン	349
4-[3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-N-エチルベンズアミド (E48)	エチルアミン	363
3-シクロブチル-7-{[4-(1-ピロリジニルカルボニル)フェニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (E49)	ピロリジン	389
4-[3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド (E50)	テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン	419
4-[3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-N-(1-メチルエチル)ベンズアミド (E51)	(1-メチルエチル)アミン	377

10

20

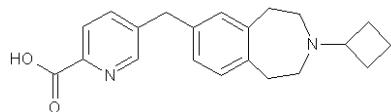
【実施例52】

【0250】

5-[3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-2-ピリジンカルボン酸 (E52)

【0251】

【化27】



30

5-[3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-2-ピリジンカルボニトリル (実施例12に記載のように調製することができる) (230mg、0.72mmol) のギ酸 (2ml) および濃塩酸 (2ml) 中溶液を、還流温度で24時間加熱した。溶媒を蒸発させ、生成物を、トルエンを使用して共沸させて、水を除去した。次いで反応混合物を40°Cの真空オーブン中で乾燥させて、表題化合物を産出した。MS (ES+) m/e 337 [M+H]⁺、293 [M-CO₂]⁺。

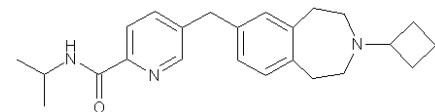
【実施例53】

【0252】

5-[3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-N-(1-メチルエチル)-2-ピリジンカルボキサミド (E53)

【0253】

【化28】



40

5-[3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-2-ピリジンカルボン酸 (実施例52に記載のように調製する

50

ことができる) (50.0 mg、0.15 mmol、1当量)、ポリマー結合したジシクロヘキシリカルボジイミド樹脂(152 mg、0.30 mmol、2当量、2.1 mmol/g)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(41.0 mg、0.30 mmol、2当量)、ならびにジメチルホルムアミド(2 ml)の混合物を、室温で1時間攪拌した。次いで、(1-メチルエチル)アミン(27.0 mg、0.45 mmol、3当量)のジメチルホルムアミド(0.5 ml)中懸濁液を加え、得られた混合物を、室温で終夜攪拌した。ポリマー結合したジシクロヘキシリカルボジイミド樹脂、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、および(1-メチルエチル)アミンのさらなる当量を加え、反応混合物を24時間攪拌した。混合物をSCXカートリッジ5 gに適用し、メタノールに続いて2Mアンモニア/メタノール混合物で溶出した。画分を含有する塩基性生成物を混合し、蒸発させた。生成物を、最小容量のジクロロメタンに溶かし、25+5 Biotageシリカカートリッジ上に搭載し、メタノール/ジクロロメタン中2Mアンモニアの0~5%勾配で溶出した。画分を含有する生成物を混合し、蒸発させて、表題化合物を得た。MS (ES+) m/e 378 [M+H]⁺。

[実施例54~56]

【0254】

(E54~56)

【0255】

実施例54~56は、実施例53に記載したものと類似の方法を使用して、5-[3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-2-ピリジンカルボン酸(実施例52に記載のように調製することができる)および適切なアミンから調製することができる(表参照)。

【0256】

【表16】

実施例	アミン	LC/MS (M+H ⁺)
3-シクロブチル-7-{[6-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン(E54)	ピロリジン	390
5-[3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-ピリジンカルボキサミド(E55)	テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン	420
N-(4-シアノフェニル)-5-[3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-2-ピリジンカルボキサミド(E56)	4-アミノベンゾニトリル	437

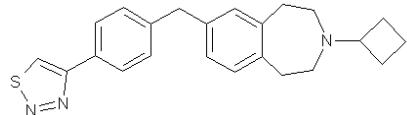
[実施例57]

【0257】

3-シクロブチル-7-{[4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)フェニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン(E57)

【0258】

【化29】



シクロブタノン(49.0 μl、0.65 mmol)を、冰酢酸(1%)を含有する、7-{[4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)フェニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン(説明95に記載のように調製するこ

10

20

30

40

50

とができる) (140 mg、0.43 mmol) のジクロロメタン (2 ml) 中溶液に加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、次いでトリアセトキシホウ化水素ナトリウム (138 mg、0.65 mmol) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応物をメタノールで急冷し、混合物をSCXカートリッジ (Varian ボンドエルート、5 g) に適用し、メタノールに続いて2Mアンモニア/メタノール混合物で洗浄した。塩基画分を混合し、蒸発させた。生成物を、メタノール/ジクロロメタン中2Mアンモニア混合物 (0~5%) で溶出するシリカでのクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を得た。MS (ES+) m/e 376 [M+H]⁺。

[実施例58~62]

【0259】

(E58~62)

【0260】

実施例58~62を、実施例57に記載したものと類似の方法を使用して、適切なベンズアゼピン (D96~D98、D103およびD106) およびシクロブタノンから調製した(表参照)。

【0261】

【表17】

実施例	ベンズアゼピン	LC/MS (M+H ⁺)
3-{4-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-5(2H)-オン (E58)	3-[4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(2H)-オン (説明96に記載のように調製できる)	376
3-シクロブチル-7-{[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (E59)	7-{[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (説明97に記載のように調製できる)	358
3-シクロブチル-7-{[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (E60)	7-{[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (説明98に記載のように調製できる)	359
1-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-N-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド (E61)	N-メチル-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(説明103に記載のように調製できる)	339
1-[(3-シクロブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)メチル]-N-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド (E62)	N-メチル-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イルメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド(説明106に記載のように調製できる)	339

10

20

30

40

ヒスタミンH3受容体を含有する膜調製物は、以下の手順に従って調製することができる。

【0262】

(i) ヒスタミンH3細胞株の作製

ヒトのヒスタミンH3遺伝子をコードするDNA(Huvar, A. et al. (1999) Mol. Pharmacol. 55(6), 1101-1107)を、ホールディングベクターであるpCDNA3.1 TOPO(Invitrogen)にクローン化し、そのcDNAを、酵素であるBamH1およびNot-1でプラスミドDNAを制限消化することによってこのベクターから単離し、同じ酵素で消化した誘導発現ベクターであるpGene(Invitrogen)に連結させた。GeneSwitch(商標)系(導入遺伝子の発現が、誘導物質がない状態ではスイッチオフされ、誘導物質の存在下ではスイッチオンされる系)を、米国特許第5,364,791号、同第5,874,534号、および同第5,935,934号に記載のように実施した。連結したDNAを、DH5[®]イー・コリ宿主細菌のコンピテント細胞に形質転換し、Zeocin(商標)(pGeneおよびpSwitchに存在するsh ble遺伝子を発現する細胞の選択を可能にする抗生物質)を含有するLuria Broth(LB)アガーパレット上に、50 μg ml⁻¹で平板培養した。再連結したプラスミドを含有するコロニーを、制限分析によって同定した。pGeneH3プラスミドを含有する宿主細菌の培養物250mlから、哺乳類細胞に形質転換するためのDNAを調製し、DNA調製キット(Qiagen Midiprep)を使用して、製造者の指針(Qiagen)通りに単離した。

10

20

30

40

50

【0263】

予めpSwitch調製プラスミド(Invitrogen)でトランスフェクトしたCHO K1細胞を、使用の24時間前に、10%v/vの透析したウシ胎仔血清、L-グルタミン、およびハイグロマイシン(hygromycin)(100 μg ml⁻¹)で補足したHams F12(GIBCOBRL, Life Technologies)培地を含有する完全培地中のT75フラスコ当たり2×10⁶細胞で播種した。プラスミドDNAを、リポフェクタミン(Lipofectamine)プラスを使用して、製造者の指針(Invitrogen)に従って細胞にトランスフェクトした。トランスフェクションから48時間後、細胞を、Zeocin(商標)(500 μg ml⁻¹)で補足した完全培地中に平板培養した。

【0264】

選択の10~14日後、10nMのミフェプリストン(Mifepristone)(Invitrogen)を培地に加えて、受容体の発現を誘発した。誘発の18時間後、細胞をpH7.4のリン酸塩緩衝生理食塩水で数回洗浄した後、エチレンジアミンテトラ-酢酸(EDTA、1:5000、Invitrogen)を使用してフラスコから取り出し、フェノールレッドなしの最小必須培地(MEM)を含有し、アール(Earles)塩および3%Fetal Clone II(Hyclone)で補足したソート用培地に再懸濁した。約1×10⁷の細胞を、ヒスタミンH3受容体のN-末端ドメインに対して得られたウサギのポリクローナル抗体(4a)で染色し、氷上で60分間インキュベートし、その後ソート用培地で2回洗浄することによって、受容体発現について試験した。細胞をAlexa488蛍光マーカー(Molecular Probes)とコンジュゲートしたヤギ抗ウサギ抗体と氷上で60分間インキュベートすることにより、受容体に結合した抗体を検出した。さらにソート用培地で2回洗浄した後、細胞を50 μmのFalcon(商標)(BD Biosciences)でろ過し、次いで自動細胞析出装置を備えたFACSVantage SEフローサイトメーターで分析した。対照細胞は、類似のやり方で処理した非誘発型細胞とした。確実に染色した細胞を、500 μg ml⁻¹のZeocin(商標)を含有する完全培地を含有する96-ウェルプレートに、単一の細胞としてソートし拡張させた後、抗体による受容体発現の再分析およびリガンド結合研究を実施した。1つのクローンとしての3H3を、膜調製のために選択した。

【0265】

(i) 培養した細胞からの膜調製物

プロトコルの全ての工程を、4°Cで、予冷した試薬を用いて実施する。細胞ペレットを、ホモジナイズ用緩衝液(50 mMのN-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸(HEPES)、KOHでpH 7.4とし、10e-6 Mのロイペプチド(アセチル-ロイシル-ロイシル-アルギナール(arginal); Sigma L2884)で補足した1 mMのエチレンジアミンテトラ酢酸(EDTA)、バシトラシン(Sigma B0125)25 µg/ml、1 mMのフッ化フェニルメチルスルホニル(PMSF)、および2×10e-6 Mのpepsatin A(Sigma))の10容量に再懸濁する。次いで、その細胞を1リットルのガラス製Waringブレンダー中、2×15秒バーストによってホモジナイズし、その後500 gで20分間遠心分離した。次いで上清を48,000 gで30分間スパンする。ペレットを、5秒間過流することによりホモジナイズ用緩衝液(元の細胞ペレットの容量×4)に再懸濁し、その後Dounceホモジナイザー(10~15ストローク)でホモジナイズする。この時点で、調製物を各ポリプロピレン管に等分して入れ、-80°Cで保存する。

10

【0266】

(ii) ヒスタミンH1細胞株の作製

ヒトH1受容体を、文献[Biochem. Biophys. Res. Commun. 1994, 201(2), 894]に記載される周知の手順を使用してクローニングした。ヒトH1受容体を安定発現するチャイニーズハムスター卵巣細胞を、文献に記載される周知の手順に従って作製した[Br. J. Pharmacol. 1996, 117(6), 1071]。

20

【0267】

本発明の化合物を、in vitro生物活性について以下のアッセイに従って試験することができる。

【0268】

(I) ヒスタミンH3機能的アンタゴニストアッセイ

不透明白色384ウェルプレート中でアッセイする各化合物に対して、以下を添加する。

(a) DMSO中で必要濃度に希釈した試験化合物0.5 µl(または対照としてのDMSO 0.5 µl)、

30

(b) 小麦胚芽凝集素ポリスチレンLeadSeeker(登録商標)(WGA PS LS)シンチレーション近接アッセイ(SPA)ビーズを、膜(上記方法論に従って調製する)と混合し、アッセイ緩衝液(20 mMのN-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸(HEPES)+100 mMのNaCl+10 mMのMgCl₂、pH 7.4 NaOH)中に希釈して、ウェル当たりタンパク質5 µgおよびビーズ0.25 mgを含有する30 µlの最終容量を与え、ローラー上、室温で60分間インキュベートし、プレートに添加する直前、最終濃度10 µMのグアノシン5'ジホスフェート(GDP)(Sigma、アッセイ緩衝液中に希釈した)を加えることによって調製した、ビーズ/膜/GDP混合物30 µl、

40

(c) 0.38 nMの[³⁵S]-GTP S(Amersham、放射能濃度=37 M Bq/ml、比活性度=1160 Ci/mmol)15 µl、ヒスタミン(ヒスタミンの最終アッセイ濃度がEC₅₀となる濃度)。

【0269】

2~6時間後、プレートを1500 rpmで5分間遠心分離し、613/55フィルターを使用するViewLuxカウンターで、プレート当たり5分間計数する。データを、4-パラメータのロジスティック方程式を使用して分析する。基底活性は、最小、すなわちヒスタミンをウェルに加えずに得られるものを使用する。

【0270】

(II) ヒスタミンH1機能的アンタゴニストアッセイ

50

ヒスタミンH1細胞株を、10%の透析したウシ胎仔血清(Gibco/Invitrogen カタログ番号12480-021)および2mMのL-グルタミン(Gibco/Invitrogen カタログ番号25030-024)で補足したアルファ最小必須培地(Gibco/Invitrogen, カタログ番号22561-021)中、被覆していない黒壁透明底の384ウェル組織培養プレートに播種し、5%CO₂で、37°Cで終夜維持した。

【0271】

過剰の培地を、各ウェルから除去して10μlを残した。ローディングダイ30μl(250μMのBrilliant Black、Tyrodes緩衝液中に希釈した2μMのFluo-4+プロベネシド(145mMのNaCl、2.5mMのKCl、10mMのHEPES、10mMのD-グルコース、1.2mMのMgCl₂、1.5mMのCaCl₂、2.5mMのプロベネシド、pHを1.0MのNaOHで7.40に調節した))を、各ウェルに加え、プレートを5%CO₂で、37で60分間インキュベートした。

【0272】

Tyrodes緩衝液中で必要濃度に希釈した試験化合物10μl+プロベネシド(または対照としてのTyrodes緩衝液10μl+プロベネシド)を、各ウェルに加え、プレートを37、5%CO₂で30分間インキュベートした。次いで、Sullivan et al. (In: Lambert DG (ed.), Calcium Signaling Protocols, New Jersey: Humana Press, 1999, 125-136)に記載のやり方で、ヒスタミンの最終アッセイ濃度がEC₈₀となる濃度で、ヒスタミン10μlを加える前および後に、プレートをFLIPR(商標)(Molecular Devices, UK)に入れて、細胞系光度(λ_{ex} = 488nm、λ_{em} = 540nm)をモニタした。

【0273】

機能的拮抗は、FLIPR(商標)システム(Molecular Devices)で測定するように、ヒスタミンによって誘導される蛍光度の増大の抑制によって示される。濃度効果曲線によって、機能的アフィニティーを、標準の薬理数学分析を使用して決定する。

【0274】

結果

実施例E1～E3、E5～E24、E26～E37、E39～E44、E46、E48～E51、およびE53～E62の化合物を、ヒスタミンH3機能的アンタゴニストアッセイで試験した。結果を、機能的pK_i(f pK_i)値として表す。機能的pK_iは、培養したH3細胞から調製された膜を使用するH3機能的アンタゴニストアッセイで決定されるように、アンタゴニスト平衡解離定数の負のログ値である。与えられた結果は、いくつかの実験の平均とする。試験した全ての化合物が、拮抗作用>6.0f pK_iを示し、より特に、実施例E1、E5、E12～E24、E26～E37、E39～E44、E46、E48～E51、E53～E60の化合物が、拮抗作用>8.5f pK_iを示した。さらにより特に、実施例E1、E13、E31、E33、E46、E57、およびE59～E60の化合物が、拮抗作用>9.5f pK_iを示した。

【0275】

実施例E1～E3、E5～E37、E39～E44、E46～E49、E51、E53～E55、およびE61～E62の化合物を、ヒスタミンH1機能的アンタゴニストアッセイで試験した。この場合も、結果を機能的pK_i(f pK_i)値として表し、いくつかの実験の平均値である。機能的pK_iは、H1機能的アンタゴニストアッセイでは、Cheng-Prusoff方程式(Cheng, Y. C. and Prusoff, W. H., 1973, Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108.)に従って、pIC50(50%の阻害を生ずる濃度)の負のログ値から導くことができる。試験した全ての化合物が、拮抗作用<6.0f pK_iを示した。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				
				International application No PCT/EP2005/008841
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D223/16 C07D403/12 C07D401/06 C07D401/12 C07D413/10 C07D413/14 C07D403/10 C07D401/14 C07D403/14 C07D405/14 C07D417/10 A61K31/55 A61P25/28				
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) C07D A61K A61P				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
A	WO 2004/056369 A (GLAXO GROUP LIMITED; BAMFORD, MARK, JAMES; DEAN, DAVID, KENNETH; SEHMI) 8 July 2004 (2004-07-08) cited in the application Abstract; page 14, lines 12-21; page 96, last paragraph; claims; examples, e.g. examples 1, 121, 128.			1-24
A	WO 2004/018432 A (ELI LILLY AND COMPANY; GADSKI, ROBERT, ALAN; HIPSkind, PHILIP, ARTHUR;) 4 March 2004 (2004-03-04) cited in the application Abstract; page 42, lines 15-31; claims; examples.			1-24
				-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the International filing date "L" document which may 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		Date of mailing of the international search report		
25 November 2005		05/12/2005		
Name and mailing address of the ISA		Authorized officer		
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Weisbrod, T		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/008841

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	STARK H: "Recent advances in histamine H3/H4 receptor ligands" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 13, no. 6, 2003, pages 851-865, XP002298271 ISSN: 1354-3776 the whole document	1-24
P, X	WO 2005/058328 A (ABBOTT GMBH & CO. KG; BRAJE, WILFRIED; HAUPT, ANDREAS; LUBISCH, WILFRI) 30 June 2005 (2005-06-30) Abstract; claims; page 43, example 36.4.	1,6,7, 12,15
E	WO 2005/087746 A (GLAXO GROUP LTD 'GB!; BAMFORD MARK JAMES 'GB!; HEIGHTMAN THOMAS DANIEL) 22 September 2005 (2005-09-22) Abstract; claims; examples.	1-24
P, A	WO 2005/058837 A (GLAXO GROUP LIMITED; BAILEY, NICHOLAS; BAMFORD, MARK, JAMES; DEAN, DAV) 30 June 2005 (2005-06-30) Abstract; claims; examples.	1-24
P, A	WO 2005/042491 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; SMITH, BRIAN; GILSON, CHARLES, III; SCHULT) 12 May 2005 (2005-05-12) Abstract; claims; examples.	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/008841

Box 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.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 22 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.
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 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2005/008841

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2004056369	A 08-07-2004	AU 2003294909 A1		14-07-2004
		CA 2509413 A1		08-07-2004
		EP 1572215 A1		14-09-2005
WO 2004018432	A 04-03-2004	AU 2003256793 A1		11-03-2004
		EP 1539704 A1		15-06-2005
WO 2005058328	A 30-06-2005	NONE		
WO 2005087746	A 22-09-2005	NONE		
WO 2005058837	A 30-06-2005	NONE		
WO 2005042491	A 12-05-2005	NONE		

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 07D 401/12	(2006.01)	C 07D 401/12
C 07D 413/14	(2006.01)	C 07D 413/14
C 07D 417/10	(2006.01)	C 07D 417/10
A 61P 43/00	(2006.01)	A 61P 43/00 111
A 61P 25/28	(2006.01)	A 61P 25/28
A 61P 25/10	(2006.01)	A 61P 25/10
A 61P 25/04	(2006.01)	A 61P 25/04
A 61P 19/02	(2006.01)	A 61P 19/02
A 61P 29/00	(2006.01)	A 61P 29/00 101
A 61P 25/06	(2006.01)	A 61P 25/06
A 61P 25/16	(2006.01)	A 61P 25/16
A 61P 25/20	(2006.01)	A 61P 25/20
A 61P 25/18	(2006.01)	A 61P 25/18
A 61P 25/24	(2006.01)	A 61P 25/24
A 61P 3/04	(2006.01)	A 61P 3/04
A 61P 1/00	(2006.01)	A 61P 1/00

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, L, S, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (74) 代理人 100084146
弁理士 山崎 宏
- (74) 代理人 100116311
弁理士 元山 忠行
- (74) 代理人 100122301
弁理士 富田 憲史
- (72) 発明者 クリストファー・アラン・パー
英国ユーピー 6・0 エヌエヌ、ミドルセックス、グリーンフォード、パークレー・アベニュー、グラクソ・ウェルカム・ハウス、グラクソスミスクライン
- (72) 発明者 ポーラ・ルイーズ・ピッカリング
英国シーエム 19・5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン
- (72) 発明者 サンジート・シン・セーミ
英国シーエム 19・5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン
- (72) 発明者 デイビッド・マシュー・ウィルソン
英国シーエム 19・5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C034 DQ10

4C063	AA01	AA03	BB03	BB06	BB08	CC19	CC22	CC29	CC52	CC67
DD04	DD12	DD19	EE01							
4C086	AA01	AA02	AA03	BC32	BC38	BC41	BC48	BC69	BC71	GA07
GA08	GA09	GA10	MA01	MA04	NA14	ZA02	ZA05	ZA06	ZA08	

ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA66 ZA70 ZA96 ZB11 ZB15 ZC41