

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5087640号
(P5087640)

(45) 発行日 平成24年12月5日(2012.12.5)

(24) 登録日 平成24年9月14日(2012.9.14)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 487/04	(2006.01) C07D 487/04 151
A61K 31/551	(2006.01) A61K 31/551
A61P 35/00	(2006.01) A61P 35/00
A61P 43/00	(2006.01) A61P 43/00 105
C07C 229/20	(2006.01) C07C 229/20

請求項の数 7 (全 126 頁)

(21) 出願番号	特願2009-553997 (P2009-553997)
(86) (22) 出願日	平成20年3月11日 (2008.3.11)
(65) 公表番号	特表2010-521514 (P2010-521514A)
(43) 公表日	平成22年6月24日 (2010.6.24)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2008/052847
(87) 國際公開番号	W02008/113711
(87) 國際公開日	平成20年9月25日 (2008.9.25)
審査請求日	平成21年9月17日 (2009.9.17)
(31) 優先権主張番号	60/919,358
(32) 優先日	平成19年3月22日 (2007.3.22)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(74) 代理人	100080791 弁理士 高島 一
(72) 発明者	カイ, ジアンビン アメリカ合衆国, ニュージャージー 07 006, ウエスト コールドウェル, パー ク ストリート 99
(72) 発明者	チエン, シャオチン アメリカ合衆国, ニュージャージー 08 807, ブリッジウォーター, ホワイトヘ ッド ロード 52

最終頁に続く

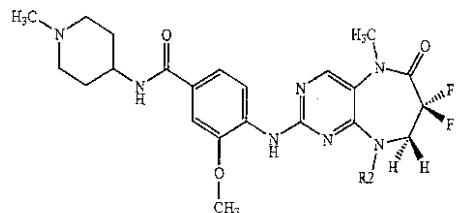
(54) 【発明の名称】PLK 1 阻害剤として有用な置換ピリミドジアゼピン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】



10

(式中、R 2 は、シクロペンチル及びシクロヘキシルからなる群から選択される)
の化合物又は医薬的に許容可能なその塩。

【請求項2】

R 2 がシクロペンチルである請求項1の化合物。

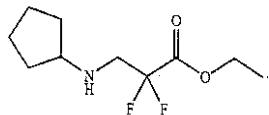
【請求項3】

4 - (9 - シクロペンチル - 7 , 7 - ジフルオロ - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イル
アミノ) - 3 - メトキシ安息香酸、又は医薬的に許容可能なその塩。

【請求項4】

20

式
【化2】



を有する化合物。

【請求項5】

請求項1の化合物及び医薬的に許容可能な賦形剤を含んでなる医薬組成物。 10

【請求項6】

請求項2の化合物及び医薬的に許容可能な賦形剤を含んでなる医薬組成物。

【請求項7】

請求項3の化合物及び医薬的に許容可能な賦形剤を含んでなる医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

P L KはPolo様キナーゼファミリーに属する。Polo様キナーゼは酵母からヒトまで高度に保存されており、G 2 / M期移行及び細胞周期の分裂期通過において多様な役割を果たす。4つのPolo様キナーゼ、PLK1、PLK2(Snk)、PLK3(Fnk)、及びPLK4が、ヒトで確認されている。これらのタンパク質は、C末端の「Polo」ボックスにおいて、キナーゼドメイン全域で多数の相同性を共有する。中和抗体、アンチセンスオリゴ、及び優性陰性タンパク質を用いることで、PLK1がインビトロ培養細胞で有糸分裂に必須であることが示された。さらに、PLK1の下方調整は、「正常」細胞と比較して、腫瘍細胞において異なる影響があるようであり、それは、PLK1の切断が、腫瘍細胞では有糸分裂カタストロフ及び最終的な細胞死を誘導するが、「正常」細胞ではG 2期の停止を誘導する点である。説得力のある説明の一つは、腫瘍細胞はチェックポイント制御に欠陥があり、停止が不可能であるため、有糸分裂カタストロフィを受けるというものである。PLK2、PLK3、及びPLK4の役割は依然として未解明のままである。 20

【0002】

PLK1の発現は増殖組織に限定される。PLK1の過剰発現が、多様な由来（胸、肺、結腸、胃、卵巣、平滑筋、及び食道）の固体腫瘍、及び非ホジキンリンパ腫で検出された。さらに、PLK1は形質転換活性を有し、NIH3T3細胞においてPLK1の構造的発現が、腫瘍形成の中心の形成、軟塞天における形質転換細胞の増殖及びヌードマウスにおける腫瘍の形成を引き起こす。従って、小分子阻害剤によるPLK1キナーゼ活性のブロッキングは、標的的有糸分裂に対する新規な手法であることを意味し、市場における他の有糸分裂標的剤、例えばチューブリン結合剤等とは明確に区別される可能性がある。

タキサン及びビンカアルカロイドを使用する、微小管形成及び分解の乱れを伴うその他の治療は、ガン処置のための効果的な方法となった。ガン性細胞の中には、タキサン及びビンカアルカロイドのG 2 / M細胞周期停止効果を回避できるものもある。PLK1阻害は、タキサン及びビンカアルカロイドのG 2 / M細胞周期停止効果を回避できる細胞を標的とする手段を提供する。 40

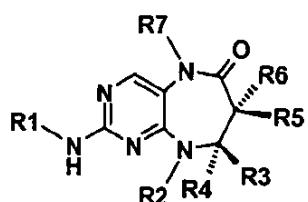
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

本発明の第一の態様によれば、式I

【化1】

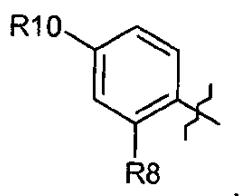


(I)

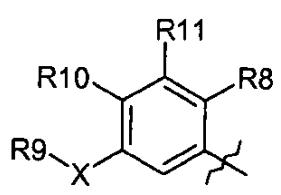
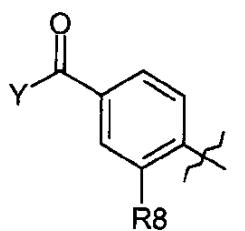
10

(式中、R1は、

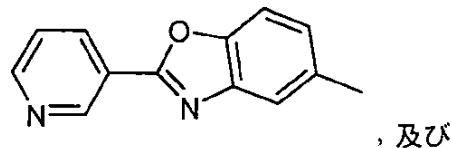
【化2】



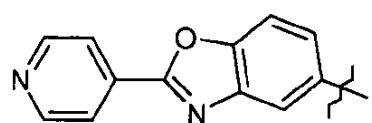
20



30



, 及び



40

からなる群から選択され、

ここで、

R2は、C₁～C₅の直鎖又は分岐鎖の、アルキル、アリル、アリール、ベンジル、ヘテロアリール、ビニル、ヘテロシクリル、1又は複数のC₁～C₃アルキル基で任意に置換されたC₃～C₇シクロアルキル、及びC₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルキルからなる群から選

50

択され、

R3及びR4は、水素、及びメチルからなる群から独立に選択され、又は
 R2並びにR3及びR4の一方は、それが結合する炭素及び窒素と共に5員環を形成し、
 R5及びR6は、水素、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシメチル、ヒドロキエチル、
 シクロプロピル、クロロ、フルオロ、ブロモ、及びヨードからなる群から独立に選択され
 、又はR5及びR6は、それが結合する炭素と共に、シクロプロピル又はシクロブチルを形
 成し、又は
 R4及びR6は、それが結合する炭素と共に5員環を形成し、又は
 R3及びR5は、それが結合する炭素と共に5員環を形成し、又は
 R2並びにR5及びR6の一方は、それが結合する炭素及び窒素と共に6員環を形成し、
 R7は、水素、メチル及びエチルからなる群から選択され、
 Yは、ヒドロキシ、ジC₁~C₃アルキルアミノ、N及びOからなる群から選択される1又
 は2のヘテロ原子を含有する6員ヘテロシクロ環、及びNH-R9からなる群から選択さ
 れ、
 R8及びR11は、水素、ハロゲン、メチル及びメトキシからなる群から独立に選択され、
 R9は、水素、ペリジニル、N-ベンジルペリジニル、N-C₁~C₄アルキルペリジニル、アリール、ヘテロアリール、C₁~C₄アルキル、テトラヒドロピラニル、イミダゾリル-C₁~C₄アルキル、アミノ、及びジC₁~C₃アルキルアミノ-C₁~C₄アルキルから
 なる群から選択され、
 R10は、水素、ヒドロキシ、及びベンジルオキシからなる群から選択され、及び
 Xは、-C(O)NH-及び-NHC(O)-からなる群から選択される)
 の化合物及び医薬的に許容可能なその塩、
 のPLK1阻害剤化合物が提供される。

【発明を実施するための形態】

【0004】

別の態様によれば、本発明は、R7がメチルであり、且つ可変のR1~R6及びR8~R11
 が上記記載の通りである、式Iの化合物を対象とする。

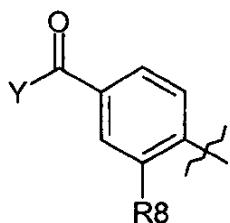
【0005】

別の態様によれば、本発明は、R2がシクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル
 であり、R7がメチルであり、並びにR1、R3~R6及びR8~R11が上記記載の通りで
 ある、式Iの化合物を対象とする。

【0006】

別の態様によれば、本発明は、R1が、

【化3】



であり、

R2がシクロペンチル又はシクロヘキシルであり、R7がメチルであり、YがNH-R9で
 あり、ここでR9は1-メチル-ピペリジン-4-イル又はテトラヒドロピラン-4-イル
 であり、並びにR3~R6及びR8が上記記載の通りである、式Iの化合物を対象とする
 。

【0007】

10

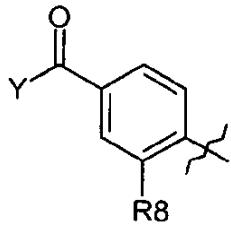
20

30

40

50

別の態様によれば、本発明は、R1が、
【化4】



10

であり、

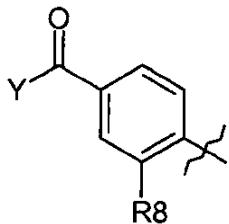
R2がシクロペンチル又はシクロヘキシルであり、R5及びR6が水素、メチル、及びフルオロからなる群から独立に選択され、又はR5及びR6が、それが結合する炭素と共にシクロプロピルを形成し、R7がメチルであり、YがNH-R9であり、ここでR9が1-メチル-ピペリジン-4-イル又はテトラヒドロピラン-4-イルであり、並びにR3、R4、及びR8は上記記載の通りである、式Iの化合物を対象とする。

【0008】

別の態様によれば、本発明は、R1が

【化5】

20



30

であり、

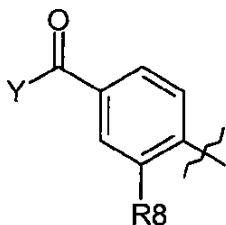
R2がシクロペンチルであり、R5及びR6が水素、メチル、及びフルオロからなる群から独立に選択され、又はR5及びR6が、それが結合する炭素と共にシクロプロピルを形成し、R7がメチルであり、YがNH-R9であり、ここでR9が1-メチル-ピペリジン-4-イルであり、並びにR3及びR4は水素であり、及びR8はメチル又はメトキシである、式Iの化合物を対象とする。

【0009】

別の態様によれば、本発明は、R1が、

【化6】

40



50

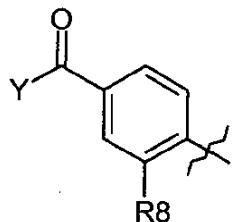
であり、

R2がシクロペンチルであり、R5及びR6の一方が水素で他方がメチルであり、R7がメチルであり、YがNH-R9であり、ここでR9が1-メチル-ピペリジン-4-イルであり、R3及びR4は水素であり、及びR8はメトキシである、式Iの化合物を対象とする。

【0010】

別の態様によれば、本発明は、R1が、

【化7】



10

であり、

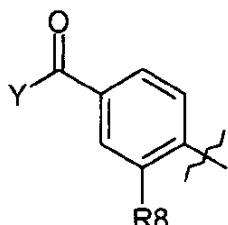
R2がシクロペンチルであり、R5及びR6がフルオロであり、R7がメチルであり、YがNH-R9であり、ここでR9が1-メチル-ピペリジン-4-イルであり、R3及びR4は水素であり、及びR8はメトキシである、式Iの化合物を対象とする。

20

【0011】

別の態様によれば、本発明は、R1が、

【化8】



30

であり、

R2がシクロペンチルであり、R5及びR6が、それが結合する炭素と共にシクロプロピルを形成し、R7がメチルであり、YがNH-R9であり、ここでR9が1-メチル-ピペリジン-4-イルであり、R3及びR4は水素であり、及びR8はメトキシである、式Iの化合物を対象とする。

【0012】

別の態様によれば、本発明は以下の、

40

(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド；

7R-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド；

7S-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド；

(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テ

50

トラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3
 - メチル - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド ;
 (rac) - N - (1 - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) - 4 - (9 - シクロペンチル -
 5 , 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 -
 b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - ベンザミド ;
 4 - (9 - シクロペンチル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5
 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メチル - N -
 (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド ;
 (rac) - 4 - (9 - シクロペンチル - 7 - エチル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 ,
 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ 10
) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド ;
 (rac) - 4 - (9 - シクロヘキシル - 5 , 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テ
 トラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3
 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド ;
 4 - (9 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5
 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N
 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド ;
 4 - (9 - シクロブチル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H
 - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - N - (3 - イミダゾ
 ル - 1 - イル - プロピル) - 3 - メトキシ - ベンザミド ; 20
 4 - (9 - シクロベンチル - 5 , 7 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラ
 ヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メ
 トキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド ;
 4 - (9 - イソプロピル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H
 - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N -
 (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド ;
 4 - (9 - ブチル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリ
 ミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 -
 メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド ;
 4 - (9 - シクロベンチル - 5 , 7 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラ 30
 ヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - N - (1 -
 メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド ;
 (rac) - 4 - (9 - シクロブチル - 5 , 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テト
 ラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 -
 メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド ;
 4 - [(9 - シクロベンチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - メチル - 6 - オキソス
 ピロ [5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 , 1' - シクロプロパン] -
 2 - イル) アミノ] - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) ベンザミド
 ;
 4 - (9 - シクロベンチル - 5 , 7 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラ 40
 ヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メ
 チル - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド ;
 (rac) - 3 - メトキシ - 4 - [5 - メチル - 9 - (2 - メチル - シクロベンチル) - 6
 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼ
 ピン - 2 - イルアミノ] - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド ;
 4 - [(9 - シクロベンチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - メチル - 6 - オキソス
 ピロ [5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 , 1' - シクロプロパン] -
 2 - イル) アミノ] - 3 - メチル - N - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) ベンザミド ;
 4 - [(9 - シクロベンチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - メチル - 6 - オキソス
 ピロ [5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 , 1' - シクロプロパン] - 50

2 - イル) アミノ] - N - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) ベンザミド;
 4 - [(9 - シクロペンチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 - メチル - 6 - オキソス
 ピロ [5H - ピリミド [4, 5 - b] [1, 4] ジアゼピン - 7, 1' - シクロプロパン] -
 2 - イル) アミノ] - N - (テトラヒドロプロパン - 4 - イル) ベンザミド;
 (rac) - 4 - (9 - アリル - 5, 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒド
 ロ - 5H - ピリミド [4, 5 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ] - 3 - メトキ
 シ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド; 及び
 4 - (9 - シクロベンチル - 7, 7 - ジフルオロ - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9
 - テトラヒドロ - 5H - ピリミド [4, 5 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ]
 - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド,
 からなる群から選択される、式 I の化合物を対象とする。 10

【0013】

「アルキル」は、直鎖、分岐又は環状の飽和の脂肪族炭化水素である。アルキルには低級アルキル、すなわち、C1~C6アルキル基があり、及びメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、2-ブチル、ペンチル、ヘキシル等がある。好ましい低級アルキル基は、C1~C4アルキルであり、より好ましい低級アルキル基はC1~C3アルキルである。シクロアルキル基の例は、3~10、好ましくは3~7の炭素原子を有する部分、例えばシクロプロピル、シクロペンチル及びシクロヘキシル基である。

【0014】

「アリール」は、一価、単環式又は二環式の、芳香族炭素環又はヘテロ環基であり、好ましくは6~10員の芳香族環系を意味する。好ましいアリール基には、限定するものではないが、フェニル、ナフチル、トリル、キシリル、チエニル、フリル、インドリル、ピロリル、ピリジニル、オキシピジニル、ピラジニル、オキサゾリル、チアキソリル、キノリニル、ピリミジニル、イミダゾール及びテトラゾリルがある。アリール基は、任意にモノ置換、ジ置換、又はトリ置換ができる、例えば低級アルキル、シクロアルキル、例えばシクロプロピル、トリハロ - 低級アルキル、例えばトリフルオロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、特に、低級アルコキシ、モノヒドロキシル又はジヒドロキシル置換のアルコキシ、アセトアミド、メトキシアセトアミド、ジメチルアミノアセトアミド、ハロゲン、例えばフルオロ、クロロ、又はブロモ、アニリン誘導体、アニリン誘導体及びメタンスルホニルのアミド誘導体がある。2以上の置換基がアリール又はヘテロアリール環に存在する場合、これらは、縮合環の形態で存在してもよい。当該縮合環には、限定するものではないが、3, 4 - メチレンジオキシフェニル及び3, 4 - エチレンジオキシフェニルがある。 30

【0015】

「ヘテロ原子」は、特に断りのない限り、N、O及びSから選択される原子を意味する。

「ヘテロシクリル」は、4~6つの炭素原子と、少なくとも1つのヘテロ原子を有する基を意味する。

【0016】

「アルコキシ又は低級アルコキシ」は、酸素原子が結合した、上記任意の低級アルキル基のことを言う。典型的な低級アルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ又はプロポキシ、ブチルオキシ、シクロプロピルメトキシ等がある。 40

【0017】

「医薬的に許容可能な塩」は、本発明の化合物の生物学的有効性及び特性を維持し、且つ適切な非毒性の有機酸もしくは無機酸、又は有機塩基もしくは無機塩基から形成される、従来の酸付加塩又は塩基付加塩のことを言う。酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸及び硝酸等の無機酸由來のもの、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、メタノスルホン酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸等由來のものがある。塩基付加塩の例としては、アンモニウム、カリウム、ナトリウム由來のものがあり、及び水酸化四 50

級アンモニウム、例えば水酸化テトラメチルアンモニウムがある。医薬化合物（すなわち薬物）の塩への化学修飾は、化合物の改善した物理的及び化学的安定性、吸湿性及び流動性及び溶解性を得るための医薬化学者に周知の技術である。

【0018】

例えば医薬的に許容可能な担体、賦形剤等の「医薬的に許容可能」は、医薬的に許容可能であり且つ具体的な化合物が投与される対象に対して実質的に非毒性であることを意味する。

【0019】

置換されたアリール又はヘテロアリール等の「置換され」は、特に断りのない限り、置換が1つ以上の場所で存在し、各置換部位での置換が、特定の選択肢から独立に選択されることを意味する。

10

【0020】

「治療有効量又は有効量」は、例えばヒト腫瘍細胞系列等のヒト腫瘍細胞を、顕著に、増殖の阻害及び／又は分化の阻止をする、少なくとも1つの設計された化合物の量を意味する。

【0021】

本発明の化合物は細胞増殖障害、具体的には腫瘍学的な障害の処置又は制御において有用である。これらの化合物及び当該化合物を含有する製剤は、固体腫瘍、例えば胸、結腸、肺及び前立腺の腫瘍、及びその他の腫瘍学的疾患、例えば非ホジキンリンパ腫の、処置又は制御において有用である。

20

【0022】

式Iの化合物及びその塩は、少なくとも1つの不斉炭素原子を有するため、異なる立体異性体の混合物として存在してもよい。多様な異性体を既知の分離方法、例えばクロマトグラフィにより単離することができる。

【0023】

本発明に従う化合物の治療有効量は、処置される対象の、疾患症状を予防、緩和もしくは改善するか、又は生存期間を延長する化合物の量を意味する。治療有効量の決定は当業者の能力の範囲内である。

【0024】

本発明による化合物の治療有効量又は投与量は、広範囲で変化させることができ、当業界で既知の手法で決定してもよい。当該投与量を、各具体的な事例で、例えば投与される特定の（1又は複数の）化合物、投与経路、処置される症状、及び処置される患者など個々の要請に適応させる。指示された場合には上限を超えてよいが、一般的には、およそ70kg重量の成人ヒトに対し、経口又は非経口投与する場合、一日用量約10mg～約10,000mg、好ましくは約200mg～約1,000mgが適切であるはずである。一日用量を单一用量又は分割用量として投与でき、あるいは非経口投与の場合は、1又は複数のボーラス注射又は継続注入として与えてもよい。

30

【0025】

本発明の原理において有用な、すなわち本発明の化合物を含んでなる医薬調製物は、内服的に、例えば経口で（例えば、錠剤、被覆錠剤、糖衣剤、硬もしくは軟ゼラチンカプセル、溶液、エマルション又は懸濁物）、経鼻で（例えば、鼻腔スプレーの形態で）又は経直腸で（例えば、坐剤の形態で）投与できる。ただし、投与は非経口的に、例えば筋肉内又は静脈から（例えば、注射溶液の形態で）での有効であり得る。さらに、投与は局所的（例えば、軟膏剤、クリーム又はオイルの形態で）有効であり得る。

40

【0026】

式(I)の化合物並びにその医薬的に許容可能な塩及びエステルは、錠剤、被覆錠剤、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセルの作製のため、医薬的に不活性な、無機又は有機のアジュバントで処理することができる。ラクトース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、コーンスター又はこれらの誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等を、例えば錠剤、糖衣錠、硬

50

ゼラチンカプセル用のアジュバントとして使用できる。

【0027】

軟ゼラチンカプセル用の好適なアジュバントには、例えば植物油、ワックス、油脂、半固体物質及び液体ポリオール等がある。溶液及びシロップの作製のために好適なアジュバントには、例えば水、ポリオール、サッカロース、転化糖、グルコース等がある。注射溶液用の好適なアジュバントには、例えば水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油等がある。坐剤用の好適なアジュバントには、天然油もしくは硬化油、液体ワックス、半合成及び合成グリセリド、水素化油、液体ワックス、液体パラフィン、液体脂肪アルコール、ステロール、ポリエチレングリコール及びセルロース誘導体がある。

【0028】

さらに、医薬的調製物は、保存剤、可溶化剤、増粘物質、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、香料、浸透圧変化のための塩、バッファ、マスキング剤又は抗酸化剤を含有することができる。これらは、他の治療物質を含有することもできる。

【0029】

式Iの化合物の調製のための一般的な方法をスキーム1に示した。簡単に言うと、この方法は、置換ベータアミノ酸エステル(III)を2,4-ジクロロ-5-ニトロピリミジンとカップリングすることによる、4-置換-2-クロロ-5-ニトロピリミジン(IV)の形成、その後これを、ニトロ基をアミンに変換するための標準還元条件、例えば酢酸中の鉄粉、酢酸中の塩化スズ(II)又は支援触媒、例えばパラジウム、ラネーニッケル等を介する水素等の条件を用いて、対応するアミノ誘導体(V)に還元し、その後酸性触媒、例えば酢酸又は無機酸、例えば塩酸又は硫酸の存在下又は不存在下で結晶化させピリミドジアゼピノン(VI)とする。その後ピリミドジアゼピノン(VI)を標準アルカリ化試薬、例えば塩基存在下のアルキルハライドでアルキル化し、ピリミドジアゼピノン(VII)を形成させる。置換アミンとピリミドジアゼピノン(VII)との反応により、式Iの化合物を提供する。さらに、IにおけるR1基の修飾により、式Iの追加の誘導体の提供が実施できる。

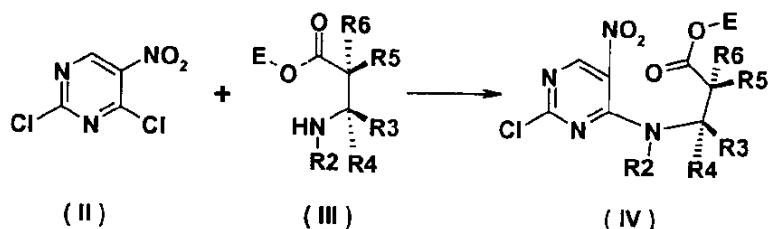
【0030】

A) ピリミドジアゼピノンの調製

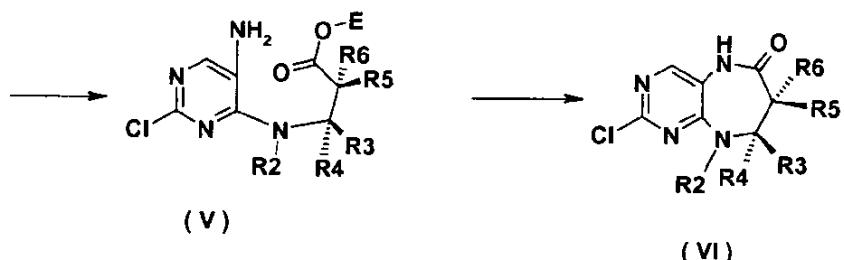
10

20

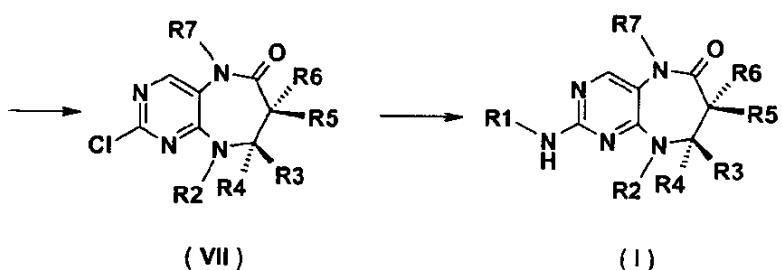
【化9】



10



20



30

スキーム1

【0031】

B) ベータアミノ酸エステル中間体調製

市販されていないか又は文献で未報告の、ベータアミノ酸エステル中間体（III）を、以下に概説する既報の方法により調製した。

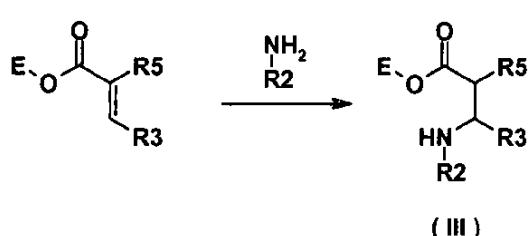
【0032】

方法1：アクリレート誘導体へのアミノ付加

Biggs等の方法から適用した。

【化10】

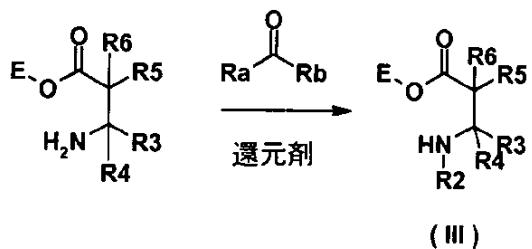
40



スキーム2

50

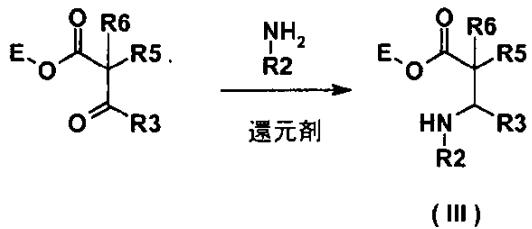
方法 2 : ベータアミノ酸エステルの還元的アミノ化
【化 1 1】



10

スキーム 3

方法 3 : ベータ - ケトエステルの還元的アミノ化
【化 1 2】

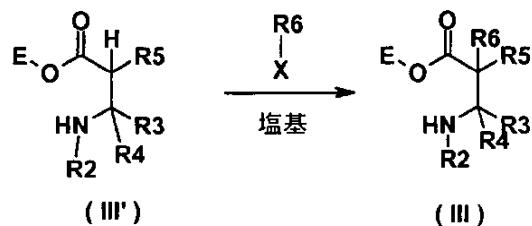


20

スキーム 4

方法 4 : ベータアミノ酸エステルのアルファアルキル化
【化 1 3】

30



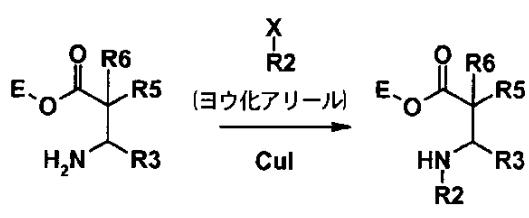
スキーム 5

【0033】

方法 5 : ヨウ化アリールを銅存在下で用いることによるベータアミノ酸エステルのアリール化

40

【化14】

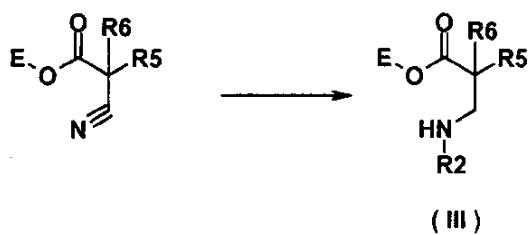


スキーム 6

10

方法6：アルファ-シアノアミノ酸エステルの還元

【化15】

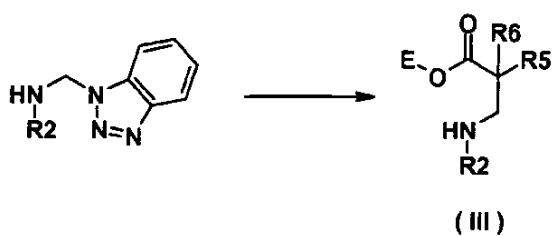


スキーム 7

20

方法7：求核試薬とのベンゾトリアゾール-1-メタンアミンの反応

【化16】



スキーム 8

30

【0034】

記載の実施例において温度は摂氏で示す。質量スペクトルデータでは、値を、Micromass Platform II 質量分析計で測定したエレクトロスプレーのポジティブモードで得られた MH^+/Z として与える。特に断りのない限り、反応は通常不活性雰囲気下（アルゴン又は窒素）で実施した。特に断りのない限り、クロマトグラフの分離はシリカゲルを用い、指示がある場合は体積の比率で提供される溶媒混合物を用いて実施した。キラル分離は、二酸化炭素 + 調節溶媒（括弧の中で示される）で溶出する、 $3.0 \times 25\text{ cm}$ Daicel Chiralpak O Dカラムを用いる、超臨界流体クロマトグラフィ（Berger Instrument Multi-gram II）を行った。

40

【0035】

中間体の調製

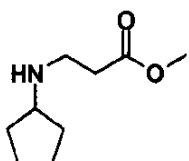
ベータアミノ酸エステル(III)

50

方法 1

3 - シクロペンチルアミノ - プロパン酸メチルエステル

【化 1 7】



10

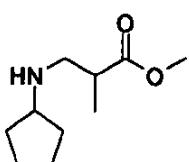
59.605 g (0.70 mole)のシクロペンチルアミン (Aldrich)、72.299 g (0.84 mole)のアクリル酸メチル (Aldrich) 及び250mLのメタノールの混合物を、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流させ、その後200mlの溶媒を大気圧下で蒸留させる。残存物を真空下で蒸留し (12mmHg、沸点112~114)、77.616g (64%) の 3 - シクロペンチルアミノ - プロパン酸メチルエステルを得た。

【0036】

(rac) - 3 - シクロペンチルアミノ - 2 - メチル - プロパン酸メチルエステル

【化 1 8】

20



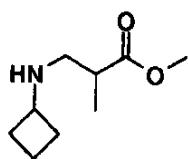
42.575 g (0.50 mole)のシクロペンチルアミン (Aldrich)、60.072 g (0.60 mole)のメタクリル酸メチル (Aldrich) 及び250mLのメタノールの混合物を、アルゴン雰囲気下、29時間加熱還流させ、その後250mlの溶媒を大気圧下で蒸留させる。残存物を真空下で蒸留し (12mmHg、沸点114~116)、76.570 g (82%) の (rac) - 3 - シクロペンチルアミノ - 2 - メチルプロパン酸メチルエステルを得た。

30

【0037】

(rac) - 3 - シクロペンチルアミノ - 2 - メチル - プロパン酸メチルエステル

【化 1 9】



40

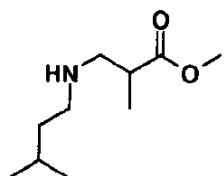
10.72 g (0.10 mole)のシクロブチルアミン、12.01 g (0.12 mole)のメタクリル酸メチル及び50 mlのメタノールの溶液を、耐圧瓶中、90°で20時間加熱した。混合物を冷却後濃縮し、その後真空下で蒸留し、13.77 gの (rac) - 3 - シクロペンチルアミノ - 2 - メチル - プロパン酸メチルエステルを無色オイルとして得た。0.5mmHgでの沸点は70~75°。

【0038】

(rac) - 2 - メチル - 3 - (3 - メチル - ブチルアミノ) - プロパン酸メチルエステル

50

【化20】



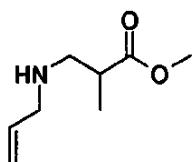
10

8.72 g (0.10 mole)のイソアミルアミン、12.01 g (0.12 mole)のメタクリル酸メチル及び50 mlのメタノールの溶液を、アルゴン雰囲気下、22時間加熱還流した。混合物を冷却後濃縮し、その後真空下で蒸留し、14.31 gの(rac)-2-メチル-3-(3-メチル-ブチルアミノ)-プロパン酸メチルエステルを無色オイルとして得た。2 mmHgでの沸点は73~75。

【0039】

(rac)-2-メチル-3-(2-プロペニルアミノ)-プロパン酸メチルエステル

【化21】



20

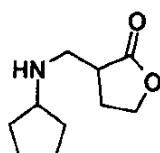
11.42 g (0.20 mole)のアリルアミン、24.03 g (0.24 mole)のメタクリル酸メチル及び100 mlのメタノールの溶液を、耐圧瓶中、90°で43時間加熱還流した。混合物を冷却後濃縮し、その後真空下で蒸留し、24.55 gの(rac)-2-メチル-3-(2-プロペニルアミノ)-プロパン酸メチルエステルを無色オイルとして得た。5 mmHgでの沸点は70。

30

【0040】

(rac)-3-[シクロペンチルアミノ]メチルジヒドロ-2(3H)-フラノン

【化22】



40

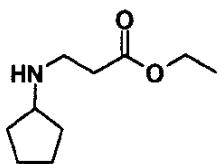
4.44 g (0.0521 mole)のシクロペンチルアミン及び5.12 g (0.0521 mole)のジヒドロ-3-メチレン-(3H)-フラノンの混合物を室温で40分間攪拌し、その後真空下で蒸留し、8.41 gの(rac)-3-[シクロペンチルアミノ]メチルジヒドロ-2(3H)-フラノンを得た。0.3mmHgの沸点は120~128。

【0041】

方法2

3-シクロペンチルアミノ-プロパン酸エチルエステル

【化23】



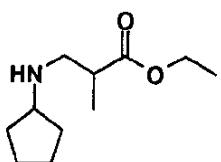
11.5 g (0.075 mole)のベータ - アラニンエチルエステル塩化水素及び6.3 g (0.073 mole)のシクロペントナノンの、200mLのジクロロメタン中溶液に、6.5 g (0.082 mole)の酢酸ナトリウム及び22.5 g (0.107 mole)のトリアセトキシボロヒドライドを添加した。混合物を24時間攪拌し、その後200mLの重炭酸ナトリウム飽和溶液の添加により反応を停止させた。20分後、有機層を分離し、水層を無水マグネシウム硫酸に通すことで乾燥させ、濾過し、及び減圧下で濃縮し、12.0 gの3 - シクロ pentylアミノ - プロパン酸エチルエステルを得た。これはさらなる精製を行わずに使用した。

【0042】

(rac) - 3 - シクロ pentylアミノ - 2 - メチル - プロパン酸エチルエステル

【化24】

10



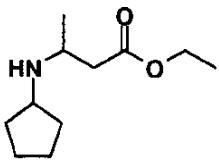
(rac) - 3 - アミノ - 2 - メチルプロパン酸エチルエステル塩酸 (3.09gから調製、0.030 mole) の (rac) - 3 - アミノ - 2 - メチルプロパン酸、塩化チオニル及びエタノール及び2.8mL(0.0315 mole)のシクロペントナノン及び100mLのジクロロメタンの混合物に、5.4 g (0.066 mole)の酢酸ナトリウム及び9.54 g (0.045 mole)のナトリウムトリアセトキシボロヒドライドを添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、その後50mLの10%重炭酸ナトリウム溶液の添加により反応停止させた。水相を100mLのジクロロメタンで2回洗浄し、混合したジクロロメタン層を無水マグネシウム硫酸に通すことで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物をジクロロメタン - メタノール (100 : 0 ~ 95 : 5グラジエント) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、2.86 gの(rac) - 3 - シクロ pentylアミノ - 2 - メチル - プロパン酸エチルエステルを得た。

【0043】

(rac) - 3 - シクロ pentylアミノ - ブタン酸エチルエステル

【化25】

30



1.5 g (0.010 mole)の(rac) - 3 - アミノ - ブタン酸エチルエステル (90%工業グレ

50

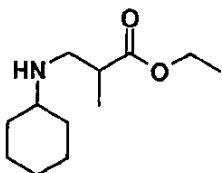
ード) 及び0.93 mLのシクロペンタノンの、50mLジクロロメタン中溶液に、1.8 g (0.022 mole)の酢酸ナトリウム及び3.18 g (0.015 mole)のナトリウムトリアセトキシボロヒドライドを添加した。混合物を一晩室温で攪拌し、その後50mLの10%重炭酸ナトリウム溶液を添加した。水層を50mLのジクロロメタンで2回抽出し、その後混合したジクロロメタン層を無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物をジクロロメタン - メタノール (100 : 0 ~ 95 : 5グラジエント) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、1.0 gの(rac)-3-シクロペンチルアミノ-ブタン酸エチルエステルを無色オイルとして得た。

【0044】

(rac)-3-シクロヘキシリルアミノ-2-メチル-プロパン酸エチルエステル

10

【化26】



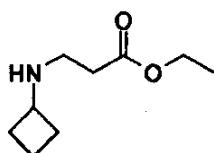
20

3.84 g (0.0229 mole)の(rac)-3-アミノ-2-メチル-プロパン酸エチルエステル塩酸、2.25 g (0.0229 mole)のシクロヘキサン (Aldrich) の100mLジクロロメタン中溶液に、2.25 g (0.0275 mole)の無水酢酸ナトリウム及び7.66 g (0.03435 mole)のナトリウムトリアセトキシボロヒドライド (Aldrich) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、その後50mLの飽和重炭酸ナトリウム溶液及び50mLの水の添加により反応を停止させた。完全に混合した後、層を分離し、水層を100mLのジクロロメタンで2回抽出した。有機層を100mLのブラインで洗浄し、混合し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、濃縮した。ジクロロメタン - メタノール (95 : 5 ~ 90 : 10) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、4.4 gの(rac)-3-シクロヘキシリルアミノ-2-メチル-プロパン酸エチルエステル酸塩及び1.33 gの(rac)-3-シクロヘキシリルアミノ-2-メチル-プロパン酸エチルエステルを得た。

【0045】

3-シクロブチルアミノ-プロパン酸エチルエステル

【化27】



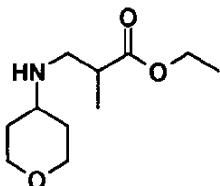
40

10.4 g (0.067 mole)のベータアラニンエチルエステル塩酸及び5.0 g (0.071 mole)のシクロブタノンの、200mLジクロロメタン中溶液に、6.1 g (0.074 mole)の酢酸ナトリウム及び21.5 g (0.101 mole)のナトリウムトリアセトキシボロヒドライドを添加した。混合物を室温で24時間攪拌し、その後200mLの重炭酸ナトリウム水溶液の添加により反応を停止させた。20分後、有機層を分離し、水層を50mLのジクロロメタンで2回抽出した。混合した有機層を、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させた。ヘキサン - 酢酸エチル (20 : 80) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィによる残存物の精製で、2.1 gの3-シクロブチルアミノ-プロパン酸エチルエステルを得た。

50

【0046】

(rac) - 2 - メチル - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルアミノ) - プロパン酸エチルエステル
【化28】



10

4.904 g (0.020 mole)の(rac) - 3 - アミノ - 2 - メチル - プロパン酸エチルエステルトリフルオロ酢酸の100mLジクロロメタン中溶液に、2.0 g (0.02 mole)のテトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - オン、3.28 g (0.040 mole)の酢酸ナトリウム及び6.70 g (0.030 mole)のトリアセトキシボロヒドリドを添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、その後100mLの飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100mL) 添加した。さらに30分間の攪拌後、層を分離した。水層を100mLのジクロロメタンで2回抽出した。有機層を100mLのブラインで2回洗浄し、混合し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残存物を減圧下で蒸留し、2.05 gの(rac) - 2 - メチル - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルアミノ) - プロパン酸エチルエステルを無色オイルとして得た。沸点135 、8 mmHg。

20

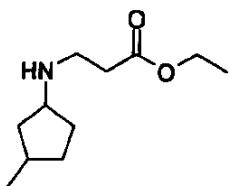
【0047】

(rac) - 3 - (2 - メチル - シクロペンチルアミノ) - プロパン酸エチルエステル
9.2 g (0.060 mole)の3 - アミノ - プロパン酸エチルエステルHCl塩及び5.9 g (0.060 mole)の(rac) - 2 - メチル - シクロペンタノンの、300mLジクロロメタン中溶液に、10.8 g (0.132 mole)の酢酸ナトリウム及び19.1 g (0.090 mole)のナトリウムトリアセトキシボロヒドライド (19.1g, 90 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、その後10mLの10%重炭酸ナトリウム溶液の添加により反応停止させた。有機層を200mLのジクロロメタンで2回抽出し、混合したジクロロメタン層を、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させた。混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、0.0015 mmで蒸留し (沸点70)、9.8 gの(rac) - 3 - (2 - メチル - シクロペンチルアミノ) - プロパン酸エチルエステルを得た。

30

【0048】

(rac) - 3 - (3 - メチル - シクロペンチルアミノ) - プロパン酸エチルエ斯特ル
【化29】



40

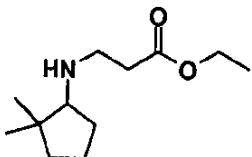
9.2 g (0.060 mole)の3 - アミノ - プロパン酸エチルエステルHCl塩及び5.9 g (0.060 mole)の(rac) - 2 - メチル - シクロペンタノンの、300mLジクロロメタン中溶液に、10.8 g (0.132 mole)の酢酸ナトリウム及び19.1 g (0.090 mole)のナトリウムトリアセトキシボロヒドライド (19.1g, 90 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、その後100mLの10%重炭酸ナトリウム溶液の添加により反応停止させた。有機層を200mLのジクロロメタンで2回抽出し、混合したジクロロメタン層を、無水硫酸マグネシウムを通して乾

50

燥させた。混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、0.0015 mmで蒸留し（沸点75 °C）、9.6 gの（rac）-3-（3-メチル-シクロペンチルアミノ）-プロパン酸エチルエステルを得た。

【0049】

（rac）-3-（2,2-ジメチル-シクロペンタノンアミノ）-プロパン酸エチルエ斯特ル
【化30】



10

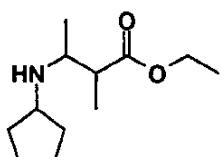
13.8 g (0.090 mole)の3-アミノ-プロパン酸エチルエステル HCl 塩及び10.0 g (0.090 mole)の2,2-ジメチル-シクロペンタノンの、500mLジクロロメタン中溶液に、16.4 g (0.198 mole)の酢酸ナトリウム及び28.6 g (0.135 mole)のナトリウムトリアセトキシボロヒドライド (19.1g, 90 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、その後100mLの10%重炭酸ナトリウム溶液の添加により反応停止させた。有機層を300mLのジクロロメタンで2回抽出し、混合したジクロロメタン層を、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させた。混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、0.0015 mmで蒸留し（沸点75 °C）、15.4 gの（rac）-3-（2,2-ジメチル-シクロペンチルアミノ）-プロパン酸エチルエステルを得た。

20

【0050】

方法3

（rac）-3-シクロペンチルアミノ-2-メチル-ブタン酸エチルエ斯特ル
【化31】



30

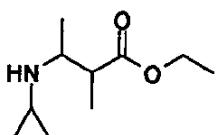
2.1 g (0.014 mole)の2-メチル-3-オキソ-ブタン酸エチルエ斯特ル及び40mLのジクロロメタンの溶液に、1.37 g (0.016 mole)のシクロペンチルアミンを添加した。混合物を1.5時間攪拌し、その後4.63 g (0.020 mole)のナトリウムトリアセトキシボロヒドライド及び0.84 g (0.014 mole)の酢酸を添加した。混合物を室温で24時間攪拌し、その後50mLの飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加により反応停止させた。20分後、有機層を分離し、水層を30mLのジクロロメタンで2回抽出した。混合した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を黄色オイルとして得た。ヘキサン-酢酸エチル (30:70) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィによる残存物の精製から、1.5 gの（rac）-3-シクロペンチルアミノ-2-メチル-ブタン酸エチルエ斯特ルを得た。

40

【0051】

（rac）-3-シクロプロピルアミノ-2-メチルブタン酸エチルエ斯特ル

【化32】

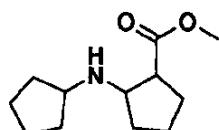


2.3 g (0.016 mole)の2 - メチル - 3 - オキソブタン酸エチルエステルの50mLジクロロメタン中溶液に、1.00 g (0.016 mole)のシクロプロピルアミンを添加した。混合物を1.5時間攪拌し、その後then 5.1 g (0.023 mole)のナトリウムトリアセトキシボロヒドライド及び0.96 g (0.016 mole)の酢酸を添加した。混合物を室温で24時間攪拌し、その後50mLの飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加により反応停止させた。混合物を20分間攪拌した。有機層を分離し、水層を30mLのジクロロメタンで2回抽出した。混合した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘキサン - 酢酸エチル (30 : 70) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィによる残存物の精製から、1.5 gの(rac) - 3 - シクロペンチルアミノ - 2 - メチル - ブタン酸エチルエステルを得た。

【0052】

(rac) - 2 - シクロペンチルアミノ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル

【化33】



13.36 g (0.066 mole)の2 - シクロペンチルアミノ - 1 - シクロペンテンカルボン酸メチルエステル (200mLジクロロメタン中、10.0 g (0.116 mole)のシクロペンチルアミン及び18.46 g (0.122 mole)の2 - オキソシクロペンタンカルボン酸メチルエステルから、38.9 g (0.174 mole)のナトリウムトリアセトキシボロヒドライド及び14.31 g (0.174 mole)の酢酸ナトリウムの存在下で調製) の210mLアセトニトリル及び110mL酢酸中の氷冷溶液に、44.32 g (0.198 mole)のナトリウムトリアセトキシボロヒドライドを添加した。10分後、冷却バスを除去し、反応を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、混合物を塩基性 (約 pH 11) にするのに十分な炭酸ナトリウムを含有する残存物を酢酸エチルと水に分配した。水層を酢酸エチルで2回抽出し、混合した酢酸エチル層を水、その後ブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥を通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、10.2 gの(rac) - 2 - シクロペンチルアミノ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステルを得た。さらなる精製を行わず、次のステップで使用した。

【0053】

3 - シクロペンチルアミノ - 2 , 2 - ジメチル - プロパン酸メチルエステル

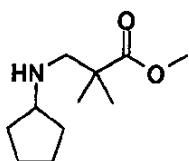
10

20

30

40

【化34】

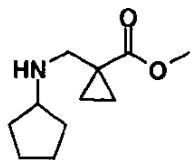


21.98 g (0.167 mole)の3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチル - プロパン酸メチルエステル (10
方法 6 から) の500mLジクロロメタン中溶液を 0 に冷却したものに対し、14.1 g (0.167
mole)のシクロペントナノン、16.0 g (0.181 mole)の酢酸ナトリウム及び52.0 g (0.025
mole)のナトリウムトリアセトキシボロヒドライドを添加した。混合物を室温で22時間攪
拌し、その後500mLの飽和重炭酸ナトリウム溶液の添加により反応停止させた。混合物を
1 時間攪拌し、その後400mLのジクロロエタンで 2 回抽出した。混合した有機層を無水硫
酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、31.8 gの3 - シクロペンチルアミノ
- 2 , 2 - ジメチル - プロパン酸メチルエステルを得た。これをさらなる精製を行わずに s
に使用した。

【0054】

1 - シクロペンチルアミノメチル - シクロプロパンカルボン酸メチルエステル 20

【化35】



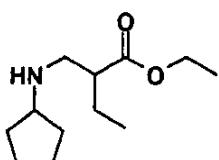
シクロペンチルアミノメチル - シクロプロパンカルボン酸メチルエステルを、上記の 3
- シクロペンチルアミノ - 2 , 2 - ジメチル - プロパン酸メチルエステルの調製法と類似
する以下の方法で 1 - アミノメチル - シクロプロパンカルボン酸メチルエステルから調製
した。 30

【0055】

方法4

(rac) - 2 - シクロペンチルアミノメチル - ブタン酸エチルエステル

【化36】

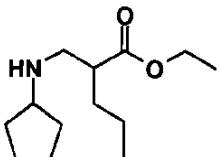


1.0 g (0.0054 mole)の3 - シクロペンチルアミノ - プロパン酸エチルエステル、0.842
g (0.00542 mole)のヨードエタン及び15mLの乾燥テトラヒドロフランの混合物に、 - 78
で、11.4 mL (0.0114 mole)のヘキサン中のリチウムビス (トリメチルシリル) アミド
1M溶液を 5 分間にわたって添加した。混合物を - 78 で 1 時間攪拌し、その後冷却バス
を除去し、混合物を室温で一晩攪拌し、その後、 5 mLの 1 M水酸化ナトリウム溶液を含有 40

する氷水中に注いだ。混合物をエーテルで抽出し、そのエーテル抽出物をブランで洗浄し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、0.5125 gの(rac)-2-シクロペンチルアミノメチル-ブタン酸エチルエステルを得た。これをさらなる精製を行わずに次のステップで使用した。

【0056】

(rac)-2-シクロペンチルアミノメチル-ペンタン酸エチルエステル
【化37】



10

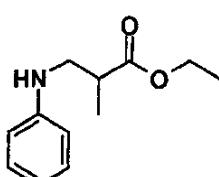
2.0 g (0.0108 mole)の3-シクロペンチルアミノ-プロパン酸エチルエステル及び10mLの無水テトラヒドロフランの混合物に、-78°で、24.0 ml (0.0236 mole)のリチウムビス(トリメチルシリル)アミドを添加した。混合物を1時間攪拌し、その後、2.0 mLのテトラヒドロフラン中のヨードプロパン溶液2.0 g (0.0119 mole)を徐々に添加した。混合物を室温で24時間攪拌し、その後水の添加により反応停止した。混合物を減圧下で濃縮し、その後50mLの酢酸エチルで3回抽出した。混合した抽出物を無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、1.2 gの(rac)-2-シクロペンチルアミノメチル-ペンタン酸エチルエステルを得た。これをさらなる精製を行わずに次のステップで使用した。

20

【0057】

方法5

(rac)-2-メチル-3-フェニルアミノ-プロパン酸エチルエステル
【化38】



30

30mLのジメチルスルホキシド中の4.904 g (0.020 mole)の(rac)-3-アミノ-2-メチル-プロパン酸エチルエステルトリフルオロ酢酸溶液に、4.08 g (0.020 mole)のヨードベンゼン、0.46 g (0.004 mole)のL-プロリン、0.38 g (0.002 mole)のヨウ化銅(I)及び19.57 g (0.060 mole)の炭酸セシウムを添加した。アルゴンを15分間溶液中でバーリングした。その後混合物を80°で16時間加熱した。冷却後、混合物を酢酸エチル(2×300mL)と水(3×300mL)で分配した。有機層を300mLのブラインで洗浄し、混合し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、濃縮した。ジクロロメタン-ヘキサン(80:20)及びその後のジクロロメタンでの溶出で、シリカゲルクロマトグラフィによる残存物の精製から1.70 gの(rac)-2-メチル-3-フェニルアミノ-プロパン酸エチルエステルを無色オイルとして得た。これを暗所に静置した。

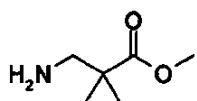
40

【0058】

方法6

3-アミノ-2,2-ジメチル-プロパン酸メチルエ斯特ル

【化39】

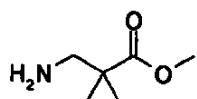


10 gのラネーニッケル2800の混合物を500mL水素発生ベッセルに移し、40mLのメタノールで3回洗浄した。その後180mLのメタノール及び25.0 g (0.177 mole)の2 - シアノ - 2 - メチルプロパン酸エチルエステルを添加し、混合物をPaar hydrogenatorを用い、50 psig大気圧の水素で24時間攪拌した。混合物を、セライトを通して濾過し、メタノールでフィルターパッドを洗浄し、その後減圧下で濃縮し、21.98 gの3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチル - プロパン酸メチルエステルを得た。さらなる精製を行わず使用した。

【0059】

1 - アミノメチル - シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

【化40】



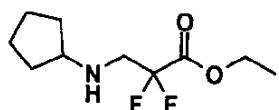
1 - アミノメチル - シクロプロパンカルボン酸メチルエステルを、上記の3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチル - プロパン酸メチルエステルの調製法と類似の方法により、1 - シアノ - シクロプロパンカルボン酸エチルエステルの水素化により調製した。

【0060】

方法7

3 - シクロペンチルアミノ - 2 , 2 - ジフルオロ - プロパン酸エチルエステル

【化41】



ステップa

2.4 g (0.02 mole)のベンゾトリアゾール及び1.98 mL (0.02 mole)のシクロペンチルアミンの100mLEーテル中溶液に、1.5 mL (0.02 mole)の37%ホルムアルデヒド水溶液を滴下しながら添加した。反応混合物を室温で6時間攪拌した。溶液を塩化カルシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。固体をヘキサンで乾燥させ、ベンゾトリアゾール - 1 - イルメチル - シクロペンチル - アミンを白色固体として得た。

【0061】

ステップb

40mLのテトラヒドロフラン中1.5 mL (0.02 mole)の亜鉛粉末懸濁物に、4.1 mL (0.032 mole)のクロロトリメチルシランを添加した。10分間攪拌後、6.6 g (0.032 mole)のプロモジフルオロ酢酸エチルを室温で滴下しながら添加した。10分後、テトラヒドロフラン中

10

20

30

40

50

、7.0 g (0.032 mole)のベンゾチアゾール - 1 - イルメチル - シクロペンチル - アミンの溶液を滴下しながら添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、その後飽和炭酸ナトリウム水溶液の添加により反応停止させた。混合物をセライトを通して濾過した。濾液をエーテルで2回抽出した。混合した有機層を無水硫酸ナトリウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を真空下で蒸留し、2.77 gの3 - シクロペンチルアミノ - 2 , 2 - ジフルオロ - プロパン酸エチルエステルを無色オイルとして得た。沸点、10 mmHgで75~82。

【0062】

以下の実施例は、より詳細に本発明の説明を提供する。ただしこれらは本発明の範囲を限定する意図は全くない。ローマ数字のIが、アラビア数字との組み合わせで使用される場合、例えばI - 1など、これは表1に列挙された化合物のことを表す。アラビア数字との組み合わせでIより大のローマ数字は、中間化合物を表し、上記に示したスキーム中の中間体の一般式に戻って参照する。例えば、実施例1中でIV - 1と示された化合物は、上記スキーム1中の一般式IVに対応する化合物の中間体の第一の例である。

10

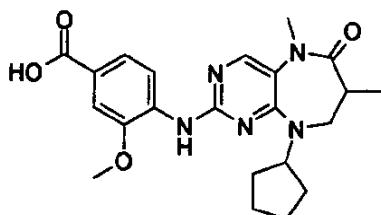
【実施例1】

【0063】

(rac) - 4 - (9 - シクロペンチル - 5 , 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 1)

【化42】

20



30

ステップa

25 mL 水中の1.99 g (0.010 mole)の(rac) - 3 - シクロペンチルアミノ - 2 - メチル - プロパン酸エチルエステル溶液に、25 mLのエチルエーテル中の1.94 g (0.010 mole)の2 , 4 - ジクロロ - 5 - ニトロ - ピリミジンの溶液を滴下しながら添加した。2.0 g (0.020 mole)の重炭酸カリウムを0で添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。その後層を分離し、水層を30mLのエーテルで2回抽出した。混合した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン - 酢酸エチル (100 : 0 ~ 80 : 20)での溶出で、シリカゲルクロマトグラフィによる精製から、3.0 gの(rac) - 3 - [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロペンチル - アミノ] - ブタン酸エチルエステル (IV - 1)を得た。

40

【0064】

ステップb

20mLの酢酸中の1.07 g (0.030 mole)の(rac) - 3 - [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロペンチル - アミノ] - ブタン酸エチルエステル溶液に、1.0 g (0.018 g-原子)の鉄粉を添加した。混合物を80で2時間加熱し、その後温めながら濾過した。50mLの水及び50mLの酢酸エチルを添加し、混合物を10分間攪拌し、その後濾過した。層を分離した。有機層を水酸化アンモニウム及び水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン - メタノール (100 : 0 ~ 96 : 4)で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィによる精製から、0.584 gの(rac)

50

- 4 - (9 - シクロペンチル - 5 , 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VI - 1) を白色固体として得た。

【 0 0 6 5 】

ステップc

0.056 g (0.0002 mole) の (rac) - 2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 7 - メチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン、0.5 mL の N , N - ジメチルアセトアミド 及び 0.018 mL (0.0003 mole) のヨードメタンの混合物に、オイル中の 0.012 g (0.0003 mole) の 60% 水素化ナトリウムを 0 ℃ で添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後 10mL の水を添加した。濾過により回収した沈殿物から 0.049 g の (rac) - 2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 5 , 7 - ジメチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VII - 1) を黄色固体として得た。
10

【 0 0 6 6 】

ステップd

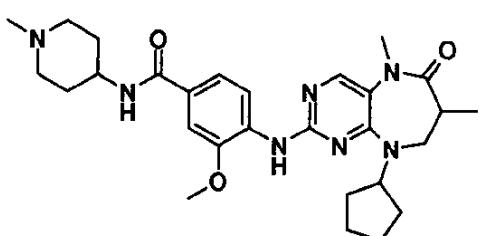
0.030 g (0.0001 mole) の (rac) - 2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 5 , 7 - ジメチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン、0.017 g (0.0001 mole) の 4 - アミノ - 3 - メトキシ - 安息香酸、0.5 mL のエタノール、2 mL の水、及び 2 滴の塩酸の混合物を一晩 100 ℃ で加熱した。冷却の際に、沈殿が形成し、これを濾過により回収し、0.028 g の (rac) - 4 - (9 - シクロペンチル - 5 , 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 1) をオフホワイト固体として得た。
20

【実施例 2】

【 0 0 6 7 】

(rac) - 4 - (9 - シクロペンチル - 5 , 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 2)
【化 4 3】

30



0.042 g (0.0001 mole) の (rac) - 4 - (9 - シクロペンチル - 5 , 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 1) 、0.042 g (0.00011 mole) の 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸、0.026 mL (0.00015 mole) のエチルジイソプロピルアミン 及び 1.0 mL のジメチルホルムアミドの混合物を 5 分間攪拌し、その後 0.017 g (0.00015 mole) の 4 - アミノ - 1 - メチル - ピペリジンを添加した。混合物を 3 時間攪拌し、その後 10mL の水に 2mL の飽和重炭酸ナトリウムを加えて希釈し、その後 10mL の酢酸エチルで 3 回抽出した。混合した抽出物をブライインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、アセトニトリル - 水 / グラジエント (20 : 80 ~ 100 : 0) の溶出で、C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、
40
50

0.038 gの(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(1-2)を白色固体として得た。

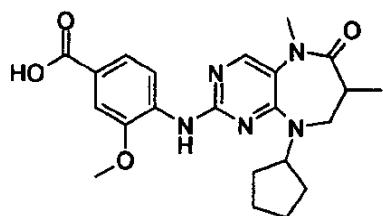
【実施例3】

【0068】

(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-安息香酸(1-1)

【化44】

10



20

ステップa

28.13 g (0.145 mole)の2,4-ジクロロ-5-ニトロ-ピリミジン、48.72 g (0.58 mole)の重炭酸ナトリウム及び300mLの酢酸エチル混合物を、冷却し(5)攪拌した状態で、25mLの酢酸エチル中の26.86 g (0.145 mole)の(rac)-3-シクロペンチルアミノ-2-メチル-プロパン酸メチルエステル溶液を、アルゴン雰囲気下、5分間にわたって添加した。冷却バスを除去し、混合物を17時間室温で攪拌した。活性炭を添加し、短時間攪拌した後、混合物をセライトのパッドを通して濾過し、パッドを酢酸エチルで洗浄した。混合物を減圧下で濃縮し、50.37 gの(rac)-3-[(2-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-シクロペンチル-アミノ]-2-メチル-プロパン酸メチルエステル(IV-1)を濃縮オイルとして得た。これは一部位置異性体を含有するものである。この物質をさらなる精製を行うことなく、次のステップに直接使用した。

30

【0069】

ステップb

1500mLの酢酸エチル及び14gの5%炭素上パラジウム触媒中の、40.64 g (0.119 mole)の(rac)-3-[(2-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-シクロペンチル-アミノ]-2-メチル-プロパン酸メチルエステル(IV-1)混合物を、水素取り込みが完了するまで水素雰囲気下で攪拌した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、ジクロロエタンで濾過のパッドを洗浄した。減圧下で濃縮し、35.2 gの(rac)-3-[(5-アミノ-2-クロロ-ピリミジン-4-イル)-シクロペンチル-アミノ]-2-メチル-プロパン酸メチルエステル(V-1)を得た。これは少量の(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-7-メチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-6-オンも含有する。この物質をさらなる精製を行わずに次のステップで直接使用した。

40

【0070】

ステップc

1500mLのエタノール、25mLの酢酸及び前ステップで調製した35.2 gの(rac)-3-[(5-アミノ-2-クロロ-ピリミジン-4-イル)-シクロペンチル-アミノ]-2-メチル-プロパン酸メチルエステル(V-1)の混合物を一晩還流させながら加熱し、その後減圧下で濃縮した。残存物をジクロロメタン中で溶解させ、10%重炭酸ナトリウム溶液及び水で連続的に洗浄し、無水硫酸ナトリウムを通して乾燥させた。混合物を濾過し、

50

その後減圧下で濃縮し、31 gの粗生成物を得た。エーテルで残存物を倍散し、20.7 gの(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-7-メチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オンを得た。

【0071】

ステップd

1000mLのジメチルホルムアミド中の46.72 g(0.166 mole)の(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-7-メチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン溶液に、81.32 g(0.25 mole)の炭酸セシウムを、続いて70.88 g(0.499 mole)のヨウ化メチルを添加した。4時間攪拌後、濾過した混合物をその後減圧下で濃縮した。残存物を酢酸エチルに溶解させ、水で4回、ブラインで1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物を濾過し、その後減圧下で濃縮し、45 gの(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)を得た。この物質をさらなる精製を行わずに次のステップに使用した。

【0072】

ステップe

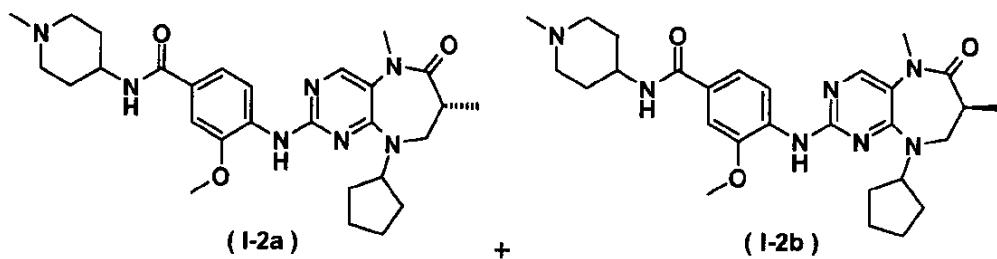
4.105 g(0.0139 mole)の(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)、2.794 g(0.0167 mole)の4-アミノ-3-メトキシ安息香酸(Aldrich)及び300mLのエタノール-水-塩酸(20:80:1)の混合物を18時間加熱還流し、その後冷却し、減圧下で濃縮し、粗い、6.980 gの(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(I-1)、これをさらなる精製を行わずに次のステップに使用した。

【実施例4】

【0073】

7R-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-2a)及び7S-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-2b)

【化45】



実施例3で調製した6.980 gの粗(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(I-1)及び100mLのジメチルホルムアミドの混合物に、9.239 g(0.021 mole)のベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸、その後7.764 mL(0.0557 mole)のトリエチルアミンを添加した。混合物をアルゴン雰囲気下で15分間攪拌し、その後、1mLのジメチルホルムアミド中2.385 g(0.0209

mole)の4 - アミノ - 1 - メチルピペリジンを添加した。3時間後、混合物を酢酸エチルに溶解させ、0.5M炭酸ナトリウム溶液、水及びその後ブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸ナトリウムを通して乾燥させた。混合物を濾過し、その後減圧下で濃縮し、7.12 gの粗生成物を得た。ジクロロメタン - メタノール - 水酸化アンモニウム(92:8:0.3)で溶出する、シリカゲルでのクロマトグラフィによる精製から、5.2054 gの(rac) - 4 - (9 - シクロペンチル - 5,7 - ジメチル - 6 - オキソ - 6,7,8,9 - テトラヒドロ - 5H - ピリミド [4,5 - b] [1,4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド(1 - 2)を得た。

【0074】

エナンチオマー分離を、3.0 × 25 cm Daicel Chiraldak OD カラムを用い、二酸化炭素 + 30%調整剤(メタノール - イソプロピルアミン(998:2))、流速 = 70 mL/分で溶出することにより実施し、2.054 gの7S - 4 - (9 - シクロペンチル - 5,7 - ジメチル - 6 - オキソ - 6,7,8,9 - テトラヒドロ - 5H - ピリミド [4,5 - b] [1,4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド(1 - 2 b)を得た。

10

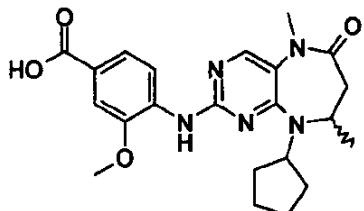
【実施例5】

【0075】

(rac) - 4 - (9 - シクロペンチル - 5,8 - ジメチル - 6 - オキソ - 6,7,8,9 - テトラヒドロ - 5H - ピリミド [4,5 - b] [1,4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸(1 - 3)

20

【化46】



30

ステップa

25 mL水中の、1.0 g (0.005 mole)の(rac) - 3 - シクロペンチルアミノ - ブタン酸エチルエステルを、25mLエチルエーテル中の0.97 g (0.005 mole)の2,4 - ジクロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン溶液に滴下しながら添加した。1.0 g (0.010 mole)の重炭酸カリウムを0で添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。その後層を分離し、水層を30mLのエーテルで2回抽出した。混合した有機層を無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン - 酢酸エチル(100:0 ~ 80:20)で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィによる精製から、1.0 gの(rac) - 3 - [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロペンチル - アミノ] - ブタン酸エチルエステル(IV - 3)を得た。

40

【0076】

ステップb

20mL酢酸中の1.07 g (0.030 mole)の(rac) - 3 - [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロペンチル - アミノ] - ブタン酸エチルエステルの溶液に、1.0 g (0.018 g-原子)の鉄粉を添加した。混合物を80で2時間加熱し、その後温めながら濾過した。50mLの水及び50mLの酢酸エチルを添加し、混合物を10分間攪拌し、その後濾過した。層を分離した。有機層を水酸化アンモニウム及び水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン - メタノール(100:0 ~ 96:4)で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィによる精製から、0.45 gの(rac) -

50

2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 8 - メチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VI - 3) を白色固体として得た。

【 0 0 7 7 】

ステップ c

0.28 g (0.001 mole) の (rac) - 2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 8 - メチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン、2 ml の N , N - ジメチルアセトアミド及び 0.093 ml (0.0015 mole) のヨードメタンの混合物に、オイル中の 0.06 g (0.0015 mole) の 60% 水素化ナトリウムを 0 ℃ で添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後 10mL の水を添加した。濾過により回収した沈殿物から 0.278 g の (rac) - 2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 5 , 8 - ジメチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VII - 3) を黄色固体として得た。
10

【 0 0 7 8 】

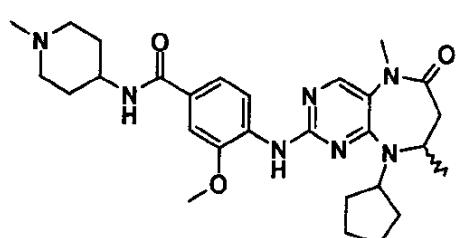
ステップ d

0.059 g (0.0002 mole) の (rac) - 2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 5 , 8 - ジメチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン、0.033 g (0.0002 mole) の 4 - アミノ - 3 - メトキシ - 安息香酸、0.5 ml のエタノール、2 ml の水、及び 2 滴の塩酸の混合物を一晩 100 ℃ で加熱した。冷却の際に、沈殿が形成し、これを濾過により回収し、0.0262 g の (rac) - 4 - (9 - シクロペンチル - 5 , 8 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 3) をオフホワイト固体として得た。
20

【 実施例 6 】

【 0 0 7 9 】

(rac) - 4 - (9 - シクロペンチル - 5 , 8 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 4)
【 化 4 7 】



30

0.042 g (0.0001 mole) の (rac) - 4 - (9 - シクロペンチル - 5 , 8 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 3) 、0.042 g (0.00011 mole) の 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸、0.026 ml (0.00015 mole) のエチルジイソプロピルアミン及び 1.0 ml のジメチルホルムアミドの混合物を 5 分間攪拌し、その後 0.017 g (0.00015 mole) の 4 - アミノ - 1 - メチル - ピペリジンを添加した。混合物を 3 時間攪拌し、その後 10mL の水に 2mL の飽和重炭酸ナトリウムを加えて希釈し、その後 10mL の酢酸エチルで 3 回抽出した。混合した抽出物をブライൻで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、アセトニトリル - 水グラジエント (20 : 80 ~ 100 : 0) の溶出で、C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.044 g の (rac) - 4 - (9 - シクロペンチル - 5 , 8 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 ,
40

40

50

8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-4)を白色固体として得た。

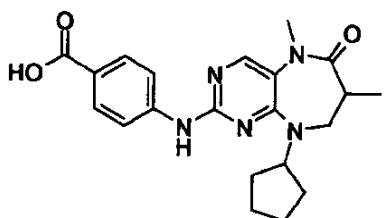
【実施例7】

【0080】

(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-安息香酸(I-5)

【化48】

10



0.030 g (0.0001 mole)の(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン、0.014 g (0.0001 mole)の4-アミノ-安息香酸、0.3 mlのエタノール、0.8 mlの水、及び1滴の塩酸の混合物を一晩100℃で加熱した。冷却の際に、沈殿が形成し、これを濾過により回収し、0.062 gの(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-安息香酸(I-5)をオフホワイト固体として得た。

20

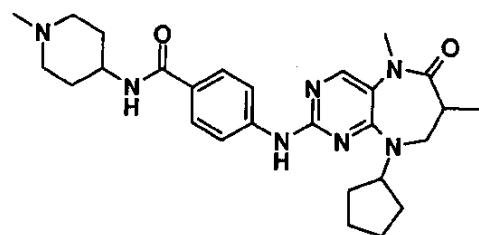
【実施例8】

【0081】

(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-6)

30

【化49】



40

0.02 g (0.00005 mole)の(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-安息香酸(I-5)、0.023 g (0.00006 mole)の1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロリン酸、0.018 ml (0.0001 mole)のエチルジイソプロピルアミン及び1.0 mlのジメチルホルムアミドの混合物を5分間攪拌し、その後0.0085 g (0.000075 mole)の4-アミノ-1-メチル-ピペリジンを添加した。混合物を3時間攪拌

50

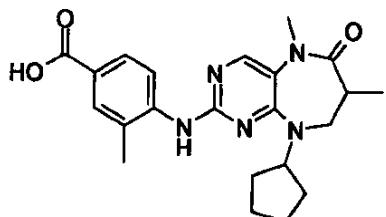
し、その後10mLの水に2mLの飽和重炭酸ナトリウムを加えて希釈し、その後10mLの酢酸エチルで3回抽出した。混合した抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、アセトニトリル・水グラジエント(20:80~100:0)の溶出で、C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.015 gの(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-6)を白色固体として得た。

【実施例9】

【0082】

(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メチル-安息香酸(I-7)

【化50】



10

20

0.03 g (0.0001 mole)の(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン、0.015 g (0.0001 mole)の4-アミノ-3-メチル安息香酸、0.3 mLのエタノール、0.8 mLの水、及び1滴の塩酸の混合物を一晩100℃で加熱した。冷却の際に、沈殿が形成し、これを濾過により回収し、0.020 gの(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メチル-安息香酸(I-7)をオフホワイト固体として得た。

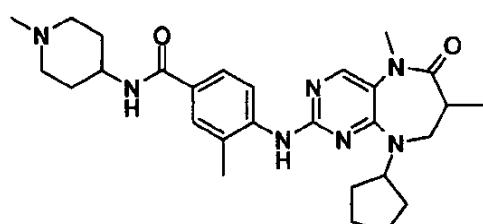
30

【実施例10】

【0083】

(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メチル-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-8)

【化51】



40

0.02 g (0.00005 mole)の(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メチル-安息香酸(I-7)、0.023 g (0.00006 mole)の

50

1 - [ピス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸、0.018 ml (0.0001 mole) のエチルジイソプロピルアミン及び1.0 mlのジメチルホルムアミドの混合物を5分間攪拌し、その後0.0085 g (0.000075 mole) の4 - アミノ - 1 - メチル - ピペリジンを添加した。混合物を3時間攪拌し、その後10mlの水に2mLの飽和重炭酸ナトリウムを加えて希釈し、その後10mLの酢酸エチルで3回抽出した。混合した抽出物をブライインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、アセトニトリル - 水グラジエント (20 : 80 ~ 100 : 0) の溶出で、C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.009 gの (rac) - 4 - (9 - シクロペンチル - 5 , 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 8) を白色固体として得た。

【実施例 1 1】

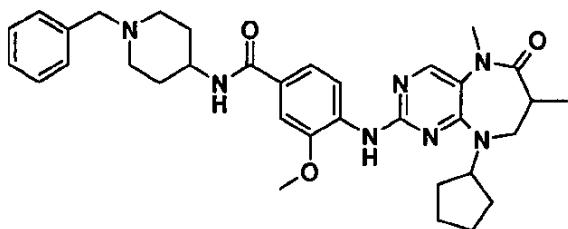
【0084】

(rac) - N - (1 - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) - 4 - (9 - シクロペンチル - 5 , 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - ベンザミド (I - 9)

【化52】

10

20



0.021 g (0.00005 mole) の (rac) - 4 - (9 - シクロペンチル - 5 , 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸、0.023 g (0.00006 mole) の 1 - [ピス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸、0.018 ml (0.0001 mole) のエチルジイソブロピルアミン及び1.0 mlのジメチルホルムアミドの混合物を5分間攪拌し、その後0.0085 g (0.000075 mole) の4 - アミノ - 1 - メチル - ピペリジンを添加した。混合物を3時間攪拌し、その後10mlの水に2mLの飽和重炭酸ナトリウムを加えて希釈し、その後10mLの酢酸エチルで3回抽出した。混合した抽出物をブライインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、アセトニトリル - 水グラジエント (20 : 80 ~ 100 : 0) の溶出で、C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.015 gの (rac) - 4 - (9 - シクロペンチル - 5 , 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 9) を白色固体として得た。

30

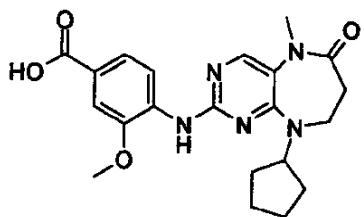
40

【実施例 1 2】

【0085】

4 - (9 - シクロペンチル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 10)

【化53】



10

ステップa

30ml水中の1.85 g (0.01 mole)の3 - シクロペンチルアミノ - プロパン酸エチルエステルの溶液に、30mlエチルエーテル中の1.94 g (0.01 mole)の2 , 4 - ジクロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン溶液を滴下しながら添加した。2.0 g (0.020 mole)の重炭酸カリウムを0で添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。その後層を分離し、水層を30mlのエーテルで2回抽出した。混合した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン - 酢酸エチル (100 : 0 ~ 80 : 20)での溶出で、シリカゲルクロマトグラフィによる精製から、3.05 gの3 - [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロペンチル - アミノ] - プロパン酸エチルエステル (IV - 10)を得た。

20

【0086】

ステップb

5mlのエタノール中の0.356 g (0.001 mole)の3 - [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロペンチル - アミノ] - プロパン酸エチルエステル (IV - 10)溶液に、0.1ml塩酸中の0.562 g (0.0025 mole)の塩化スズニ水和物を添加した。混合物を60で2時間加熱した。この溶媒を減圧下で蒸発させた。残存物を20mLの水に溶解させ、20mlの酢酸エチルで3回抽出した。混合した有機層を無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン - メタノール (100 : 0 ~ 95 : 5)で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィによる精製から、0.174 gの2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VI - 10)を白色固体として得た。

30

【0087】

ステップc

0.13 g (0.0005 mole)の2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VI - 10)、1mLのN,N - デミチルアセトアミド及び0.047 ml (0.00075 mole)のヨードメタンの混合物に、オイル中の0.03 g (0.00075 mole)の60%水素化ナトリウムを0で添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後20mLの水を添加した。濾過により回収した沈殿物から0.135 gの2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 5 - メチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VII - 10)を黄色固体として得た。

40

【0088】

ステップd

0.135 g (0.00048 mole)の2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 5 - メチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VII - 10)、0.096 g (0.00058 mole)の4 - アミノ - 3 - メトキシ - 安息香酸、1 mlのエタノール、3 mlの水、及び2滴の塩酸の混合物を一晩100で加熱した。冷却の際に、沈殿が形成し、これを濾過により回収し、0.14 gの4 - (9 - シクロペンチル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 10)をオフホワイト固体として得た。

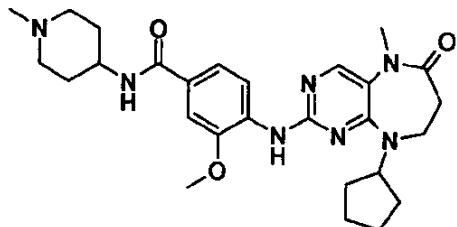
50

【実施例 13】

【0089】

4 - (9 - シクロペンチル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 11)

【化54】



10

0.140 g (0.00034 mole)の4 - (9 - シクロペンチル - 5 , 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸、0.156 g (0.00041 mole)の1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸、0.178 ml (0.00102 mole) のエチルジイソプロピルアミン及び2.0 mlのジメチルホルムアミドの混合物を5分間攪拌し、その後0.046 g (0.00041 mole)の4 - アミノ - 1 - メチル - ピペリジンを添加した。混合物を3時間攪拌し、その後10mlの水に2mLの飽和重炭酸ナトリウムを加えて希釈し、その後10mLの酢酸エチルで3回抽出した。混合した抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、アセトニトリル - 水グラジエント (20 : 80 ~ 100 : 0) の溶出で、C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.130 gの4 - (9 - シクロペンチル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 11) を白色固体として得た。

20

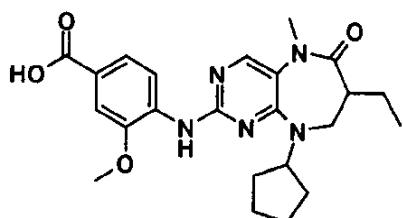
【実施例 14】

【0090】

(rac) - 4 - (9 - シクロペンチル - 7 - エチル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 12)

30

【化55】



40

ステップ a

25mL水中の1.07 g (0.005 mole)の(rac) - 2 - シクロペンチルメチル - ブタン酸エチルエステルの溶液に、25mLエチルエーテル中の0.97 g (0.005 mole)の2 , 4 - ジクロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン溶液を滴下しながら添加した。1.0 g (0.010 mole)の重炭酸カリ

50

ウムを0で添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。その後層を分離し、水層を30mLのエーテルで2回抽出した。混合した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン-酢酸エチル(100:0~80:20)での溶出で、シリカゲルクロマトグラフィによる精製から、1.3gの(rac)-2-[[(2-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-シクロペンチル-アミノ]-メチル]-ブタン酸エチルエステル(IV-12)を得た。

【0091】

ステップb

5mLのエタノール中の0.37g(0.001mole)の(rac)-2-[[(2-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-シクロペンチル-アミノ]-メチル]-ブタン酸エチルエステル溶液に、0.1mL塩酸中の0.562g(0.0025mole)の塩化スズニ水和物を添加した。混合物を60で2時間加熱した。この溶媒を減圧下で蒸発させた。残存物を20mLの水に溶解させ、20mLの酢酸エチルで3回抽出した。混合した有機層を無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン-メタノール(100:0~95:5)で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィによる精製から、0.174gの(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-7-エチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VI-12)を白色固体として得た。

【0092】

ステップc

0.06g(0.0002mole)の(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-7-エチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン、1mLのN,N-ジメチルアセトアミド及び0.019mL(0.0003mole)のヨードメタンの混合物に、オイル中の0.012g(0.0003mole)の60%水素化ナトリウムを0で添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後10mLの水を添加した。濾過により回収した沈殿物から0.058gの(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-7-エチル-5-メチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-12)を黄色固体として得た。

【0093】

ステップd

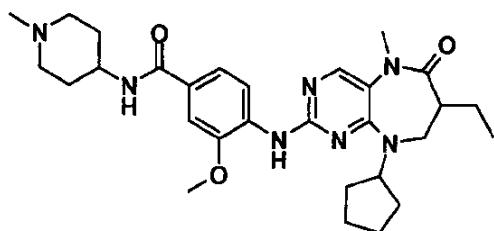
0.058g(0.00019mole)の(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-7-エチル-5-メチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-12)、0.038g(0.00023mole)の4-アミノ-3-メトキシ-安息香酸、0.5mLのエタノール、2mLの水、及び2滴の塩酸の混合物を一晩100で加熱した。冷却の際に、沈殿が形成し、これを濾過により回収し、0.046gの(rac)-4-(9-シクロペンチル-7-エチル-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-安息香酸(I-12)をオフホワイト固体として得た。

【実施例15】

【0094】

(rac)-4-(9-シクロペンチル-7-エチル-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-13)

【化56】



10

0.044 g (0.0001 mole)の(rac)-4-(9-シクロペンチル-7-エチル-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-安息香酸(I-12)、0.045 g (0.00012 mole)の1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロリン酸、0.052 mL (0.0003 mole)のエチルジイソプロピルアミン及び1 mLのジメチルホルムアミドの混合物を5分間攪拌し、その後0.017 g (0.00015 mole)の4-アミノ-1-メチル-ピペリジンを添加した。混合物を3時間攪拌し、その後10mLの水に2mLの飽和重炭酸ナトリウムを加えて希釈し、その後10mLの酢酸エチルで3回抽出した。混合した抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、アセトニトリル-水グラジエント(20:80~100:0)の溶出で、C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.038 gの(rac)-4-(9-シクロペンチル-7-エチル-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-13)を白色固体として得た。

20

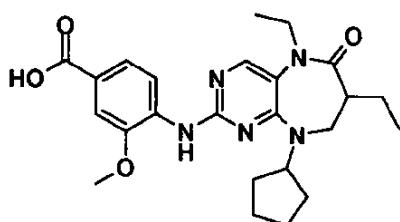
【実施例16】

【0095】

(rac)-4-(9-シクロヘキシル-5,7-ジエチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-安息香酸(I-14)

30

【化57】



40

ステップa

0.045 g (0.00015 mole)の(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-7-エチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(I-12)、1 mLのN,N-ジメチルアセトアミド及び0.018 mL (0.000225 mole)のヨードメタンの混合物に、オイル中の0.009 g (0.000225 mole)の60%水素化ナトリウムを0で添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後10mLの水を添加した。濾過により回収した沈殿物から0.042 gの(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジエチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(V

50

II - 14)を黄色固体として得た。

【0096】

ステップb

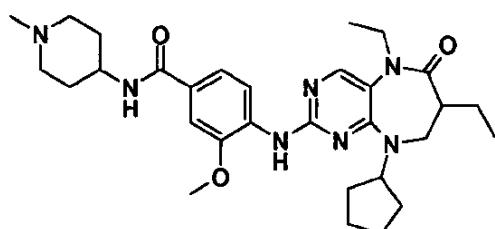
0.042 g (0.00013 mole)の(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジエチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オニ(VII-14)、0.026 g (0.00016 mole)の4-アミノ-3-メトキシ-安息香酸、0.5 mlのエタノール、2 mlの水、及び2滴の塩酸の混合物を一晩100℃で加熱した。冷却の際に、沈殿が形成し、これを濾過により回収し、0.037 gの(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジエチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-安息香酸(I-14)をオフホワイト固体として得た。
10

【実施例17】

【0097】

(rac)-4-(9-シクロヘキシリ-5,7-ジエチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-15)

【化58】



20

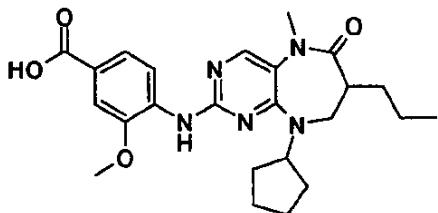
0.037 g (0.00008 mole)の(rac)-4-(9-シクロペンチル-7-エチル-5-エチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-安息香酸(I-14)、0.037 g (0.00012 mole)の1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロリン酸、0.037 g (0.00012 mole)のエチルジイソプロピルアミン及び1 mlのジメチルホルムアミドの混合物を5分間攪拌し、その後0.014 g (0.00012 mole)の4-アミノ-1-メチル-ピペリジンを添加した。混合物を3時間攪拌し、その後10 mlの水に2 mLの飽和重炭酸ナトリウムを加えて希釈し、その後10 mLの酢酸エチルで3回抽出した。混合した抽出物をブライൻで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、アセトニトリル-水グラジエント(20:80~100:0)の溶出で、C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.038 gの(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジエチル-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-15)を白色固体として得た。
30
40

【実施例18】

【0098】

(rac)-4-(9-シクロヘキシリ-5-メチル-6-オキソ-7-プロピル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-安息香酸(I-16)

【化59】



10

ステップa

25 mL 水中の1.14 g (0.005 mole)の(rac)-2-シクロペンチルアミノメチル-ペニン酸エチルエステル溶液に、25 mLのエチルエーテル中の0.97 g (0.005 mole)の2,4-ジクロロ-5-ニトロ-ピリミジンの溶液を滴下しながら添加した。1.0 g (0.010 mole)の重炭酸カリウムを0で添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。その後層を分離し、水層を30mLのエーテルで2回抽出した。混合した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン-酢酸エチル(100:0~80:20)での溶出で、シリカゲルクロマトグラフィによる精製から、1.4 gの(rac)-2-{[(2-クロロ-5-ニトロ-4-イル)-シクロペンチル-アミノ]-メチル}-ペニン酸エチルエステル(IV-16)を得た。

20

【0099】

ステップb

5mLのエタノール中の0.384 g (0.001 mole)の(rac)-2-{[(2-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-シクロペンチル-アミノ]-メチル}-ペニン酸エチルエステル(IV-16)溶液に、0.1mL塩酸中の0.562 g (0.0025 mole)の塩化スズニ水和物を添加した。混合物を60で2時間加熱した。この溶媒を減圧下で蒸発させた。残存物を20mLの水に溶解させ、20mLの酢酸エチルで3回抽出した。混合した有機層を無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン-メタノール(100:0~95:5)で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィによる精製から、0.21 gの(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-7-プロピル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VI-16)を白色固体として得た。

30

【0100】

ステップc

0.210 g (0.00068 mole)の(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-7-プロピル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VI-16)、2 mLのN,N-ジメチルアセトアミド及び0.064 mL (0.001 mole)のヨードメタンの混合物に、オイル中の0.04 g (0.001 mole)の60%水素化ナトリウムを0で添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後10mLの水を添加した。濾過により回収した沈殿物から0.208 gの(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5-メチル-7-プロピル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-16)を黄色固体として得た。

40

【0101】

ステップd

0.208 g (0.00065 mole)の(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5-メチル-7-プロピル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-16)、0.13 g (0.00078 mole)の4-アミノ-3-メトキシ-安息香酸、0.5 mLのエタノール、2 mLの水、及び2滴の塩酸の混合物を一晩100で加熱した。冷却の際に、沈殿が形成し、これを濾過により回収し、0.205 gの(rac)-4-(9-

50

シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - プロピル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 16) をオフホワイト固体として得た。

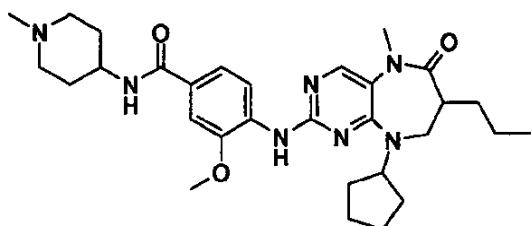
【実施例 19】

【0102】

(rac) - 4 - (9 - シクロヘキシリル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 7 - プロピル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 17)

【化 60】

10



20

0.200 g (0.00044 mole)の (rac) - 4 - (9 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - プロピル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 16) 、 0.200 g (0.00053 mole)の 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸、 0.230 mL (0.0013 mole)のエチルジイソプロピルアミン及び 2 mL のジメチルホルムアミドの混合物を 5 分間攪拌し、その後 0.075 g (0.00066 mole)の 4 - アミノ - 1 - メチル - ピペリジンを添加した。混合物を 3 時間攪拌し、その後 10 mL の水に 2 mL の飽和重炭酸ナトリウムを加えて希釈し、その後 10 mL の酢酸エチルで 3 回抽出した。混合した抽出物をブライൻで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、アセトニトリル - 水グラジエント (20 : 80 ~ 100 : 0) の溶出で、C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.186 g の (rac) - 4 - (9 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - プロピル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 17) を白色固体として得た。

【実施例 20】

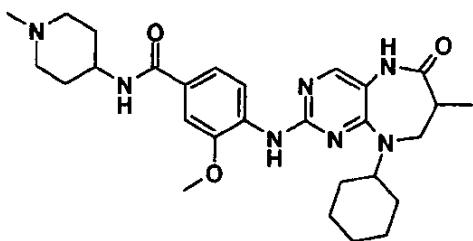
【0103】

(rac) - 4 - (9 - シクロヘキシリル - 7 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 18)

30

40

【化61】



10

ステップa

50mL酢酸エチル及び25 ml 水中の、2.73 g (0.010 mole)の(rac)-3-シクロヘキシリ-アミノ-プロパン酸エチルエステル酢酸塩、1.94 g (0.010 mole)の2,4-ジクロロ-5-ニトロ-ピリミジンに、3.0 g (0.030 mole)の重炭酸カリウムを添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、その後50mLの酢酸エチル及び50mlの水で希釈した。水層を100mlの酢酸エチルで2回抽出し、酢酸エチル層を100mlのブラインで洗浄し、混合し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン-酢酸エチル(95:5)で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、2.27 gの(rac)-3-[(2-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-シクロヘキシリ-アミノ]-2-メチル-プロパン酸エチルエステル(IV-18)を淡黄色オイルとして得た。

20

【0104】

ステップb

40mlの酢酸中の2.27 g (0.0061 mole)の(rac)-3-[(2-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-シクロヘキシリ-アミノ]-2-メチル-プロパン酸エチルエステル溶液に、2.0 g (0.0358 g-原子)の鉄粉を添加した。混合物を80°で2時間加熱し、その後温めながらセライトを通して濾過した。100mLの酢酸エチルで洗浄し、混合した濾液を、100mLの水、100mLの7.4M水酸化アンモニウム、50mLの水及びその後100mLのブラインで連続的に洗浄した。有機層を100mLの酢酸エチルで逆流洗浄し、混合した酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を酢酸エチル-ジクロロメタン(1:1)で溶出し、その後ジクロロメタン-ヘキサンから結晶化することにより、1.48 gの(rac)-2-クロロ-9-シクロヘキシリ-7-メチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VI-18)を白色針状結晶として得た。

30

【0105】

ステップc

3.43 g (0.030 mole)の4-アミノ-1-メチルピペリジン、4.58 g (0.045 mole)のトリエチルアミン及び75 mlのテトラヒドロフランの氷冷溶液に、25mLのテトラヒドロフラン中の6.44 g (0.0347 mole)の4-塩化ニトロベンゾイルを添加した。混合物を室温で6時間攪拌し、その後50mLの水及び100mLの飽和重炭酸ナトリウムで希釈した。30分間攪拌後、混合物を200mlの酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層を200mLの水、200mLのブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、4.34 gのN-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-4-ニトロ-ベンザミドをオフホワイト粉末として得た。

40

【0106】

4.34 g (0.0165 mole)のN-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-4-ニトロ-ベンザミド、0.50 gの10%炭素上パラジウム触媒、200mLのエタノール及び30mlのテトラヒドロフラン溶液を、水素雰囲気下で4時間攪拌した。その後、混合物をセライトを通して

50

濾過し、減圧下で濃縮した。残存物をメタノール - 酢酸エチルから再結晶し、2.21 gの4 - アミノ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミドをオフホワイト結晶として得た。

【0107】

0.050 g (0.00017 mole)の(rac)-2-クロロ-9-シクロヘキシリル-7-メチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VI-18)、0.040 g (0.00017 mole)の4-アミノ-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド、0.050 g (0.00026 mole)のp-トルエンスルホン酸一水和物及び4.0 mlの2-プロパノールの溶液を180℃で1.5時間、マイクロ波反応器で加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残存物をアセトニトリル - 水 (0.075% トリフルオロオロ酢酸含有)で溶出する、C18逆相クロマトグラフィで精製し、0.045 gの(rac)-4-(9-シクロヘキシリル-7-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メチル-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミドトリフルオロ酢酸塩を白色粉末として得た。HRMS (ES+) m/z Calcd for C₂₈H₃₉N₇O₃ + H [(M+H)⁺]: 522.3187. Found: 522.3188.

【0108】

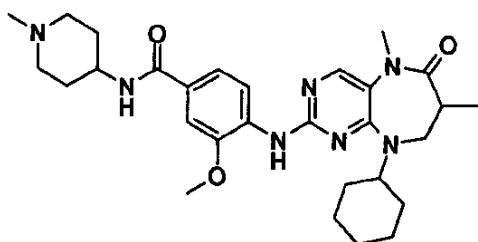
テトラヒドロフラン中の、0.045 gの(rac)-4-(9-シクロヘキシリル-7-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メチル-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミドトリフルオロ酢酸塩の懸濁物に、0.2 gのSilicaBond Carbonate (Silicycle) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、その後濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン - メタノール (100:0~75:25) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、0.020 gの(rac)-4-(9-シクロヘキシリル-7-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メチル-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-18)を白色粉末として得た。HRMS (ES+) m/z Calcd for C₂₈H₃₉N₇O₃ + H [(M+H)⁺]: 522.3187. Found: 522.3187.

【実施例21】

【0109】

(rac)-4-(9-シクロヘキシリル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-19)

【化62】



ステップa

0.48 g (0.0016 mole)の(rac)-2-クロロ-9-シクロヘキシリル-7-メチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VI-18)、0.2 ml (0.0032 mole)のヨードメタン及び5 mlのジメチルホルムアミドの氷冷溶液に、0.13 g (0.0032 mole)の60%オイル分散水素化ナトリウムを添加した。混合物を室温で12時間攪拌した。

温で1時間攪拌し、その後100mLの水を添加し、混合物を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を100mLのブラインで洗浄し、混合し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン-酢酸エチル(85:15)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィにより、その後ジクロロメタン-ヘキサンから再結晶化することにより精製し、0.41gの(rac)-2-クロロ-9-シクロヘキシル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-19)を白色針状結晶として得た。

【0110】

ステップb

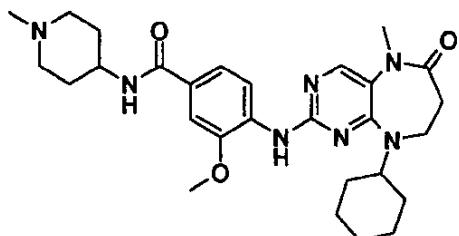
4.0mLの2-プロパノール中の、0.050g(0.00016mole)の(rac)-2-クロロ-9-シクロヘキシル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-19)、0.04g(0.00016mole)の4-アミノ-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド、0.050gのp-トルエンスルホン酸一水和物溶液を、200℃で1時間、マイクロ波反応器中で加熱した。反応混合物を、アセトニトリル-水(0.075%トリフルオロ酢酸含有)で溶出する、C18逆相クロマトグラフィで精製し、0.066gの(rac)-4-(9-シクロヘキシル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-19)を白色粉末として得た。HRMS (ES⁺) m/z Calc d for C₂₉H₄₁N₇O₃+H [(M+H)⁺]: 536.3344. Found: 536.3343.

【実施例22】

【0111】

4-(9-シクロヘキシル-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-20)

【化63】



ステップa

5mLアセトニトリル中の1.32g(0.0058mole)の4-シクロヘキシルアミノ-プロパン酸tert-ブチルエステル溶液を、1.24g(0.0064mole)の2,4-ジクロロ-5-ニトロ-ピリミジン、1.16g(0.0116mole)の重炭酸カリウム及び20mLのアセトニトリルの混合物に、室温で45分間にわたり滴下しながら添加した。1.0g(0.010mole)の重炭酸カリウムを0℃で添加した。混合物をさらに2時間攪拌し、30mLの酢酸エチルで希釈した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、残存物を、ヘキサン-酢酸エチル(100:0~90:10)で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、1.53gの3-[2-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル]-シクロヘキシル-アミノ]-プロパン酸tert-ブチルエステルエステル(IV-20)を得た。

【0112】

ステップb

20mL酢酸エチル中の、1.53g(0.004mole)の3-[2-クロロ-5-ニトロ-ピリミ

10

20

30

40

50

ジン - 4 - イル) - シクロヘキシル - アミノ] - プロパン酸tert - ブチルエステルエステル(IV - 20)溶液を、2.69 g (0.012 mole)の塩化スズニ水和物、12mLのエタノール及び0.5mLの塩酸混合物に、10分間にわたって少量ずつ添加した。混合物を一晩攪拌し、その後30mLの水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン - メタノール(100:0~92:8)で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、0.47 gの2 - クロロ - 9 - シクロヘキシル - 5, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - ピリミド[4, 5 - b] [1, 4]ジアゼピン - 6 - オン(VI - 20)を得た。

【0113】

ステップc

0.12 g (0.00042 mole)の2 - クロロ - 9 - シクロヘキシル - 5, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - ピリミド[4, 5 - b] [1, 4]ジアゼピン - 6 - オン(VI - 20)、0.469 g (0.0144 mole)の炭酸セシウム、0.135 g (0.00096 mole)のヨードメタン及び1 mLのジメチルホルムアミドの溶液を一晩室温で攪拌し、その後5 mLの水で希釈した。混合物を15分間攪拌し、固体を濾過により回収し、2 - クロロ - 9 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 5, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - ピリミド[4, 5 - b] [1, 4]ジアゼピン - 6 - オン(VII - 20)を得た。

【0114】

ステップd

前ステップで得られた2 - クロロ - 9 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 5, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - ピリミド[4, 5 - b] [1, 4]ジアゼピン - 6 - オン(VII - 20)、1 mLのエタノール、1 mLの3M塩酸及び0.071 g (0.00042 mole)の4 - アミノ - 3 - メトキシ安息香酸の混合物を、密封バイアル中、100°Cで3時間加熱した。冷却した混合物を2 mLの水で希釈し、固体を濾過により回収し、0.042 gの4 - (9 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ピリミド[4, 5 - b] [1, 4]ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸(I - 20a)を得た。

【0115】

ステップe

0.041 g (0.00096 mole)の4 - (9 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ピリミド[4, 5 - b] [1, 4]ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸(I - 20a)、0.046 g (0.00012 mole)の1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸、0.021 g (0.00019 mole)の4 - アミノ - 1 - メチル - ピペリジン、0.05 mLのトリエチルアミン及び1.5mLのジクロロメタンの混合物を、室温で2.5時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残存物を、アセトニトリル - 水グラジエント(10:90~100:0)の溶出で、C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.0072 gの4 - (9 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ピリミド[4, 5 - b] [1, 4]ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド(I - 20)を白色固体として得た。

【実施例23】

【0116】

4 - (9 - シクロヘキシル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ピリミド[4, 5 - b] [1, 4]ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド(I - 21)

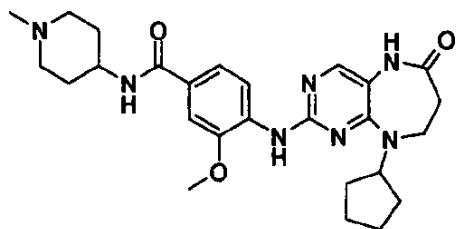
10

20

30

40

【化 6 4】



10

ステップ a

0.053 g (0.0002 mole)の2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VI - 10)、0.04 g (0.00024 mole)の4 - アミノ - 3 - メトキシ - 安息香酸、0.5 mlのエタノール、2 mlの水、及び2滴の塩酸の混合物を一晩100°Cで加熱した。冷却の際に、沈殿が形成し、これを濾過により回収し、0.049 gの4 - (9 - シクロペンチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸をオフホワイト固体として得た。

【0117】

20

ステップ b

0.04 g (0.0001 mole)の4 - (9 - シクロペンチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸、0.042 g (0.00011 mole)の1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸、0.061 ml (0.00035 mole)のエチルジイソプロピルアミン及び2.0 mlのジメチルホルムアミドの混合物を5分間攪拌し、その後0.019 g (0.00015 mole)の4 - アミノ - 1 - メチル - ピペリジンを添加した。混合物を3時間攪拌し、その後10mlの水に2mLの飽和重炭酸ナトリウムを加えて希釈し、その後10mLの酢酸エチルで3回抽出した。混合した抽出物をブラインド洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、アセトニトリル - 水グラジェント (20 : 80 ~ 100 : 0) の溶出で、C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.035 gの4 - (9 - シクロペンチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 21) を白色固体として得た。

30

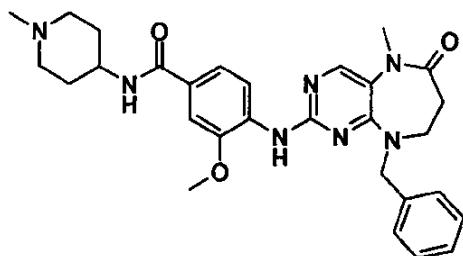
【実施例 2 4】

【0118】

4 - (9 - ベンジル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 22)

40

【化 6 5】



10

ステップ a

20 mL 水中の1.04 g (0.005 mole)の3 - ベンジルアミノ - プロパン酸エチルエステル溶液に、20 mLのエチルエーテル中の0.97 g (0.005 mole)の2 , 4 - ジクロロ - 5 - ニトロ - ピリミジンの溶液を滴下しながら添加した。1.0 g (0.010 mole)の重炭酸カリウムを0で添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。その後層を分離し、水層を30mLのエーテルで2回抽出した。混合した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン - 酢酸エチル (100 : 0 ~ 90 : 10) での溶出で、シリカゲルクロマトグラフィによる精製から、1.70 gの3 - [ベンジル - (2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - プロパン酸エチルエステル (IV - 22) を得た。

20

【0119】

ステップ b

20 mLエタノール中の1.1 g (0.003 mole)の3 - [ベンジル - (2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - プロパン酸エチルエステル (IV - 22) 溶液に、1.7 g (0.0075 mole)の塩化スズニ水和物及び0.5 mLの塩酸を添加した。混合物を60で2時間加熱した。この溶媒を減圧下で蒸発させた。残存物を50 mLの水に溶解させ、50 mLの酢酸エチルで3回抽出した。混合した有機層を無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン - メタノール (100 : 0 ~ 95 : 5) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィによる精製から、0.16 gの9 - ベンジル - 2 - クロロ - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VI - 22) を白色固体として得た。

30

【0120】

ステップ c

0.144 g (0.0005 mole)の9 - ベンジル - 2 - クロロ - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VI - 22) 、1 mLのN,N - ジメチルアセトアミド及び0.047 mL (0.00075 mole)のヨードメタンの混合物に、オイル中の0.03 g (0.00075 mole)の60%水素化ナトリウムを0で添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後20mLの水を添加した。濾過により回収した沈殿物から0.134 gの9 - ベンジル - 2 - クロロ - 5 - メチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VII - 22) を黄色固体として得た。

40

【0121】

ステップ d

0.06 g (0.0002 mole)の9 - ベンジル - 2 - クロロ - 5 - メチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VII - 22) 、0.04 g (0.00024 mole)の4 - アミノ - 3 - メトキシ - 安息香酸、0.5 mLのエタノール、2 mLの水、及び2滴の塩酸の混合物を一晩100で加熱した。冷却の際に、沈殿が形成し、これを濾過により回収し、0.056 gの4 - (9 - ベンジル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 22a) をオフホワイト固体として得た。

50

【0122】

ステップe

0.056 g (0.00013 mole)の4-(9-ベンジル-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-安息香酸、0.054 g (0.00014 mole)の1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロリン酸、0.079 ml (0.00046 mole)のエチルジイソプロピルアミン及び2.0 ml のジメチルホルムアミドの混合物を5分間攪拌し、その後0.022 g (0.0002 mole)の4-アミノ-1-メチル-ピペリジンを添加した。混合物を3時間攪拌し、その後10mLの水に2mLの飽和重炭酸ナトリウムを加えて希釈し、その後10mLの酢酸エチルで3回抽出した。

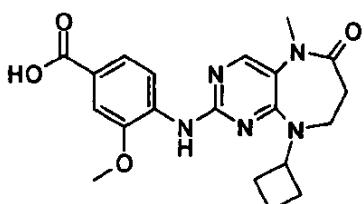
混合した抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、アセトニトリル-水グラジエント(20:80~100:0)の溶出で、C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.045 gの4-(9-ベンジル-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(1-22)を白色固体として得た。

【実施例25】

【0123】

4-(9-シクロブチル-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-安息香酸(1-23)

【化66】



10

20

30

ステップa

7 mLアセトニトリル中の1.9 g (0.011 mole)の3-シクロブチルアミノプロパン酸エチルエステル溶液に、20 mLのアセトニトリル中の1.74 g (0.09 mole)の2,4-ジクロロ-5-ニトロ-ピリミジンの溶液を滴下しながら添加した。2.07g (0.021 mole)の重炭酸カリウムを室温で45分間にわたって添加した。混合物を室温で2.5時間攪拌し、その後45 mLで酢酸エチルで希釈した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、残存物をヘキサン-酢酸エチル(100:0~90:10)での溶出で、シリカゲルクロマトグラフィによる精製から、1.7 gの3-[(2-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル) - シクロペンチル - アミノ] - プロパン酸エチルエステル(IV-23)を得た。

【0124】

ステップb

10 mL酢酸エチル中の、1.7 g (0.0052 mole)の3-[(2-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル) - シクロペンチル - アミノ] - プロパン酸エチルエステル(IV-23)溶液を、12mL酢酸エチル及び1 mL塩酸中の、3.5 g (0.016 mole)塩化スズニ水和物の懸濁物に、1時間にわたって室温で添加した。混合物を追加の時間攪拌し、その後30 mLの水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ヘキサン-酢酸エチル(80:20~0:100)で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、0.87 gの2-クロロ-9-シクロブ

40

50

チル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VI - 23) を得た。

【0125】

ステップc

1 mLのジメチルホルムアミド中の、0.127 g (0.0005 mole)の2 - クロロ - 9 - シクロブチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VI - 23) 、0.442 g (0.0014 mole)の炭酸セシウム、0.13 g (0.0009 mole)のヨードメタン混合物を一晩室温で攪拌し、その後2 mLの水を添加し、混合物をさらに10分間攪拌した。濾過により回収した固体が形成され、2 - クロロ - 9 - シクロブチル - 5 - メチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VII - 23) を得て、これは次のステップで直接使用した。 10

【0126】

ステップd

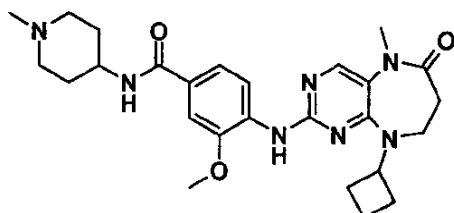
1 mLエタノール及び1 mLの3 M 塩酸中の、ステップcで得られた2 - クロロ - 9 - シクロブチル - 5 - メチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VII - 23) 懸濁物に、0.084 g (0.0005 mole)の1 - アミノ - 3 - メトキシ - 安息香酸を添加した。混合物を100 °C で3時間加熱した。混合物を冷却し、2 mLの水で希釈し、濾過により回収された固体から、0.020 gの4 - (9 - シクロブチル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 23) を得た。 20

【実施例26】

【0127】

4 - (9 - シクロブチル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 24)

【化67】



30

0.059 g (0.00015 mole)の4 - (9 - シクロブチル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 23) 、0.07 g (0.000185 mole)の1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸、0.05 mL (0.0004 mole)の4 - アミノ - 1 - メチル - ピペリジン、0.1 mLのトリエチルアミン及び3 mLのジクロロメタンの混合物を2.5時間室温で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残存物を、アセトニトリル - 水グラジエント (10 : 90 ~ 100 : 0) の溶出で、C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.018 gの4 - (9 - シクロブチル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 24) を得た。 40

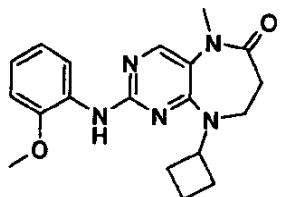
【実施例27】

【0128】

9 - シクロブチル - 2 - (2 - メトキシ - フェニルアミノ) - 5 - メチル - 5 , 7 , 8 , 9

50

- テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (I - 25)
【化 6 8 】



10

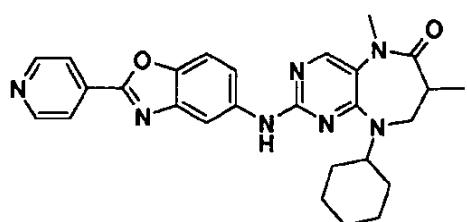
0.23 g (0.00085 mole)の4 - (9 - シクロブチル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 24) 及び3 mLの1 M 塩酸の混合物を、180 °Cで45分間、マイクロ波反応器で加熱した。冷却した混合物を2 mLの水、3 mLのメタノール及び2 mLのアセトニトリルで希釈し、その後15分間攪拌した。固体を濾過により除去し、水溶液を塩基性にした (pH > 10)。形成された固体を回収し、水で洗浄し、その後アセトニトリル - 水グラジエント (10 : 90 ~ 100 : 0) で溶出する、C18逆相クロマトグラフィで精製し、0.037 gの9 - シクロブチル - 2 - (2 - メトキシ - フェニルアミノ) - 5 - メチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (I - 25)を得た。

【実施例 28】

【0129】

(rac) - 9 - シクロエヘキシリル - 5 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - ピリジン - 4 - イル - ベンゾオキサゾール - 5 - イルアミノ) - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (I - 26)

【化 6 9 】



30

ステップ a

メタノール (150 mL) 中の2.03 g (0.00842 mole)の5 - ニトロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ベンゾオキサゾール 8 (R. D. Haugwitz, et al., J. Med. Chem., 1982, 25, 969 - 74.) 溶液に、0.2 gの10%炭素上パラジウム触媒を添加した。混合物をParr hydrogenatorを用い、50 psi、2時間水素化した。触媒を濾別し、溶液を減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン - メタノール (100 : 0 ~ 80 : 20) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、0.5 gの2 - ピリジン - 4 - イル - ベンゾオキサゾール - 5 - イルアミンを得た。HRMS (ES⁺) m/z Calcd for C12H9N3O + H [(M+H)⁺]: 212.0819. Found: 212.0818。

【0130】

ステップ b

0.05 g (0.00016 mole)の(rac) - 2 - クロロ - 9 - シクロヘキシリル - 5 , 7 - ジメチ

40

50

ル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VI - 19) 、 0.034 g (0.00016 mole) の 2 - ピリジン - 4 - イル - ベンゾオキサゾール - 5 - イルアミン、 0.047 g, (0.00024 mole) の p - トルエンスルホン酸一水和物及び 4 ml の 2 - プロパノールの溶液を 180 度で 2 時間、マイクロ波反応器で加熱した。反応混合物を濃縮した。残存物を、ジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で 2 回洗浄した。水相をジクロロメタンで抽出した。混合した有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン - メタノール (100 : 0 ~ 95 : 5) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、0.047 g の (rac) - 9 - シクロヘキシル - 5 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - ピリジン - 4 - イル - ベンゾオキサゾール - 5 - イルアミン) - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (I - 26) を得た。HRMS (ES⁺) m/z Calcd for C₂₇H₂₉N₇O₂ + H [(M+H)⁺] : 484.2456. Found: 484.2456.

【実施例 29】

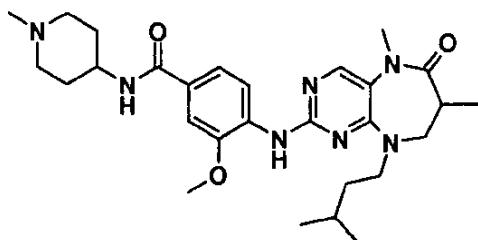
【0131】

(rac) - 4 - [5 , 7 - ジメチル - 9 - (3 - メチル - ブチル) - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ] - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 27)

【化70】

10

20



30

ステップ a

0.94 g (0.005 mole) の (rac) - 2 - メチル - 3 - (3 - メチル - ブチルアミノ) - ブロパン酸メチルエステル、0.97 g (0.005 mole) の 2 , 4 - ジクロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン、25 mL の酢酸エチル及び 12.5 mL の水の混合物に、1.5 g (0.015 mole) の重炭酸カリウムを添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌し、その後 50 mL の酢酸エチル及び 50 mL の水で希釈した。層を分離し、水層を 100 mL の酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を 100 mL のブラインで洗浄し、混合し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン - 酢酸エチル (100 : 0 ~ 97 : 3) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、1.06 g (0.0031 mole) の (rac) - 3 - [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - (3 - メチル - ブチル) - アミノ] - 2 - メチル - ブロパン酸エチルエステル (IV - 27) を黄色オイルとして得た。

40

【0132】

ステップ b

20 mL の酢酸中の、1.06 g (0.0031 mole) の (rac) - 3 - [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - (3 - メチル - ブチル) - アミノ] - 2 - メチル - ブロピオニ酸エチルエステル (IV - 27) 溶液に、1.0 g (0.0179 g-原子) の鉄粉を添加した。混合物を 80 度で 2 時間加熱し、その後温めながらセライトを通して濾過した。フィルターケーキ (filtercake) を 100 mL の酢酸エチル (100 mL) で洗浄し、混合した濾液を 100 mL の水及び 100 mL の 7.4 M 水酸化アンモニウム、100 mL の水及び 100 mL のブラインで連続的に洗浄した。水層を 100 mL の酢酸エチルで抽出し、混合した酢酸エチル層を無水硫酸マグネシ

50

ウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、酢酸エチル - ジクロロメタン(1:1)で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、0.61 gの(rac)-2-クロロ-7-メチル-9-(3-メチル-ブチル)-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VI-27)を得た。

【0133】

ステップc

0.61 g, (0.00216 mole)の(rac)-2-クロロ-7-メチル-9-(3-メチル-ブチル)-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VI-27)、0.2 mL (0.00324 mole)のヨードメタン及び7 mLのN,N-ジメチル-ホルムアミドの混合物に、0.13 g (0.00324 mole)の水素化ナトリウムの鉱物油中60%分散を、0で添加した。混合物を0で1.5時間攪拌し、その後酢酸エチルと水に分配した。水相を酢酸エチルで抽出した。混合した有機相を水、ブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ヘキサン-酢酸エチル(100:0~60:40)で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.61 gの(rac)-2-クロロ-5,7-ジメチル-9-(3-メチル-ブチル)-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-27)を得た。HRMS (ES⁺) m/z Calcd for C14H21 N1O4 + H [(M+H)⁺]: 297.1477.

Found: 297.1476.

【0134】

ステップd

0.050 g (0.00017 mole)の(rac)-2-クロロ-5,7-ジメチル-9-(3-メチル-ブチル)-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-27)、0.044 g (0.00017 mole)の4-アミノ-3-メトキシ-N-(1-メチル-ペリジン-4-イル)-ベンザミド、0.049 g (0.00026 mole)のp-トルエンスルホン酸一水和物及び4 mLの2-プロパノールの溶液を180で2時間、マイクロ波反応器で加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残存物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で2回洗浄した。水相をジクロロメタンで抽出した。混合した有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン-メタノール(100:0~75:25)で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、0.049 gの(rac)-4-[5,7-ジメチル-9-(3-メチル-ブチル)-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ]-3-メトキシ-N-(1-メチル-ペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-27)を得た。HRMS (ES⁺) m/z Calcd for C28H41 N7O2 + H [(M+H)⁺]: 524.3344。 Found: 524.3342.

【実施例30】

【0135】

4-(9-シクロヘキシル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-フェニル-ベンザミド(I-28)

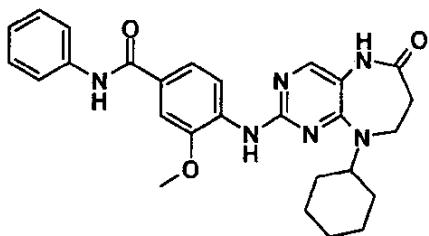
10

20

30

40

【化71】



10

0.25 g (0.00089 mole)の2 - クロロ - 9 - シクロヘキシル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VI - 20) 、0.0022 g (0.0013 mole)の4 - アミノ - 3 - メトキシ安息香酸及び3 mLの1 M塩酸の混合物を、密閉ベッセル中、100 °Cで1.5時間加熱した。冷却後、固体を濾過により回収し、0.235 gの4 - (9 - シクロヘキシル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 28a)を得た。

【0136】

20

0.04 g (0.000095 mole)の4 - (9 - シクロヘキシル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 28a) 、0.055 g (0.00015 mole)の1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸、0.014 mL (0.00015 mole) のアニリン、0.04 mLのトリエチルアミン及び2 mLのジクロロメタンの混合物を、室温で一晩攪拌した。混合物を1 mLの水で、その後1.1 mLの0.34 M 水酸化ナトリウムで洗浄した。ジクロロメタン層を減圧下で濃縮し、残存物を、アセトニトリル - 水グラジエント (10 : 90 ~ 100 : 0) の溶出で、C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.011 gの4 - (9 - シクロヘキシル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - フェニル - ベンザミド (I - 28)を得た。

30

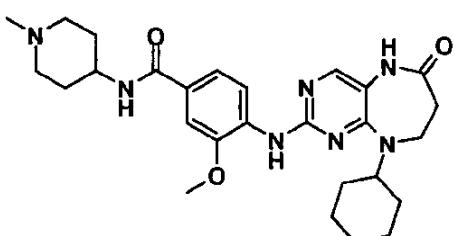
【実施例31】

【0137】

4 - (9 - シクロヘキシル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 29)

【化72】

40



0.04 g (0.000095 mole)の4 - (9 - シクロヘキシル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テ

50

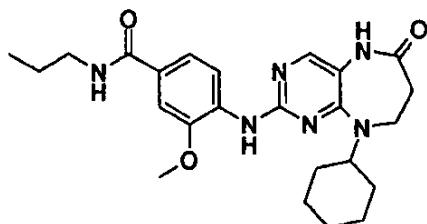
トラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 28a) 、 0.055 g (0.00015 mole) の 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸、 0.017 mL (0.00014 mole) の 4 - アミノ - 1 - メチルピペリジン、 0.04 mL のトリエチルアミン及び 2 mL のジクロロメタンの混合物を、 室温で一晩攪拌した。 混合物を 1 mL の水で、 その後 1.1 mL の 0.34 M 水酸化ナトリウムで洗浄した。 デクロロメタン層を減圧下で濃縮し、 残存物を、 アセトニトリル - 水グラジエント (10 : 90 ~ 100 : 0) の溶出で、 C18 逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、 0.011 g の 4 - (9 - シクロヘキシル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 29) を得た。 10

【実施例 32】

【0138】

4 - (9 - シクロヘキシル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - プロピル - ベンザミド (I - 30)

【化73】



20

0.04 g (0.000095 mole) の 4 - (9 - シクロヘキシル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 28a) 、 0.055 g (0.00015 mole) の 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸、 0.015 mL (0.00018 mole) のプロピルアミン、 0.04 mL のトリエチルアミン及び 2 mL のジクロロメタンの混合物を、 室温で一晩攪拌した。 混合物を 1 mL の水で、 その後 1.1 mL の 0.34 M 水酸化ナトリウムで洗浄した。 デクロロメタン層を減圧下で濃縮し、 残存物を、 アセトニトリル - 水グラジエント (10 : 90 ~ 100 : 0) の溶出で、 C18 逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、 0.028 g の 4 - (9 - シクロヘキシル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - プロピル - ベンザミド (I - 30) を得た。 30

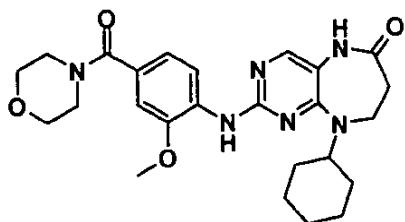
【実施例 33】

40

【0139】

9 - シクロヘキシル - 2 - [2 - メトキシ - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - フェニルアミノ] - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (I - 31)

【化74】



10

0.04 g (0.000095 mole)の4 - (9 - シクロヘキシル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 28a) 、 0.055 g (0.00015 mole)の1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸、 0.015 mL (0.00017 mole)のモルホリン、 0.04 mLのトリエチルアミン及び2 mLのジクロロメタンの混合物を、 室温で一晩攪拌した。混合物を1 mLの水で、 その後1.1 mLの0.34 M 水酸化ナトリウムで洗浄した。ジクロロメタン層を減圧下で濃縮し、 残存物を、 アセトニトリル - 水グラジエント (10 : 90 ~ 100 : 0) の溶出で、 C 18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、 0.0069 gの9 - シクロヘキシル - 2 - [2 - メトキシ - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - フェニルアミノ] - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン(I - 31)を得た。

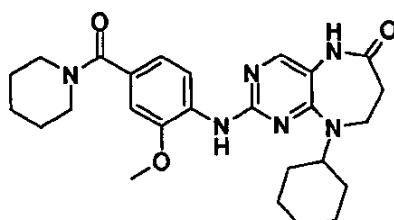
【実施例34】

【0140】

9 - シクロヘキシル - 2 - [2 - メトキシ - 4 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - フェニルアミノ] - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン(I - 32)

【化75】

30



0.04 g (0.000095 mole)の4 - (9 - シクロヘキシル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 28a) 、 0.055 g (0.00015 mole)の1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸、 0.015 mL (0.00017 mole)のピペリジン、 0.04 mLのトリエチルアミン及び2 mLのジクロロメタンの混合物を、 室温で一晩攪拌した。混合物を1 mLの水で、 その後1.1 mLの0.34 M 水酸化ナトリウムで洗浄した。ジクロロメタン層を減圧下で濃縮し、 残存物を、 アセトニトリル - 水グラジエント (10 : 90 ~ 100 : 0) の溶出で、 C 18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、 0.0170 gの9 - シクロヘキシル - 2 - [2 - メトキシ - 4 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - フェニルアミノ] - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン(I - 32)を得た。

40

50

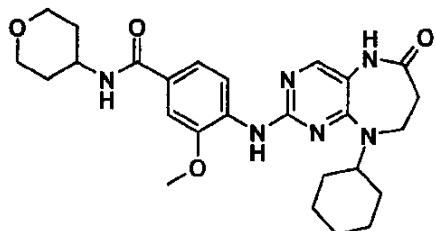
得た。

【実施例 3 5】

【0 1 4 1】

4 - (9 - シクロヘキシル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 3 3)

【化 7 6】



10

0.04 g (0.000095 mole)の4 - (9 - シクロヘキシル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 2 8 a)、0.055 g (0.00015 mole)の1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸、0.015 mL (0.00015 mole)のテトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミン、0.04 mLのトリエチルアミン及び2 mLのジクロロメタンの混合物を、室温で一晩攪拌した。混合物を1 mLの水で、その後1.1 mLの0.34 M 水酸化ナトリウムで洗浄した。ジクロロメタン層を減圧下で濃縮し、残存物を、アセトニトリル - 水グラジエント (10 : 90 ~ 100 : 0) の溶出で、C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.015 gの4 - (9 - シクロヘキシル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 3 3)を得た。

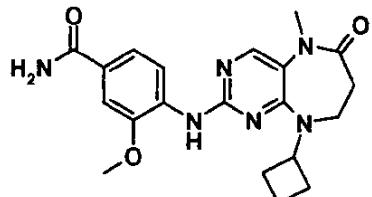
20

【実施例 3 6】

【0 1 4 2】

4 - (9 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - ベンザミド (I - 3 4)

【化 7 7】



40

0.047 g (0.00012 mole)の4 - (9 - シクロヘキシル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 2 8 a)、0.050 g (0.00013 mole)の1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸、0.1 g (0.0019 mole)の塩化アンモニウム、0.15 mLのトリ

50

エチルアミン及び2 mLのジクロロメタンの混合物を、室温で一晩攪拌した。混合物を3 mLのジクロロメタンで希釈し、2.5 mLの0.2 M水酸化ナトリウムで洗浄した。ジクロロメタン層を減圧下で濃縮し、残存物を、アセトニトリル - 水グラジエント(10 : 90 ~ 100 : 0)の溶出で、C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.036 gの4 - (9 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4, 5 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - ベンザミド(I - 34)を得た。

【実施例37】

【0143】

4 - (9 - シクロブチル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4, 5 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N, N - ジメチル - ベンザミド(I - 35) 10

【化78】



20

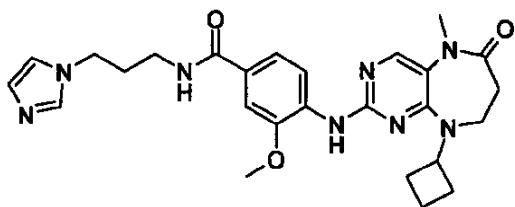
0.047 g (0.00012 mole)の4 - (9 - シクロヘキシル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4, 5 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸(I - 28a)、0.050 g (0.00013 mole)の1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸、テトラヒドロフラン中0.1 ml (0.0002 mole)の2 M ジメチルアミン、0.075 mlのトリエチルアミン及び2 mLのジクロロメタンの混合物を、室温で一晩攪拌した。混合物を3 mLのジクロロメタンで希釈し、2.5 mLの0.2 M水酸化ナトリウムで洗浄した。ジクロロメタン層を減圧下で濃縮し、残存物を、アセトニトリル - 水グラジエント(10 : 90 ~ 100 : 0)の溶出で、C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.033 gの4 - (9 - シクロブチル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4, 5 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N, N - ジメチル - ベンザミド(I - 35)を得た。 30

【実施例38】

【0144】

4 - (9 - シクロブチル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4, 5 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - N - (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - 3 - メトキシ - ベンザミド(I - 36) 40

【化79】



10

0.047 g (0.00012 mole)の4 - (9 - シクロヘキシル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 28a)、0.050 g (0.00013 mole)の1 - [ビス (ジメチルアミノ)メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸、0.05 g (0.0004 mole)の3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピルアミン、0.075 mLのトリエチルアミン及び2 mLのジクロロメタンの混合物を、室温で一晩攪拌した。混合物を3 mLのジクロロメタンで希釈し、2.5 mLの0.2 M水酸化ナトリウムで洗浄した。ジクロロメタン層を減圧下で濃縮し、残存物を、アセトニトリル - 水グラジエント (10 : 90 ~ 100 : 0) の溶出で、C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.034 gの4 - (9 - シクロブチル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - N - (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - 3 - メトキシ - ベンザミド (I - 36)を得た。

20

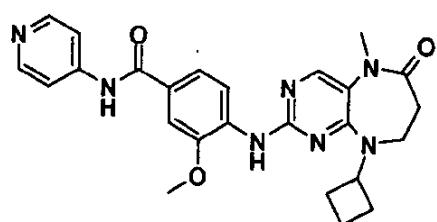
【実施例39】

【0145】

4 - (9 - シクロブチル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - ピリジン - 4 - イル - ベンザミド (I - 37)

【化80】

30



40

0.047 g (0.00012 mole)の4 - (9 - シクロヘキシル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 28a)、0.050 g (0.00013 mole)の1 - [ビス (ジメチルアミノ)メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸、0.05 g (0.0005 mole)の4 - アミノピリジン、0.075 mLのトリエチルアミン及び2 mLのジクロロメタンの混合物を、室温で一晩攪拌した。混合物を3 mLのジクロロメタンで希釈し、2.5 mLの0.2 M水酸化ナトリウムで洗浄した。ジクロロメタン層を減圧下で濃縮し、残存物を、アセトニトリル - 水グラジエント (10 : 90 ~ 100 : 0) の溶出で、C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.028 gの4 - (9 - シクロブチル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミ

50

ド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - ピリジン - 4 - イル - ベンザミド (I - 37) を得た。

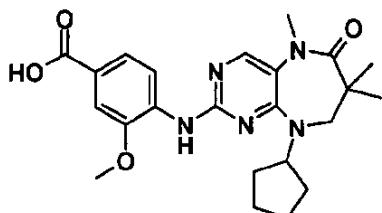
【実施例 40】

【0146】

4 - (9 - シクロペンチル - 5 , 7 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 38)

【化 81】

10



ステップ a

5.02 g (0.025 mole) の 3 - シクロペンチルアミノ - 2 , 2 - ジメチル - プロパン酸メチルエステル、5.30 g (0.0276 mole) の 2 , 4 - ジクロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン及び100 mLのエーテルの混合物に、20 mLの水及び5.00 g (0.050 mole) の重炭酸カリウムを添加した。混合物を室温で14時間攪拌した。得られた2層の混合物を分離し、水相を20 mLのエーテルで2回抽出した。混合したエーテル抽出物を20 mLの炭酸ナトリウム水溶液、20 mLのブラインで2回、連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、8.06 gの 3 - [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロペンチル - アミノ] - 2 , 2 - ジメチル - プロパン酸メチルエステル (IV - 38) を黄色固体として得た。

20

【0147】

ステップ b

30

27.32 g (0.0767 mole) の 3 - [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロペンチル - アミノ] - 2 , 2 - ジメチル - プロパン酸メチルエステル (IV - 38) 、8.21 gの5%炭素上パラジウム触媒及び700 mLの酢酸エチルの混合物を水素雰囲気下で反応完了まで攪拌した。得られた混合物をセライトを通して濾過し、フィルターパッドを酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮し、25.33 gの 3 - [(5 - アミノ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロペンチル - アミノ] - 2 , 2 - ジメチル - プロパン酸メチルエステル (V - 38) を淡茶色オイルとして得た。

【0148】

ステップ c

40

ステップ c で得られた25.33 gの 3 - [(5 - アミノ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロペンチル - アミノ] - 2 , 2 - ジメチル - プロパン酸メチルエステル、600 mLのエタノール及び12 mLの酢酸の溶液を、8時間還流させながら加熱し、その後減圧下で濃縮した。残存物を750 mLのジクロロメタン及び250 mLの炭酸ナトリウム水溶液に分配した。水層を300 mLのジクロロメタンで2回抽出した。混合した有機抽出物を250 mLのブラインで2回洗浄し、減圧下で濃縮し、21.76 gの茶色固体を得た。残存物を150 mLのエーテルで倍散し、18.43 gの 2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 7 , 7 - ジメチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (V - 38) を淡黄色固体として得た。

【0149】

ステップ d

50

18.43 g (0.187 mole)の2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 7 , 7 - ジメチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (V
I - 38) 及び500 mLのジメチルホルムアミドの溶液に、26.6 g (0.187 mole)のヨードメタノン及び30.6 g (0.0939 mole)の炭酸セシウムを添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。
その後、混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を500 mLの酢酸エチル及び200 mLの水に分配した。水層を200 mLの酢酸エチルで2回抽出した。混合した有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、18.47 gの2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 5 , 7 , 7 - トリメチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VII - 38) をオフホワイト固体として得た。

10

【0150】

ステップe

25.26 g (0.0818 mole)の2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 5 , 7 , 7 - トリメチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (V
II - 38)、15.35 g (0.0900 mole)の4 - アミノ - 3 - メトキシ - 安息香酸、300 mLのエタノール及び1200 mLの1 M 塩酸の混合物を17時間還流させながら加熱した。混合物を冷却し、形成された沈殿物を濾過により回収し、18.7 gの4 - (9 - シクロペンチル - 5 , 7 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 38) を白色固体として得た。

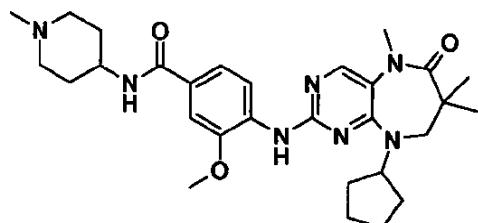
20

【実施例41】

【0151】

4 - (9 - シクロペンチル - 5 , 7 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラ
ヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メ
トキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 39)

【化82】



30

500 mLジメチルホルムアミド中の、16.67 g (0.0379 mole)の4 - (9 - シクロペンチル - 5 , 7 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 38) 懸濁物に、8.26 g (0.0612 mole)の1 - ヒドロキシベンゾチアゾール、22.44 g (0.0592 mole)の1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - ベンゾトリアゾリウム 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸を添加した。混合物を30分間攪拌し、その後6.60 g (0.0580 mole)の4 - アミノ - 1 - メチルピペリジンを添加した。反応混合物をさらに攪拌し、その後減圧下で濃縮した。残存物を800 mLの酢酸エチル及び200 mLの水に分配した。水層を300 mLの酢酸エチルで抽出した。混合した有機抽出物を、1M 水酸化ナトリウムで3回、200 mLのブラインんで2回連續的に洗浄し、無水硫酸ナトリウムを通して乾燥させ、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン - メタノール - イソプロピルアミン (19 : 10 : 1 ~ 160 : 40 : 1) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、15.32 gの4 - (9 - シクロペンチル - 5 , 7 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テ
トラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3

40

50

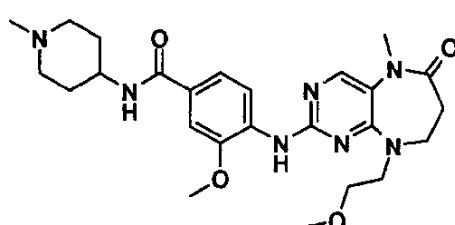
- メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 39) を得た。

【実施例 4 2】

【0 1 5 2】

3 - メトキシ - 4 - [9 - (2 - メトキシ - エチル) - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ] - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 40)

【化 8 3】



ステップ a

20 mL 水中の2.23 g (0.011 mole)の3 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - プロパン酸tert - ブチルエステル溶液に、20 mLのエチルエーテル中の1.94 g (0.01 mole)の2 , 4 - ジクロロ - 5 - ニトロ - ピリミジンの溶液を滴下しながら添加した。2.0 g (0.010 mole)の重炭酸カリウムを0 度で添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。その後層を分離し、水層を30mLのエーテルで2回抽出した。混合した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン - 酢酸エチル (100 : 0 ~ 85 : 15) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィによる精製から、3.3 gの3 - [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - (2 - メトキシ - エチル) - アミノ] - プロパン酸tert - ブチルエステル (IV - 40)を得た。

【0 1 5 3】

ステップ b

30 mLエタノール中の3.3 g (0.0092 mole)の3 - [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - (2 - メトキシ - エチル) - アミノ] - プロパン酸tert - ブチルエステル (IV - 40) 溶液に、5.2 g (0.023 mole)の塩化スズニ水和物及び1 mLの塩酸を添加した。混合物を60 度で2時間加熱した。この溶媒を減圧下で濃縮した。残存物を50mLの水に溶解させ、50mLの酢酸エチルで3回抽出した。混合した有機層を無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン - メタノール (100 : 0 ~ 95 : 5) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィによる精製から、0.84 gの2 - クロロ - 9 - (2 - メトキシ - エチル) - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VI - 40)を白色固体として得た。

【0 1 5 4】

ステップ c

0.102 g (0.0004 mole)の2 - クロロ - 9 - (2 - メトキシ - エチル) - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VI - 40)、1 mLのN,N - ジメチルアセトアミド及び0.037 mL (0.0006 mole)のヨードメタンの混合物に、オイル中の0.024 g (0.0006 mole)の60%水素化ナトリウムを0 度で添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後20mLの水を添加した。沈殿物を濾過により回収し、0.087 gの2 - クロロ - 9 - (2 - メトキシ - エチル) - 5 - メチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VII - 40)を黄色固体として得た。

【0 1 5 5】

10

20

30

40

50

ステップd

0.108 g (0.0004 mole)の2 - クロロ - 9 - (2 - メトキシ - エチル) - 5 - メチル - 5, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4, 5 - b] [1, 4] ジアゼピン - 6 - オン (VII - 40)、0.08 g (0.00048 mole)の4 - アミノ - 3 - メトキシ - 安息香酸、0.5 mLのエタノール、2 mLの水、及び2滴の塩酸の混合物を一晩100°Cで加熱した。冷却の際に、沈殿が形成し、これを濾過により回収し、0.11 gの3 - メトキシ - 4 - [9 - (2 - メトキシ - エチル) - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ピリミド [4, 5 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ] - 安息香酸 (I - 40a) をオフホワイト固体として得た。

【0156】

10

ステップe

0.11 g (0.00027 mole)の3 - メトキシ - 4 - [9 - (2 - メトキシ - エチル) - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ピリミド [4, 5 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ] - 安息香酸 (I - 40a)、0.115 g (0.0003 mole)の1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸、0.166 mL (0.00096 mole)のエチルジイソプロピルアミン及び2.0 mLのジメチルホルムアミドの混合物を5分間攪拌し、その後0.047 g (0.00041 mole)の4 - アミノ - 1 - メチル - ピペリジンを添加した。混合物を3時間攪拌し、その後10mLの水に2mLの飽和重炭酸ナトリウムを加えて希釈し、その後10mLの酢酸エチルで3回抽出した。混合した抽出物をブライインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、アセトニトリル - 水グラジエント (20 : 80 ~ 100 : 0) の溶出で、C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.098 gの3 - メトキシ - 4 - [9 - (2 - メトキシ - エチル) - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ピリミド [4, 5 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ] - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 40) を白色固体として得た。

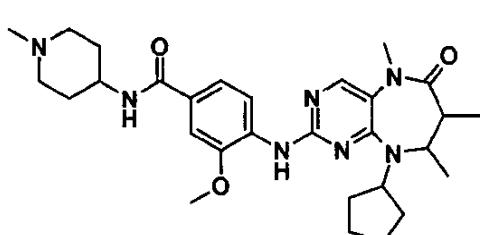
【実施例43】

【0157】

(rac) - 4 - (9 - シクロペンチル - 5, 7, 8 - トリメチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ピリミド [4, 5 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 41)

30

【化84】



40

ステップa

30 mL 水中の1.07 g (0.005 mole)の(rac) - 3 - シクロペンチルアミノ - 2 - メチル - ブタン酸エチルエステル溶液を、30 mLのエチルエーテル中の0.97 g (0.005 mole)の2, 4 - ジクロロ - 5 - ニトロ - ピリミジンの溶液に滴下しながら添加した。1.0 g (0.010 mole)の重炭酸カリウムを0°Cで添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。その後層を分離し、水層を30mLのエーテルで2回抽出した。混合した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン - 酢酸エチル (100 : 0 ~ 80 : 20) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィによる精製から、1.4 gの(rac) - 3 - [(2 - クロロ - 9 - (2 - メトキシ - エチル) - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ピリミド [4, 5 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 41) を得た。

50

クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロペンチル - アミノ] - 2 - メチル - ブタン酸エチルエステル(IV-41)を得た。

【0158】

ステップb

20 mlエタノール中の1.2 g (0.0032 mole)の(rac)-3-[(2-クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロペンチル - アミノ] - 2 - メチル - ブタン酸エチルエステル(IV-41)溶液に、1.82 g (0.0081 mole)の塩化スズニ水和物及び0.5 mlの塩酸を添加した。混合物を60℃で2時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮した。残存物を50 mLの水に溶解させ、50mlの酢酸エチルで3回抽出した。混合した有機層を無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン - メタノール(10 : 0 ~ 95 : 5)で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィによる精製から、0.36 gの(rac)-2-クロロ - 9 - シクロペンチル - 7,8 - ジメチル - 5,7,8,9 - テトラヒドロ - ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン - 6 - オン(VI-41)を白色固体として得た。

【0159】

ステップc

0.09 g (0.0003 mole)の(rac)-2-クロロ - 9 - シクロペンチル - 7,8 - ジメチル - 5,7,8,9 - テトラヒドロ - ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン - 6 - オン(VI-41)、1 mLのN,N - ジメチルアセトアミド及び0.028 mL (0.00045 mole)のヨードメタンの混合物に、オイル中の0.027 g (0.00045 mole)の60%水素化ナトリウムを0℃で添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後20mLの水を添加した。沈殿物を濾過により回収し、0.092 gの(rac)-2-クロロ - 9 - シクロペンチル - 5,7,8 - トリメチル - 5,7,8,9 - テトラヒドロ - ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン - 6 - オン(VII-41)を黄色固体として得た。

【0160】

ステップd

0.092 g (0.0003 mole)の(rac)-2-クロロ - 9 - シクロペンチル - 5,7,8 - トリメチル - 5,7,8,9 - テトラヒドロ - ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン - 6 - オン(VII-41)、0.1 g (0.00036 mole)の4 - アミノ - 3 - メトキシ - 安息香酸、0.5 mlのエタノール、2 mlの水、及び2滴の塩酸の混合物を一晩100℃で加熱した。冷却の際に、沈殿が形成し、これを濾過により回収し、0.095 gの(rac)-4-(9-シクロペンチル - 5,7,8 - トリメチル - 6 - オキソ - 6,7,8,9 - テトラヒドロ - 5H - ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸(I-41a)をオフホワイト固体として得た。

【0161】

ステップe

0.095 g (0.00022 mole)の(rac)-4-(9-シクロペンチル - 5,7,8 - トリメチル - 6 - オキソ - 6,7,8,9 - テトラヒドロ - 5H - ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸(I-41a)、0.90 g (0.00024 mole)の1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1,2,3 - トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸、0.132 ml (0.0076 mole)のエチルジイソプロピルアミン及び2.0 mlのジメチルホルムアミドの混合物を5分間攪拌し、その後0.037 g (0.00033 mole)の4 - アミノ - 1 - メチル - ピペリジンを添加した。混合物を3時間攪拌し、その後10mlの水に2mLの飽和重炭酸ナトリウムを加えて希釈し、その後10mLの酢酸エチルで3回抽出した。混合した抽出物をブライൻで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、アセトニトリル - 水グラジエント(10 : 90 ~ 80 : 0)の溶出で、C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.086 gの(rac)-4-(9-シクロペンチル - 5,7,8 - トリメチル - 6 - オキソ - 6,7,8,9 - テトラヒドロ - 5H - ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザ

10

20

30

40

50

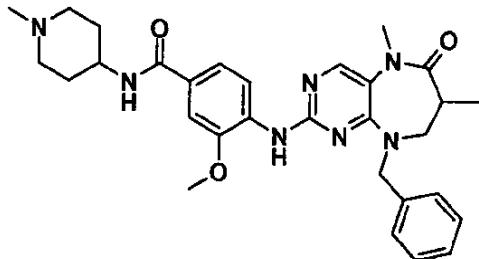
ミド(1-41)を白色固体として得た。

【実施例44】

【0162】

(rac)-4-(9-ベンジル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(1-42)

【化85】



10

ステップa

2.73 g (0.010 mole)の(rac)-3-ベンジルアミノ-2-メチル-プロパン酸メチルエステル、1.84 g (0.010 mole)の2,4-ジクロロ-5-ニトロ-ピリミジン、50 mLの酢酸エチル及び25 mLの水の混合物を、3.0 g (0.030 mole)の重炭酸カリウムに添加した。混合物を3時間攪拌し、その後50 mLの酢酸エチル及び50 mLの水で希釈した。層を分離し、水層を100 mLの酢酸エチルで2回抽出した。有機層を100 mLのブラインで洗浄し、混合し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン-酢酸エチル(100:0~97:3)で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、2.55 gの(rac)-3-[ベンジル-(2-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-アミノ]-2-メチル-プロパン酸メチルエステル(IV-42)を淡黄色オイルとして得た。

【0163】

20

ステップb

50mLの酢酸中の2.55 g (0.007 mole)の(rac)-3-[ベンジル-(2-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-アミノ]-2-メチル-プロパン酸メチルエステル溶液に、2.550 g (0.0457 g-原子)の鉄粉を添加した。混合物を80°で2時間加熱し、その後温めながらセライトを通して濾過した。フィルター-ケーキを200mLの酢酸エチルで洗浄し、混合した濾液を、200mLの水、200mLの7.4M水酸化アンモニウム、200mLの水及び200mLのブラインで連続的に洗浄した。有機層を200mLの酢酸エチルで抽出し、混合した酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物をジクロロメタン-ヘキサンから結晶化することにより、0.61 gの(rac)-9-ベンジル-2-クロロ-7-メチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VI-42)をオフホワイト結晶固体として得た。

【0164】

40

ステップc

1.38 g (0.0046 mole)の(rac)-9-ベンジル-2-クロロ-7-メチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VI-42)、0.43 mL (0.0068 mole)のヨードメタン及び15 mLのジメチルホルムアミドの氷冷溶液に、0.27 g (0.0068 mole)の60%オイル分散水素化ナトリウムを添加した。混合物を0°で2時間攪拌し、その後酢酸エチルと水に分配した。水相を酢酸エチルで抽出した。混合した有機相を水及びブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、減圧下で濃縮した。残存物をヘキサン-酢酸エチル(100:0~60:40)で溶出する、シリ

50

カゲルクロマトグラフィにより、1.36 gの(rac)-9-ベンジル-2-クロロ-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-42)を白色粉末として得た。HRMS (ES⁺) m/z Calcd for C₁₆H₁₇CIN₄O + H [(M+H)⁺]: 317.1164。 Found: 317.1162。

【0165】

ステップd

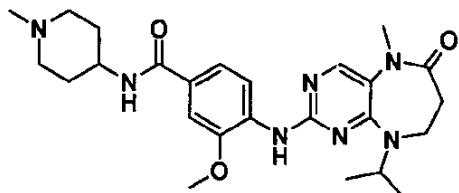
4.0 mLの2-プロパノール中の0.050 g (0.00016 mole)の(rac)-9-ベンジル-2-クロロ-5,7-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-42)、0.042 g (0.00016 mole)の4-アミノ-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド、0.046 g (0.00024 mole)のp-トルエンスルホン酸一水和物の溶液を、180°で2時間、マイクロ波反応器で加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残存物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で2回洗浄した。水相をジクロロメタンで抽出し、混合した有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン-メタノール(100:0~75:25)で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、0.0451 gの(rac)-4-(9-ベンジル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-42)を白色粉末として得た。HRMS (ES⁺) m/z Calcd for C₃₀H₃₇N₇O₃ + H [(M+H)⁺]: 544.3031。 Found: 544.3031。 10

【実施例45】

【0166】

4-(9-イソプロピル-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-43)

【化86】



ステップa

20 mL水中の0.935 g (0.005 mole)の3-イソプロピルアミノ-プロパン酸tert-ブチルエステル溶液に、20 mLのエチルエーテル中の0.97 g (0.005 mole)の2,4-ジクロロ-5-ニトロ-ピリミジンの溶液を滴下しながら添加した。1.0 g (0.010 mole)の重炭酸カリウムを0°で添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。その後層を分離し、水層を30mLのエーテルで2回抽出した。混合した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン-酢酸エチル(100:0~80:20)での溶出で、シリカゲルクロマトグラフィによる精製から、1.6 gの3-[(2-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-イソプロピル-アミノ]-プロパン酸tert-ブチルエステル(IV-43)を得た。 40

【0167】

ステップb

50 mLの酢酸エチル及び0.5 gの5%炭素上パラジウム触媒中の、1.6 g (0.0045 mole)の3-[(2-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-イソプロピル-アミノ] 50

- プロパン酸tert - ブチルエステル (IV - 4 3) 混合物を、水素雰囲気下で反応完了まで攪拌した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、フィルターパッドをジクロロメタンで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、1.4 gの3 - [(5 - アミノ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - イソプロピル - アミノ] - プロパン酸tert - ブチルエステル (V - 4 3) を得た。この物質をさらなる精製を行わずに次のステップで直接使用した。

【0168】

ステップc

50 mLのエタノール、1 mLの酢酸及び前ステップで調製した1.4 gの3 - [(5 - アミノ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - イソプロピル - アミノ] - プロパン酸tert - ブチルエステル (V - 4 3) の混合物を、一晩還流しながら加熱し、その後減圧下で濃縮した。残存物をジクロロメタンに溶解させ、10%の重炭酸ナトリウム溶液、水で連続的に洗浄し、その後無水硫酸ナトリウムを通して乾燥させた。混合物を濾過し、その後減圧下で濃縮した。残存物をエーテルで倍散し、0.85 gの2 - クロロ - 9 - イソプロピル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VI - 4 3) を得た。

【0169】

ステップd

0.096 g (0.0004 mole)の2 - クロロ - 9 - イソプロピル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VI - 4 3) 、1 mLのN,N - ジメチルアセトアミド及び0.037 mL (0.0006 mole)のヨードメタンの混合物に、オイル中の0.024 g (0.0006 mole)の60%水素化ナトリウムを0で添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後20mLの水を添加した。濾過により回収した沈殿物から0.088 gの2 - クロロ - 9 - イソプロピル - 5 - メチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VII - 4 3) を黄色固体として得た。

【0170】

ステップe

0.076 g (0.0003 mole)の2 - クロロ - 9 - イソプロピル - 5 - メチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VII - 4 3) 、0.060 g (0.00036 mole)の4 - アミノ - 3 - メトキシ - 安息香酸、0.5 mLのエタノール、2 mLの水、及び2滴の塩酸の混合物を一晩100で加熱した。冷却の際に、沈殿が形成し、これを濾過により回収し、0.078 gの4 - (9 - イソプロピル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 4 3 a) をオフホワイト固体として得た。

【0171】

ステップf

0.077 g (0.0002 mole)の4 - (9 - イソプロピル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 4 3 a) 、0.091 g (0.00024 mole)の1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸、0.052 mL (0.0003 mole)のエチルジイソプロピルアミン及び1.0 mLのジメチルホルムアミドの混合物を5分間攪拌し、その後0.034 g (0.0003 mole)の4 - アミノ - 1 - メチル - ピペリジンを添加した。混合物を3時間攪拌し、その後10mLの水に2mLの飽和重炭酸ナトリウムを加えて希釈し、その後10mLの酢酸エチルで3回抽出した。混合した抽出物をブライൻで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、アセトニトリル - 水グラジエント (20 : 80 ~ 100 : 0) の溶出で、C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.064 gの4 - (9 - イソプロピル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 4 3) を白色固体として得た。

10

20

30

40

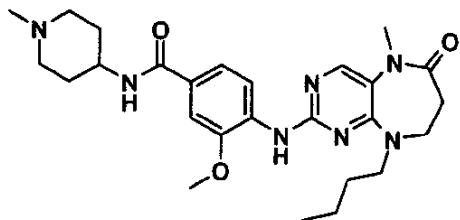
50

【実施例 4 6】

【0172】

4 - (9 - ブチル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 44)

【化87】



10

ステップ a

20 mL 水中の 1.01 g (0.005 mole) の 3 - ブチルアミノ - プロパン酸 tert - ブチルエステル溶液に、20 mL のエチルエーテル中の 0.97 g (0.005 mole) の 2 , 4 - ジクロロ - 5 - ニトロ - ピリミジンの溶液を滴下しながら添加した。1.0 g (0.010 mole) の重炭酸カリウムを 0 °C で添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。その後層を分離し、水層を 30 mL のエーテルで 2 回抽出した。混合した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン - 酢酸エチル (100 : 0 ~ 80 : 20) での溶出で、シリカゲルクロマトグラフィによる精製から、1.6 g の 3 - [ブチル - (2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - プロパン酸 tert - ブチルエステル (IV - 44) を得た。

【0173】

ステップ b

50 mL の酢酸エチル及び 0.5 g の 5 % 炭素上パラジウム触媒中の、1.6 g (0.0045 mole) の 3 - [ブチル - (2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - プロパン酸 tert - ブチルエステル (IV - 44) 混合物を、水素雰囲気下で反応完了まで攪拌した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、フィルターパッドをジクロロメタンで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、1.3 g の 3 - [(5 - アミノ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - ブチル - アミノ] - プロパン酸 tert - ブチルエステル (V - 44) を得た。この物質をさらなる精製を行わずに次のステップで直接使用した。

【0174】

ステップ c

50 mL のエタノール、1 mL の酢酸及び前ステップで調製した 1.3 g の 3 - [(5 - アミノ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - ブチル - アミノ] - プロパン酸 tert - ブチルエステル (V - 44) の混合物を、一晩還流しながら加熱し、その後減圧下で濃縮した。残存物をジクロロメタンに溶解させ、10 % の重炭酸ナトリウム溶液、水で連続的に洗浄し、その後無水硫酸ナトリウムを通して乾燥させた。混合物を濾過し、その後減圧下で濃縮した。残存物をエーテルで倍散し、0.90 g の 9 - ブチル - 2 - クロロ - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VI - 44) を得た。

【0175】

ステップ d

0.102 g (0.0004 mole) の 9 - ブチル - 2 - クロロ - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VI - 44) 、1 mL の N , N - ジメチルアセトアミド及び 0.037 mL (0.0006 mole) のヨードメタンの混合物に、オイル中の 0.0

30

40

50

24 g (0.0006 mole)の60%水素化ナトリウムを0℃で添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後20mLの水を添加した。濾過により回収した沈殿物から0.094 gの9-ブチル-2-クロロ-5-メチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-44)を黄色固体として得た。

【0176】

ステップe

0.08 g (0.0003 mole)の9-ブチル-2-クロロ-5-メチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-44)、0.060 g (0.00036 mole)の4-アミノ-3-メトキシ-安息香酸、0.5 mLのエタノール、2 mLの水、及び2滴の塩酸の混合物を一晩100℃で加熱した。冷却の際に、沈殿が形成し、これを濾過により回収し、0.084 gの4-(9-ブチル-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-安息香酸(I-44a)をオフホワイト固体として得た。

【0177】

ステップf

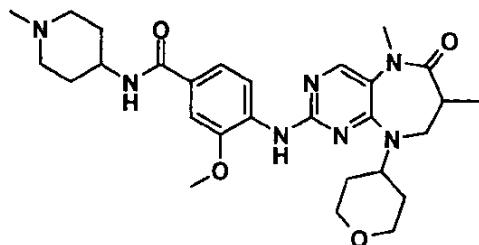
0.08 g (0.0002 mole)の4-(9-ブチル-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-安息香酸(I-44a)、0.091 g (0.00024 mole)の1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロリン酸、0.052 mL (0.0003 mole)のエチルジイソプロピルアミン及び1.0 mLのジメチルホルムアミドの混合物を5分間攪拌し、その後0.034 g (0.0003 mole)の4-アミノ-1-メチル-ピペリジンを添加した。混合物を3時間攪拌し、その後10mLの水に2mLの飽和重炭酸ナトリウムを加えて希釈し、その後10mLの酢酸エチルで3回抽出した。混合した抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、アセトニトリル-水グラジエント(20:80~100:0)の溶出で、C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.064 gの4-(9-ブチル-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-44)を白色固体として得た。

【実施例47】

【0178】

(rac)-4-[5,7-ジメチル-6-オキソ-9-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ]-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-45)

【化88】



ステップa

2.05 g (0.0095 mole)の(rac)-2-メチル-3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-プロパン酸エチルエステル、1.85 g (0.0095 mole)の2,4-ジクロロ-5

10

20

30

40

50

- ニトロ - ピリミジン、50 mLの酢酸エチル及び25 mLの水の混合物に、2.85 g (0.0286 mole)の重炭酸カリウムを添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、その後50 mLの酢酸エチル及び50 mLの水で希釈した。層を分離し、水層を100mLの酢酸エチルで抽出した。有機層を100 mLのブラインで洗浄し、混合し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ヘキサン - 酢酸エチル (75 : 25) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、3.48 gの(rac)-3-[(2-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル) - (テトラヒドロ-ピラン-4-イル) - アミノ] - 2-メチル-プロパン酸エチルエステル(IV-45)を淡黄色オイルとして得た。

【0179】

ステップb

40mLの酢酸中の3.55 gの(rac)-3-[(2-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル) - (テトラヒドロ-ピラン-4-イル) - アミノ] - 2-メチル-プロパン酸エチルエステル(IV-45)溶液に、3.5 g (0.0627 g-原子)の鉄粉を添加した。混合物を80°Cで3時間加熱し、その後温めながらセライトを通して濾過した。フィルターーケーキを100mLの酢酸エチルで洗浄し、濾液を、100mLの水、100mLの7.4M水酸化アンモニウム、100mLの水及び100mLのブラインで連続的に洗浄した。水層を100 mLの酢酸エチルで逆抽出した。酢酸エチル層を混合し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物をジクロロメタン - 酢酸エチル (40 : 60 ~ 0 : 100) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィにより、その後ジクロロメタン - ヘキサンから再結晶化することにより精製し、1.63 gの(rac)-2-クロロ-7-メチル-9-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド [4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VI-45)を白色結晶固体として得た。

【0180】

ステップc

1.57 g (0.00529 mole)の(rac)-2-クロロ-7-メチル-9-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド [4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VI-45)、0.49 mL (0.00794 mole)のヨードメタン及び15 mLのジメチルホルムアミドの冷溶液に、0.32 g (0.00794 mole)の60%オイル分散水素化ナトリウムを添加した。混合物を0°Cで2時間攪拌し、その後酢酸エチルと水に分配した。水相を酢酸エチルで抽出した。混合した有機相を水及びブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、減圧下で濃縮した。残存物をヘキサン - 酢酸エチル (100 : 0 ~ 60 : 40) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィにより、1.64 gの(rac)-2-クロロ-5,7-ジメチル-9-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド [4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-45)を白色粉末として得た。HRMS (ES⁺) m/z Calcd for C14H19CIN4O2 + H [(M+H)⁺]: 311.1270.

Found: 311.1269.

【0181】

ステップd

0.050 g (0.00016 mole)の(rac)-2-クロロ-5,7-ジメチル-9-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド [4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-45)、0.042 g (0.00016 mole)の4-アミノ-3-メキシ-N-(1-メチル-ペリジン-4-イル)-ベンザミド、0.047 g (0.00024 mole)のp-トルエンスルホン酸一水和物及び4.0 mLの2-プロパノールの溶液を、180°Cで2時間、マイクロ波反応器で加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残存物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で2回洗浄した。水相をジクロロメタンで抽出し、混合した有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン - メタノール (100 : 0 ~ 75 : 25) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、0.0483 gの(rac)-4-(5,7-ジメチル-6-オキソ-9-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド [4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-

10

20

30

40

50

N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 4 5) を白色粉末として得た。HRMS (ES+) m/z Calcd for C₂₈H₃₉N₇O₄ + H [(M+H)₊]: 538.3137。 Found: 538.3136。

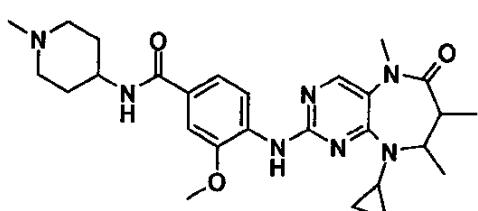
【実施例 4 8】

【0 1 8 2】

(rac) - 4 - (9 - シクロプロピル - 5 , 7 , 8 - トリメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 4 6)

【化 8 9】

10



ステップ a

20

20 mL 水中の0.93 g (0.005 mole)の (rac) - 3 - シクロプロピルアミノ - 2 - メチル - ブタン酸エチルエステル溶液に、20 mLのエチルエーテル中の0.97 g (0.005 mole)の 2 , 4 - ジクロロ - 5 - ニトロ - ピリミジンの溶液を滴下しながら添加した。1.0 g (0.010 mole)の重炭酸カリウムを 0 度で添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。その後層を分離し、水層を30mLのエーテルで2回抽出した。混合した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン - 酢酸エチル (100 : 0 ~ 80 : 20) での溶出で、シリカゲルクロマトグラフィによる精製から、1.4 gの (rac) - 3 - [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロプロピル - アミノ - 2 - メチル - ブタン酸エチルエステル (IV - 4 6) を得た。

【0 1 8 3】

30

ステップ b

30 mLの酢酸エチル及び0.5 gの5%炭素上パラジウム触媒中の、1.02 g (0.003 mole)の (rac) - 3 - [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロプロピル - アミノ] - 2 - メチル - ブタン酸エチルエステル (IV - 4 6) 混合物を、水素雰囲気下で反応完了まで攪拌した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、フィルターパッドをジクロロメタンで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、0.68 gの (rac) - 3 - [(5 - アミノ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロプロピル - アミノ] - 2 - メチル - ブタン酸エチルエステル (V - 4 6) を得た。この物質をさらなる精製を行わずに次のステップで直接使用した。

【0 1 8 4】

40

ステップ c

50 mLのエタノール、1 mLの酢酸及び前ステップで調製した0.616 gの (rac) - 3 - [(5 - アミノ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロプロピル - アミノ] - 2 - メチル - ブタン酸エチルエステル (V - 4 6) の混合物を、一晩還流しながら加熱し、その後減圧下で濃縮した。残存物をジクロロメタンに溶解させ、10%の重炭酸ナトリウム溶液、水で連続的に洗浄し、その後無水硫酸ナトリウムを通して乾燥させた。混合物を濾過し、その後減圧下で濃縮した。残存物をエーテルで倍散し、0.468 gの (rac) - 2 - クロロ - 9 - シクロプロピル - 7 , 8 - ジメチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VI - 4 6) を得た。

【0 1 8 5】

50

ステップd

0.266 g (0.001 mole)の(rac)-2-クロロ-9-シクロプロピル-7,8-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VI-46)及び0.093 ml (0.0015 mole)のヨードメタンの混合物に、オイル中の0.06 g (0.0015 mole)の60%水素化ナトリウムを0で添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後20mLの水を添加した。濾過により回収した沈殿物から0.25 gの(rac)-2-クロロ-9-シクロプロピル-5,7,8-トリメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-46)を黄色固体として得た。

【0186】

ステップe

0.14 g (0.0005 mole)の(rac)-2-クロロ-9-シクロプロピル-5,7,8-トリメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-46)、0.10 g (0.0006 mole)の4-アミノ-3-メトキシ-安息香酸、0.5 mlのエタノール、2 mlの水、及び2滴の塩酸の混合物を一晩100で加熱した。冷却の際に、沈殿が形成し、これを濾過により回収し、0.145 gの(rac)-4-(9-シクロプロピル-5,7,8-トリメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-安息香酸(I-46a)をオフホワイト固体として得た。

【0187】

ステップf

0.082 g (0.0002 mole)の(rac)-4-(9-シクロプロピル-5,7,8-トリメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-安息香酸(I-46a)、0.091 g (0.00024 mole)の1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロリン酸、0.052 ml (0.0003 mole)のエチルジイソプロピルアミン及び1.0 mlのジメチルホルムアミドの混合物を5分間攪拌し、その後0.034 g (0.0003 mole)の4-アミノ-1-メチル-ピペリジンを添加した。混合物を3時間攪拌し、その後10mlの水に2mLの飽和重炭酸ナトリウムを加えて希釈し、その後10mLの酢酸エチルで3回抽出した。混合した抽出物をブライൻで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、アセトニトリル-水グラジエント(20:80~100:0)の溶出で、C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.075 gの(rac)-4-(9-シクロプロピル-5,7,8-トリメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-46)を白色固体として得た。

【実施例49】

【0188】

(rac)-N-[5-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシ-フェニル]-ニコチンアミド(I-47)

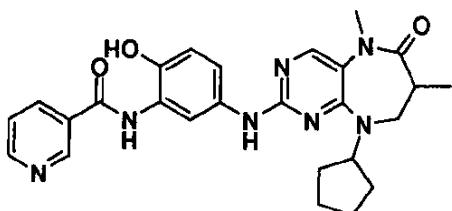
10

20

30

40

【化90】



10

実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

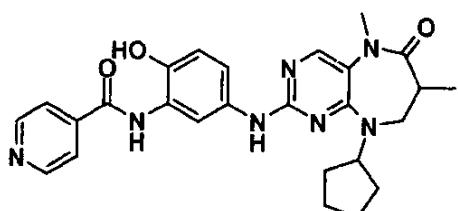
【実施例50】

【0189】

(rac)-N-[5-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシ-フェニル]-イソニコチニアミド(I-48)

20

【化91】



30

実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

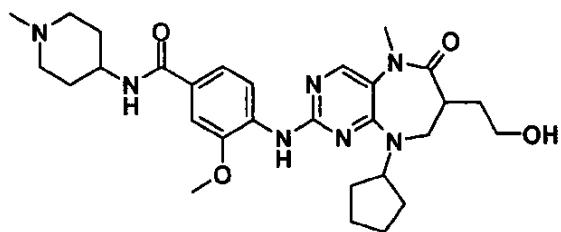
【実施例51】

【0190】

(rac)-4-[9-シクロペンチル-7-(2-ヒドロキシ-エチル)-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ]-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-49)

40

【化92】



10

ステップa

25 mlエチルエーテル中の、1.67 g (0.009 mole)の3 - シクロペンチルアミノメチル - ジヒドロ - フラン - 2 - オン溶液に、15 mlの氷水、その後1.68 g (0.0087 mole)の2 , 4 - ジクロロ - 5 - ニトロ - ピリミジンを添加した。5 ml水中の1.36g (0.014 mole)重炭酸カリウムを20分間にわたって添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を、酢酸エチルを除去するため減圧下で濃縮し、その後混合物を濾過し、水で、その後水 - アセトニトリルで洗浄した。固体をヘキサン - 酢酸エチル (1 : 1) からの再結晶化により精製し、2.2 gの(rac) - 3 - { [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロペンチル - アミノ] - メチル } - ジヒドロ - フラン - 2 - オン (IV - 49)を得た。

20

【0191】

ステップb

1.05 g (0.0046 mole)の塩化スズニ水和物、5 ml酢酸エチル及び0.5 mlの塩酸の混合物中に、5 ml酢酸エチル中の0.536 g (0.00157 mole)の(rac) - 3 - { [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロペンチル - アミノ] - メチル } - ジヒドロ - フラン - 2 - オン (IV - 49)懸濁物を、室温で1時間にわたって添加した。混合物をさらに3時間攪拌し、その後15%水酸化ナトリウムを0 ~ 5 で添加することにより塩基性 (pH = 14)にした。混合物を、酢酸エチルを除去するため減圧下で濃縮し、セライトのパッドを通して濾過した。その後固体を40 mlのジクロロメタンで2回、その後60 mlの酢酸エチル - アセトニトリル (3 : 1) で抽出した。混合した有機抽出物を減圧下で濃縮し、0.14 gの(rac) - 2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 7 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VI - 49)を得た。

30

【0192】

ステップc

0.14 g (0.00045 mole)の(rac) - 2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 7 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VI - 49)、0.294 (0.0009 mole)の炭酸セシウム、0.1 ml (0.0016 mole)のヨードメタン及び2 mLのジメチルホルムアミドの混合物を一晩室温で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残存物を3 mlの水で15分間攪拌した。その後固体、(rac) - 2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 7 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 5 - メチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VII - 49)を濾過により回収した。

40

【0193】

ステップd

前ステップから得た固体、(rac) - 2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 7 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 5 - メチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VII - 49)を0.7 mlの1 M 塩酸、0.5 mlのジメチルスルホキシド及び0.5 mlのメタノール中、0.098 g (0.00058 mole)の4 - アミノ - 3 - メト

50

キシ安息香酸と共に懸濁させ、密封バイアル中100℃で2時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、残存物を3mlの15%水酸化ナトリウム溶液中に溶解させ、その後6M塩酸でpH<1の酸性にした。形成された固体を濾過により回収し、水で洗浄し、0.047g(0.0001mole)の(rac)-4-[9-シクロペンチル-7-(2-ヒドロキシ-エチル)-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ]-3-メトキシ-安息香酸(I-49a)を得た。

【0194】

ステップe

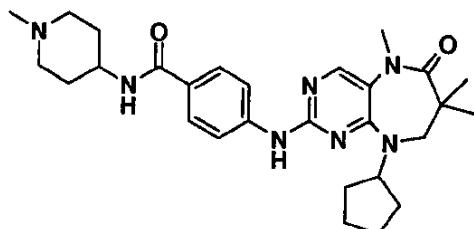
0.047g(0.0001mole)の(rac)-4-[9-シクロペンチル-7-(2-ヒドロキシ-エチル)-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ]-3-メトキシ-安息香酸(I-49a)、0.043g(0.00011mole)の1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロリン酸、0.027g(0.000023mole)の4-アミノ-1-メチルピペリジン、0.05mlのトリエチルアミン及び2mlのジクロロメタンの混合物を室温で1.5時間攪拌し、その後減圧下で濃縮した。残存物を、アセトニトリル-水グラジエント(10:90~100:0)の溶出で、C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.0182gの(rac)-4-[9-シクロペンチル-7-(2-ヒドロキシ-エチル)-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ]-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-49)を得た。

【実施例52】

【0195】

4-(9-シクロペンチル-5,7,7-トリメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-50)

【化93】



ステップa

0.0406g(0.00013mole)の2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7,7-トリメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-38)、0.0191g(0.000138mole)の4-アミノ安息香酸、0.7mlのエタノール、2.8mlの水及び3滴の塩酸を17時間還流させながら加熱した。混合物を冷却し、形成された白色沈殿を濾過により回収し、0.0315gの4-(9-シクロペンチル-5,7,7-トリメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-安息香酸(I-50a)を白色固体として得た。

【0196】

ステップb

3mlジメチルホルムアミド中の、0.0293g(0.000072mole)の4-(9-シクロペンチル-5,7,7-トリメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-安息香酸(I-50a)懸濁物に、0.0156g(0.000038mole)の1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロリン酸、0.027g(0.000023mole)の4-アミノ-1-メチルピペリジン、0.05mlのトリエチルアミン及び2mlのジクロロメタンの混合物を室温で1.5時間攪拌し、その後減圧下で濃縮した。残存物を、アセトニトリル-水グラジエント(10:90~100:0)の溶出で、C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.0182gの4-(9-シクロペンチル-5,7,7-トリメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-50)を得た。

0.00012 mole)の1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、0.043 g (0.00011 mole)の1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸、及び0.08 ml (0.0005 mole)のエチルジイソプロピルアミンを添加した。混合物を15分間攪拌し、その後0.0129 g (0.00011 mole)の4 - アミノ - 1 - メチルピペリジンを添加した。混合物をさらに2.5時間攪拌し、その後減圧下で濃縮した。残存物を、酢酸エチルに溶解させ、1 M 水酸化ナトリウム、ブライインで連続的に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン - メタノール (98 : 2 ~ 85 : 15) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、0.0181 g の 4 - (9 - シクロペンチル - 5, 7, 7 - トリメチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4, 5 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 50) を得た。
10

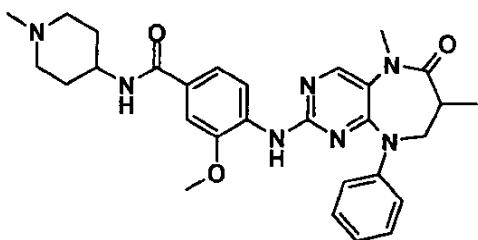
【実施例 5 3】

【0 1 9 7】

(rac) - 4 - (5, 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 9 - フェニル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4, 5 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 51)

【化 9 4】

20



ステップ a

1.70 g (0.0082 mole)の(rac) - 2 - メチル - 3 - フェニルアミノ - プロパン酸エチルエステル、1.7 g (0.0088 mole)の2, 4 - ジクロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン及び60 ml の酢酸エチルの混合物に、4.24 ml (0.0246 mole)のN, N - ジイソプロピルエチルアミンを添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、その後水及びブライインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残存物を、ヘキサン - 酢酸エチル (80 : 20) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィで精製し、2.99 g の(rac) - 3 - [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル - アミノ] - 2 - メチル - プロパン酸エチルエステル (IV - 51) を黄色オイルとして得た。
30

【0 1 9 8】

ステップ b

1.44 g (0.00395 mole)の(rac) - 3 - [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル - アミノ] - 2 - メチル - プロパン酸エチルエステル (IV - 51)、0.35 g の10%炭素上パラジウム及び30 ml の酢酸エチルの溶液を、水素雰囲気下1日攪拌した。混合物を濾過し、その後減圧下で濃縮した。残存物を10 ml の酢酸 - 酢酸エチル20 : 80混合物に溶解させ、18時間還流させながら加熱した。その後混合物を冷却し、減圧下で濃縮した。残存物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム及びブライインで2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残存物を熱した酢酸エチルで洗浄し、乾燥させ、0.043 g の(rac) - 2 - クロロ - 7 - メチル - 9 - フェニル - 5, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4, 5 - b] [1, 4] ジアゼピン - 6 - オン (V I - 51) を白色粉末として得た。
40

【0 1 9 9】

50

ステップc

0.46 g (0.0016 mole)の(rac)-2-クロロ-7-メチル-9-フェニル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VI-51)、0.15 ml(0.00239 mole)のヨードメタン及び10 mlのジメチルホルムアミドの氷冷溶液に、0.10 g (0.00239 mole)の60%オイル分散水素化ナトリウムを添加した。混合物を0で2時間攪拌し、その後酢酸エチルと水に分配した。水相を酢酸エチルで抽出した。混合した有機相は水及びブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ヘキサン-酢酸エチル(100:0~60:40)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィにより、0.30 gの(rac)-2-クロロ-5,7-ジメチル-9-フェニル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-51)を白色粉末として得た。HRMS (ES+) m/z Calcd for C₁₅H₁₅CIN₄O + H [(M+H)⁺]: 303.1007。 Found: 303.1006。

【0200】

ステップd

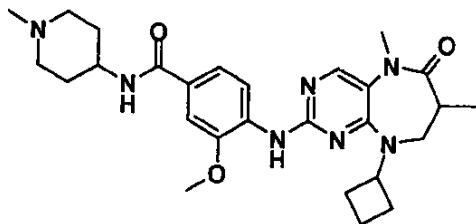
0.05 g (0.000165 mole)の(rac)-2-クロロ-5,7-ジメチル-9-フェニル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-51)、0.043 g (0.000165 mole)の4-アミノ-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド、0.049 g, (0.00025 mole)のp-トルエンスルホン酸一水和物及び4.0 mlの2-プロパノールの溶液(4.0 ml)を180で2時間、マイクロ波反応器で加熱した。冷却した反応混合物を減圧下濃縮した。残存物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で2回洗浄した。水相をジクロロメタンで抽出した。混合した有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン-メタノール(100:0~75:25)で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、0.0526 gの(rac)-4-(5,7-ジメチル-6-オキソ-9-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミドを得た。HRMS (ES+) m/z Calcd for C₂₉H₃₅N₇O₃ + H [(M+H)⁺]: 530.2874。 Found: 530.2870。

【実施例54】

【0201】

(rac)-4-(9-シクロブチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-52)

【化95】



ステップa

1.71 g (0.010 mole)の(rac)-3-シクロブチルアミノ-2-メチル-プロパン酸メチルエステル、1.94 g (0.010 mole)の2,4-ジクロロ-5-ニトロ-ピリミジン、50 ml酢酸エチル及び25 ml水の混合物に、3.0 g (0.030 mole)の重炭酸カリウムを0で添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、50 mLの酢酸エチル及び50 mlの水で希釈した

。水層を100mLの酢酸エチルで抽出した。有機層を、100 mLのブラインで洗浄し、混合し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン - 酢酸エチル (100 : 0 ~ 97 : 3) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、2.54 gの (rac) - 3 - [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロブチル - アミノ] - メチル - プロパン酸メチルエステル (IV - 5 2) を淡黄色オイルとして得た。

【0202】

ステップ b

40mLの酢酸中の2.54 g (0.0077 mole)の (rac) - 3 - [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロブチル - アミノ] - メチル - プロパン酸メチルエステル (IV - 5 2) 溶液に、2.5 g (0.0448 g-原子)の鉄粉を添加した。混合物を80 °C で 3 時間加熱し、その後温めながらセライトを通して濾過した。フィルターケーキを100mLの酢酸エチルで洗浄した。濾液を、100mLの水、100mLの7.4M水酸化アンモニウム、100mLの水及びその後100mLのブラインで連続的に洗浄した。水層を100 mLの酢酸エチルで逆抽出した。酢酸エチル層を混合し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン - ヘキサンから再結晶化することにより、1.07 gの (rac) - 2 - クロロ - 9 - シクロブチル - 7 - メチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VI - 5 2) を白色結晶固体として得た。

【0203】

ステップ c

0.94 g (0.00352 mole)の (rac) - 2 - クロロ - 9 - シクロブチル - 7 - メチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VI - 5 2) 、0.33 mL (0.00529 mole)のヨードメタン及び15 mLのN,N -ジメチルホルムアミドの混合物に、0.21 g (0.00529 mole)の60%オイル分散水素化ナトリウムを0 °C で添加した。混合物を0 °C で 2 時間攪拌し、その後、酢酸エチルと水に分配した。水相を酢酸エチルで抽出した。混合した有機層を水及びブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ヘキサン - 酢酸エチル (100:0 ~ 60:40) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.88 gの (rac) - 2 - クロロ - 9 - シクロブチル - 5 , 7 - ジメチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VII - 5 2) を白色粉末として得た。HRMS (ES+) m/z Calcd for C13H17ClN4O2 + H [(M+H)⁺]: 281.1164。 Found: 281.1163。

【0204】

ステップ d

0.050 g (0.00018 mole)の (rac) - 2 - クロロ - 9 - シクロブチル - 5 , 7 - ジメチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VII - 5 2) 、0.047 g (0.00018 mole)の4 - アミノ - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド、0.053 g (0.00028 mole)のp - トルエンスルホン酸 - 水和物及び4.0 mLの2 - プロパノールの溶液を、180 °C で 2 時間、マイクロ波反応器で加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残存物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウムで 2 回洗浄した。水相をジクロロメタンで抽出した。混合した有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン - メタノール (100:0 ~ 75:25) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、0.0535 gの (rac) - 4 - (9 - シクロブチル - 5 , 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 5 2) を白色粉末として得た。HRMS (ES+) m/z Calcd for C27H37N7O3 + H [(M+H)⁺]: 508.3031。 Found: 508.3031。

【実施例 5 5】

【0205】

10

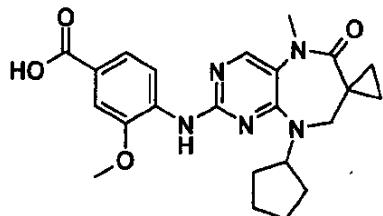
20

30

40

50

4 - [(9 - シクロペンチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - メチル - 6 - オキソス
ピロ [5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 , 1' - シクロプロパン] -
2 - イル) アミノ] - 3 - メトキシ安息香酸 (I - 53)
【化 96】



10

ステップ a

100mLエーテル及び50 mL 水中の、4.88 g (0.0247 mole)の1 - シクロペンチルアミノメチル - シクロプロパンカルボン酸メチルエステル及び4.48 g (0.0231 mole)の2 , 4 - ジクロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン溶液に、4.62 g (0.0462 mole)の重炭酸カリウムを添加した。混合物を室温で5時間攪拌した。得られた2層の混合物を分離し、水層をエーテルで抽出した。混合したエーテル抽出物を炭酸ナトリウム水溶液及びブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸ナトリウムを通して乾燥させ、減圧下で濃縮し、7.80 gの1 - { [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロペンチル - アミノ] - メチル } - シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (IV - 53) を黄色固体として得た。

20

【0206】

ステップ b

2.20 g (0.00679 mole)の1 - { [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロペンチル - アミノ] - メチル } - シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (IV - 53) 、0.75 gの5%炭素上パラジウム触媒及び80 mLの酢酸エチルの混合物を水素雰囲気下で反応完了まで攪拌した。得られた混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、1.94 gの1 - { [(5 - アミノ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロペンチル - アミノ] - メチル } シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (V - 53) をオフホワイト固体として得た。

30

【0207】

ステップ c

0.2224 g (0.00068 mole)の1 - { [(5 - アミノ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロペンチル - アミノ] - メチル } シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (V - 53) 、12 mLのエタノール及び0.3 mLの酢酸の混合物を、18時間還流させながら加熱し、その後減圧下で濃縮した。残存物を100 mLの酢酸エチル中に溶解し、15 mLの重炭酸ナトリウム水溶液で2回、15 mLのブラインで2回、連続的に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、0.195 gの2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 8 , 9 - ジヒドロ - スピロ [5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 , 1' - シクロプロパン] - 6 (7 H) - オン (VI - 53) を明黄色固体として得た。

40

【0208】

ステップ d

of 1.00 g (0.0034 mole)の2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 8 , 9 - ジヒドロ - スピロ [5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 , 1' - シクロプロパン] - 6 (7 H) - オン (VI - 53) 及び40 mLのジメチルホルムアミドの溶液に、1.47 g (0.0104 mole)のヨードメタン及び1.68 g (0.00575 mole)の炭酸セシウムを添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。残存物を、酢酸エチルに溶解させ、ブラインで洗

50

浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、0.957 gの2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 5 - メチルスピロ [5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 , 1' - シクロプロパン] - 6 (7 H) - オン (VII - 53) を白色固体として得た。

【0209】

ステップe

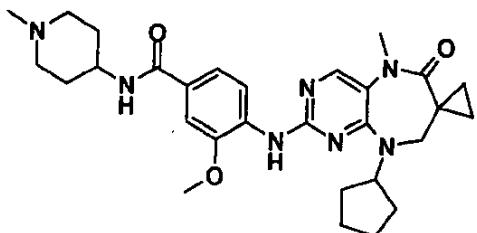
0.406 g (0.00133 mole)の2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 5 - メチルスピロ [5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 , 1' - シクロプロパン] - 6 (7 H) - オン (VII - 53) 、0.237 g (0.00142 mole)の4 - アミノ - 3 - メトキシ安息香酸、7 mlのエタノール、28 mlの水及び1.2 mlの塩酸の混合物を、17時間還流させながら加熱した。混合物を冷却し、形成された沈殿を濾過により回収し、0.250 gの4 - [(9 - シクロペンチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - メチル - 6 - オキソスピロ [5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 , 1' - シクロプロパン] - 2 - イル) アミノ] - 3 - メトキシ安息香酸 (I - 53) を白色固体として得た。
10

【実施例56】

【0210】

4 - [(9 - シクロペンチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - メチル - 6 - オキソスピロ [5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 , 1' - シクロプロパン] - 2 - イル) アミノ] - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) ベンザミド (I - 54)
20

【化97】



30

15 mlジメチルホルムアミド中の0.2463 g (0.000563 mole)の4 - [(9 - シクロペンチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - メチル - 6 - オキソスピロ [5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 , 1' - シクロプロパン] - 2 - イル) アミノ] - 3 - メトキシ安息香酸 (I - 53) の懸濁物に、0.1222 g (0.00091 mole)の1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、0.3307 g (0.00087 mole)の1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸及び0.59 mL (0.00339 mole)のエチルジイソプロピルアミンを添加した。混合物を20分間攪拌し、その後0.0980 g (0.00086 mole)の4 - アミノ - 1 - メチル - ピペリジンを添加した。混合物を2.5時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残存物を酢酸エチルに溶解させ、1 M 水酸化ナトリウム、ブライൻで連続的に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン - メタノール (98 : 2 ~ 80 : 20) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.166 gの4 - [(9 - シクロペンチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - メチル - 6 - オキソスピロ [5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 , 1' - シクロプロパン] - 2 - イル) アミノ] - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) ベンザミド (I - 54) を得た。
40

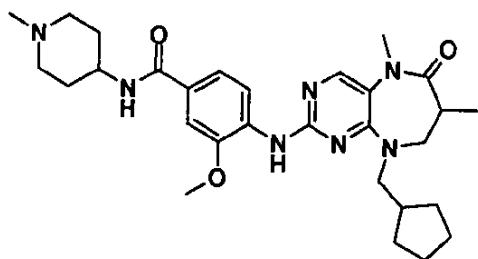
【実施例57】

【0211】

(rac) - 4 - (9 - シクロペンチル - 5 , 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テ

50

トラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3
- メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 55)
【化 98】



10

ステップ a

2.55 g (0.012 mole)の (rac) - 3 - (シクロペンチル - メチル - アミノ) - 2 - メチル - プロパン酸エチルエステル、2.32 g (0.012 mole)の 2 , 4 - ジクロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン、75 mLの酢酸エチル及び50 mLの水の混合物に、3.6 g (0.036 mole)の重炭酸カリウムを添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、その後50mLの酢酸エチル及び50mLの水で希釈した。水層を100mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を100mLのブラインで洗浄し、混合し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン - 酢酸エチル (100 : 0 ~ 97 : 3) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、2.92 gの (rac) - 3 - [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロヘキシルメチル - アミノ] - 2 - メチル - プロパン酸エチルエステル (IV - 55) を淡黄色オイルとして得た。

20

【 0212 】

ステップ b

40mLの酢酸中の、2.18 g (0.0059 mole)の (rac) - 3 - [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロヘキシルメチル - アミノ] - 2 - メチル - プロパン酸エチルエステル (IV - 55) 溶液に、2.0 g (0.0358 g-原子)の鉄粉を添加した。混合物を80 °Cで2.5時間加熱し、その後温めながらセライトを通して濾過した。フィルター-ケー-キを100 mLの酢酸エチル (100 mL) で洗浄した。濾液を100mLの水及び100mLの7.4 M水酸化アンモニウム、100 mLの水及び100 mLのブラインで連続的に洗浄した。水層を100 mLの酢酸エチルで逆抽出した。酢酸エチル層を混合し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン - ヘキサンから再結晶化し、1.61 gの (rac) - 2 - クロロ - 9 - シクロペンチルメチル - 7 - メチル - 6 - メチレン - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン (VI - 55) を明茶色結晶固体として得た。

30

【 0213 】

ステップ c

1.10 g (0.00373 mole)の (rac) - 2 - クロロ - 9 - シクロペンチルメチル - 7 - メチル - 6 - メチレン - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン (VI - 55) 、0.35 mL (0.0056 mole)のヨードメタン及び15 mLのN,N - ジメチル - ホルムアミドの混合物に、0.22 g (0.0056 mole)の水素化ナトリウムの60%油分散物を、0 °Cで添加した。混合物を0 °Cで2時間攪拌し、その後酢酸エチルと水に分配した。水相を酢酸エチルで抽出した。混合した有機相を水、ブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ヘキサン - 酢酸エチル (100 : 0 ~ 60 : 60) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、1.10 gの (rac) - 2 - クロロ - 9 - シクロペンチルメチル - 5 , 7 - ジメチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VII - 55)

40

50

を白色粉末として得た。HRMS (ES+) m/z Calcd for C₁₅H₂₁CIN₄O + H [(M+H)⁺]: 309.1477. Found: 309.1476。

【0214】

ステップd

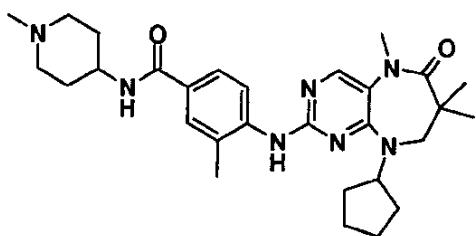
0.050 g (0.00016 mole)の(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチルメチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-55)、0.050 g (0.00016 mole)の4-アミノ-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド、0.047 g (0.00016 mole)のp-トルエンスルホン酸一水和物及び4.0 mlの2-プロパノールの溶液を180で2時間、マイクロ波反応器で加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残存物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で2回洗浄した。水相をジクロロメタンで抽出した。混合した有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン-メタノール(100:0~75:25)で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、0.049 gの(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-55)を白色粉末として得た。HRMS (ES+) m/z Calcd for C₂₉H₄₁N₇O₃ + H [(M+H)⁺]: 536.3344. Found: 536.3344。

【実施例58】

【0215】

4-(9-シクロペンチル-5,7,7-トリメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-56)

【化99】



ステップa

0.0398 g (0.00013 mole)の2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7,7-トリメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-38)、0.022 g (0.000143 mole)の4-アミノ-3-メチル安息香酸、0.7 mlのエタノール、2.8 mlの水及び3滴の塩酸を17時間還流させながら加熱した。混合物を冷却し、形成された白色沈殿を濾過により回収し、0.0229 gの4-(9-シクロペンチル-5,7,7-トリメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メチル安息香酸(I-56a)を白色固体として得た。

【0216】

ステップb

3 mlジメチルホルムアミド中の、0.0226 g (0.00005 mole)の4-(9-シクロペンチル-5,7,7-トリメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メチル安息香酸(I-56a)懸濁物に、0.0121 g (0.00009 mole)の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、0.0312 g (0.00008 mole)の1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリア

ゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸、及び 0.06 ml (0.00035 mole) のエチルジイソプロピルアミンを添加した。混合物を 15 分間攪拌し、その後 0.0091 g (0.00008 mole) の 4 - アミノ - 1 - メチルピペリジンを添加した。混合物をさらに 2.5 時間攪拌し、その後減圧下で濃縮した。残存物を、酢酸エチルに溶解させ、1 M 水酸化ナトリウム、ブライൻで連続的に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン - メタノール (98:2~85:15) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、0.0140 g の 4 - (9 - シクロペンチル - 5 , 7 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 56) を得た。

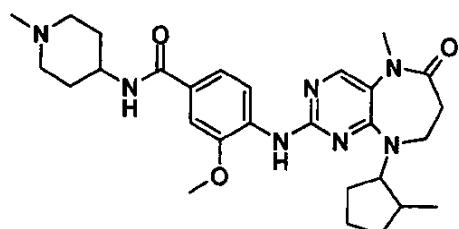
10

【実施例 59】

【0217】

(rac) - 3 - メトキシ - 4 - [5 - メチル - 9 - (2 - メチル - シクロペンチル) - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 57)

【化100】



20

ステップ a

30 mL 水中の、2.2 g (0.011 mole) の (rac) - 3 - (2 - メチル - シクロペンチルアミノ) - プロパン酸エチルエステル溶液を、30 mL エチルエーテル中の 1.94 g (0.01 mole) の 2 , 4 - ジクロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン溶液に滴下しながら添加した。2.0 g (0.010 mole) の重炭酸カリウムを 0 度で添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。その後層を分離し、水層を 30 mL のエーテルで 2 回抽出した。混合した有機層を無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン - 酢酸エチル (100:0~92:8) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィによる精製から、3.3 g の (rac) - 3 - [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - (2 - メチル - シクロペンチル) - アミノ] - プロパン酸エチルエステル (IV - 57) を得た。

30

【0218】

ステップ b

30 mL の酢酸エチル及び 0.5 g の 5 % 炭素上パラジウム触媒中の、3.3 g (0.0093 mole) の (rac) - 3 - [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - (2 - メチル - シクロペンチル) - アミノ] - プロパン酸エチルエステル (IV - 57) 混合物を、水素雰囲気下で反応完了まで攪拌した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、フィルターパッドをジクロロメタンで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、2.5 g の (rac) - 3 - [(5 - アミノ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - (2 - メチル - シクロペンチル) - アミノ] - プロパン酸エチルエステル (V - 57) を得た。この物質をさらなる精製を行わずに次のステップで直接使用した。

40

【0219】

ステップ c

50

50 mLのエタノール、1 mLの酢酸及び前ステップで調製した2.5 gの(rac)-3-[(5-アミノ-2-クロロ-ピリミジン-4-イル)- (2-メチル-シクロペンチル)-アミノ]-プロパン酸エチルエステル(V-57)の混合物を、一晩還流しながら加熱し、その後減圧下で濃縮した。残存物をジクロロメタンに溶解させ、10%の重炭酸ナトリウム溶液で、その後水で連続的に洗浄し、その後無水硫酸ナトリウムを通して乾燥させた。混合物を濾過し、その後減圧下で濃縮した。残存物をエーテルで倍散し、1.6 gの(rac)-2-クロロ-9-(2-メチル-シクロペンチル)-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VI-57)を得た。

【0220】

ステップd

0.14 g (0.0005 mole)の(rac)-2-クロロ-9-(2-メチル-シクロペンチル)-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VI-57)、0.047 mL (0.00075 mole)のヨードメタン及び1 mLのN,N-ジメチルアセトアミドの混合物に、オイル中の0.03 g (0.00075 mole)の60%水素化ナトリウムを0で添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後20mLの水を添加した。濾過により回収した沈殿物から0.130 gの(rac)-2-クロロ-5-メチル-9-(2-メチル-シクロペンチル)-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-57)を黄色固体として得た。

【0221】

ステップe

0.09 g (0.0003 mole)の(rac)-2-クロロ-5-メチル-9-(2-メチル-シクロペンチル)-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-57)、0.06 g (0.00036 mole)の4-アミノ-3-メトキシ-安息香酸、0.5 mLのエタノール、2 mLの水、及び2滴の塩酸の混合物を一晩100で加熱した。冷却の際に、沈殿が形成し、これを濾過により回収し、0.087の(rac)-3-メトキシ-4-[5-メチル-9-(2-メチル-シクロペンチル)-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸(I-57a)をオフホワイト固体として得た。

【0222】

ステップf

0.043 g (0.0001 mole)の(rac)-3-メトキシ-4-[5-メチル-9-(2-メチル-シクロペンチル)-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸(I-57a)、0.042 g (0.00011 mole)の1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロリン酸、0.044 mL (0.00025 mole)のエチルジイソプロピルアミン及び1.0 mLのジメチルホルムアミドの混合物を5分間攪拌し、その後0.017 g (0.00015 mole)の4-アミノ-1-メチル-ピペリジンを添加した。混合物を3時間攪拌し、その後10mLの水に2mLの飽和重炭酸ナトリウムを加えて希釈し、その後10mLの酢酸エチルで3回抽出した。混合した抽出物をブライൻで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、アセトニトリル-水グラジェント(20:80~100:0)の溶出で、C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.048 gの(rac)-3-メトキシ-4-[5-メチル-9-(2-メチル-シクロペンチル)-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-57)を得た。

【実施例60】

【0223】

(rac)-3-メトキシ-4-[5-メチル-9-(3-メチル-シクロペンチル)-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-

10

20

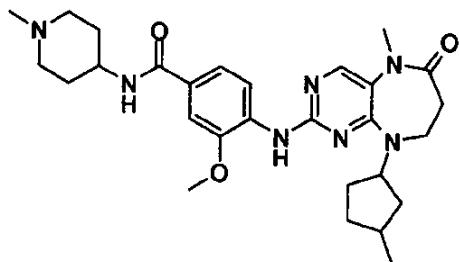
30

40

50

- 5 8)

【化 1 0 1】



10

ステップ a

30 mL 水中の、2.2 g (0.011 mole)の (rac) - 3 - (3 - メチル - シクロペンチルアミノ) - プロパン酸エチルエステル溶液を、30 mLエチルエーテル中の1.94 g (0.01 mole)の2,4 - ジクロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン溶液に滴下しながら添加した。2.0 g (0.010 mole)の重炭酸カリウムを0で添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。その後層を分離し、水層を30mLのエーテルで2回抽出した。混合した有機層を無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン - 酢酸エチル (100 : 0 ~ 92 : 8) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィによる精製から、3.3 gの (rac) - 3 - [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - (3 - メチル - シクロペンチル) - アミノ] - プロパン酸エチルエステル (IV - 58) を得た。

【0224】

ステップ b

30 mLの酢酸エチル及び0.5 gの5%炭素上パラジウム触媒中の、3.3 g (0.0093 mole)の (rac) - 3 - [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - (3 - メチル - シクロペンチル) - アミノ] - プロパン酸エチルエステル (IV - 58) 混合物を、水素雰囲気下で反応完了まで攪拌した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、フィルターパッドをジクロロメタンで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、2.6 gの (rac) - 3 - [(5 - アミノ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - (3 - メチル - シクロペンチル) - アミノ] - プロパン酸エチルエステル (V - 58) を得た。この物質をさらなる精製を行わずに次のステップで直接使用した。

【0225】

ステップ c

50 mLのエタノール、1 mLの酢酸及び前ステップで調製した2.6 gの (rac) - 3 - [(5 - アミノ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - (3 - メチル - シクロペンチル) - アミノ] - プロパン酸エチルエステル (V - 58) の混合物を、一晩還流しながら加熱し、その後減圧下で濃縮した。残存物をジクロロメタンに溶解させ、10%の重炭酸ナトリウム溶液で、その後水で連続的に洗浄し、その後無水硫酸ナトリウムを通して乾燥させた。混合物を濾過し、その後減圧下で濃縮した。残存物をエーテルで倍散し、1.8 gの (rac) - 2 - クロロ - 9 - (3 - メチル - シクロペンチル) - 5,7,8,9 - テトラヒドロ - ピリミド [4,5 - b] [1,4] ジアゼピン - 6 - オン (VI - 58) を得た。

【0226】

ステップ d

0.14 g (0.0005 mole)の (rac) - 2 - クロロ - 9 - (3 - メチル - シクロペンチル) - 5,7,8,9 - テトラヒドロ - ピリミド [4,5 - b] [1,4] ジアゼピン - 6 - オン (VI - 58)、0.047 mL (0.00075 mole)のヨードメタン及び1 mLのN,N - ジメチルアセトアミドの混合物に、オイル中の0.03 g (0.00075 mole)の60%水素化ナトリウムを0で添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後20mLの水を添加した。濾過により回

50

収した沈殿物から0.132 gの(rac)-2-クロロ-5-メチル-9-(3-メチル-シクロペンチル)-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-58)を黄色固体として得た。

【0227】

ステップe

0.09 g (0.0003 mole)の(rac)-2-クロロ-5-メチル-9-(3-メチル-シクロペンチル)-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-58)、0.06 g (0.00036 mole)の4-アミノ-3-メトキシ-安息香酸、0.5 mlのエタノール、2 mlの水、及び2滴の塩酸の混合物を一晩100¹⁰で加熱した。冷却の際に、沈殿が形成し、これを濾過により回収し、0.087の(rac)-3-メトキシ-4-[5-メチル-9-(3-メチル-シクロペンチル)-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸(I-58a)をオフホワイト固体として得た。

【0228】

ステップf

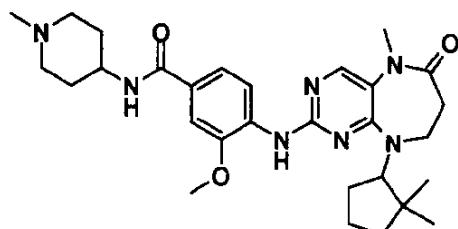
0.043 g (0.0001 mole)の(rac)-3-メトキシ-4-[5-メチル-9-(3-メチル-シクロペンチル)-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸(I-58a)、0.042 g (0.00011 mole)の1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロリン酸、0.044 ml (0.00025 mole)のエチルジイソプロピルアミン及び1.0 mlのジメチルホルムアミドの混合物を5分間攪拌し、その後0.017 g (0.00015 mole)の4-アミノ-1-メチル-ピペリジンを添加した。混合物を3時間攪拌し、その後10mlの水に2mLの飽和重炭酸ナトリウムを加えて希釈し、その後10mLの酢酸エチルで3回抽出した。混合した抽出物をブライインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、アセトニトリル-水グラジェント(20:80~100:0)の溶出で、C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.049 gの(rac)-3-メトキシ-4-[5-メチル-9-(3-メチル-シクロペンチル)-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-58)を白色固体として得た。²⁰³⁰

【実施例61】

【0229】

(rac)-4-[9-(2,2-ジメチル-シクロペンチル)-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ]-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-59)

【化102】



ステップa

30 ml 水中の2.2 g (0.011 mole)の(rac)-3-(2,2-ジメチル-シクロペンチルアミノ)-プロパン酸エチルエステル溶液を、30 mLのエチルエーテル中の1.94 g (0.01 mo⁴⁰⁵⁰

le)の2,4-ジクロロ-5-ニトロ-ピリミジンの溶液を滴下しながら添加した。2.0 g (0.010 mole)の重炭酸カリウムを0で添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。その後層を分離し、水層を30mlのエーテルで2回抽出した。混合した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン-酢酸エチル(100:0~92:8)で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィによる精製から、3.3 gの(rac)-3-[2-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル]-[2,2-ジメチル-シクロペンチル]-アミノ]-プロパン酸エチルエステル(IV-59)を得た。

【0230】

ステップb

30 mLの酢酸エチル及び0.5 gの5%炭素上パラジウム触媒中の、3.3 g (0.0093 mole)の(rac)-3-[2-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル]-[2,2-ジメチル-シクロペンチル]-アミノ]-プロパン酸エチルエステル(IV-59)混合物を、水素雰囲気下で反応完了まで攪拌した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、フィルターパッドをジクロロメタンで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、2.5 gの(rac)-3-[5-アミノ-2-クロロ-ピリミジン-4-イル]-[2,2-ジメチル-シクロペンチル]-アミノ]-プロパン酸エチルエステル(V-59)を得た。この物質をさらなる精製を行わずに次のステップで直接使用した。

【0231】

ステップc

50 mLのエタノール、1 mLの酢酸及び前ステップで調製した2.5 gの(rac)-3-[5-アミノ-2-クロロ-ピリミジン-4-イル]-[2,2-ジメチル-シクロペンチル]-アミノ]-プロパン酸エチルエステル(V-59)の混合物を、一晩還流しながら加熱し、その後減圧下で濃縮した。残存物をジクロロメタンに溶解させ、10%の重炭酸ナトリウム溶液、水で連続的に洗浄し、その後無水硫酸ナトリウムを通して乾燥させた。混合物を濾過し、その後減圧下で濃縮した。残存物をエーテルで倍散し、1.6 gの(rac)-2-クロロ-9-[2,2-ジメチル-シクロペンチル]-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VI-59)を得た。

【0232】

ステップd

0.14 g (0.0005 mole)の(rac)-2-クロロ-9-[2,2-ジメチル-シクロペンチル]-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VI-59)、0.047 ml (0.00075 mole)のヨードメタン及び1 mLのN,N-ジメチルアセトアミドの混合物に、オイル中の0.03 g (0.00075 mole)の60%水素化ナトリウムを0で添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後20mLの水を添加した。濾過により回収した沈殿物から0.130 gの(rac)-2-クロロ-5-メチル-9-[2,2-ジメチル-シクロペンチル]-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-59)を黄色固体として得た。

【0233】

ステップe

0.09 g (0.0003 mole)の(rac)-2-クロロ-5-メチル-9-[2,2-ジメチル-シクロペンチル]-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-59)、0.060 g (0.00036 mole)の4-アミノ-3-メトキシ-安息香酸、0.5 mlのエタノール、2 mlの水、及び2滴の塩酸の混合物を一晩100で加熱した。冷却の際に、沈殿が形成し、これを濾過により回収し、0.087 gの(rac)-3-メトキシ-4-[5-メチル-9-[2,2-ジメチル-シクロペンチル]-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸(I-59a)をオフホワイト固体として得た。

【0234】

ステップf

0.043 g (0.0001 mole)の(rac)-3-メトキシ-4-[5-メチル-9-[2,2-

10

20

30

40

50

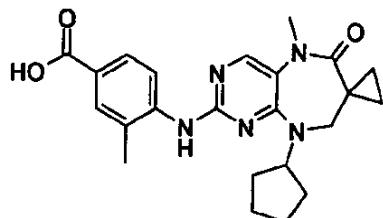
ジメチル - シクロペンチル) - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 安息香酸 (I - 59a) 、 0.042 g (0.00011 mole) の 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸、 0.044 ml (0.00025 mole) のエチルジイソプロピルアミン及び 1.0 ml のジメチルホルムアミドの混合物を 5 分間攪拌し、その後 0.017 g (0.00015 mole) の 4 - アミノ - 1 - メチル - ピペリジンを添加した。混合物を 3 時間攪拌し、その後 10ml の水に 2mL の飽和重炭酸ナトリウムを加えて希釈し、その後 10mL の酢酸エチルで 3 回抽出した。混合した抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、アセトニトリル - 水グラジエント (20 : 80 ~ 100 : 0) の溶出で、 C18 逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、 0.048 g の (rac) - 4 - [9 - (2 , 2 - ジメチル - シクロペンチル) - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ] - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 59) を白色固体として得た。
10

【実施例 62】

【0235】

4 - [(9 - シクロペンチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - メチル - 6 - オキソスピロ [5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 , 1' - シクロプロパン] - 2 - イル) アミノ] - 3 - メチル安息香酸 (I - 60)
20

【化103】



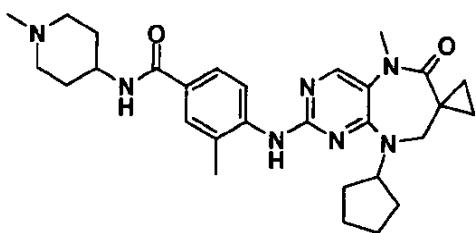
0.0515 g (0.000168 mole) の 2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 8 , 9 - ジヒドロ - スピロ [5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 , 1' - シクロプロパン] - 6 (7 H) - オン (VI - 53) 、 0.0283 g (0.000183 mole) の 4 - アミノ - 3 - メチル安息香酸、 1 ml のエタノール、 4 ml の水及び 4 滴の塩酸を 17 時間還流させながら加熱した。混合物を冷却し、形成された白色沈殿を濾過により回収し、 0.029 g の 4 - [(9 - シクロペンチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - メチル - 6 - オキソスピロ [5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 , 1' - シクロプロパン] - 2 - イル) アミノ] - 3 - メチル安息香酸 (I - 60) を白色固体として得た。
30

【実施例 63】

【0236】

4 - [(9 - シクロペンチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - メチル - 6 - オキソスピロ [5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 , 1' - シクロプロパン] - 2 - イル) アミノ] - 3 - メチル - N - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) ベンザミド (I - 61)
40

【化104】



10

3 mLジメチルホルムアミド中の0.0262 g (0.000062 mole)の4 - [(9 - シクロペンチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - メチル - 6 - オキソスピロ [5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 , 1' - シクロプロパン] - 2 - イル) アミノ] - 3 - メチル安息香酸 (I - 60) の懸濁物に、0.0144 g (0.000107 mole)の1 - ヒドロキシベニゾトリアゾール、0.0365 g (0.000096 mole)の1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸及び0.07 mL (0.000402 mole)のエチルジイソプロピルアミンを添加した。混合物を20分間攪拌し、その後0.012 g (0.0001 mole)の4 - アミノ - 1 - メチル - ピペリジンを添加した。混合物を2.5時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残存物を酢酸エチルに溶解させ、1 M 水酸化ナトリウム、ブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン - メタノール (98 : 2 ~ 80 : 20) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.021 gの4 - [(9 - シクロペンチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - メチル - 6 - オキソスピロ [5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 , 1' - シクロプロパン] - 2 - イル) アミノ] - 3 - メチル - N - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) ベンザミド (I - 61) を得た。

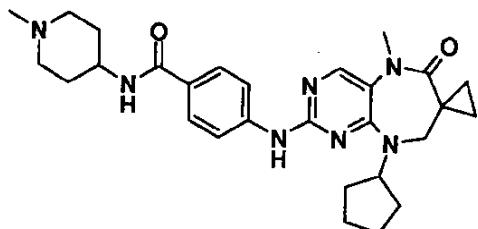
【実施例64】

【0237】

4 - [(9 - シクロペンチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - メチル - 6 - オキソスピロ [5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 , 1' - シクロプロパン] - 2 - イル) アミノ] - N - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) ベンザミド (I - 62)

20

【化105】



40

ステップa

0.0449 g (0.000146 mole)の2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 5 - メチルスピロ [5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 , 1' - シクロプロパン] - 6 (7 H) - オン (VII - 53) 、0.0222 g (0.00016 mole)の4 - アミノ安息香酸、0.8 mLのエタノール、3.2 mLの水及び3滴の塩酸を17時間還流させながら加熱した。混合物を冷却し、形成された白色沈殿を濾過により回収し、0.029 gの4 - [(9 - シクロペンチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - メチル - 6 - オキソスピロ [5 H - ピ

50

リミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 , 1' - シクロプロパン] - 2 - イル) アミノ] - 安息香酸 (I - 62a) を白色固体として得た。

【 0238 】

ステップ b

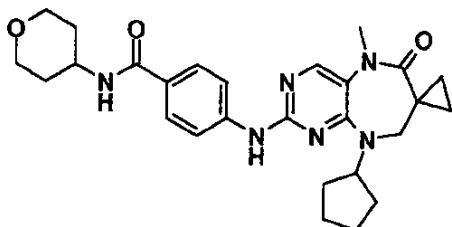
3 ml ジメチルホルムアミド中の、0.0275 g (0.0000675 mole) の 4 - [(9 - シクロペンチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - メチル - 6 - オキソスピロ [5H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 , 1' - シクロプロパン] - 2 - イル) アミノ] - 安息香酸 (I - 62a) 懸濁物に、0.0157 g (0.000116 mole) の 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、0.0396 g (0.000104 mole) の 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリソ酸、及び 0.07 ml (0.00042 mole) のエチルジイソプロピルアミンを添加した。混合物を 20 分間攪拌し、その後 0.0125 g (0.00011 mole) の 4 - アミノ - 1 - メチルピペリジンを添加した。混合物をさらに 2.5 時間攪拌し、その後減圧下で濃縮した。残存物を、酢酸エチルに溶解させ、1 M 水酸化ナトリウム、ブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン - メタノール (98 : 2 ~ 80 : 20) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、0.026 g の 4 - [(9 - シクロペンチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - メチル - 6 - オキソスピロ [5H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 , 1' - シクロプロパン] - 2 - イル) アミノ] - N - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) ベンザミド (I - 62) を得た。

【 実施例 65 】

【 0239 】

4 - [(9 - シクロペンチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - メチル - 6 - オキソスピロ [5H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 , 1' - シクロプロパン] - 2 - イル) アミノ] - N - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) ベンザミド (I - 63)

【 化 106 】



3 ml ジメチルホルムアミド中の、0.0189 g (0.0000464 mole) の 4 - [(9 - シクロペンチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - メチル - 6 - オキソスピロ [5H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 , 1' - シクロプロパン] - 2 - イル) アミノ] - 安息香酸 (I - 62a) 懸濁物に、0.011 g (0.000082 mole) の 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、0.0275 g (0.000073 mole) の 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリソ酸、及び 0.07 ml (0.00042 mole) のエチルジイソプロピルアミンを添加した。混合物を 20 分間攪拌し、その後 0.0125 g (0.00011 mole) の 4 - アミノ - 1 - メチルピペリジンを添加した。混合物をさらに 2.5 時間攪拌し、その後減圧下で濃縮した。残存物を、酢酸エチルに溶解させ、1 M 水酸化ナトリウム、ブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン - メタノール (98 : 2 ~ 80 : 20) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、0.026 g の 4 - [(9 - シクロペンチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - メチル - 6 - オキソスピロ [5H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 , 1' - シクロプロパン] - 2 - イル) アミノ] - N - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) ベンザミド (I - 63) を得た。

10

20

30

40

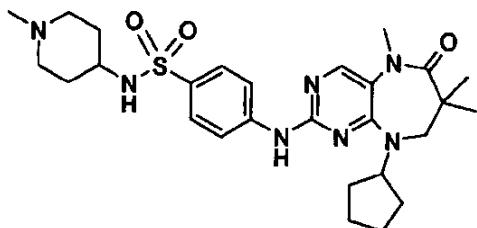
50

【実施例 6 6】

【0240】

4 - (9 - シクロペンチル - 5 , 7 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンゼンスルホンアミド (I - 64)

【化107】



10

ステップ a

0.570 g (0.00477 mole)の4 - アミノ - 1 - メチルピペリジン、1.5 mlのエチルジイソプロピルアミン及び20 mlのジクロロメタン溶液に、1.000 g (0.00451 mole)の4 - ニトロベンゼンスルホニルクロリドを0で添加した。混合物を1時間攪拌し、その後100 mlの酢酸エチルで希釈し、20 mLの飽和重炭酸ナトリウム溶液で2回、20 mlのブライントで2回連続的に洗浄し、無水硫酸ナトリウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、1.23 gのN - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - 4 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミドを黄色固体として得た。物質はさらなる精製を行わずに使用した。

【0241】

ステップ b

1.22 gのN - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - 4 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド、0.614 gの10%炭素上パラジウム触媒及び140 mlのテトラヒドロフランの混合物を、40psi水素雰囲気下、Paar hydrogenatorを用いて18時間振とうした。得られた混合物をセライトを通して濾過し、酢酸エチルでフィルターパッドを洗浄した。混合した濾液を減圧下で濃縮し、1.00 gのN - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - 4 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミドを白色固体として得た。

【0242】

ステップ c

0.0203 g (0.000066 mole)の2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 5 , 7 , 7 - トリメチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VII - 38)、0.0207 g (0.000077 mole)のN - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - 4 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド、0.6 mlのエタノール、2.4 mlの水、及び2滴の塩酸の混合物を17時間還流させながら加熱した。混合物を50 mlの酢酸エチルに溶解させ、1 M 水酸化ナトリウムで2回、水で2回及びブライントで2回連続的に洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、残存物をジクロロメタン - メタノール (95 : 5 ~ 80 : 20) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィで精製し、0.0151 gの4 - (9 - シクロペンチル - 5 , 7 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンゼンスルホンアミド (I - 64) をオフホワイト固体として得た。

【実施例 6 7】

【0243】

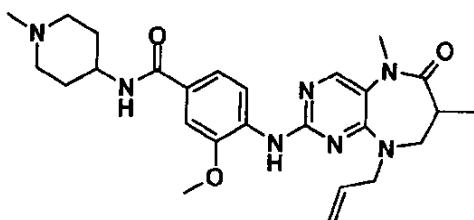
(rac) - 4 - (9 - アリル - 5 , 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 65)

30

40

50

【化108】



10

ステップa

1.71 g (0.010 mole)の(rac)-2-メチル-3-(2-プロペニルアミノ)-プロパン酸メチルエステル、1.94 g (0.010 mole)の2,4-ジクロロ-5-ニトロ-ピリミジン、50 mLの酢酸エチル及び25 mLの水の混合物に、3.0 g (0.030 mole)の重炭酸カリウムを添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、その後50 mLの酢酸エチル及び50 mLの水で希釈した。層を分離し、水層を100 mLの酢酸エチルで2回抽出した。有機層を100 mLのブラインで洗浄し、混合し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン-酢酸エチル(100:0~97.5:2.5)で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、2.55 gの(rac)-3-[アリル-(2-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-アミノ]-2-メチル-プロパン酸メチルエステル(IV-65)を淡黄色オイルとして得た。

20

【0244】

ステップb

鉄粉(2.55 g, 45.7 mmol) (MCB)を添加した。20mLの酢酸中の、2.55 g (0.002 mole)の(rac)-3-[アリル-(2-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-アミノ]-2-メチル-プロパン酸メチルエステル(IV-65)溶液に、2.55 g (0.0457 g-原子)の鉄粉を添加した。混合物を80°で2時間加熱し、その後温めながらセライトを通して濾過した。フィルターケーキを100 mLの酢酸エチルで洗浄し、混合した濾液を100mLの水及び100mLの7.4 M水酸化アンモニウム、100 mLの水及び100 mLのブラインで連続的に洗浄した。水層を100 mLの酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を混合し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン-ヘキサンから再結晶化して、1.40 gの(rac)-9-アリル-2-クロロ-7-メチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VI-65)をオフホワイト結晶固体として得た。

30

【0245】

ステップc

1.37 g (0.00542 mole)の(rac)-9-アリル-2-クロロ-7-メチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VI-65)、0.51 mL (0.00813 mole)のヨードメタン及び15 mLのN,N-ジメチル-ホルムアミドの混合物に、0.33 g (0.00813 mole)の水素化ナトリウムの60%油分散物を、0°で添加した。混合物を0°で2時間攪拌し、その後酢酸エチルと水に分配した。水相を酢酸エチルで抽出した。混合した有機相を水、ブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ヘキサン-酢酸エチル(100:0~60:40)で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、1.45 gの(rac)-9-アリル-2-クロロ-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-65)を得た。HRMS (ES+) m/z Calcd for C₁₂H₁₅CIN₄O + H [(M+H)⁺]: 267.1007. Found: 267.1007.

40

【0246】

ステップd

50

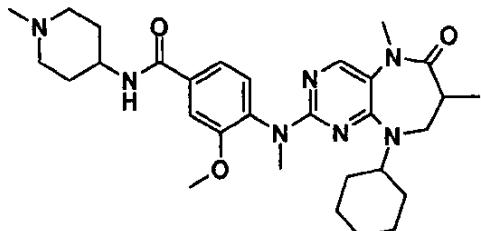
0.050 g (0.00019 mole)の(rac)-9-アリル-2-クロロ-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-65)、0.049 g (0.00019 mole)の4-アミノ-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド、0.047 g (0.00025 mole)のp-トルエンスルホン酸一水和物及び4.0 mlの2-プロパノールの溶液を180 で2時間、マイクロ波反応器で加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残存物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で2回洗浄した。水相をジクロロメタンで抽出した。混合した有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン-メタノール(100:0~75:25)で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、0.047 gの(rac)-4-(9-アリル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イル)-メチル-アミノ]-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-65)を白色個体として得た。HRMS (ES+) m/z Calcd for C₂₆H₃₅N₇O₃ + H [(M+H)⁺]: 494.2874. Found: 494.2878.

【実施例 6 8】

【0 2 4 7】

(rac)-4-[(9-シクロヘキシル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イル)-メチル-アミノ]-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-66)

【化 1 0 9】



10

20

30

0.10 g (0.00032 mole)の(rac)-2-クロロ-9-シクロヘキシル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-19)、0.060 g (0.00032 mole)の4-アミノ-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド、0.047 g (0.00024 mole)のp-トルエンスルホン酸一水和物及び4 mLの2-プロパノールの溶液を、150 で1時間、マイクロ波反応器で加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残存物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で2回洗浄した。水相をジクロロメタンで抽出し、混合した有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン-メタノール(100:0~85:15)で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、0.14 gの(rac)-4-[(9-シクロヘキシル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-安息香酸メチルエステルを白色粉末として得た。0.170 g(0.00037 mole)の(rac)-4-[(9-シクロヘキシル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-安息香酸メチルエステル、0.35 mL (0.00056 mole)のヨードメタン及び10 mLのN,N-ジメチル-ホルムアミドの混合物に、0.024 gの水素化ナトリウム(60%鉱物油中分散物)を、0 で添加した。混合物を0 で2時間攪拌し、その後酢酸エチルと水に分配した。水相を酢酸エチルで抽出した。混

40

50

50

合した有機相を水、ブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ヘキサン - 酢酸エチル(30 : 70)で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.170 gの(rac)-4-[(9-シクロヘキシル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イル)-メチル-アミノ]-3-メトキシ-安息香酸メチルエステルを白色粉末として得た。

【0248】

水酸化ナトリウム水溶液(2 N、1.0 ml、2 mmol)を添加した。0.170 g(0.00036 mole)の(rac)-4-[(9-シクロヘキシル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イル)-メチル-アミノ]-3-メトキシ-安息香酸メチルエステル、6 mlのテトラヒドロフラン、2 mLのメタノール及び1 mlの2 M水酸化ナトリウムの混合物を、75 °Cで4時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、その後酢酸エチルで倍散した。その後固体を水中に懸濁させ、1 M塩酸で処理し、pH = 4とした。30分間攪拌後、固体を回収し、水で洗浄し、乾燥させ、0.080 gの(rac)-4-[(9-シクロヘキシル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イル)-メチル-アミノ]-3-メトキシ-安息香酸を白色粉末として得た。

【0249】

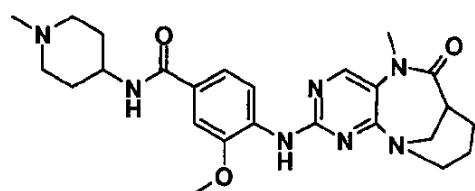
0.058 g(0.00013 mole)の(rac)-4-[(9-シクロヘキシル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イル)-メチル-アミノ]-3-メトキシ-安息香酸、0.054 g(0.00014 mole)の1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロリン酸及び3 mLのN,N-ジメチルホルムアミドの混合物に、0.030 ml(0.00019 mole)のエチルジイソプロピルアミンを添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、その後0.022 g(0.00019 mole)の4-アミノ-1-メチル-ピペリジンを添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、その後酢酸エチル及び水に分配した。水相を酢酸エチルで2回抽出した。混合した有機相を水及びブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン - メタノール(100 : 0 ~ 75 : 25)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィで精製し、0.070 gの(rac)-4-[(9-シクロヘキシル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イル)-メチル-アミノ]-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピリジン-4-イル)-ベンザミド(I-66)を白色粉末として得た。HRMS (ES+) m/z Calcd for C₃₀H₄₃N₇O₃+H [(M+H)⁺]: 550.3500. Found: 550.3504.

【実施例69】

【0250】

(rac)-3-メトキシ-4-(8-メチル-9-オキソ-1,3,5,8-テトラアザ-トリシクロ[8.3.1.0.*2,7*]テトラデカ-2,4,6-トリエン-4-イルアミノ)-N-(1-メチル-ピリジン-4-イル)-ベンザミド(I-67)

【化110】



10

20

30

40

50

ステップ a

3.16 g (0.02 mole)のピペリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル、3.71 g (0.019 mole)の2,4 - ジクロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン及び60 mlのエーテルの溶液に、40 ml水中の、4 g (0.04 mole)の重炭酸カリウムを5、25分間で添加した。混合物をさらに1時間攪拌し、その後酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ヘキサン - 酢酸エチル (100 : 0 ~ 88 : 12) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィで精製し、3.99 gの(rac) - 1 - (2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (IV - 67) を得た。

【0251】

10

ステップ b

1 g (0.0032 mole)の(rac) - 1 - (2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (IV - 67)、1.96 mlのトリフルオロ酢酸及び15 mlの酢酸エチルの氷冷混合物に、2.76 g (0.02 mole)の塩化スズ二水和物を添加した。混合物を一晩室温で攪拌した。混合物を15%水酸化ナトリウム溶液の添加により塩基性 (pH 14) にした。混合物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、0.086 gの(rac) - 1 - (5 - アミノ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (V - 67)を得た。

【0252】

20

ステップ c

0.114 g (0.0004 mole)の(rac) - 1 - (5 - アミノ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (V - 67)、1 mlのテトラヒドロフラン及び1 mLの1 M水酸化ナトリウムの溶液を、室温で3時間攪拌した。混合物を1 M塩酸の添加によりpH = 3まで酸性にした。混合物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、0.0812 gの(rac) - 1 - (5 - アミノ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 3 - カルボン酸を得た。この中間体を、0.13 g (0.00034 mole)の1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸、0.058 g (0.00057 mol)のトリエチルアミン及び2 mlのジクロロメタンと共に一晩室温で攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、0.075 gの(rac) - 4 - クロロ - 1, 3, 5, 8 - テトラアザ - トリシクロ [8.3.1.0.*2, 7*] テトラデカ - 2, 4, 6 - トリエン - 9 - オン (VI - 67)を得た。

【0253】

30

ステップ d

0.075 g (0.00032 mole)の(rac) - 4 - クロロ - 1, 3, 5, 8 - テトラアザ - トリシクロ [8.3.1.0.*2, 7*] テトラデカ - 2, 4, 6 - トリエン - 9 - オン (VI - 67)、0.8 mlのジメチルホルムアミド、0.17 g (0.0005 mole)の炭酸セシウム及び0.55 g (0.0002)のヨードメタンを室温で2時間攪拌し、その後減圧下で濃縮した。残存物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、(rac) - 4 - クロロ - 8 - メチル - 1, 3, 5, 8 - テトラアザ - トリシクロ [8.3.1.0.*2, 7*] テトラデカ - 2, 4, 6 - トリエン - 9 - オン (VII - 67)を得た。これを直接次のステップで使用した。

【0254】

40

ステップ e

前ステップで得られた(rac) - 4 - クロロ - 8 - メチル - 1, 3, 5, 8 - テトラアザ - トリシクロ [8.3.1.0.*2, 7*] テトラデカ - 2, 4, 6 - トリエン - 9 - オン (VII - 67)、1 mlのイソプロパノール、0.06 gのp - トルエンスルホン酸一水和物及び0.050 g (0.00019 mole)の4 - アミノ - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イ

50

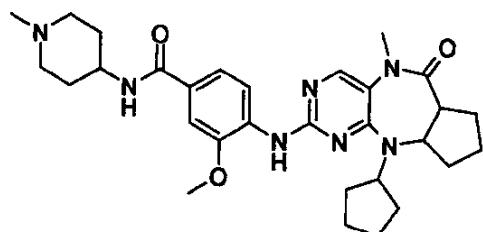
ル) - ベンザミドの混合物を、200 33分間、マイクロ波反応器において。残存物を、アセトニトリル - 水グラジエント (10 : 90 ~ 100 : 0) で溶出する C18逆相シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、0.023 gの (rac) - 3 - メトキシ - 4 - (8 - メチル - 9 - オキソ - 1, 3, 5, 8 - テトラアザ - トリシクロ [8.3.1.0.*2, 7*] テトラデカ - 2, 4, 6 - トリエン - 4 - イルアミノ) - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 67) を得た。

【実施例 70】

【0255】

(rac) - 4 - (4 - シクロペンチル - 9 - メチル - 10 - オキソ - 1, 2, 3, 3a, 4, 9, 10, 10a - オクタヒドロ - 4, 5, 7, 9 - テトラアザ - ベンゾ [f] アズレン - 6 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 68)

【化111】



10

20

ステップ a

9.56 g (0.045 mole)の(rac) - 2 - シクロペンチルアミノ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル及び200 mlの酢酸エチルの氷冷溶液に、9.5 g (0.0475 mole)の2, 4 - ジクロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン及び9.6 g (0.113 mole)の重炭酸ナトリウムを添加した。混合物を65 で一晩加熱し、その後冷却し、水で洗浄し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。混合した酢酸エチル層を水で、その後ブライインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。

室温で3時間攪拌した。その後層を分離し、水層を30mlのエーテルで2回抽出した。混合した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ヘキサン - 酢酸エチル (100 : 0 ~ 80 : 20) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、11.4 gの (rac) - 2 - [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロペンチル - アミノ] - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル (IV - 68) を得た。

【0256】

ステップ b

5.7 g (0.015 mole)の (rac) - 2 - [(2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロペンチル - アミノ] - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル (IV - 68)、約0.18 gの10%炭素上パラジウム触媒及び150 mlの酢酸エチルの混合物を、水素雰囲気下で反応完了まで攪拌した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮し、(rac) - 2 - [(5 - アミノ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロペンチル - アミノ] - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル (V - 68) 及び (rac) - 6 - クロロ - 4 - シクロペンチル - 2, 3, 3a, 4, 9, 10a - ヘキサヒドロ - 4, 5, 7, 9 - テトラアザ - ベンゾ [f] アズレン - 10 - オン (VI - 68) の混合物を得た。残存物をジクロロメタン中でスラリー状にし、固体 (0.68 g, VI-68)を吸引濾過により回収した。濾液を減圧下で濃縮し、ヘキサン - 酢酸エチル (100 : 0 ~ 60 : 40) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィで精製し、1.33 gの (rac) - 2 - [(5 - アミノ - 2 - クロロ -

30

40

50

ピリミジン - 4 - イル) - シクロペンチル - アミノ] - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル(V-68)及び2.16 gの(rac)-6-クロロ-4-シクロペンチル-2,3,3a,4,9,10a-ヘキサヒドロ-4,5,7,9-テトラアザ-ベンゾ[f]アズレン-10-オン(VI-68)を得た。

【0257】

ステップc

150 mLのエタノール、3.0 mLの酢酸及び前ステップで調製した2.85 g(0.0084 mole)の(rac)-2-[(5-アミノ-2-クロロ-ピリミジン-4-イル) - シクロペンチル - アミノ] - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル(V-68)の混合物を、別々の実験から得た物質と共に混合し、一晩還流しながら加熱し、その後減圧下で濃縮し、2.49 gの(rac)-6-クロロ-4-シクロペンチル-2,3,3a,4,9,10a-ヘキサヒドロ-4,5,7,9-テトラアザ-ベンゾ[f]アズレン-10-オン(VI-68)を得た。
10

【0258】

ステップd

0.68 g (0.0022 mole)の(rac)-6-クロロ-4-シクロペンチル-2,3,3a,4,9,10a-ヘキサヒドロ-4,5,7,9-テトラアザ-ベンゾ[f]アズレン-10-オン(VI-68)、20 mLのジエチルホルムアミド及び1.83 g (0.0056 mole)の炭酸セシウムの混合物に、1.254 g (0.0088 mole)のヨードメタンを添加した。混合物を20分間攪拌し、その後酢酸エチル及び水で希釈した。水層を酢酸エチルで2回抽出し、混合した酢酸エチル層を水で、その後ブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、0.580 gの(rac)-6-クロロ-4-シクロペンチル-9-メチル-2,3,3a,4,9,10a-ヘキサヒドロ-1H-4,5,7,9-テトラアザ-ベンゾ[f]アズレン-10-オン(VII-68)を得た。これをさらなる精製を行わずに次のステップで使用した。
20

【0259】

ステップe

0.580 g (0.0018 mole)の(rac)-6-クロロ-4-シクロペンチル-9-メチル-2,3,3a,4,9,10a-ヘキサヒドロ-1H-4,5,7,9-テトラアザ-ベンゾ[f]アズレン-10-オン(VII-68)、0.372 g (0.0022 mole)の4-アミノ-3-メトキシ安息香酸、36.97 mLのエタノール及び0.468 mLの塩酸の混合物を、一晩還流させながら加熱した。追加のエタノール及び塩酸を添加し、混合物を一晩還流させながら加熱した。その後混合物を冷却し、水酸化ナトリウム溶液の添加により固体を溶解させるために塩基性にし、酢酸エチルで分液漏斗に移した。水層を酢酸エチルで2回洗浄し、その後1 M塩酸の添加により酸性にした。酸性になった水層を酢酸エチルで2回抽出し、これらの抽出物を混合し、水で及びその後ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、0.277 gの(rac)-4-(4-シクロペンチル-9-メチル-10-オキソ-1,2,3,3a,4,9,10,10a-オクタヒドロ-4,5,7,9-テトラアザ-ベンゾ[f]アズレン-6-イルアミノ)-3-メトキシ-安息香酸を得た。これをさらなる精製を行わずに次のステップで使用した。
30

【0260】

ステップf

0.277 g (0.00061 mole)の(rac)-4-(4-シクロペンチル-9-メチル-10-オキソ-1,2,3,3a,4,9,10,10a-オクタヒドロ-4,5,7,9-テトラアザ-ベンゾ[f]アズレン-6-イルアミノ)-3-メトキシ-安息香酸、0.129 g (0.00092 mole)の1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリニアゾール、0.505 g (0.00092 mole)のベンゾトリニアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸、0.505 g (0.00092 mole)のエチルジイソプロピルアミン及び40 mLのジメチルホルムアミドの混合物に、0.150 g (0.00092 mole)の4-アミノ-1-メチルピペリジンを添加した。混合物を一晩室温で攪拌し、その後水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。混
40

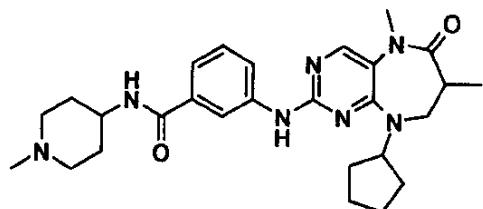
合した酢酸エチルを水で、その後ブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、アセトニトリル - 0.004 M 酢酸アンモニウム水溶液のグラジエントで溶出する、シリカゲルクロマトグラフィ (Waters X-trella カラム) で精製し、0.070 g の (rac) - 4 - (4 - シクロペンチル - 9 - メチル - 10 - オキソ - 1, 2, 3, 3a, 4, 9, 10, 10a - オクタヒドロ - 4, 5, 7, 9 - テトラアザ - ベンゾ [f] アズレン - 6 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 68) を白色固体として得た。

【実施例 7 1】

【0261】

(rac) - 3 - (9 - シクロペンチル - 5, 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ピリミド [4, 5 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 69)

【化112】



10

20

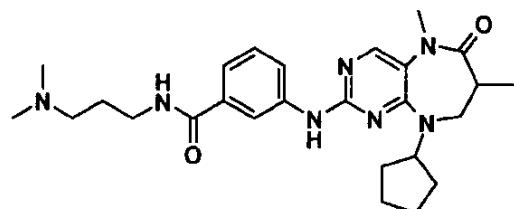
実施例 3 に記載の方法と同様の手法で、(rac) - 2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 5, 7 - ジメチル - 5, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4, 5 - b] [1, 4] ジアゼピン - 6 - オン (VII - 1) から調製した。

【実施例 7 2】

【0262】

(rac) - 3 - (9 - シクロペンチル - 5, 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ピリミド [4, 5 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - N - (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - ベンザミド (I - 70)

【化113】



30

40

実施例 3 に記載の方法と同様の手法で、(rac) - 2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 5, 7 - ジメチル - 5, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4, 5 - b] [1, 4] ジアゼピン - 6 - オン (VII - 1) から調製した。

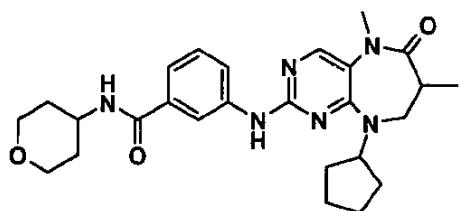
【実施例 7 3】

【0263】

(rac) - 3 - (9 - シクロペンチル - 5, 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ピリミド [4, 5 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - N - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 71)

50

【化114】



10

実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

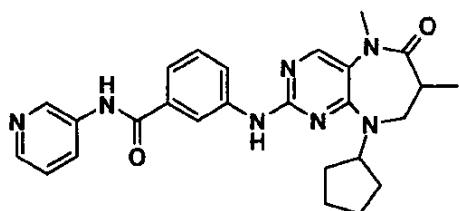
【実施例74】

【0264】

(rac)-3-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-ピリジン-3-イル-ベンザミド(I-72)

【化115】

20



30

実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

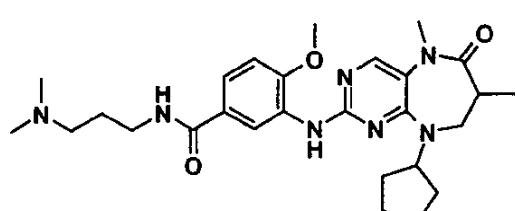
【実施例75】

【0265】

(rac)-3-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-4-メトキシ-ベンザミド(I-73)

【化116】

40



実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-

50

5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

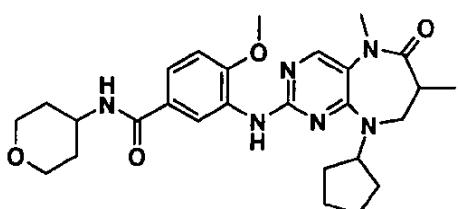
【実施例76】

【0266】

(rac)-3-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-N-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ベンザミド(I-74)

【化117】

10



実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

20

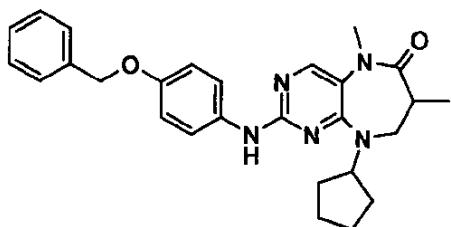
【実施例77】

【0267】

(rac)-2-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(I-75)

【化118】

30



実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

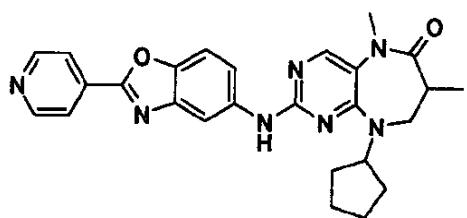
40

【実施例78】

【0268】

(rac)-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-2-(2-ピリジン-4-イル-ベンゾオキサゾール-5-イルアミノ)-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(I-76)

【化119】



10

実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

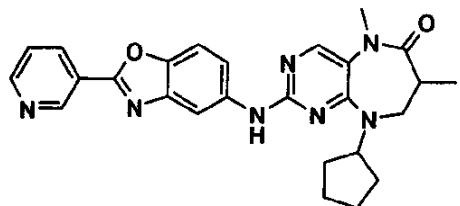
【実施例79】

【0269】

(rac)-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-2-(2-ピリジン-3-イル-ベンゾオキサゾール-5-イルアミノ)-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(I-77)

【化120】

20



30

実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

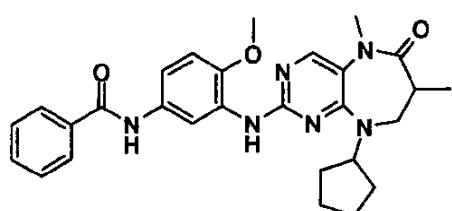
【実施例80】

【0270】

(rac)-N-[3-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-フェニル]-ベンザミド(I-78)

【化121】

40



50

実施例 3 に記載の方法と同様の手法で、(rac) - 2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 5 , 7 - ジメチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VII - 1) から調製した。

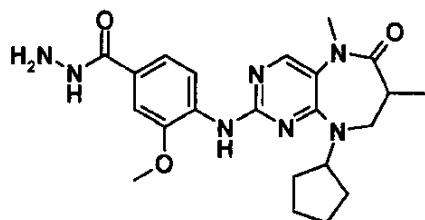
【実施例 8 1】

【0271】

(rac) - 4 - (9 - シクロペンチル - 5 , 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸ヒドラジド (I - 79)

【化122】

10



20

0.45 g (0.00106 mole) の (rac) - 4 - (9 - シクロペンチル - 5 , 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 1) 、 0.47 g (0.00124 mole) の 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸及び 8 ml の N , N - ジメチルホルムアミドの混合物に、 0.29 ml (0.00166 mole) のエチルジイソプロピルアミンを添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌し、その後 0.10 ml (0.0032 mole) の無水ヒドラジンを添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌し、その後酢酸エチル及び水に分配した。水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。混合した有機相を水及びブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン - メタノール (95 : 5) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、0.50 g の (rac) - 4 - (9 - シクロペンチル - 5 , 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸ヒドラジド (I - 79) を白色固体として得た。HRMS (ES+) m/z Calcd for C22H29N7O3 + H [(M+H)+]: 440.2405. Found: 440.2405.

【実施例 8 2】

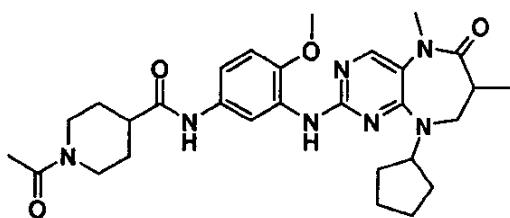
【0272】

(rac) - 1 - アセチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 [3 - (9 - シクロペンチル - 5 , 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 4 - メトキシ - フェニル] - アミド (I - 80)

30

40

【化123】



10

実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

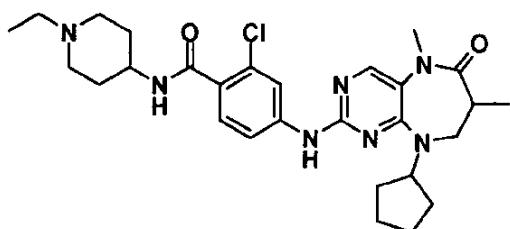
【実施例83】

【0273】

(rac)-2-クロロ-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(1-エチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-81)

【化124】

20



30

実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

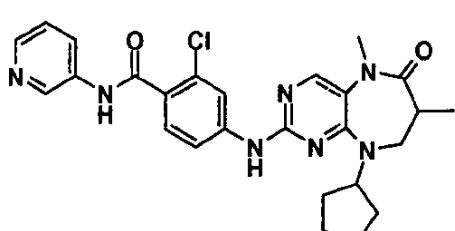
【実施例84】

【0274】

(rac)-2-クロロ-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-ピペリジン-3-イル-ベンザミド(I-82)

【化125】

40



実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-

50

5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

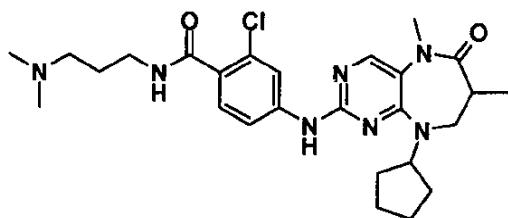
【実施例85】

【0275】

(rac)-2-クロロ-4-(9-シクロヘキシル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-ベンザミド(I-83)

【化126】

10



実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロヘキシル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

20

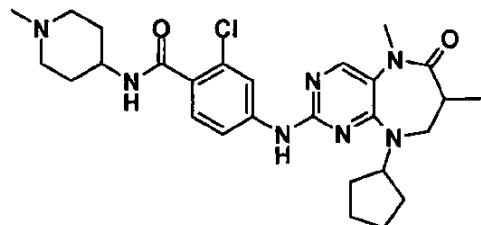
【実施例86】

【0276】

(rac)-2-クロロ-4-(9-シクロヘキシル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-84)

【化127】

30



実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロヘキシル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

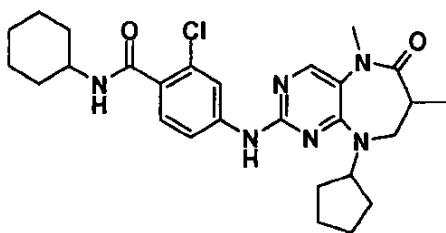
40

【実施例87】

【0277】

(rac)-2-クロロ-N-シクロヘキシル-4-(9-シクロヘキシル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-ベンザミド(I-85)

【化128】



10

実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

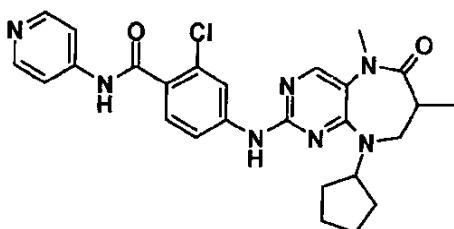
【実施例88】

【0278】

(rac)-2-クロロ-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-ピリジン-4-イル-ベンザミド(I-86)

【化129】

20



30

実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

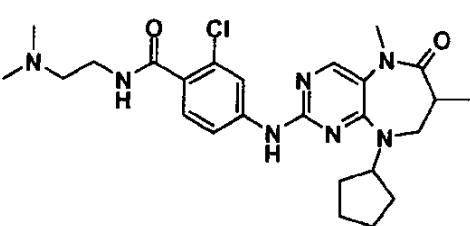
【実施例89】

【0279】

(rac)-2-クロロ-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-ベンザミド(I-87)

【化130】

40



実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-

50

5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

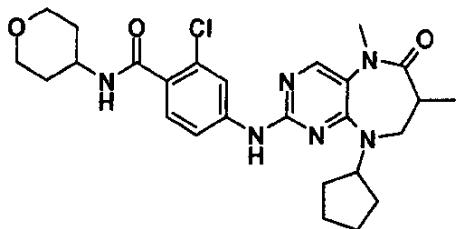
【実施例90】

【0280】

(rac)-2-クロロ-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ベンザミド(I-88)

【化131】

10



実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

20

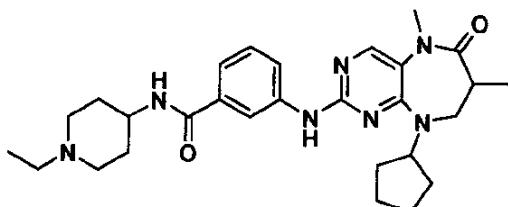
【実施例91】

【0281】

(rac)-3-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(1-エチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-89)

【化132】

30



実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

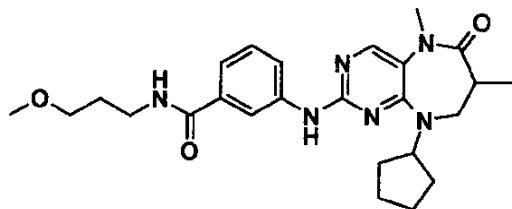
40

【実施例92】

【0282】

(rac)-3-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(3-メトキシ-プロピル)-ベンザミド(I-90)

【化133】



10

実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

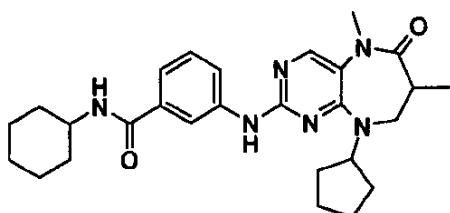
【実施例93】

【0283】

(rac)-N-シクロヘキシル-3-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-ベンザミド(I-91)

【化134】

20



30

実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

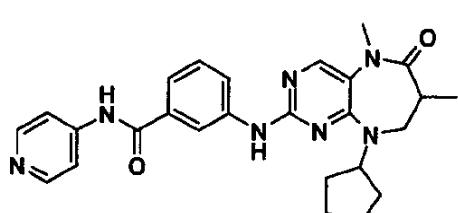
【実施例94】

【0284】

(rac)-3-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-ピリジン-4-イル-ベンザミド(I-92)

【化135】

40



実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-

50

5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

【実施例95】

【0285】

(rac)-3-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-ベンザミド(I-93)

【化136】

10



実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

20

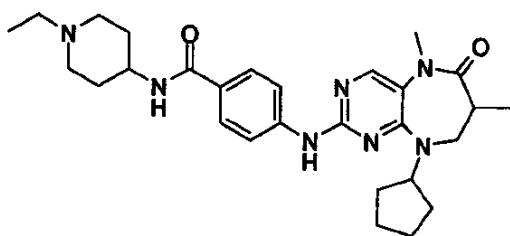
【実施例96】

【0286】

(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(1-エチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド(I-94)

【化137】

30



実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

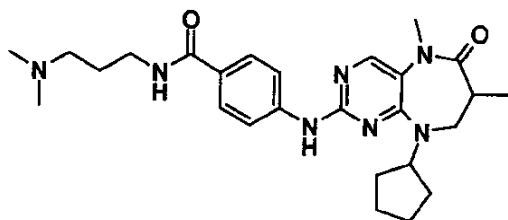
40

【実施例97】

【0287】

(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-ベンザミド(I-95)

【化138】



10

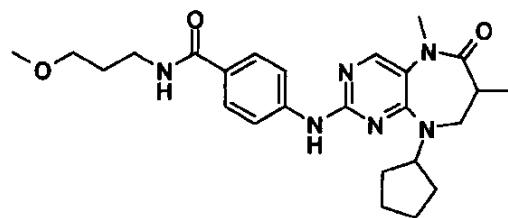
実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

【実施例98】

【0288】

(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(3-メトキシ-プロピル)-ベンザミド(I-96) 20

【化139】



30

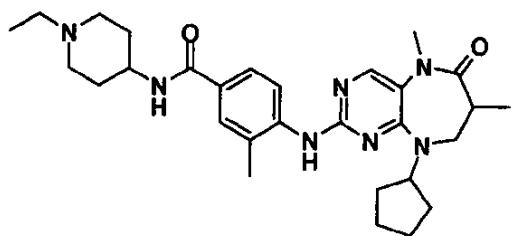
実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

【実施例99】

【0289】

(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(1-エチル-ピペリジン-4-イル)-3-メチル-ベンザミド(I-97) 40

【化140】



10

実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

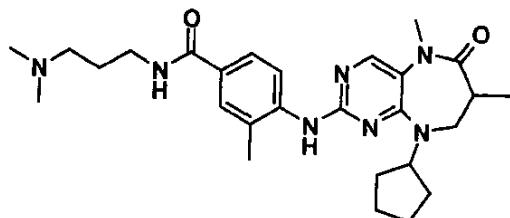
【実施例100】

【0290】

(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-メチル-ベンザミド(I-98)

【化141】

20



30

実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

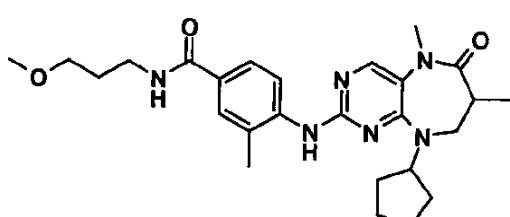
【実施例101】

【0291】

(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(3-メトキシ-プロピル)-3-メチル-ベンザミド(I-99)

【化142】

40



実施例3に記載の方法と同様の手法で、(rac)-2-クロロ-9-シクロペンチル-

50

5,7-ジメチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VII-1)から調製した。

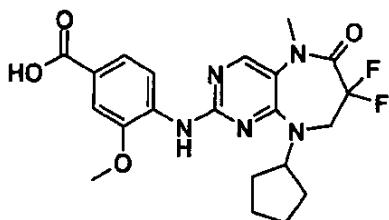
【実施例102】

【0292】

4-(9-シクロヘキサノン-7,7-ジフルオロ-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-安息香酸(I-100)

【化143】

10



ステップa

3ml中酢酸エチル3.6g(0.016mole)の3-シクロヘキサノンアミノ-2,2-ジフルオロ-プロパン酸エチルエステル溶液を、48.72g(0.58mole)の重炭酸ナトリウム及び300mLの酢酸エチル混合物を、3.2g(0.016mole)の2,4-ジクロロ-5-ニトロ-ピリミジン、5.47g(0.064mole)の重炭酸ナトリウム及び36mlの酢酸エチルの冷却した(0)混合物中に、5分間にわたって添加した。冷却バスを除去し、混合物を17時間室温で攪拌した。活性炭を添加し、短時間攪拌した後、混合物をセライトのパッドを通して濾過し、パッドを酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、6.29gの3-[2-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル]-シクロヘキサノンアミノ-2,2-ジフルオロ-プロパン酸エチルエステル(IV-100)を黄色濃縮オイルとして得た。これは一部位置異性体を含有するものである。この物質をさらなる精製を行うことなく、次のステップに直接使用した。

20

【0293】

ステップb

120ml酢酸中の6.16g(0.016mole)の3-[2-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル]-シクロヘキサノンアミノ-2,2-ジフルオロ-プロパン酸エチルエステル(IV-100)の溶液に、6.0g(0.11g-原子)の鉄粉を添加した。混合物を80度で2時間加熱し、その後温めながら濾過した。水及び酢酸エチルを濾液に添加し、混合物を10分間攪拌し、その後濾過した。層を分離した。有機層を水酸化アンモニウム及び水で連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。酢酸エチル及びヘキサンで残存物を再結晶化し、2.94gの2-クロロ-9-シクロヘキサノン-7,7-ジフルオロ-5-メチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VI-100)を白色固体として得た。

30

【0294】

ステップc

30mlジメチルホルムアミド中の、1.4g(0.0046mole)の2-クロロ-9-シクロヘキサノン-7,7-ジフルオロ-5-メチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン(VI-100)溶液に、2.27g(0.0069mole)の炭酸セシウム、その後0.87ml(0.014mole)のヨードメタンを添加した。1時間攪拌後、混合物を濾過し、その後減圧下で濃縮した。氷水を残存物に添加し、沈殿を得た。固体を濾過により回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、1.37gの2-クロロ-9-シクロヘキサノン-7,7-ジフルオロ-5-メチル-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,

40

50

5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VII - 100) を白色個体として得た。

【 0 2 9 5 】

ステップ d

76 ml のエタノール - 水 - 塩酸 (20 : 80 : 1) 中の、1.0 g (0.0032 mole) の 2 - クロロ - 9 - シクロペンチル - 7 , 7 - デフルオロ - 5 - メチル - 5 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - オン (VII - 100) 及び 0.63 g (0.038 mole) の 4 - アミノ - 3 - メトキシ - 安息香酸の混合物を、18時間還流させながら加熱し、その後冷却し、減圧下で一部濃縮した。得られた固体を濾過により回収し、水で洗浄し、乾燥して 0.92 g の粗い 4 - (9 - シクロペンチル - 7 , 7 - デフルオロ - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 100) を得た。これをさらなる精製をせずに次のステップで使用した。
10

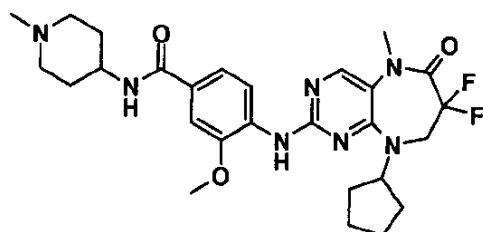
【 実施例 103 】

【 0 2 9 6 】

4 - (9 - シクロペンチル - 7 , 7 - デフルオロ - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 101)
)

【 化 144 】

20



30

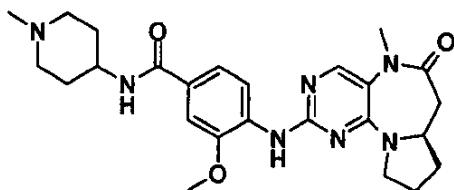
3.0 ml のジメチルホルムアミド中の、0.10 g (0.00022 mole) の 4 - (9 - シクロペンチル - 7 , 7 - デフルオロ - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (I - 100) 、0.16 ml (0.00090 mole) のエチルジイソプロピルアミン及び 0.028 g (0.00025 mole) の 4 - アミノ - 1 - メチル - ピペリジンの混合物に、0.11 g (0.00025 mole) の 1 - (ジ - 1 - ピロリジニルメチレン) - 1 H - ベンゾトリアゾリウム 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸を添加した。混合物を 1 時間室温で攪拌し、その後 10 ml の氷水で希釈した。得られた固体を濾過により回収し、飽和炭酸ナトリウム及び水で洗浄し、真空中で乾燥させた。ジクロロメタン - メタノール (100 : 0 ~ 90 : 10) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィにより精製で、0.057 g の 4 - (9 - シクロペンチル - 7 , 7 - デフルオロ - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 101) を得た。
40

【 実施例 104 】

【 0 2 9 7 】

(3R) - 3 - メトキシ - 4 - (6 - メチル - 5 - オキソ - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 1 H - 6 , 8 , 10 , 10 b - テトラアザ - ベンゾ [e] アズレン - 9 - イルアミノ) - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 102)

【化145】



10

ステップa

20 mlメタノール中の、2.0 g (0.012 mole)のD - ベータ - ホモプロリン塩酸塩に、1.8 ml(0.024 mole)の塩化チオニルを0でゆっくりと添加した。混合物を一晩攪拌し、その後減圧下で濃縮した。固体をエーテル中でスラリー状にし、濾過により回収し、2.2 g の(2R) - ピロリジン - 2 - イル - 酢酸メチルエステル塩酸塩を白色固体として得た。3 mlのクロロホルム中の、2.2 g(0.012 mole)の(2R) - ピロリジン - 2 - イル - 酢酸メチルエステル塩酸塩溶液を、2.34 g (0.012 mole)の2,4 - デクロロ - ニトロ - ピリミジン、5.1 g (0.060 mole)の重炭酸ナトリウム及び25 mlの酢酸エチルの冷却した(0)混合物に添加した。冷却バスを除去し、混合物を17時間室温で攪拌した。活性炭を添加し、短時間攪拌した後、混合物をセライトのパッドを通して濾過し、パッドを酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、ヘキサン - 酢酸エチル(100:0~70:30)で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィにより残存物を精製し、3.3 gの[(R) - 1 - (2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - ピロリジン - 2 - イル]酢酸メチルエステル(IV - 102)を黄色濃縮オイルとして得た。

20

【0298】

ステップb

150mLの酢酸エチル及び0.8 gの10%炭素上パラジウム触媒中の、3.3 g (0.011 mole)の[(R) - 1 - (2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - ピロリジン - 2 - イル]酢酸メチルエステル(IV - 102)混合物を、水素取り込みが完了するまで水素雰囲気下で攪拌した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、ジクロロエタンで濾過のパッドを洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、35.2 gの[(R) - 1 - (5 - アミノ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - ピロリジン - 2 - イル]酢酸メチルエステル(V - 102)を得た。これは少量の(R) - 9 - クロロ - 2,3,3a,4 - テトラヒドロ - 1H, 6H - 6,8,10,10b - テトラアザ - ベンゾ[e]アズレン - 5 - オンも含有する。この物質をさらなる精製を行わずに次のステップで直接使用した。

30

【0299】

ステップc

150mLのエタノール、2.5mLの酢酸及び前ステップで調製した35.2 gの(R) - 9 - クロロ - 2,3,3a,4 - テトラヒドロ - 1H, 6H - 6,8,10,10b - テトラアザ - ベンゾ[e]アズレン - 5 - オン(V - 102)の混合物を一晩還流させながら加熱し、その後減圧下で濃縮した。残存物をジクロロメタン中で溶解させ、10%重炭酸ナトリウム溶液及び水で連続的に洗浄し、無水硫酸ナトリウムを通して乾燥させた。混合物を濾過し、その後減圧下で濃縮し、ヘキサン - 酢酸エチル(40:60~0:100)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィによる残存物の精製から、0.45 gの(R) - 9 - クロロ - 2,3,3a,4 - テトラヒドロ - 1H, 6H - 6,8,10,10b - テトラアザ - ベンゾ[e]アズレン - 5 - オン(VI - 102)を固体として得た。

40

【0300】

ステップd

10mlのジメチルホルムアミド中の0.4 g (0.0017 mole)の(R) - 9 - クロロ - 2,3,3a,4 - テトラヒドロ - 1H, 6H - 6,8,10,10b - テトラアザ - ベンゾ[e]ア

50

ズレン - 5 - オン (VI - 102) 溶液に、1.1 g (0.0034 mole) の炭酸セシウムを、続いで 0.32 mL (0.0051 mole) のヨードメタンを添加した。一晩攪拌後、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残存物を酢酸エチルに溶解させ、水で 4 回、ブラインで 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ヘキサン - 酢酸エチル (40 : 60 ~ 0 : 100) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィによる残存物の精製から、0.35 g の (R) - 9 - クロロ - 6 - メチル - 2,3,3a,4 - テトラヒドロ - 1H,6H - 6,8,10,10b - テトラアザ - ベンゾ [e] アズレン - 5 - オン (VII - 102) を明黄色固体として得た。

【0301】

ステップ e

0.15 g (0.0006 mole) の (R) - 9 - クロロ - 6 - メチル - 2,3,3a,4 - テトラヒドロ - 1H,6H - 6,8,10,10b - テトラアザ - ベンゾ [e] アズレン - 5 - オン (VII - 102)、0.11 g (0.00066 mole) の 4 - アミノ - 3 - メトキシ安息香酸 (Aldrich) 及び 15 mL のエタノール - 水 - 塩酸 (20 : 80 : 1) の混合物を 160 °C で 40 分間、マイクロ波で加熱し、その後減圧下で濃縮した。残存物を凍結乾燥し、粗い 3 - メトキシ - 4 - (R) - 5 - オキソ - 2,3,3a,4 - テトラヒドロ - 1H,6H - 6,8,10,10b - テトラアザ - ベンゾ [e] アズレン - 9 - イルアミノ) - 安息香酸 (I - 102a) を明黄色固体として得た。これをさらなる精製を行わずに次のステップに使用した。

【0302】

ステップ f

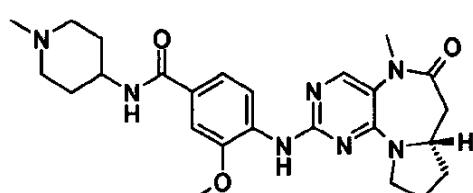
3.0 mL のジメチルホルムアミド中の、3 - メトキシ - 4 - (R) - 5 - オキソ - 2,3,3a,4 - テトラヒドロ - 1H,6H - 6,8,10,10b - テトラアザ - ベンゾ [e] アズレン - 9 - イルアミノ) - 安息香酸 (I - 102a)、0.32 mL (0.0018 mole) のエチルジイソプロピルアミン及び 0.082 g (0.00072 mole) の 4 - アミノ - 1 - メチル - ピペリジンの混合物に、0.31 g (0.00072 mole) の 1 - (ジ - 1 - ピロリジニルメチレン) - 1H - ベンゾトリアゾリウム 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸を添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌し、その後飽和炭酸ナトリウムで希釈した。混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。混合した有機層を無水硫酸ナトリウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、ジクロロメタン - メタノール (100 : 0 ~ 60 : 40) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、0.060 g の 3 - メトキシ - 4 - ((R) - 6 - メチル - 5 - オキソ - 2,3,3a,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1H - 6,8,10,10b - テトラアザ - ベンゾ [e] アズレン - 9 - イルアミノ) - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 102) を得た。

【実施例 105】

【0303】

(3S) - 3 - メトキシ - 4 - (6 - メチル - 5 - オキソ - 2,3,3a,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1H - 6,8,10,10b - テトラアザ - ベンゾ [e] アズレン - 9 - イルアミノ) - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド (I - 103)

【化 146】



実施例 104 に記載の方法に従い、L - ベータ - ホモプロリンから調製した。

【実施例 106】

【0304】

10

20

30

30

30

40

50

生化学的特性アッセイ

完全長活性G S T - P L K 1はS f 9虫細胞から精製し、完全長G S T - p 5 3はE . c o l iから精製する。抗 - ホスホp 5 3抗体はCell Signaling Technologyから入手する。ユーロピウム接合型抗 - ウサギ抗体はPerkinElmer Life and Analytical Sciencesから入手する。A P C - 接合型抗 - G S T抗体はProzymeから入手する。

【0305】

本発明の化合物をアッセイするため、D M S O中試験化合物(0.6 nM~4 mM)の2マイクロリットル、又はコントロールウェルとして単味D M S O、38マイクロリットルの20 mM H E P E S pH 7、50 mM N a C l、10 mM M g C l₂、0.5 mM T C E P。0.1 mM バナジン酸ナトリウム、0.1 mg/mL B S A、及び0.05 % Triton X-100(キナーゼアッセイバッファ)を添加する。¹⁰ 8マイクロリットルの化合物溶液を、384 - ウェル黒色マイクロタイタープレートに添加し、その後キナーゼアッセイバッファ中の6マイクロリットルのG S T - p 5 3(17 ug/mL)及びA T P(333 uM)を添加する。その後キナーゼバッファ中の6マイクロリットルのG S T - P L K 1(3 ug/mL)を添加し、溶液を37^oで35分間インキュベートする。6マイクロリットルの反応停止用43 mM E D T A含有溶液、及び20 mM H E P E S pH 7、50 mM N a C l、及び0.5 mg/mL B S A(抗体結合バッファ)中の1:600希釈抗 - ホスホ - p 5 3抗体を添加し、溶液を37^oで30分間インキュベートする。その後、抗体結合バッファ中、9 nM ユーロピウム接合型抗 - ウサギ抗体及び120 n M A P C - 接合型抗 - G S T抗体含有の6マイクロリットルの溶液を添加し混合物を室温で1.5時間インキュベートする。H T F Rシグナルを、PerkinElmer Life and Analytical Sciences製のEnvision readerで読む。I C 50範囲の略記号は、A < 500 nM、B 500~500 nM、C > 5000 M、N . D .未検出である。²⁰

【表1】

表1

実施例	cpd	MW	MH ⁺ /z	IC ₅₀ nM	名称
1	I-1	425.49	426	N. D.	(rac) - 4 - (9 - シクロペンチル - 5, 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4, 5 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸
2	I-2	521.67	522	A	(rac) - 4 - (9 - シクロペンチル - 5, 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4, 5 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンザミド

30

【表2】

4	I-2a	521.67	522	A	7R-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド	
4	I-2b	521.67	522	A	7S-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド	10
5	I-3	425.49	426	B	(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,8-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-安息香酸	
6	I-4	521.67	522	A	(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,8-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド	20
7	I-5	395.47	396	N.D.	(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-安息香酸	
8	I-6	491.64	492	A	(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド	
9	I-7	409.49	410	N.D.	(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メチル-安息香酸	30
10	I-8	505.67	506	A	(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メチル-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド	
11	I-9	597.77	598	A	(rac)-N-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-4-(9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-ベンザミド	40

【表3】

12	I-10	411.46	412	N.D.	4-(9-シクロペンチル-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-安息香酸	
13	I-11	507.64	508	A	4-(9-シクロペンチル-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド	10
14	I-12	439.52	440	N.D.	(rac)-4-(9-シクロペンチル-7-エチル-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-安息香酸	
15	I-13	535.70	536	A	(rac)-4-(9-シクロペンチル-7-エチル-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド	20
16	I-14	453.55	454	N.D.	(rac)-4-(9-シクロヘキシル-5,7-ジエチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-安息香酸	
17	I-15	549.72	550	B	(rac)-4-(9-シクロヘキシル-5,7-ジエチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド	
18	I-16	453.55	454	N.D.	(rac)-4-(9-シクロヘキシル-5-メチル-6-オキソ-7-プロピル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-安息香酸	30
19	I-17	549.72	550	B	(rac)-4-(9-シクロヘキシル-5-メチル-6-オキソ-7-プロピル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド	

【表4】

20	I-18	521.67	522	B	(rac) - 4 - (9-シクロヘキシル-7-メチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド [4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) - 3-メトキシ-N- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) -ベンザミド	
21	I-19	535.70	536	A	(rac) - 4 - (9-シクロヘキシル-5, 7-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド [4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) - 3-メトキシ-N- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) -ベンザミド	10
22	I-20	521.67	522	A	4 - (9-シクロヘキシル-5-メチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド [4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) - 3-メトキシ-N- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) -ベンザミド	
23	I-21	493.61	494	B	4 - (9-シクロヘキシル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド [4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) -N- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) -ベンザミド	20
24	I-22	529.65	530	B	4 - (9-ベンジル-5-メチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド [4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) - 3-メトキシ-N- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) -ベンザミド	
25	I-23	397.44	398	N.D.	4 - (9-シクロブチル-5-メチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド [4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) - 3-メトキシ-安息香酸	
26	I-24	493.61	494	A	4 - (9-シクロブチル-5-メチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド [4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) - 3-メトキシ-N- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) -ベンザミド	30
27	I-25	353.43	354	C	9-シクロブチル-2- (2-メトキシフェニルアミノ)-5-メチル-5, 7, 8, 9-テトラヒドロ-ピリミド [4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-6-オン	
28	I-26	483.58	484	C	(rac) - 9-シクロエヘキシル-5, 7-ジメチル-2- (2-ピリジン-4-イル-ベンゾオキサゾール-5-イルアミノ)-5, 7, 8, 9-テトラヒドロ-ピリミド [4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-6-オン	40

【表5】

29	I-27	523.68	524	B	(rac) -4-[5,7-ジメチル-9-(3-メチル-ブチル)-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ]-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド	
30	I-28	486.58	487	C	4-(9-シクロヘキシル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-フェニル-ベンザミド	10
31	I-29	507.64	508	B	4-(9-シクロヘキシル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド	
32	I-30	452.56	453	C	4-(9-シクロヘキシル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-ブロピル-ベンザミド	
33	I-31	480.57	481	C	9-シクロヘキシル-2-[2-メトキシ-4-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニルアミノ]-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン	20
34	I-32	478.60	479	C	9-シクロヘキシル-2-[2-メトキシ-4-(ピペリジン-1-カルボニル)-フェニルアミノ]-5,7,8,9-テトラヒドロ-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-6-オン	
35	I-33	494.60	495	C	4-(9-シクロヘキシル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ベンザミド	30
36	I-34	396.45	397	B	4-(9-シクロヘキシル-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-ベンザミド	
37	I-35	424.51	425	C	4-(9-シクロブチル-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N,N-ジメチル-ベンザミド	

【表6】

38	I-36	504.60	505	A	4-(9-シクロブチル-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-3-メトキシベンザミド	
39	I-37	473.54	474	A	4-(9-シクロブチル-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-ピリジン-4-イルベンザミド	10
40	I-38	439.52	440		4-(9-シクロペンチル-5,7,7-トリメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-安息香酸	
41	I-39	535.70	536	A	4-(9-シクロペンチル-5,7,7-トリメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド	
42	I-40	497.60	498	B	3-メトキシ-4-[9-(2-メトキシ-エチル)-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ]-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド	20
43	I-41	535.70	536	A	(rac)-4-(9-シクロペンチル-5,7,8-トリメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド	
44	I-42	543.67	544	B	(rac)-4-(9-ベンジル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド	30
45	I-43	481.60	482	A	4-(9-イソプロピル-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド	
46	I-44	495.63	496	A	4-(9-ブチル-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド	40

【表7】

47	I-45	537.67	538	A	(rac) - 4 - [5, 7-ジメチル-6-オキソ-9-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) - 3 - メトキシ-N- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) - ベンザミド
48	I-46	507.64	508	A	(rac) - 4 - (9-シクロプロピル-5, 7, 8-トリメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) - 3 - メトキシ-N- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) - ベンザミド
49	I-47	487.57	488	B	(rac) - N- [5- (9-シクロペンチル-5, 7-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) - 2 - ヒドロキシフェニル] - ニコチンアミド
50	I-48	487.57	488	B	(rac) - N- [5- (9-シクロペンチル-5, 7-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) - 2 - ヒドロキシフェニル] - イソニコチンアミド
51	I-49	551.69	552	B	(rac) - 4 - [9-シクロペンチル-7- (2-ヒドロキシエチル) - 5-メチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) - 3 - メトキシ-N- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) - ベンザミド
52	I-50	505.67	506	A	4 - (9-シクロペンチル-5, 7, 7-トリメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) - N- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) - ベンザミド
53	I-51	529.65	530	B	(rac) - 4 - (5, 7-ジメチル-6-オキソ-9-フェニル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) - 3 - メトキシ-N- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) - ベンザミド
54	I-52	507.64	508	A	(rac) - 4 - (9-シクロブチル-5, 7-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) - 3 - メトキシ-N- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) - ベンザミド

10

20

30

40

【表 8】

55	I-53	437.50	438	N.D.	4-[(9-シクロペンチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5-メチル-6-オキソスピロ [5H-ピリミド [4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-7, 1'-シクロプロパン] -2-イル) アミノ] -3-メトキシ安息香酸
56	I-54	533.68	534	A	4-[(9-シクロペンチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5-メチル-6-オキソスピロ [5H-ピリミド [4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-7, 1'-シクロプロパン] -2-イル) アミノ] -3-メトキシ-N-(1-メチル-4-ピペリジニル) ベンザミド
57	I-55	535.70	536	A	(rac)-4-(9-シクロペンチル-5, 7-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド [4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) -3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル) -ベンザミド
58	I-56	519.70	520	A	4-(9-シクロペンチル-5, 7, 7-トリメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド [4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) -3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル) -ベンザミド
59	I-57	521.67	522	A	(rac)-3-メトキシ-4-[5-メチル-9-(2-メチル-シクロペンチル)-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド [4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) -N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル) -ベンザミド
60	I-58	521.67	522	A	(rac)-3-メトキシ-4-[5-メチル-9-(3-メチル-シクロペンチル)-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド [4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) -N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル) -ベンザミド
61	I-59	535.70	536	A	(rac)-4-[9-(2, 2-ジメチル-シクロペンチル)-5-メチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド [4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ] -3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル) -ベンザミド
62	I-60	421.50	422	N.D.	4-[(9-シクロペンチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5-メチル-6-オキソスピロ [5H-ピリミド [4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-7, 1'-シクロプロパン] -2-イル) アミノ] -3-メチル安息香酸

10

20

30

40

【表9】

63	I-61	517.68	518	A	4- [(9-シクロペンチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5-メチル-6-オキソスピロ[5H-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-7, 1'-シクロプロパン]-2-イル)アミノ]-3-メチル-N-(1-メチル-4-ピペリジニル)ベンザミド
64	I-62	503.65	504	A	4- [(9-シクロペンチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5-メチル-6-オキソスピロ[5H-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-7, 1'-シクロプロパン]-2-イル)アミノ]-N-(1-メチル-4-ピペリジニル)ベンザミド
65	I-63	490.61	491	A	4- [(9-シクロペンチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5-メチル-6-オキソスピロ[5H-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-7, 1'-シクロプロパン]-2-イル)アミノ]-N-(テトラヒドロピラノ-4-イル)ベンザミド
66	I-64	541.72	542	B	4- (9-シクロペンチル-5, 7, 7-トリメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド
67	I-65	493.61	494	A	(rac)-4- (9-アリル-5, 7-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド
68	I-66	549.72	550	C	(rac)-4- [(9-シクロヘキシル-5, 7-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イル)-メチル-アミノ]-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド
69	I-67	479.59	480	C	(rac)-3-メトキシ-4- (8-メチル-9-オキソ-1, 3, 5, 8-テトラアザ-トリシクロ[8.3.1.0.*2, 7*]テトラデカ-2, 4, 6-トリエン-4-イルアミノ)-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド

10

20

30

【表10】

70	I-68	547.71	548	A	(rac) - 4 - (4-シクロペンチル-9-メチル-10-オキソ-1, 2, 3, 3a, 4, 9, 10, 10a-オクタヒドロ-4, 5, 7, 9-テトラアザ-ベンゾ[f]アズレン-6-イルアミノ) - 3 - メトキシ-N- (1-メチル-ビペリジン-4-イル) - ベンザミド
71	I-69	491.64	492	B	(rac) - 3 - (9-シクロペンチル-5, 7-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) - N- (1-メチル-ビペリジン-4-イル) - ベンザミド
72	I-70	479.63	480	B	(rac) - 3 - (9-シクロペンチル-5, 7-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) - N- (3-ジメチルアミノ-プロピル) - ベンザミド
73	I-71	478.60	479	B	(rac) - 3 - (9-シクロペンチル-5, 7-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) - N- (テトラヒドロ-ピラン-4-イル) - ベンザミド
74	I-72	471.57	472	A	(rac) - 3 - (9-シクロペンチル-5, 7-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) - N- ピリジン-3-イル-ベンザミド
75	I-73	509.67	510	A	(rac) - 3 - (9-シクロペンチル-5, 7-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) - N- (3-ジメチルアミノ-プロピル) - 4-メトキシ-ベンザミド
76	I-74	508.63	509	A	(rac) - 3 - (9-シクロペンチル-5, 7-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) - 4-メトキシ-N- (テトラヒドロ-ピラン-4-イル) - ベンザミド
77	I-75	457.58	458	C	(rac) - 2 - (4-ベンジルオキシフェニルアミノ) - 9-シクロペンチル-5, 7-ジメチル-5, 7, 8, 9-テトラヒドロ-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-6-オン

10

20

30

40

【表 1 1】

78	I-76	469.55	470	C	(rac) - 9-シクロペンチル-5, 7-ジメチル-2-(2-ピリジン-4-イル-ベンゾオキサゾール-5-イルアミノ)-5, 7, 8, 9-テトラヒドロ-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-6-オン	
79	I-77	469.55	470	C	(rac) - 9-シクロペンチル-5, 7-ジメチル-2-(2-ピリジン-3-イル-ベンゾオキサゾール-5-イルアミノ)-5, 7, 8, 9-テトラヒドロ-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-6-オン	10
80	I-78	500.61	501	B	(rac) - N-[3-(9-シクロペンチル-5, 7-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ)-4-メトキシフェニル]-ベンザミド	
81	I-79	439.52	440	A	(rac) - 4-(9-シクロペンチル-5, 7-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-安息香酸ヒドラジド	
82	I-80	549.68	550	B	(rac) - 1-アセチル-ピペリジン-4-カルボン酸[3-(9-シクロペンチル-5, 7-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ)-4-メトキシフェニル]-アミド	20
83	I-81	540.11	540	B	(rac) - 2-クロロ-4-(9-シクロペンチル-5, 7-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(1-エチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド	
84	I-82	506.01	506	C	(rac) - 2-クロロ-4-(9-シクロペンチル-5, 7-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-ピリジン-3-イル-ベンザミド	30
85	I-83	514.08	514	B	(rac) - 2-クロロ-4-(9-シクロペンチル-5, 7-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-ベンザミド	

【表 1 2】

86	I-84	526.09	526	A	(rac) - 2-クロロ-4- (9-シクロペンチル-5, 7-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド [4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) -N- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) -ベンザミド
87	I-85	511.07	511	C	(rac) - 2-クロロ-N-シクロヘキシル-4- (9-シクロペンチル-5, 7-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド [4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) -ベンザミド
88	I-86	506.01	506	C	(rac) - 2-クロロ-4- (9-シクロペンチル-5, 7-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド [4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) -N-ピペリジン-4-イル-ベンザミド
89	I-87	500.05	500	B	(rac) - 2-クロロ-4- (9-シクロペンチル-5, 7-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド [4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) -N- (2-ジメチルアミノ-エチル) -ベンザミド
90	I-88	513.04	513	B	(rac) - 2-クロロ-4- (9-シクロペンチル-5, 7-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド [4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) -N- (テトラヒドロ-ピラン-4-イル) -ベンザミド
91	I-89	505.67	506	B	(rac) - 3- (9-シクロペンチル-5, 7-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド [4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) -N- (1-エチル-ピペリジン-4-イル) -ベンザミド
92	I-90	466.59	467	B	(rac) - 3- (9-シクロペンチル-5, 7-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド [4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) -N- (3-メトキシ-プロピル) -ベンザミド
93	I-91	476.63	477	C	(rac) - N-シクロヘキシル-3- (9-シクロペンチル-5, 7-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド [4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) -ベンザミド
94	I-92	471.57	472	C	(rac) - 3- (9-シクロペンチル-5, 7-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド [4, 5-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イルアミノ) -N-ピペリジン-4-イル-ベンザミド

10

20

30

40

【表 1 3】

95	I-93	465.60	466	B	(rac) -3- (9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-ベンザミド
96	I-94	505.67	506	N.D.	(rac) -4- (9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(1-エチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド
97	I-95	479.63	480	N.D.	(rac) -4- (9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-ベンザミド
98	I-96	466.59	467	N.D.	(rac) -4- (9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(3-メトキシ-プロピル)-ベンザミド
99	I-97	519.70	520	N.D.	(rac) -4- (9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(1-エチル-ピペリジン-4-イル)-3-メチル-ベンザミド
100	I-98	493.66	494	N.D.	(rac) -4- (9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-メチル-ベンザミド
101	I-99	480.62	481	N.D.	(rac) -4- (9-シクロペンチル-5,7-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-(3-メトキシ-プロピル)-3-メチル-ベンザミド
102	I-100	447.45	448	N.D.	4-(9-シクロペンチル-7,7-ジフルオロー-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-安息香酸

10

20

30

40

【表 1 4】

103	I-101	543.62	544	A	4-(9-シクロヘンチル-7,7-ジフルオロー-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド
104	I-102	479.59	480	A	(3R)-3-メトキシ-4-(6-メチル-5-オキソ-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-6,8,10,10b-テトラアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ)-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド
105	I-103	479.59	480	N.D.	(3S)-3-メトキシ-4-(6-メチル-5-オキソ-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-6,8,10,10b-テトラアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ)-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンザミド

フロントページの続き

(72)発明者 チュー , シン - ジエ

アメリカ合衆国 , ニュージャージー 07039 , リビングストン , ライカー ヒル ロード 2
1

(72)発明者 レ , カン

アメリカ合衆国 , ニュージャージー 08812 , グリーン ブラック , トールウッド レーン
802

(72)発明者 ルク , キン - チュン トーマス

アメリカ合衆国 , ニュージャージー 07006 , ノース コールドウェル , エバーグリーン ド
ライブ 66

(72)発明者 ウォブクリッチ , ピーター マイケル

アメリカ合衆国 , ニュージャージー 07110 , ナットレー , ローダ アベニュ 124

審査官 大野 晃

(56)参考文献 国際公開第2001/019828 (WO , A1)

国際公開第2003/020722 (WO , A1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07D 487/04

A61K 31/551

A61P 35/00

A61P 43/00

C07C 229/20

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)