

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4088151号
(P4088151)

(45) 発行日 平成20年5月21日 (2008. 5. 21)

(24) 登録日 平成20年2月29日 (2008. 2. 29)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/14 (2006. 01)

C O 7 D 487/14

A 6 1 K 31/551 (2006. 01)

A 6 1 K 31/551

A 6 1 P 25/28 (2006. 01)

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 20 (全 47 頁)

(21) 出願番号 特願2002-543495 (P2002-543495)
 (86) (22) 出願日 平成13年11月8日 (2001. 11. 8)
 (65) 公表番号 特表2004-517070 (P2004-517070A)
 (43) 公表日 平成16年6月10日 (2004. 6. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2001/012887
 (87) 国際公開番号 W02002/040487
 (87) 国際公開日 平成14年5月23日 (2002. 5. 23)
 審査請求日 平成15年7月16日 (2003. 7. 16)
 (31) 優先権主張番号 00124332.8
 (32) 優先日 平成12年11月16日 (2000. 11. 16)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチー4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラッセ124
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100075225
 弁理士 篠田 文雄
 (72) 発明者 マスツィアドリ, ラファエロ
 スイス国、ツューハー-4057 バーゼ
 ル、クリベックシュトラッセ 228

最終頁に続く

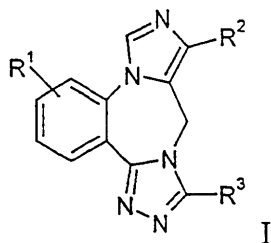
(54) 【発明の名称】 GABA受容体モデュレーターとしてのベンゾジアゼピン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 I :

【化1】



〔式中、

R¹は、水素、ハロゲン、C₁₋₇アルキル、C₁₋₇アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ又はC₁₋₇アルキルチオであり；

R²は、-C(O)O-C₁₋₇アルキル、イソオキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル又は1,2,4-オキサジアゾール-5-イルであり、それらの環はC₁₋₇アルキル、トリフルオロメチル又はC₃₋₇シクロアルキルによって置換されていてもよく；

R³は、水素、C₁₋₇アルキル、-(CH₂)_n-C₃₋₇シクロアルキル、-(CH₂)_n-ハロゲン、-(CH₂)_n-ピリジン-4-イル、又はフェニル環がC₁₋₇アルコキシ、ハロ

ゲン、 $-SO_2CH_3$ 、フェニル、 OCF_3 、ニトロ、 $-CF_3$ 、 $-NR_2$ からなる群より選ばれる1つ若しくは2つの置換基で置換されていてもよい $-(CH_2)_n$ -フェニルであるか、 C_{1-7} アルキル若しくは C_{1-7} アルコキシで置換されていてもよい $-(CH_2)_n$ -インドリルであるか、又はピロリジニル-5-オキソ、 $-C(O)-NR_2$ 、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-NR_2$ 又は $-(CH_2)_n$ -ベンゾ〔1,3〕ジオキソールであり；
Rは、水素又は C_{1-7} アルキルであり；そして
nは、0、1、2又は3である]

で示される化合物又は薬学的に許容され得るそれらの酸付加塩

〔但し、以下の化合物を除く：

エチル9H-イミダゾ〔1,5-a〕〔1,2,4〕トリアゾロ〔3,4-d〕〔1,4〕ベンゾジアゼピン-10-カルボキシレート、 10

10-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-9H-イミダゾ〔1,5-a〕〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-d〕〔1,4〕ベンゾジアゼピン、

エチル3-フルオロ-9H-イミダゾ〔1,5-a〕〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-d〕〔1,4〕ベンゾジアゼピン-10-カルボキシレート、

10-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-フルオロ-9H-イミダゾ〔1,5-a〕〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-d〕〔1,4〕ベンゾジアゼピン、

エチル3-クロロ-9H-イミダゾ〔1,5-a〕〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-d〕〔1,4〕ベンゾジアゼピン-10-カルボキシレート 20

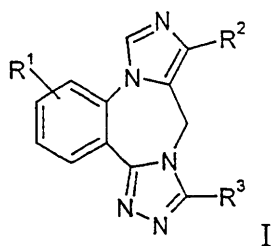
3-クロロ-10-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-9H-イミダゾ〔1,5-a〕〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-d〕〔1,4〕ベンゾジアゼピン、及び

エチル3-メチル-9H-イミダゾ〔1,5-a〕〔1,2,4〕トリアゾロ〔3,4-d〕〔1,4〕ベンゾジアゼピン-10-カルボキシレート〕。

【請求項2】

請求項1に記載の一般式I：

【化2】



30

〔式中

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ又は C_{1-7} アルキルチオであり；

R^2 は、 $-C(O)O-C_{1-7}$ アルキル、イソオキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル又は1,2,4-オキサジアゾール-5-イルであり、それらの環は C_{1-7} アルキル、トリフルオロメチル又は C_{3-7} シクロアルキルによって置換されていてもよく； 40

R^3 は、水素、 C_{1-7} アルキル、 $-(CH_2)_n$ -ハロゲン、又はフェニル環が C_{1-7} アルコキシ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-NR_2$ からなる群より選ばれる1つ若しくは2つの置換基で置換されていてもよい $-(CH_2)_n$ -フェニルであるか、 C_{1-7} アルキル若しくは C_{1-7} アルコキシで置換されていてもよい $-(CH_2)_n$ -インドリルであるか、又はピロリジニル-5-オキソ、 $-C(O)-NR_2$ 、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-NR_2$ 又はベンゾ〔1,3〕ジオキソールであり；

Rは、水素又は C_{1-7} アルキルであり；そして

50

n は、それぞれ独立して 0、1、2 又は 3 である]

で示される化合物又は薬学的に許容され得るそれらの酸付加塩

〔但し、以下の化合物を除く：

エチル 9 H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔3, 4 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

10 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 9 H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン、

エチル 3 - フルオロ - 9 H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

10

10 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - 9 H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン、

エチル 3 - クロロ - 9 H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

3 - クロロ - 10 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 9 H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン、及び

エチル 3 - メチル - 9 H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔3, 4 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート〕。

20

【請求項 3】

R^2 が、 $-C(O)O-C_{1-7}$ アルキルである、請求項 1 記載の式 I の化合物。

【請求項 4】

R^3 が、水素であり、 R^1 が、水素、メトキシ、メチル、 $-SCH_3$ 又はハロゲンである、請求項 3 記載の式 I の化合物。

【請求項 5】

エチル 3 - メトキシ - 9 H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート又は

エチル 3 - ブロモ - 9 H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレートである、請求項 4 記載の式 I の化合物。

30

【請求項 6】

R^3 が、 $-CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_2$ - メチレンジオキシフェニル、メチル、メトキシで置換されていてもよい $-CH_2$ - インドリル、又は $-SO_2CH_3$ 、フェニル、 $-OCF_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 NO_2 若しくはメトキシで置換されている $-CH_2$ - フェニルであり、 R^1 が、メトキシ、クロロ又はブロモである、請求項 3 記載の式 I の化合物。

【請求項 7】

エチル 3 - メトキシ - 7 - メチル - 9 H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル 3 - メトキシ - 7 - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 9 H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

40

エチル 7 - ヒドロキシメチル - 3 - メトキシ - 9 H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル 3 - メトキシ - 7 - (3 - メトキシベンジル) - 9 H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル 3 - メトキシ - 7 - [(7 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 9 H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

50

エチル 3 - ブロモ - 7 - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル 3 - ブロモ - 7 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル 7 - { 2 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - エチル } - 3 - クロロ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル 7 - (4 - メタンスルホニル - ベンジル) - 3 - メトキシ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル 3 - メトキシ - 7 - { (ピフェニル - 4 - イル) メチル } - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル 3 - メトキシ - 7 - (4 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル 3 - クロロ - 7 - (4 - ニトロ - ベンジル) - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル 7 - (4 - ジメチルアミノ - ベンジル) - 3 - メトキシ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、又は

エチル 3 - ブロモ - 7 - (4 - ジメチルアミノ - ベンジル) - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレートである、請求項 6 記載の式 I の化合物。

【請求項 8】

R^2 が、3 - シクロプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル又は 5 - シクロプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イルである、請求項 1 記載の式 I の化合物。

【請求項 9】

R^3 が、水素であり、 R^1 が、水素、メトキシ、メチル、 SCH_3 又はハロゲンである、請求項 8 記載の式 I の化合物。

【請求項 10】

10 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - メトキシ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン、

10 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - メチル - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン、

10 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - ブロモ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン、

10 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - メチルスルファニル - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン、

10 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン、

10

20

30

40

50

10 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン、

3 - クロロ - 10 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン、又は

3 - クロロ - 10 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピンである、請求項9記載の式Iの化合物。

【請求項11】

R^3 が、 CH_2 -インドリル、又は $-N(CH_3)_2$ により置換されていてもよい $-CH_2$ -フェニルであり、 R^1 が、クロロ又はブromoである、請求項8記載の式Iの化合物。

【請求項12】

(3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 7 - (4 - ジメチルアミノ - ベンジル) - 3 - ブロモ - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン、

3 - クロロ - 10 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 7 - (1H - インドール - 3 - イルメチル) - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン、又は

7 - ベンジル - 3 - クロロ - 10 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピンである、請求項11記載の式Iの化合物。

【請求項13】

請求項1～12に記載の式Iの化合物の1種以上、又は請求項1～9記載のエチル9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔3, 4 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル3 - フルオロ - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル3 - クロロ - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、及び

エチル3 - メチル - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔3, 4 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレートからなる群より選択される化合物、並びに薬学的に許容され得る賦形剤を含有する医薬。

【請求項14】

認知障害の処置用の請求項13に記載の医薬。

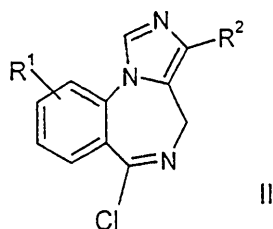
【請求項15】

アルツハイマー病の処置用の請求項13に記載の医薬。

【請求項16】

a) 式II:

【化3】



〔式中、 R^1 及び R^2 は、請求項1記載の意味を有する〕
の化合物を、式III:

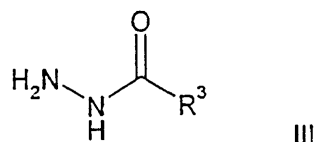
10

20

30

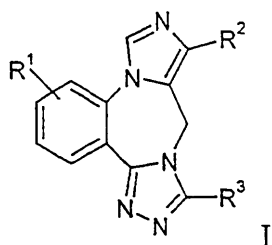
40

【化 4】



〔式中、 R^3 は、請求項 1 記載の意味を有する〕
の化合物と反応させて、式 I：

【化 5】

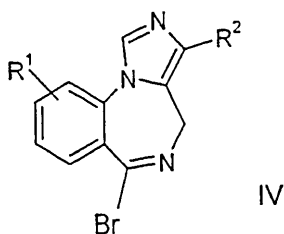


〔式中、置換基 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ は、請求項 1 記載の意味を有する〕の化合物を得る工程、又は
c) 上記定義の範囲内で置換基 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ の 1 つ以上を修飾する工程、及び
所望の場合には、得られた化合物を薬学的に許容され得る酸付加塩に変換する工程を含む
、
請求項 1 ～ 12 のいずれか一項記載の式 I の化合物の製造方法。

【請求項 17】

b) 式 IV：

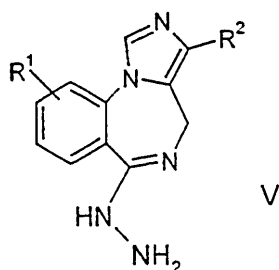
【化 6】



〔式中、 R^1 及び R^2 は、請求項 1 記載の意味を有する〕
の化合物を

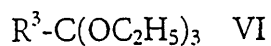
$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$ と反応させて、式 V：

【化 7】



〔式中、 R^1 及び R^2 は、請求項 1 記載の意味を有する〕
の化合物を得、そしてこの化合物を式 VI：

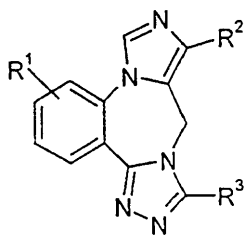
【化 8】



〔 R^3 は請求項 1 記載の意味を有する〕

の化合物と環化させ、式：

【化 9】



〔 R¹ ~ R³は請求項 1 記載の意味を有する 〕

10

の化合物を得る工程、又は

c) 上記定義の範囲内で置換基 R¹ ~ R³の 1 つ以上を修飾する工程、及び

所望の場合には、得られた化合物を薬学的に許容され得る酸付加塩に変換する工程を含む

、
請求項 1 ~ 12 のいずれか一項記載の式 I の化合物の製造方法。

【請求項 18】

請求項 16 又は 17 記載の方法により製造された、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項記載の式 I の化合物。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 12 記載の式 I の化合物、又は

20

エチル 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔3, 4 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル 3 - フルオロ - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル 3 - クロロ - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

10 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン、

10 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン、

30

3 - クロロ - 10 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン、及び

エチル 3 - メチル - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔3, 4 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレートからなる群から選ばれる化合物の認知障害の処置用の医薬の製造のための使用。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 12 記載の式 I の化合物又は

40

エチル 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔3, 4 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル 3 - フルオロ - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル 3 - クロロ - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

10 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン、

10 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオ

50

ロ - 9 H - イミダゾ〔 1 , 5 - a 〕〔 1 , 2 , 4 〕トリアゾロ〔 4 , 3 - d 〕〔 1 , 4 〕
ベンゾジアゼピン、

3 - クロロ - 10 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)
- 9 H - イミダゾ〔 1 , 5 - a 〕〔 1 , 2 , 4 〕トリアゾロ〔 4 , 3 - d 〕〔 1 , 4 〕ベ
ンゾジアゼピン、及び

エチル 3 - メチル - 9 H - イミダゾ〔 1 , 5 - a 〕〔 1 , 2 , 4 〕トリアゾロ〔 3 , 4 -
d 〕〔 1 , 4 〕ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレートからなる群から選ばれる化
合物のアルツハイマー病の処置用の医薬の製造のための使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

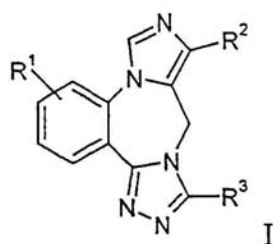
10

【 0 0 0 1 】

本発明は、以下の式 I :

【 0 0 0 2 】

【化 1 0】



20

【 0 0 0 3 】

〔式中、

R¹は、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、トリフ
ルオロメチル、トリフルオロメトキシ又は低級アルキルチオであり；

R²は、- C (O) O - 低級アルキル、イソオキサゾール、1 , 2 , 4 - オキサジアゾー
ル - 3 - イル又は1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イルであり、それらの環は低級ア
ルキル、トリフルオロメチル又はシクロアルキルによって置換されていてもよく；

R³は、水素、低級アルキル、- (C H ₂) _n - シクロアルキル、- (C H ₂) _n - ハロゲン
、- (C H ₂) _n - ピリジン - 4 - イル、又はフェニル環が低級アルコキシ、ハロゲン、
S O ₂ C H ₃、フェニル、O C F ₃、ニトロ、- C F ₃、- N R ₂からなる群から選ばれる 1
つ若しくは 2 つの置換基で置換されていてもよい - (C H ₂) _n - フェニルであるか、場合
により低級アルキル又は低級アルコキシで置換されている - (C H ₂) _n - インドリルであ
るか、又はピロリジニル - 5 - オキソ、- C (O) - N R ₂、- (C H ₂) _n - O H、- (C
H ₂) _n - N R ₂、又は - (C H ₂) _n - ベンゾ〔 1 , 3 〕ジオキソールであり、

30

R は、水素又は低級アルキルであり；

n は、0、1、2又は3である〕

の置換されたイミダゾ〔 1 , 5 - a 〕〔 1 , 2 , 4 〕トリアゾロ〔 4 , 3 - d 〕〔 1 , 4
〕ベンゾジアゼピン誘導体及び薬学的に許容され得るそれらの酸付加塩に関する

〔但し、以下の化合物を除く：

40

エチル 9 H - イミダゾ〔 1 , 5 - a 〕〔 1 , 2 , 4 〕トリアゾロ〔 3 , 4 - d 〕〔 1 , 4
〕ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

10 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 9 H - イミ
ダゾ〔 1 , 5 - a 〕〔 1 , 2 , 4 〕トリアゾロ〔 4 , 3 - d 〕〔 1 , 4 〕ベンゾジアゼピ
ン、

エチル 3 - フルオロ - 9 H - イミダゾ〔 1 , 5 - a 〕〔 1 , 2 , 4 〕トリアゾロ〔 4 , 3
- d 〕〔 1 , 4 〕ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

10 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオ
ロ - 9 H - イミダゾ〔 1 , 5 - a 〕〔 1 , 2 , 4 〕トリアゾロ〔 4 , 3 - d 〕〔 1 , 4 〕
ベンゾジアゼピン、

50

エチル 3 - クロロ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

3 - クロロ - 10 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン及び

エチル 3 - メチル - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート }。

【 0004 】

上記の特定のイミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン誘導体は既に報告されている (Heterocycles, Vol.39, No.2, 1994)。しかし、同文献では、これらの化合物が予測に反して B z R (ベンゾジアゼピン受容体) に低い親和性を示し、したがって、抗不安活性に欠けることが記載されている。驚いたことに、このクラスの化合物が G A B A A 5 受容体の結合部位に高い親和性及び選択性を示し、認知増強剤として又はアルツハイマー病のような認知障害の治療に有用であることが、今も見出された。

【 0005 】

主要な抑制性の神経伝達物質である - アミノ酪酸 (G A B A) の受容体は、(1) リガンド・ゲートイオンチャンネルスーパーファミリーの一員である G A B A A 受容体及び (2) G タンパク質結合受容体ファミリーの一員である、G A B A B 受容体の 2 つの主要クラスに分類される。膜結合性ヘテロ五量体タンパク質ポリマーである G A B A A 受容体複合体は、主として 、 及び サブユニットで構成されている。

【 0006 】

現在、G A B A A 受容体の合計 21 種のサブユニットがクローニングされ、そして配列が決定されている。3 種のサブユニット (、 及び) が、哺乳類の脳細胞から得られる天然の G A B A A 受容体の生化学的、電気生理学的及び薬理的機能を最も厳密に模倣する組換え G A B A A 受容体の構築に必要である。ベンゾジアゼピン結合部位がサブユニットと サブユニットの間にあることを示す有力な証拠が存在する。組換え G A B A A 受容体のうち、₁ ₂ ₂ は、古典的な I 型 B z R の作用を模倣し、一方、₂ ₂、₃ ₂ ₂ 及び ₅ ₂ ₂ イオンチャンネルは II 型 B z R と名付けられている。

【 0007 】

McNamara and Skelton は、Psychobiology, 21:101-108 において、ベンゾジアゼピン受容体のインバースアゴニストである - C C M が Morris 水迷路における空間学習を増強することを明らかにしている。しかし、 - C C M 及び他の従来のベンゾジアゼピン受容体インバースアゴニストは、痙攣促進性又は痙攣性であり、このような性質がヒトにおける認知増強剤としての使用の妨げとなっている。さらに、これらの化合物は、G A B A A 受容体サブユニット間で非選択的であるが、G A B A A ₁ 及び / 又は ₂ 及び / 又は ₃ 受容体結合部位における活性が相対的にない G A B A A ₅ 受容体のパーシャルインバースアゴニスト又はフルインバースアゴニストを用いて、痙攣促進活性が低い又ははない状態で認知を増強するのに有用な医薬を提供することができる。さらに、G A B A A ₁ 及び / 又は ₂ 及び / 又は ₃ 受容体結合部位において活性があるが、₅ 含有サブユニットに対して機能的に選択的である G A B A A ₅ インバースアゴニストを使用することも可能である。しかし、G A B A A ₅ サブユニットに選択的であり、G A B A A ₁、₂ 及び ₃ 受容体結合部位における活性が相対的にないインバースアゴニストが好ましい。

【 発明の開示 】

【 0008 】

本発明の目的は、式 I の化合物及び薬学的に許容され得るそれらの塩、前記化合物の製造、それらを含む医薬及びそれらの製造、ならびに疾患、特に前記の種類の疾患及び障害の制御若しくは予防における、又は相当する医薬の製造における、前記化合物の使用である。

【 0 0 0 9 】

本発明による最も好ましい適応症は、アルツハイマー病である。

【 0 0 1 0 】

本明細書に使用される一般的用語の以下の定義は、当該用語が単独で、又は組合わせて記載されていても無関係に適用される。

【 0 0 1 1 】

本明細書で使用する用語「低級アルキル」は、1～7個の炭素原子を含む直鎖又は分岐アルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、i - ブチル、t - ブチルなどを意味する。好ましい低級アルキル基は、1～4個の炭素原子を有する基である。

10

【 0 0 1 2 】

用語「低級アルコキシ」は、アルキル残基が上記定義のとおりであり、酸素原子を介して結合している基を意味する。

【 0 0 1 3 】

用語「ハロゲン」は、塩素、ヨウ素、フッ素及び臭素を意味する。

【 0 0 1 4 】

用語「シクロアルキル」は、3～7個の炭素環原子を有する環状のアルキル環、例えばシクロプロピル、シクロペンチル又はシクロヘキシルを表す。

【 0 0 1 5 】

用語「低級アルキルチオ」は、- S - C₁₋₇ - アルキル基を意味する。

20

【 0 0 1 6 】

用語「薬学的に許容され得る酸付加塩」は、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸などの、無機酸及び有機酸との塩を包含する。

【 0 0 1 7 】

好ましい例は、15 nM未満の結合活性 (K_i) を有し、GABA A₅サブユニットに選択的であり、そしてGABA A₁、₂及び₃受容体結合部位での活性が比較的に低い化合物である。

【 0 0 1 8 】

前記疾患において使用するための、好ましい式Iの化合物は、R²が - C (O) O - 低級アルキル基であるものである。

30

【 0 0 1 9 】

この群の化合物の好ましい例は、R³が水素であり、R¹が水素、メトキシ、メチル、- S C H₃、又はハロゲンである、例えば以下の化合物である：

エチル 3 - メトキシ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] - ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル 3 - メチル - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル 3 - ブロモ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

40

エチル 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル 3 - フルオロ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、又は

エチル 3 - クロロ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート。

【 0 0 2 0 】

この群のさらに好ましい化合物は、R³が - C H₂ O H、- (C H₂)₂ - メチレンジオキシフェニル、メチル、場合によりメトキシにより置換されている - C H₂ - インドリル、又は S O₂ C H₃、フェニル、- O C F₃、- N (C H₃)₂、N O₂若しくはメトキシにより

50

置換されている - C H₂ - フェニルであり、R¹がメトキシ、クロロ又はブロモである、例えば以下の化合物である：

エチル 3 - メトキシ - 7 - メチル - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル 3 - メトキシ - 7 - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル 7 - ヒドロキシメチル - 3 - メトキシ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル 3 - メトキシ - 7 - (3 - メトキシベンジル) - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル 3 - メトキシ - 7 - [(7 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) メチル] - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル 3 - ブロモ - 7 - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル 3 - ブロモ - 7 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

エチル 7 - [2 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - エチル] - 3 - クロロ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル 7 - (4 - メタンスルホニル - ベンジル) - 3 - メトキシ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル 3 - メトキシ - 7 - [(ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル 3 - メトキシ - 7 - (4 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル 3 - クロロ - 7 - (4 - ニトロ - ベンジル) - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、

エチル 7 - (4 - ジメチルアミノ - ベンジル) - 3 - メトキシ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート、又は

エチル 3 - ブロモ - 7 - (4 - ジメチルアミノ - ベンジル) - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート。

【 0 0 2 1 】

上記疾患において使用するためにさらに好ましい化合物は、R²が 3 - シクロプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イルである化合物である。

【 0 0 2 2 】

この群の化合物の好ましい例は、R³が水素であり、R¹が水素、メトキシ、メチル、- S C H₃又はハロゲンである、例えば以下の化合物である：

10 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - メト

10

20

30

40

50

キシ - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン、

10 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - メチル - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン、

10 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - ブロモ - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン、

10 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - メチルスルファニル - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン、

10 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン、

10 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン、

3 - クロロ - 10 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン、又は

3 - クロロ - 10 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン。

【0023】

この群のさらに好ましい化合物は、 R^3 が - CH_2 - インドリル、又は場合により - $N(CH_3)_2$ により置換されている - CH_2 - フェニルであり、 R^1 がクロロ又はブロモである、例えば以下の化合物である：

10 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 7 - (4 - ジメチルアミノ - ベンジル) - 3 - ブロモ - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン、

3 - クロロ - 10 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 7 - (1H - インドール - 3 - イルメチル) - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン、又は

7 - ベンジル - 3 - クロロ - 10 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン。

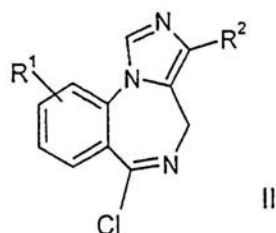
【0024】

本発明の式Iの化合物及び薬学的に許容され得るそれらの塩は、当分野において公知の方法、例えば以下に記載の方法で製造してもよい。その製造方法は、

a) 式II：

【0025】

【化11】

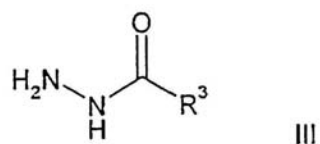


【0026】

の化合物を式III：

【0027】

【化12】



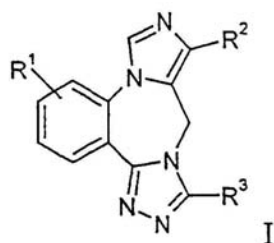
【0028】

の化合物と反応させて式I：

10

【0029】

【化13】



【0030】

20

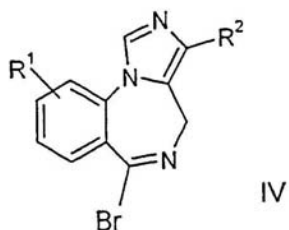
〔式中、置換基 R¹ ~ R³ は上記の意味を有する〕

の化合物を得る工程、又は

b) 式IV：

【0031】

【化14】



30

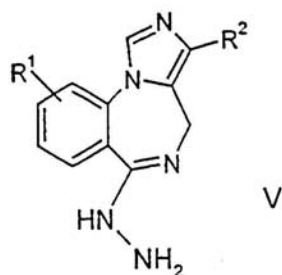
【0032】

の化合物を

H₂NNH₂と反応させて、式V：

【0033】

【化15】



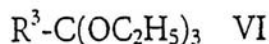
40

【0034】

の化合物を得、そしてこの化合物を式VI

【0035】

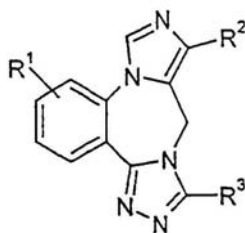
【化 1 6】



【0036】

と環化させて下記式：

【化 1 7】



10

【0037】

〔式中、 $R^1 \sim R^3$ は上記の意味を有する〕

の化合物にする工程、又は

c) 上記定義の範囲内で置換基 $R^1 \sim R^3$ の 1 つ以上を修飾する工程、及び所望の場合には、得られた化合物を薬学的に許容され得る酸付加塩に変換する工程を含む。

【0038】

20

反応変法 a) に従って、式 I の化合物を以下のように製造してもよい。例えば、6 - クロロ - 8 - メトキシ - 4 H - 2 , 5 , 1 0 b - トリアザ - ベンゾ〔e〕アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル又は 6 - クロロ - 8 - メチル - 4 H - 2 , 5 , 1 0 b - トリアザ - ベンゾ〔e〕アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル又は 6 - クロロ - 8 - ブロモ - 4 H - 2 , 5 , 1 0 b - トリアザ - ベンゾ〔e〕アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステルなどの式 II の化合物を、例えばホルミルヒドラジン、アセトヒドラジン、インドール - 3 - 酢酸ヒドラジド、ジメチルアミノアセチルヒドラジドなどの式 III の化合物で処理する。反応は、N, N - ジメチル - p - トルイジン若しくは N - エチルジイソプロピルアミンの存在下で、又は塩基さえなしに行い、クロロベンゼン又は p - キシレン中で数時間加熱還流する。

30

【0039】

製造変法 b) に従って、式 I の化合物を以下のように製造してもよい。例えば 6 , 8 - ジブロモ - 4 H - 2 , 5 , 1 0 b - トリアザ - ベンゾ〔e〕アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル又は 6 - ブロモ - 3 - (3 - シクロプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - 8 - メチルスルファニル - 4 H - 2 , 5 , 1 0 b - トリアザ - ベンゾ〔e〕アズレンなどの式 IV の化合物を無水ヒドラジン液で処理する。好適な溶媒は THF である。得られた混合物を数時間加熱する。冷却及び蒸発の後、固体を次の工程においてそのまま用いてもよい。得られた固体をその後、エタノールなどのアルコール中の例えばオルトギ酸トリエチルなどの式 VI に相当する化合物で処理する。混合物を、数時間加熱還流する。

40

【0040】

塩形成は、それ自体が公知で当業者にとって馴染みのある方法に従って、室温で行う。無機酸との塩のみならず、有機酸との塩も可能である。塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、メタンサルホン酸塩、p - トルエンサルホン酸塩などがこのような塩の例である。

【0041】

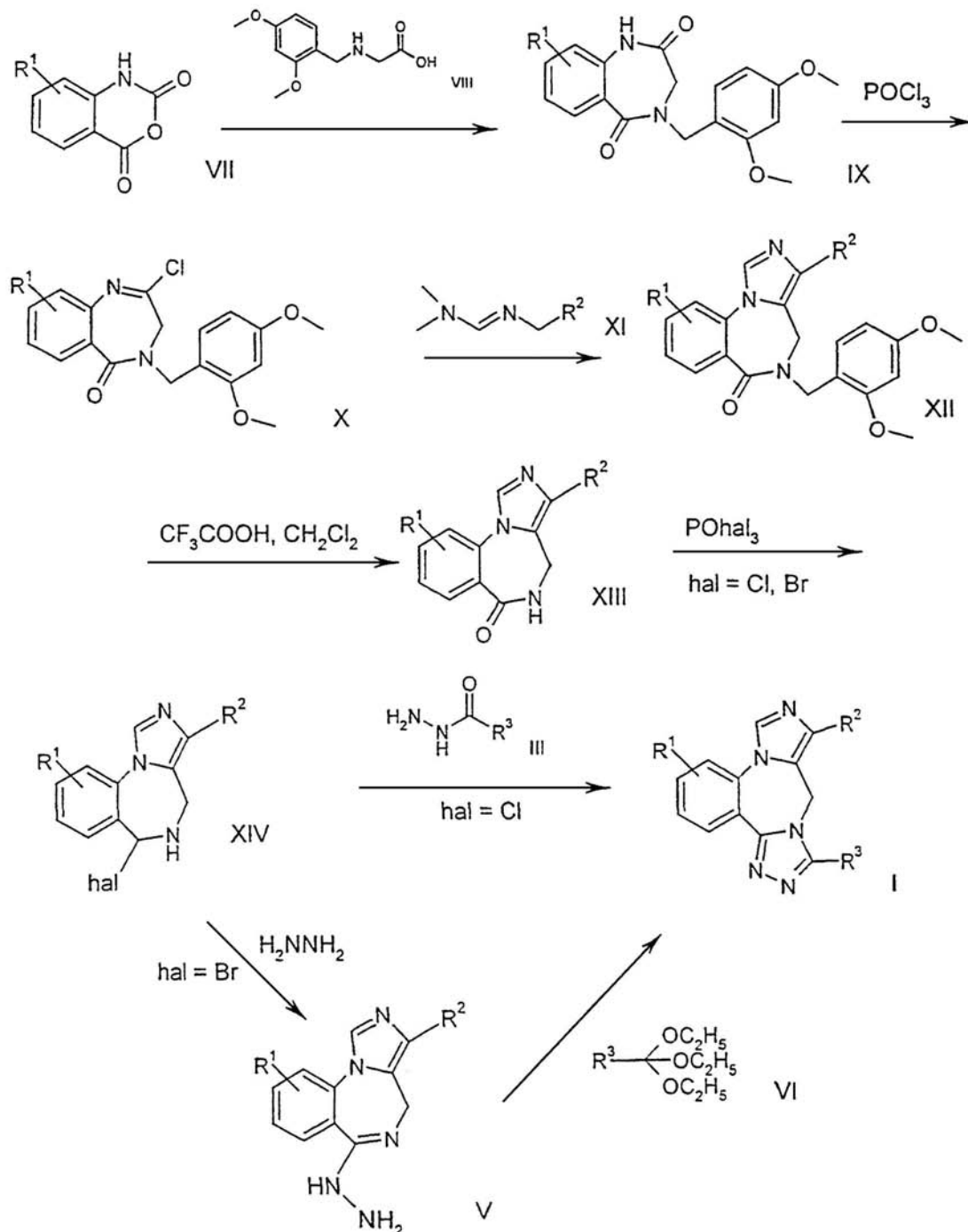
以下のスキーム 1 に式 I の化合物の製造法をより詳細に記載する。出発材料は公知の化合物であるか、又は当分野で公知の方法、例えばスキーム 2、3 及び 4 に従って製造してもよい。

【0042】

50

【化 18】

スキーム 1



【0043】

スキーム 1 中に示す置換基は、前記のとおりである。

【0044】

スキーム 1 に従って、式 I の化合物を以下のように製造してもよい。式 VII に相当する化合物である R¹ 置換 2 H - 3 , 1 ベンゾオキサジン - 2 , 4 (1 H) - ジオン及び (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジルアミノ) - 酢酸 (VIII) を p - キシレン中に懸濁し、アルゴン下で約 2 時間加熱する。室温に冷却した後、自然に結晶化する。得られた式 IX の化合物を N , N - ジメチル - p - トルイジンの存在下でトルエンに溶解する。次いで、オキ

10

20

30

40

50

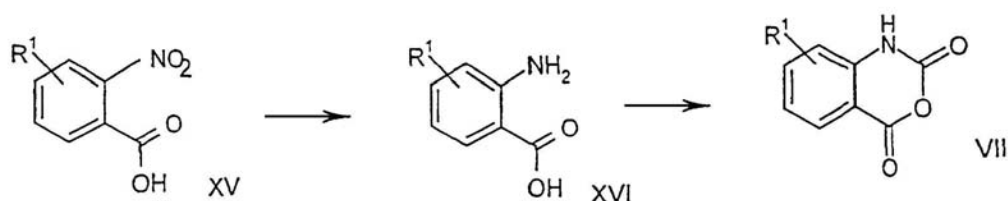
シ塩化リンを加え、溶液を加熱し、反応終了後にトルエンを蒸発させる。その後、得られた式Xの化合物をTHFに溶解し、冷たいTHF中のリチウムジイソプロピルアミド溶液及び(E)-(ジメチルアミノ-メチレンアミノ)-酢酸エチルエステル又は(E/Z)-N'(3-シクロプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル-メチル-ジメチル-ホルムアミジン)の混合物に加える。さらなる工程で、得られた式XIIの化合物をCH₂Cl₂とトリフルオロ酢酸の混合物に溶解し、トリフルオロメタンスルホン酸で処理した。得られた式XIIIの化合物を、従来の方法で精製する。この化合物とN,N-ジメチル-p-トルイジンの混合物をアルゴン下でクロロベンゼンに溶解し、次いでオキシ塩化リン又はオキシ臭化リンを室温に加え、混合物を加熱還流する。得られた式XIVの化合物を公知の方法により精製する。式XIV中の「hal」が塩素のときは、式XIVの化合物、例えば6-クロロ-8-メトキシ-4H-2,5,10b-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-3-カルボン酸エチルエステルと、式IIIに相当するホルミルヒドラジンとの反応により、式Iの化合物を得ることができる。反応は、N,N-ジメチル-p-トルイジン若しくはN-エチルジイソプロピルアミンの存在下で、又は塩基さえなしに行い、クロロベンゼン又はp-キシレン中で加熱還流する。式XIV中の「hal」が臭素のときは、この式の化合物、例えば6,8-ジブromo-4H-2,5,10b-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-3-カルボン酸エチルエステルを無水ヒドラジン液で処理し、得られた式Vの化合物の固体を最終反応工程でそのまま使用してもよい。最後に、オルトギ酸トリエチルを含有する、エタノール中で式Vの化合物の混合物を加熱還流することにより、式Iの化合物を得る。

【0045】

出発材料の製造

【化19】

スキーム2



【0046】

スキーム2において、R¹は上記の意味を有する。

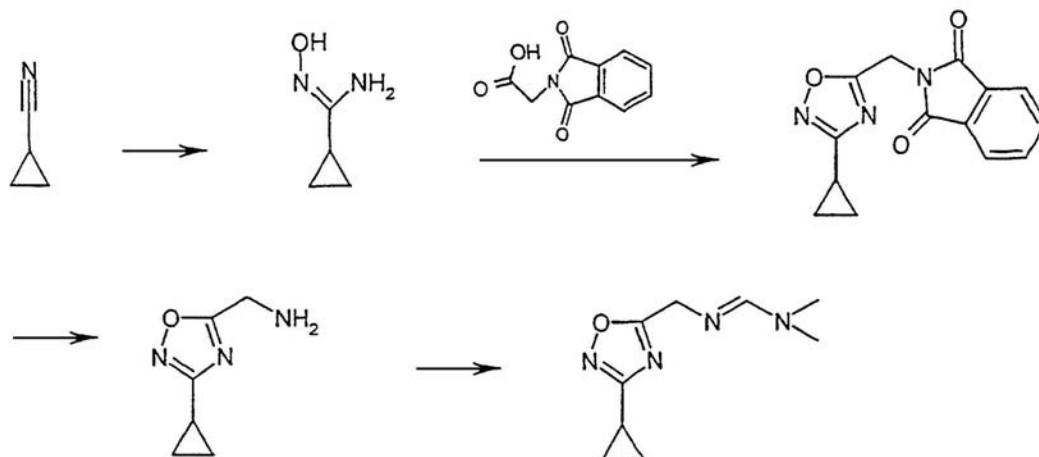
【0047】

スキーム2に従って、式VIIで示す出発材料を製造する。式XVの化合物を従来法で水素化して、式XVIに相当する2-アミノ安息香酸にする。その後、この化合物をジオキサンに溶解し、還流させながら炭酸ビス(トリクロロメチル)で処理する。

【0048】

【化 20】

スキーム 3



10

【0049】

スキーム 3 に公知の出発材料の製造を記載する。これらの化合物の製造法も公知であり、又は公知の方法に類似の方法で行ってもよい。例えば、N - [(3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 , - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル] フタルイミドは、DMF 中の N - フタロイルグリシンと 1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾールの反応、及びその後のシクロプロパンカルボキサミドオキシムの添加により製造される。次いで、得られた N - [(3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 , - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル] フタルイミドを 1 , 2 - ジクロロエタンに溶解し、N - メチルヒドラジンを加える。次いで、得られた 5 - (アミノメチル) - 3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾールを N , N - ジメチルホルムアルデヒドジエチルアセタールで処理し、約 130 ° で加熱し、所望の出発材料である (E / Z) - N ' - (3 - シクロプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) メチル - N , N - ジメチル - ホルムアミジンが得られる。

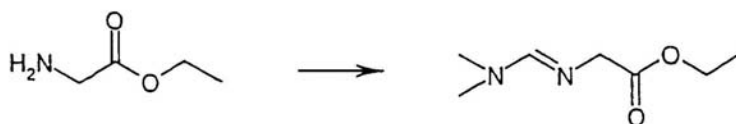
20

【0050】

【化 21】

30

スキーム 4



【0051】

スキーム 4 に従って、出発材料である (E) - (ジメチルアミノ - メチレンアミノ) - 酢酸エチルエステルを、エタノール中のグリシンと N , N - ジメチルホルムアルデヒドジエチルアセタールの混合物から製造してもよい。

40

【0052】

前記のように、式 I の化合物及びその薬学的に有用な塩は、有益な薬理的性質を有する。本発明の化合物が 5 サブユニット含有 GABA_A 受容体のリガンドであり、したがって認知増強が求められる治療において有用であることが認められている。

【0053】

以下に示す試験に従って、化合物を検討した。

【0054】

膜調製物及び結合アッセイ

GABA_A 受容体サブタイプにおける化合物の親和性を、 1 3 2 、 2 3 2 、 3 3 2 及び 5 3 2 の組成のラット受容体を発現する SF9 細胞への [3 H] フルマゼ

50

ニル ($85 \text{ Ci} / \text{mmol}$; Amersham) の結合に対する競合により測定した。

【 0 0 5 5 】

細胞ペレットをクレブス - トリス緩衝液 (4.8 mM KCl 、 1.2 mM CaCl_2 、 1.2 mM MgCl_2 、 120 mM NaCl 、 15 mM トリス ; $\text{pH} 7.5$; 結合アッセイ緩衝液) に懸濁し、ポリトロンを用いて氷上で約 15 秒間ホモジナイズし、U Z で 4 で 30 分間 ($100,000 \text{ g}$; ローター : T F T 4 5 9 4 = $300,000 \text{ rpm}$) で遠心分離した。細胞ペレットをクレブス - トリス緩衝液に再懸濁し、ポリトロンを用いて氷上で約 15 秒間ホモジナイズした。1 ml のアリコート調製し、タンパク質を測定し (Bradford 法)、得られた膜アリコートを -70°C で保存した。

【 0 0 5 6 】

放射リガンド結合アッセイは、細胞 $100 \mu\text{l}$ 、 $_1$ $_2$ $_3$ サブユニット用に 1 nM 、 $_5$ サブユニット用に 0.5 nM の濃度の $[^3\text{H}]$ フルマゼニル及び $10^{-10} \sim 3 \times 10^{-6} \text{ M}$ の範囲の試験化合物を含む、 $200 \mu\text{l}$ の容量 (96 ウェル) で実施した。非特異的結合は、 10^{-5} M ジアゼパムで定義し、一般的には総結合量の 5 % 未満であった。アッセイ物を 4 で 1 時間インキュベートして平衡化し、Packard ハーベスタを用いて濾過により G F / C ユニフィルタ (Packard) 上に収集し、そして氷冷却洗浄緩衝液 (50 mM トリス ; $\text{pH} 7.5$) で洗浄した。乾燥後、フィルタ上に保持された放射活性を、液体シンチレーションカウンターでカウントして検出した。 K_i 値は、Excel-Fit (Microsoft) を用いて算出して、2 回の測定値の平均で示す。

【 0 0 5 7 】

上記アッセイにおいて以下の実施例の化合物を試験したところ、すべての化合物が、ラット G A B A A 受容体の $_5$ サブユニットからの $[^3\text{H}]$ フルマゼニルの置き換えについて 100 nM 以下の K_i 値を有することが認められた。好ましい態様では、本発明の化合物は、 $_1$ 、 $_2$ 及び $_3$ サブユニットよりも $_5$ サブユニットに対して選択的に結合する。

【 0 0 5 8 】

以下の表に、いくつかの好ましい化合物の活性データを示す。

【 0 0 5 9 】

10

20

【表 1】

実施例番号	Ki[nM] ra1	Ki[nM] ra2	Ki[nM] ra3	Ki[nM] ra5
1	30.6	57.6	39.2	1.3
6	407.8	361.5	148.8	10.8
13	34.9	55.5	23.7	1.2
19	480.9	500.1	482.3	14.5
20	802.7	283.9	190.9	10.7
25	95.3	122.8	107.4	5.9
37	295.8	266.1	162.0	8.2
47	694.5	224.6	100.3	13.1
50	1002.9	409.4	220.1	14.4
54	64.6	148.0	108.2	12.9
69	359.8	308.4	158.1	7.0
61	67.3	53.0	18.9	1.3
63	12.5	10.7	5.6	0.6

【0060】

式 I の化合物及びそれらの薬学的に使用し得る酸付加塩を、薬学的に、例えば医薬調製物として使用することができる。医薬調製物は、例えば錠剤、被覆錠剤、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル、溶液、エマルジョン又は懸濁剤の形態で、経口投与することができる。しかし、例えば坐剤の形態で直腸に、又は注射用液剤の形態で非経口的に投与することもできる。

【0061】

式 I の化合物及びそれらの薬学的に使用し得る酸付加塩を、錠剤、被覆錠剤、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセルの製造のために、薬学的に不活性な、無機又は有機賦形剤とともに加工することができる。乳糖、コーンスターチ又はそれらの誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩などを、このような賦形剤として、例えば錠剤、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセルに使用することができる。軟ゼラチンカプセルに適切な賦形剤は、例えば植物油、蠟、脂肪、半固体及び液体ポリオールなどである。

【0062】

溶液及びシロップの製造に適切な賦形剤は、例えば水、ポリオール、サッカロース、転

10

20

30

40

50

化糖、グルコースなどである。

【0063】

注射用液剤に適切な賦形剤は、例えば水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油などである。

【0064】

坐剤に適切な賦形剤は、例えば天然油又は硬化油、蠟、脂肪、半液体又は液体ポリオールなどである。

【0065】

さらに、医薬調製物は、保存剤、可溶化剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、着香剤、浸透圧を変化させるための塩、緩衝剤、マスキング剤又は抗酸化剤を含むこともできる。さらに治療上有益な他の物質を含むこともできる。

10

【0066】

投与量は、広い範囲で変えることが可能であり、無論、それぞれの特定の場において個々の要件に適したものとすることができる。一般的に、経口投与の場合には、1日投与量として一人当たり一般式Iの化合物の約10～1000mgが適当であるが、この上限は、必要に応じて超えることもできる。

【0067】

以下の実施例で本発明を説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。温度はすべて摂氏で示す。

【0068】

20

中間体A

(2,4-ジメトキシ-ベンジルアミノ)-酢酸

本中間体は公知であり¹、当分野で公知の、例えば以下のような方法により製造してもよい。

【0069】

グリシン(100g、1.33mol)を1N NaOH(1.6l)に溶解し、MeOH(800ml)中の2,4-ジメトキシベンズアルデヒド(200g、1.20mol)の溶液で処理した。得られた溶液を10%Pd/C(40g)で、1.1bar H₂、室温で2時間水素化した。触媒を濾別してMeOH(500ml)で洗浄した。MeOHをすべて留去することにより、濾液を約2lに濃縮した。得られた塩基性水溶液を氷冷し、3N HCl(約500ml)でpH4にまで酸性化し、生成物を沈殿させた。白色固体を濾別し、氷水(200ml)で洗浄した。湿った結晶を60℃で、まず25mbarで一晩、次いで0.1mbarで8時間乾燥させた。232g(85%)が得られ、3%NaClが混入していたが、その後さらに精製することなく使用した。融点115℃。m/z 225(M)。

30

【0070】

中間体B

(E)-(ジメチルアミノ-メチレンアミノ)-酢酸エチルエステル

本中間体は公知であり²、当分野で公知の、例えば以下のような方法により製造してもよい。

【0071】

40

方法A

グリシン(69.8ml、0.8mol)及びN,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール(69.8ml、4.0mol)の混合物を加熱還流し、生成したエタノールをDean-Starkトラップを用いて除去した。蒸留。収量:108.4g(86%);沸点120～122℃/28mbar。

【0072】

方法B

グリシンエチルエステル塩酸を分けて10%Na₂CO₃水溶液に溶解した。得られた溶液をNaClで飽和させ、濾過し、濾液をCH₂Cl₂(400ml)で2回抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、注意しながら蒸発させた。残渣を45℃/18mbarで蒸留した。

50

グリシンエチルエステル (3 2 g、4 3 %) が無色の液体として得られた。

【 0 0 7 3 】

グリシンエチルエステル (3 5 g、3 3 9 mmol) を N , N - ジメチルホルムアミドジエチルアセタール (6 4 ml、3 7 3 ml) に溶解し、1 3 0 に加熱した。エタノール (約 2 0 ml) をDean-Starkトラップを用いて留去した。残渣を 1 1 0 / 1 8 mbar で蒸留し、黄色がかった液体 (5 2 g、9 7 %) を得た。m / z 1 5 9 (M + H) 。

【 0 0 7 4 】

中間体 C

(E / Z) - N ' - (3 - シクロプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イルメチル) - N , N - ジメチル - ホルムアミジン

10

工程 1

N - [(3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル] フタリイミド

N - フタロイルグリシン (9 0 . 7 g、4 4 2 mmol) を分けて (凝集するため) D M F (5 0 0 ml) に溶解した。1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール (7 8 . 9 g、4 8 6 mmol) を分けて加えた (C O の発生に注意) 。得られた懸濁液を 8 0 で 2 0 分間加熱し、その後室温に冷却し、次いでシクロプロパンカルボキサミドオキシム¹を加えた後、1 1 0 で 2 時間加熱した。溶液を室温に冷却し、水 (4 l) 中に注ぎ入れ、1 5 分間攪拌し、濾過し、水 (4 0 0 ml) で洗浄し、乾燥させた。収量 : 1 0 4 g (8 7 %) 。融点 1 1 5 。m / z 2 6 9 (M) 。

20

【 0 0 7 5 】

工程 2

4 - (アミノメチル) - 3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール

N - [(3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル] フタリイミド (1 0 4 g、3 8 7 mmol) を 1 , 2 - ジクロロエタン (5 0 0 ml) に溶解し、N - メチルヒドラジン (2 2 . 4 ml、4 2 6 mmol) を加え、溶液を 5 時間還流させた。懸濁液を氷冷し、沈殿した (2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - フタラジン - 1 , 4 - ジオン) を濾別し、1 , 2 - ジクロロエタン (1 0 0 ml) で洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣を 7 0 / 0 . 4 mbar (浴温度 1 0 0 ~ 1 5 0) で蒸留した。収量 : 3 9 . 3 g (7 3 %) 。m / z 1 3 9 (M) 。

30

【 0 0 7 6 】

工程 3

(E / Z) - N ' - (3 - シクロプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イルメチル) - N , N - ジメチル - ホルムアミジン

4 - (アミノメチル) - 3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (3 9 . 3 g、2 8 2 mmol) を N , N - ジメチルホルムアミドジエチルアセタール (7 7 ml、4 5 1 mmol) に溶解し、遊離した E t O H がすべて留去されるまで 1 3 0 で加熱した (Hickmannコンデンサ) 。その後、減圧にして、まず過剰の試薬を除去し、次いで生成物を 1 4 0 ~ 1 5 0 浴温度 / 0 . 1 mbar で蒸留した。収量 : 4 9 . 3 g (9 0 %) 。m / z 1 9 5 (M H ⁺) 。

40

【 0 0 7 7 】

実施例 1

エチル 3 - メトキシ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] - ベンゾジアゼピン - 1 0 - カルボキシレート

工程 1

6 - メトキシ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 , 4 (1 H) - ジオン

本中間体は公知³であり、当分野で公知の、例えば以下のような方法により製造してもよい。

2 - アミノ - 5 - メトキシ安息香酸 (1 9 . 3 g、1 1 5 mmol) をジオキサン (2 0 0 ml) に溶解し、炭酸ビス (トリクロロメチル) (1 1 . 3 g、3 8 mmol) で処理して 1 時

50

間還流させた。懸濁液を室温に冷却し、結晶を濾別し、ジオキサン (20 ml) で洗浄した。母液を蒸発させ、残渣を酢酸エチルから結晶化した。収量: 20.9 g (94%)。融点 244 (分解)。m/z 193 (M)。

【0078】

工程 2

4 - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 7 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2, 5 - ジオン

6 - メトキシ - 2H - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 2, 4 (1H) - ジオン (23 g、119 mmol) 及び (2, 4 - ジメトキシ - ベンジルアミノ) 酢酸¹ (27 g、120 mmol) を p - キシレン (500 ml) に懸濁し、アルゴン下、2 時間加熱還流 (140) した。熱溶液を室温にまで冷却し、自然に結晶化させた。結晶を濾別し、p - キシレン (50 ml) で洗浄した。収量: 39 g (92%)。融点 196 。m/z 356 (M)。

10

【0079】

工程 3

2 - クロロ - 4 - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 7 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 5 - オン

4 - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 7 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2, 5 - ジオン (23.7 g、67 mmol) 及び N, N - ジメチル - p - トルイジン (19.2 ml、133 mmol) をトルエン (200 ml) 中で混合し、100 に加熱した。オキシ塩化リン (6.7 ml、73 mmol) を滴下して加え、100 での加熱を 2.5 時間続けた。得られた暗赤色溶液を蒸発乾固し、残渣を THF (150 ml) に再溶解し、次の工程でそのまま用いた。

20

【0080】

工程 4

5 - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 8 - メトキシ - 6 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - 2, 5, 10b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル

ヘキサメチルジシラザン (48.5 ml、66 mmol) を THF (150 ml) に溶解し、アルゴン下、-70 に冷却し、ヘキサン中の n - ブチルリチウムの 1.6 M 溶液 (145 ml、233 mmol) でゆっくりと処理した。-70 で 1 時間攪拌した後、THF (50 ml) 中の (E) - ジメチルアミノ - メチレンアミノ - 酢酸エチルエステル (21 g、133 mmol) の溶液を加え、-70 で 1 時間攪拌を続けた。次いで、THF (150 ml) 中の 2 - クロロ - 4 - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 7 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 5 - オン (24.9 g、66 mmol) の溶液を -70 で加え、その後、約 1 時間放置して 10 まで温度を上げ、次いで再び -30 に冷却した。酢酸原液 (38 ml、664 mmol) を、冷却しながら -30 で徐々に加え、泥状懸濁液を放置して 0 まで温度を上げ、水 (40 ml) を加え、得られた溶液を 1 時間還流させて、粘稠な沈殿物を形成させた。熱懸濁液を水 (450 ml) で希釈し、30 に冷却し、濾過し、白色結晶を THF / 水 1 : 1 (400 ml) で洗浄し、25 mbar / 60 で乾燥させた。収量: 16.7 g (56%)。融点 204 。m/z 451 (M)。

30

40

【0081】

工程 5

8 - メトキシ - 6 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - 2, 5, 10b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル

5 - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 8 - メトキシ - 6 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - 2, 5, 10b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル (9.8 g、22 mmol) を CH₂Cl₂ (50 ml) に懸濁し、氷冷し、トリフルオロ酢酸 (50 ml) で徐々に希釈した。得られた澄明な溶液を 5 でトリフルオロメタンスルホン酸 (3.8 ml、44 mmol) で処理した。赤色になった溶液を室温で 2 時間攪拌し、蒸発乾固させ、残渣を CH₂Cl₂ (500 ml) 及び 10% NaHCO₃ (500 ml) で 2 回

50

抽出した。粗生成物（約 10 g）を熱酢酸エチルで蒸解（digest）し、放置して温度を下げ、白色結晶（5.6 g、85%）を濾別した。融点 240 。 m/z 301（M）。

【0082】

工程 6

6 - クロロ - 8 - メトキシ - 4 H - 2 , 5 , 10 b - トリアザ - ベンゾ〔e〕アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル

8 - メトキシ - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 2 , 5 , 10 b - トリアザ - ベンゾ〔e〕アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル（7.5 g、25 mmol）及び N , N - ジメチル - p - トルイジン（10.8 ml、75 mmol）をアルゴン下、クロロゼンベン（80 ml）中で混合した。オキシ塩化リン（3.4 ml、37 mmol）を室温に加え、混合物を還流させながら 3.5 時間加熱した。得られた溶液を室温まで冷却し、 CH_2Cl_2 /アセトン 100 : 15（300 ml）で希釈し、 CH_2Cl_2 /アセトン 100 : 15 で行うシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより直接精製した。白色生成物を、熱酢酸エチル（300 ml）に溶解することにより再結晶化し、沈殿が始まるまで濃縮した（約 100 ml）。収量：7 g（88%）。融点 186 。 m/z 301（M）。

【0083】

工程 7

エチル 3 - メトキシ - 9 H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕 - ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

6 - クロロ - 8 - メトキシ - 4 H - 2 , 5 , 10 b - トリアザ - ベンゾ〔e〕アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル（0.1 g、0.31 mmol）、ホルミルヒドラジン（41 mg、0.69 mmol）及び N - エチルジイソプロピルアミン（0.054 ml、0.31 mmol）をクロロベンゼン（1 ml）中で 4 時間還流させた。反応混合物を CH_2Cl_2 /水で抽出し、有機層を乾燥させ、蒸発させた。残渣を CH_2Cl_2 /MeOH 30 : 1 で行うシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。融点 197 。 m/z 325（M）。

【0084】

実施例 2

エチル 3 - メチル - 9 H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔3, 4 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

工程 1

6 - メチル - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 , 4（1 H） - ジオン

本中間体は公知であり、当分野で公知の、例えば以下のような方法により製造してもよい。

ジオキサン（250 ml）中の 2 - アミノ - 5 - メチル安息香酸（45.2 g、0.30 mol）及びクロロギ酸エチル（31.4 ml、0.33 mol）の混合物を、4.5 時間加熱還流した。冷却後、塩化アセチル（50 ml）を加え、さらに 4 時間加熱還流を続けた。冷却後、混合物を蒸発させ、得られた固体を 1 時間加熱還流することにより、tert - ブチルメチルエーテル：ヘプタン（1 : 1、400 ml）で蒸解した。その後固体を濾別し、tert - ブチルメチルエーテル：ヘプタン（1 : 1、80 ml）で洗浄した。収量：47.7 g（90%）。 m/z 177（M）。

【0085】

工程 2

4 -（2, 4 - ジメトキシ - ベンジル） - 7 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ〔e〕〔1, 4〕ジアゼピン - 2 , 5 - ジオン

p - キシレン（125 ml）中に（2, 4 - ジメトキシ - ベンジルアミノ） - 酢酸（25.6 g、114 mmol）を含有する 6 - メチル - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 , 4（1 H） - ジオン（18.3 g、103 mmol）の懸濁液を、2.5 時間加熱還流（150 ）した。室温に冷却した後、沈殿物を濾別し、p - キシレン（2 × 20 ml）で洗浄した。収量：34.1 g（97%）。 m/z 341（MH⁺）。

【0086】

10

20

30

40

50

工程 3

2 - クロロ - 4 - (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 7 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - オン

4 - (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 7 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 5 - ジオン (34 . 0 g、100 mmol) 及び N , N - ジメチル - p - トルイジン (28 . 9 ml、200 mmol) をトルエン (100 ml) 中で混合し、100 に加熱した。次いで、オキシ塩化リン (10 . 1 ml、110 mmol) を滴下して加え、100 の加熱を2 . 5時間続けた。得られた暗赤色溶液をその後の工程にそのまま用いた。

【 0087 】

10

工程 4

5 - (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 8 - メチル - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 2 , 5 , 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル

ヘキサメチルジシラザン (68 . 7 ml、330 mmol) を THF (350 ml) に溶解し、アルゴン下で - 70 に冷却し、ヘキサン中の n - BuLi の 1 . 6 M 溶液 (206 ml、330 mmol) でゆっくりと処理した。 - 70 で1時間撹拌した後、THF (30 ml) 中の (E) - (ジメチルアミノ - メチレンアミノ) - 酢酸エチルエステル (31 . 6 g、200 mmol) 溶液を加え、 - 70 で1時間撹拌を続けた。その後、2 - クロロ - 4 - (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 7 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - オン (35 . 9 g、100 mmol) の溶液 (上記のとおり調製) を - 70 で加え、その後放置して1時間かけて10 まで温度を上げ、次いで再び - 30 に冷却した。30分後、酢酸 (57 ml) を - 30 で加え、懸濁液を放置して室温にまで上げ、水 (57 ml) を加え、得られた混合物を14時間加熱還流した。冷却後、混合物を蒸発させ、次いでDCM (300 ml) に溶解した。この溶液をHCl (1 M、2 × 100 ml) 及び10%炭酸水素ナトリウム (100 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィー。収量：17 . 6 g (41 %)。m/z 436 (MH⁺)。

【 0088 】

20

工程 5

8 - メチル - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 2 , 5 , 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル

5 - (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 8 - メチル - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 2 , 5 , 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル (9 . 8 g、23 mmol) をCH₂Cl₂ (100 ml) に懸濁し、氷冷し、トリフルオロ酢酸 (30 ml) で徐々に希釈した。得られた溶液を5 でトリフルオロメタンスルホン酸 (3 . 0 ml、34 mmol) で処理した。赤色溶液を室温で2時間撹拌した。その後混合物を蒸発させ、CH₂Cl₂ (20 ml) に溶解し、10%炭酸水素ナトリウム (2 × 5 ml) で洗浄し、有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。EtOAcで磨砕。収量：9 . 55 g (92 %)。m/z 283 (M - H⁻)。

【 0089 】

30

工程 6 及び工程 7 (6 - クロロ - 8 - メチル - 4 H - 2 , 5 , 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステルを単離しない)

6 - クロロ - 8 - メチル - 4 H - 2 , 5 , 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル及びエチル 3 - メチル 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

8 - メチル - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 2 , 5 , 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル (9 . 5 g、33 mmol) 及び N , N - ジメチル - p - トルイジン (14 . 4 ml、99 mmol) をアルゴン下で、クロロベンゼン (

40

50

100 ml) 中で混合した。オキシ塩化リン (4.6 ml、50 mmol) を室温に加え、得られた混合物を 1.5 時間加熱還流した。冷却後、混合物を蒸発させ、その後の工程に用いた。混合物をクロロベンゼン (100 ml) 中に溶解し、次いで N, N - エチルジイソプロピルアミン (5.7 ml、33 mmol) 及びホルミルヒドラジン (4.4 g、66 mmol) を加え、得られた混合物を 4 時間加熱還流した。冷却後、混合物を蒸発させ、 CH_2Cl_2 (50 ml) 及び水 (20 ml) 中に溶解した。有機層を分離し、乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発させた。EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー。収量: 2.85 g (28%)。m/z 310 (MH^+)。融点 236 ~ 238。

【0090】

実施例 3

エチル 3 - イソプロピル - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] - ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

工程 1

6 - イソプロピル - 1H - ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 - ジオン

ジオキサン (20 ml) 中の 2 - アミノ - 5 - イソプロピル安息香酸 (30 g、16.7 mmol) 及びクロロギ酸エチル (1.75 ml、18.4 mmol) の混合物を 2 時間加熱還流した。冷却後、塩化アセチル (1.4 ml) を加え、さらに 3 時間続けて加熱還流した。冷却後、混合物を蒸発させ、得られた固体を 1 時間加熱還流することにより、tert - ブチルメチルエ - テル: ヘプタン (1: 1、20 ml) で蒸解した。その後、固体を濾別し、tert - ブチルメチルエーテル: ヘプタン (1: 1、10 ml) で洗浄した。収量 3.1 g (89%)。m/z 204 ($\text{M} - \text{H}^-$)。20

【0091】

工程 2

4 - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 7 - イソプロピル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2, 5 - ジオン

p - キシレン (40 ml) 中に (2, 4 - ジメトキシ - ベンジルアミノ) - 酢酸 (3.7 g、16 mmol) を含有する、6 - イソプロピル 1H - ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 - ジオン (3.0 g、15 mmol) の懸濁液を、2.5 時間加熱還流 (150) した。室温に冷却した後、沈殿物を濾別し、p - キシレン (2 x 20 ml) で洗浄した。収量: 4.9 g (90%)。m/z 367 ($\text{M} - \text{H}^-$)。30

【0092】

工程 3

2 - クロロ - 4 - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 7 - イソプロピル - 3, 4 - ジヒドロ - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 5 - オン

4 - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 7 - イソプロピル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2, 5 - ジオン (1.5 g、4.1 mmol) 及び N, N - ジメチル - p - トルイジン (1.76 ml、12.2 mmol) をトルエン (8 ml) 中で混合し、100 に加熱した。その後、オキシ塩化リン (559 μl 、6.1 mmol) を滴下して加え、100 での加熱を 2.5 時間続けた。冷却後、混合物を蒸発させ、THF (10 ml) に溶解し、次の工程にそのまま用いた。40

【0093】

工程 4

5 - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 8 - イソプロピル - 6 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - 2, 5, 10b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル

ヘキサメチルジシラザン (2.8 ml、13.4 mmol) を THF (25 ml) に溶解し、アルゴン下で -70 に冷却し、ヘキサン中の n - BuLi の 1.6 M 溶液 (8.4 ml、13.4 mmol) でゆっくりと処理した。-70 で 1 時間攪拌した後、THF (5 ml) 中の (E) - (ジメチルアミノ - メチレンアミノ) - 酢酸エチルエステル (1.28 g、8.1 mmol) の溶液を加え、-70 で 1 時間攪拌を続けた。次いで、2 - クロロ - 4 - (2 50

、4 - ジメトキシ - ベンジル) - 7 - イソプロピル - 3 , 4 - ジヒドロ - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - オン (1 . 59 g、4 . 1 mmol) の溶液 (上記のとおり調製) を - 70 で加え、放置して1時間かけて10 まで温度を上げ、再び - 30 に冷却した。30分後、酢酸 (3 . 0 ml) を - 30 で加え、懸濁液を放置して室温まで温度を上げ、水 (3 . 0 ml) を加え、得られた混合物を14時間加熱還流した。冷却後、混合物を蒸発させ、DCM (30 ml) に溶解した。その後、この溶液をHCl (1 M、2 × 15 ml) 及び炭酸水素ナトリウム (飽和、10 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィーはEtOAc : ヘキサン (19 : 1) で溶出。収量 : 1 . 9 g (99 %)。m / z 464 (MH⁺)。

【 0094 】

10

工程 5

8 - イソプロピル - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 2 , 5 , 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル

5 - (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 8 - イソプロピル - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 2 , 5 , 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル (410 mg、0 . 9 mmol) をCH₂Cl₂ (3 . 0 ml) に懸濁し、氷冷し、トリフルオロ酢酸 (2 . 0 ml) で徐々に希釈した。得られた溶液を5 でトリフルオロメタンスルホン酸 (1 . 0 ml、1 . 3 mmol) で処理した。赤色溶液を室温で2時間攪拌した。その後、混合物を蒸発させ、CH₂Cl₂ (20 ml) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (10 %、2 × 5 ml) で洗浄し、有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。EtOAcで磨

20

【 0095 】

工程 6

6 - クロロ - 8 - イソプロピル - 4 H - 2 , 5 , 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル

8 - イソプロピル - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 2 , 5 , 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル (1 . 8 g、5 . 6 mmol) 及びN , N - ジメチル - p - トルイジン (2 . 4 ml、16 . 9 mmol) をクロロベンゼン (10 ml) 中でアルゴン下、混合した。オキシ塩化リン (771 µl、8 . 4 mmol) を室温で加え、得られた混合物を2時間加熱還流した。冷却後、混合物を蒸発させた。EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィー。収量 : 1 . 3 g (68 %)。

30

【 0096 】

工程 7

エチル 3 - イソプロピル - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] - ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

6 - クロロ - 8 - イソプロピル - 4 H - 2 , 5 , 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル (50 mg、0 . 15 mmol)、ホルミルヒドラジン (10 mg、0 . 17 mmol) 及びN , N - ジメチル - p - トルイジン (24 µl、0 . 17 mmol) をクロロベンゼン (2 ml) 中で10時間加熱還流した。その後、反応混合物を蒸発させた。分取HPLCによるクロマトグラフィー。収量 : 8 . 7 mg (17 %) m / z 338 (M) 融点 160 ~ 163 。

40

【 0097 】

実施例 4 (方法 A)

エチル 3 - ブロモ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

工程 1

4 - (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 7 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 5 - ジオン

p - キシレン (200 ml) 中に (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジルアミノ) - 酢酸 (22 . 5 g、100 mmol) を含有する、6 - ブロモ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 ,

50

4 (1 H) - ジオン (22 . 0 g、91 mmol) の懸濁液を、1 時間加熱還流 (150) した。室温に冷却した後、沈殿物を濾別し、p - キシレン (100 ml) で洗浄した。収量 : 33 . 5 g (91 %) m / z 403 / 405 (M)。

【0098】

工程 2

2 - クロロ - 4 - (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 7 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - オン

4 - (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 7 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 5 - ジオン (3 . 0 g、7 . 4 mmol) 及び N , N - ジメチル - p - トルイジン (2 . 1 ml、14 . 8 mmol) をトルエン (30 ml) 中で混合し、100 に加熱した。オキシ塩化リン (745 μ l、8 . 1 mmol) を滴下して加え、100 での加熱を2 . 5 時間続けた。得られた暗赤色溶液を蒸発させ、残渣を THF (10 ml) に溶解し、その後の工程にそのまま用いた。

【0099】

工程 3

5 - (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 8 - ブロモ - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 2 , 5 , 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル

ヘキサメチルジシラザン (5 . 1 ml、24 . 4 mmol) を THF (30 ml) に溶解し、アルゴン下、- 70 で冷却し、ヘキサン中の n - BuLi の 1 . 6 M 溶液 (14 . 5 ml、23 . 2 ml) でゆっくりと処理した。- 70 で1 時間撹拌した後、THF (10 ml) 中の (E) - (ジメチルアミノ - メチレンアミノ) - 酢酸エチルエステル (2 . 34 g、14 . 8 mmol) を加え、撹拌を - 70 で1 時間続けた。THF (10 ml) 中の 2 - クロロ - 4 - (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 7 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - オン溶液 (3 . 1 g、7 . 4 mmol、上記のとおり調製) を - 70 で加え、放置して1 時間かけて10 まで温度を上げ、その後再び - 30 に冷却した。30 分後、酢酸 (8 ml) を - 30 で加え、懸濁液を放置して室温まで温度を上げ、水 (8 ml) を加え、得られた混合物を2 時間加熱還流した。冷却後、混合物を蒸発させ、次いで DCM (30 ml) に溶解した。この溶液を HCl (1 M、2 \times 15 ml) 及び炭酸水素ナトリウム (飽和、10 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー。収量 : 0 . 9 g (24 %)。m / z 500 / 502 (M)。

【0100】

工程 4

8 - ブロモ - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 2 , 5 , 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル

5 - (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 8 - ブロモ - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 2 , 5 , 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 . 6 g、5 . 2 mmol) を CH₂Cl₂ (15 ml) に懸濁し、氷冷し、トリフルオロ酢酸 (11 . 9 ml) で徐々に希釈した。得られた溶液をトリフルオロメタンスルホン酸 (680 μ l、7 . 8 mmol) で5 で処理した。赤色溶液を室温で1 . 5 時間撹拌した。その後、混合物を蒸発させ、CH₂Cl₂ (50 ml) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (10 %、2 \times 25 ml) で洗浄し、有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。EtOAc で磨砕。収量 : 1 . 8 g (100 %)。m / z 350 / 352 (M)。

【0101】

工程 5 及び 6

6 , 8 - ジブロモ - 4 H - 2 , 5 , 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル及び 8 - ブロモ - 6 - ヒドラジノ - 4 H - 2 , 5 , 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル

8 - ブロモ - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 2 , 5 , 10 b - トリアザ - ベン

10

20

30

40

50

ゾ〔e〕アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0.2 g、0.6 mmol) 及び N, N - ジメチル - p - トルイジン (165 μ l、1.1 mmol) をトルエン (5 ml) 中で混合し、臭化ホスホリル (180 mg、0.6 mmol) で処理し、5 時間還流させた。冷却後、混合物を蒸発させ、残渣を CH_2Cl_2 (10 ml) 及び水 (10 ml) で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na_2SO_4)、その後蒸発させた。残渣を THF (10 ml) に溶解し、無水ヒドラジン液 (1 M、THF 中、2.0 ml、0.2 mmol) で処理し、得られた混合物を 12 時間加熱還流した。冷却後、混合物を蒸発させ、固体をその後の工程にそのまま用いた。m/z 364 / 366 (M)。

【0102】

工程 7

エチル 3 - ブロモ - 9 H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕 - ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

オルトギ酸トリエチル (285 μ l、1.7 mmol) を含有するエタノール (16 ml) 中で 8 - ブロモ - 6 - ヒドロ - 4 H - 2, 5, 10 b - トリアザ - ベンゾ〔e〕アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0.4 g、0.6 mmol) を 18 時間加熱還流した。冷却後、混合物を蒸発させた。EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー。収量：4.6 mg (5%)。m/z 374 / 376 (M)。融点 198 ~ 200。

【0103】

実施例 4 (方法 B)

6 - クロロ - 8 - ブロモ - 4 H - 2, 5, 10 b - トリアザ - ベンゾ〔e〕アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル

8 - ブロモ - 6 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 2, 5, 10 b - トリアザ - ベンゾ〔e〕アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2.3 g、6.4 mmol) 及び N, N - ジメチル - p - トルイジン (2.8 ml、19.3 mmol) をアルゴン下、クロロベンゼン (25 ml) 中で混合した。オキシ塩化リン (882 μ l、0.96 mmol) を室温に加え、得られた混合物を 2 時間加熱還流した。冷却後、混合物を蒸発させた。EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー。収量：1.4 g (59%)。m/z 368 / 370 (M)。

【0104】

実施例 5

10 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - メトキシ - 9 H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン

工程 1

3 - (3 - シクロプロピル - 〔1, 2, 4〕オキサジアゾール - 5 - イル) - 5 - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 8 - メトキシ - 4, 5 - ジヒドロ - 2, 5, 10 b - トリアザ - ベンゾ〔e〕アズレン - 6 - オン

ヘキサメチルジシラザン (29 ml、139 mmol) を THF (250 ml) に溶解し、-70 に冷却し、ヘキサン中の n - BuLi の 1.6 M 溶液 (88 ml) でゆっくりと処理した。-70 で 15 分間攪拌した後、THF (50 ml) 中の (E/Z) - N' - (3 - シクロプロピル - 〔1, 2, 4〕オキサジアゾール - 5 - イルメチル) - N, N - ジメチル - ホルムアミジン (16.4 g、840 mmol) を 15 分かけて加えた。得られた橙色溶液を -70 で 30 分間攪拌し、その後 2 - クロロ - 4 - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 7 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - ベンゾ〔e〕〔1, 4〕ジアゼピン - 5 - オン (13.5 g、42 mmol) の粗トルエン溶液を 15 分かけて加え、-70 での攪拌を 30 分間続けた。反応混合物の反応を酢酸 (30 ml) により -70 で停止させ、放置して室温にまであたためた。水 (30 ml) を加え、濃赤色溶液を 2 時間加熱還流し、その後蒸発させた。残渣を CH_2Cl_2 (200 ml) に溶解し、1 N HCl 及び 10% NaHCO_3 で抽出した。生成物を濃縮して CH_2Cl_2 から直接結晶化した。収量：11 g (53%)。融点 > 240。m/z 487 (M)。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 5 】

工程 2

3 - (3 - シクロプロピル - { 1 , 2 , 4 } オキサジアゾール - 5 - イル) - 8 - メトキシ - 4 , 5 - ジヒドロ - 2 , 5 , 1 0 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 6 - オン
 3 - (3 - シクロプロピル - { 1 , 2 , 4 } オキサジアゾール - 5 - イル) - 5 - (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 8 - メトキシ - 4 , 5 - ジヒドロ - 2 , 5 , 1 0 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 6 - オン (5 g 、 1 0 . 3 mmol) を CH_2Cl_2 (3 0 ml) に溶解し、0 に冷却し、その後 T F A (3 0 ml) を、次いでトリフルオロメタンスルホン酸 (2 ml 、 2 2 . 9 mmol) を加えた。混合物を室温で 4 時間攪拌し、蒸発させ、残渣を CH_2Cl_2 (1 0 0 ml) に溶解し、1 0 % NaHCO_3 で抽出した。 CH_2Cl_2 を蒸発させると生成物が沈殿した。収量 : 3 g (8 6 %) ; 融点 2 4 5 。 m/z 3 3 7 (M) 。

10

【 0 1 0 6 】

工程 3

{ 3 - (3 - シクロプロピル - { 1 , 2 , 4 } オキサジアゾール - 5 - イル) - 8 - メトキシ - 4 H - 2 , 5 , 1 0 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 6 - イル } - ヒドラジン

3 - (3 - シクロプロピル - { 1 , 2 , 4 } オキサジアゾール - 5 - イル) - 8 - メトキシ - 4 , 5 - ジヒドロ - 2 , 5 , 1 0 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 6 - オン (1 g 、 3 mmol) 及び N , N - ジメチル - p - トルイジン (0 . 8 5 6 ml 、 5 . 9 mmol) をトルエン (2 5 ml) 中で混合し、臭化ホスホリル (0 . 9 3 5 g 、 3 . 3 mmol) で処理し、1 5 時間還流させた。トルエンを蒸発させ、残渣を CH_2Cl_2 (5 0 ml) 及び水 (5 0 ml) で抽出した。有機層を乾燥させ、蒸発させ、T H F (5 0 ml) に再溶解し、一晚還流させながら無水ヒドラジンの 1 M T H F 溶液 (1 0 ml 、 1 0 mmol) で処理した。混合物を蒸発させ、 CH_2Cl_2 / M e O H 1 0 : 1 で行うシリカゲルクロマトグラフィーに直接付したところ、淡褐色固体が得られた (0 . 4 g 、 3 8 %) 。 m/z 3 5 2 (M H ⁺) 。

20

【 0 1 0 7 】

工程 4

1 0 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - メトキシ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] { 1 , 2 , 4 } トリアゾロ [4 , 3 - d] { 1 , 4 } ベンゾジアゼピン

30

{ 3 - (3 - シクロプロピル - { 1 , 2 , 4 } オキサジアゾール - 5 - イル) - 8 - メトキシ - 4 H - 2 , 5 , 1 0 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 6 - イル } - ヒドラジン (0 . 1 g 、 2 . 8 mmol) 及びオルトギ酸トリエチル (0 . 1 4 2 ml 、 0 . 8 5 mmol) をエタノール (8 ml) 中で 1 4 時間還流させた。得られた溶液を氷冷し、白色結晶を濾別した。収量 : 8 0 mg (7 8 %) 。 融点 2 5 2 。 m/z 3 6 1 (M) 。

【 0 1 0 8 】

実施例 6

1 0 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - メチル - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] { 1 , 2 , 4 } トリアゾロ [4 , 3 - d] { 1 , 4 } ベンゾジアゼピン

40

工程 1

3 - (3 - シクロプロピル - { 1 , 2 , 4 } オキサジアゾール - 5 - イル) - 5 - (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 8 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 2 , 5 , 1 0 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 6 - オン

4 - (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 7 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] { 1 , 4 } ジアゼピン - 2 , 5 - ジオン (5 . 0 g 、 1 4 . 7 mmol) 及び N , N - ジメチル - p - トルイジン (6 . 4 ml 、 4 4 . 0 mmol) をトルエン (5 0 ml) 中で混合し、1 0 0 に加熱した。その後、オキシ塩化リン (4 . 0 ml 、 4 4 . 0 mmol) を滴下し

50

て加え、100 °Cでの加熱を2時間続けた。冷却後、混合物を蒸発させ、THF (2.0 ml) に溶解し、その後の工程にそのまま用いた。ヘキサメチルジシラザン (10.1 ml、48.5 mmol) をTHF (60 ml) に溶解し、アルゴン下、-70 °Cに冷却し、ヘキサン中のn-BuLiの1.6 M溶液 (30.3 ml、48.5 mmol) でゆっくりと処理した。-70 °Cで1時間攪拌した後、THF (2 ml) 中の(E/Z)-N'-(3-シクロプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル)-N,N-ジメチル-ホルムアミジン (5.7 g、29.4 mmol) を加え、攪拌を-70 °Cで1時間続けた。その後、2-クロロ-4-(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-メチル-3,4-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-オン (5.28 g、14.7 mmol、上記のとおり調製) を-70 °Cで加え、その後放置して1時間かけて10 °Cまで温度を上げ、次いで再び-30 °Cまで冷却した。30分後、酢酸 (17 ml) を-30 °Cで加え、懸濁液を放置して室温まで温度を上げ、水 (17 ml) を加え、得られた混合物を室温で12時間攪拌した。混合物を蒸発させ、その後EtOAc (100 ml) に再溶解した。その後、この溶液をHCl (1 M、2 × 50 ml) 及び炭酸水素ナトリウム (飽和、10 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。EtOAc:ヘキサン (9:1) で溶出するシリカゲル濾過。収量: 4.8 g (69%)。m/z 471 (M)。

【0109】

工程2

3-(3-シクロプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-8-メチル-4,5-ジヒドロ-2,5,10b-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-6-オン
3-(3-シクロプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-5-(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-8-メチル-4,5-ジヒドロ-2,5,10b-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-6-オン (17.5 g、37.1 mmol) をCH₂Cl₂ (100 ml) に懸濁し、氷冷し、トリフルオロ酢酸 (85.2 ml) で徐々に希釈した。得られた溶液を5 °Cでトリフルオロメタンスルホン酸 (4.9 ml、55.7 mmol) で処理した。赤色溶液を室温で4時間攪拌した。その後、混合物を蒸発させ、CH₂Cl₂ (100 ml) 中に溶解し、炭酸水素ナトリウム (10%、2 × 50 ml) で洗浄し、有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。EtOAc (100 ml) で蒸解した後、ヘキサン (100 ml) を徐々に添加した。得られた固体をEtOAc:ヘキサン (1:1、2 × 20 ml) で洗浄した。収量: 9.3 g (78%) m/z 321 (M)。

【0110】

工程3

6-クロロ-3-(3-シクロプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-8-チオメチル-4H-2,5,10b-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン
3-(3-シクロプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-8-メチル-4,5-ジヒドロ-2,5,10b-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-6-オン (9.3 g、28.8 mmol) 及びN,N-ジメチル-p-トルイジン (12.5 ml、86.5 mmol) をアルゴン下でクロロベンゼン (100 ml) 中で混合した。オキシ塩化リン (4.0 ml、43.2 mmol) を室温で加え、得られた混合物を2時間加熱還流した。冷却後、混合物を蒸発させ、その後CH₂Cl₂ (100 ml) 及び水 (50 ml) で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。CH₂Cl₂:アセトン (30:1) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー。収量: 3.8 g (39%)。m/z 340 (MH⁺)。

【0111】

工程4

10-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-メチル-9H-イミダゾ[1,5-a][1,2,4]トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾジアゼピン
クロロベンゼン (30 ml) 中の6-クロロ-3-(3-シクロプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-8-チオメチル-4H-2,5,10b-トリアザ-

10

20

30

40

50

ベンゾ〔e〕アズレン（3.0 g、8.8 mmol）、ホルミルヒドラジン（1.1 g、17.7 mmol）及びN,N-エチルジイソプロピルアミン（1.5 ml、8.8 mmol）の混合物を2.5時間加熱還流した。冷却後、混合物を蒸発させ、その後 CH_2Cl_2 （100 ml）及び水（50 ml）で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、蒸発させた。 CH_2Cl_2 ：アセトン（30：1）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー。収量：2.4 g（80%）。 m/z 346（ MH^+ ）。融点253～256。

【0112】

実施例7

10 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - プロモ - 9 H - イミダゾ〔1, 5 - a〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン

10

工程1及び2

3 - (3 - シクロプロピル - 〔1, 2, 4〕オキサジアゾール - 5 - イル) - 5 - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 8 - プロモ - 4, 5 - ジヒドロ - 2, 5, 10 b - トリアザ - ベンゾ〔e〕アズレン - 6 - オン

4 - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 7 - プロモ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ〔e〕〔1, 4〕ジアゼピン - 2, 5 - ジオン（5.0 g、12.3 mmol）及びN,N-ジメチル - p - トルイジン（5.3 ml、37.0 mmol）をトルエン（20 ml）中で混合し、100 に加熱した。その後、オキシ塩化リン（3.4 ml、37.0 mmol）を滴下して加え、100 での加熱を2時間続けた。冷却後、混合物を蒸発させ、THF（20 ml）に溶解し、その後の工程でそのまま用いた。ヘキサメチルジシラザン（8.5 ml、40.7 mmol）をTHF（60 ml）に溶解し、アルゴン下で - 70 まで冷却し、ヘキサン中のn-BuLiの1.6 M溶液（25.5 ml、40.7 mmol）でゆっくりと処理した。 - 70 で1時間撹拌した後、THF（2 ml）中の（E/Z）- N' - (3 - シクロプロピル - 〔1, 2, 4〕オキサジアゾール - 5 - イルメチル) - N,N-ジメチル - ホルムアミジン（4.8 g、24.7 mmol）を加え、 - 70 で1時間撹拌を続けた。その後、2 - クロロ - 4 - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 7 - プロモ - 3, 4 - ジヒドロ - ベンゾ〔e〕〔1, 4〕ジアゼピン - 5 - オン（5.26 g、12.4 mmol、上記のとおり調製）溶液を - 70 で加え、その後放置して1時間かけて10 とし、その後再び - 30 まで冷却した。30分後、酢酸（14 ml）を - 30 で加え、懸濁液を放置して室温とし、水（14 ml）を加え、得られた混合物を室温で1.5時間撹拌した。混合物を蒸発させ、その後EtOAc（100 ml）に溶解した。その後、この溶液をHCl（1 M、2 × 50 ml）及び炭酸水素ナトリウム（飽和、10 ml）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、蒸発させた。EtOAc：ヘキサン（9：1）で溶出するシリカゲル濾過。収量：2.0 g（31%）。 m/z 536 / 538（M）。

20

30

【0113】

工程3

3 - (3 - シクロプロピル - 〔1, 2, 4〕オキサジアゾール - 5 - イル) - 8 - プロモ - 4, 5 - ジヒドロ - 2, 5, 10 b - トリアザ - ベンゾ〔e〕アズレン - 6 - オン

3 - (3 - シクロプロピル - 〔1, 2, 4〕オキサジアゾール - 5 - イル) - 5 - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 8 - プロモ - 4, 5 - ジヒドロ - 2, 5, 10 b - トリアザ - ベンゾ〔e〕アズレン - 6 - オン（1.1 g、2.0 mmol）を CH_2Cl_2 （6 ml）に懸濁し、氷冷し、トリフルオロ酢酸（4.7 ml）で徐々に希釈した。得られた溶液を5 でトリフルオロメタンスルホン酸（266 μl 、3.0 mmol）で処理した。赤色溶液を室温で1.5時間撹拌した。その後、混合物を蒸発させ、 CH_2Cl_2 （10 ml）に溶解し、炭酸水素ナトリウム（飽和、10 ml）で洗浄し、有機層を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、蒸発させた。EtOAcで磨砕。収量：772 mg（100%）。 m/z 385 / 387（M - H^+ ）。

40

【0114】

工程4

50

6 - クロロ - 3 - (3 - シクロプロピル - { 1 , 2 , 4 } オキサジアゾール - 5 - イル)
- 8 - ブロモ - 4 H - 2 , 5 , 1 0 b - トリアザ - ベンゾ { e } アズレン

3 - (3 - シクロプロピル - { 1 , 2 , 4 } オキサジアゾール - 5 - イル) - 8 - ブロ
モ - 4 , 5 - ジヒドロ - 2 , 5 , 1 0 b - トリアザ - ベンゾ { e } アズレン - 6 - オン (
1 . 1 g、2 0 . 3 mmol) 及び N , N - ジメチル - p - トルイジン (8 8 1 μ l、6 . 1 m
mol) をアルゴン下、クロロベンゼン (8 ml) 中で混合した。オキシ塩化リン (2 7 9 μ l
、3 . 1 mmol) を室温で加え、得られた混合物を 2 . 5 時間加熱還流した。冷却後、混合
物を蒸発させ、その後 CH_2Cl_2 (5 0 ml) 及び水 (2 5 ml) で抽出した。有機層を分離
し、乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発させた。 CH_2Cl_2 : アセトン (3 0 : 1) で溶出す
るシリカゲルクロマトグラフィー。収量 : 5 5 0 mg (6 7 %)。m / z 4 0 3 / 4 0 5
(M - H⁺)。 10

【 0 1 1 5 】

工程 5

1 0 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - ブロモ
- 9 H - イミダゾ { 1 , 5 - a } { 1 , 2 , 4 } トリアゾロ { 4 , 3 - d } { 1 , 4 } ベ
ンゾジアゼピン

クロロベンゼン (6 ml) 中の 6 - クロロ - 3 - (3 - シクロプロピル - { 1 , 2 , 4 }
オキサジアゾール - 5 - イル) - 8 - ブロモ - 4 H - 2 , 5 , 1 0 b - トリアザ - ベンゾ
{ e } アズレン (1 5 0 . 0 mg、0 . 3 7 mmol)、ホルミルヒドラジン (2 4 5 . 0 mg、
0 . 4 1 mmol) 及び N , N - ジメチル - p - トルイジン (5 9 μ l、0 . 4 1 mmol) の混
合物を 3 時間加熱還流した。冷却後、混合物を蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー
は CH_2Cl_2 : アセトン (3 0 : 1) で溶出。収量 : 9 4 mg (6 2 %)。m / z 4 1
0 / 4 1 2 (M)。融点 2 5 9 ~ 2 6 1 。 20

【 0 1 1 6 】

実施例 8

1 0 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - メチル
スルファニル - 9 H - イミダゾ { 1 , 5 - a } { 1 , 2 , 4 } トリアゾロ { 4 , 3 - d }
{ 1 , 4 } ベンゾジアゼピン

工程 1

6 - メチルスルファニル - 1 H - ベンゾ { d } { 1 , 3 } オキサジン - 2 , 4 - ジオン 30

本中間体は公知であり、当分野で公知の、例えば以下のような方法により調製してもよい。

ジオキサン (2 5 ml) 中の 2 - アミノ - 5 - メチル安息香酸 (4 . 9 g、2 6 . 7 mmol)
及びクロロギ酸エチル (2 . 9 ml、3 0 . 0 mmol) の混合物を 2 時間加熱還流した。冷却後、塩化アセチル (2 . 3 ml) を加え、さらに 3 時間加熱還流を続けた。冷却後、混合物を蒸発させ、得られた固体を 1 時間加熱還流することにより、tert - ブチルメチルエーテル : ヘプタン (1 : 1、2 0 ml) で蒸解した。固体を濾別し、tert - ブチルメチルエーテル : ヘプタン (1 : 1、1 0 ml) で洗浄した。収量 : 4 . 8 g (8 5 %)。m / z 2 0 8 (M - H⁺)。 40

【 0 1 1 7 】

工程 2

4 - (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 7 - メチルスルファニル - 3 , 4 - ジヒドロ -
1 H - ベンゾ { e } { 1 , 4 } ジアゼピン - 2 , 5 - ジオン

p - キシレン (5 0 ml) 中に (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジルアミノ) - 酢酸 (5 . 6
g、2 5 mmol) を含有する、6 - メチルスルファニル - 1 H - ベンゾ { d } { 1 , 3 } オ
キサジン - 2 , 4 - ジオン (4 . 8 g、2 3 mmol) 懸濁液を 3 時間加熱還流 (1 5 0)
した。室温に冷却した後、沈殿物を濾別し、p - キシレン (2 \times 2 0 ml) で洗浄した。収
量 : 7 . 5 g (8 9 %)。m / z 3 7 3 (M H⁺)。 50

【 0 1 1 8 】

工程 3

2 - クロロ - 4 - (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 7 - メチルスルファニル - 3 , 4 - ジヒドロ - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - オン

4 - (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 7 - メチルスルファニル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 5 - ジオン (630 mg、1.7 mmol) 及び N , N - ジメチル - p - トルイジン (489 μ l、3.4 mmol) をトルエン (5 ml) 中で混合し、100 に加熱した。その後、オキシ塩化リン (170 μ l、1.9 mmol) を滴下して加え、100 での加熱を1時間続けた。得られた暗赤色溶液をその後の工程にそのまま用いた。

【 0 1 1 9 】

工程 4

3 - (3 - シクロプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - 5 - (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 8 - メチルスルファニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 2 , 5 , 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 6 - オン

ヘキサメチルジシラザン (1.2 ml、5.6 mmol) を T H F (10 ml) に溶解し、アルゴン下で - 70 に冷却し、ヘキサン中の n - B u L i の 1.6 M 溶液 (3.5 ml、5.6 mmol) でゆっくりと処理した。 - 70 で1時間撹拌した後、T H F (30 ml) 中の (E / Z) - N ' - (3 - シクロプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イルメチル) - N , N - ジメチル - ホルムアミジン (0.66 g、3.3 mmol) を加え、撹拌を - 70 で1時間続けた。2 - クロロ - 4 - (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 7 - メチルスルファニル - 3 , 4 - ジヒドロ - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - オン (0.67 g、1.7 mmol) (上記のとおり調製) を - 70 で加え、その後放置して1時間かけて10 とし、その後再び - 30 に冷却した。30分後、酢酸 (4 ml) を - 30

で加え、懸濁液を放置して室温とし、水 (4 ml) を加え、得られた混合物を6時間加熱還流した。冷却後、混合物を蒸発させ、その後 C H ₂ C H ₂ (20 ml) に再溶解した。その後、この溶液を H C l (1 M、2 x 30 ml) 及び炭酸水素ナトリウム (飽和、30 ml) で洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄)、蒸発させた。E t O A c で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー。収量：0.29 g (34 %)。m / z 504 (M H ⁺)。

【 0 1 2 0 】

工程 5

3 - (3 - シクロプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - 8 - メチルスルファニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 2 , 5 , 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 6 - オン

3 - (3 - シクロプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - 5 - (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 8 - メチルスルファニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 2 , 5 , 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 6 - オン (280 mg、0.6 mmol) を C H ₂ C l ₂ (5 ml) に懸濁し、氷冷し、トリフルオロ酢酸 (1.3 ml) で徐々に希釈した。得られた溶液を5 でトリフルオロメタンスルホン酸 (74 μ l、0.8 mmol) で処理した。赤色溶液を室温で1.5時間撹拌した。その後、混合物を蒸発させ、C H ₂ C l ₂ (10 ml) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (飽和、10 ml) で洗浄し、有機層を乾燥させ (N a ₂ S O ₄)、蒸発させた。E t O A c で磨砕。収量：160 mg (81 %)。m / z 354 (M H ⁺)。

【 0 1 2 1 】

工程 6 及び 7

6 - プロモ - 3 - (3 - シクロプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - 8 - メチルスルファニル - 4 H - 2 , 5 , 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン及び

[3 - (3 - シクロプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - 8 - メチルスルファニル - 4 H - 2 , 5 , 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 6 - イル] - ヒドラジン

3 - (3 - シクロプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - 8 - メチ

10

20

30

40

50

ルスルファニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 2 , 5 , 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 6 - オン (160 mg、0.45 mmol) 及び N , N - ジメチル - p - トルイジン (131 μ l、0.9 mmol) をトルエン (5 ml) 中で混合し、臭化ホスホリル (143 mg、0.5 mmol) で処理し、5 時間還流させた。冷却後、混合物を蒸発させ、残渣を CH_2Cl_2 (10 ml) 及び水 (10 ml) で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na_2SO_4)、その後蒸発させた。残渣を THF (10 ml) に再溶解し、無水ヒドラジン液 (1 M、THF 中、1.6 ml、0.16 mmol) で処理し、得られた混合物を 12 時間加熱還流した。冷却後、混合物を蒸発させ、固体を次の工程で直接用いた。m / z 368 (MH^+)。

【 0122 】

工程 8

10

10 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - メチルスルファニル - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン

エタノール (8 ml) 中の [3 - (3 - シクロプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - 8 - メチルスルファニル - 4 H - 2 , 5 , 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 6 - イル] - ヒドラジン (210 mg、0.57 mmol) 及びオルトギ酸トリエチル (285 μ l、1.7 mmol) を 3 時間加熱還流した。冷却後、混合物を蒸発させた。EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー。収量 : 43 mg (20 %) m / z 377 (M)。融点 164 ~ 166 。

【 0123 】

20

実施例 9

エチル 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

表題化合物 (淡褐色固体、融点 263 ~ 264) の合成は Heterocycles, Vol.39, No.2, 1994 に記載されている。

【 0124 】

実施例 10

10 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン

30

表題化合物 (淡褐色固体、融点 298 ~ 300) の合成は Heterocycles, Vol.39, No.2, 1994 に記載されている。

【 0125 】

実施例 11

エチル 3 - フルオロ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

表題化合物 (淡褐色固体、融点 233 ~ 234) の合成は Heterocycles, Vol.39, No.2, 1994 に記載されている。

【 0126 】

実施例 12

40

10 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン

表題化合物 (淡褐色固体、融点 253 ~ 254) の合成は Heterocycles, Vol.39, No.2, 1994 に記載されている。

【 0127 】

実施例 13

エチル 3 - クロロ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

表題化合物 (淡褐色固体、融点 226 ~ 227) の合成は Heterocycles, Vol.39, No

50

.2, 1994 に記載されている。

【0128】

実施例14

3 - クロロ - 10 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)
- 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン

表題化合物 (淡褐色固体、融点 298 ~ 300) の合成は Heterocycles, Vol.39, No.
.2, 1994 に記載されている。

【0129】

実施例15

7 - クロロメチル - 10 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 -
イル) - 3 - メトキシ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 ,
3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン

実施例2 (工程4) に類似であるが、2 - クロロ - 1 , 1 , 1 - トリメトキシエタンを
使用。収率 : 53 %。融点 220 。 m/z 409 (M)。

【0130】

実施例16

10 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - メトキ
シ - 7 - メチル - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d
] [1 , 4] ベンゾジアゼピン

実施例2 (工程4) に類似であるが、オルト酢酸トリエチルを使用。収率 : 48 %。融
点 222 。 m/z 376 (MH^+)。

【0131】

実施例17

10 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 7 - エチル
- 3 - メトキシ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d
] [1 , 4] ベンゾジアゼピン

実施例2 (工程4) に類似であるが、オルトプロピオン酸トリエチルを使用。収率 : 4
7 %。融点 240 。 m/z 390 (MH^+)。

【0132】

実施例18

エチル 3 - メトキシ - 7 - ベンジル - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリ
アゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

実施例1 (工程7) に類似であるが、フェニル酢酸ヒドラジドを使用。収率 : 92 %。
融点 198 。 m/z 415 (M)。

【0133】

実施例19

エチル 3 - メトキシ - 7 - メチル - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリア
ゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] - ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

実施例1 (工程7) に類似であるが、アセチルヒドラジドを使用。収率 : 98 %。融点
210 。 m/z 339 (M)。

【0134】

実施例20

エチル 3 - メトキシ - 7 - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 9 H - イミダゾ [1
 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10
 - カルボキシレート

実施例2 (工程7) に類似であるが、インドール - 3 - 酢酸ヒドラジドを使用。収率 :
92 %。融点 198 。 m/z 415 (M)。

【0135】

実施例21

10

20

30

40

50

エチル 3 - メトキシ - 7 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

実施例 1 (工程 7) に類似であるが、ジメチルアミノアセチルヒドラジド塩酸塩を使用。収率：38%。融点 189 。 m/z 383 (MH^+)。

【 0136 】

実施例 22

エチル 7 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メトキシ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

実施例 1 (工程 7) に類似であるが、3 - ヒドロキシプロパノヒドラジドを使用。 m/z 370 (MH^+)。

【 0137 】

実施例 23

エチル 7 - [(2 R) - 5 - オキソ - 2 - ピロリジニル] - 3 - メトキシ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

実施例 1 (工程 7) に類似であるが、(S) - 5 - オキソ - 2 - ピロリジンカルボキシヒドラジドを使用。融点 160 。 m/z 408 (M)。

【 0138 】

実施例 24

エチル 7 - (カルバモイル) - 3 - メトキシ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

実施例 1 (工程 7) に類似であるが、2 - ヒドラジノ - 2 - オキソ - アセトアミドを使用。融点 256 。 m/z 368 (M)。

【 0139 】

実施例 25

エチル 7 - ヒドロキシメチル - 3 - メトキシ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

実施例 1 (工程 7) に類似であるが、ヒドロキシ酢酸ヒドラジドを使用。融点 255 。 m/z 355 (M)。

【 0140 】

実施例 26

エチル 7 - (3 , 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 3 - メトキシ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

実施例 1 (工程 7) に類似であるが、3 , 4 - ジメトキシフェニル酢酸ヒドラジドを使用。融点 196 。 m/z 476 (MH^+)。

【 0141 】

実施例 27

エチル 3 - メトキシ - 7 - (3 - メトキシベンジル) - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] - ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

実施例 1 (工程 7) に類似であるが、3 - メトキシフェニル酢酸ヒドラジドを使用。融点 209 。 m/z 446 (MH^+)。

【 0142 】

実施例 28

エチル 3 - クロロ - 7 - ベンジル - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

実施例 1 (工程 7) に類似であるが、フェニル酢酸ヒドラジドを使用。融点 188 。

10

20

30

40

50

m/z 420 (MH^+)。

【0143】

実施例 29

エチル 3 - クロロ - 7 - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 9 H - イミダゾール [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

実施例 1 (工程 7) に類似であるが、インドール - 3 - 酢酸ヒドラジドを使用。融点 242 。 m/z 459 (MH^+)。

【0144】

実施例 30

エチル 7 - (カルバモイル) - 3 - クロロ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] - ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

実施例 1 (工程 7) に類似であるが、オキサミン酸ヒドラジドを使用。融点 > 250 。 m/z 373 (MH^+)。

【0145】

実施例 31

エチル 3 - メトキシ - 7 - [(3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) メチル] - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] - ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

実施例 1 (工程 7) に類似であるが、(2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 酢酸ヒドラジドを使用。融点 220 。 m/z 203 (M)。

【0146】

実施例 32

エチル 3 - メトキシ - 7 - [(5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) メチル] - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] - ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

実施例 1 (工程 7) に類似であるが、(5 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸ヒドラジドを使用。融点 > 250 , m/z 468 (M)。

【0147】

実施例 33

エチル 7 - (2 - クロロ - ベンジル) - 3 - メトキシ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

実施例 1 (工程 7) に類似であるが、(2 - クロロ - フェニル) - 酢酸ヒドラジドを使用。融点 215 , m/z 449 (M)。

【0148】

実施例 34

エチル 3 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシベンジル) - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

実施例 1 (工程 7) に類似であるが、(2 - メトキシ - フェニル) - 酢酸ヒドラジドを使用。融点 80 , m/z 445 (M)。

【0149】

実施例 35

エチル 7 - (ジエチルカルバモイル) - 3 - メトキシ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

実施例 1 (工程 7) に類似であるが、N , N - ジエチル - 2 - ヒドラジノ - 2 - オキシ - アセトアミドを使用。融点 75 , m/z 425 (MH^+)。

【0150】

10

20

30

40

50

実施例 3 6

エチル 3 - メトキシ - 7 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 1 0 - カルボキシレート

実施例 1 (工程 7) に類似であるが、(2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 酢酸ヒドラジドを使用。融点 2 2 5 , m/z 4 8 3 (M)。

【 0 1 5 1 】

実施例 3 7

エチル 3 - メトキシ - 7 - [(7 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) メチル] - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 1 0 - カルボキシレート

実施例 1 (工程 7) に類似であるが、(5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 酢酸ヒドラジドを使用。融点 > 2 5 0 , m/z 4 8 5 (MH^+)。

【 0 1 5 2 】

実施例 3 8

エチル 7 - (3 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) - 3 - クロロ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 1 0 - カルボキシレート

実施例 1 (工程 7) に類似であるが、ベンゾ [1 , 3] ジオキソール 5 - イル酢酸ヒドラジドを使用。 m/z 4 6 3 (M)。

【 0 1 5 3 】

実施例 3 9

エチル 3 - メトキシ - 7 - (4 - メトキシベンジル) - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] - ベンゾジアゼピン - 1 0 - カルボキシレート

実施例 1 (工程 7) に類似であるが、(4 - メトキシ - フェニル) - 酢酸ヒドラジドを使用。融点 1 7 9 , m/z 4 4 5 (M)。

【 0 1 5 4 】

実施例 4 0

エチル 3 - メトキシ - 7 - (3 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 1 0 - カルボキシレート

実施例 1 (工程 7) に類似であるが、(3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 酢酸ヒドラジドを使用。融点 8 9 , m/z 4 8 3 (M)。

【 0 1 5 5 】

実施例 4 1

エチル 3 - クロロ - 7 - (4 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 1 0 - カルボキシレート

実施例 1 (工程 7) に類似であるが、(4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 酢酸ヒドラジドを使用。融点 2 1 7 , m/z 4 8 7 (M)。

【 0 1 5 6 】

実施例 4 2

エチル 3 - クロロ - 7 - (4 - ジメチルアミノ - ベンジル) - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 1 0 - カルボキシレート

実施例 1 (工程 7) に類似であるが、(4 - ジメチルアミノ - フェニル) - 酢酸ヒドラジドを使用。融点 2 0 6 , m/z 4 6 3 (MH^+)。

【 0 1 5 7 】

実施例 4 3

10

20

30

40

50

エチル 3 - クロロ - 7 - (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

実施例 1 (工程 7) に類似であるが、(2 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 酢酸ヒドラジドを使用。融点 160 , m / z 479 (M)。

【 0158 】

実施例 44

エチル 3 - クロロ - 7 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

10

実施例 1 (工程 7) に類似であるが、(4 - メトキシ - フェニル) - 酢酸ヒドラジドを使用。m / z 499 (M)。

【 0159 】

実施例 45

10 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 7 - ベンジル - 3 - プロモ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン

実施例 7 (工程 5) に類似であるが、フェニル酢酸ヒドラジドを使用。融点 233 ~ 235 , m / z 500 / 502 (M)。

【 0160 】

20

実施例 46

10 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 7 - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - プロモ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン

実施例 7 (工程 5) に類似であるが、インドール - 3 - 酢酸ヒドラジドを使用。融点 265 (分解)。m / z 539 / 541 (M)。

【 0161 】

実施例 47

エチル 3 - プロモ - 7 - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

30

実施例 4 (方法 B) に類似であるが、インドール - 3 - 酢酸ヒドラジドを使用。融点 258 (分解) , m / z 503 / 505 (M)。

【 0162 】

実施例 48

エチル 3 - プロモ - 7 - ベンジル - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] - ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

実施例 4 (方法 B) に類似であるが、インドール - 3 - 酢酸ヒドラジドを使用。融点 190 ~ 192 (分解) , m / z 464 / 466 (M)。

【 0163 】

40

実施例 49

エチル 7 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 3 - メトキシ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

実施例 1 (工程 7) に類似であるが、3 , 4 - メチレンジオキシ - ベンズヒドラジドを使用。融点 247 , m / z 446 (M H ⁺)。

【 0164 】

実施例 50

エチル 3 - プロモ - 7 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] - ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキ

50

シレート

実施例 4 (方法 B) に類似であるが、3 - メトキシフェニル酢酸ヒドラジドを使用。融点 111 ~ 113 , m/z 494 / 496 (M)。

【0165】

実施例 5 1

エチル 3 - ブロモ - 7 - (3, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 9 H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

実施例 4 (方法 B) に類似であるが、3, 4 - ジメトキシフェニル酢酸ヒドラジドを使用。融点 224 ~ 226 , m/z 524 / 526 (M)。

10

【0166】

実施例 5 2

エチル 7 - [2 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル] - エチル] - 3 - クロロ - 9 H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

実施例 4 (方法 B) に類似であるが、3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸ヒドラジドを使用。融点 208 , m/z 476 . 9 (M)。

【0167】

実施例 5 3

エチル 7 - (4 - メタンスルホニル - ベンジル) - 3 - メトキシ - 9 H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

20

実施例 4 (方法 B) に類似であるが、4 - メタンスルホニル - フェニル酢酸ヒドラジドを使用。白色泡状物, m/z 494 (MH⁺)。

【0168】

実施例 5 4

エチル 3 - メトキシ - 7 - [(ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 9 H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

実施例 4 (方法 B) に類似であるが、4 - ビフェニル酢酸ヒドラジドを使用。白色泡状物, m/z 492 (MH⁺)。

30

【0169】

実施例 5 5

エチル 7 - (4 - ジメチルアミノ - ベンジル) - 3 - メトキシ - 9 H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] - ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

実施例 4 (方法 B) に類似であるが、4 - ジメチルアミノフェニル酢酸ヒドラジドを使用。融点 210 , m/z 459 (MH⁺)。

【0170】

実施例 5 6

エチル 3 - メトキシ - 7 - (4 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - 9 H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

40

実施例 4 (方法 B) に類似であるが、4 - トリフルオロメトキシ - フェニル酢酸ヒドラジドを使用。融点 225 , m/z 500 (MH⁺)。

【0171】

実施例 5 7

エチル 3 - クロロ - 7 - (4 - ニトロ - ベンジル) - 9 H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

50

実施例 4 (方法 B) に類似であるが、4 - ニトロ - フェニル酢酸ヒドラジドを使用。白色泡状物, m/z 462 (M)。

【0172】

実施例 58

10 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 7 - (4 - ジメチルアミノ - ベンジル) - 3 - ブロモ - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾジアゼピン

実施例 7 (工程 5) に類似であるが、4 - ジメチルアミノフェニル酢酸ヒドラジドを使用。融点 140 (分解), m/z 543 / 545 (M)。

【0173】

10

実施例 59

エチル 3 - ブロモ - 7 - (4 - ジメチルアミノ - ベンジル) - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート

実施例 4 (方法 B) に類似であるが、4 - ジメチルアミノフェニル酢酸ヒドラジドを使用。融点 240 (分解), m/z 507 / 509 (M)。

【0174】

実施例 60

3 - クロロ - 10 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4, - オキサジアゾール - 3 - イル) - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾジアゼピン

20

工程 1

8 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 6 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - 2, 5, 10b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボン酸アミド

エチル 3 - クロロ - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 10 - カルボキシレート (実施例 13) (7.1 g、15.7 mmol) をジオキサン (60 ml) に懸濁した。ホルムアミド (2.8 ml、71.3 mmol) を加えた。メタノール中のナトリウムメチレート (5.4 M 溶液 (2.9 ml、15.5 mmol) を徐々に加え、混合物を室温で一晩撹拌した。得られた白色懸濁液を水 (70 ml) で希釈し、室温で 1 時間撹拌した。ジオキサンを減圧下で除去し、懸濁液を氷中で 1 時間撹拌し、結晶を濾別し、水で洗浄し、60 / 0.1 mbar で乾燥させた。白色結晶が得られた (6 g、89%)。融点 > 220。 m/z 427 (MH⁺)

30

【0175】

工程 2

8 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 6 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - 2, 5, 10b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボニトリル

8 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 6 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - 2, 5, 10b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボン酸アミド (5.9 g、13.8 mmol) 及びオキシ塩化リン (1.4 ml、15.2 mmol) をジオキサン (55 ml) 中で混合し、一晩還流させた。得られた黄色溶液を蒸発させ、残渣を CH₂Cl₂ / アセトン 20 : 1 で行うシリカゲルクロマトグラフィーにより精製したところ、白色泡状物が得られた (3.5 g、61%)。 m/z 408 (MH⁺)

40

【0176】

工程 3

8 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - N - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - 2, 5, 10b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボキサミジン

8 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 6 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - 2, 5, 10b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボニトリル (2 g、4.9 mmol) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 (1 g、14.6 mmol) を DMF (10 ml

50

）中に懸濁し、メタノール中のナトリウムメチレート（5.4 M 溶液（2.7 ml、14.6 mmol）でゆっくりと処理した。黄色の懸濁液を一晩撹拌した。懸濁液を氷冷し、水（20 ml）で希釈し、氷中で1時間撹拌した。結晶を濾別し、冷水（5 ml）で洗浄した。白色結晶を得た（1.9 g、89%）。 m/z 442 (MH^+)。

【0177】

工程 4

8 - クロロ - 3 - (5 - シクロプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - 5 - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 4, 5 - ジヒドロ - 2, 5, 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 6 - オン

8 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - N - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 2, 5, 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボキサミジン（1.9 g、4.3 mmol）、酸化マグネシウム（0.156 g、3.9 mmol）及び塩化シクロプロパンカルボニル（0.5 ml、5.3 mmol）をジオキサン中で一晩還流させた。ジオキサンを蒸発させ、残渣を DMF（20 ml）に溶解し、1時間還流させた。DMF を蒸発させ、残渣を CH_2Cl_2 及び水で抽出した。有機層を濃縮し酢酸エチルで希釈したところ、生成物が結晶化し、白色の固体が得られた（0.8 g、39%）。融点 198 ~ 205。 m/z 492 (MH^+)。

【0178】

工程 5

8 - クロロ - 3 - (5 - シクロプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) 4, 5 - ジヒドロ - 2, 5, 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 6 - オン

8 - クロロ - 3 - (5 - シクロプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - 5 - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 4, 5 - ジヒドロ - 2, 5, 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 6 - オン（2 g、4 mmol）を CH_2Cl_2 （8 ml）及びトリフルオロ酢酸（8 ml）に溶解し、氷冷し、トリフルオロメタンスルホン酸（0.7 ml、8 mmol）でゆっくり処理し、その後冷却せずに2時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を CH_2Cl_2 及び水で抽出した。有機層から白色泡状物が得られた（0.84 g、62%）。 m/z 342 (MH^+)。

【0179】

工程 6

6, 8 - ジクロロ - 3 - (5 - シクロプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - 4 H - 2, 5, 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン

8 - クロロ - 3 - (5 - シクロプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - 2, 5, 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 6 - オン（0.84 g、2.5 mmol）をクロロベンゼン（8 ml）に懸濁させ、N, N - ジメチル - p - トルイジン（1.1 ml、7.4 mmol）及びオキシ塩化リン（0.34 ml、3.7 mmol）を加え、混合物を一晩還流させた。得られた溶液を蒸発させ、残渣を CH_2Cl_2 / アセトン 10 : 1 で行うシリカゲルクロマトグラフィーにより精製したところ、白色の固体が得られた（0.56 g、63%）。融点 200。 m/z 359 (M)。

【0180】

工程 7

3 - クロロ - 10 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 9 H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾジアゼピン

6, 8 - ジクロロ - 3 - (5 - シクロプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - 4 H - 2, 5, 10 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン（70 mg、0.194 mmol）、ホルミルヒドラジン（23 mg、0.39 mmol）及び N - エチルジイソプロピルアミン（0.066 ml、0.39 mmol）をクロロベンゼン中で混合し、3.5時間還流させた。溶媒を蒸発させ、残渣を CH_2Cl_2 / 水で抽出し、 CH_2Cl_2 / 2 - プロパノール 20 : 1 で行うシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。白色固体が得られた（3

10

20

30

40

50

6 mg、50%)。融点 > 230 °C。m/z 365 (M)。

【0181】

実施例 6 1

3 - クロロ - 10 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 7 - (1H - インドール - 3 - イルメチル) - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾジアゼピン

実施例 60 と類似であるが、インドール - 3 - 酢酸ヒドラジドを使用。白色泡状物, m/z 499 (MH⁺)。

【0182】

実施例 6 2

3 - クロロ - 10 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 7 - (4 - ジメチルアミノ - ベンジル) - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾジアゼピン

実施例 60 と類似であるが、(4 - ジメチルアミノ - フェニル) - 酢酸ヒドラジドを使用。白色固体, m/z 495 (MH⁺)

【0183】

実施例 6 3

7 - ベンジル - 3 - クロロ - 10 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾジアゼピン

実施例 60 と類似であるが、フェニル酢酸ヒドラジドを使用。白色固体, m/z 456 (MH⁺)

【0184】

実施例 6 4

3 - クロロ - 7 - シクロプロピルメチル - 10 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾジアゼピン

実施例 60 と類似であるが、シクロプロピル - 酢酸ヒドラジドを使用。白色固体, m/z 420 (M)

【0185】

実施例 6 4

3 - クロロ - 10 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 7 - (3, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾジアゼピン

実施例 60 と類似であるが、3, 4 - ジメトキシ - フェニル酢酸ヒドラジドを使用。無色ゴム状物, m/z 515 (M)。

【0186】

実施例 6 5

3 - クロロ - 10 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 7 - (5 - メチル - 1H - インドール - 3 - イルメチル) - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾジアゼピン

実施例 60 と類似であるが、(5 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) - 酢酸ヒドラジドを使用。褐色固体, m/z 509 (M)。

【0187】

実施例 6 6

3 - クロロ - 10 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 7 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾジアゼピン

実施例 60 と類似であるが、3 - メトキシ - フェニル酢酸ヒドラジドを使用。白色泡状物, m/z 485 (M)。

10

20

30

40

50

【 0 1 8 8 】

実施例 6 7

エチル 3 - ヒドロキシ - 9 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 1 0 - カルボキシレート

工程 1

6 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 - ジオン

5 - ヒドロキシアントラニル酸 (9 . 5 g 、 6 2 mmol) をジオキサン (5 0 ml) 中に懸濁し、炭酸ビス (トリクロロメチル) (6 g 、 2 0 mmol) を加え (若干発熱性) 、懸濁液を 1 時間還流させ、放置して室温まで冷却し、固体を濾別し、ジオキサンで洗浄して褐色結晶を得た (1 0 . 1 g 、 9 0 %) 。融点 2 3 6 (分解) 。

10

【 0 1 8 9 】

工程 2

6 - (tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシ) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 - ジオン

6 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 - ジオン (9 . 7 g 、 5 4 mmol) 、 tert - ブチルジフェニルクロロシラン (1 5 . 2 ml 、 5 9 mmol) 及びイミダゾール (4 g 、 5 9 mmol) を、DMF (1 0 0 ml) 中で、室温で 2 4 時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル (4 0 0 ml) 及び水 (3 0 0 ml) で抽出した。有機層中の生成物をヘキサン / 酢酸エチル 2 : 1 で行うシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、次いで熱酢酸エチル / ヘキサンから結晶化させて白色結晶を得た (1 3 g 、 5 8 %) 、融点 1 8 5 。

20

【 0 1 9 0 】

工程 3

7 - (tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシ) - 4 - (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 5 - ジオン

実施例 1 (工程 2) と類似であるが、粗生成物をヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1 で行うシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、白色泡状物を 8 0 % の収率で得た。5 8 0 (M) 。

【 0 1 9 1 】

工程 4

8 - (tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシ) - 5 - (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 2 , 5 , 1 0 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル

実施例 1 (工程 3 及び 4) と類似であるが、粗生成物をヘキサン / 酢酸エチル 1 : 2 で行うシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、黄色の泡状物を 5 4 % の収率で得た。6 7 5 (M) 。

30

【 0 1 9 2 】

工程 5

8 - (tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシ) - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 2 , 5 , 1 0 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル

実施例 1 (工程 5) に類似であるが、反応時間を 1 時間に制限し、粗生成物をジクロロメタン / 2 - プロパノール 3 0 : 1 で行うシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、白色の泡状物を 6 5 % の収率で得た。5 2 6 (M H ⁺) 。

40

【 0 1 9 3 】

工程 6

8 - (tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシ) - 6 - クロロ - 4 H - 2 , 5 , 1 0 b - トリアザ - ベンゾ [e] アズレン - 3 - カルボン酸エチルエステル

実施例 1 (工程 6) に類似であるが、粗生成物をヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1 で行うシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、白色の泡状物を 1 0 % の収率で得た。5 4 3

50

(M)。

【0194】

工程7

エチル3-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-9H-イミダゾ〔1,5-a〕〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-d〕〔1,4〕ベンゾジアゼピン-10-カルボキシレート

実施例1(工程7)と類似であるが、粗生成物を酢酸エチルで行うシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、白色の結晶を46%の収率で得た。融点 233。

【0195】

工程8

エチル3-ヒドロキシ-9H-イミダゾ〔1,5-a〕〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-d〕〔1,4〕-ベンゾジアゼピン-10-カルボキシレート

エチル3-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-9H-イミダゾ〔1,5-a〕〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-d〕〔1,4〕-ベンゾジアゼピン-10-カルボキシレート(155mg、0.28mmol)をフッ化テトラブチルアンモニウムの1M溶液(1ml)中で30分間撹拌した。混合物をジクロロメタン及び水で抽出した。粗生成物をDCM/MeOH40:3で行うシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。白色結晶を得た(55mg、62%)。融点>250, 310(M-H⁺)。

【0196】

実施例69

エチル3-クロロ-7-(ピリジン-4-イルメチル)-9H-イミダゾ〔1,5-a〕〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-d〕〔1,4〕ベンゾジアゼピン-10-カルボキシレート

実施例4(方法B)に類似であるが、4-ピリジン-酢酸ヒドラジド二塩酸塩を使用して、淡褐色の固体を得た。融点213, m/z 421(MH⁺)。

【0197】

参考文献

(1) Hunkeler, W.; Kyburz, E.; EP 150040

(2) Rogers-Evans, M.; Spurr, P.; EP 787729

(3) Zhang, P.; Zhang, W.; Liu, R.; Harris, B.; Skolnick, P.; Cook, J. M.; J. Med. Chem. 1995, 38, 1679-88.

(4) Gerecke, M.; Kyburz, E.; Borer, R.; Gassner, W.; Heterocycles, 1994, 39, 693-721.

【0198】

実施例A

以下の組成の錠剤を常法により製造した。

	mg / 錠
活性物質	5
乳糖	45
コーンスターチ	15
微結晶セルロース	34
ステアリン酸マグネシウム	1
錠剤重量	100

【0199】

実施例B

以下の組成のカプセルを製造した。

	mg / カプセル
活性物質	10
乳糖	155
コーンスターチ	30

10

20

30

40

50

タルク 5
カプセル充填重量 200

【0200】

活性物質、乳糖及びコーンスターチをまずミキサー中で、次いで粉碎機中で混合した。混合物をミキサーに戻し、タルクをそこに加え、十分に混合した。混合物を機械により硬ゼラチンカプセルに充填した。

【0201】

実施例 C

以下の組成の坐剤を製造した。

	mg / 坐剤
活性物質	15
坐剤用基剤	1285
合計	1300

10

【0202】

坐剤用基剤をガラス又はスチール容器中で溶解し、十分に混合して45℃に冷却した。その後すぐに、微細粉末とした活性物質をそこに加え、完全に分散するまで攪拌した。混合物を好適なサイズの坐剤型に注ぎ入れ、放置して温度を下げ、その後坐剤を型からはずし、ワックスペーパー又は金属ホイルに個別包装した。

フロントページの続き

- (72)発明者 トーマス、アンドリュー・ウィリアム
スイス国、ツェーハー - 4 1 2 7 ビルスフェルデン、ツヴィングリシュトラッセ 5
- (72)発明者 ヴィッヒマン、ユルゲン
ドイツ国、7 9 5 8 5 シュタイネン、イム・ヴォルフィッシュビュール 3 2

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 特開平 0 5 - 2 0 2 0 5 1 (J P , A)
Max Gerecke et al. , Heterocycles , 1 9 9 4 年 , Vol.39, No.2 , p.693-721

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C07D 487/14
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)