

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-543765

(P2008-543765A)

(43) 公表日 平成20年12月4日 (2008.12.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 5 2	4 C O 5 O
A 6 1 K 31/5513 (2006.01)	C O 7 D 487/04 C S P	4 C O 8 6
A 6 1 P 15/18 (2006.01)	A 6 1 K 31/5513	
	A 6 1 P 15/18	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 135 頁)

(21) 出願番号	特願2008-515924 (P2008-515924)	(71) 出願人	591011502
(86) (22) 出願日	平成18年6月8日 (2006.6.8)		ワイス
(85) 翻訳文提出日	平成20年2月6日 (2008.2.6)		W y e t h
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/022326		アメリカ合衆国 O 7 9 4 O - O 8 7 4 ニュ
(87) 国際公開番号	W02006/135687		ージャージー州 マディソン、ファイブ・
(87) 国際公開日	平成18年12月21日 (2006.12.21)		ジラルダ・ファームズ
(31) 優先権主張番号	60/688, 988	(74) 代理人	100092783
(32) 優先日	平成17年6月9日 (2005.6.9)		弁理士 小林 浩
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100095360
			弁理士 片山 英二
		(74) 代理人	100120134
			弁理士 大森 規雄
		(74) 代理人	100104282
			弁理士 鈴木 康仁

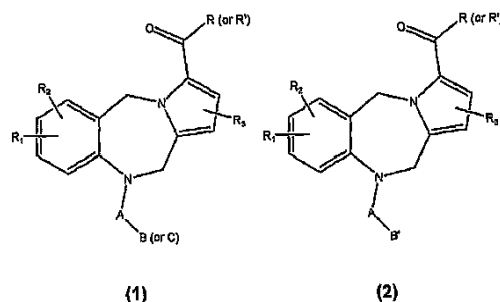
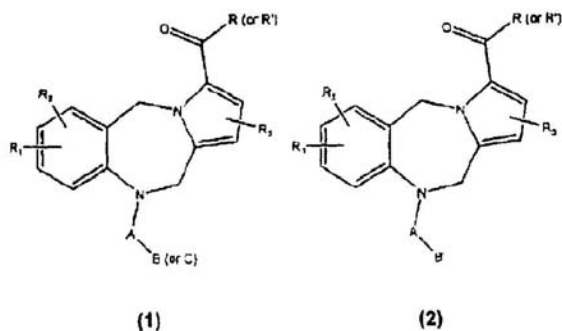
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 卵胞刺激ホルモンレセプターアンタゴニストとしてのピロロベンゾジアゼピンピリジンカルボキサミドおよび誘導体

(57) 【要約】

本発明は、卵胞刺激ホルモンレセプターアンタゴニストとして作用する、式 (1) に示される化合物から選択されるピロロベンゾジアゼピンピリジンカルボキサミドを提供する。本発明はまた、医薬組成物並びに式 (1) および式 (2) の化合物を利用する治療方法も提供する。

【化 8 5】

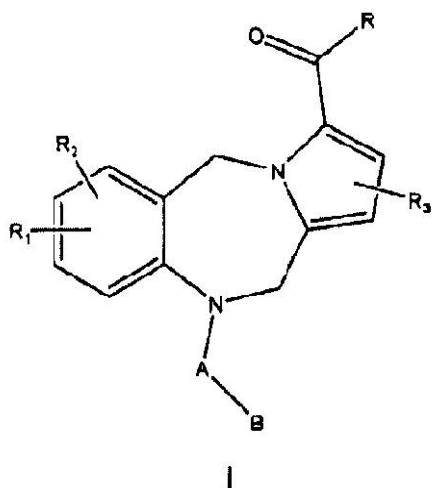


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式Iを有する化合物であって：

【化 1】



10

ここで、

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、水素、 (C_1-C_6) アルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 OCF_3 、カルボキシ、 $-CONH[(C_1-C_6)$ アルキル]、または $-CON[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2$ 、アミノ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、 $-NHCO[(C_1-C_6)$ アルキル]から選択され；

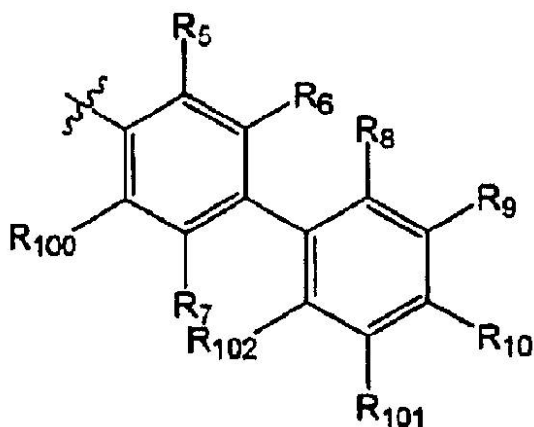
20

R_3 は、水素、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、 $C(=O)-(C_1-C_6)$ アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され；

Aは $C=O$ 、 CH_2 および SO_2 からなる群から選択され、

Bは以下であって：

【化 2】

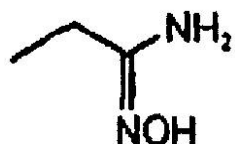


30

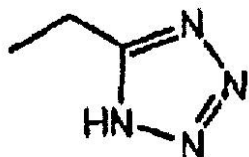
ここで、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{100} 、 R_{101} および R_{102} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルコキシ、トリハロメチル、ハロゲン、 $-C(=O)$ アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルオキシアルキル、 $-CH(OH)$ アルキル、 $-CH(アルコキシ)$ アルキル、ホルミル、ニトロ、チオアルキル、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2NHR_{11}$ 、 $-SO_2N(R_{11})_2$ 、 $-(CH_2)_pCN$ 、 $-(CH_2)_pCOOR_{12}$ 、 $-(CH_2)_pNR_{13}R_{14}$ 、 $-(CH_2)_pCONR_{13}R_{14}$ 、 $-CH=NOH$ 、 $-CH=NO-$ アルキル、

40

【化 3】



【化 4】



10

およびアルキルで任意に置換された-C(O)アリールからなる群から選択され；

R_{11} および R_{12} は、それぞれ独立して水素またはアルキルであり；

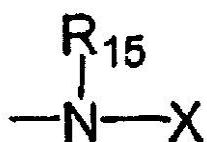
R_{13} および R_{14} は、それぞれ独立して水素またはアルキルであるか；あるいは、窒素に結合されて、窒素と共に、1つ以上の追加的なO、SまたはN原子を任意に含有する4～6員環の飽和環を形成することができ；

Pは0または1であり；

Rは、

20

【化 5】

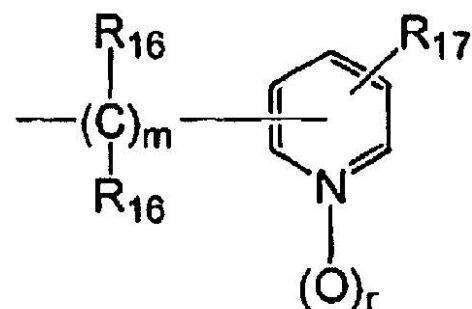


からなる基であり、ここで、

R_{15} は水素またはアルキルであり；

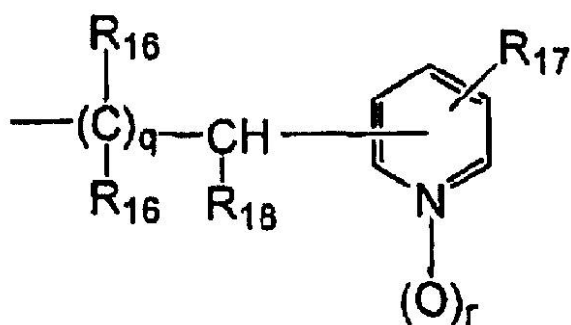
Xは、

【化 6】



30

【化 7】



40

50

からなる群から独立して選択され；ここで、

各存在における R_{16} は、それぞれ独立して水素またはアルキルから選択され；

R_{17} は、水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリーロキシまたはヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基であり；

R_{18} は、1個の窒素原子を含有する5または6員環の飽和複素環であり；

m は1～4の整数であり；

q は1～2の整数であり；および

r は0または1であり；

ここで仮に、

A が $C=O$ であり、 m が1または2であり、 r が0であり、 R_7 がメチルまたはメトキシであり、
そして R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{17} 、 R_{100} および R_{101} が水素である場合は、 R_{102} はメチルでもメトキシでもなく；

A が $C=O$ であり、 m が2であり、 r が0であり、 R_6 がメトキシであり、そして R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{17} 、 R_{100} 、 R_{101} および R_{102} が水素である場合は、 R_8 はメトキシではなく；

A が $C=O$ であり、 m が1または2であり、 r が0であり、 R_6 がメチルまたはメトキシであり、
そして R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_{10} 、 R_{17} 、 R_{100} 、 R_{101} および R_{102} が水素である場合は、 R_9 はメトキシではなく；

A が $C=O$ であり、 m が2であり、 r が0であり、 R_6 が塩素であり、 R_{100} がメトキシである場合は、 R_{101} がメトキシではなく、ここで、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{17} および R_{102} は水素であるか、または、 R_{102} がメチルではなく、ここで、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{17} および R_{101} は水素であり；

A が $C=O$ であり、 m が1または2であり、 r が0または1であり、 R_7 がメチルであり、そして R_5 、 R_6 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{17} 、 R_{100} 、 R_{101} および R_{102} が水素である場合は、 R_8 はトリフルオロメチルではなく；

A が $C=O$ であり、 m が1であり、 r が0であり、 R_7 がメトキシであり、そして R_5 、 R_6 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{17} 、 R_{100} および R_{102} が水素である場合は、 R_8 が塩素ではなく、ここで R_{101} は水素であるか、または、 R_{101} がメトキシではなく、ここで、 R_8 は水素であり；

A が $C=O$ であり、 m が1であり、 r が0であり、 R_5 がメトキシであり、 R_7 が塩素であり、そして R_6 、 R_{10} 、 R_{17} 、 R_{100} 、 R_{101} および R_{102} が水素である場合は、 R_8 がトリフルオロメチルでも、塩素でも、メチルでもなく、ここで、 R_9 は水素であるか、または、 R_9 がメトキシではなく、ここで、 R_8 は水素であり；

A が $C=O$ であり、 m が2であり、 r が0であり、 R_7 がメチルであり、そして R_5 、 R_6 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{17} 、 R_{100} 、 R_{101} および R_{102} が水素である場合は、 R_8 はメトキシではなく；

A が $C=O$ であり、 m が1または2であり、 r が0または1であり、 R_6 が塩素であり、 R_{100} がメトキシであり、そして R_5 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} および R_{17} が水素である場合は、 R_8 がエトキシではなく、ここで、 R_{101} および R_{102} は水素であるか、または、 R_{101} はメチルではなく、ここで、 R_8 および R_{102} は水素であるか、または、 R_{102} がフッ素でも、トリフルオロメチルでも、メチルでもなく、ここで、 R_8 および R_{101} は水素であり；

A が $C=O$ であり、 m が1または2であり、 r が0であり、 R_7 がメチルであり、そして R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{17} 、 R_{100} および R_{102} が水素である場合は、 R_{101} はメトキシではなく；

A が $C=O$ であり、 m が1であり、 r が0または1であり、 R_6 がメトキシであり、 R_{102} がトリフルオロメチルであり、そして R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{17} および R_{101} が水素である場合は、 R_{100} は水素でもメトキシでもなく；

A が $C=O$ であり、 m が1または2であり、 r が0であり、 R_8 がメチルであり、そして R_5 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{17} 、 R_{100} 、 R_{101} および R_{102} が水素である場合は、 R_6 は水素でもメチルでもなく；そして、

A が $C=O$ であり、 m が1または2であり、 r が0であり、そして R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{17} 、 R_{100} 、 R_{101} および R_{102} が水素である場合は、 R_8 はメトキシではない、前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

10

20

30

40

50

R_1 、 R_2 および R_3 がそれぞれ水素であり、 R_{15} が水素またはメチルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

各 R_{16} が水素であり、 m が1であり、 r が0であり、少なくとも1つの R_{17} が水素ではない、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

R_{16} が水素であり、 m が1であり、 r が0であり、 R_{17} のいずれもが水素ではない、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項5】

各 R_{16} および R_{17} が水素であり、 q が1であり、 r が0であり、 R_{18} が5員環の飽和シクロアルキルアミンである、請求項1または2に記載の化合物。

10

【請求項6】

Aが SO_2 である、請求項1～10のいずれかに記載の化合物。

【請求項7】

R_{16} および R_{17} が水素であり、 m が1であり、 r が0であり、 R_6 がメチルである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項8】

R_{16} および R_{17} が水素であり、 m が1であり、 r が0であり、 R_7 がメチルまたはメトキシである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項9】

R_{16} および R_{17} が水素であり、 m が1であり、 r が0であり、 R_8 がメチル、塩素、ヒドロキシ、メトキシ、 $-COCH_3$ 、 $-CHO$ 、 $-CH(OH)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CO$ (フェニル)、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2COOCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-COCH(CH_3)_2$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-COOC(CH_3)_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CONHCH_3$ 、 $-CH_2CON(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CONH(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2CON(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH(CH_3)_2$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2C(NH_2)=NOH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、および1つ以上のO、SまたはN原子を任意に含有する4～6員環の飽和環からなる群から選択される、請求項1または2に記載の化合物。

20

【請求項10】

R_8 が $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2COOCH_3$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2CONH_2$ および $-CH_2C(NH_2)=NOH$ からなる群から選択される、請求項8に記載の化合物。

30

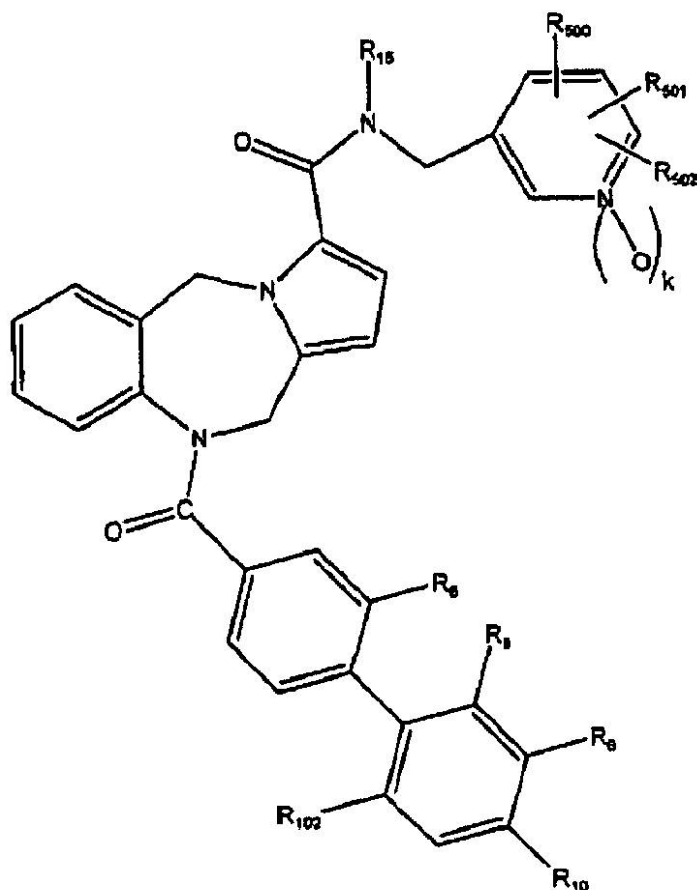
【請求項11】

R_{16} および R_{17} が水素であり、 m が1であり、 r が1であり、 R_7 がメチルであり、 R_8 がメチルである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項12】

以下の式I-2を有する化合物であって：

【化 8】

**1-2**

ここで、 R_6' は、Hまたは (C_{1-3}) アルキルであり；

R_8' は、H、 (C_{1-3}) アルコキシ、ハロゲン、 (C_{1-3}) アルキル、 (C_{1-5}) ヒドロキシアルキル、 $-C(O)R_{600}$ 、CN、 (C_{1-3}) アルコキシアルキル、 $CH_2C(O)R_{601}$ 、 CH_2CN 、 $HC=NOH$ 、OH、 $S((C_{1-3})$ アルキル)、 $SO_2((C_{1-3})$ アルキル)、 $CH_2N(R_{602})(R_{603})$ 、 $CH_2C(NH_2)=NOH$ および SO_2NH_2 からなる群から選択され；

R_9' は、H、ハロゲンまたは (C_{1-3}) アルキルであり；

R_{10}' は、H、ハロゲン、 (C_{1-3}) アルキル、または $C(O)(C_{1-3})$ アルキルであり；

R_{102}' は、Hまたは (C_{1-3}) アルキルであり；

R_{15} は、水素またはアルキルであり；

R_{500} は、H、OH、ハロゲン、 (C_{1-3}) アルキル、またはO-フェニルであり；

R_{501} および R_{502} は、それぞれ独立してHまたはOHであり；そして、

k は0または1であり；

ここで、

R_{600} は、H、OH、 (C_{1-3}) アルキル、フェニル、 (C_{1-6}) アルコキシまたは $NR_{602}R_{603}$ であり；

R_{601} は、OH、 (C_{1-3}) アルコキシまたは $NR_{602}R_{603}$ であり；そして、

R_{602} および R_{603} は、それぞれ独立してHまたは (C_{1-3}) アルキルであるか、または、

R_{602} および R_{603} は、最大で3個の追加的なNまたはO原子を有する5~6員環の複素環を共に形成し；

ここで仮に、

R_6' がメチルの場合は、 R_8' はメトキシではなく；

R_6' がメチルであり、 R_8' および R_{102}' のうちの一方がメチルである場合は、

(a) R_8' および R_{102}' のうちのもう一方はHではない、または

10

20

40

50

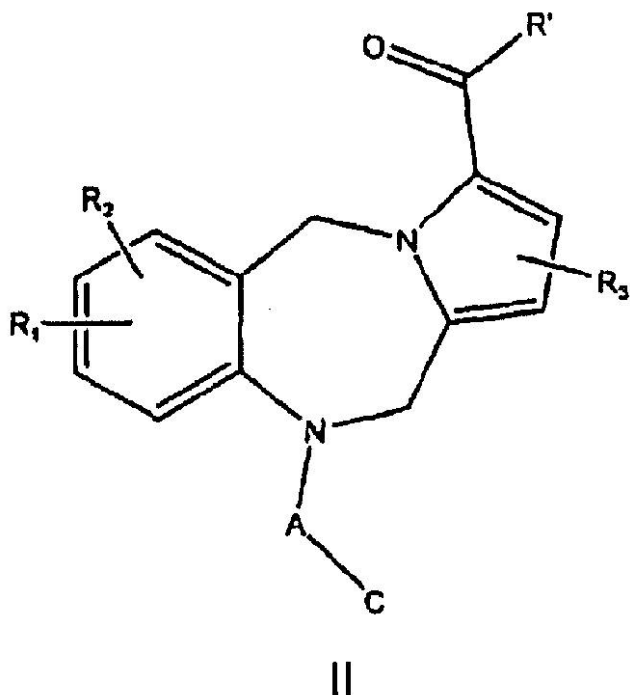
(b) K=1、のいずれかであり；そして、

R_6' 、 R_9' 、 R_{10}' 、 R_{102}' 、 R_{500} 、 R_{501} および R_{502} がすべてHである場合は、 R_8 はメチルでもメトキシでもない、前記化合物。

【請求項 13】

以下の式IIの構造を有する化合物であって：

【化 9】



10

20

ここで、

R_1 および R_2 は、独立して、水素、 (C_1-C_6) アルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 OCF_3 、カルボキシ、 $-CONH[(C_1-C_6)$ アルキル]、または $-CON[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2$ 、アミノ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、 $-NHCO[(C_1-C_6)$ アルキル]から選択され；

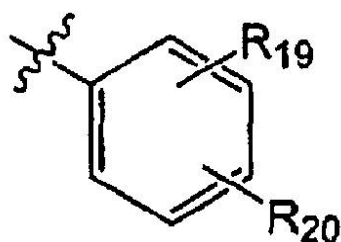
30

R_3 は、水素、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、 $C(O)-(C_1-C_6)$ アルキル、およびハロゲンからなる群から選択される置換基であり；

Aは $C=O$ 、 CH_2 および SO_2 からなる群から選択され；

Cは、

【化 10】



40

、 $-Y$ および Z からなる群から選択され、

ここで、

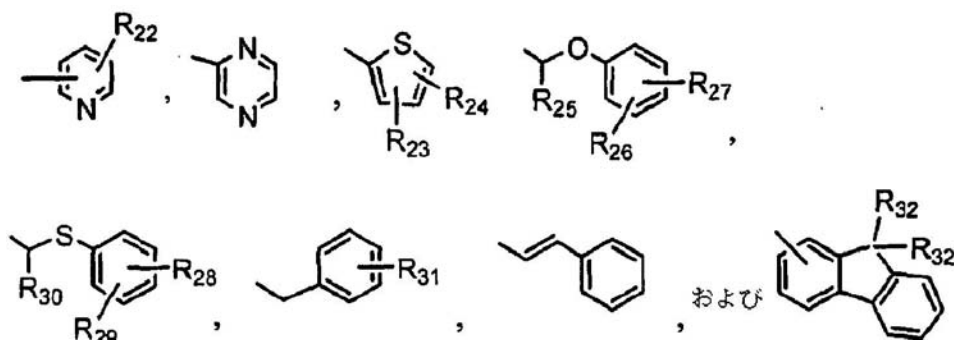
R_{19} および R_{20} は、独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-COOR_{21}$ 、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アリールオキシ、アロイル、ナフチルおよび $-CH_2NHC(O)O-$ アルキルからなる群から選択されるか、または、 R_{19} および R_{20} は、フェニル部分に結合されて、フェニル部分と共に式 $-O(-CH_2)_n-$ （ここで、 n は1または2）の構造を形成することができ；

50

R_{21} は水素またはアルキルであり；

Yは、アルキル、シクロアルキル、ナフチル、

【化 1 1】



10

からなる群から選択され；

ここで、

R_{22} は、水素、アルキル、ハロゲン、アラルキルオキシ、アルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、N-アルキルピペラジノ、(ピリジノアルキル)アミノ、(N-アルキル)アラルキルアミノ、およびアラルキルアミノからなる群から選択され、ここで、アリアルはアルコキシで任意に置換され；

R_{23} および R_{24} は、それぞれ独立して水素またはハロゲンであり；

R_{25} および R_{30} は、それぞれ独立して水素またはアルキルであり；

20

R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} および R_{29} は、独立して、水素、アルキルおよびハロゲンからなる群から選択され；

R_{31} は、水素、アルキル、ハロゲンまたはアリアルであり；そして、

R_{32} は、それぞれ独立して、HまたはOHであるか、あるいは炭素に結合されて炭素と共に-C=Oを形成し；

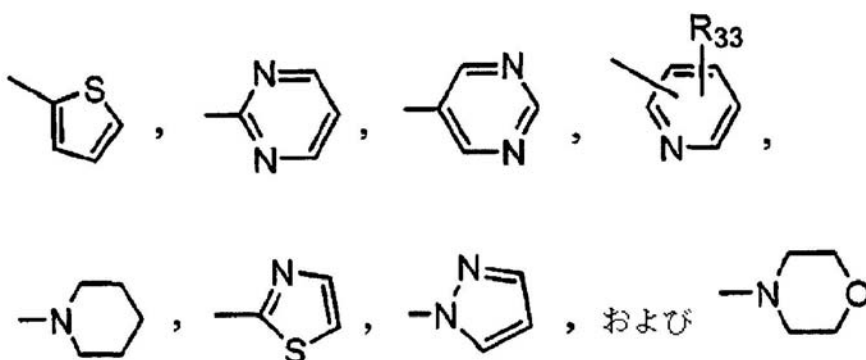
Zは部分D-Eからなり、ここで、

Dは、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、 $-SO_2NH_2$ 、およびトリフルオロメチルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって任意に置換されるアリアルであり；そして、

Eは、

30

【化 1 2】



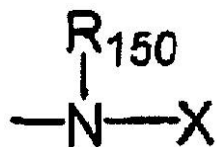
40

からなる群から選択され；

ここで、 R_{33} は水素またはアルキルであり；そして、

R' は、

【化 1 3】



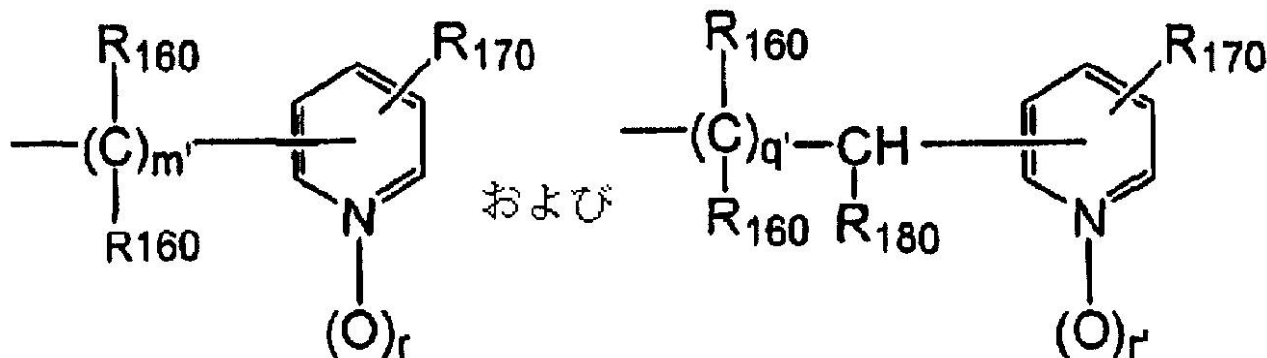
50

からなる基であり、ここで、

R_{150} は、水素またはアルキルであり；

Xは、独立して、

【化14】



10

からなる群から選択され；

ここで、

R_{160} は、水素またはアルキルであり；

R_{170} は、水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリールオキシおよびヒドロキシアルキルからなる群から選択される1~3個の置換基であり；

R_{180} は、5または6員環の飽和シクロアルキルアミンであり；

m' は、1~4の整数であり；

q' は、1~2の整数であり；

r' は、0または1である、前記化合物、

またはその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項14】

R_{19} および R_{20} が、それぞれ独立して水素、アルキルおよびハロゲンからなる群から選択される、請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

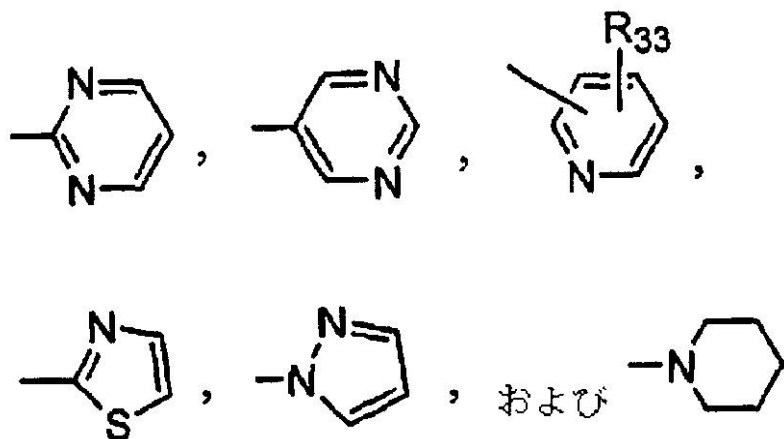
R_{19} および R_{20} が、それぞれ独立して水素、メチル、メトキシ、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、アロイル、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-(CH_2)_2CH_3$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CN$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(O)=O$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2NHCOC(CH_3)_3$ 、および-O-フェニルからなる群から選択される、請求項13に記載の化合物。

30

【請求項16】

Dが、置換されていないアリールであり、Eが、

【化15】



40

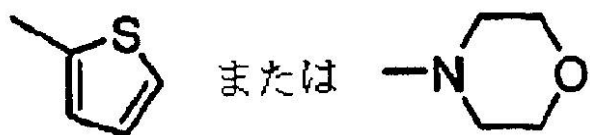
からなる群から選択される、請求項13に記載の化合物。

【請求項17】

Dが、メチルまたは $-S(O)_2NH_2$ によって置換されたアリールであり、Eが、

50

【化 1 6】



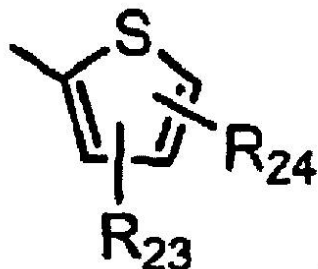
である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

Yが、

【化 1 7】

10



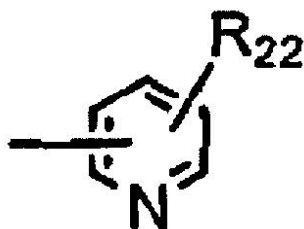
である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

20

Yが、

【化 1 8】



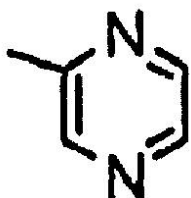
である、請求項 1 3 に記載の化合物。

30

【請求項 2 0】

Yが、

【化 1 9】



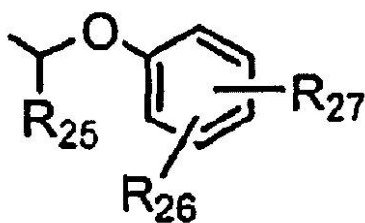
である、請求項 1 3 に記載の化合物。

40

【請求項 2 1】

Yが、

【化 2 0】



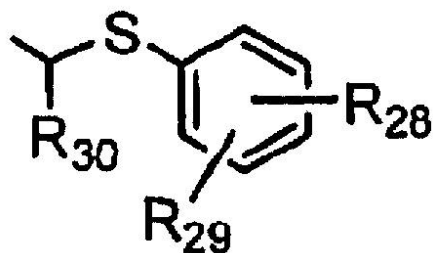
50

である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

Yが、

【化 2 1】



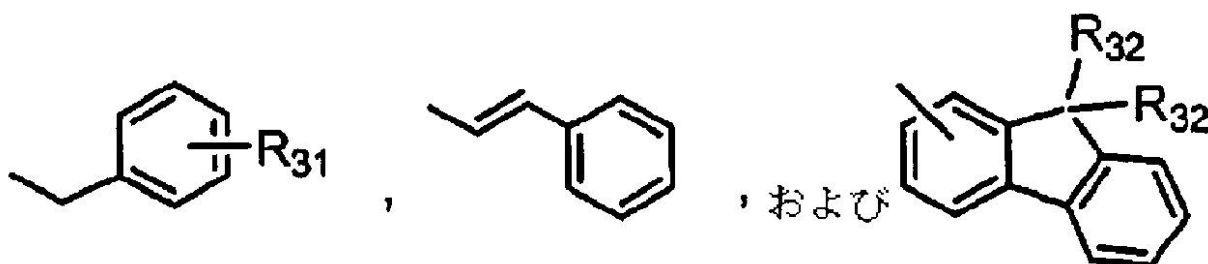
10

である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

Yが、

【化 2 2】



20

からなる群から選択され、ここで、 R_{31} は塩素またはフェニルであり、 R_{32} はそれぞれ独立してHである、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

Yが3,3-ジメチルブタン、シクロヘキシル、イソブタン、1-ナフチルまたは2-ナフチルからなる群から選択される、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

以下のいずれかである請求項 1 に記載の化合物：

30

(a) 10-{{2'-(1-ヒドロキシエチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；

(b) 10-{{2'-(ヒドロキシメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；

(c) 10-{{2'-(メトキシメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；

(d) メチル(4'-{{3-{{(ピリジン-3-イルメチル)アミノ}カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル}カルボニル}-1,1'-ビフェニル-2-イル)アセテート；

40

(e) (-)-10-{{2'-[1-ヒドロキシエチル]-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；

(f) 10-{{2'-(2-アミノ-2-オキソエチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；または

(g) 10-{{2'-[2-アミノ-2-(ヒドロキシイミノ)エチル]-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；あるいは、

その薬学的に許容可能な塩。

50

【請求項 26】

以下のいずれかである請求項 1 に記載の化合物：

- (a) N-{{3-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-4-イル}メチル}-10-[(2-メトキシ-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (b) 10-[(2,2'-ジメチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-[(1-オキシドピリジン-3-イル)メチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (c) N-[(5-プロモピリジン-3-イル)メチル]-10-[(2'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド； 10
- (d) 10-[(2'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-[(2-フェノキシピリジン-3-イル)メチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (e) 10-[(2'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(2-ピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (f) N-(ピリジン-3-イルメチル)-10-[(2,2',6'-トリメチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド； 20
- (g) N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (h) 10-[(2',6'-ジメチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (i) 10-(1,1'-ビフェニル-4-イルカルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (j) 10-{{2'-(メチルチオ)-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミドの0.67水和物；
- (k) 10-{{2'-(メチルスルホニル)-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド； 30
- (l) 10-{{2'-(アミノスルホニル)-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (m) 10-{{2'-(シアノメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (n) 10-{{2'-[2-アミノ-2-(ヒドロキシイミノ)エチル]-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド； 40
- (o) N-(ピリジン-3-イルメチル)-10-{{2'-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル}-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (p) 10-[(2'-フルオロ-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (q) 10-[(2'-クロロ-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (r) 10-[(2,4'-ジメチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド； 50

- (s) 10-[(3'-クロロ-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
- (t) 10-[(4'-クロロ-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
- (u) 10-[(3',4'-ジクロロ-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
- (v) 10-[(4'-アセチル-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
- (w) 10-[(2'-アセチル-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
- (x) 10-[(2'-シアノ-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
- (y) 10-[(2'-イソプロピル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
- (z) メチル(4'-{[3-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-2-イル)アセテート;
- (aa) 10-[(2'-エトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
- (bb) 10-[(2'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
- (cc) (4'-{[3-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-2-イル)酢酸;
- (dd) 10-[(2'-イソブチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
- (ee) 10-{[2'-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
- (ff) 10-{[2'-(2-アミノ-2-オキソエチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
- (gg) 10-([2'-(2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
- (hh) 10-([2'-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
- (ii) N-(ピリジン-3-イルメチル)-10-{[2'-(ピロリジン-1-イルメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
- (jj) 10-([2'-(メチルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
- (kk) 10-{[2'-(モルホリン-4-イルメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
- (ll) 10-{[2'-(ピペリジン-1-イルメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カル

10

20

30

40

50

ボキサミド；

(mm) 10-({2'-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；

(nn) 10-{{2'-(アミノメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；

(oo) 10-[(2'-エトキシ-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；

(pp) 10-{{2'-(メトキシメチル)-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；

(qq) 10-{{2'-(1-ヒドロキシエチル)-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；

(rr) 10-[(2'-アセチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；

(ss) 10-{{2'-(1-ヒドロキシエチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；

(tt) (-)-10-({2'-[1-ヒドロキシエチル]-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；

(uu) (+)-10-({2'-[1-ヒドロキシエチル]-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；

(vv) 10-{{2'-(1-ヒドロキシエチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル}-N-[(1-オキシドピリジン-3-イル)メチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；

(ww) 10-[(2'-ホルミル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；

(xx) 10-[(2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；

(yy) 10-{{2'-(1-ヒドロキシプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；

(zz) 10-{{2'-(ヒドロキシメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；

(aaa) 10-[(2'-ベンゾイル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；

(bbb) 10-{{2'-(メトキシメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；

(ccc) 10-({2'-[(E)-(ヒドロキシイミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；

(ddd) メチル-4'-{[3-[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル]-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル}カルボニル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキシレート；

10

20

30

40

50

(eee) tert-ブチル-4'-{[3-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキシレート;

(fff) 4'-{[3-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボン酸;

(ggg) 10-({2'-[2-(エチルアミノ)-2-オキソエチル]-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(hhh) 10-({2'-[2-(ジエチルアミノ)-2-オキソエチル]-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(iii) 10-({2'-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(jjj) 10-({2'-[(メチルアミノ)カルボニル]-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(kkk) 10-[(2'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)スルホニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(lll) 10-[(2'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)スルホニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド; または

(mmm) 10-(1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド。

【請求項 27】

以下のいずれかである請求項 13 に記載の化合物:

(a) 10-(4-ヨード-3-メチルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(b) 10-(4-ベンゾイルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(c) 10-ベンゾイル-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(d) 10-(4-メチルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(e) 10-(3-フルオロベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(f) N-(ピリジン-3-イルメチル)-10-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(g) 10-(4-tert-ブチルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(h) 10-(3,4-ジクロロベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(i) N-(ピリジン-3-イルメチル)-10-[2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(j) 10-(3-メチルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(k) 10-[4-(ジメチルアミノ)ベンゾイル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(l) N-(ピリジン-3-イルメチル)-10-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(m) 10-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピ

10

20

30

40

50

- ロロ [2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (n) メチル 4-{{3-{{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ [2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル}ベンゾエート；
- (o) 4-{{3-{{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ [2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル}安息香酸；
- (p) 10-(4-メトキシベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ [2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (q) 10-(4-シアノベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ [2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (r) 10-(4-クロロベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ [2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド； 10
- (s) N-(ピリジン-3-イルメチル)-10-[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ [2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (f) 10-(4-フルオロベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ [2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (u) 10-(2-メチルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ [2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (v) 10-(3,5-ジフルオロベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ [2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (w) 10-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルカルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ [2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド； 20
- (x) 10-(2-フルオロベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ [2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (y) 10-(4-プロピルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ [2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (z) 10-(4-ニトロベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ [2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (aa) 10-(3,4-ジフルオロベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ [2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (bb) 10-(4-フェノキシベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ [2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド； 30
- (cc) 10-[4-(ジエチルアミノ)ベンゾイル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ [2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (dd) tert-ブチル(4-{{3-{{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ [2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル}ベンジル)カルバメート；
- (ee) 10-(3-メチル-4-チエン-2-イルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ [2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (ff) N-(ピリジン-3-イルメチル)-10-(4-ピリミジン-2-イルベンゾイル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ [2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (gg) N-(ピリジン-3-イルメチル)-10-(4-ピリミジン-5-イルベンゾイル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ [2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド； 40
- (hh) 10-(4-ピリジン-2-イルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ [2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (ii) 10-(4-ピリジン-3-イルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ [2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (jj) 10-[4-(3-メチルピリジン-2-イル)ベンゾイル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ [2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (kk) 10-(4-ピリジン-4-イルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ [2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；
- (ll) N-(ピリジン-3-イルメチル)-10-[4-(1,3-チアゾール-2-イル)ベンゾイル]-10,11-ジ 50

- ヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
(mm) 10-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジ
ヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
(nn) 10-(4-ピペリジン-1-イルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ
-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
(oo) 10-[3-(アミノスルホニル)-4-モルホリン-4-イルベンゾイル]-N-(ピリジン-3-イル
メチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド0.5
水和物;
(pp) N-(ピリジン-3-イルメチル)-10-(チエン-2-イルカルボニル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピ
ロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
(qq) 10-(ピリジン-2-イルカルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-
ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
(rr) 10-[(6-クロロピリジン-3-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジ
ヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
(ss) 10-[(2,5-ジクロロチエン-3-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-
ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
(tt) 10-{{6-(ベンジルアミノ)ピリジン-3-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル
)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
(uu) 10-{{6-[(2-メトキシベンジル)アミノ]ピリジン-3-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-
3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサ
ミド;
(vv) 10-イソニコチノイル-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-
c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
(ww) 10-{{6-[(4-メトキシベンジル)アミノ]ピリジン-3-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-
3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサ
ミド;
(xx) 10-(ピラジン-2-イルカルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-
ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
(yy) 10-(ピリジン-3-イルカルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-
ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
(zz) 10-[(6-ピペリジン-1-イルピリジン-3-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチ
ル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;
(aaa) 10-{{6-[(2-フェニルエチル)アミノ]ピリジン-3-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-
-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミ
ド;
(bbb) 10-{{6-[(3-フェニルプロピル)アミノ]ピリジン-3-イル}カルボニル}-N-(ピリジン
-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサ
ミド;
(ccc) 10-{{6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-
3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサ
ミド;
(ddd) 10-{{6-[(3-メトキシベンジル)アミノ]ピリジン-3-イル}カルボニル}-N-(ピリジン
-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサ
ミド;
(eee) 10-{{6-[ベンジル(メチル)アミノ]ピリジン-3-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-
イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミ
ド;
(fff) N-(ピリジン-3-イルメチル)-10-{{6-[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]ピリジン-3-
-イル}カルボニル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボ
キサミド;

(ggg) 10-({6-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ピリジン-3-イル}カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(hhh) 10-{{6-(ブチルアミノ)ピリジン-3-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(iii) 10-{{6-(ベンジルオキシ)ピリジン-3-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(jjj) 10-[(4-tert-ブチルフェノキシ)アセチル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(kkk) 10-(フェノキシアセチル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(lll) 10-(2-フェノキシプロパノイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(mmm) 10-[(4-クロロフェノキシ)アセチル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(nnn) 10-[(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)アセチル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(ooo) 10-{{[(4-ブromoフェニル)チオ]アセチル}-N-{{[5-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)-6-メチルピリジン-3-イル]メチル}}-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(ppp) 10-{{[(4-ブromoフェニル)チオ]アセチル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(qqq) 10-[(4-クロロフェニル)アセチル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(rrr) 10-(1,1'-ビフェニル-4-イルアセチル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(sss) 10-[(2E)-3-フェニルプロパ-2-エノイル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(ttt) 10-(1-ナフトイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(uuu) 10-(2-ナフトイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(vvv) 10-(9H-フルオレン-2-イルカルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(www) 10-(3,3-ジメチルブタノイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;

(xxx) 10-(シクロヘキシルカルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド;または

(yyy) 10-イソブチリル-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド、あるいは、

その薬学的に許容可能な塩。

【請求項 28】

請求項 1～27 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物。

【請求項 29】

有効量の請求項 1～27 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物における受精能を阻害する方法。

【請求項 30】

有効量の少なくとも 1 つの以下の式IIIの化合物を投与する工程を含む、哺乳動物における受精能を阻害する方法であって：

10

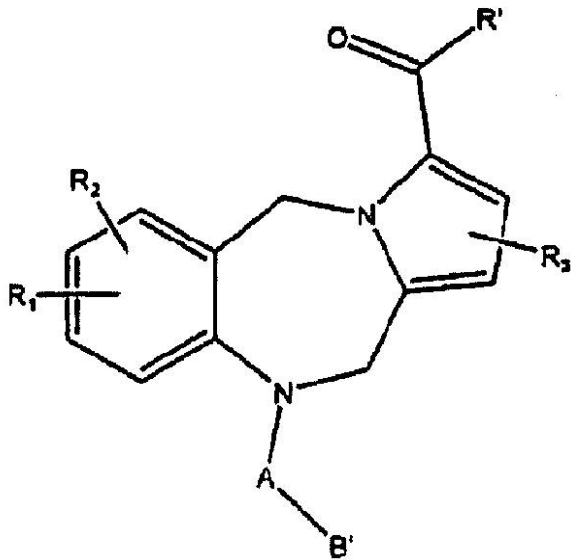
20

30

40

50

【化 2 3】



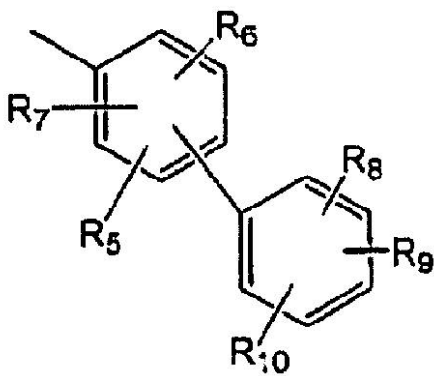
III

ここで、

R_1 、 R_2 、 R_3 、Aおよび R' は、先に定義した通りであり；

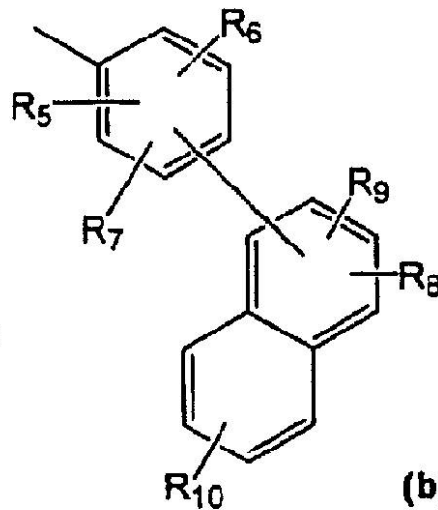
B' は、独立して、

【化 2 4】



(a)

および



(b)

からなる群から選択され、

ここで、

R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 および R_{10} は、先に定義した通りである、前記方法。

【請求項 3 1】

有効量の請求項 1～27のいずれかに記載の少なくとも 1つの化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物における受精を防止する方法。

【請求項 3 2】

有効量の少なくとも 1つの以下の式IIIの化合物を投与する工程を含む、哺乳動物における受精を防止する方法であって：

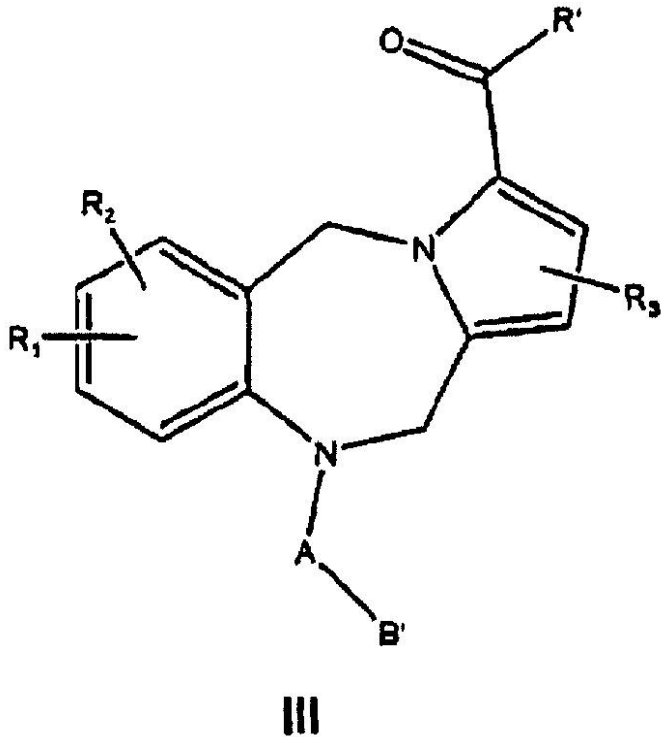
10

20

30

40

【化 2 5】



10

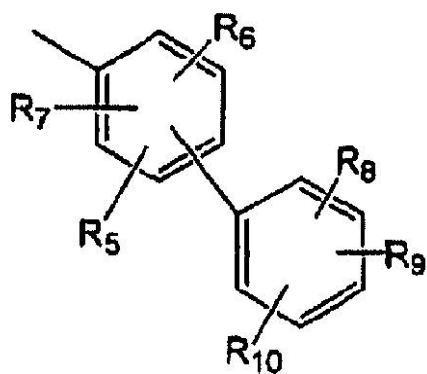
20

ここで、

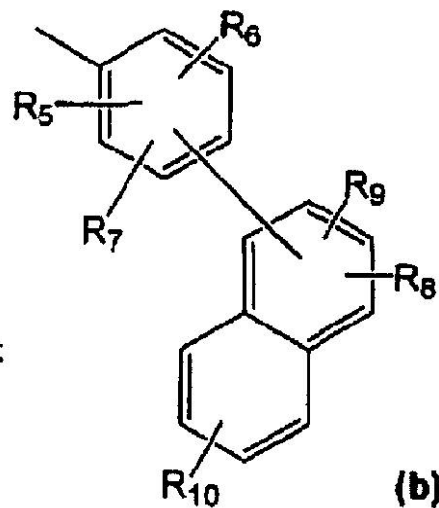
R₁、R₂、R₃、AおよびR'は、先に定義した通りであり；

B'は、独立して、

【化 2 6】



および



30

40

からなる群から選択され、

ここで、

R₅、R₆、R₇、R₈、R₉およびR₁₀は、先に定義した通りである、前記方法。

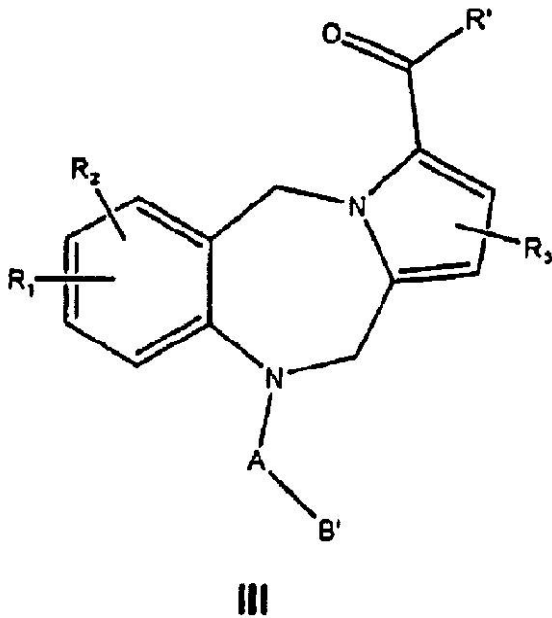
【請求項 3 3】

有効量の請求項 1～27のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物におけるFSHに媒介される卵胞発達をブロックする方法。

【請求項 3 4】

有効量の少なくとも1つの以下の式IIIの化合物を投与する工程を含む、哺乳動物におけるFSHに媒介される卵胞発達をブロックする方法であって：

【化 2 7】



10

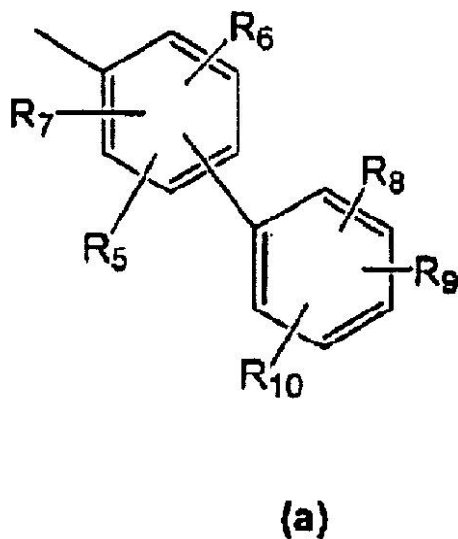
ここで、

R_1 、 R_2 、 R_3 、Aおよび R' は、先に定義した通りであり；

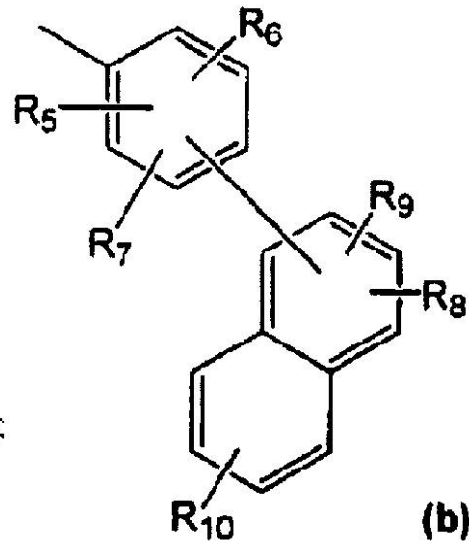
20

B' は、独立して、

【化 2 8】



および



30

からなる群から選択され、

ここで、

40

R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 および R_{10} は、先に定義した通りである、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2005年6月9日出願の米国仮出願番号60/688,988に対して優先権を主張し、その全体を引用することにより本明細書の一部をなす。

【0002】

(発明の背景)

本発明は、卵胞刺激ホルモンレセプターアンタゴニストとして作用する新規のプロロベソジアゼピンピリジンカルボキサミド、医薬組成物およびこれらの化合物を利用した治

50

療方法に関する。

【0003】

女性の生殖は、女性の生殖系のいくつかの機能における動的相互作用に依存する。視床下部-下垂体-性腺軸は、成熟した卵子の生成、排卵、そして最終的には受精に要する適切な条件を導く卵巣および子宮-子宮内膜の区画に影響を与える一連のイベントを調整する。具体的には、視床下部から放出される黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）が、性腺刺激ホルモン、黄体形成ホルモン（LH）および卵胞刺激ホルモン（FSH）の下垂体からの放出を開始させる。これらのホルモンは、卵巣に直接作用して、顆粒膜細胞および莢膜細胞の増殖および分化を誘導することによって、選択された卵胞の発達を促進する。FSHは、アンドロゲンの芳香族化を刺激してエストロゲンを生成させ、莢膜細胞におけるLHレセプターの発現を増加させる。すると、卵胞が、ステロイド（エストラジオール、プロゲステロン）およびペプチド（インヒビン、アクチビン）を分泌する。月経周期における排卵までの卵胞期中に、エストラジオールおよびインヒビンのレベルが徐々に増加する。インヒビンは、脳下垂体からのFSHの分泌を減少させる一方で、エストラジオールは、視床下部および脳下垂体に作用して、周期中間期におけるLHの急増を誘導し、その結果排卵が起こる。その後、排卵後に破裂した卵胞が黄体を形成し、これがプロゲステロンを生成する。すると、卵巣ホルモンが、古典的な長ループのネガティブ・フィードバック機構を通じて、性腺刺激ホルモンの分泌を調節する。これらのコントロールメカニズムの解明は、受精能の強化および避妊を含めた受精能をコントロールするための効果的な戦略を開発する機会を提供してきている。FSHの作用に関する最近の検討については、以下を参照されたい：「FSH Action and Intraovarian Regulation (FSHの作用および卵巣内の調節)」B.C. J.M. Fauser編、Vol.6 (London: Parthenon Publishing Group) 1997；およびA.J. Hsueh et. al. Rec. Prog. Horm. Res. 45 209-227 1989。

【0004】

現在のホルモンによる避妊方法は、本来ステロイド性のものであり（プロゲステンおよびエストロゲン）、性腺刺激ホルモン分泌の長ループフィードバック阻害を調節すると共に、精子の移動および受精等の末梢機構に影響を与える。FSH(FSH-R)のレセプターの特異的なアンタゴニストの開発は、ホルモンによる避妊に代わる戦略を提供するであろう。このようなアンタゴニストは、FSHに媒介された卵胞発達をブロックして排卵の阻止に至り、それによって、所望の避妊の効果を生み出すであろう。この戦略の有効性に対するサポートは、女性の不妊につながる抵抗性卵巣症候群を引き起こすメカニズムによって提供される。こうした女性が経験する不妊は、FSHレセプターが機能しない結果である（K. Aittomaki et al. Cell 82 959-968 1995）。こうした避妊へのアプローチは、男性にも同様に適用可能であるかも知れない。なぜならば、男性の突発性不妊症は、FSH結合部位の減少に関連しているらしいからである。加えて、選択的FSH欠乏の男性は、精子が少ないか、または無精子症であって、正常なテストステロンレベルを有し、正常な男性化を示す（G. Lindstedt et al. Clin. Lab. Med. 36 664 1998）。従って、低分子量のFSHアンタゴニストは、用途の広い新規の避妊方法を提供することができる。このようなアンタゴニストは、十分なエストロゲンの生成および骨量に対する有益な効果を維持しつつ、卵胞の発達、ひいては排卵に干渉することが期待できる。

【0005】

FSHの作用は、卵巣でのみ発現する特異的な膜貫通Gタンパク質に結合したレセプターにホルモンが結合することによって媒介され、アデニルシクラーゼ系の活性化および二次メッセンジャーcAMPの細胞内レベルの上昇に至る（A. Mukherjee et al. Endocrinology 137 3234 1996）。

【0006】

各種の活性を有するスルホン酸抗癌剤であるスラミンが、FHSのそのレセプターへの結合を阻害することが、最近示された（R. L. Daugherty et al. J. Urol. 147 727 (1992)）。スラミンの投与は、ラットおよびヒトにおけるテストステロン生成の減少を引き起こす（R. Danesi et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. 81 2238-2246 1996）。最近、その

他のより選択的なスルホン酸ベースのFSHレセプターアンタゴニストが、B. J. Areyらによって報告された（2000年6月21～24日、カナダ国トロント市にて開催された内分泌学会第82回年次総会；およびEndocrinology 143 (10) 3822 2002）。FSHのそのレセプターにおけるスチルベン（ビス）スルホン酸競合的阻害剤の更なるクラスも、J. Wrobelらによって報告されている（Bioorg. Med. Chem. 10 639-656 2002）。

【0007】

チアゾリジノンFSH-Rアゴニストおよびアンタゴニストが、R. Scheuermanらによって、それぞれ、国際公開第WO 02/09705号および国際公開第WO 02/09706号(2002)並びに米国特許番号6,426,357号(2002)において開示されている。FSH-Rアゴニストとしての環式/非環式・アルファ-/ベータ-アミノカルボキサミドが、El Tayerらによって、国際公開第WO 00/08015号(2000)において開示されている。置換されたアミノアルキルアミド誘導体FSH-Rアンタゴニストが、Coatsらによって、国際公開第WO 01/47875号(2001)において開示されている。アリールスルホン酸および誘導体FSH-Rアンタゴニストが、Wrobelらによって、米国特許番号6,200,963号(2001)および6,355,633号(2002)において開示されている。テトラヒドロキノリン誘導体が、受精能をコントロールするFSH-Rモジュレーターとして、Van Stratenらによって国際公開第WO 03/004028号(2003)において開示されている。FSH-R調節活性を有するビスアリール誘導体が、T. Guoらによって、国際公開第WO 02/070493 A1号において開示されている。T. Guoらはまた、コードされたコンビナトリアル合成およびパラレル合成によるビスアリールFSH-Rアゴニストへのアプローチも報告している（それぞれBioorg. Med. Chem. Lett. 14 1713-1716 2004および同1717-1720 2004参照）。Failliらの国際公開第WO 02/083683号(2002)は、子宮収縮に関するオキシトシンレセプター結合アンタゴニストとして、ピロロベンゾジアゼピンのサブセットを開示している。

【0008】

避妊に使用できるFSHレセプター結合アンタゴニストへのニーズが大きいことがわかる。本発明は、他の重要な目的と同様、これらを指向している。

【0009】

（発明の要旨）

本発明は、FSHレセプターに対するアンタゴニスト活性を有するピロロベンゾジアゼピンピリジンカルボキサミドおよび誘導体、並びにそれらの避妊薬としての使用に関する。

【0010】

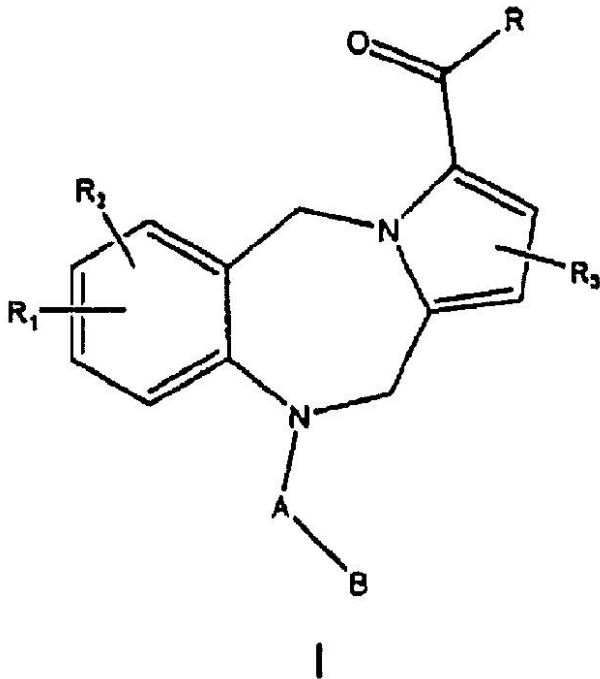
本発明は、以下の式Iの構造に示される新規の化合物であって：

10

20

30

【化 2 9】



10

20

ここで、

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、水素、 (C_1-C_6) アルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 OCF_3 、カルボキシ、 $-CONH[(C_1-C_6)$ アルキル]、または $-CON[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2$ 、アミノ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、 $-NHCO[(C_1-C_6)$ アルキル]から選択され；

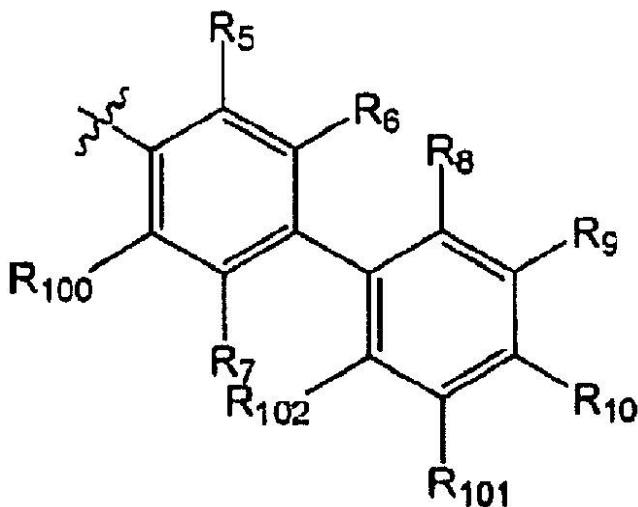
R_3 は、水素、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、 $C(O)-(C_1-C_6)$ アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され；

Aは $C=O$ 、 CH_2 および SO_2 からなる群から選択され、

Bは以下であって：

【化 3 0】

30

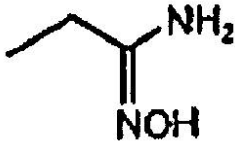


40

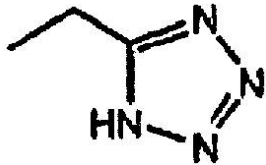
ここで、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{100} 、 R_{101} および R_{102} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルコキシ、トリハロメチル、ハロゲン、 $-C(O)$ アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルオキシアルキル、 $-CH(OH)$ アルキル、 $-CH(アルコキシ)$ アルキル、ホルミル、ニトロ、チオアルキル、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2NHR_{11}$ 、 $-SO_2N(R_{11})_2$ 、 $-(CH_2)_pCN$ 、 $-(CH_2)_pCOOR_{12}$ 、 $-(CH_2)_pNR_{13}R_{14}$ 、 $-(CH_2)_pCONR_{13}R_{14}$ 、 $-CH=NOH$ 、 $-CH=NO-$ アルキル、

50

【化 3 1】



【化 3 2】



10

およびアルキルで任意に置換された-C(0)アリールからなる群から選択され；

R_{11} および R_{12} は、それぞれ独立して水素またはアルキルであり；

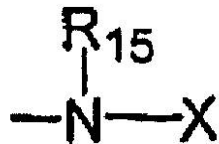
R_{13} および R_{14} は、それぞれ独立して水素またはアルキルであるか；あるいは、窒素に結合されて、窒素と共に、1つ以上の追加的なO、SまたはN原子を任意に含有する4～6員環の飽和環を形成することができ；

Pは0または1であり；

Rは、

20

【化 3 3】



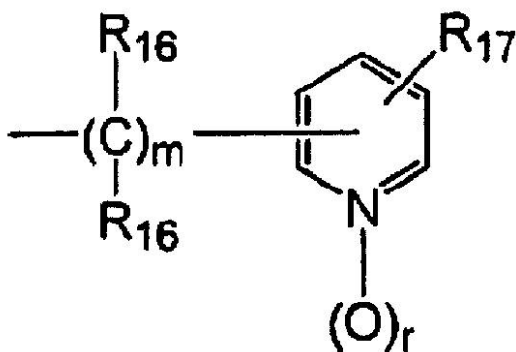
からなる基であり、ここで、

R_{15} は水素またはアルキルであり；

Xは、

【化 3 4】

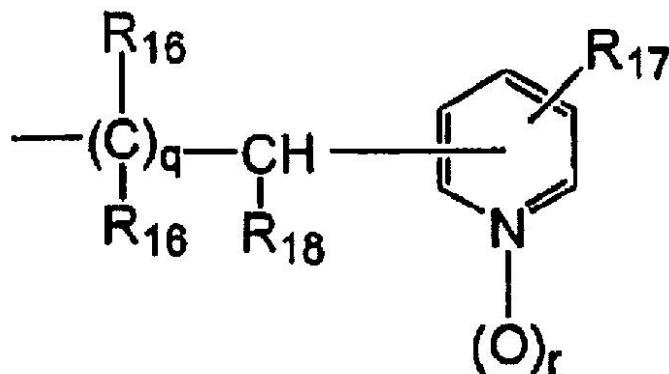
30



40

および

【化 3 5】



10

からなる群から独立して選択され；ここで、

R_{16} は、水素またはアルキルであり；

R_{17} は、水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリアルオキシおよびヒドロキシアルキルからなる群から選択される1～3個の置換基であり；

R_{18} は、1個の窒素原子を含有する5または6員環の飽和複素環であり；

m は1～4の整数であり；

q は1～2の整数であり；および

r は0または1であり；

20

ここで仮に、

AがC=Oであり、 m が1または2であり、 r が0であり、 R_7 がメチルまたはメトキシであり、そして R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{17} 、 R_{100} および R_{101} が水素である場合は、 R_{102} はメチルでもメトキシでもなく；

AがC=Oであり、 m が2であり、 r が0であり、 R_6 がメトキシであり、そして R_5 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{17} 、 R_{100} 、 R_{101} および R_{102} が水素である場合は、 R_8 はメトキシではなく；

AがC=Oであり、 m が1または2であり、 r が0であり、 R_6 がメチルまたはメトキシであり、そして R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_{10} 、 R_{17} 、 R_{100} 、 R_{101} および R_{102} が水素である場合は、 R_9 はメトキシではなく；

AがC=Oであり、 m が2であり、 r が0であり、 R_6 が塩素であり、 R_{100} がメトキシである場合は、 R_{101} がメトキシではなく、ここで、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{17} および R_{102} は水素であるか、または、 R_{102} がメチルではなく、ここで、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{17} および R_{101} は水素であり；

30

AがC=Oであり、 m が1または2であり、 r が0または1であり、 R_7 がメチルであり、そして R_5 、 R_6 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{17} 、 R_{100} 、 R_{101} および R_{102} が水素である場合は、 R_8 はトリフルオロメチルではなく；

AがC=Oであり、 m が1であり、 r が0であり、 R_7 がメトキシであり、そして R_5 、 R_6 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{17} 、 R_{100} および R_{102} が水素である場合は、 R_8 が塩素ではなく、ここで R_{101} は水素であるか、または、 R_{101} がメトキシではなく、ここで、 R_8 は水素であり；

AがC=Oであり、 m が1であり、 r が0であり、 R_5 がメトキシであり、 R_7 が塩素であり、そして R_6 、 R_{10} 、 R_{17} 、 R_{100} 、 R_{101} および R_{102} が水素である場合は、 R_8 がトリフルオロメチルでも、塩素でも、メチルでもなく、ここで、 R_9 は水素であるか、または、 R_9 がメトキシではなく、ここで、 R_8 は水素であり；

40

AがC=Oであり、 m が2であり、 r が0であり、 R_7 がメチルであり、そして R_5 、 R_6 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{17} 、 R_{100} 、 R_{101} および R_{102} が水素である場合は、 R_8 はメトキシではなく；

AがC=Oであり、 m が1または2であり、 r が0または1であり、 R_6 が塩素であり、 R_{100} がメトキシであり、そして R_5 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} および R_{17} が水素である場合は、 R_8 がエトキシではなく、ここで、 R_{101} および R_{102} は水素であるか、または、 R_{101} はメチルではなく、ここで、 R_8 および R_{102} は水素であるか、または、 R_{102} がフッ素でも、トリフルオロメチルでも、メチルでもなく、ここで、 R_8 および R_{101} は水素であり；

50

AがC=Oであり、mが1または2であり、rが0であり、R₇がメチルであり、そしてR₅、R₆、R₈、R₉、R₁₀、R₁₇、R₁₀₀およびR₁₀₂が水素である場合は、R₁₀₁はメトキシではなく；

AがC=Oであり、mが1であり、rが0または1であり、R₆がメトキシであり、R₁₀₂がトリフルオロメチルであり、そしてR₅、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₇およびR₁₀₁が水素である場合は、R₁₀₀は水素でもメトキシでもなく；

AがC=Oであり、mが1または2であり、rが0であり、R₈がメチルであり、そしてR₅、R₇、R₉、R₁₀、R₁₇、R₁₀₀、R₁₀₁およびR₁₀₂が水素である場合は、R₆は水素でもメチルでもなく；そして、

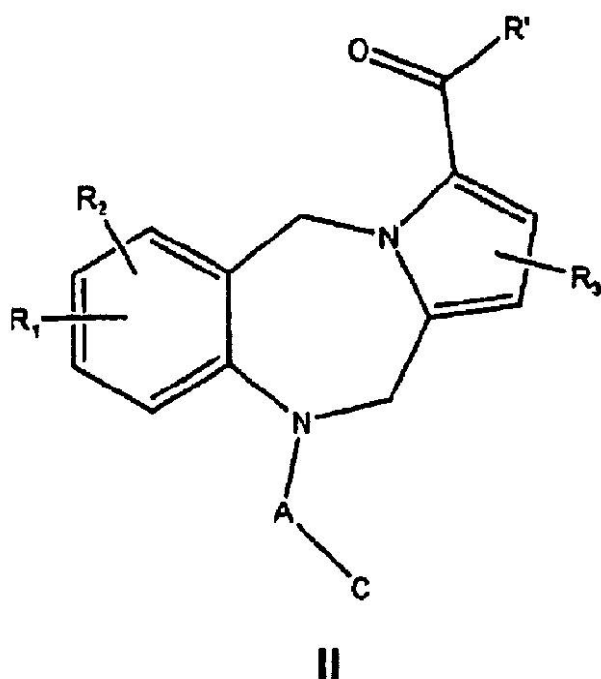
AがC=Oであり、mが1または2であり、rが0であり、そしてR₅、R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₇、R₁₀₀、R₁₀₁およびR₁₀₂が水素である場合は、R₈はメトキシではない、前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

10

【0011】

本発明はまた、以下の式IIに示される化合物のグループであって：

【化36】



20

30

ここで、

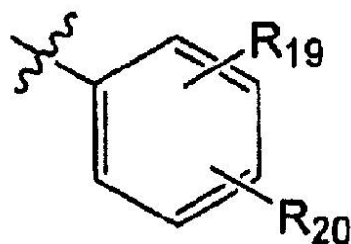
R₁およびR₂は、先に定義した通りであり；

R₃は先に定義した通りであり；

Aは先に定義した通りであり；

Cは、

【化37】



40

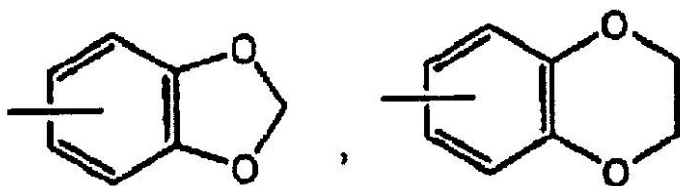
、-YおよびZからなる群から選択され、

ここで、

R₁₉およびR₂₀は、独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメ

50

チル、トリフルオロメトキシ、 $-\text{COOR}_{21}$ 、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アリールオキシ、アロイル、ナフチルおよび $-\text{CH}_2\text{NHC(=O)O-}$ アルキルからなる群から選択されるか、または、 R_{19} および R_{20} は、フェニル部分に結合されて、フェニル部分と共に式 $-\text{O}(-\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ （ここで、 n は1または2）の構造を形成することができ（例えば、
【化38】



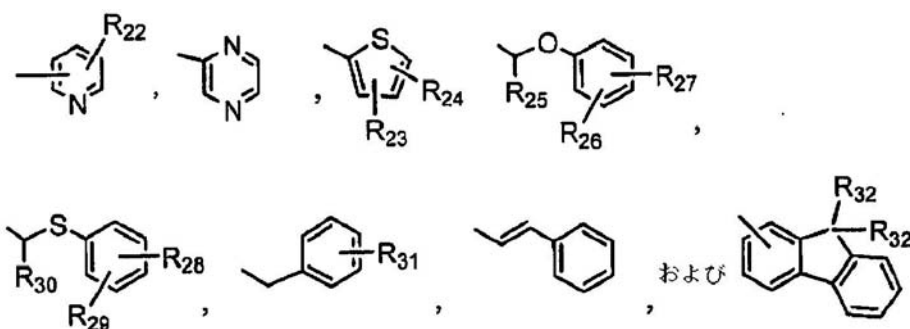
10

など）；

R_{21} は水素またはアルキルであり；

Y は、アルキル、シクロアルキル、ナフチル、

【化39】



20

からなる群から選択され；

ここで、

R_{22} は、水素、アルキル、ハロゲン、アラルキルオキシ、アルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、 N- アルキルピペラジノ、（ピリジノアルキル）アミノ、（ N- アルキル）アラルキルアミノ、およびアラルキルアミノからなる群から選択され、ここで、アリールはアルコキシで任意に置換され；

30

R_{23} および R_{24} は、それぞれ独立して水素またはハロゲンであり；

R_{25} および R_{30} は、それぞれ独立して水素またはアルキルであり；

R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} および R_{29} は、独立して、水素、アルキルおよびハロゲンからなる群から選択され；

R_{31} は、水素、アルキル、ハロゲンまたはアリールであり；そして、

R_{32} は、それぞれ独立して、 H または OH であるか、あるいは炭素に結合されて炭素と共に $-\text{C}=\text{O}$ を形成し；

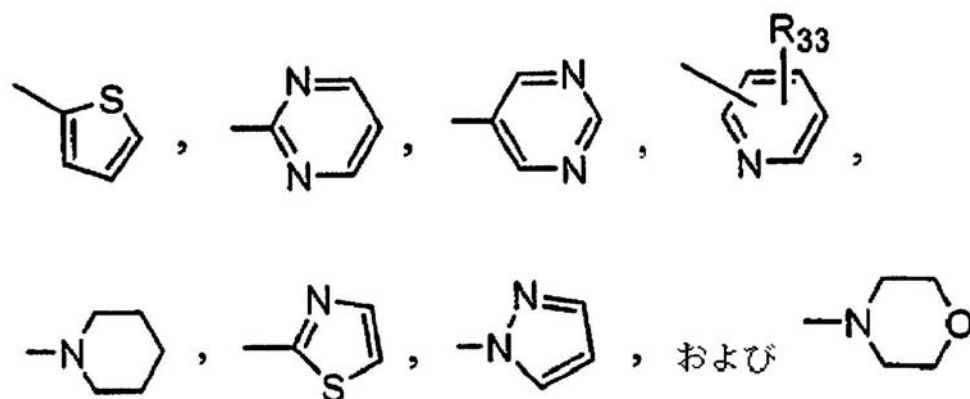
Z は部分D-Eからなり、ここで、

Dは、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、およびトリフルオロメチルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって任意に置換されるアリールであり；そして、

40

Eは、

【化 4 0】

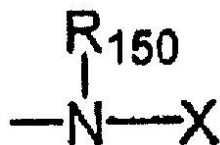


10

からなる群から選択され；

ここで、 R_{33} は水素またはアルキルであり；そして、 R' は、

【化 4 1】



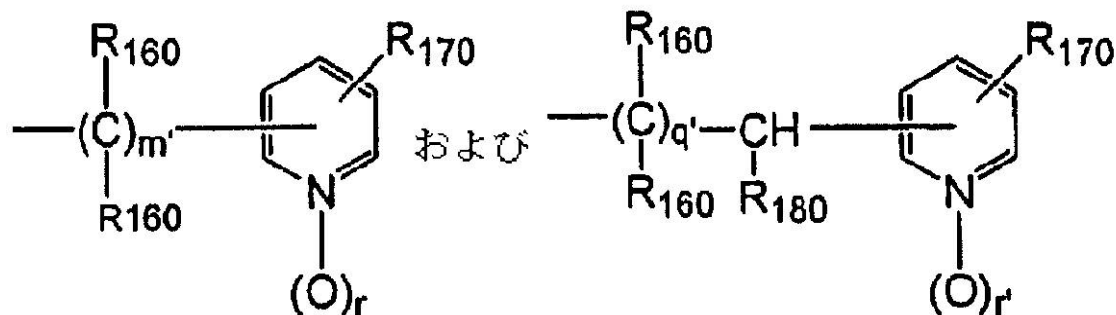
20

からなる基であり、ここで、

R_{150} は、水素またはアルキルであり；

X は、独立して、

【化 4 2】



30

からなる群から選択され；

ここで、

R_{160} は、水素またはアルキルであり；

R_{170} は、水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリールオキシおよびヒドロキシアルキルからなる群から選択される1～3個の置換基であり；

R_{180} は、5または6員環の飽和シクロアルキルアミンであり；

m' は、1～4の整数であり；

q' は、1～2の整数であり；

r' は、0または1である、前記化合物、

またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

40

【0012】

いくつかの実施形態において、 R_{19} または R_{20} のいずれかがナフチルである場合、 A は $C=O$ ではない。

【0013】

本発明の化合物は、哺乳動物の受精能を阻害するのに有用である。この化合物はまた、哺乳動物において、受精を防止するため、および卵胞刺激ホルモンに媒介される卵胞の発

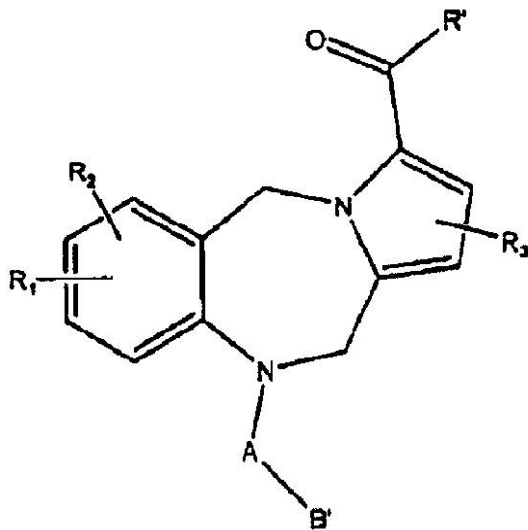
50

達をブロックするためにも有用である。

【0014】

本発明はまた、以下の式IIIの構造を有する化合物であって：

【化43】



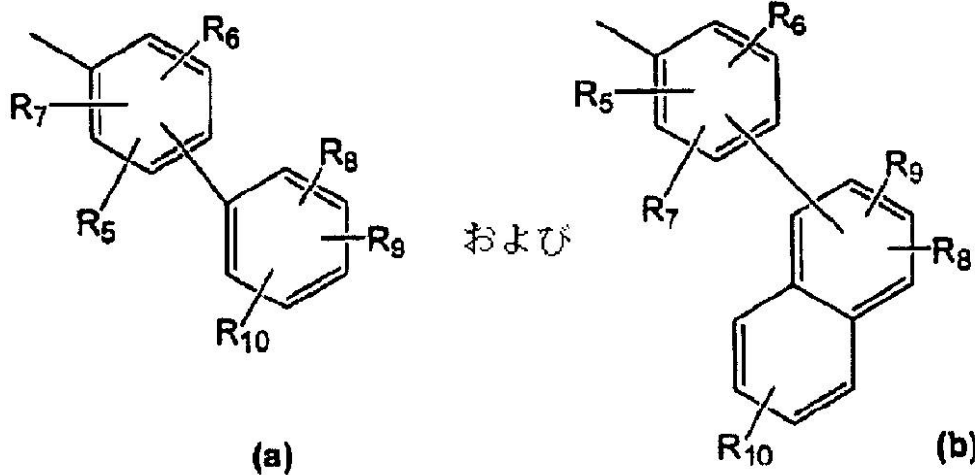
III

ここで、

R_1 、 R_2 、 R_3 、Aおよび R' は、先に定義した通りであり；

B' は、独立して、

【化44】



からなる群から選択され；

ここで、

R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 および R_{10} は、先に定義したとおりである、前記化合物；または、その薬学的に許容可能な塩を使用して、哺乳動物において受精能を阻害し、受精を防止し、卵胞刺激ホルモンに媒介される卵胞の発達をブロックする方法を提供する。

【0015】

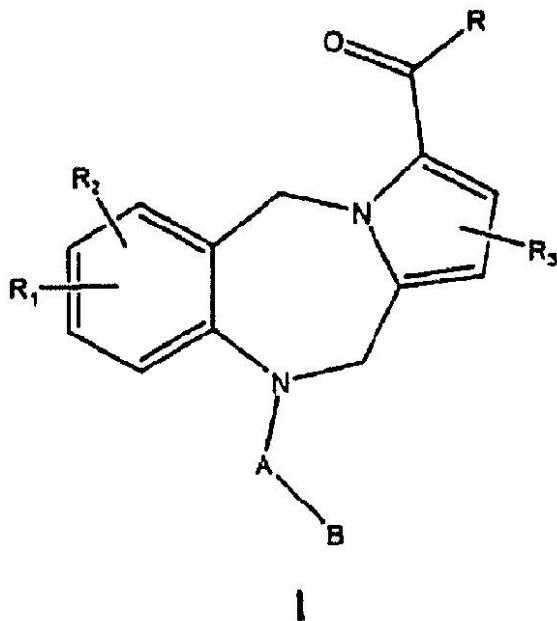
(発明の詳細な説明)

本発明は、独自の構造を有する、新規で非ペプチド性であり低分子量のFSHレセプター結合アンタゴニストを開示する。前述の化合物はいずれも、卵胞刺激ホルモンレセプター(FSH-R)アンタゴニストであるとしても、避妊薬であるとしても開示されていない。本発明の化合物は、ビフェニル部分に最適な置換を含有し、FSH-Rアンタゴニストとして活性であり、そして避妊薬として有用であり、以前に記載された化合物とは異なる。

【0016】

本発明は、以下の式Iの構造に示される新規の化合物であって：

【化45】



10

20

ここで、

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、水素、 (C_1-C_6) アルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 OCF_3 、カルボキシ、 $-CONH[(C_1-C_6)$ アルキル]、 $-CON[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2$ 、アミノ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、または $-NHCO[(C_1-C_6)$ アルキル]から選択され；

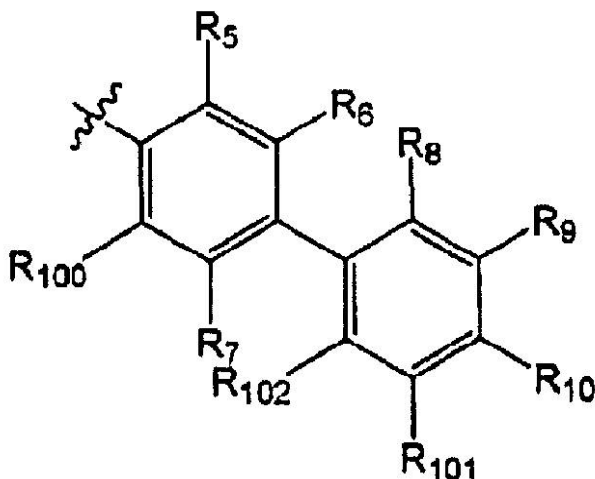
R_3 は、水素、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、 $C(O)-(C_1-C_6)$ アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され；

Aは $C=O$ 、 CH_2 および SO_2 からなる群から選択され、

Bは以下であって：

【化46】

30

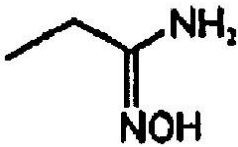


40

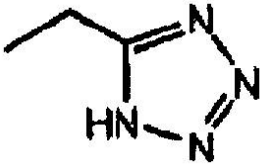
ここで、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{100} 、 R_{101} および R_{102} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルコキシ、トリハロメチル、ハロゲン、 $-C(O)$ アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルオキシアルキル、 $-CH(OH)$ アルキル、 $-CH(アルコキシ)$ アルキル、ホルミル、ニトロ、チオアルキル、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2NHR_{11}$ 、 $-SO_2N(R_{11})_2$ 、 $-(CH_2)_pCN$ 、 $-(CH_2)_pCOOR_{12}$ 、 $-(CH_2)_pNR_{13}R_{14}$ 、 $-(CH_2)_pCONR_{13}R_{14}$ 、 $-CH=NOH$ 、 $-CH=NO-$ アルキル、

50

【化 4 7】



【化 4 8】



10

およびアルキルで任意に置換された-C(O)アリールからなる群から選択され；

R₁₁およびR₁₂は、それぞれ独立して水素またはアルキルであり；

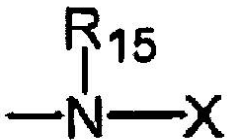
R₁₃およびR₁₄は、それぞれ独立して水素またはアルキルであるか；あるいは、窒素に結合されて、窒素と共に、1つ以上の追加的なO、SまたはN原子を任意に含有する4～6員環の飽和環を形成することができ；

Pは0または1であり；

20

Rは、

【化 4 9】



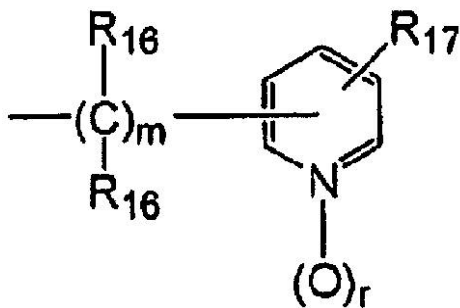
からなる基であり、ここで、

R₁₅は水素またはアルキルであり；

Xは、

30

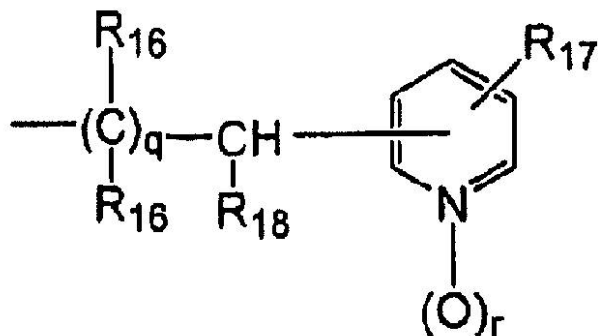
【化 5 0】



40

および

【化 5 1】



10

からなる群から独立して選択され；ここで、

R_{16} は、水素またはアルキルであり；

R_{17} は、水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリールオキシおよびヒドロキシアルキルからなる群から選択される1～3個の置換基であり；

R_{18} は、1個の窒素原子を含有する5または6員環の飽和複素環であり；

m は1～4の整数であり；

q は1～2の整数であり；および

r は0または1であり；

ここで仮に、

20

AがC=Oであり、 m が1または2であり、 r が0であり、 R_7 がメチルまたはメトキシであり、そして R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{17} 、 R_{100} および R_{101} が水素である場合は、 R_{102} はメチルでもメトキシでもなく；

AがC=Oであり、 m が2であり、 r が0であり、 R_6 がメトキシであり、そして R_5 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{17} 、 R_{100} 、 R_{101} および R_{102} が水素である場合は、 R_8 はメトキシではなく；

AがC=Oであり、 m が1または2であり、 r が0であり、 R_6 がメチルまたはメトキシであり、そして R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_{10} 、 R_{17} 、 R_{100} 、 R_{101} および R_{102} が水素である場合は、 R_9 はメトキシではなく；

AがC=Oであり、 m が2であり、 r が0であり、 R_6 が塩素であり、 R_{100} がメトキシである場合は、 R_{101} がメトキシではなく、ここで、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{17} および R_{102} は水素であるか、または、 R_{102} がメチルではなく、ここで、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{17} および R_{101} は水素であり；

30

AがC=Oであり、 m が1または2であり、 r が0または1であり、 R_7 がメチルであり、そして R_5 、 R_6 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{17} 、 R_{100} 、 R_{101} および R_{102} が水素である場合は、 R_8 はトリフルオロメチルではなく；

AがC=Oであり、 m が1であり、 r が0であり、 R_7 がメトキシであり、そして R_5 、 R_6 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{17} 、 R_{100} および R_{102} が水素である場合は、 R_8 が塩素ではなく、ここで R_{101} は水素であるか、または、 R_{101} がメトキシではなく、ここで、 R_8 は水素であり；

AがC=Oであり、 m が1であり、 r が0であり、 R_5 がメトキシであり、 R_7 が塩素であり、そして R_6 、 R_{10} 、 R_{17} 、 R_{100} 、 R_{101} および R_{102} が水素である場合は、 R_8 がトリフルオロメチルでも、塩素でも、メチルでもなく、ここで、 R_9 は水素であるか、または、 R_9 がメトキシではなく、ここで、 R_8 は水素であり；

40

AがC=Oであり、 m が2であり、 r が0であり、 R_7 がメチルであり、そして R_5 、 R_6 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{17} 、 R_{100} 、 R_{101} および R_{102} が水素である場合は、 R_8 はメトキシではなく；

AがC=Oであり、 m が1または2であり、 r が0または1であり、 R_6 が塩素であり、 R_{100} がメトキシであり、そして R_5 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} および R_{17} が水素である場合は、 R_8 がエトキシではなく、ここで、 R_{101} および R_{102} は水素であるか、または、 R_{101} はメチルではなく、ここで、 R_8 および R_{102} は水素であるか、または、 R_{102} がフッ素でも、トリフルオロメチルでも、メチルでもなく、ここで、 R_8 および R_{101} は水素であり；

AがC=Oであり、 m が1または2であり、 r が0であり、 R_7 がメチルであり、そして R_5 、 R_6 、 R

50

8、R₉、R₁₀、R₁₇、R₁₀₀およびR₁₀₂が水素である場合は、R₁₀₁はメトキシではなく；

AがC=Oであり、mが1であり、rが0または1であり、R₆がメトキシであり、R₁₀₂がトリフルオロメチルであり、そしてR₅、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₇およびR₁₀₁が水素である場合は、R₁₀₀は水素でもメトキシでもなく；

AがC=Oであり、mが1または2であり、rが0であり、R₈がメチルであり、そしてR₅、R₇、R₉、R₁₀、R₁₇、R₁₀₀、R₁₀₁およびR₁₀₂が水素である場合は、R₆は水素でもメチルでもなく；そして、

AがC=Oであり、mが1または2であり、rが0であり、そしてR₅、R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₇、R₁₀₀、R₁₀₁およびR₁₀₂が水素である場合は、R₈はメトキシではない、前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

10

【0017】

本発明のいくつかの実施形態において、R₁、R₂およびR₃はそれぞれ水素であり、R₁₅は水素またはメチルである。いくつかのこのような実施形態において、R₁₆は水素であり、mは1であり、rは0であり、そしてR₁₇は、水素ではない少なくとも1つの置換基を有するか、または水素であるものを有さない。いくつかのこのような実施形態において、R₁₆およびR₁₇は水素であり、qは1であり、rは0であり、そしてR₁₈は、5員環の飽和シクロアルキルアミンである。いくつかのこのような実施形態において、R₁₆およびR₁₇は水素であり、mは1であり、rは0であり、そして、R₆がメチルであるか、あるいは、R₇がメチルまたはメトキシであるか、あるいは、R₇がメチルでありR₈がメチルである。いくつかのこのような実施形態において、R₁₆およびR₁₇は水素であり、mは1であり、rは0であり、そしてR₈が、メチル、塩素、ヒドロキシ、メトキシ、-COCH₃、-CHO、-CH(OH)CH₂CH₃、-CH₂OH、-CN、-CH(CH₃)₂、-CO(フェニル)、-CH₂OCH₃、-CH₂COOCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂CN、-SCH₃、-CH₂COOH、-CH(OH)CH₃、-COCH(CH₃)₂、-SO₂CH₃、-COOCH₃、-COOC(CH₃)₃、-COOH、-CH₂CONH₂、-CH₂CONHCH₃、-CH₂CON(CH₃)₂、-CH₂CONH(CH₂CH₃)、-CH₂CON(CH₂CH₃)₂、-CH(OH)CH(CH₃)₂、-CON(CH₃)₂、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂C(NH₂)=NOH、-CH₂NH₂、-SO₂NH₂、-CONHCH₃、および1つ以上のO、SまたはN原子を任意に含有する4～6員環の飽和環からなる群から選択されるか、またはさらに、R₈が、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂COOCH₃、-CH(OH)CH₃、-CH₂CONH₂および-CH₂C(NH₂)=NOHからなる群から選択される。

20

【0018】

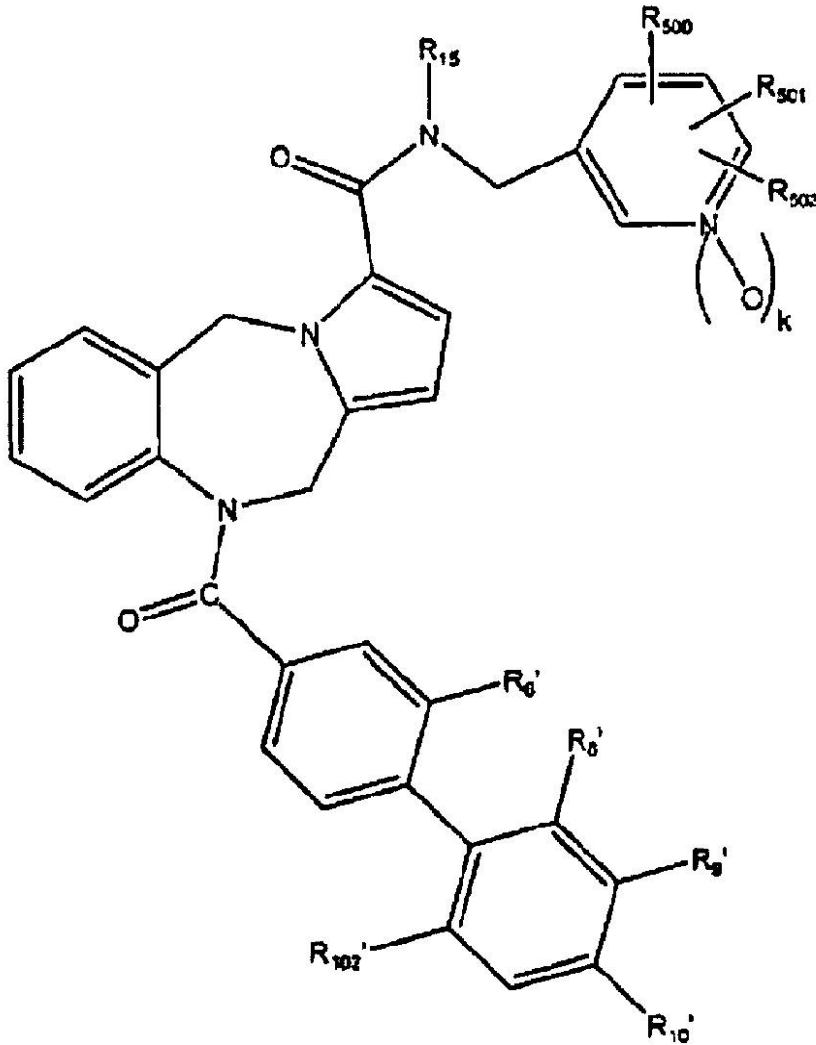
いくつかの実施形態において、AはSO₂である。

30

【0019】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、以下の式I-2の構造で示され：

【化 5 2】



I-2

ここで、 R_6' は、Hまたは (C_{1-3}) アルキルであり；

R_8' は、H、 (C_{1-3}) アルコキシ、ハロゲン、 (C_{1-3}) アルキル、 (C_{1-5}) ヒドロキシアルキル、 $-C(O)R_{600}$ 、CN、 (C_{1-3}) アルコキシアルキル、 $CH_2C(O)R_{601}$ 、 CH_2CN 、 $HC=NOH$ 、OH、 $S((C_{1-3})$ アルキル)、 $SO_2((C_{1-3})$ アルキル)、 $CH_2N(R_{602})(R_{603})$ 、 $CH_2C(NH_2)=NOH$ および SO_2NH_2 からなる群から選択され；

R_9' は、H、ハロゲンまたは (C_{1-3}) アルキルであり；

R_{10}' は、H、ハロゲン、 (C_{1-3}) アルキル、または $C(O)(C_{1-3})$ アルキルであり；

R_{102}' は、Hまたは (C_{1-3}) アルキルであり；

R_{15} は、先に定義した通りであり；

R_{500} は、H、OH、ハロゲン、 (C_{1-3}) アルキル、またはO-フェニルであり；

R_{501} および R_{502} は、それぞれ独立してHまたはOHであり；そして、

k は0または1であり；

ここで、

R_{600} は、H、OH、 (C_{1-3}) アルキル、フェニル、 (C_{1-6}) アルコキシまたは $NR_{602}R_{603}$ であり；

R_{601} は、OH、 (C_{1-3}) アルコキシまたは $NR_{602}R_{603}$ であり；そして、

R_{602} および R_{603} は、それぞれ独立してHまたは (C_{1-3}) アルキルであるか、または、

R_{602} および R_{603} は、最大で3個の追加的なNまたはO原子を有する5～6員環の複素環を共

に形成し；

ここで仮に、

R_6' がメチルの場合は、 R_8' はメトキシではなく；

R_6' がメチルであり、 R_8' および R_{102}' のうち的一方がメチルである場合は、

(a) R_8' および R_{102}' のうちのもう一方はHではない、または

(b) $K=1$ 、のいずれかであり；そして、

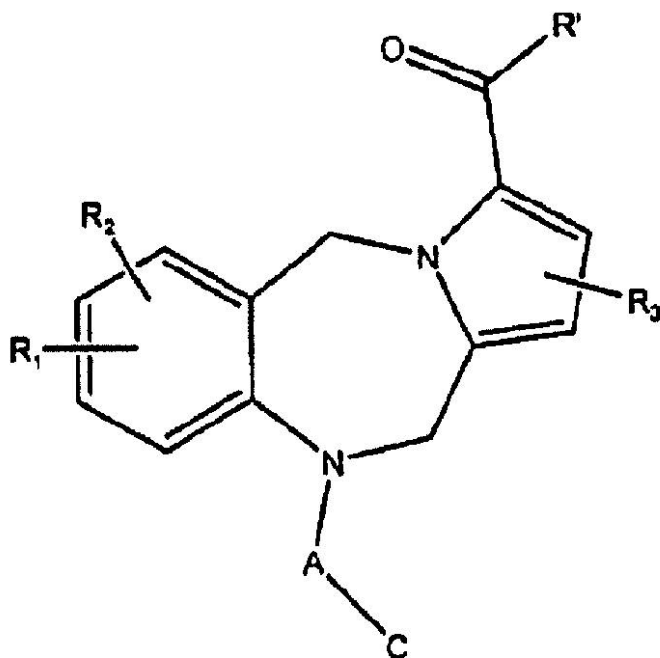
R_6' 、 R_9' 、 R_{10}' 、 R_{102}' 、 R_{500} 、 R_{501} および R_{502} がすべてHである場合は、 R_8 はメチルでもメトキシでもない。

【0020】

本発明はまた、以下の式IIの構造を有する化合物を提供し：

10

【化53】



20

II

30

ここで、

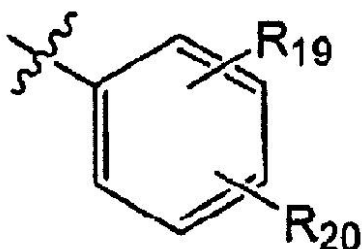
R_1 および R_2 は、先に定義した通りであり；

R_3 は先に定義した通りであり；

A は先に定義した通りであり；

C は、

【化54】



40

、-Y および Z からなる群から選択され、

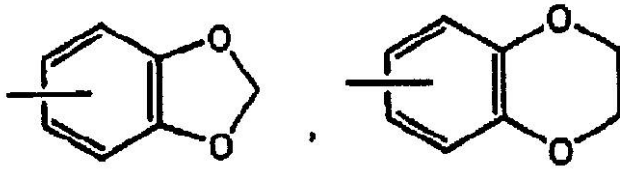
ここで、

R_{19} および R_{20} は、独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-COOR_{21}$ 、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アリールオキシ、アロイル、ナフチルおよび $-CH_2NHC(O)O-$ アルキル からなる群から選択されるか、

50

または、 R_{19} および R_{20} は、フェニル部分に結合されて、フェニル部分と共に式 $-O(-CH_2)_n-$ $O-$ （ここで、 n は1または2）の構造を形成することができ（例えば、

【化 5 5】

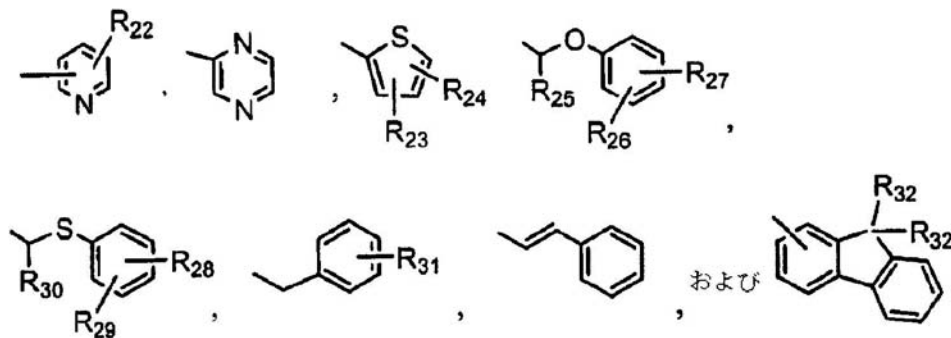


など）；

R_{21} は水素またはアルキルであり；

Yは、アルキル、シクロアルキル、ナフチル、

【化 5 6】



からなる群から選択され；

ここで、

R_{22} は、水素、アルキル、ハロゲン、アラルキルオキシ、アルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、N-アルキルピペラジノ、（ピリジノアルキル）アミノ、（N-アルキル）アラルキルアミノ、およびアラルキルアミノからなる群から選択され、ここで、アリールはアルコキシで任意に置換され；

R_{23} および R_{24} は、それぞれ独立して水素またはハロゲンであり；

R_{25} および R_{30} は、それぞれ独立して水素またはアルキルであり；

R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} および R_{29} は、独立して、水素、アルキルおよびハロゲンからなる群から選択され；

R_{31} は、水素、アルキル、ハロゲンまたはアリールであり；そして、

R_{32} は、それぞれ独立して、HまたはOHであるか、あるいは炭素に結合されて炭素と共に $-C=O$ を形成し；

Zは部分D-Eからなり、ここで、

Dは、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、 $-SO_2NH_2$ 、およびトリフルオロメチルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって任意に置換されるアリールであり；そして、

Eは、

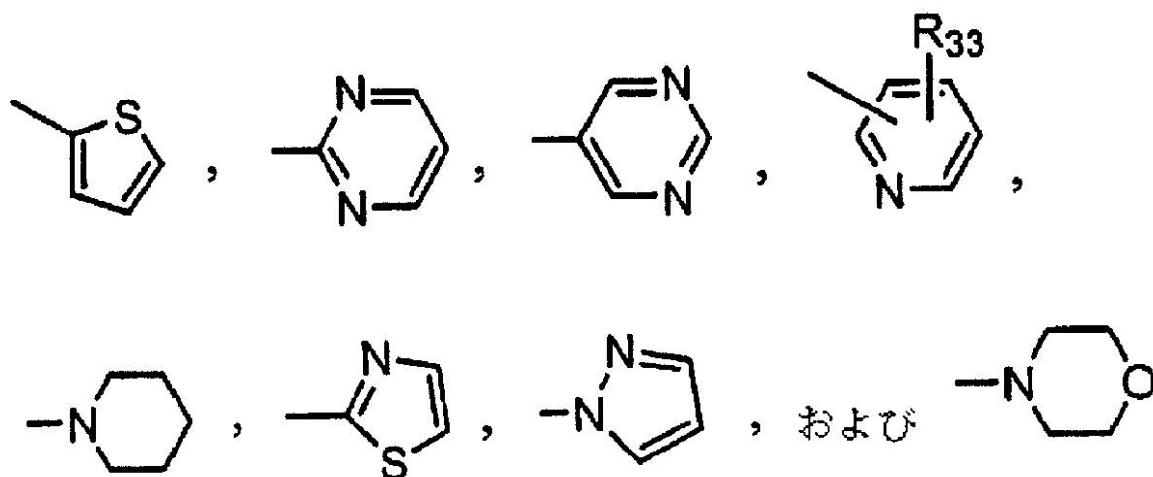
10

20

30

40

【化 5 7】



10

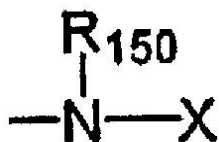
からなる群から選択され；

ここで、 R_{33} は水素またはアルキルであり；そして、

R' は、

【化 5 8】

20

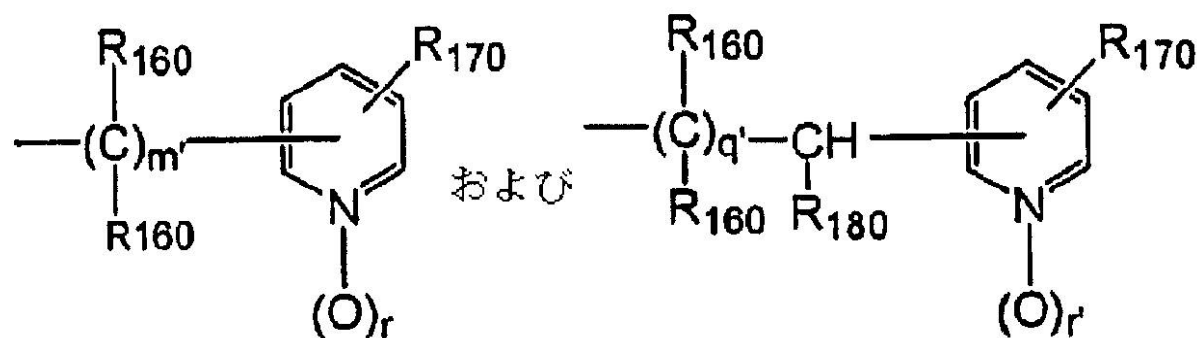


からなる基であり、ここで、

R_{150} は、水素またはアルキルであり；

X は、独立して、

【化 5 9】



30

からなる群から選択され；

ここで、

R_{160} は、水素またはアルキルであり；

R_{170} は、水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリールオキシおよびヒドロキシアルキルからなる群から選択される1～3個の置換基であり；

R_{180} は、5または6員環の飽和シクロアルキルアミンであり；

m' は、1～4の整数であり；

q' は、1～2の整数であり；

r' は、0または1である。

【0 0 2 1】

40

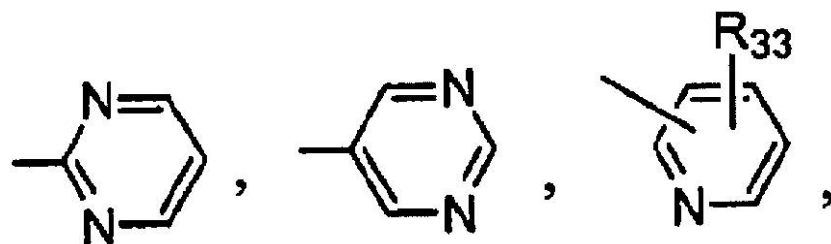
いくつかのこのような実施形態において、 R_{19} および R_{20} は、それぞれ独立して、水素、アルキルおよびハロゲンからなる群から選択されるか、または、水素、メチル、メトキシ

50

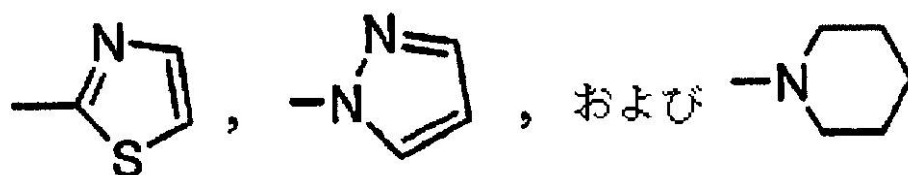
、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、アロイル、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{COOC}$
 H_3 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{O})=\text{O}$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCOC}(\text{CH}_3)_3$ 、および-O-フェ
 ニルからなる群から選択される。

【0022】

いくつかのこのような実施形態において、Dは置換されていないアリールであり、Eは、
 【化60】



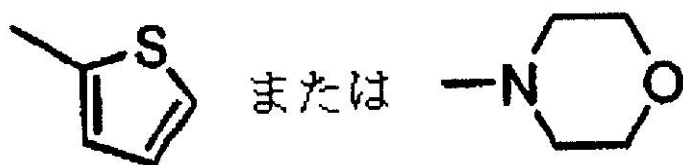
10



20

からなる群から選択されるか、あるいは、Dはメチルまたは $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ によって置換された
 アリールであり、Eは、

【化61】



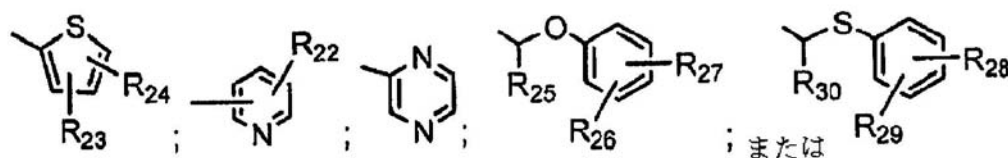
30

である。

【0023】

いくつかのこのような実施形態において、Yは、

【化62】

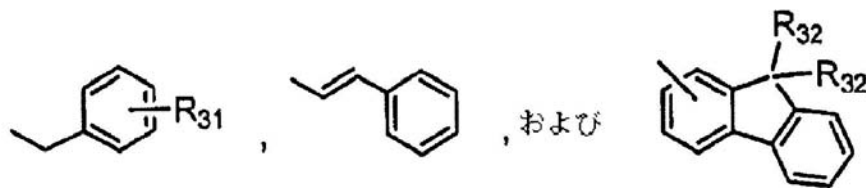


である。

【0024】

いくつかのこのような実施形態において、Yは、

【化63】



40

からなる群から選択され、ここで、 R_{31} は塩素またはフェニルであり、 R_{32} はそれぞれ独立
 してHであるか；または、Yは、3,3-ジメチルブタン、シクロヘキシル、イソブタン、1-ナ

50

フチルまたは2-ナフチルからなる群から選択される。

【0025】

いくつかの実施形態において、本発明は、以下の化合物を提供する：10-{{2'-(1-ヒドロキシエチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；10-{{2'-(ヒドロキシメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；10-{{2'-(メトキシメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；メチル(4'-{{3-{{(ピリジン-3-イルメチル)アミノ}カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル}カルボニル}-1,1'-ビフェニル-2-イル)アセテート；(-)-10-({2'-[1-ヒドロキシエチル]-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；10-{{2'-(2-アミノ-2-オキシエチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド；および10-({2'-[2-アミノ-2-(ヒドロキシイミノ)エチル]-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド。

10

【0026】

更なる実施形態において、本発明は、以下に実施例1~150として記載した化合物を提供する。

20

【0027】

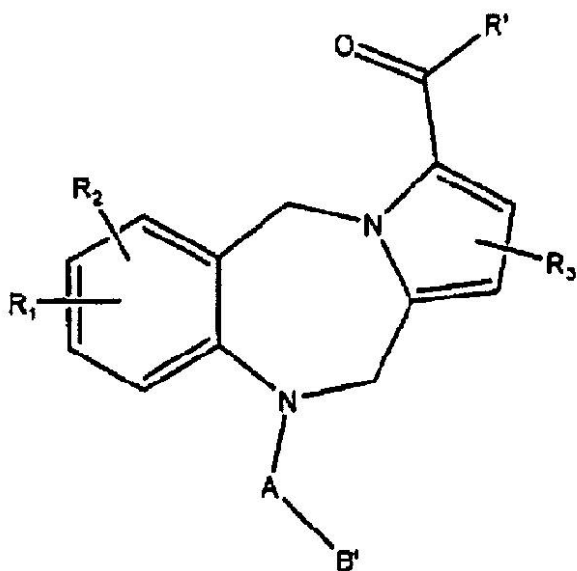
本発明はまた、薬学的有効量の本発明の化合物および薬学的に許容可能なキャリアまたは賦形剤を含む組成物を提供する。

【0028】

本発明はまた、本明細書において開示する化合物を使用する方法を提供する。いくつかのこのような実施形態において、本発明は、例えばヒト等の哺乳動物に有効量の本発明の化合物を投与する工程を含む、受精能を阻害する方法を提供する。いくつかのこのような実施形態において、本発明は、哺乳動物に有効量の本発明の化合物を投与する工程を含む、受精を防止する方法を提供する。更なる実施形態において、受精能を阻害する方法および受精を防止する方法は、以下の式IIIの化合物を投与する工程を含み：

30

【化64】

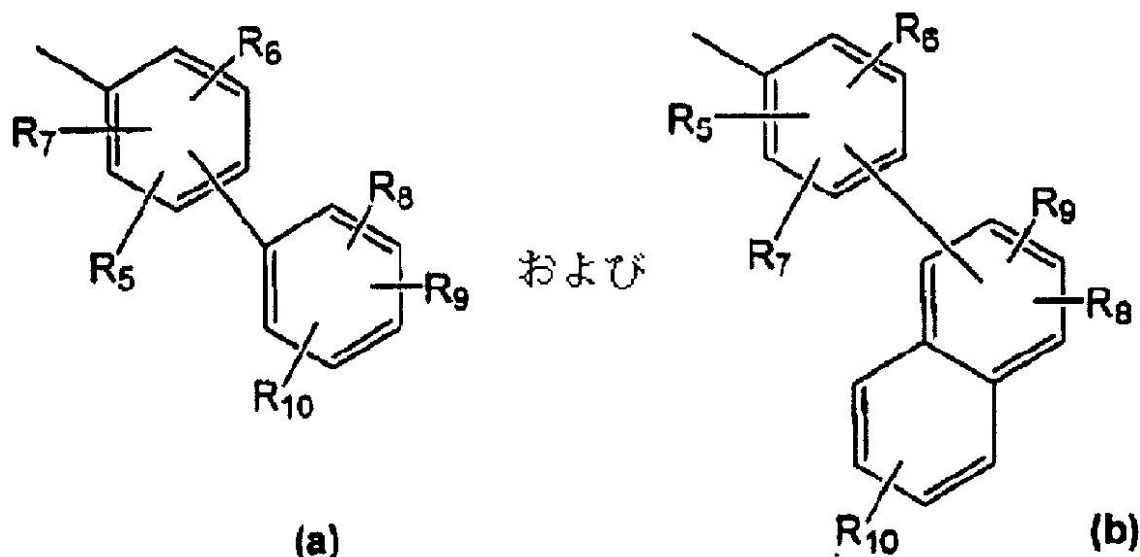


40

III

50

ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、Aおよび R' は、先に定義した通りであり； B' は、独立して、
【化65】



10

からなる群から選択され、

ここで、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 および R_{10} は、先に定義した通りである。いくつかのこのような本発明の方法の実施形態において、哺乳動物は雌であって良く；その他の実施形態において、哺乳動物は雄である。このような方法における哺乳動物が雌である場合は、雌の哺乳動物において妊娠の始まりが防止される一方で、哺乳動物が雄である場合は、雌である第2の哺乳動物において妊娠の始まりが防止される。

20

【0029】

本発明の方法の更なる実施形態において、有効量の本発明の化合物を哺乳動物に投与することによって、FSHに媒介される卵胞の発達がブロックされる。更なる実施形態において、FSHに媒介される卵胞の発達をブロックする方法は、先に述べた式IIIの化合物を投与する工程を含む。

【0030】

いくつかの実施形態において、本発明は、受精能を阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態において、この方法は、有効量の少なくとも1つの本明細書に記載した化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を哺乳動物に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、この方法は更に、避妊が必要な哺乳動物を識別する工程を含む。

30

【0031】

いくつかの実施形態において、この方法は、有効量の本明細書に記載した化合物のうちの2つ以上、またはその塩の組合せを投与する工程を含む。「本明細書に記載した化合物のうちの2つ以上、またはその塩の組合せ」、または「少なくとも1つの本明細書に記載した化合物、またはその薬学的に許容可能な塩」、または特定の化合物について述べる類似の文言は、塩または遊離酸の形態の任意の割合および組合せによってこのような化合物を投与することを含むことを特に意図する；すなわち、このような複数の化合物を、それぞれ酸の形態で、またはそれぞれ塩の形態で、または1つ以上を酸の形態、1つ以上を塩の形態で、そしてそれらの化合物および/または塩を任意の割合で投与することを含む。

40

【0032】

本発明は、本明細書に記載した方法において有用な任意の医薬組成物と共に、本発明の化合物の任意の組合せを、同時に、連続して、または別個に使用することを全て包含するものと理解すべきである。

【0033】

本明細書で使用する用語「有効量」が、本発明の化合物に適用される場合、意図された生物学的効果をもたらすのに十分な量を意味することを意図する。いくつかの実施形態において、本発明の方法は、化合物の組合せの投与を提供する。そのような場合、「有効量

50

」は、意図された生物学的効果をもたらすのに十分な組合せの量である。

【0034】

本明細書において単独で、または基の一部として採用される「アルキル」は、特に他で述べない限り、1~10個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の飽和した炭化水素であると定義する。いくつかの実施形態において、アルキル部分は、1~10個、1~8個、1~6個、1~4個、1~3個または1個の炭素原子を含有する。用語「アルキル」が、炭素原子の範囲無しに本明細書において使用された場合、 $C_1 \sim C_{10}$ の範囲を意味する。飽和した炭化水素であるアルキル部分の例は、化学基、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等を含むが、これらに限定されない。

10

【0035】

本明細書において単独で、または他の用語と組み合わせて採用される用語「アルコキシ」は、特に他で述べない限り、-O-アルキルであると定義する。アルコキシ部分の例は、化学基、例えばメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、およびホモログ、異性体等を含むが、これらに限定されない。

【0036】

本明細書において単独で、または他の用語と組み合わせて採用される用語「シクロアルキル」は、特に他で述べない限り、3~8個の環状の炭素原子を有する環化されたアルキル基であると定義する。

【0037】

本明細書において単独で、または他の用語と組み合わせて採用される用語「ハロ」または「ハロゲン」は、特に他で述べない限り、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードであると定義する。

20

【0038】

本明細書において単独で、または他の用語と組み合わせて採用される用語「アリール」は、特に他で述べない限り、最大で14個の炭素原子を有する芳香族炭化水素であると定義し、これは、単独の環（単環式）、または複数の環（二環式、最大で3つの環まで）であって、共に融合されるか、または共有結合されていて良い。アリール部分の任意の適切な環の位置が、定義された化学構造に共有結合されていて良い。アリール部分の例は、化学基、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等を含むが、これらに限定されない。

30

【0039】

本明細書において単独で、または他の用語と組み合わせて採用される用語「アリールオキシ」は、特に他で述べない限り、式-O-アリールを有する基であると定義し、ここで用語「アリール」は、本明細書において先に述べた定義の通りである。

【0040】

本明細書において単独で、または他の用語と組み合わせて採用される用語「アリールアルキル」または「アラルキル」は、特に他で述べない限り、アリール部分で置換された、本明細書において先に定義した通りのアルキルであると定義する。アリールアルキル部分の例は、化学基、例えばベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、ジフェニルメチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、フルオレニルメチル、およびホモログ、異性体等を含むが、これらに限定されない。

40

【0041】

本明細書において単独で、または他の用語と組み合わせて採用される用語「アシル」は、特に他で述べない限り、2~7個の炭素原子を有し、式-C(0)-アルキルを有する基であると定義する。

【0042】

本明細書において単独で、または他の用語と組み合わせて採用される用語「アルコシアルキル」は、特に他で述べない限り、-アルキル-アルコキシであると定義し、ここで、用語「アルキル」および「アルコキシ」は、本明細書において先に述べた定義の通りである。

50

【0043】

本明細書において単独で、または他の用語と組み合わせて採用される用語「カルバルコキシ」は、特に他で述べない限り、アルコキシカルボニル（例えば-COOCH₃）であると定義する。

【0044】

本明細書において単独で、または他の用語と組み合わせて採用される用語「アミノアルキル」は、特に他で述べない限り、-アルキル-アミノであると定義し、ここで、用語「アルキル」は、本明細書において先に述べた定義の通りであり、用語「アミノ」は、-NH₂または-NH-である。

【0045】

本明細書において単独で、または他の用語と組み合わせて採用される用語「アルキルアミノ」は、特に他で述べない限り、-NH-アルキルであると定義し、ここで、用語「アルキル」は、本明細書において先に述べた定義の通りである。

【0046】

本明細書において使用する用語「阻害」、「阻害する」、「ブロック」、または「ブロックする」は、システム、条件または状態の進行を遅らせる、引き止める、抑制する、妨げる、または妨害することを意味する。

【0047】

本明細書において使用する用語「防止」または「防止する」は、起こらないように、または存在しないようにすることを意味する。

【0048】

本明細書において使用する用語「投与する」は、本発明の化合物を直接投与すること、または、哺乳動物において有効量の本発明の化合物を形成する、本発明の化合物のプロドラッグ、誘導体またはアナログを投与すること、のいずれかを意味する。

【0049】

本発明の組成物は、任意の投与方法に適合させることができる（皮下、腹腔内、または筋肉内等の静脈内投与、ボーラス投与、および経口投与を含む）。

【0050】

本発明の化合物は、非毒性の薬学的に許容可能な酸または塩基由来の塩の形態で使用できる。これらの塩は以下を含むが、それらに限定されない：無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等、および有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、フマル酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、パモン酸、p-トルエンスルホン酸等を有する塩。その他の塩は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等を有する塩、または、有機塩基を有する塩（第四アンモニウム塩を含む）を含む。

【0051】

本発明の化合物はまた、エステル、カルバメートおよびその他の従来型のプロドラッグの形態で使用するができ、これは一般的に、インビボで活性部分に容易に転換する本発明の化合物の機能的誘導体であろう。また、これらの化合物を生物系に導入した際に生成される活性種として定義される、本発明の化合物の代謝産物も含まれる。

【0052】

本発明の化合物を上記の通りに採用する場合、1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤またはキャリア、例えば溶剤、希釈剤等と組み合わせることができる。このような医薬品は、例えば以下の形態で経口投与することができる：錠剤；カプセル（持続放出型および徐放性の製剤を含む）；丸薬；分散性粉末；顆粒；例えば0.05～5%の懸濁化剤を含有する懸濁液；例えば約10～50%の砂糖を含有するシロップ；エリキシル剤等。あるいは、以下の形態で非経口投与することができる：等張媒体中、約0.05～5%の懸濁化剤を含有する滅菌した注射可能な溶液、懸濁液または乳液。このような製剤は、例えば、より一般的に約5～60wt%であるキャリアと組み合わせて、約25～90%の活性成分を含有して良い。

【0053】

採用される活性成分の効果的な用量は、採用される特定の化合物または塩、投与方法、患者の年齢、体重、性別および病状、並びに治療する病状の重症度によって異なっている。個々の哺乳動物についての適切な投与方法および剤型の選択は、当業者には明らかである。そのような決定は、当該技術分野における通常の技術を有する医師、獣医または臨床医にとってはルーチンワークである（例えば、Anthony Fauciら編のHarrison's Principles of Internal Medicine (1998)（第14版、McGraw Hill出版）参照）。また、用法・用量を調節して、最適な治療反応を提供することができる。例えば、いくつかに分けた用量を毎日投与しても良く、または、治療状況のニーズが示すように用量を比例的に減少させても良い。

【0054】

10

これらの本発明の活性化合物は、静脈内、筋肉内、または皮下の経路と同様、経口でも投与することができる。活性成分の性質および所望の特定の投与形態において適切なものとして、固体キャリア、例えばデンプン、ラクトース、第二リン酸カルシウム、微結晶性セルロース、スクロースおよびカオリン等、滅菌水等の液体キャリア、ポリエチレングリコール、グリセロール、非イオン性界面活性剤、並びに食用油、例えばコーン油、ピーナッツ油およびゴマ油を採用することができる。医薬組成物の調製において通例採用されて有利なアジュバント、例えば香料添加剤、着色剤、保存剤および酸化防止剤は、例えば、ビタミンE、アスコルビン酸、BHTおよびBHAを含んで良い。

【0055】

20

これらの活性化合物はまた、非経口投与または腹腔内投与することもできる。遊離塩基または薬学的に許容可能な塩としてのこれら活性化合物の溶液または懸濁液を、ヒドロキシプロピルセルロース等の界面活性剤と適切に混合した水中において調製することができる。また、油中のグリセロール、液体ポリエチレングリコールおよびそれらの混合物において、分散液を調製することもできる。これらの製剤は、通常の条件での保存および使用における微生物の増殖を防止するために、防腐剤を含有することになる。

【0056】

30

注射に用いるのに適切な薬学的形態は、滅菌した水溶液または分散液、および、滅菌した注射可能な溶液または分散液の即時調製用の滅菌した粉末を含む。全ての場合において、その形態は滅菌していなければならない、容易に注射できる可能性が存在する程度に、流体でなければならない。製造および貯蔵における条件下で安定でなければならない、細菌および真菌等の微生物の汚染作用に対して保護されていなければならない。キャリアは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）、適切なそれらの混合物、および植物油を含有する溶剤または分散媒であって良い。

【0057】

40

また、本発明の活性化合物は、鼻腔内送達に適切なビヒクルを使用した鼻腔内投与、または、例えば当業者に公知の経皮パッチを使用することによる経皮投与も可能である。経皮投与は、更に、体の表面および体内の経路の内壁（上皮組織および粘膜組織を含む；キャリアシステム、例えばローション、クリーム、泡、パッチ、懸濁液、溶液および坐剤（直腸用および腔用）を使用する）を経由する全ての投与を含む。経皮送達システムを使用する場合、用量を1回のみ投与、または用量を分けて毎日投与するよりはむしろ、連続して投与することになる。本発明の化合物はまた、リポソーム送達システムの形態で投与することもでき、ここで、リポソーム脂質二重層が、種々のリン脂質から形成される。

【0058】

本発明の化合物は、活性化合物が結合するモノクローナル抗体等のキャリアを使用することにより送達することができる。本発明の化合物はまた、薬物キャリアとしての可溶性ポリマー、または、活性薬剤の放出制御を達成するのに有用な生分解性ポリマーに結合させることができる。

【0059】

R、R'、R₁、R₂、R₃、B、B'およびCの定義に依存する本発明の化合物のいくつかは、1つ

50

以上の不斉中心を含有して良く、従って鏡像体およびジアステレオマーを生じさせることができることが、当業者によって理解される。本発明は全ての立体異性体を含み（個々のジアステレオマーおよび分割された、鏡像異性的に純粋なRおよびS立体異性体、ラセミ化合物、その他のすべてのRおよびS立体異性体の混合物、並びにその薬学的に許容可能な塩を含む）、これらは、示された活性を有する。光学異性体は、当業者に公知の標準的な手順によって純粋な形態で得ることができ、ジアステレオマー塩の形成、速度論的分割および不斉合成を含むが、これらに限定されない。また、本発明は、示された活性を有する、全ての可能な位置異性体、E-Z異性体、endo-exo異性体、およびそれらの混合物を包含することが理解される。このような異性体は、当業者に公知の標準的な手順によって純粋な形態で得ることができ、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、および高速液体クロマトグラフィーを含むが、これらに限定されない。BおよびCの定義に依存する本発明の化合物のいくつかは、束縛回転のためにキラルである場合があり、アトロプ異性体を生じさせ、このアトロプ異性体は、当業者に公知の標準的な手順によって純粋な形態で分割して得ることができ、当業者によって理解される。また、本発明には、本発明の化合物の全ての同質異像および水和物が含まれる。

10

【0060】

また、本発明によれば、本発明の化合物を生成する方法が提供される。

【0061】

（本発明の方法）

本発明の化合物は、以下に概略を述べる一般的な方法の一つに従って調製できる。式II Iの化合物は、2002年4月11日PCT出願された国際公開第WO 2002/083683号に記載されるように調製することができ、その全体を引用することにより本明細書の一部をなす。

20

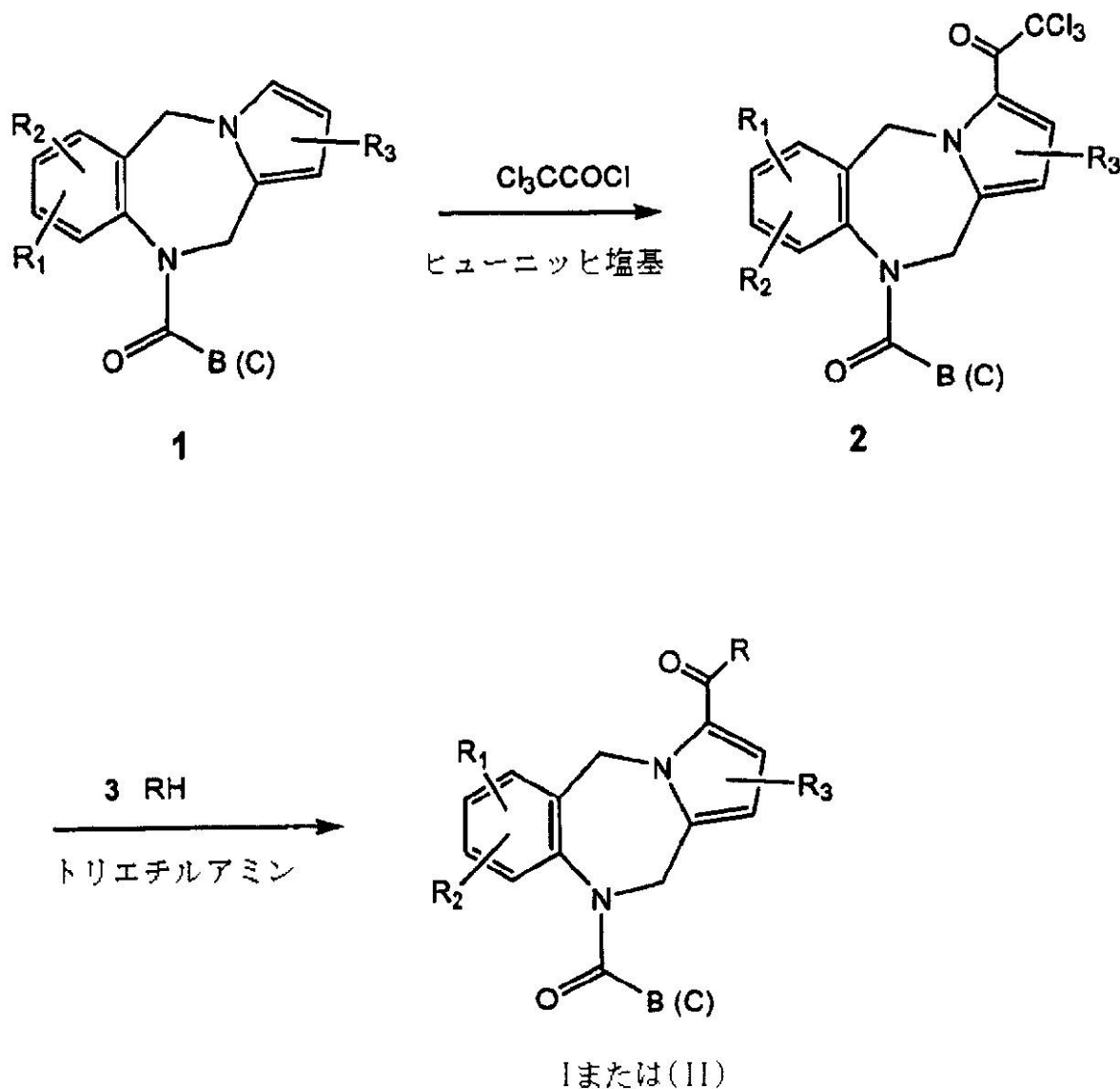
【0062】

一般式(I)の化合物（ここで、Aは-C=Oであり、Bは本明細書において先に定義した通りである）、および一般式(II)の化合物（ここで、Aは-C=Oであり、Cは本明細書において先に定義した通りである）は、以下のスキームIに示すように便利に調製することができる。

【0063】

【化 6 6】

スキーム I



【0064】

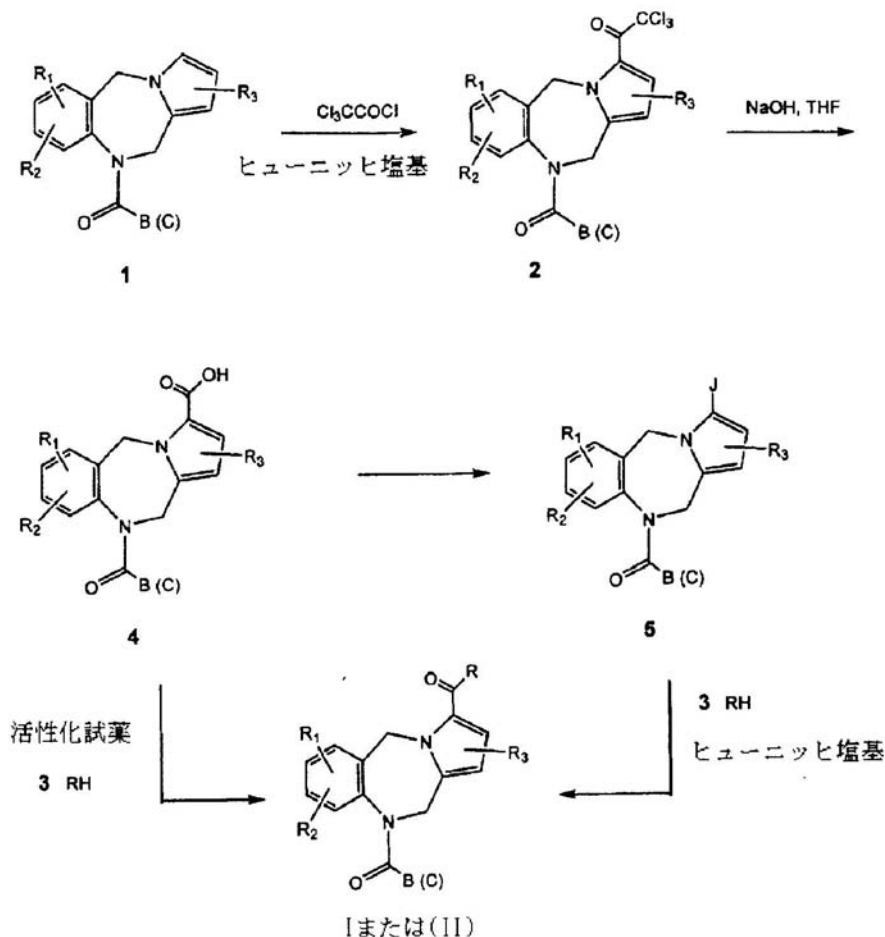
上記の好ましい方法によれば、式(1)の三環系ジアゼピン(ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 およびB(またはC)は本明細書において先に定義した通りである)を、非プロトン性有機溶媒(ジクロロメタンまたは1,4-ジオキサン等)中、 -10°C から周囲温度までの範囲の温度で、有機塩基(N,N-ジイソプロピルエチルアミン(ヒューニツヒ塩基)等)の存在下、ペルハロアルカノイルハロゲン化物(塩化トリクロロアセチル等)と反応させ、所望の式(2)のトリクロロアセチル中間物を提供する。続いて、周囲温度から溶媒の還流温度までの範囲の温度で、還流1,4-ジオキサン中、式(3)の適切に置換された第1級または第2級アミンとの(2)の反応、あるいは、溶媒(アセトニトリル等)中、任意に有機塩基(トリエチルアミン等)の存在下、ジメチルスルホキシドとの(2)の反応により、所望の式(I)または(II)の化合物(ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、B(またはC)は、本明細書において先に定義した通りである)が産生される。アミン(3)がピリジルアミンである場合、式(I)または(II)の化合物を、 -40°C から周囲温度までの範囲の温度での酸化剤(過酸またはその他の公知のピリジン酸化剤等)による処理によって、そのN-酸化物に更に転換させることができる。

【0065】

別の好ましい方法を、以下のスキームIIに示す。

【化 6 7】

スキームII



10

20

【0066】

30

上記の方法によれば、式(2)のトリクロロアセチル中間物は、有機溶媒（テトラヒドロフランまたはアセトン等）中、 -10°C から周囲温度までの範囲の温度で、塩基水溶液（水酸化ナトリウム等）によって加水分解され、式(4)の中間物の酸が産生される。続いて式(3)の第1級または第2級アミンと結合するためのカルボン酸(4)の必要な活性化は、いくつかの方法によって達成することができる。このようにして、(4)は、それだけにおいて（neat）、または非プロトン性溶媒（ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン等）中、無機塩基（炭酸カリウム等）の存在下、または有機塩基（ピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、またはトリエチルアミン等の第3級アミン等）の存在下で、 $-5\sim 50^{\circ}\text{C}$ の範囲で、塩化（臭化）チオニルまたは塩化（臭化）オキサリルまたは当技術分野において公知の類似の試薬との反応によって、アシルハロゲン化物（式(5)、JはCOClまたはCOBr）の塩化物または臭化物等）に転換させることができ、中間物のアシル化された誘導体(5)が産生される。続いて、非プロトン性溶媒（ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン等）中、化学量論的量のヒューニツヒ塩基の存在下、周囲温度から溶媒の還流温度までの範囲の温度で、塩化（臭化）アシル（5、JはCOClまたはCOBr）の式(3)の適切に置換された第1級または第2級アミンとの結合により、所望の式(I)または(II)の化合物（ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 およびB(またはC)は本明細書において先に定義した通りである）が提供される。

40

【0067】

あるいは、アシル化種は、Inanaga et al. Bull. Chem. Soc. Jpn. 52 1989 (1979)に記載の手順に従って、非プロトン性有機溶媒（ジクロロメタン等）中、式(4)の酸を2,4,6

50

-トリクロロベンゾイルクロライドで処理することによって調製されるような、対応するカルボン酸の混合無水物であってよい。式(5)の混合無水物を、周囲温度から溶媒の還流温度までの範囲の温度で、非プロトン性溶媒（ジクロロメタン等）中、式(3)の適切に置換された第1級または第2級アミンで処理することにより、所望の式(I)または(II)の化合物（ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 およびB(またはC)は、本明細書において先に定義した通りである）が提供される。

【0068】

あるいは、非プロトン性溶媒（ジクロロメタン等）中、酸をトリホスゲンで処理し、続いて、有機塩基（ヒューニッヒ塩基等）の存在下、 -10°C から周囲温度までの範囲の温度で、活性化された中間物を式(3)の適切に置換された第1級または第2級アミンと反応させることによって、式(4)のカルボン酸のアミド化を効果的に行うことができる。

10

【0069】

式(I)または(II)の本発明の化合物（ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 およびB(またはC)は本明細書において先に定義した通りである）を調製する別の方法は、式(4)の酸を、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下、活性化試薬（N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ-プロピル)カルボジイミド塩酸塩等）で処理し、続いて、活性化された中間物を、 -10°C から周囲温度までの範囲の温度で、非プロトン性溶媒（ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン等）中、任意に有機塩基（ヒューニッヒ塩基等）および触媒量の4-(ジメチルアミノ)ピリジンの存在下、式(3)の適切に置換された第1級または第2級アミンと反応させることからなる。

20

【0070】

別の好ましい方法において、酸(4)は、 -10°C から溶媒の還流温度までの範囲の温度で、非プロトン性溶媒（ジクロロメタンまたはテトラヒドロフラン等）中、N,N'-カルボニルジイミダゾール等のその他の活性化剤で処理することによって活性化できる。続いて、中間物の活性化されたイミダゾリドを式(3)の適切に置換された第1級または第2級アミンと反応させることにより、所望の式(I)または(II)の化合物（ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 およびB(またはC)は本明細書において先に定義した通りである）が提供される。

【0071】

あるいは、式(3)の適切に置換された第1級または第2級アミンの式(4)の酸との結合は、 -10°C から周囲温度までの範囲の温度で、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、有機塩基（ヒューニッヒ塩基等）の存在下、ヒドロキシベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートをカップリング試薬として使用することによって効果的に行うことができ、十分に単離された収率および純度において、所望の式(I)または(II)の化合物（ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 およびB(またはC)は本明細書において先に定義した通りである）が提供される。

30

【0072】

関連するカップリング試薬、例えばジフェニルホスホリルアジド、ジエチルシアノホスホナート、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート、および、ペプチド合成におけるアミド結合の形成に使用されてきたその他全ての公知のもの等も、式(I)または(II)の化合物（ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 およびB(またはC)は本明細書において先に定義した通りである）の調製に使用することができる。

40

【0073】

式(I)または(II)の化合物の調製のための中間物のカルボン酸(4)からの選択方法においては、最終的には、 R_1 、 R_2 、 R_3 およびB(またはC)の基との適合性、並びに、式(1)の三環系ジアゼピンとの反応性に基づいて選択される。

【0074】

式(I)または(II)の化合物を調製するための別の方法を、スキームIIIに示す。式(1)の三環系ジアゼピンを、任意で有機塩基（トリエチルアミン等）の存在下、非プロトン性溶媒（ジクロロメタン等）中、ジホスゲンと反応させ、次に、得られたアシル化された中間

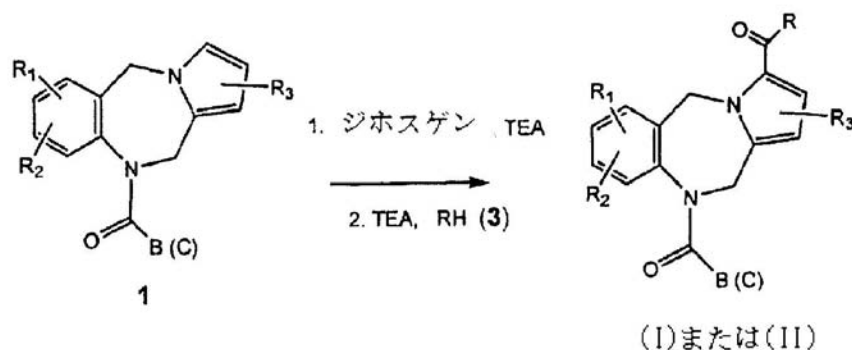
50

物を、式(3)の適切に置換された第1級または第2級アミンと反応させ、所望の式(I)または(II)の化合物（ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 およびB(またはC)は本明細書において先に定義した通りである）が提供される。

【0075】

【化68】

スキームIII



10

【0076】

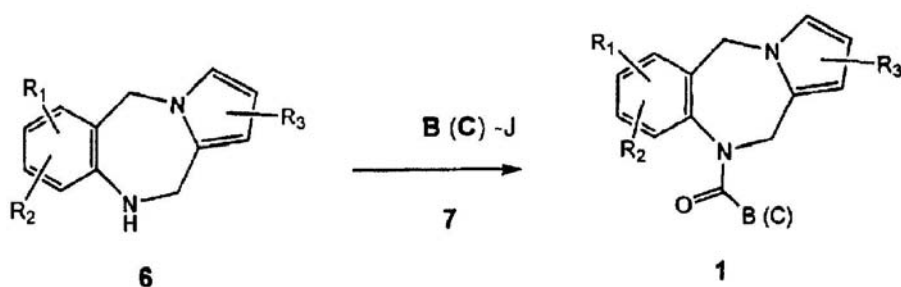
スキームIの式(1)の三環系ジアゼピン（ここで、Aは-C=Oであり、BおよびCは本明細書において先に定義した通りである）は、以下のスキームIVに示すように便利に調製することができる。

20

【0077】

【化69】

スキームIV



30

【0078】

このように、式(6)の三環系ジアゼピンは、 $-5\sim 50^{\circ}\text{C}$ の温度で、非プロトン性溶媒（ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、または1,4-ジオキサン等）中、無機塩基（炭酸カリウム等）の存在下、または有機塩基（ピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、またはトリエチルアミン等の第3級アミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはN,N-ジメチルアニリン等）の存在下で、アロイルハロゲン化物等の適切に置換されたアシル化剤（例えば適切に置換された塩化（または臭化）アシル（式(7)、JはCOClまたはCOBr）であって、ここで、B（またはC）は、最終的に、存在する反応スキームとの適合性に基づいて選択される）で処理され、一般式(1)の中間物が提供される。

40

【0079】

あるいは、式(7)のアシル化種は、Inanaga et al. Bull. Chem. Soc. Jpn. 52 1989 (1979)に記載の手順に従って、非プロトン性有機溶媒（ジクロロメタン等）中、酸を2,4,6-トリクロロベンゾイルクロライドで処理することによって調製されるような、対応するカルボン酸の混合無水物であってよい。一般式(7)の混合無水物を、 0°C から溶媒の還流温度までの範囲の温度で、ジクロロメタン等の溶媒中、有機塩基（4-(ジメチルアミノ)ピリジン等）の存在下、式(6)の三環系ジアゼピンで処理することにより、スキームIVの中間物のアシル化された誘導体(1)が産生される。

【0080】

50

式(7)のアシル化中間物は、最終的には、B(またはC)の基との適合性および式(6)の三環系ジアゼピンとの反応性に基づいて選択される。

【0081】

スキームIVの式(7)の中間物(ここで、CはYまたはZである)は、市販されているか、または当技術分野において公知であるか、または公知の化合物についての文献に記載されたものと類似の手順によって容易に調製できる。

【0082】

所望のスキームIVの式(7)の中間物(ここでBは本明細書において先に定義した通りである)は、スキームVに示され工程によって便利に調製できる。このように、式(8、ここで、Pはカルボン酸保護基であり、例えば、Pはアルキルまたはベンジルであり、MはI、Br、Cl、OTfであり；そして R_5 、 R_6 、 R_7 および R_{100} は本明細書において先に定義した通りである)の適切に置換されたヨウ化(臭化、塩化またはトリフルオロメタンスルホン酸)アリールを、Pd(0)触媒の存在下、および、無機塩(例えばLiClまたは銅(I)の塩)の存在下または非存在下において、式(9、TはSn(トリアルキル)₃、例えばSn(n-Bu)₃であり、ここで、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{101} および R_{102} は、本明細書において先に定義した通りである)のアリールトリ(アルキル)スズ(IV)誘導体と反応させ、中間物のエステル(10)を提供する。続いて、加水分解、水素化分解または公知の類似の方法によってカルボン酸官能基の脱マスキングを行い、次に中間物の酸(11)の活性化を行うことにより、所望の式(7)の化合物(ここで、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{100} 、 R_{101} および R_{102} は、本明細書において先に定義した通りである)が提供され、これは、式(6)の三環系ジアゼピンとの結合に適している。

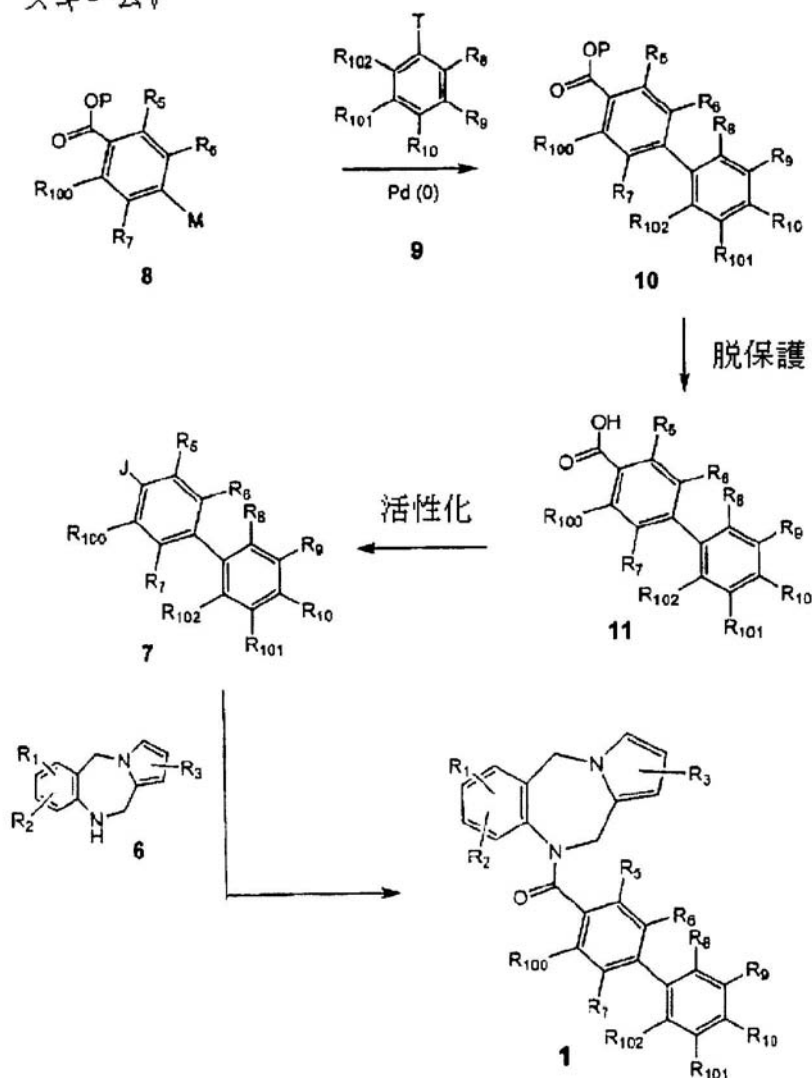
10

20

【0083】

【化 70】

スキームV



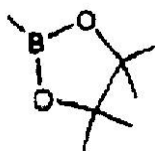
【0084】

あるいは、所望のスキームVの式(10)の中間物（ここでBは本明細書において先に定義した通りである）は、周囲温度から溶媒の還流温度までの範囲の温度で、溶媒の混合物（トルエン-エタノール-水、アセトン-水、水または水-アセトニトリル等）中、パラジウム触媒（酢酸パラジウム(II)またはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0)等）、および有機塩基（トリエチルアミン等）または無機塩基（炭酸ナトリウム（カリウムまたはセシウム）等）の存在下、臭化（ヨウ化）テトラブチルアンモニウムを加えて、または加えずに、ヨウ化物（臭化物、塩化物、トリフルオロメタンスルホン酸）（8、MはI、Br、ClまたはOTfである）および式（9、好ましくはTは $B(OH)_2$ である）の適切に置換されたアリールボロン誘導体の結合によって調製できる（Suzuki Pure & Appl. Chem. 66 2 13-222 (1994) ; Badone et al. J. Org. Chem. 62 7170-7173 (1997) ; Wolfe et al. J. Am. Chem. Soc. 121 9559 (1999) ; および Shen Tetr. Letters 38, 5575 (1997) 参照）。Suzukiのハロゲン化物およびボロン酸の中間物の結合のための正確な条件は、基質および置換基の性質に基づいて選択される。所望のスキームVの式(10)の中間物は、ジオキサン等の溶媒中、リン酸カリウムおよびPd(0)触媒の存在下、臭化物（8、M=Br）およびボロン酸（9）から同様に調製できる。

【0085】

あるいは、式（9、TはBr、IまたはOTf）のアリールハロゲン化物（またはトリフルオロメタンスルホン酸）の、式（8、Mは

【化 7 1】



、 $B(OH)_2$ 、または $SnBu_3$ ）のボロン酸ピナコラト[ボロン酸、またはトリアルキルスズ(IV)]誘導体とのパラジウム触媒化クロスカップリング反応により、所望の式(10)の中間物が産生され、これがスキームVの手法において(1)に転換される。

【0086】

必要とされるスキームVの式(8、MはBrまたはI)の適切に置換されたアリールハロゲン化物は、市販されているか、あるいは当技術分野において公知であるか、あるいは、対応する置換されたアニリン(8、PはH、アルキルまたはベンジル、 $M=NH_2$)をジアゾ化し、続いて中間物のジアゾニウム塩を水溶性酸性媒質においてヨウ素およびヨウ化カリウムと反応させる(基本的にそれぞれStreet et al. J. Med. Chem. 36 1529 (1993)およびCoffen et al. J. Org. Chem. 49 296 (1984)に記載の手順に従う)、または、臭化銅(I)と反応させる(March, Advanced Organic Chemistry 第3版 pp. 647-648 John Wiley & Sons, New York (1985)) ことによって、定量的収率および高純度において容易に入手できる。

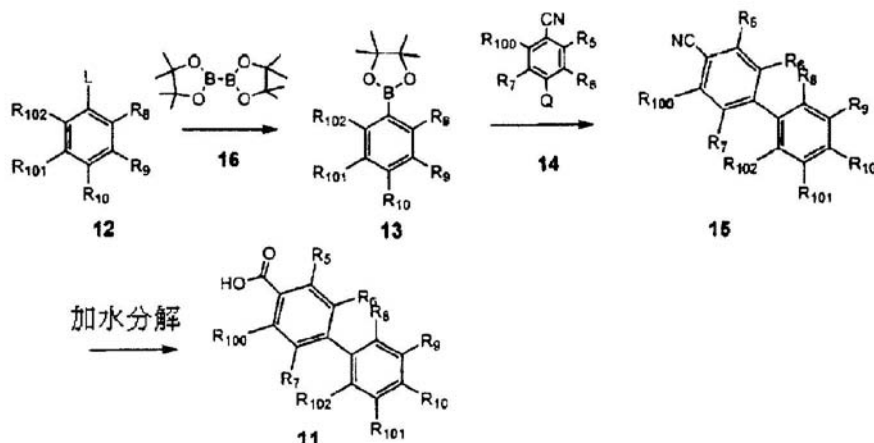
【0087】

あるいは、所望のスキームVの式(11)の中間物(ここでBは本明細書において先に定義した通りである)は、式(13)の適切に置換されたボロン酸ピナコラト(pinacolato boronate)(ここで、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{101} および R_{102} は、本明細書において先に定義した通りである)を、式(14、QはOTf、BrまたはI)のアリールトリフラートまたはアリールハロゲン化物(ここで、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_{100} は、本明細書において先に定義した通りである)とクロスカップリング反応させ(Ishiyama et al. Tetr. Lett. 38 3447-3450 (1997)およびGiroux et al. Tetr. Lett. 38 3841-3844 (1997)の一般的な手順に従って)、続いて、式(15)の中間物のニトリルの塩基性または酸性加水分解(March, Advanced Organic Chemistry 第3版 John Wiley & Sons, New York, p. 788 (1985)参照)によって、スキームVIに示すように便利に調製できる。

【0088】

【化 7 2】

スキームVI



【0089】

あるいは、式(12、LはBr、Cl、IまたはOTf)のヨウ化物(臭化物、塩化物、またはトリフルオロメタンスルホン酸)の、式(14、Qは $B(OH)_2$ または $SnBu_3$)のボロン酸(またはトリアルキルスズ(IV))誘導体との反応により、所望の式(15)の中間物が産生され、これは、スキームVIの手法において(11)に転換される。

【0090】

所望のスキームVIの式(13)のフェニルボロン酸エステルは、ビス（ピナコラト）ジボロン(16)の、適切に置換されたアリールハロゲン化物（臭化物またはヨウ化物等）（12、LはBr、I）あるいはアリールトリフラート（12、L=OTf）とのパラジウム触媒化クロスカップリング反応によって便利に調製できる（Ishiyama et al. J. Org. Chem. 60 7508-7510 (1995)およびGiroux et al. Tetr. Lett. 38 3841-3844 (1997)に記載の手順に従って）。

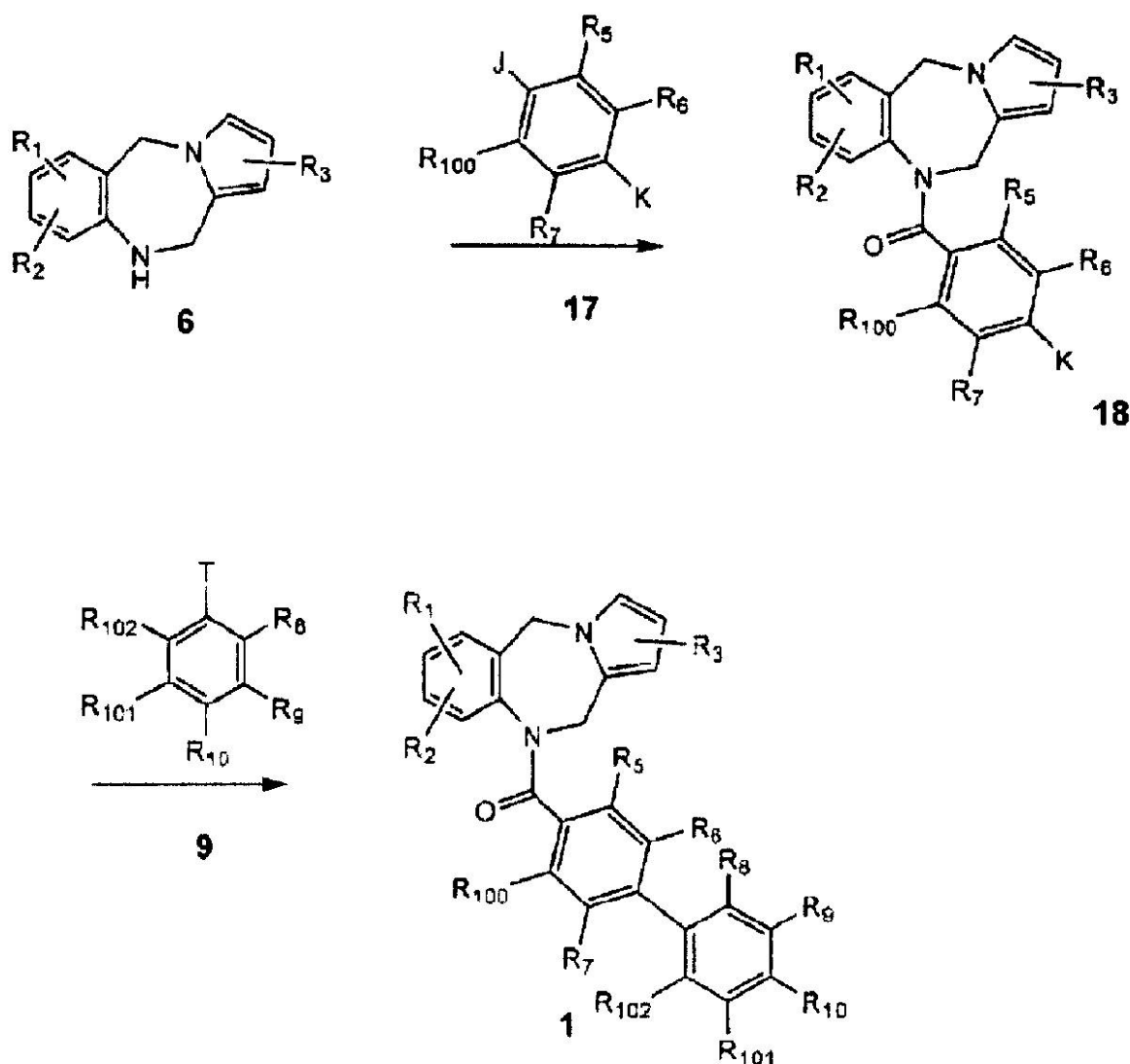
【0091】

また、所望のスキームIVの式(1)の化合物（ここでAは-C=Oであり、Bは本明細書において先に定義した通りである）は、以下のスキームVIIに示した工程によって調製できる。

【0092】

【化73】

スキームVII



【0093】

このように、明細書で先に述べた任意の手順を使用して、式(6)の三環系ジアゼピンを、ハロアロイルハロゲン化物等の適切に置換されたアシル化剤（式(17)、JはCOClまたはCOBr；K=I、Br）のヨード（プロモ）アロイルクロライド（プロミド）等（ここでR₅、R₆、R₇およびR₁₀₀は本明細書において先に定義した通りである）で処理し、スキームVIIの一般式(18)のアシル化された中間物を提供する。

【0094】

あるいは、式(17)のアシル化種は、対応するカルボン酸の混合無水物であって良い。本明細書において先に述べた手順に従って、一般式(17)の混合無水物を式(6)の三環系ジアゼピンで処理することにより、中間物のアシル化された誘導体(18)が産生される。

【0095】

式(17)のアシル化中間物は、最終的には、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_{100} の基との適合性、並びに式(6)の三環系ジアゼピンとの反応性に基づいて選択される。

【0096】

周囲温度から150℃までの範囲の温度において、非プロトン性有機溶媒（トルエンおよびN,N-ジメチルホルムアミド等）中、触媒（テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0)等）の存在下、ハロゲン化合物（18、 $K=1$ ）とトリアルキルスズ(IV)誘導体等の適切に置換された有機スズ試薬、例えば、式（9、 $T=SnBu_3$ ）のトリ-n-ブチルスズ(IV)誘導体（ここで、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{101} および R_{102} は、本明細書において先に定義した通りである）とのスティルカップリング反応により（Farina et al. J. Org. Chem. 59 5905 (1994)およびそれに引用される引例参照）、所望の式(1)の化合物（ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{100} 、 R_{101} および R_{102} は、本明細書において先に定義した通りである）が得られる。

10

【0097】

あるいは、周囲温度から溶媒の還流温度までの範囲の温度で、溶媒の混合物（トルエン-エタノール-水等）中、Pd(0)触媒および塩基（炭酸ナトリウム等）の存在下、式（18、 K はCl、BrまたはI）の化合物と式（9、 $T=B(OH)_2$ ）の適切に置換されたアリールボロン酸（ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{100} 、 R_{101} および R_{102} は、本明細書において先に定義した通りである）との反応により、所望の式(1)の化合物（ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{100} 、 R_{101} および R_{102} は、本明細書において先に定義した通りである）が産生される。

20

【0098】

スキームVIIの式（17）（ K はI、Br； J はCOClまたはCOBr）の好ましい置換された塩化（臭化）アロイル（ここで、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_{100} は本明細書において先に定義した通りである）は、市販されているか、または、当技術分野において公知であるか、または、公知の化合物についての文献に記載されるものと類似の手段によって容易に調製できる。

30

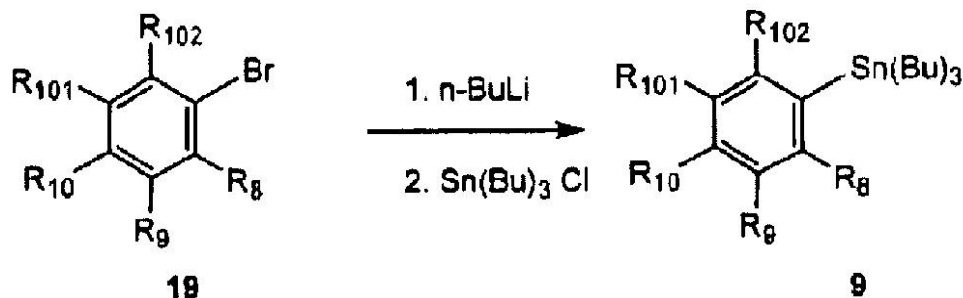
【0099】

スキームVIIの式（9、 $T=Sn(\text{アルキル})_3$ ；例えば、アルキル=n-ブチル）の中間物は、市販されているか、または、式(19)の対応するプロモ出発原料（ここで、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{101} および R_{102} は、本明細書において先に定義した通りである）から、スキームVIIIに示すように、初めにそれらをn-ブチルリチウムと反応させ、次に中間物のリチオ化種を塩化トリアルキル（例えばトリメチルまたはトリ-n-ブチル）スズ(IV)と反応させることによって便利に調製できる。

【0100】

【化 7 4】

スキームVIII



10

【0101】

式(9、 $T=B(OH)_2$)の置換されたアリールボロン酸は、市販されているか、または、当技術分野において公知であるか、または、公知の化合物についての文献に記載されたものと類似の手順によって容易に調製できる。

【0102】

あるいは、スキームIXに示すように、適切に置換されたアロイルハロゲン化物、例えば式(20、 $J=COCl$)の塩化アロイル(ここで、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_{100} は本明細書において先に定義した通りである)を、式(6)の三環系ジアゼピンと反応させ、式(21)の中間物の臭化物を提供する。次に、Pd(0)触媒(テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等)および塩化リチウムまたは銅(I)の塩の存在下、(21)をヘキサアルキル-ジ-スズ(例えばヘキサ-n-ブチル-ジ-スズ(IV)等)と反応させることにより、式(22)のスタナン中間物を提供する。Pd(0)触媒(テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等)の存在下、トリ-n-ブチルスズ(IV)誘導体(22)と式(23、Mはブromoまたはヨード)の適切に置換されたアリールハロゲン化物(ここで、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{101} および R_{102} は、本明細書において先に定義した通りである)を更に反応させることにより、所望の式(1)の化合物(ここで、Aは $-C=O$ であり、B、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{100} 、 R_{101} および R_{102} は、本明細書において先に定義した通りである)が産生される。

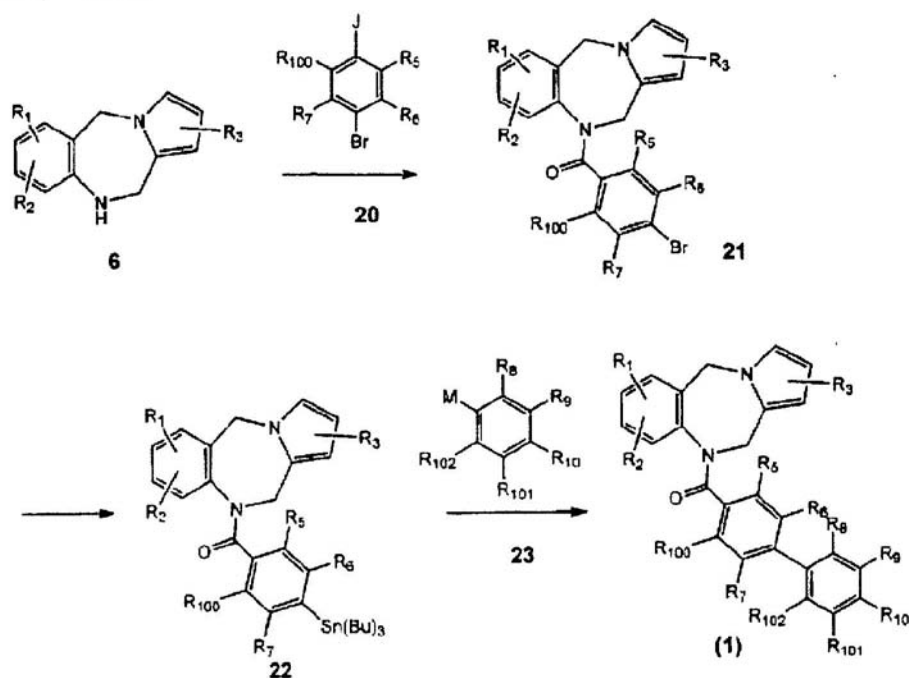
20

30

【0103】

【化 7 5】

スキームIX



10

20

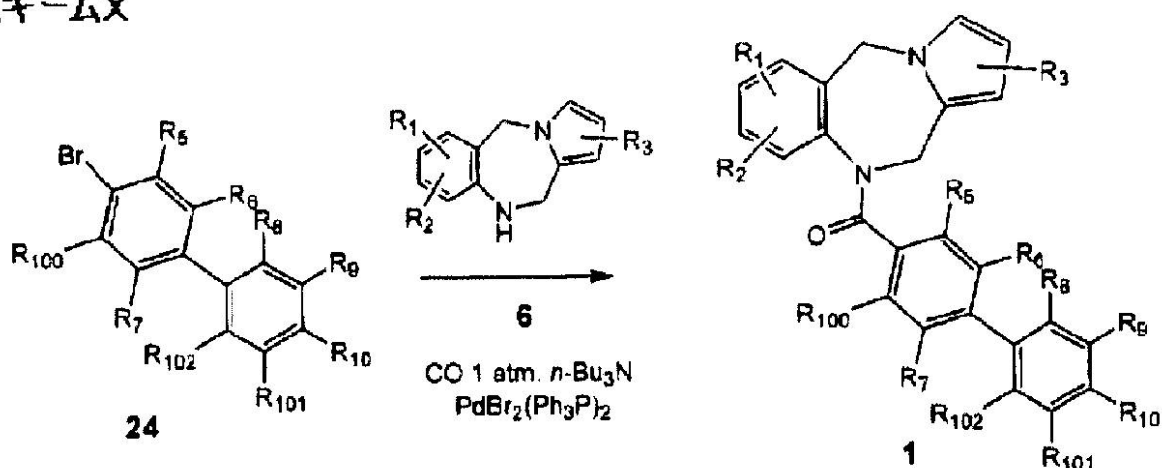
【0104】

あるいは、所望のスキームIXの式(1)の化合物（ここでBは本明細書において先に定義した通りである）は、以下のスキームXに示すように調製できる。

【0105】

【化 7 6】

スキームX



30

40

【0106】

このように、周囲温度から溶媒の還流温度までの範囲の温度で、溶媒（アニソールまたはジオキサン等）中、式(6)の三環系ジアゼピン、パラジウム(0)触媒（ $\text{PdBr}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ 等）および第3級アミン（*n*-トリブチルアミン等）の存在下、式(24)の適切に置換されたビフェニル（ここで R_5 、 R_6 、 R_7 および R_{100} は、本明細書において先に定義した通りである）を、一酸化炭素で処理し（Schoenberg et al. J. Org. Chem. 39 3327 (1974)参照）、所望の式(1)の化合物（ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{100} 、 R_{101} および R_{102} は、本明細書において先に定義した通りである）を提供する。

【0107】

所望のスキームIの一般式(I)または(II)の化合物（ここで、Aは $-\text{C}=\text{O}$ であり、BおよびC

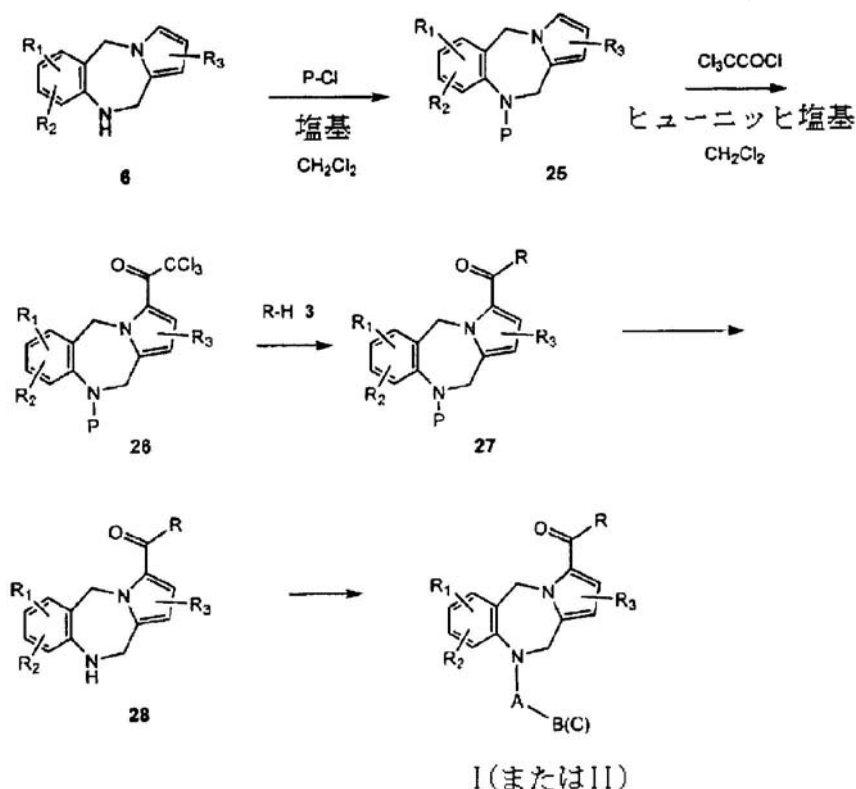
50

は本明細書において先に定義した通りである)を調製するための別の方法を、以下のスキームXIに示す。

【0108】

【化77】

スキームXI



【0109】

このように、フルオレニルアルコキシカルボニル基（フルオレニルメチルオキシカルボニル (P=Fmoc) 基等）またはアルコキシカルボニル保護基（tert-ブチルオキシカルボニル (P=Boc) 基等）等の保護基を有する式(25)の三環系ジアゼピン（ここで、 R_1 、 R_2 および R_3 は本明細書において先に定義した通りである）を、 -10°C から周囲温度までの範囲の温度で、非プロトン性有機溶媒（ジクロロメタン等）中、有機塩基（N,N-ジイソプロピルエチルアミン（ヒューニツヒ塩基）等）または第3級アミン（トリエチルアミンまたはN,N-ジメチルアニリン等）の存在下、および、任意で触媒量の4-(ジメチルアミノ)ピリジンの存在下、ペルハロアルカノイルハロゲン化物（塩化トリクロロアセチル等）と反応させることにより、所望の式(26)のトリクロロアセチル中間物を提供する。続いてスキームIの条件下で式(3)の第1級または第2級アミンと反応させることにより、式(27、P=Boc)の中間物アミドが産生され、次にこれが、脱保護化され（中間物28）、アシル化されて、所望の式I（またはII）の生成物となる。あるいは、溶媒の還流温度で、非プロトン性溶媒（アセトニトリル等）中、ジメチルスルホキシドの存在下、(26、P=Fmoc)を第1級アミン(3)で処理することにより、(26)から(28)への転換を1工程で行うことができる。

【0110】

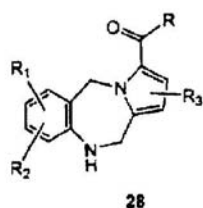
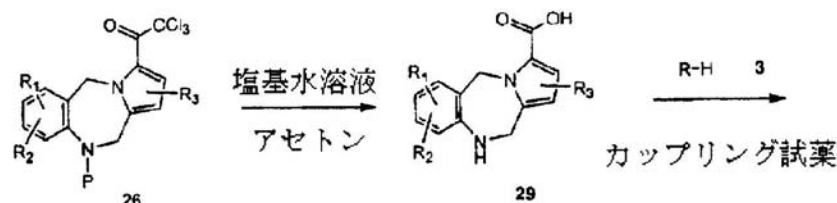
あるいは、 -10°C から周囲温度までの範囲の温度で、有機溶媒（アセトン等）中、トリクロロ酢酸の中間物(26)を塩基水溶液（水酸化ナトリウム等）で加水分解する際に、以下のスキームXIIに示されるように、同時に保護基(P=Fmoc)が除去され、式(29)の中間物の酸が産生される。カルボン酸(29)の必要なアミド化は、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下、(29)を活性化試薬（N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ-プロピル)カルボジイミド塩酸塩等）で処理し、続いて、 -10°C

から周囲温度までの範囲の温度で、非プロトン性溶媒（ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン等）中、任意でヒューニッヒ塩基または触媒量の4-（ジメチルアミノ）ピリジンの存在下、活性化された中間物を式(3)の適切に置換された第1級または第2級アミンと反応させることによって、効果的に達成することができる。続いて、スキームIVの条件下でアミド(28)をアシル化することにより、所望の式(I)または(II)の化合物が提供される。

【0111】

【化78】

スキームXII



【0112】

式(28)の化合物の調製には、これまでにペプチド合成においてアミド結合の形成に使用されてきた、文献において公知のその他のカップリング試薬も使用することができる。中間物のカルボン酸(20)からの式(28)の化合物の調製のために選択する方法においては、最終的には、 R_1 、 R_2 および R_3 の基との適合性に基づいて選択される。

【0113】

あるいは、以下のスキームXIIIに示すように、スキームXIIの式(29)の中間物の酸（ここで、 R_1 、 R_2 および R_3 は、本明細書において先に定義した通りである）は、非プロトン性溶媒（N,N-ジメチルホルムアミド等）中、無機塩基（炭酸カリウム等）または有機塩基（N,N-ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、式(6)の三環系ジアゼピンを過剰のアシル化剤（トリフルオロ酢酸無水物または塩化トリクロロアセチル等）と反応させ、続いて、周囲温度から溶媒の還流温度までの範囲の温度で、プロトン性有機溶媒（エタノール等）中、任意に水酸化ナトリウム水溶液を使用して、式(30)のビス-トリフルオロアセチル（トリクロロアセチル）中間物の塩基性加水分解を行うことによって得ることができる。

【0114】

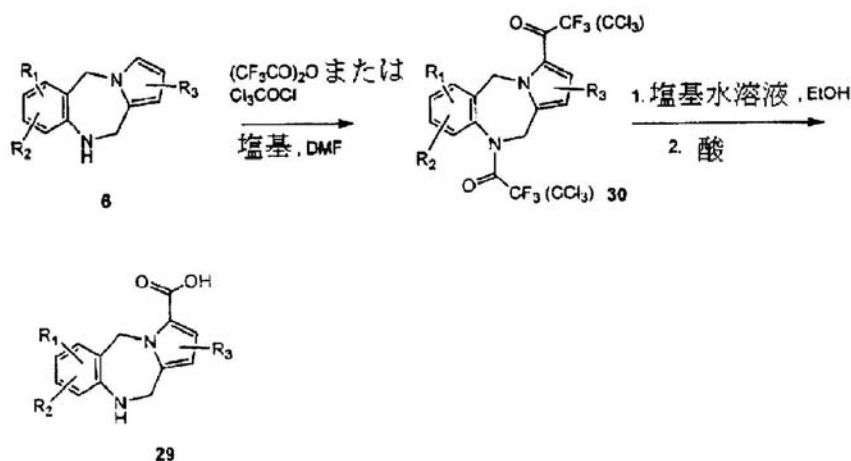
10

20

30

【化 7 9】

スキームXIII



10

【0115】

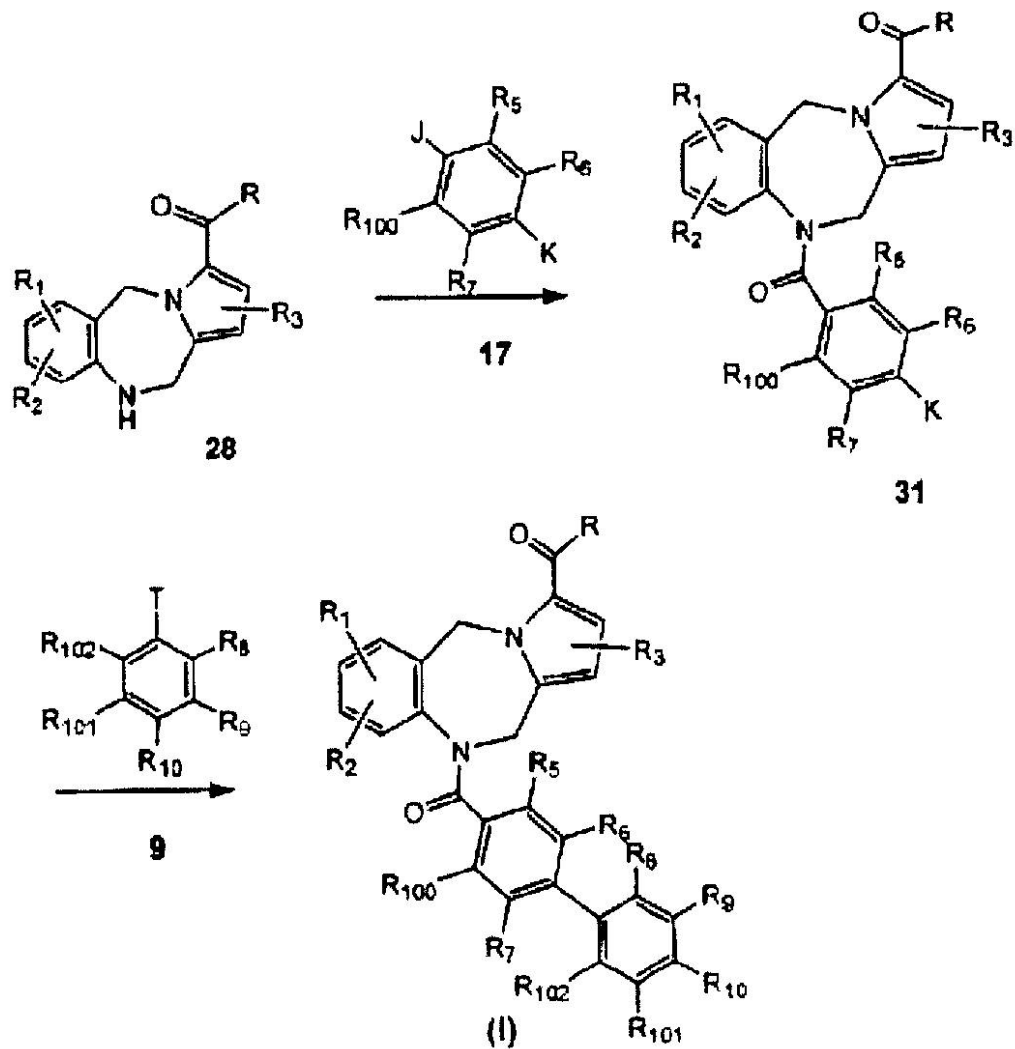
また、スキームIの式(1)の化合物（ここで、Aは-C=Oであり、B、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{100} 、 R_{101} および R_{102} は本明細書において先に定義した通りである）を調製するためのいくつかの方法は、以下のスキームXIVに示すように、スキームVIIの式(17)のアシル化剤を使用したスキームXIIのアミド中間物(28)のアシル化を利用する。続いて、周囲温度から還流温度までの範囲の温度で、Pd(0)触媒（テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0)等）またはPd(II)触媒（[1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)等）および塩基（炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウム等）の存在下、溶媒の混合物（ジメトキシエタンおよび水、またはアセトニトリルおよび水等）中で、中間物（31、KはBrまたはI）を適切に置換されたアリールボロン酸（9、 $T=\text{B}(\text{OH})_2$ ）と結合させることにより、所望の化合物(I)が産生される。

20

【0116】

【化 8 0】

スキームXIV



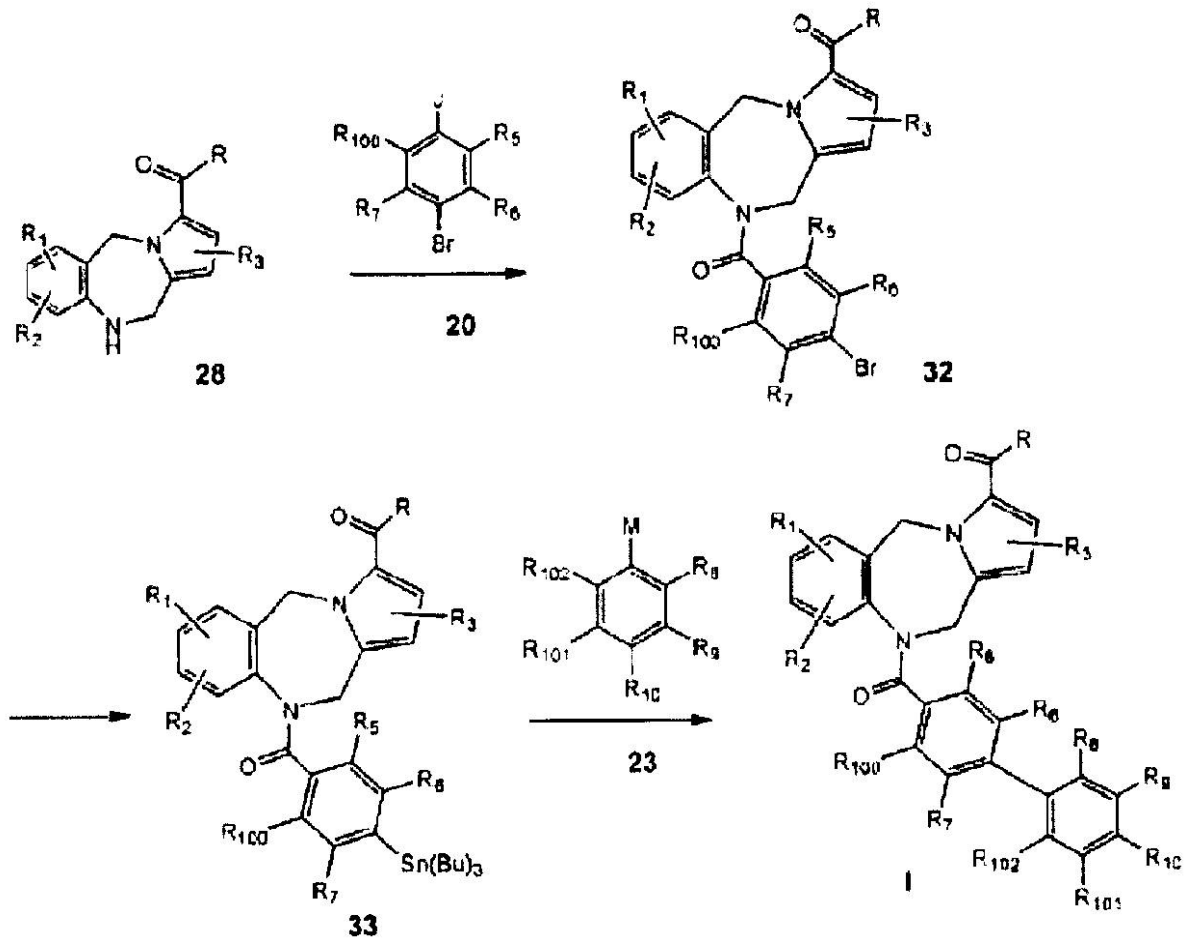
【0117】

あるいは、以下のスキームXVに示すように、スキームIの式(1)のいくつかの化合物（ここで、Aは-C=Oであり、B、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₀₀、R₁₀₁およびR₁₀₂は本明細書において先に定義した通りである）は、スキームIXの式(20)のアシル化剤を使用したスキームXIIのアミド中間物(28)のアシル化によって調製できる。

【0118】

【化 8 1】

スキーム XV



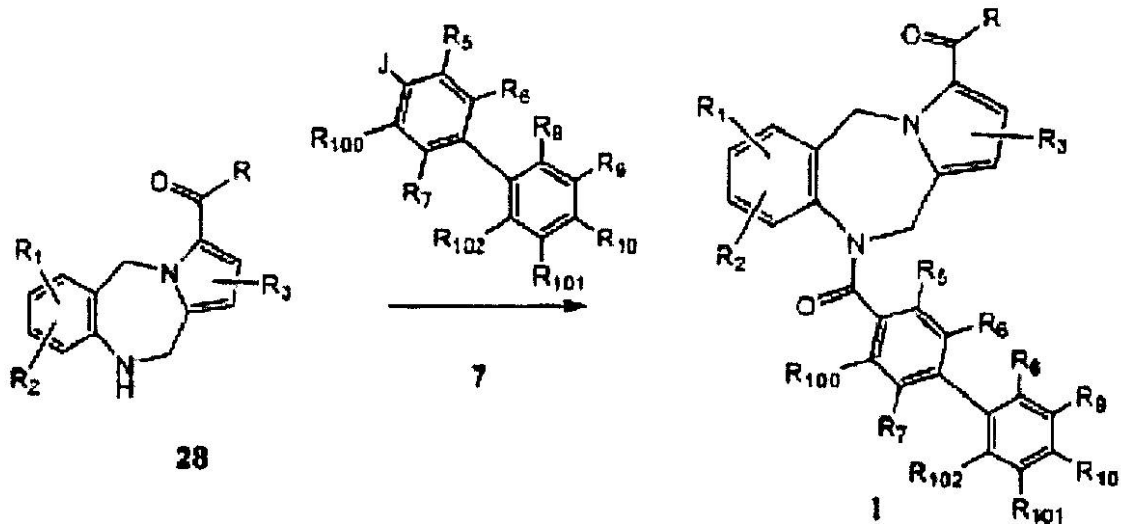
【0119】

あるいは、スキームIの式(1)の好ましい化合物(ここで、Aは-C=Oであり、B、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₀₀、R₁₀₁およびR₁₀₂は本明細書において先に定義した通りである)は、以下のスキームXVIに示すように、スキームVの式(7)のアシル化剤を使用したスキームXIIのアミド中間物(28)のアシル化によって調製でき、ここで、Jは本明細書において先に定義した通りである。

【0120】

【化 8 2】

スキームXVI



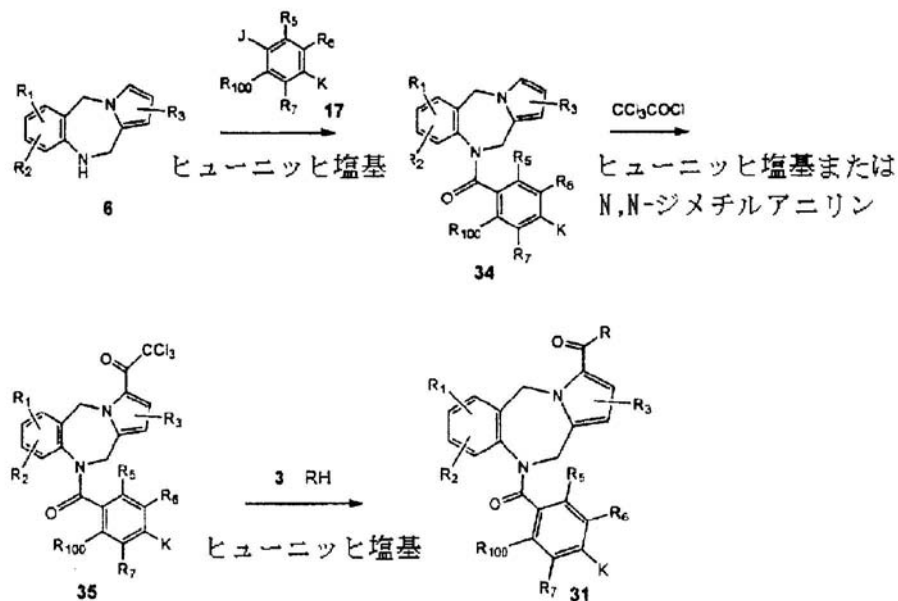
【0 1 2 1】

スキームXIVのアミド中間物(31)を調製するための別の工程を、以下のスキームXVIIに示す。式(6)の三環系ベンゾジアゼピンが、アシル化剤(17、KはBrまたはI)でアシル化されて中間物(34)が提供され、次にこれをスキームIの条件下でペルハロアルカノイルハロゲン化物(例えば塩化トリクロロアセチル)と反応させて、式(35)のトリクロロアセチル中間物を提供する。続いて、やはりスキームIの条件下で(35)を適切な第1級または第2級アミンと反応させて、所望の生成物(31)を提供する。

【0 1 2 2】

【化 8 3】

スキームXVII



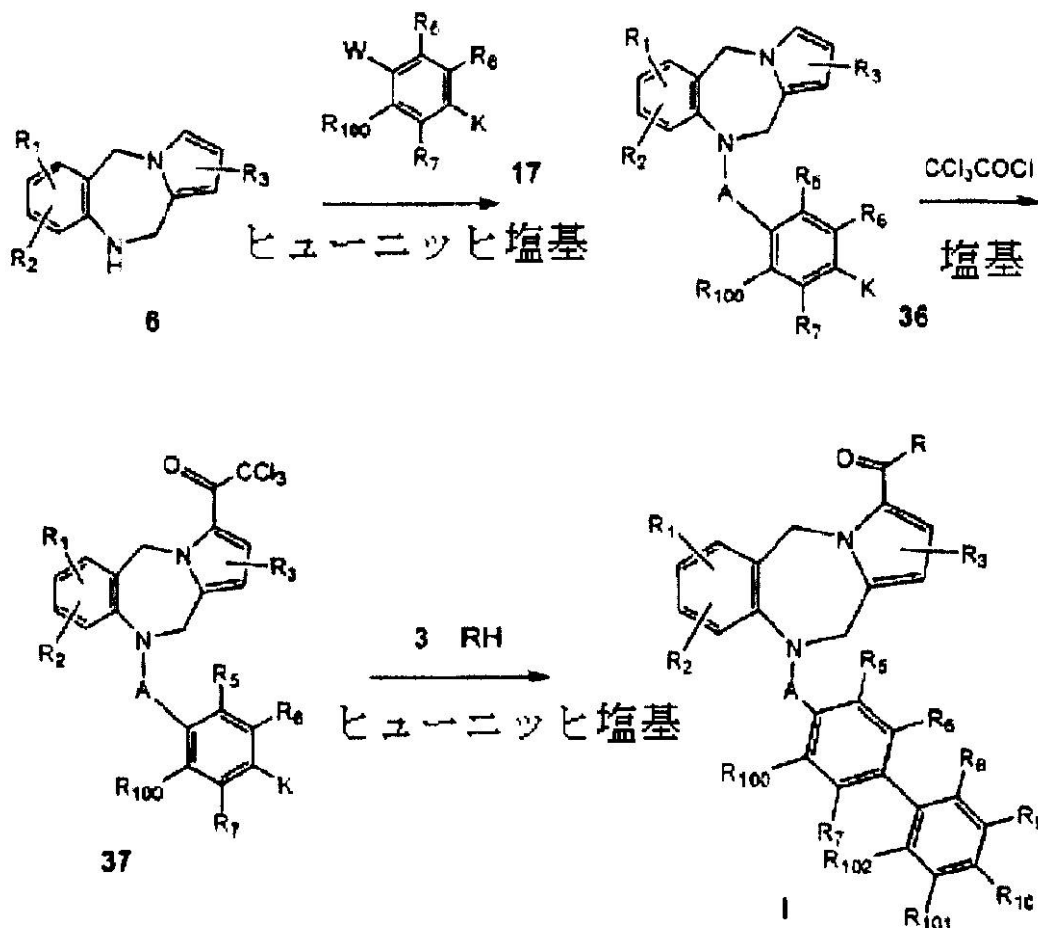
【0 1 2 3】

以下のスキームXVIIIに示すように、式1の化合物(ここで、AはSO₂またはCH₂であり、B、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₀₀、R₁₀₁およびR₁₀₂は本明細書において先に定義した通りである)を調製できる。

【0124】

【化84】

スキームXVIII



【0125】

ジクロロメタン中ヒューニツヒ塩基の存在下での、塩化スルホニルまたは臭化スルホニル（17、WはSO₂ClまたはSO₂Br）等のアリールスルホニルハロゲン化物を使用した(6)のアシル化、あるいは、N,N-ジメチルホルムアミド中炭酸カリウムの存在下での、ベンジルハロゲン化物（例えば塩化物または臭化物）（17、WはCH₂ClまたはCH₂Br）を使用した(6)のアルキル化により、中間物（36、A'はSO₂またはCH₂）を提供し、これが、スキームXVIIの手法において(37)に転換され、次にスキームXIVの手法において化合物(I)（ここで、A'はSO₂またはCH₂）に転換される。

【0126】

（実施例）

（化合物の例）

以下の実施例は、本発明の範囲を限定するよりもむしろ例示するために示すものである。

【実施例1】

【0127】

10-[(2-メトキシ-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-C][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド
 工程A 4-プロモ-3-ヒドロキシ安息香酸メチル

メタノール（100mL）中4-プロモ-3-ヒドロキシ安息香酸（30mmol）の溶液に対し、濃縮した硫酸（2.6mL）を加えた。この溶液を還流温度で5時間加熱し、0℃まで冷却し、飽和した水性炭酸ナトリウムを加えることによってpH7にした。この溶液を、元の量の3分の1に

なるまで蒸発させた。水を加え、生成物を酢酸エチル内に抽出した。この有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。蒸発により、白色の固体の6.15g(89%)の表題の化合物が得られた。これを、更に精製せずに使用した。

【0128】

工程B 4-ブromo-3-メトキシ安息香酸メチル

アセトン(40mL)中、工程Aの4-ブromo-3-ヒドロキシ安息香酸(27mmol)、炭酸カリウム(33mmol)および硫酸ジメチル(32mmol)の溶液を、窒素雰囲気下、還流温度で3時間攪拌した。混合物を冷却し、5mLの水を加えた。アセトンを蒸発させ、30mLの水を加えた。生成物をジクロロメタン中に抽出した。この有機溶液を、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、蒸発させて、硬く、白色で結晶性固体である表題の化合物を得た(6.5g、99%)。

10

【0129】

工程C 2-メトキシ-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸メチルエステル

トルエン(100mL)、エタノール(50mL)および水(50mL)からなる溶液に、乾燥窒素ガスを45分間注入(sparge)した。この溶媒混合物に対し、工程Bの4-ブromo-3-メトキシ安息香酸メチルエステル(26.5mmol)、o-トリルボロン酸(29.1mmol)および炭酸ナトリウム(112.5mmol)を加えた。この混合物に、更に10分間、窒素ガスを注入(sparge)した。この混合物にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1mmol)を加え、105℃で6時間加熱した。混合物を冷却し、相を分離させた。有機相を、一連の飽和した水性炭酸ナトリウムおよびブラインを用いて3回洗浄した。この有機化合物を、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、蒸発させてオイルを得た。ジクロロメタンおよびヘキサン(3:1)を用いたシリカゲル上のクロマトグラフィーにより、透明なオイルの表題の化合物を得た(6.7g、99%)。

20

【0130】

工程D 2-メトキシ-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸

工程Cのエステル(26mmol)に対し、メタノール(10mL)、テトラヒドロフラン(45mL)および1N水酸化ナトリウム(33mL)を加えた。この溶液を、105℃で1時間、オイル・バス内で活発に還流させた。揮発性溶媒を蒸発させ、溶液を氷で冷やした。pHが1以下になるまで、塩酸(2.0N)を加えた。生成物を酢酸エチル内に抽出し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、ろ過、蒸発させて白色の固体を得た。これを酢酸エチルおよびヘキサン内で再結晶させて、5.5gの表題の化合物(86%)を得た。

30

【0131】

工程E 10-[(2-メトキシ-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン

ジクロロメタン(50mL)中、工程Dの2-メトキシ-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸の溶液(23mmol)に対し、N,N-ジメチルホルムアミドを一滴加えた。次にこの溶液に対し、塩化オキサリル(36mmol)を滴下した。次に溶液を還流温度で2時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、得られた酸塩化物を20mLのジクロロメタンに溶解させた。これを、0℃で窒素雰囲気下、ジクロロメタン(30mL)中10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン(25mmol)およびトリエチルアミン(34mmol)の攪拌混合物に対して滴下した。20時間後、この混合物を氷で急冷し、0.5Nの塩酸、1.0Nの水酸化ナトリウムおよびブラインで洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、蒸発させて固体を得た。酢酸エチルおよびヘキサン(1:3)を用いてカラムクロマトグラフィーにより生成物を精製し、8.77g(95%)の白色で固体の表題の化合物を得た。

40

【0132】

工程F 2,2,2-トリクロロ-1-{10-[(2-メトキシ-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル}エタノン

無水ジクロロメタン(45mL)中、工程Eの10-[(2-メトキシ-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン(21mmol)およびトリエチルアミン(43mmol)の溶液を、氷浴において冷却した。攪拌した溶液に対し

50

、塩化トリクロロアセチル (65mmol) を滴下した。混合物を、周囲温度で72時間攪拌するようにした。溶液を0.1Nの塩酸およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。蒸発により、緑色の泡を得た。これを酢酸エチルおよびクロロホルム中で加熱することによって結晶させ、10.2g (85%) の白色の粉末の表題の化合物を得た (m.p. 221~222°C)。

MS[(+)-ESI、m/z]:553[M+H]⁺

【0133】

工程G 10-[(2-メトキシ-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

10

ジメチルスルホキシド(7mmol)およびアセトニトリル(15mL)中、工程Fの2,2,2-トリクロロ-1-{10-[(2-メトキシ-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル}エタノン(2mmol)および3-アミノメチルピリジン(4.2mmol)の溶液を、80°Cで18時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をジクロロメタンに溶解させ、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、蒸発させた。生成物を、酢酸エチルおよびヘキサン内で結晶させた(0.96g; 89%) (m.p. 165~167°C)。

MS[(+)-ESI、m/z]:541[M+H]⁺

【実施例2】

【0134】

20

N-{[3-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-4-イル]メチル}-10-[(2-メトキシ-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

実施例1の手法を用いて、実施例1、工程Fの2,2,2-トリクロロ-1-{10-[(2-メトキシ-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル}エタノン、およびピリドキサミン二塩酸塩水和物から、表題の化合物を調製した (m.p. 179°C)。

MS[(+)-ESI、m/z]:603[M+H]⁺

【実施例3】

【0135】

30

10-[(2,2'-ジメチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 2,2'-ジメチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸メチル

ジオキサン：水 (300mL:200mL) 中、4-ブromo-3-メチル安息香酸(25.0g、110mmol)、o-トリルボロン酸 (16.5g、120mmol) および炭酸カリウム (50g、360mmol) の混合物に、窒素を1時間注入した。[1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム[II](4.5g、5.5mmol)を加え、反応混合物を、3.5時間活発に攪拌しながら100°Cまで加熱した。冷却した反応混合物を、セライト(Celite)を通してろ過し、ケーキ(cake)を酢酸エチル(500mL)で洗浄した。有機相を分離し、1Mの水酸化ナトリウム(500mL)およびブライン(500mL)で洗浄し、無水炭酸カリウムを用いて乾燥させ、真空中で濃縮し、暗色の油の粗生成物(28.6g)を得た。ヘキサン中溶媒グラジエントの2%酢酸エチルを使用して、フラッシュクロマトグラフィーにより精製することにより、淡黄色オイルの表題の化合物を得た(24.7g、93%)。

40

MS[(+)-ESI、m/z]:241[M+H]⁺

HRMS[(+)-ESI、m/z]:241.12205 [M+H]⁺. Calcd for C₁₆H₁₇O₂:241.12231 Anal. Calcd for C₁₆H₁₆O₂:C, 79.97; H, 6.71. Found: C, 79.67; H, 6.61.

【0136】

工程B 2,2'-ジメチル-ビフェニル-4-カルボン酸

5:1の比率のテトラヒドロフラン:メタノール(200ml)中、工程Aの2,2'-ジメチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸メチルの溶液(24.7g、103mmol)に対し、1Mの水酸化ナトリウム

50

(108ml、108mmol)を加え、反応混合物を、還流温度で1時間加熱した。次に、冷却した混合物を真空下で濃縮し、有機溶媒を除去した。得られた水溶液を0℃まで冷却し、2Mの塩酸(60mL、120mmol)をゆっくりと加え、その次に水(60ml)を加え、沈殿した生成物の攪拌を容易にした。懸濁液を0℃で1時間攪拌し、ろ過して、白色の固体の表題の化合物を得た(22.6g、97%) (m.p. 140~143℃)。

MS[(-)ESI、m/z]:225 [M-H]⁻

【0137】

工程C (10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10-イル)-(2,2'-ジメチル-ビフェニル-4-イル)-メタノン

窒素下、室温で、乾燥ジクロロメタン(500mL)中、工程Bの2,2'-ジメチル-ビフェニル-4-カルボン酸の懸濁液(22.4g、99.0mmol)に対し、乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)を加え、次に、ジクロロメタン(60mL、120mmol)中2.0Mの塩化オキサリル溶液を滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、真空下で濃縮して、残留物を乾燥ジクロロメタン(200mL)に再度溶解させた。溶液を真空下で濃縮し、茶色のオイルの粗酸塩化物を得た。酸塩化物をジクロロメタン(500mL)に溶解させ、10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン(21.9g、119mmol)を加え、次にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(87mL、500mmol)を加えた。窒素下、室温で16時間、反応混合物を攪拌した。次に、混合物を1Mの塩酸(5×1L)、10%水酸化ナトリウム水溶液(1L)およびブライン(500 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して暗色の泡を得た。ヘキサン中溶媒グラジエントの2.5~40%酢酸エチルを用いて、フラッシュクロマトグラフィーにより精製することにより、黄褐色の固体を得、これを酢酸エチル/ヘキサン中で再結晶させ、薄オレンジ色の固体の表題の化合物(12.4g、32%)を得た。母液をフラッシュクロマトグラフィーにより精製することにより、更に、白色の固体の表題の化合物が産生された(11.5g、30%) (m.p. 145~148℃)。

MS(+ESI、m/z):393[M+H]⁺

【0138】

工程D 2,2,2-トリクロロ-1-{10-[(2,2'-ジメチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル}エタノン

5℃以下のジクロロメタン(30mL)中、工程Cの(10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10-イル)-(2,2'-ジメチル-ビフェニル-4-イル)-メタノン(8.38mmol)およびトリエチルアミン(16.76mmol)の溶液に対し、塩化トリクロロアセチル(25mmol)をすばやく滴下した。混合物を、一晚攪拌して室温まで暖めるようにした。混合物を、0.1Nの塩酸および希釈ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、蒸発させて薄緑色のオイルを得た。熱い酢酸エチル/ヘキサン(3/1)で処理することにより、淡黄色の結晶性固体として、純粋な表題の化合物を得た(mp 212~214℃)。

MS(+ESI、m/z):537 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₂₉H₂₃Cl₃N₂O₂: C, 64.76; H, 4.31; N, 5.21. Found: C, 64.70; H, 4.35; N, 4.96.

【0139】

工程E 10-[(2,2'-ジメチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

窒素下、室温の乾燥アセトニトリル(90mL)中、工程Dの2,2,2-トリクロロ-1-{10-[(2,2'-ジメチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル}エタノン(8.0g、15mmol)およびジメチルスルホキシド(5.3mL、75mmol)の溶液に対し、3-(アミノメチル)ピリジン(3.1mL、30mmol)を加え、反応混合物を還流温度まで48時間加熱した。冷却した混合物を真空で濃縮し、油性の残留物を酢酸エチル(400mL)に再度溶解させ、1Mの水酸化ナトリウム(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して赤色の泡を得た。ヘキサン中溶媒グラジエントの50~100%酢酸エチルを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、淡黄色の泡を得た。熱いジエチルエーテル(150mL)を用いた

トリチュレーション (trituration) により、淡黄色の固体の表題の化合物を得た (5.9g、75%) (m.p. 147~149°C)。あるいは、表題の化合物は、HPLC (正常相、Luna CN結合パッキング (bonded packing)) によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンから結晶させることができた (m.p. 148~150°C)。

MS[(-)ESI, m/z]: 525[M-H]⁻

HRMS[(+)ESI, m/z]: 527.24314 [M+H]⁺. Calcd for C₃₄H₃₁N₄O₂: 527.24415 Anal. Calcd for: C, 77.54; H, 5.74; N, 10.64. Found: C, 77.20; H, 5.81; N, 10.50

【実施例 4】

【0140】

10-[(2,2'-ジメチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-[(1-オキシドピリジン-3-イル)メチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 5 6 と同じ方法で調製したが、10-{[2'-(1-ヒドロキシエチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミドの代わりに、実施例 3 の10-[(2,2'-ジメチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの3~10%メタノールを使用して、フラッシュクロマトグラフィーにより精製することにより無色の泡を得、これを酢酸エチル/ヘキサンから結晶させて、白色の結晶性固体の表題の化合物を得た (0.0317g、15%) (m.p. 170~173°C)。

MS[(+)ESI, m/z]: 543 [M+H]⁺

MS[(-)ESI, m/z]: 541 [M-H]⁻

HRMS [[(+)]ESI, m/z]: 543.23825 [M+H]⁺. Calcd for C₃₄H₃₁N₄O₃: 543.23907

【実施例 5】

【0141】

10-{[2-メチル-2'-トリフルオロメチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル]カルボニル}-N-(3-ピリジニルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 5 8 の工程Dと同じ方法で調製したが、フェニルボロン酸の代わりに、2-トリフルオロメチルフェニルボロン酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~4%メタノールを使用して、フラッシュクロマトグラフィーにより精製することにより、茶色のガラスを得、これをジエチルエーテルを用いてトリチュレーションし、黄褐色の固体の表題の化合物を得た (0.289g、66%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 581 [M+H]⁺.

MS [(-)ESI, m/z]: 579 [M-H]⁻

Anal. Calcd for C₃₄H₂₇F₃N₄O₂: C, 70.34; H, 4.69; N, 9.65. Found: C, 70.04; H, 4.61; N, 9.58.

【実施例 6】

【0142】

N-[(5-プロモピリジン-3-イル)メチル]-10-[(2'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 5-プロモニコチン酸エチルエステル

1mLの濃硫酸を含有するエタノール(100mL)中5-プロモニコチン酸(5.15g、25.5mmol)の溶液を、18時間還流させた。減圧下、溶媒を除去し、飽和した水性重炭酸ナトリウムを用いて、残留物を塩基性化させた。次に、エーテルを用いて溶液を3回抽出した。無水硫酸マグネシウムを用いて有機化合物を乾燥させ、減圧下で濃縮して、オフホワイトの固体の表題の化合物を得た (5.29g)。

Anal. Calcd for C₈H₈BrNO₂: C, 41.77; H, 3.5; N, 6.09. Found: C, 41.74; H, 3.2; N, 5.75

【0143】

10

20

30

40

50

工程B (5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-メタノール

エタノール (150mL) 中、工程Aの5-ブロモニコチン酸エチルエステル (5.0g、21.7mmol) の溶液に対し、水素化ホウ素ナトリウムの砕いたペレットを30分かけて加えた。反応混合物を室温で5日間攪拌し、水で急冷した。減圧下でエタノールを除去し、水性の残留物を、塩化メチレンで3回抽出した。組み合わせた有機化合物を、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して黄色のオイルを得た。2:1の比率でのヘキサン/酢酸エチルを溶離剤として使用し、シリカゲルMerck-60でのフラッシュクロマトグラフィーによって材料を精製し、淡黄色の液体の表題の化合物を得 (1.41g)、これを、更に精製はせずに次の工程で使用した。

【0144】

工程C (5-ブロモピリジン-3-イル)メチルアミン

5 mLの塩化チオニルに対し、ジクロロメタン (10mL) 中、工程Bの (5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-メタノール (1.26g、6.7mmol) の溶液を、氷浴の温度で滴下した。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、エチルエーテル (40mL) を加える前に氷浴で冷却した。得られた沈殿物をろ過によって回収し、エチルエーテルで洗浄し、減圧下で10日間乾燥させた。次に、固体を攪拌しながら氷冷した水性アンモニア (30mL) およびエタノール (40mL) の溶液に加えた。反応物を室温で20時間攪拌し、減圧下で溶媒を除去し、得られた残留物を2N水酸化ナトリウムとジクロロメタンの間で分割した。無水硫酸マグネシウムを用いて有機層を乾燥させ、減圧下で濃縮して黄色の固体を得た。ジクロロメタン中グラジエントのメタノール性アンモニア (methanolic ammonia) を使用し、シリカゲルMerck-60でのフラッシュクロマトグラフィーによって固体を精製し、表題の化合物を得た (0.456g)。

MS [EI, m/z] 186.0 [M]⁺

【0145】

工程D N-[(5-ブロモピリジン-3-イル)メチル]-10-[(2'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

2,2,2-トリクロロ-1-{10-[(2'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル}エタノン (0.288g、0.534mmol)、工程Cの (5-ブロモピリジン-3-イル)メチルアミン (0.20g、1.07mmol)、トリエチルアミン (0.043g、0.588mmol)、ジメチルスルホキシド (0.190mL、2.67mmol) およびアセトニトリル (5mL) の溶液を、81℃のオイル・バス温度で17時間加熱した。減圧下で溶媒を除去し、得られた残留物をジクロロメタンに加えた。有機物を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、減圧下で濃縮して黄色の固体を得た。ヘキサン、ジエチルエーテルおよび酢酸エチルを用いて固体をトリチュレーションし、ろ過によって回収し、減圧下で乾燥させてオフホワイトの固体の表題の化合物を得た (0.145g) (m.p 180-184℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 607 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₃₃H₂₇BrN₄O₃: C, 65.24; H, 4.48; N, 9.22. Found: C, 64.81; H, 4.66; N, 9.02.

【実施例7】

【0146】

10-[(2'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-[(2-フェノキシピリジン-3-イル)メチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

実施例6の工程Dの手順に従い、2,2,2-トリクロロ-1-{10-[(2'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル}エタノン (0.20g、0.379mmol)、2-フェノキシ-ピリジン-3-イルメチル-アンモニウムクロライド (0.192g、0.78mmol)、トリエチルアミン (0.112g、0.8mmol)、ジメチルスルホキシド (0.131mL、1.85mmol) およびアセトニトリル (5mL) から、表題の化合物を調製した。以下の条件を使用し、HPLCによって粗材料を精製した：溶媒系、65:35の比率のアセトニ

10

20

30

40

50

トリル：水（0.1%トリフルオロ酢酸）；Primesphere 10 C18(250×50mmのカラム)；流速100mL/min。これにより、白色の固体の表題の化合物を得た（0.062g）。

MS [(+)ESI, m/z]: 621 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₃₉H₃₂N₄O₄: C, 75.47; H, 5.20; N, 9.03. Found: C, 74.96; H, 4.94; N, 8.80

【実施例 8】

【0147】

10-[(2'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

実施例 6 の工程Dの手順に従い、ピリジン-3-イル-メチルアミン(0.515mL、5.057mmol)、2,2,2-トリクロロ-1-{10-[(2'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル}エタノン(1.30g、2.41mmol)、トリエチルアミン(0.738mL、5.30mmol)、ジメチルスルホキシド(0.854mL、12.04mmol)およびアセトニトリル(15mL)から、表題の化合物を調製した。ジクロロメタン中4%メタノールを溶離剤として使用し、シリカゲルMerck-60でのフラッシュ・カラムクロマトグラフィーによって粗材料を精製し、淡黄色の固体を得た。固体をジクロロメタンに入れ、ジエチルエーテルおよび酢酸エチルを加えることによって沈殿させた。沈殿物をろ過によって回収し、減圧下で乾燥させて、白色の固体の表題の化合物を得た（0.69g、54%）(m.p. 123~127℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 527 [M-H]⁻

【実施例 9】

【0148】

10-[(2'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(2-ピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

実施例 6 の工程Dの手順に従い、2,2,2-トリクロロ-1-{10-[(2'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル}エタノン(1.21g、2.25mmol)、2-(3-ピリジル)-2-ピロリジニルエチルアミントリヒドロクロライド(0.450g、1.5mmol)、トリエチルアミン（5倍当量）、ジメチルスルホキシド(0.540mL)およびアセトニトリル(28mL)から、表題の化合物を調製した。0.2%水酸化アンモニウムを含有するジクロロメタン中グラジエントのメタノール(1~5%)を使用したシリカゲルMerck-60でのフラッシュクロマトグラフィーに粗材料を適用し、茶色の泡を得た。分取HPLCによって材料を更に精製した（0.1%ギ酸を含有する40:60の比率のアセトニトリル：水；Primesphere 10 C18(250×50mmのカラム)；流速90mL/min）。濃縮水酸化アンモニウムを用いて溶液のpHが8になるようにしてから、真空で少量になるように濃縮した。残留物をジクロロメタン中に更に溶解させ、無水炭酸カリウムを用いて乾燥させ、蒸発乾固させてオフホワイトの泡を得た(0.560g)。この材料を、ヘキサン（2、3滴の酢酸エチルを含有）を用いて超音波で分解した。得られたオフホワイトの粉末を回収して乾燥させた（0.442g）。

MS [(+)ESI, m/z]: 612.25 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 610.3 [M-H]⁻

Anal. Calcd for C₃₈H₃₇N₅O₃0.35 CH₂Cl₂: C 71.81; H 5.92; N 10.92. Found: C 71.80; H 6.22; N 10.88

【実施例 10】

【0149】

N-(ピリジン-3-イルメチル)-10-[(2,2',6'-トリメチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 2,2',6'-トリメチル-ビフェニル-4-カルボン酸メチルエステル

2,6-ジメチルボロン酸(13.7g、91mmol)および3-メチル安息香酸メチルエステル(20.9g、91mmol)をトルエン(425mL)に溶解させた。次に、エタノール(250mL)および水(250mL)を

加え、続いて炭酸ナトリウム(38.7g、365mmol)を加えた。窒素を用いてシステムをパージ(purge)し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)触媒(10.5g、9mmol)を加えた。混合物を窒素下で21時間加熱し、セライトを通してろ過した。これを多量の酢酸エチルで洗浄し、組み合わせたろ液を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、濃縮して固体を得た。ヘキサン中グラジエントの0~20%酢酸エチルを溶離剤として使用して、シリカゲルMerck-60でのフラッシュクロマトグラフィーに残留物を適用することにより、白色の固体の表題の化合物を得た(19.2g、83%)。

Anal. Calcd. for $C_{17}H_{18}O_2$: C 80.28; H 7.13. Found: C 80.37; H 7.21

【0150】

工程B 2,2',6'-トリメチル-ビフェニル-4-カルボン酸

10

テトラヒドロフラン中、工程Aの2,2',6'-トリメチル-ビフェニル-4-カルボン酸メチルエステル(18.5g、75.4mmole)の溶液を、1Nの水酸化ナトリウム(250mL)で処理し、90℃で20時間加熱した。濃塩酸を用いて混合物を酸性にしてpHが1以下になるようにし、ジクロロメタンを用いて抽出し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、濃縮して白色の粉末の表題の化合物を得た(15.63g)。水性エタノールからの再結晶により、白色のプレートを得た(m.p. 172~173℃)。

MS [(-)ESI, m/z]: 239.1 [M-H]⁻

Anal. Calcd. For. $C_{16}H_{16}O_2$: C 79.97; H 6.71. Found: C 79.71; H 6.70

【0151】

工程C (5H,10)-[(2,2',6'-トリメチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン

20

工程Bの2,2',6'-トリメチル-ビフェニル-4-カルボン酸(11.4g、47.4mmol)を、35mL(47.9mmol)の塩化チオニルと共に攪拌し、70℃まで3時間加熱した。トルエンの酸を用いて、真空下で余分な塩化チオニルを除去した。粗酸塩化物をジクロロメタン(100mL)中に溶解させ、ジクロロメタン(50mL)中10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン(12.23g、47.4mmol)の溶液を滴下した。一晩室温で攪拌後、混合物を水、1Nの塩酸、飽和水性重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、濃縮した。ヘキサン中グラジエントのジクロロメタン(1:1~4:1の比率)を使用して、シリカゲルMerck-60でのフラッシュクロマトグラフィーに残留物を適用することによって純粋な表題の化合物を得た(水性エタノールから再結晶させて得られた細かい半透明のプレート)(m.p. 170-171℃)。

30

MS [(+)ESI, m/z]: 407.2 [M+H]⁺

Anal. Calcd for $C_{28}H_{26}N_2O \cdot 0.15 H_2O$: C 82.18, H 6.48; N 6.85. Found: C 82.28, H 6.32, N 6.76.

【0152】

工程D 2,2,2-トリクロロ-1-{10-[(2,2',6'-トリメチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル}エタノン

ジクロロメタン(160mL)中、工程Cの(5H,10)-[(2,2',6'-トリメチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン(7.934g、19.5mmol)の溶液に対し、塩化トリクロロアセチル(11g、60.5mmol、3.1倍当量)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.54g、43mmol、2.2倍当量)、および4-ジメチルアミノピリジン(10 mole %)を加えた。混合物を室温で16.5時間攪拌してから、水(100mL)で反応をとめ(quenched with water)、1時間攪拌した。有機層を0.1Nの塩酸およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して黄色の泡を得た。

40

MS [(+)ESI, m/z]: 551.1 [M+H]⁺

Anal. Calcd. For. $C_{30}H_{25}Cl_3N_2O_2H_2O$: C 64.97, N 4.60, H, 5.05. Found: C 64.79, H 4.97, N 4.58

【0153】

工程E N-(ピリジン-3-イルメチル)-10-[(2,2',6'-トリメチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミ

50

ド

アセトニトリル(15mL)中、工程Dの2,2,2-トリクロロ-1-{10-[(2,2',6'-トリメチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル}エタノン(0.610g、1.1mmol)および3-(アミノメチル)ピリジン(0.119g、1.0mmol)の懸濁液を、ジメチルスルホキシド(0.432g、5.5mmol)およびトリエチルアミン(0.246g、2.4mmol)で処理した。混合物を、窒素下、80℃で一晩加熱し、濃縮した。残留物をジクロロメタン(25mL)に入れ、ブラインおよび水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、濃縮した。85:10:5の比率のエチルアセテート(ethylacetate):ヘキサン:ジクロロメタンを使用して溶離しながら、シリカゲルMerck-60でのフラッシュクロマトグラフィーに残留物を適用することにより、表題の化合物を得た(0.275g)。

10

MS [(+)ESI, m/z]: 541.2 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 539.2 [M-H]⁻

【実施例 1 1】

【0 1 5 4】

N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

窒素下、N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)中10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボン酸(0.912g、4mmol)の攪拌した溶液に対し、N-メチルモルホリン(0.440mL)を加え、次に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(1.22g、8mmol)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ-プロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.843g、4.4mmol)を加えた。15分後、室温で、3-(アミノメチル)ピリジンを加えた(0.432g、4mmol)。混合物を室温で一晩攪拌し、蒸発乾固させ、残留物を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。ジクロロメタン中グラジエントの0.5~2.5%メタノールを使用して溶離しながら、シリカゲルMerck-60でのフラッシュクロマトグラフィーに粗生成物を適用することにより、オフホワイトの固体の表題の化合物を得た(1.09g)。

20

MS [(+)ESI, m/z]: 319 [M+H]⁺

【実施例 1 2】

【0 1 5 5】

10-[(2',6'-ジメチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

30

工程A 2',6'-ジメチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸

テトラヒドロフラン(70mL)中2',6'-ジメチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸メチルエステル(5g、20.8mmol)の溶液を、窒素下、1Nの水酸化リチウム(45mL)を用いて滴下して処理した。混合物を還流温度で8時間加熱し、暖めながらろ過し(Cellite)、真空下で濃縮して有機溶媒を除去した。2Nの塩酸を用いて、水性の残留物を冷やした状態でpHが3になるまで酸性化した。沈殿物を回収し、水で洗浄し、乾燥させた。残留物を酢酸エチル内に溶解させ、炭(charcoal)で処理し(暖めながら)、ろ過し(セライト)、蒸発させてオフホワイトの結晶性固体の表題の化合物を得た。

MS [(-)ESI, m/z]: 225 [M-H]⁻

【0 1 5 6】

40

工程B 10-[(2',6'-ジメチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

ジクロロメタン(15mL)中、工程Aの2',6'-ジメチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸(0.790g、3.5mmol)の攪拌した溶液を、窒素下、触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドで処理し、続いて、ジクロロメタン(2.8mL)中2Nの塩化オキサリルを滴下した。ガスの発生が終わった後、混合物を4時間還流させ、冷却し、蒸発させた。ベンゼンを用いて残留物を2回共沸させ、真空下で乾燥させて2',6'-ジメチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸クロライドを得た。粗2',6'-ジメチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸クロライド(0.856g、3.5mmol)をジクロロメタン(7mL)中に溶解し、これを、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.860mL)を含有する無水テトラヒドロフラン(10mL)中、実施例 1 2 のN-(ピリジン-3-イルメチル)-

50

10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド(0.450g、1.41mmol)の懸濁液に対して滴下した。混合物を室温で18時間攪拌し、蒸発乾固させた。残留物をジクロロメタン中に溶解させ、溶液を飽和水性重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄し、無水炭酸カリウムを用いて乾燥させ、蒸発させた。1:1の割合のヘキサン-酢酸エチル中グラジエントの0~4%メタノールを使用して溶離しながら、シリカゲルMerck-60でのクロマトグラフィーに残留物を適用し、ヘキサンでのトリチュレーション後、白色の固体の表題の化合物を得た(0.452g) (m.p. 216-218°C(dec))。

MS [(+)ESI, m/z]: 527[M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z] 525 [M-H]⁻

Anal. Calcd for C₃₄H₃₀N₄O₂C₄H₈O: C 77.17, H 5.80, N 10.46. Found: C 76.91, H 5.64, N 10.46.

10

【実施例 13】

【0157】

10-(1,1'-ビフェニル-4-イルカルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 10-(1,1'-ビフェニル-4-イルカルボニル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン

50mLの1,4-ジオキササン中5.53g(0.03mol)の10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピンの溶液に対し、3.64g(0.03mol)のN,N-ジメチルアニリンを加え、続いて6.50gの4-ビフェニルカルボニルクロライドを加えた。反応溶液を室温で2時間静置しておき、次に2Lの水にゆっくりと注いだ。冷却すると、結晶性の白色の固体である混合物が形成され、これを回収し、乾燥させて表題の化合物を得た(9.5g)。次の工程において、この生成物を直接使用した。

20

MS [(+)ESI, m/z]: 365 [M+H]⁺

【0158】

工程B 1-[10-(1,1'-ビフェニル-4-イルカルボニル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル]-2,2,2-トリクロロエタノン

工程Aの10-(1,1'-ビフェニル-4-イルカルボニル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン(1.822g; 0.005mol)を、50 mLの1,4-ジオキササンに溶解し、これを0.946g(0.0052mol)の塩化トリクロロアセチルに加えた。反応溶液を、還流させながら攪拌しつつ一晩加熱し、室温まで冷却し、250mLの水に注いだ。粗生成物をエタノールから再結晶させることにより固体を得た (m.p. 197~198°C)。

30

MS [(+)ESI, m/z]: 509 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₂₇H₁₉Cl₃N₂O₂: C 63.61, H 3.76, N 5.49. Found: C 63.49, H 3.79, N 5.47.

【0159】

工程C 10-(1,1'-ビフェニル-4-イルカルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

25mLの1,4-ジオキササン中0.216g(0.002mol)の3-アミノメチルピリジンおよび0.508g (0.001mol)の工程Bの1-[10-(1,1'-ビフェニル-4-イルカルボニル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル]-2,2,2-トリクロロエタノンの溶液を、攪拌しつつ還流させながら一晩加熱した。冷却した反応混合物を200mLの水に注いだ。固体を回収し、乾燥させて、表題の化合物を得た(0.053g)。

40

MS [(+)ESI, m/z]: 499 [M+H]⁺

Anal. Calcd. For C₃₂H₂₆N₄O₂H₂O. C 74.40, H 5.46, N 10.85. Found: C 74.82, H 5.21, N 11.00

【実施例 14】

【0160】

10-{[2'-(メチルチオ)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド0.67水

50

和物

工程A 2'-(メチルチオ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸

40mLの水および20mLの1,4-ジオキサン中4.15g(0.025mole)の2-ブロモチオアニソール、5.08g(0.0025mole)の4-カルボキシベンゼンボロン酸、10.36g(0.075mol)の炭酸カリウムおよび0.45g(0.00063mol)のジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)を含む攪拌された混合物を、窒素下、還流させながら2時間加熱した。反応混合物を、室温まで冷却し、ろ過した。真空下でジオキサンを除去し、残留物を100mLの水で希釈し、20%の塩酸で酸性化した。粗生成物(6.1g)をエタノールから再結晶させ、表題の化合物を得た (m.p. 220-222°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 245 [M+H]⁺

Anal. Calcd. for C₁₄H₁₂O₂S C 68.83, H 4.95. Found: C 68.66, H 4.76.

【0161】

工程B 10-{[2'-(メチルチオ)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

20mLの塩化チオニルに対し、0.244g(0.001mol)の工程Aの2'-(メチルチオ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸を加えた。溶液を還流させながら1時間加熱した。余分な塩化チオニルを真空下で除去した。残留物に対し、25mLの乾燥ピリジンおよび0.318g(0.001mol)の実施例12のN-(ピリジル-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミドを加えた。反応物を室温で1時間静置しておき、真空下でピリジンを除去した。残留物を回収し、水で洗浄して黄褐色の固体(0.62g)を得た (m.p. 172~175°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 545 [M+H]⁺

Anal. Calcd. for C₃₃H₂₈N₄O₂S 0.67 H₂O: C 71.19, H 5.31, N 10.06. Found: C 71.46, H 5.21, N 9.68.

【実施例15】

【0162】

10-{[2'-(メチルスルホニル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド工程A 2'-(メチルスルホニル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸

25mLの水および75mLのアセトン中0.977g(0.004mole)の実施例14、工程Aの2'-(メチルチオ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸の溶液に対し、10g(0.163mole)のオキシソンを加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。真空下でアセトンを除去し、残留物を回収し(0.80g)、水で洗浄して固体を得た (m.p. 273~275°C)。

MS [(-)ESI, m/z]: 275 [M-H]⁻

Anal. Calcd. For C₁₄H₁₂O₄S: C 60.86, H 4.38. Found: C 60.67, H 4.22

【0163】

工程B 10-{[2'-(メチルスルホニル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

実施例15、工程Bの手順に従い、始めに0.74g(0.0027mol)の工程Aの2'-(メチルスルホニル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸を酸塩化物に転換し、次にそれを、30mLの乾燥ピリジン中0.863g(0.0027mol)の実施例12のN-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミドと反応させることにより、表題の化合物(0.23g)を得た (m.p. 153~156°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 577 [M+H]⁺

Anal. Calcd. for C₃₃H₂₈N₄O₄S 0.1 H₂O: C 68.52, H 4.91, N 9.69. Found: C 68.27, H 4.91, N 9.59

【実施例16】

【0164】

10-{[2'-(アミノスルホニル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イル

10

20

30

40

50

メチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

実施例 15、工程Bの手順に従い、始めに0.555g(0.002mol)の2'-(アミノスルホニル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸を酸塩化物に転換し、次にそれを、30mLの乾燥ピリジン中0.637g(0.002mol)の実施例 11のN-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミドと反応させることにより、表題の化合物(0.08g)を得た(m.p. 153~156°C)。

MS [(+)-ESI, m/z]: 578 [M+H]⁺

Anal. Calcd. for C₃₂H₂₇N₅O₄S H₂O: C 64.52, H 4.91, N 11.76. Found: C 64.78, H 4.63, N 11.6.

【実施例 17】

【0165】

10-{[2'-(シアノメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 2'-(シアノメチル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸

46mLの水および25mLの1,4-ジオキサン中5.88g(0.03mol)の(2-ブロモ-フェニル)-アセトニトリル、4.978g(0.03mol)の4-カルボキシフェニルboron酸、8.29g(0.06mol)の炭酸カリウム、および0.52gのジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)を含有する攪拌した混合物を、窒素雰囲気下、還流させながら2時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却してろ過した。真空下でジオキサンを除去し、残留物を100mLの水で希釈し、20%の塩酸で酸性化した。粗生成物(1.2g)をエタノールから再結晶させて固体を得た(m.p. 218~220°C)。

MS [(-)-ESI, m/z]: 236 [M-H]⁻

Anal. Calcd. for C₁₅H₁₁NO₂·0.33 H₂O: C 74.08, H 4.83, N 5.76. Found: C 74.01, H 4.45, N 5.39.

【0166】

工程B 10-{[2'-(シアノメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

20mLの塩化チオニルおよび0.243g(0.001mol)の工程Aの2'-(シアノメチル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸の混合物を、還流させながら1時間加熱した。真空下で余分な塩化チオニルを除去した。残留物に対し、35mLの乾燥1,4-ジオキサン、0.318g(0.001mol)のN-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミドおよび0.122g(0.001mol)のN,N-ジメチルホルムアミドを加えた。反応物を還流させながら3時間加熱し、冷却し、蒸発乾固させた。残留物を回収し、水で洗浄し、エーテルを用いてトリチュレーションして0.62gの黄褐色の固体を得た(m.p. 105~108°C)。

MS: [(+)-ESI, m/z]: 538 [M+H]⁺

Calcd. for C₃₄H₂₇N₅O₂·0.67H₂O: C 74.29, H 5.20, N 12.74. Found: C 74.57, H 4.96, N 11.92

【実施例 18】

【0167】

10-({2'-[2-アミノ-2-(ヒドロキシイミノ)エチル]-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

100mLのエタノールおよび25mLの水中0.806g(0.0015mol)の実施例 17の10-{[2'-(シアノメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド、0.52g(0.0075mol)のヒドロキシルアミン塩酸塩および1.03g(0.0075mol)の炭酸カリウムの混合物を、還流させながら2時間加熱した。追加の1.04g(0.015mol)のヒドロキシルアミン塩酸塩および2.06g(0.015mol)の炭酸カリウムを加え、LC/MSが、全ての出発ニトリルが消費されたことを示すまで、還流を継続させた。真空下で溶媒を除去し、残留物を水で除去し、クロマトグラフ

10

20

30

40

50

ィーで精製して、表題の化合物を得た (0.191g) (m.p. 131~134°C)。

MS [(+)-ESI, m/z]: 571 [M+H]⁺

Anal. Calcd. for C₃₄H₃₀N₆O₃·H₂O: C 69.37, H 5.48, N 14.28. Found: C 69.11, H 5.66, N 13.83

【実施例 19】

【0168】

N-(ピリジン-3-イルメチル)-10-{[2'-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

10

20mLのジメチルスルホキシド中0.537g(0.001mol)の実施例17の10-{[2'-(シアノメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド、0.32g(0.005mole)のアジ化ナトリウムおよび0.26g(0.005mole)の塩化アンモニウムの混合物を、攪拌しながら50°Cで3時間加熱した。反応混合物を100mLの水に注ぎ、沈殿した粗生成物をクロマトグラフィーによる精製に適用し、0.46gの表題の化合物を得た (m.p. 164~167°C)。

MS [(+)-ESI, m/z]: 581 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₃₄H₂₈N₈O₂·1.5H₂O: C 67.20, H 5.14, N 18.44. Found: C 67.14, H 5.13, N 18.29

【実施例 20】

【0169】

20

10-[(2'-フルオロ-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例57と同じ方法で表題の化合物を調製したが、フェニルボロン酸の代わりに、2-フルオロフェニルボロン酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの2.5~5%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄褐色の泡の表題の化合物を得た(0.288g、72%)。

MS [(+)-ESI, m/z]: 531 [M+H]⁺

MS [(-)-ESI, m/z]: 529 [M-H]⁻

HRMS [(-)-ESI, m/z]: 529.2035 [M-H]⁻. Calcd for C₃₃H₂₆FN₄O₂: 529.20398.

【実施例 21】

30

【0170】

10-[(2'-クロロ-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例57と同じ方法で表題の化合物を調製したが、フェニルボロン酸の代わりに、2-クロロフェニルボロン酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄褐色の泡の表題の化合物を得た(0.276g、67%)。

MS [(+)-ESI, m/z]: 547/549 [M+H]⁺

MS [(-)-ESI, m/z]: 545/547 [M-H]⁻

HRMS [(-)-ESI, m/z]: 545.17433 [M-H]⁻. Calcd for C₃₃H₂₆ClN₄O₂: 545.17443

40

【実施例 22】

【0171】

10-[(2,4'-ジメチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例57と同じ方法で表題の化合物を調製したが、フェニルボロン酸の代わりに、p-トリルボロン酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄褐色の泡の表題の化合物を得た(0.268g、68%)。

MS [(+)-ESI, m/z]: 527 [M+H]⁺

MS [(-)-ESI, m/z]: 525 [M-H]⁻

50

HRMS [(-)ESI, m/z]: 525.2286 [M-H]⁻. Calcd for C₃₄H₂₉N₄O₂: H, 525.22905

【実施例 2 3】

【0 1 7 2】

10-[(3'-クロロ-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 5 7 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、フェニルボロン酸の代わりに、3-クロロフェニルボロン酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄褐色の泡の表題の化合物を得た(0.353g、86%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 547/549 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 545/547 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 547.18868. Calcd for C₃₃H₂₈ClN₄O₂: 547.19008

【実施例 2 4】

【0 1 7 3】

10-[(4'-クロロ-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 5 7 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、フェニルボロン酸の代わりに、4-クロロフェニルボロン酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄褐色の泡の表題の化合物を得た(0.359g、88%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 547/549 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 545/547 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 547.18916 [M+H]⁺. Calcd for C₃₃H₂₈ClN₄O₂: 547.19008

【実施例 2 5】

【0 1 7 4】

10-[(3,4'-ジクロロ-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 5 7 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、フェニルボロン酸の代わりに、3,4-ジクロロフェニルボロン酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、オフホワイトの泡の表題の化合物を得た(0.294g、67%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 581/583 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 579/581 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 581.14997 [M+H]⁺. Calcd for C₃₃H₂₇Cl₂N₄O₂: 581.15111

【実施例 2 6】

【0 1 7 5】

10-[(4'-アセチル-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 5 7 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、フェニルボロン酸の代わりに、4-アセチルフェニルボロン酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、オフホワイトの泡の表題の化合物を得た(0.262g、63%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 555 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 553 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 555.23803 [M+H]⁺. Calcd for C₃₅H₁₀N₄O₃: 555.23962

【実施例 2 7】

【0 1 7 6】

10-[(2'-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 10-(3-ブロモベンゾイル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼ

10

20

30

40

50

ピン

乾燥ジクロロメタン(135mL)中10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン(5.0g、27mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(7.5mL、43mmol)の溶液に対し、3-プロモベンゾイルクロライド(2.9mL、22mmol)を加え、反応混合物を、窒素下、室温で16時間攪拌した。次に、反応混合物を、1Mの塩酸(5×200mL)、1Mの水酸化ナトリウム(200mL)およびブライン(200mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して黄色の固体を得た(7.2g)。酢酸エチルから再結晶させることにより、白色の結晶性固体の表題の化合物を得た(5.8g、72%)。

MS [(+) ESI, m/z]: 367 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 367.04375 [M+H]⁺. Calcd for C₁₉H₁₆BrN₂O: 367.04405

10

【0177】

工程B 10-[(2'-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン

エチレングリコールジメチルエーテル：水(20mL：5mL)中、工程Aの10-(3-プロモベンゾイル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン(2.0g、5.4mmol)、o-トリルボロン酸(0.8g、5.9mmol)および炭酸カリウム(2.4g、17.7mmol)の混合物を、1時間、窒素を用いてパージした。[1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム[II](0.22g、0.26mmol)を加え、反応混合物を、16時間活発に攪拌しながら75℃まで加熱した。冷却した反応化合物を、セライトを通してろ過し、それをジクロロメタン(100mL)で洗浄した。有機相を分離し、1Mの水酸化ナトリウム(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、無水炭酸カリウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して暗褐色の固体の粗生成物を得た(2.3g)。ヘキサン中溶媒グラジエントの40~100%ジクロロメタンを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、白色の固体の表題の化合物を得た(1.7g、85%)。

20

MS [(+)ESI, m/z]: 379 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 379.18052 [M+H]⁺. Calcd for C₂₆H₂₃N₂O: 379.18049

【0178】

工程C 2,2,2-トリクロロ-1-{10-[(2'-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル}エタノン

乾燥テトラヒドロフラン(40mL)中、工程Bの10-[(2'-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン(1.7g、4.5mmol)および炭酸ナトリウム(0.95g、9.0mmol)の混合物に対し、塩化トリクロロアセチル(0.75mL、6.7mmol)を滴下し、反応混合物を、窒素下、室温で18時間攪拌した。次に、反応混合物を、酢酸エチル(150mL)で希釈し、1Mの塩酸(150mL)、水(150mL)およびブライン(150mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して暗色の泡を得た。ヘキサン中溶媒グラジエントの60~80%ジクロロメタンを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、白色の固体を得、これを熱い酢酸エチルから再結晶させて、白色の針状晶の表題の化合物を得た(1.2g、50%)。

30

MS [(+)ESI, m/z]: 523 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₂₈H₂₁Cl₃N₂O₂: C, 64.20; H, 4.04; N, 5.35. Found: C, 64.01; H, 4.10; N, 5.22.

40

【0179】

工程D 10-[(2'-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

窒素下、室温で、乾燥アセトニトリル(5.5mL)中、工程Cの2,2,2-トリクロロ-1-{10-[(2'-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル}エタノン(0.600g、1.1mmol)およびジメチルスルホキシド(0.41mL、5.8mmol)の溶液に対し、3-(アミノメチル)ピリジン(0.23mL、2.2mmol)を加え、反応混合物を還流温度まで45時間加熱した。冷却した反応混合物を真空下で濃縮し、油性の残留物を酢酸エチル(25mL)内に再度溶解させ、1Mの水酸化ナトリウム(25mL)、水(25mL)およ

50

びブライン(25mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して薄オレンジ色の泡を得た。酢酸エチルを溶媒として使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、淡黄色の泡を得、これを酢酸エチル/ジエチルエーテル/ヘキサンから再結晶させて、オフホワイトの結晶性固体の表題の化合物を得た(0.435g、74%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 513 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 511 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 513.22694 [M+H]⁺. Calcd for C₃₃H₂₉N₄O₂: 513.22850

【実施例 28】

【0180】

10-[(2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

ジメチルスルホキシド(8.6mmol)およびアセトニトリル(15mL)中2,2,2-トリクロロ-1-{10-[(2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル}エタノン(1.72mmol)、および3-アミノメチルピリジン(3.44mmol)の溶液を、80℃で18時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をジクロロメタン中に溶解させ、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、蒸発させた。材料をHPLC(正常相、Luna CN結合パッキング(bonded packing))によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンから結晶させた(0.68g、77%)(m.p. 176~177℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 511 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₃₃H₂₈N₄O₂: C, 77.32; H, 5.51; N, 10.93. Found: C, 77.28; H, 5.45; N, 10.93.

【実施例 29】

【0181】

10-[(2'-アセチル-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例47と同じ方法で表題の化合物を調製したが、2-メトキシフェニルボロン酸の代わりに、2-アセチルフェニルボロン酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~5%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、黄色のシロップを得、これを酢酸エチル/ヘキサンから結晶させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.276g、58%)(m.p. 171~172℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 555 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 553 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 555.23866 [M+H]⁺. Calcd for C₃₅H₃₁N₄O₃: 555.23907

【実施例 30】

【0182】

10-[(2'-シアノ-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 2'-シアノ-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸

基本的に、実施例51、工程Aと同じ方法で表題の化合物を調製したが、1-(2-ブロモフェニル)-エタノンの代わりに2-ブロモベンズニトリルを用いた。黄褐色の固体の表題の化合物を得た(3.3g、92%)。

MS [(-)ESI, m/z]: 222 [M-H]⁻

HRMS [(-)ESI, m/z]: 222.05607 [M-H]⁻. Calcd for C₁₄H₈NO₂: 222.05605

【0183】

工程B 10-[(2'-シアノ-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例51、工程Bと同じ方法で表題の化合物を調製したが、2'-アセチル-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸の代わりに工程Aの2'-シアノ-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~3%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、黄褐色の固体の表題の化合物を得た(0.322g、62%)。

MS (+)ESI, m/z]: 524 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 524.20802 [M+H]⁺. Calcd for C₃₃H₂₆N₅O₂: 524.20810

【実施例 3 1】

【0184】

10-[(2'-イソプロピル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 2'-イソプロピル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸

基本的な実施例 5 1、工程Aと同じ方法で表題の化合物を調製したが、1-(2-ブロモフェニル)-エタノンの代わりに2-ブロモイソプロピルベンゼンを用いた。黄褐色の固体の表題の化合物を得た (1.5g、41%)。

MS [(-)ESI, m/z]: 239 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 241.12173 [M+H]⁺. Calcd for C₁₆H₁₇O₂: 241.12231

Anal. Calcd for C₁₆H₁₆O₂: C, 79.97; H, 6.71. Found: C, 79.63; H, 6.71

【0185】

工程B 10-[(2'-イソプロピル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的な実施例 5 1、工程Bと同じ方法で表題の化合物を調製したが、2'-アセチル-ビフェニル-4-カルボン酸の代わりに工程Aの2'-イソプロピル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~3%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、白色の固体の表題の化合物を得た (0.298g、55%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 541 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 541.26016 [M+H]⁺. Calcd for C₃₅H₃₃N₄O₂: 541.25980

Anal. Calcd for C₃₅H₃₂N₄O₂: C, 77.75; H, 5.97; N, 10.36. Found: C, 77.51; H, 5.92; N, 10.13.

【実施例 3 2】

【0186】

メチル(4'-{[3-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-2-イル)アセテート

工程A メチル(2-ブロモフェニル)アセテート

メタノール(100mL)中2-ブロモフェニル酢酸(10g、46mmol)および12Mの塩酸(1mL、12mmol)の溶液を、還流温度まで16時間加熱した。冷却した溶液を、飽和した水性炭酸水素ナトリウム(50mL)で反応を止め、真空下で濃縮してメタノールを除去した。水相(約50mL)を、酢酸エチル(150mL)を用いて溶出し、有機相を、水(75mL)およびブライン(75mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して、透明で無色のオイルである表題の化合物を得た(10.1g、96%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 229/231 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₉H₉BrO₂: C, 47.19; H, 3.96. Found: C, 47.24; H, 3.88.

【0187】

工程B 2'-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸

乾燥4-ジオキサン(約400mL)中、工程Aのメチル(2-ブロモフェニル)アセテート(20.0g、87.3mmol)、4-カルボキシベンゼンボロン酸(14.5g、87.4mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム[II](3.6g、4.4mmol)およびリン酸カリウム(55.6g、262mmol)の混合物を、活発に攪拌しながら100℃で17時間加熱した。冷却した混合物を、セライトを通してろ過し、1,4-ジオキサン(約200mL)で洗浄した。ろ液を真空下で濃縮し、粘着性の茶色の固体を得た(28.0g)。溶媒グラジエントの320:1:1から80:1:1の比率のジクロロメタン/酢酸/メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、不純で粘着性のオレンジ色の固体を得た(11.9g)。固体の生成物を酢酸エチル(300mL)に溶解させ、不溶性物質からろ過し、ろ液を水(2×150mL)およびブライン(150mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して薄オレンジ

10

20

30

40

50

色の固体を得た(7.3g)。ジエチルエーテルから再結晶させることにより、薄オレンジ色の針状晶である表題の化合物を得た(5.2g、22%)。

MS [(-)ESI, m/z]: 269 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 293.07804 [M+Na]⁺. Calcd for C₁₆H₁₄O₄Na: 293.07843

Anal. Calcd for C₁₆H₁₄O₄: C, 71.10; H, 5.22. Found: C, 71.30; H, 5.19.

【0188】

工程C メチル(4'-{[3-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-2-イル)アセテート

基本的に実施例51、工程Bと同じ方法で表題の化合物を調製したが、2'-アセチル-ビフェニル-4-カルボン酸の代わりに工程Bの2'-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0.5~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、茶色の泡を得、これを、熱いメタノールから結晶させて、黄褐色の結晶性固体の表題の化合物を得た(0.730g、53%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 571 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 569 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 571.23261 [M+H]⁺. Calcd for C₃₅H₃₁N₄O₄: 571.23398

【実施例33】

【0189】

10-[(2'-エトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 2'-エトキシ-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸

基本的に実施例61、工程Aと同じ方法で表題の化合物を調製したが、2-メトキシメチルフェニルボロン酸の代わりに2-エトキシベンゼンボロン酸を用いた。白色の固体の表題の化合物を得た(1.26g、88%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 243 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 241 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 243.10112 [M+H]⁺. Calcd for C₁₅H₁₅O₃: 243.10157

【0190】

工程B 10-[(2'-エトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例61、工程Bと同じ方法で表題の化合物を調製したが、2'-アセチル-ビフェニル-4-カルボン酸の代わりに工程Aの2'-エトキシ-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、茶色の泡を得、これをメタノールから結晶させて、淡黄色の固体の表題の化合物を得た(0.56g、51%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 543 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 543.23874 [M+H]⁺. Calcd for C₃₄H₃₁N₄O₃: 543.23907

【実施例34】

【0191】

10-[(2'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

乾燥ジクロロメタン(2.6mL)中、実施例33の10-[(2'-エトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド(0.281g、0.518mmol)の懸濁液に対し、窒素下、0℃で、ジクロロメタン(2.6mL、2.6mmol)中1.0Mの三臭化ホウ素の溶液を約5分かけて滴下した。反応混合物を室温まで暖め、次いで5時間攪拌した。飽和した水性重炭酸ナトリウム溶液(50mL)を加えることによって反応物を急冷し、酢酸エチル(2×50mL)を用いて抽出した。組み合わせた有機溶出物を、ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて

10

20

30

40

50

乾燥させ、真空下で濃縮して黄褐色の固体を得た(0.210g)。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、白色の固体の表題の化合物を得た(0.042g、16%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 515 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 513 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 515.20677 [M+H]⁺. Calcd for C₃₂H₂₇N₄O₃: H, 515.20777

【実施例 3 5】

【0192】

(4'-{[3-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾ
ジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-2-イル)酢酸

10

2:1 v/vのメタノール：水(12mL)中、実施例 3 2 のメチル(4'-{[3-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-2-イル)アセテート(0.585g、1.03mmol)の懸濁液に対し、水酸化リチウム一水和物(87mg、2.07mmol)を加え、混合物を90分間還流温度まで加熱した。冷却した反応混合物を真空下で濃縮し、メタノールを除去し、次いで水(10mL)で希釈した。水相を酢酸エチル(2×10mL)で洗浄し、次いで水(20mL)中1Mの水性塩酸(2.2mL)の混合物にゆっくり加え、得られた懸濁液を1時間0℃まで冷却した。ろ過により、黄褐色の固体の表題の化合物を得た(0.381g、66%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 557 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 555 [M-H]⁻

20

HRMS [(+)ESI, m/z]: 557.21794 [M+H]⁺. Calcd for C₃₄H₂₉N₄O₄: 557.21833

【実施例 3 6】

【0193】

10-[(2'-イソブチリル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)
-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 1-(2-ブロモフェニル)-2-メチルプロパン-1-オール

乾燥テトラヒドロフラン(38mL)中2-ブロモベンゾイルクロライド(1.3mL、9.9mmol)の溶液に対し、窒素下、0℃で、テトラヒドロフラン(12.4mL、24.8mmol)中2.0Mのイソプロピルマグネシウムブロミドの溶液を約5分かけて滴下した。反応混合液を0℃で30分間、次いで室温で27時間攪拌した。1Mの水性塩酸(30mL)を加えることによって、反応を止め、真空下で濃縮して、テトラヒドロフランを除去した。水相を水で約50mLまで希釈し、酢酸エチル(2×50mL)を用いて抽出した。組み合わせた有機抽出物を水(50mL)およびブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮してオレンジ色のオイルである粗生成物を得た(2.1g)。ヘキサン中溶媒グラジエントの1~4%酢酸エチルを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、透明で淡黄色のオイルである表題の化合物を得た(0.77g、33%)。

30

MS [(+)ESI, m/z]: 211/213 [M+H-H₂O]⁺

【0194】

工程B 1-(2-ブロモフェニル)-2-メチルプロパン-1-オン

ジクロロメタン(18mL)中[1,1,1-トリス(アセチルオキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソール-3-(1H)-オン](2.2g、5.19mmol)の懸濁液に対し、窒素下、室温で、ジクロロメタン(18mL)中、工程Aの1-(2-ブロモフェニル)-2-メチルプロパン-1-オール(1.00g、4.36mmol)の溶液を、約5分かけて滴下した。2時間後、更に[1,1,1-トリス(アセチルオキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソール-3-(1H)-オン](0.20g、0.47mmol)を加え、反応混合物を室温で4日間攪拌した。次に反応混合物を、ジエチルエーテル(100mL)で希釈し、得られた懸濁液を、1.3Mの水酸化ナトリウム水溶液(40mL)に攪拌しながら加えた。10分後、有機相を分離し、1.3Mの水酸化ナトリウム(40mL)および水(50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して、透明で淡黄色のオイルである表題の化合物を得た(0.89g、90%)。

40

MS [(+)ESI, m/z]: 227/229 [M+H]⁺

50

HRMS [(+)ESI, m/z]: 227.00596 [M+H]⁺. Calcd for C₁₀H₁₂BrO: 227.00660

【0195】

工程C 2'-イソブチリル-ビフェニル-4-カルボン酸

基本的な実施例51、工程Aと同じ方法で表題の化合物を調製したが、1-(2-ブロモフェニル)-エタノンの代わりに工程Bの1-(2-ブロモフェニル)-2-メチルプロパン-1-オンを用いた。白色の固体の表題の化合物を得た(0.59g、60%)。

MS [(-)ESI, m/z]: 267 [M-H]⁻

【0196】

工程D 10-[(2'-イソブチリル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的な実施例51、工程Bと同じ方法で表題の化合物を調製したが、2'-アセチル-ビフェニル-4-カルボン酸の代わりに工程Cの2'-イソブチリル-ビフェニル-4-カルボン酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0.5~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、茶色のオイルを得、これをメタノール/ジエチルエーテルから結晶させて白色の針状晶の表題の化合物を得た(0.463g、62%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 569 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 567 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 569.253 [M+H]⁺. Calcd for C₃₆H₃₃N₄O₃: 569.25472

【実施例37】

【0197】

10-[[2'-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的な実施例50と同じ方法で表題の化合物を調製したが、10-[(2'-アセチル-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミドの代わりに実施例37の10-[(2'-イソブチリル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの2~8%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色の固体の表題の化合物を得た(0.212g、64%)。

MS [(-)ESI, m/z]: 569 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 571.26906 [M+H]⁺. Calcd for C₃₆H₃₅N₄O₃: 571.27037

【実施例38】

【0198】

10-[[2'-(2-アミノ-2-オキソエチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的な実施例68と同じ方法で表題の化合物を調製したが、4'-[[3-[[[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル]-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル]-1,1'-ビフェニル-2-カルボン酸の代わりに実施例36の(4'-[[3-[[[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル]-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル]-1,1'-ビフェニル-2-イル)酢酸を、ジメチルアミンの代わりにアンモニアを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの2~8%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の固体の表題の化合物を得た(0.138g、58%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 556 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 554 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 556.23307 [M+H]⁺. Calcd for C₃₄H₃₀N₅O₃: 556.23432

【実施例39】

【0199】

10

20

30

40

50

10-({2'-[2-(メチルアミノ)-2-オキシエチル]-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的な実施例 6 8 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、4'-{[3-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボン酸の代わりに実施例 3 6 の(4'-{[3-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-2-イル)酢酸を、ジメチルアミンの代わりにメチルアミンを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの2~8%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、オフホワイトの固体の表題の化合物を得た(0.149g、61%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 570 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 568 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 570.24846 [M+H]⁺. Calcd for C₃₅H₃₂N₅O₃: 570.24997

【実施例 4 0】

【0 2 0 0】

10-({2'-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエチル]-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的な実施例 6 8 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、4'-{[3-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボン酸の代わりに実施例 3 6 の(4'-{[3-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-2-イル)酢酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの2~8%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の固体の表題の化合物を得た(0.180g、72%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 584 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 582 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 584.26446 [M+H]⁺. Calcd for C₃₆H₃₄N₅O₃: 584.26562

【実施例 4 1】

【0 2 0 1】

N-(ピリジン-3-イルメチル)-10-{[2'-(ピロリジン-1-イルメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

メタノール(5mL)中、実施例 5 6、工程Bの10-[(2'-ホルミル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド(0.38mmol)およびピロリジン(0.80mmol)の溶液に対し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.2M)および塩化亜鉛(0.1M)のメタノール溶液を加えた。混合物を周囲温度で20時間攪拌した。メタノールを蒸発させ、残留物をクロロホルムに入れ、1.0Nの水酸化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、蒸発させた。固体を酢酸エチルおよびヘキサンから結晶させた(m.p. 210~212°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 582.2 [M+H]⁺

【実施例 4 2】

【0 2 0 2】

10-({2'-[(メチルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

表題の化合物を、実施例 4 2 の方法で、実施例 5 6、工程Bの10-[(2'-ホルミル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミドおよびメチルアミン(エタノール中8Mの

溶液)から調製した (m.p. 149~150°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 540.3 [M+H]⁺

【実施例 4 3】

【0203】

10-{[2'-(モルホリン-4-イルメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

表題の化合物を、実施例 4 2 の方法で、実施例 5 6、工程Bの10-[(2'-ホルミル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミドおよびモルホリンから調製した (m.p. 191~194°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 596.3 [M+H]⁺

【実施例 4 4】

【0204】

10-{[2'-(ピペリジン-1-イルメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

表題の化合物を、実施例 4 2 の方法で、実施例 5 6、工程Bの10-[(2'-ホルミル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミドおよびピペリジンから調製した (m.p. 199~202°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 596.2 [M+H]⁺

【実施例 4 5】

【0205】

10-({2'-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

表題の化合物を、実施例 4 2 の方法で、実施例 5 6、工程Bの10-[(2'-ホルミル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミドおよびジメチルアミン (メタノール中2.0Mの溶液)から調製した (m.p. 95~104°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 554.3 [M+H]⁺

【実施例 4 6】

【0206】

10-{[2'-(アミノメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 10-{[2'-(ヒドロキシメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

5°Cのエタノール(5mL)中、実施例567、工程Bの10-[(2'-ホルミル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド(0.75mmole)の溶液を、水素化ホウ素ナトリウム(4.5mmole)で処理した。混合物を攪拌し、6時間かけて室温まで暖めた。pHが8に到達するまで、反応溶液に対して2Nの塩酸を加えた。エタノールを蒸発させ、残留物をジクロロメタンで抽出した。有機溶液を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、蒸発させた。シリカゲルの短いカラムを通すことによって残留物を精製し、表題の化合物を得た (m.p. 119~121°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 529 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 527 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 529.22249 [M+H]⁺. Calcd for C₃₃H₂₉N₄O₃: 529.22342

【0207】

工程B 10-{[2'-(アジドメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程Aの10-{[2'-(ヒドロキシメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド(0.495mmole)をテトラヒドロフラン(4mL)中に溶解させ、5℃まで冷却した。溶液を、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.692mmole)およびジフェニルホスホリルアジド(0.692mmole)で処理した。室温まで暖め、16時間攪拌した後、テトラヒドロフランを蒸発によって除去し、酢酸エチルで溶離しながらシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによって所望の材料を精製し、次の工程で使用した。

10

【0208】

工程C 10-{[2'-(アミノメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

テトラヒドロフラン(3mL)中、工程Bの10-{[2'-(アジドメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド(0.49mmole)の溶液に対し、固体のトリフェニルフォスフィン(0.55mmole)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。次に水(0.3mL)を加え、反応混合物を45℃まで3時間加熱した。溶媒を蒸発によって除去し、残留物をジクロロメタンで抽出した。有機溶液を、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、蒸発させた。HPLC(正常相、20~70%グラジエントの[ジクロロメタン中20%メタノール]およびヘキサン、Luna CN結合パッキング(bonded packing))によって、残留物を精製し、溶媒を蒸発させて結晶させた(m.p. 115~120℃)。

20

MS [(+)-ESI, m/z]: 528.4 [M+H]⁺

【実施例47】

【0209】

10-[(2'-メトキシ-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

アセトニトリル(3mL)中、実施例74、工程Cの10-(4-ヨード-3-メチルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド(0.200g、0.356mmol)および2-メトキシフェニル硼酸(0.081g、0.533 mmol)の溶液に対し、0.4Mの水性炭酸ナトリウム溶液(3mL)を加え、窒素を用いて10分間、混合物をパージした。次にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.021g、0.018mmol)を加え、反応混合物を90℃まで4時間加熱した。冷却した反応混合物を、酢酸エチル(50mL)と2Mの水酸化ナトリウム(50mL)の間で分割した。有機相を分離し、2Mの水酸化ナトリウム(50mL)、水(50mL)およびブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して黄色のシロップを得た(0.23g)。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~5%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色のガラスを得、これをジクロロメタン/ヘキサンから再結晶させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.181g、94%)(m.p. 119~124℃)。

30

MS [(+)-ESI, m/z]: 543 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₃₄H₃₀N₄O₃: C, 75.26; H, 5.57; N, 10.32. Found: C, 75.11; H, 5.58; N, 10.30.

40

【実施例48】

【0210】

10-[(2'-エトキシ-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例47と同じ方法で表題の化合物を調製したが、2-メトキシフェニル硼酸の代わりに、2-エトキシフェニル硼酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエ

50

ントの1~5%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色のガラスを得、これをジエチルエーテル/ヘキサンから再結晶させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.182g、92%) (m.p. 139~143°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 557 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 555 [M-H]⁻

Anal. Calcd for C₃₅H₃₂N₄O₃: C, 75.52; H, 5.79; N, 10.06. Found: C, 75.21; H, 5.74; N, 9.83.

【実施例 4 9】

【0 2 1 1】

10-{[2'-(メトキシメチル)-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

10

基本的に実施例 4 7 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、2-メトキシフェニルボロン酸の代わりに、2-メトキシメチルフェニルボロン酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の泡を得、これをジエチルエーテルから結晶させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.147g、74%) (m.p. 163~164°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 557 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 555 [M-H]⁻

Anal. Calcd for C₃₅H₃₂N₄O₃: C, 75.52; H, 5.79; N, 10.06. Found: C, 75.27; H, 5.91; N, 10.10.

20

【実施例 5 0】

【0 2 1 2】

10-{[2'-(1-ヒドロキシエチル)-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

2-プロパノール(5mL)および水(1mL)中、実施例 2 9 の10-[(2'-アセチル-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド(0.122g、0.220mmol)の溶液に対し、水素化ホウ素ナトリウム(0.0092mg、0.242mmol)を加え、反応混合物を、窒素下、室温で24時間攪拌した。2Mの塩酸(10mL)を加えることによって反応を止め、次にジエチルエーテル(20mL)で洗浄した。2Mの水酸化ナトリウムを加えることによって、水相を塩基性化し、得られた乳白色の懸濁液を酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水(50mL)およびブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して無色のシロップを得た。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~5%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色のガラスを得、これをジエチルエーテル/ヘキサンから再結晶させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.061g、50%)。

30

MS [(+)ESI, m/z]: 557 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 555 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 557.25391 [M+H]⁺. Calcd for C₃₅H₃₃N₄O₃: 557.25472

40

【実施例 5 1】

【0 2 1 3】

10-[(2'-アセチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 2'-アセチル-ビフェニル-4-カルボン酸

乾燥アセトニトリル(60mL)中4-カルボキシベンゼンボロン酸(2.0g、12.1 mmol)および1-(2-ブromo-フェニル)-エタノン(1.63mL、12.1mmol)の懸濁液に対し、0.4Mの水性炭酸ナトリウム溶液(60mL)を加え、窒素を用いて10分間、反応混合物をパージした。次にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.5g、0.433mmol)を加え、反応混合物を

50

90℃まで22時間加熱した。熱い反応混合物を、セライトを通してろ過し、次に真空下で濃縮してアセトニトリルを除去した。得られた水性懸濁液を、水で75mLまで希釈し、次にジエチルエーテル(75mL)で洗浄した。濃塩酸を加えることによって、水相をpHが1になるまで酸性化し、得られた白色の懸濁液を4℃まで1時間冷却した。固体の生成物をろ過し、水で洗浄し、次に、真空下、50℃で一晩乾燥させて、白色の固体の表題の化合物を得た(2.62g、91%) (m.p. 199~201℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 241 [M+H]⁺

【0214】

工程B 10-[(2'-アセチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

窒素下、室温で、乾燥テトラヒドロフラン(30mL)中、工程Aの2'-アセチル-ビフェニル-4-カルボン酸(0.340g、1.41mmol)の溶液に対し、乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(1滴)を加え、続いて、ジクロロメタン(1.17mL、2.34mmol)中塩化オキサリルの2.0Mの溶液を滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次に真空下で濃縮し、乾燥ジクロロメタン(30mL)中に残留物を再度溶解させた。溶液を真空下で濃縮し、クリーム状の固体である粗酸塩化物を得た。テトラヒドロフラン(30mL)中に酸塩化物を溶解させ、実施例11のN-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド(0.300g、0.942mmol)を加え、次にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.49mL、2.83mmol)を加え、反応混合物を、窒素下、室温で19時間攪拌した。2Mの水酸化ナトリウム(20mL)を加えることによって反応を止め、混合物を5分間活発に攪拌してから、酢酸エチル(100mL)と2Mの水酸化ナトリウム(100mL)との間で分割した。有機相を分離し、2Mの水酸化ナトリウム(100mL)、水(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して黄色の泡を得た。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~3.5%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、クリーム状の泡を得、これを酢酸エチル/ヘキサンから結晶させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.45g、88%) (m.p. 149~150℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 541 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 539 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: : 541.22378 [M+H]⁺. Calcd for C₃₄H₂₉N₄O₃: 541.22342

Anal. Calcd for C₃₄H₂₈N₄O₃: C, 75.54; H, 5.22; N, 10.36. Found: C, 75.31; H, 5.29; N, 10.26.

【実施例52】

【0215】

10-([2'-(1-ヒドロキシエチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例50と同じ方法で表題の化合物を調製したが、10-[(2'-アセチル-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミドの代わりに実施例51の10-[(2'-アセチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~5%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の泡を得、これを酢酸エチル/ヘキサンから結晶させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.076g、58%) (m.p. 122℃ (泡生成))。

MS [(+)ESI, m/z]: 543 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 541 [M-H]⁻

HRMS [(-)ESI, m/z]: 541.22394 [M-H]⁻. Calcd for C₃₄H₂₉N₄O₃: 541.22451

【実施例53】

【0216】

(-)-10-([2'-(1-ヒドロキシエチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

ミド

ラセミ化合物である実施例 5 2 の10-{{2'-(1-ヒドロキシエチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミドを、0.1%ジエチルアミンを溶離剤として含有する75:25の比率のヘキサン：酢酸エチルを使用し、キラルクロマトグラフィーカラムを通して、白色の固体の表題の化合物を得た (m.p. 122~126°C, $[\alpha]^{21.4}_D = -6.0^\circ$ (c=1.04, CHCl₃)).

MS [(+)ESI, m/z]: 543 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 541 [M-H]⁻

【実施例 5 4】

【0 2 1 7】

(+)-10-({2'-[1-ヒドロキシエチル]-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

ラセミ化合物である実施例 5 2 の10-{{2'-(1-ヒドロキシエチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミドを、0.1%ジエチルアミンを溶離剤として含有する75:25の比率のヘキサン：酢酸エチルを使用し、キラルクロマトグラフィーカラムを通して、白色の固体の表題の化合物を得た (m.p. 118°C (収縮), $[\alpha]^{21.4}_D = +6.7^\circ$ (c=1.04, CHCl₃)).

MS [(+)ESI, m/z]: 543 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 541 [M-H]⁻

【実施例 5 5】

【0 2 1 8】

10-{{2'-(1-ヒドロキシエチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル}-N-[(1-オキシドピリジン-3-イル)メチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

ジクロロメタン(20mL)中、実施例 5 2 の10-{{2'-(1-ヒドロキシエチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド(0.500g、0.92mmol)の溶液に対し、飽和した水性炭酸水素ナトリウム溶液(20mL)を加え、続いて70%の3-クロロ過安息香酸(909mg、3.69mmol)を加え、二相混合物を1時間活発に攪拌した。5%水性メタ重亜硫酸ナトリウム溶液(20mL)を加えることによって反応を止め、混合物を5分間活発に攪拌し、次に酢酸エチル(100mL)と2Mの水酸化ナトリウム(100mL)との間で分割した。有機層を分離し、2Mの水酸化ナトリウム(2×100mL)、水(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して白色の固体を得た。ジクロロメタン中溶媒グラジェントの3~10%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の固体の表題の化合物を得た(31.1mg、6%) (m.p. 213~215°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 559 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 557 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 559.23356 [M+H]⁺. Calcd for C₃₄H₃₁N₄O₄: 559.23398

【実施例 5 6】

【0 2 1 9】

10-[(2'-ホルミル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 2'-ホルミル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸

基本的に実施例 5 1、工程Aと同じ方法で表題の化合物を調製したが、1-(2-ブロモフェニル)-エタノンの代わりに2-ブロモベンズアルデヒドを用いた。白色の固体の表題の化合物を得た(2.26g、83%) (m.p. 215~219°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 227 [M+H]⁺

10

20

30

40

50

MS [(-)ESI, m/z]: 225 [M-H]⁻

【0220】

工程B 10-[(2'-ホルミル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例51、工程Bと同じ方法で表題の化合物を調製したが、2'-アセチル-ビフェニル-4-カルボン酸の代わりに工程Aの2'-ホルミル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~5%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の泡を得、これを酢酸エチル/ヘキサンから結晶させて白色の固体の表題の化合物を得た(0.57g、92%) (m.p. 162~163°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 527 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 525 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 527.20591 [M+H]⁺. Calcd for C₃₃H₂₇N₄O₃: 527.20777.

【実施例57】

【0221】

10-[(2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

ジメトキシエタン：水(8mL:2mL)中、実施例74の10-(4-ヨード-3-メチルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド(0.300g、0.53mmol)、フェニルボロン酸(0.098g、0.80mmol)および炭酸カリウム(0.221g、1.60mmol)の混合物を、窒素を用いて10分間、パージした。次に[1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム[II](0.022g、0.0266mmol)を加え、反応混合物を100°Cまで4時間加熱した。次に、冷却した反応混合物を、酢酸エチル(100mL)と1Mの水酸化ナトリウム(100mL)の間で分割した。有機相を分離し、水(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮してオリーブ色のシロップを得た(0.32g)。酢酸エチルを溶媒として使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の泡の表題の化合物を得た(0.260g、95%) (m.p. 108~112°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 513 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 513.227 [M+H]⁺. Calcd for C₃₃H₂₉N₄O₂: 513.22905

【実施例58】

【0222】

10-{[2'-(1-ヒドロキシプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

乾燥テトラヒドロフラン(15mL)中、実施例56の10-[(2'-ホルミル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド(0.132g、0.251mmol)の溶液に対し、ジエチルエーテル(0.68mL、2.04mmol)中3.0Mのエチルマグネシウムプロミドを加え、反応混合物を、窒素下、室温で17時間攪拌した。飽和した水性塩化アンモニウム溶液(20mL)を加えることによって反応を止め、次に混合物を、酢酸エチル(100mL)と半分飽和した水性塩化アンモニウム溶液(100mL)との間で分割した。有機相を分離し、ブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮してクリーム状の泡を得た。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~6%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色のガラスを得、これをジエチルエーテルを用いてトリチュレーションして白色の固体の表題の化合物を得た(0.039g、28%) (m.p. 111~115°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 557 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 555 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 557.25449 [M+H]⁺. Calcd for C₃₅H₃₃N₄O₃: 557.25472

【実施例59】

【0223】

10

20

30

40

50

10-{[2'-(ヒドロキシメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 50 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、10-[(2'-アセチル-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミドの代わりに実施例 56 の10-[(2'-ホルミル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~6%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の泡を得、これを酢酸エチル/ヘキサンから結晶させて白色の固体の表題の化合物を得た(0.133g、84%) (m.p. 119~121℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 529 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 527 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 529.22249 [M+H]⁺. Calcd for C₃₃H₂₉N₄O₃: 529.22342

【実施例 60】

【0224】

10-[(2'-ベンゾイル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 2'-ベンゾイル-ビフェニル-4-カルボン酸

基本的な実施例 51、工程Aと同じ方法で表題の化合物を調製したが、1-(2-ブロモフェニル)-エタノールの代わりに2-ブロモベンゾフェノンを用いた。白色の固体の表題の化合物を得た(3.12g、86%) (m.p. 211~215℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 303 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 301 [M-H]⁻

【0225】

工程B 10-[(2'-ベンゾイル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的な実施例 51、工程Bと同じ方法で表題の化合物を調製したが、2'-アセチル-ビフェニル-4-カルボン酸の代わりに工程Aの2'-ベンゾイル-ビフェニル-4-カルボン酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~5%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色のガラスを得、これを酢酸エチル/ヘキサンから結晶させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.546g、72%) (m.p. 198~199℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 603 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 601 [M-H]⁻

Anal. Calcd for C₃₉H₃₀N₄O₃: C, 77.72; H, 5.02; N, 9.30. Found: C, 77.43; H, 4.94; N, 9.16.

【実施例 61】

【0226】

10-{[2'-(メトキシメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 2'-メトキシメチル-ビフェニル-4-カルボン酸

乾燥アセトニトリル(30mL)中4-ヨード安息香酸(0.82g、3.31mmol)および2-メトキシメチルフェニルボロン酸(0.55g、3.31mmol)の懸濁液に対し、0.4Mの水性炭酸ナトリウム溶液(30mL)を加え、窒素を用いて10分間、反応混合物をパージした。次にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(90mg、0.078mmol)を加え、反応混合物を90℃まで19時間加熱した。熱い反応混合物を、セライトを通してろ過し、真空下で濃縮してアセトニトリルを除去し、得られた水性の懸濁液を酢酸エチル(2×30mL)で洗浄した。濃塩酸を加えることによって、水相をpHが1になるまで酸性化し、得られた白色の懸濁液を4℃まで1時間冷却し、固体の生成物をろ過した。ジクロロエタンからの再結晶により、白色の固体の表題の化合物を得た(0.469g、59%) (m.p. 164.5~165.5℃)。

MS [(-)ESI, m/z]: 241 [M-H]⁻

【0227】

工程B 10-{[2'-(メトキシメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例51、工程Bと同じ方法で表題の化合物を調製したが、2'-アセチル-ビフェニル-4-カルボン酸の代わりに工程Aの2'-メトキシメチル-ビフェニル-4-カルボン酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~5%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色のシロップを得、これを酢酸エチル/ヘキサンから結晶させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.338g、66%) (m.p. 156~157℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 543 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 541 [M-H]⁻

Anal. Calcd for C₃₄H₃₀N₄O₃: C, 75.26; H, 5.57; N, 10.32. Found: C, 74.87; H, 5.27; N, 10.14.

【実施例62】

【0228】

10-{[2'-[(E)-(ヒドロキシイミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

メタノール(15mL)中、実施例56の10-[(2'-ホルミル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド(0.500g、0.95mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(0.132g、1.90mmol)の溶液に対し、ピリジン(0.155mL、1.90mmol)を加え、反応混合物を、窒素下、還流温度まで1時間加熱した。冷却した反応混合物を、5% w/vの水性炭酸ナトリウム溶液(100mL)に注ぎ込み、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機抽出物を水(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して白色の泡を得た。粗生成物をジクロロメタンから結晶させることにより、白色の結晶性固体である表題の化合物を得た(0.458g、89%) (m.p. 165~167℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 542 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 540 [M-H]⁻

Anal. Calcd for C₃₃H₂₇N₅O₃: C, 73.18; H, 5.02; N, 12.93. Found: C, 73.01; H, 4.76; N, 12.81.

【実施例63】

【0229】

4'-{[3-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボン酸メチル

工程A 2'-(メトキシカルボニル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸

基本的に実施例51、工程Aと同じ方法で表題の化合物を調製したが、1-(2-ブロモ-フェニル)-エタノンの代わりに2-ブロモ安息香酸メチルを用いた。ジクロロメタン中(1%酢酸を含有)、溶媒グラジエントの5~20%酢酸エチルを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の固体を得、これをジクロロエタン/ヘキサンから再結晶させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.26g、9%) (m.p. 151~152℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 255 [M-H]⁻

【0230】

工程B 4'-{[3-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボン酸メチル

基本的に実施例51、工程Bと同じ方法で表題の化合物を調製したが、2'-アセチル-ビフェニル-4-カルボン酸の代わりに工程Aの2'-(メトキシカルボニル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~5%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色のガラスを得、これを酢酸エチ

10

20

30

40

50

ル/ヘキサンから結晶させて白色の固体の表題の化合物を得た(0.257g、77%) (m.p. 179.5~180.5°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 557 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 557.21758 [M+H]⁺. Calcd for C₃₄H₂₉N₄O₄: 557.21758

【実施例 6 4】

【0 2 3 1】

4'-{[3-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボン酸tert-ブチル

工程A 2-プロモ安息香酸tert-ブチルエステル

乾燥ジエチルエーテル(40mL)中2-プロモベンゾイルクロライド(2.0g、9.11mmol)の溶液に対し、2-メチル-2-プロパノール(0.96mL、10.02mmol)を加え、続いて4-(ジメチルアミノ)ピリジン(111mg、0.911mmol)を加え、反応混合物を、窒素下、室温で48時間攪拌した。次に、得られた白色の懸濁液を、酢酸エチル(100mL)と1Mの塩酸(100mL)の間で分割した。有機相を分離し、1Mの塩酸(100mL)、2Mの水酸化ナトリウム(2×100mL)、水(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して黄色のオイルを得た。酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤として使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色のオイルの表題の化合物を得た(1.22g、52%)

10

【0 2 3 2】

工程B 2'-(tert-ブトキシカルボニル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸

20

基本的な実施例 5 1、工程Aと同じ方法で表題の化合物を調製したが、1-(2-プロモ-フェニル)-エタノンの代わりに工程Aの2-プロモ安息香酸tert-ブチルエステルを用いた。白色の固体の表題の化合物を得た(1.28g、91%) (m.p. 180~182°C)。

MS [(-)ESI, m/z]: 297 [M-H]⁻

Anal. Calcd for C₁₈H₁₈O₄: C, 72.47; H, 6.08. Found: C, 72.12; H, 5.69.

【0 2 3 3】

工程C 4'-{[3-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボン酸tert-ブチル

基本的な実施例 5 1、工程Bと同じ方法で表題の化合物を調製したが、2'-アセチル-ビフェニル-4-カルボン酸の代わりに工程Bの2'-(tert-ブトキシカルボニル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~5%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、クリーム状の泡を得、これを酢酸エチル/ヘキサンから結晶させて、白色の結晶状固体の表題の化合物を得た(956mg、66%) (m.p. 163~165°C)。

30

MS [(+)ESI, m/z]: 599 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 597 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 599.26473 [M+H]⁺. Calcd for C₃₇H₃₅N₄O₄: 599.26528

【実施例 6 5】

【0 2 3 4】

40

4'-{[3-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボン酸

乾燥ジクロロメタン(10mL)中、実施例 6 4のtert-ブチル-4'-{[3-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキシレート(0.710g、1.186mmol)の溶液に対し、トリフルオロ酢酸(10mL)を加え、反応混合物を、窒素下、室温で1.75時間攪拌した。次に、反応混合物を真空下で濃縮し、得られた固体を酢酸エチル(50mL)に溶解させた。有機相を2Mの水酸化ナトリウム(2×50mL)で抽出し、組み合わせた水性抽出物を、濃塩酸を加えることによってpHが1になるまで酸性化した。得られた白色の懸濁液を、4°Cまで1時間冷却し、固体の生成物をろ過し、水で洗浄してから真空下50°Cで一晩乾燥させ、白色の固体の

50

表題の化合物を得た(0.345g、54%) (m.p. 189~191°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 543 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 541 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 543.20133 [M+H]⁺. Calcd for C₃₃H₂₇N₄O₄: 543.20268

【実施例 6 6】

【0 2 3 5】

10-({2'-[2-(エチルアミノ)-2-オキシエチル]-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル)-N-(
ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カル
ボキサミド

基本的に実施例 6 8 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、4'-{[3-{[(ピリジン-3-
イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル
]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボン酸の代わりに実施例 3 5 の(4'-{[3-{[(ピリジ
ン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)
-イル]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-2-イル)酢酸を、ジメチルアミンの代わりにエチル
アミンを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~4%メタノールを使用したフラ
ッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の固体の表題の化合物を得た(0.152
g、61%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 584 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 582 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 584.26482 [M+H]⁺. Calcd for C₃₆H₃₄N₅O₃: 584.26562

【実施例 6 7】

【0 2 3 6】

10-({2'-[2-(ジエチルアミノ)-2-オキシエチル]-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル)-N-
-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-
カルボキサミド

基本的に実施例 6 8 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、4'-{[3-{[(ピリジン-3-
イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル
]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボン酸の代わりに実施例 3 5 の(4'-{[3-{[(ピリジ
ン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)
-イル]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-2-イル)酢酸を、ジメチルアミンの代わりにジエチ
ルアミンを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~4%メタノールを使用したフ
ラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、オフホワイトの固体の表題の化合物を
得た(0.158g、60%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 612 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 610 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 612.29644 [M+H]⁺. Calcd for C₃₈H₃₈N₅O₃: 612.29692

【実施例 6 8】

【0 2 3 7】

10-({2'-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル)-N-(ピリ
ジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボ
キサミド

1-メチル-2-ピロリジノン(4.5mL)中、実施例 6 5 の4'-{[3-{[(ピリジン-3-イルメチル)
アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニ
ル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボン酸(92mg、0.17mmol)の溶液に対し、テトラヒドロフラン
(0.42mL、0.848mmol)中ジメチルアミンの2.0M溶液を加え、続いて0-(7-アザベンゾトリア
ゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(71 mg
、0.187mmol)を加え、反応混合物を、窒素下、室温で2時間攪拌した。次に反応混合物を
、酢酸エチル(50mL)と2Mの水酸化ナトリウム(50mL)の間で分割した。有機相を分離し、2M
の水酸化ナトリウム(50mL)、水(50mL)およびブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシ
ウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して白色の泡を得た。ジクロロメタン中溶媒グラジ

エントの1~7%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色のガラスを得、これを酢酸エチル/ヘキサンから結晶させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.082g、85%) (m.p. 206~207°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 570 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 568 [M-H]⁻

Anal. Calcd for C₃₅H₃₁N₅O₃: C, 73.80; H, 5.49; N, 12.29. Found: C, 73.44; H, 5.22; N, 12.10.

【実施例 69】

【0238】

10-({2'-[(メチルアミノ)カルボニル]-1,1'-ビフェニル-4-イル}カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

10

基本的に実施例 68 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、ジメチルアミンの代わりにメチルアミンを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~7%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色のガラスを得、これを酢酸エチルから結晶させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.078g、45%) (m.p. 221~224°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 556 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 554 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 556.23397 [M+H]⁺. Calcd for C₃₄H₃₀N₅O₃: 556.23432

20

【実施例 70】

【0239】

10-[(3'-メトキシ-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-N-(3-ピリジニルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 47 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、2-メトキシフェニルボロン酸の代わりに、3-メトキシフェニルボロン酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~5%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の泡を得、これをジクロロメタン/ヘキサンから結晶させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.142g、74%) (m.p. 176~177°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 543 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 541 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 543.23862 [M+H]⁺. Calcd for C₃₄H₃₁N₄O₃: 543.23907

30

【実施例 71】

【0240】

10-[(2'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)スルホニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 10-[(4-ブロモフェニル)スルホニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン

窒素下、0°Cで、乾燥ジクロロメタン(200mL)中10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン(10g、0.0543mol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(14.2mL、0.0814mol)の溶液に対し、乾燥ジクロロメタン(80mL)中4-ブロモベンゼンスルホンクロライド(10.4g、0.0407mol)の溶液を、10分かけて滴下した。氷浴を片付け、反応混合物を室温で18時間攪拌した。次に、反応混合物を1Mの塩酸(2×250mL)、0.5Mの水酸化ナトリウム(250mL)および水(250mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して紫色のシロップを得た(17.91g)。ヘキサン中溶媒グラジエントの5~10%酢酸エチルを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄褐色の固体を得(3.21g)、これを酢酸エチル/ヘキサンから再結晶させて、黄褐色の結晶性固体である表題の化合物を得た(2.55g、16%) (m.p. 128~129°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 403 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₁₈H₁₅BrN₂O₂S: C, 53.61; H, 3.75; N, 6.95. Found: C, 53.74; H, 3

40

50

.75; N, 6.82.

【0241】

工程B 1-{10-[(4-ブロモフェニル)スルホニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル}-2,2,2-トリクロロエタノン

窒素下、0℃で、乾燥ジクロロメタン(20mL)中、工程Aの10-[(4-ブロモフェニル)スルホニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン(2.32g、5.753mmol)およびN,N-ジメチルアニリン(1.17mL、9.204mmol)の溶液に対し、塩化トリクロロアセチル(0.96mL、8.629mmol)を滴下した。氷浴を片付け、反応混合物を室温で21時間攪拌した。次に、反応混合物を2Mの塩酸(2×100mL)および水(100mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮してオリーブ色の泡を得た。ヘキサン中溶媒グラジエントの5~15%酢酸エチルを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、クリーム状の固体を得、これをジエチルエーテル/ヘキサンから再結晶させて、オフホワイトの結晶性固体である表題の化合物を得た(1.986g、63%) (m.p. 182~183℃)。

10

【0242】

工程C 10-[(4-ブロモフェニル)スルホニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

窒素下、室温で、乾燥アセトニトリル(30mL)中、工程Bの1-{10-[(4-ブロモフェニル)スルホニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル}-2,2,2-トリクロロエタノン(1.80g、3.297mmol)およびジメチルスルホキシド(1.17mL、16.487mmol)の溶液に対し、3-(アミノメチル)ピリジン(0.67mL、6.595mmol)を加え、反応混合物を還流温度まで20時間加熱した。冷却した反応混合物を真空下で濃縮し、油性の残留物を酢酸エチル(100mL)に溶解させ、1Mの水酸化ナトリウム(2×100mL)、水(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮して黄色の泡を得た。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~3%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色の泡の表題の化合物を得た(1.61g、91%)。

20

MS [(+)ESI, m/z]: 537 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₂₅H₂₁BrN₄O₃S: C, 55.87; H, 3.94; N, 10.42. Found: C, 55.53; H, 3.80; N, 10.23.

【0243】

工程D 10-[(2'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)スルホニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

ジメトキシエタン：水(8mL:2mL)中、工程Cの10-[(4-ブロモフェニル)スルホニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド(0.500g、0.93mmol)、2-メトキシフェニル硼酸(0.212g、1.40mmol)および炭酸カリウム(0.386g、2.79mmol)の混合物を、窒素を用いて10分間、パージした。次に[1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム[II](38mg、0.0465mmol)を加え、反応混合物を90℃まで21時間加熱した。冷却した反応混合物を、酢酸エチル(100mL)と1Mの水酸化ナトリウム(100mL)の間で分割した。分離させた有機相を、水(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して茶色のシロップを得た(0.60g)。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~3%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色の泡の表題の化合物を得た(0.520g、99%)。

40

MS [(-)ESI, m/z]: 563 [M-H]⁻

【実施例72】

【0244】

10-[(2'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)スルホニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例71、工程Dと同じ方法で表題の化合物を調製したが、2-メトキシフェニル硼酸の代わりに、2-クロロフェニル硼酸を用い、白色の泡を得た(0.100g、3

50

2%)。

Anal. Calcd for $C_{31}H_{25}ClN_4O_3S$: C, 65.43; H, 4.43; N, 9.85. Found: C, 65.47; H, 4.35; N, 9.54.

【実施例 7 3】

【0 2 4 5】

10-(1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 10-(1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(6mL)中10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン(0.200g、1.09mmol)、4-ブロモメチル-ビフェニル(0.322g、1.303 mmol)および炭酸カリウム(0.300g、2.17mol)の混合物を、窒素下、室温で24時間攪拌した。次に、反応混合物を、酢酸エチル(50mL)と2Mの水酸化ナトリウム(50mL)の間で分割した。分離させた有機相を、2Mの水酸化ナトリウム(50mL)、水(50mL)およびブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して無色のシロップを得た(0.42g)。ヘキサン中溶媒グラジエントの0~5%酢酸エチルを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の泡を得、これを酢酸エチル/ヘキサンから結晶させて、白色の結晶性固体である表題の化合物を得た(0.261g、68%) (m.p. 135~137°C)。

MS [(-)ESI, m/z]: 349 [M-H]⁻

Anal. Calcd for $C_{25}H_{22}N_2$: C, 85.68; H, 6.33; N, 7.99. Found: C, 85.89; H, 6.24; N, 7.83.

【0 2 4 6】

工程B 10-(1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

窒素下、0°Cで、乾燥ジクロロメタン(30mL)中、工程Aの10-(1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン(0.93g、2.65mmol)およびN,N-ジメチルアニリン(0.51mL、3.98mmol)の溶液に対し、塩化トリクロロアセチル(0.33mL、2.92mmol)を滴下した。氷浴を片付け、反応混合物を室温で19時間攪拌した。次に、2Mの水酸化ナトリウム(30mL)を加えることによって反応混合物の反応を止めてから、更なるジクロロメタン(75mL)と2Mの水酸化ナトリウム(75mL)の間で分割した。分離させた有機相を、2Mの水酸化ナトリウム(75mL)および水(75mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して黄色のシロップを得た(2.12g)。ヘキサン中溶媒グラジエントの1~5%酢酸エチルを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、クリーム状の泡である1-{10-[(1,1'-ビフェニル)-4-イルメチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル}-2,2,2-トリクロロエタノン(0.88g、67%)を得た。窒素下、室温で、乾燥アセトニトリル(5mL)中1-{10-[(1,1'-ビフェニル)-4-イルメチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル}-2,2,2-トリクロロエタノン(0.4g、0.807mmol)およびジメチルスルホキシド(0.29mL、4.034mmol)の溶液に対し、3-(アミノメチル)ピリジン(0.17mL、1.613mmol)を加え、反応混合物を還流温度まで2日間加熱した。冷却した混合物を真空下で濃縮し、半固体の残留物を、酢酸エチル(50mL)に溶解させ、ろ過し、真空下で濃縮して暗褐色のシロップを得た。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0.5~3%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、オレンジ色の半固体を得、これをジクロロメタン/ヘキサンから結晶させて、クリーム状の固体の表題の化合物を得た(0.047g、12%) (m.p. 161~165°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 485 [M+H]⁺

【実施例 7 4】

【0 2 4 7】

10-(4-ヨード-3-メチルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 10-(4-ヨード-3-メチルベンゾイル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベン

ゾジアゼピン

窒素下、0℃で、乾燥ジクロロメタン(250mL)中10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン(9.38g、0.0509mol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(13.31mL、0.0764mol)の溶液に対し、乾燥ジクロロメタン(30mL)中4-ヨード-3-メチル-ベンゾイルクロライド(10.71g、0.0382mol)の溶液を、約10分かけて滴下した。反応混合物を、3時間かけて攪拌しながらゆっくりと室温まで暖めてから、水(100mL)を加えることによって反応を止めた。有機相を分離し、1Mの塩酸(2×200mL)および5% wt/vの水性炭酸ナトリウム溶液(200mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮してクリーム状の固体を得た。ジエチルエーテル(150mL)を加え、得られた懸濁液を3時間活発に攪拌してからろ過して、白色の固体の表題の化合物を得た(14.73g、90%) (m.p. 152~153℃)。

10

MS [(+)ESI, m/z]: 429 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₂₀H₁₇IN₂O: C, 56.09; H, 4.00; N, 6.54. Found: C, 55.90; H, 3.86; N, 6.38.

【0248】工程B 2,2,2-トリクロロ-1-[10-(4-ヨード-3-メチルベンゾイル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル]エタノン

窒素下、室温で、乾燥ジクロロメタン(50mL)中、工程Aの10-(4-ヨード-3-メチルベンゾイル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン(5.0g、0.0117mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.25mL、0.0187mol)の溶液に対し、塩化トリクロロアセチル(1.95mL、0.0175mol)を滴下し、反応混合物を室温で23時間攪拌した。更なるN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.02mL、0.00583mol)および塩化トリクロロアセチル(0.65mL、0.00583mol)を加え、室温で4時間、攪拌を続けた。次に、反応混合物を、ジクロロメタン(200mL)と2Mの塩酸(200mL)の間で分割した。有機相を分離し、2Mの塩酸(200mL)および水(200mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して黒色のシロップを得た。ヘキサン中溶媒グラジエントの10~15%酢酸エチルを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、オレンジ色の泡を得た。ジエチルエーテル(100mL)を加え、得られた懸濁液を4時間活発に攪拌してからろ過して、オフホワイトの固体の表題の化合物を得た(5.21g、78%) (m.p. 163℃)。

20

Anal. Calcd for C₂₂H₁₆Cl₃IN₂O₂: C, 46.06; H, 2.81; N, 4.88. Found: C, 45.91; H, 2.72; N, 4.81.

30

【0249】工程C 10-(4-ヨード-3-メチルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

窒素下、室温で、乾燥アセトニトリル(30mL)中、工程Bの2,2,2-トリクロロ-1-[10-(4-ヨード-3-メチルベンゾイル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル]エタノン(1g、1.74mmol)の溶液に対し、ジメチルスルホキシド(0.62mL、8.72mmol)を加え、続いて3-(アミノメチル)ピリジン(0.36mL、3.49mmol)を加え、反応混合物を還流温度まで36時間加熱した。冷却した反応混合物を真空下で濃縮して量を減らしてから、酢酸エチル(50mL)と1Mの水酸化ナトリウム(50mL)の間で分割した。有機層を分離し、水(50mL)およびブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して黄色の泡を得た。酢酸エチルを溶媒として用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の泡を得た(0.94g)。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶させることにより、白色の固体の表題の化合物を得た(0.77g、79%) (m.p. 176~177℃)。

40

MS [(+)ESI, m/z]: 563 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 561 [M-H]⁻

Anal. Calcd for C₂₇H₂₃IN₄O₂: C, 57.66; H, 4.12; N, 9.96. Found: C, 57.83; H, 4.04; N, 9.75.

【実施例75】**【0250】**

50

10-(4-ベンゾイルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A フェニル[4-(5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イルカルボニル)フェニル]メタノン

氷浴内で冷却した乾燥ジクロロメタン(20mL)中10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン(0.807g、4.38mmol)の溶液に対し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.14mL)を加えた。8mLのジクロロメタン中4-ベンゾイルベンゾイルクロライドの懸濁液(3mmolの4-ベンゾイル安息香酸および塩化オキサリルから調製)を用いて、溶液を滴下処理した。溶液を室温で一晩攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、水、1Nの塩酸、飽和した水性重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、蒸発乾固させた。ヘキサン中溶媒グラジエントの5~20%酢酸エチルを使用したシリカゲルMerck-60でのフラッシュクロマトグラフィーに残留物を適用し、結晶性固体の表題の化合物を得た(1.2g)。

MS [(+)-ESI, m/z]: 393.12 [M+H]⁺

【0251】

工程B 2,2,2-トリクロロ-1-{[10-(4-ベンゾイル)-ベンゾイル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル}エタノン

窒素下に保ち、氷浴内で冷却した乾燥ジクロロメタン(20mL)中、工程Aのフェニル[4-(5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イルカルボニル)フェニル]メタノン(1g、2.55mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.9mL)の溶液に対し、塩化トリクロロアセチル(0.88mL)を滴下した。溶液を室温で一晩攪拌してから、水で反応を止めた。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、蒸発乾固させた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~2%酢酸エチルを使用したシリカゲルMerck-60でのフラッシュクロマトグラフィーに残留物を適用し、オフホワイトの無定形固体である表題の化合物を得た(1.43g)。

MS [(+)-ESI, m/z]: 539.04 [M+H]⁺

【0252】

工程C 10-(4-ベンゾイルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

窒素下に保った乾燥アセトニトリル(30mL)中、工程Bの2,2,2-トリクロロ-1-{[10-(4-ベンゾイル)-ベンゾイル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル}エタノン(1.2g、2.23mmol)の懸濁液に対し、トリエチルアミン(0.680mL)およびジメチルスルホキシド(0.8mL)を加え、続いて3-(アミノメチル)ピリジン(0.478 mL)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌してから、蒸発乾固させた。残留物をジクロロメタンに溶解させ、溶液をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、蒸発乾固させた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~50%酢酸エチルを使用したシリカゲルMerck-60でのフラッシュクロマトグラフィーに残留物を適用し、白色の固体の表題の化合物を得た(m.p. 211~213℃)。

MS [(-)-ESI, m/z]: 525.25 [M-H]⁻

Anal. Calcd for C₃₃H₂₆N₄O₃·0.40 C₄H₈O₂: C, 73.97; H, 5.24; N, 9.97. Found: C, 73.62; H, 5.08; N, 10.05.

【実施例76】

【0253】

10-ベンゾイル-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10-カルボン酸9H-フルオレン-9-イルメチルエステル

ジクロロメタン(500mL)中10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン(19.23g、0.104mol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(27.3mL、0.157mol)の溶液に対し、クロロギ酸9-フルオレニルメチル(27g、0.104mol)を加えた。反応混合物を、窒素下

、室温で4時間攪拌してから、1Mの塩酸(3×300mL)、水(300mL)およびブライン(300mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して淡黄色の固体を得た。ジクロロメタン(75mL)中で固体をスラリーにし、ジエチルエーテル(300mL)でスラリーを希釈し、得られた白色の懸濁液を一晩攪拌した。ろ過により、白色の固体の表題の化合物を得た(34.64g、82%) (m.p. 141~142℃)。

MS [APCI, m/z]: 407 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₂₇H₂₂N₂O₂: C, 79.78; H, 5.46; N, 6.89. Found: C, 79.44; H, 5.72; N, 6.67.

【0254】

工程B 2,2,2-トリクロロ-1-[10-(フルオレニルメトキシカルボニル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル]エタノン

窒素下、0℃で、ジクロロメタン(100mL)中、工程Aの10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10-カルボン酸9H-フルオレン-9-イルメチルエステル(13.9g、34.2mmol)およびN,N-ジメチルアニリン(6.9mL、54mmol)の溶液に対し、塩化トリクロロアセチル(5.7mL、51mmol)を約5分かけて滴下した。次に冷却槽を片付け、反応混合物を室温で16時間攪拌してから、水を加えることによって反応を止めた。有機相を、2Mの塩酸(3×100mL)、水(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して灰色の泡である粗生成物を得た(19.1g)。ジエチルエーテルで溶離しながら、シリカゲルのプラグ(90g)を通してろ過することによる精製により、ピンク色の泡の表題の化合物を得た(18.3g、97%)。

Anal. Calcd for C₂₉H₂₁Cl₃N₂O₃: C, 63.12; H, 3.84; N, 5.08. Found: C, 62.98; H, 3.61; N, 5.01.

【0255】

工程C N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

乾燥アセトニトリル(11mL)中、工程Bの2,2,2-トリクロロ-1-[10-(フルオレニルメトキシカルボニル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル]エタノン(19.04g、34.5mmol)の溶液に対し、乾燥ジメチルスルホキシド(12.25mL、172.5mmol)を加え、続いて3-(アミノメチル)ピリジン(10.54mL、103.5mmol)を加え、反応混合物を、窒素下、還流温度まで19.5時間加熱した。反応混合物を、4℃までゆっくりと冷却し、得られた懸濁液をろ過して、実施例12の生成物と同一である、オフホワイトの固体の表題の化合物を得た(8.45g、77%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 319 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₁₉H₁₈N₄O: C, 71.68; H, 5.70; N, 17.60. Found: C, 71.63; H, 5.53; N, 17.61.

【0256】

工程D 10-ベンゾイル-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

窒素下、室温で、乾燥テトラヒドロフラン(15mL)中、工程CのN-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド(300mg、0.942mmol)の懸濁液に対し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.26mL、1.508mmol)を加え、続いて塩化ベンゾイル(0.165mL、1.41mmol)を加え、反応混合物を室温で21時間攪拌した。2Mの水酸化ナトリウム(5mL)を加えることによって反応を止めてから、反応物を、酢酸エチル(50mL)と2Mの水酸化ナトリウム(50mL)の間で分割した。有機相を、2Mの水酸化ナトリウム(50mL)、水(50mL)およびブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して黄色のシロップを得た。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の泡を得、これをジエチルエーテル/ヘキサンから結晶させて、白色の結晶性固体である表題の化合物を得た(0.319g、80%) (m.p. 197℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 423 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 421 [M-H]⁻

Anal. Calcd for C₂₆H₂₂N₄O₂: C, 73.92; H, 5.25; N, 13.26. Found: C, 73.61; H, 5.41; N, 13.14.

【実施例 77】

【0257】

10-(4-メチルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 76、工程Dと同じ方法で表題の化合物を調製したが、塩化ベンゾイルの代わりにp-トルオイルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の泡の表題の化合物を得た(0.410g、99%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 437 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 435 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 437.19607 [M+H]⁺. Calcd for C₂₇H₂₅N₄O₂: 437.19775

【実施例 78】

【0258】

10-(3-フルオロベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 76、工程Dと同じ方法で表題の化合物を調製したが、塩化ベンゾイルの代わりに塩化3-フルオロベンゾイルを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の固体の表題の化合物を得た(0.390g、94%) (m.p. 101°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 441 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 439 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 441.17103 [M+H]⁺. Calcd for C₂₆H₂₂FN₄O₂: 441.17268

【実施例 79】

【0259】

N-(ピリジン-3-イルメチル)-10-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的な実施例 76、工程Dと同じ方法で表題の化合物を調製したが、塩化ベンゾイルの代わりに4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の泡の表題の化合物を得た(0.430g、93%)。

MS [(-)ESI, m/z]: 489 [M-H]⁻

Anal. Calcd for C₂₇H₂₁F₃N₄O₂: C, 66.12; H, 4.32; N, 11.42. Found: C, 65.81; H, 4.38; N, 11.21.

【実施例 80】

【0260】

10-(4-tert-ブチルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的な実施例 76、工程Dと同じ方法で表題の化合物を調製したが、塩化ベンゾイルの代わりに4-tert-ブチルベンゾイルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の泡の表題の化合物を得た(0.450g、99%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 479 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 477 [M-H]⁻

Anal. Calcd for C₃₀H₃₀N₄O₂: C, 75.29; H, 6.32; N, 11.71. Found: C, 74.93; H, 6.16; N, 11.32.

【実施例 81】

【0261】

10

20

30

40

50

10-(3,4-ジクロロベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 7 6、工程Dと同じ方法で表題の化合物を調製したが、塩化ベンゾイルの代わりに3,4-ジクロロベンゾイルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色の固体を得、これをジクロロメタン/ジエチルエーテルから再結晶させて白色の結晶性固体である表題の化合物を得た(0.376g、81%) (m.p. 192℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 491 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 489 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 491.10219 [M+H]⁺. Calcd for C₂₆H₂₁Cl₂N₄O₂: 491.10415

10

【実施例 8 2】

【0 2 6 2】

N-(ピリジン-3-イルメチル)-10-[2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 7 6、工程Dと同じ方法で表題の化合物を調製したが、塩化ベンゾイルの代わりに2-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色の固体を得、これをジエチルエーテル/ヘキサンから再結晶させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.395g、85%) (m.p. 157~158℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 491 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 489 [M-H]⁻

Anal. Calcd for C₂₇H₂₁F₃N₄O₂: C, 66.12; H, 4.32; N, 11.42. Found: C, 66.05; H, 4.48; N, 11.22.

20

【実施例 8 3】

【0 2 6 3】

10-(3-メチルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 7 6、工程Dと同じ方法で表題の化合物を調製したが、塩化ベンゾイルの代わりにm-トルオイルクロライドを用いた。ジエチルエーテル/エタノールからの再結晶による精製により、薄オレンジ色の針状晶の表題の化合物を得た(0.298g、45%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 437 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 435 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 437.19614 [M+H]⁺. Calcd for C₂₇H₂₅N₄O₂: 437.19775

30

【実施例 8 4】

【0 2 6 4】

10-[4-(ジメチルアミノ)ベンゾイル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 7 6、工程Dと同じ方法で表題の化合物を調製したが、塩化ベンゾイルの代わりに4-(ジメチルアミノ)ベンゾイルクロライドを用いた。酢酸エチルを溶媒として用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、オレンジ色の固体を得、これをエタノール/酢酸エチルから再結晶させて、オレンジ色の結晶性固体である表題の化合物を得た(0.280g、40%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 466 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 466.22317 [M+H]⁺. Calcd for C₂₈H₂₈N₅O₂: 466.22430

40

【実施例 8 5】

【0 2 6 5】

N-(ピリジン-3-イルメチル)-10-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 7 6、工程Dと同じ方法で表題の化合物を調製したが、塩化ベンゾイルの代わりに4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイルクロライドを用いた。酢酸エチルを溶媒

50

として用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の泡を得、これをジエチルエーテルから再結晶させて、淡黄色の針状晶の表題の化合物を得た(0.499g、66%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 507 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 505 [M-H]⁻

Anal. Calcd for C₂₇H₂₁F₃N₄O₃: C, 64.03; H, 4.18; N, 11.06. Found: C, 63.85; H, 4.20; N, 11.01.

【実施例 8 6】

【0 2 6 6】

10-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 7 6、工程Dと同じ方法で表題の化合物を調製したが、塩化ベンゾイルの代わりに2,6-ジフルオロベンゾイルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の固体の表題の化合物を得た(0.210g、49%) (m.p. 103~109℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 459 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 457 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 459.16143 [M+H]⁺. Calcd for C₂₆H₂₁F₂N₄O₂: 459.16326

【実施例 8 7】

【0 2 6 7】

4-{[3-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル}安息香酸メチル

基本的に実施例 7 6、工程Dと同じ方法で表題の化合物を調製したが、塩化ベンゾイルの代わりに4-クロロカルボニル-安息香酸メチルエステルを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色のシロップを得、これをジエチルエーテル/ジクロロメタンから結晶させて、白色の結晶性固体である表題の化合物を得た(3.06g、99%) (m.p. 170~172℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 481 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 479 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 481.18613 [M+H]⁺. Calcd for C₂₈H₂₅N₄O₄: 481.18758

【実施例 8 8】

【0 2 6 8】

4-{[3-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル}安息香酸

メタノール(4mL)および水(2mL)中、実施例 8 7の4-{[3-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル}安息香酸メチル(0.315g、0.656mmol)の溶液に対し、水酸化リチウム(31.4mg、1.31mmol)を加え、反応混合物を還流温度まで1時間加熱した。冷却した反応混合物を、水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(2×20mL)で洗浄した。次に、2Mの塩酸を加えることにより、水相をpHが4.5になるまで酸性化し、得られた乳白色の懸濁液を4℃で16時間静置した。固体の生成物をろ過し、水で洗浄し、真空下50℃で一晩乾燥させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.271g、89%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 467 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 465 [M-H]⁻

【実施例 8 9】

【0 2 6 9】

10-(4-メトキシベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 7 6、工程Dと同じ方法で表題の化合物を調製したが、塩化ベンゾイルの代わりにp-アニソイルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4

10

20

30

40

50

%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の固体の表題の化合物を得た(0.425g、99%) (m.p. 110~112°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 453 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₂₇H₂₄N₄O₃: C, 71.67; H, 5.35; N, 12.38. Found: C, 71.29; H, 5.51; N, 12.00.

【実施例 90】

【0270】

10-(4-シアノベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 76、工程Dと同じ方法で表題の化合物を調製したが、塩化ベンゾイルの代わりに4-シアノベンゾイルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、淡黄色の泡を得、これをエタノールから結晶化して、白色の結晶性固体である表題の化合物を得た(0.417g、62%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 448 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 446 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 448.17627 [M+H]⁺. Calcd for C₂₇H₂₂N₅O₂: 448.17735

Anal. Calcd for C₂₇H₂₁N₅O₂: C, 72.47; H, 4.73; N, 15.65. Found: C, 72.22; H, 4.60; N, 15.66.

【実施例 91】

【0271】

10-(4-クロロベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 76、工程Dと同じ方法で表題の化合物を調製したが、塩化ベンゾイルの代わりに4-クロロベンゾイルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、淡褐色の泡を得、これを酢酸エチル/ジエチルエーテルから結晶させて薄オレンジ色の針状晶の表題の化合物を得た(0.485g、71%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 457 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 455 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 457.14179 [M+H]⁺. Calcd for C₂₆H₂₂ClN₄O₂: 457.14313

【実施例 92】

【0272】

N-(ピリジン-3-イルメチル)-10-[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 76、工程Dと同じ方法で表題の化合物を調製したが、塩化ベンゾイルの代わりに3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄褐色の泡を得、これをジクロロメタン/ジエチルエーテルから結晶させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.375g、51%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 491 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 489 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 491.16856 [M+H]⁺. Calcd for C₂₇H₂₂F₃N₄O₂: 491.16949

Anal. Calcd for C₂₇H₂₁F₃N₄O₂: C, 66.12; H, 4.32; N, 11.42. Found: C, 66.23; H, 4.40; N, 11.46.

【実施例 93】

【0273】

10-(4-フルオロベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 76、工程Dと同じ方法で表題の化合物を調製したが、塩化ベンゾイル

の代わりに4-フルオロベンゾイルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色のシロップを得、これをジクロロメタン/ジエチルエーテル/ヘキサンから結晶させて、クリーム状の固体の表題の化合物を得た(0.330g、80%) (m.p. 171~173°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 441 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 439 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 441.17104 [M+H]⁺. Calcd for C₂₆H₂₂FN₄O₂: 441.17268

【実施例 9 4】

【0 2 7 4】

10-(2-メチルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 7 6、工程Dと同じ方法で表題の化合物を調製したが、塩化ベンゾイルの代わりにo-トルオイルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄褐色の泡を得、これをジエチルエーテルから結晶させて、淡黄色の固体の表題の化合物を得た(0.258g、39%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 437 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 437.19625 [M+H]⁺. Calcd for C₂₇H₂₅N₄O₂: 437.19775

【実施例 9 5】

【0 2 7 5】

10-(3,5-ジフルオロベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 7 6、工程Dと同じ方法で表題の化合物を調製したが、塩化ベンゾイルの代わりに3,5-ジフルオロベンゾイルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色のシロップを得、これをジクロロメタン/ジエチルエーテル/ヘキサンから結晶させて、白色の固体の表題の化合物を得た(280mg、65%) (m.p. 138~140°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 459 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 457 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 459.16185 [M+H]⁺. Calcd for C₂₆H₂₁F₂N₄O₂: 459.16326

【実施例 9 6】

【0 2 7 6】

10-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルカルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 7 6、工程Dと同じ方法で表題の化合物を調製したが、塩化ベンゾイルの代わりにベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボニルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色のシロップを得、これをジエチルエーテルから結晶させて、白色の結晶性固体の表題の化合物を得た(0.390g、89%) (m.p. 169~171°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 467 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₂₇H₂₂N₄O₄: C, 69.52; H, 4.75; N, 12.01. Found: C, 69.25; H, 4.72; N, 11.76.

【実施例 9 7】

【0 2 7 7】

10-(2-フルオロベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 7 6、工程Dと同じ方法で表題の化合物を調製したが、塩化ベンゾイルの代わりに2-フルオロベンゾイルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色のシロップを得、これをジエチルエーテル/ヘキサンから結晶させて、白色の固体の表

10

20

30

40

50

題の化合物を得た(0.280g、67%) (m.p. 142~143°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 441 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₂₆H₂₁FN₄O₂: C, 70.90; H, 4.81; N, 12.72. Found: C, 70.66; H, 4.76; N, 12.57.

【実施例 9 8】

【0 2 7 8】

10-(4-プロピルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的の実施例 7 6、工程Dと同じ方法で表題の化合物を調製したが、塩化ベンゾイルの代わりに4-プロピルベンゾイルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色のシロップを得、これをジエチルエーテルから結晶させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.343g、78%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 465 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 465.22876 [M+H]⁺. Calcd for C₂₉H₂₉N₄O₂: 465.22905

【実施例 9 9】

【0 2 7 9】

10-(4-ニトロベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的の実施例 7 6、工程Dと同じ方法で表題の化合物を調製したが、塩化ベンゾイルの代わりに4-ニトロベンゾイルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色のシロップを得、これをジエチルエーテルから結晶させて、黄色の固体の表題の化合物を得た(0.292g、66%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 468 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 466 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 468.16613 [M+H]⁺. Calcd for C₂₆H₂₂N₅O₄: 468.16718

【実施例 1 0 0】

【0 2 8 0】

10-(3,4-ジフルオロベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的の実施例 7 6、工程Dと同じ方法で表題の化合物を調製したが、塩化ベンゾイルの代わりに3,4-ジフルオロベンゾイルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色のシロップを得、これをジエチルエーテルから結晶させて、淡黄色の固体の表題の化合物を得た(0.190g、44%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 459 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 459.16255 [M+H]⁺. Calcd for C₂₆H₂₁F₂N₄O; 459.16326

Anal. Calcd for C₂₆H₂₀F₂N₄O₂: C, 68.12; H, 4.40; N, 12.22. Found: C, 67.82; H, 4.57; N, 11.95.

【実施例 1 0 1】

【0 2 8 1】

10-(4-フェノキシベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的の実施例 7 6、工程Dと同じ方法で表題の化合物を調製したが、塩化ベンゾイルの代わりに4-フェノキシベンゾイルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の泡を得、これをジエチルエーテルから結晶させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.307g、63%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 515 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 515.20868 [M+H]⁺. Calcd for C₃₂H₂₇N₄O₃: 515.20832

Anal. Calcd for C₃₂H₂₆N₄O₃: C, 74.69; H, 5.09; N, 10.89. Found: C, 74.38; H, 5.05; N, 10.70.

【実施例 102】

【0282】

10-[4-(ジエチルアミノ)ベンゾイル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的な実施例 76、工程Dと同じ方法で表題の化合物を調製したが、塩化ベンゾイルの代わりに4-ジエチルアミノベンゾイルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の泡を得、これをジエチルエーテルから結晶させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.254g、55%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 494 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 494.25473 [M+H]⁺. Calcd for C₃₀H₃₂N₅O₂: 494.25560

【実施例 103】

【0283】

tert-ブチル(4-{[3-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル}ベンジル)カルバメート

工程A 4-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}安息香酸

0℃で、ジオキサン(60mL)、水(30mL)および1Mの水酸化ナトリウム(34mL、0.034mol)中4-(アミノメチル)安息香酸(5.00g、0.0331mol)の溶液に対し、ジ-tert-ブチルピロカーボネート(7.94g、0.0364mol)を加え、反応混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を真空下で30mLまで濃縮し、酢酸エチル(80mL)を加え、そして1Mの水性硫酸水素カリウム溶液を活発に攪拌しながら加えることにより、混合物をpHが4になるまで酸性化した。有機相を分離し、水(80mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して白色の固体を得た。酢酸エチル(60mL)から再結晶させることにより、白色の結晶性固体の表題の化合物を得た(3.94g、47%) (m.p. 165℃)。

MS [(-)ESI, m/z]: 250 [M-H]⁻

Anal. Calcd for C₁₃H₁₇NO₄: C, 62.14; H, 6.82; N, 5.57. Found: C, 61.74; H, 6.51; N, 5.42.

【0284】

工程B tert-ブチル(4-{[3-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]カルボニル}-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル}ベンジル)カルバメート

窒素下、室温で、乾燥ジクロロメタン(40mL)中、工程Aの4-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}安息香酸(3.55g、0.0141mmol)の懸濁液に対し、乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(2滴、cat.)を加え、続いてジクロロメタン(14.1mL、0.0283mol)中2.0Mの塩化オキサリルの溶液を加え、反応混合物を室温で4.5時間攪拌した。次に、反応混合物を真空下で濃縮して、白色の固体である(4-クロロカルボニル-ベンジル)カルバミン酸tert-ブチルエステルを得た。粗酸塩化物を乾燥テトラヒドロフラン(20mL)に溶解させ、乾燥テトラヒドロフラン(20mL)中、実施例 76、工程CのN-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド(3g、9.42mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(4.92mL、28.27mmol)の懸濁液に加え、反応混合物を室温で19時間攪拌した。2Mの水酸化ナトリウム(20mL)を加えることによって反応を止めてから、酢酸エチル(200mL)と2Mの水酸化ナトリウム(200mL)の間で分割した。分離させた有機相を、2Mの水酸化ナトリウム(200mL)、水(200mL)およびブライン(200mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮してオレンジ色の固体を得た(3.95g)。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~5%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色のガラスを得、これを酢酸エチル/ヘキサンから再結晶させて、クリーム状の結晶状固体である表題の化合物を得た(1.29g、25%) (m.p. 171℃)。

。

MS [(+)ESI, m/z]: 552 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 552.26037 [M+H]⁺. Calcd for C₃₂H₃₄N₅O₄: 552.26108

【実施例 104】

【0285】

10-(3-メチル-4-チエン-2-イルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

窒素を用いて10分間、ジメトキシエタン：水（8mL:2mL）中、実施例74の10-(4-ヨード-3-メチルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド(0.300g、0.53mmol)、2-チオフェンボロン酸(0.102g、0.80mmol)および炭酸カリウム(0.221g、1.60mmol)の混合物を、パージした。次に、[1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム[II](0.022g、0.0266mmol)を加え、反応混合物を90℃まで4時間加熱した。冷却した反応混合物を、酢酸エチル(100mL)と1Mの水酸化ナトリウム(100mL)の間で分割した。有機相を分離し、水(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して茶色のシロップを得た(0.34g)。280:8:1の割合のジクロロメタン：エタノール：アンモニア水を溶媒として用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、オレンジ色の泡を得、これをジエチルエーテル/ヘキサンから結晶させて、黄褐色の固体の表題の化合物を得た(0.168g、61%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 519 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 517 [M-H]⁻

【実施例 105】

【0286】

N-(ピリジン-3-イルメチル)-10-(4-ピリミジン-2-イルベンゾイル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 4-ピリミジン-2-イル安息香酸

乾燥アセトニトリル(20mL)中4-カルボキシベンゼンボロン酸(0.660g、3.98mmol)および2-ブロモピリミジン(0.630g、3.98mmol)の懸濁液に対し、0.4Mの水性炭酸ナトリウム(20mL)を加え、窒素を用いて10分間、混合物をパージした。次に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(240mg)を加え、反応混合物を90℃まで17時間加熱した。熱い反応混合物を、セライトを通してろ過し、真空下で濃縮してアセトニトリルを除去した。得られた水性懸濁液を、ジクロロメタン(2×30mL)で洗浄してから、濃塩酸を加えることによって、pHが1になるまで酸性化した。得られた白色の懸濁液を、水(20mL)で希釈し、ろ過し、固体の生成物を真空下50℃で一晩乾燥させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.709g、89%) (m.p. 237℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 201 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 199 [M-H]⁻

Anal. Calcd for C₁₁H₈N₂O₂: C, 66.00; H, 4.03; N, 13.99. Found: C, 65.72; H, 3.87; N, 14.01.

【0287】

工程B N-(ピリジン-3-イルメチル)-10-(4-ピリミジン-2-イルベンゾイル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

窒素下、室温で、乾燥テトラヒドロフラン(20mL)中、工程Aの4-ピリミジン-2-イル安息香酸(0.283g、1.41mmol)の溶液に対し、N,N-ジメチルホルムアミド(1滴、cat.)を加え、続いてジクロロメタン(1.41mmol、2.82mmol)中2.0Mの塩化オキサリルの溶液を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。次に、混合物を真空下で濃縮して、黄色のシロップである4-ピリミジン-2-イル-ベンゾイルクロライドを得た。粗酸塩化物を乾燥テトラヒドロフラン(5mL)に溶解させ、乾燥テトラヒドロフラン(5mL)中の実施例76、工程CのN-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド(0.300g、0.942mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.49mL、2.83mmol)の懸濁液に加え、反応混合物を、窒素下、室温で20時間攪拌した。次に、2Mの水酸化ナ

トリウム(10mL)を加えることによって反応を止め、混合物を、酢酸エチル(50mL)と2Mの水酸化ナトリウム(50mL)の間で分割した。有機相を分離し、2Mの水酸化ナトリウム(2×50mL)、水(50mL)およびブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮して黄色の泡を得た。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~5%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、クリーム状の泡を得、これをジエチルエーテル/ヘキサンから結晶させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.395g、84%) (m.p. 234~236℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 501 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₃₀H₂₄N₆O₂: C, 71.99; H, 4.83; N, 16.79. Found: C, 71.65; H, 4.91; N, 16.56.

10

【実施例 106】

【0288】

N-(ピリジン-3-イルメチル)-10-(4-ピリミジン-5-イルベンゾイル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 4-ピリミジン-5-イル安息香酸

基本的に実施例 105、工程Aと同じ方法で表題の化合物を調製したが、2-プロモピリミジンの代わりに5-プロモピリミジンを用い、白色の固体の表題の化合物を得た(0.687g、86%) (m.p.>275℃)。

MS [(-)ESI, m/z]: 199 [M-H]⁻

【0289】

20

工程B N-(ピリジン-3-イルメチル)-10-(4-ピリミジン-5-イルベンゾイル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 105、工程Bと同じ方法で表題の化合物を調製したが、4-ピリミジン-2-イル安息香酸の代わりに工程Aの4-ピリミジン-5-イル安息香酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の泡を得、これをジクロロメタン/ジエチルエーテルから結晶させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.318g、67%) (m.p. 172~175℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 501 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 499 [M-H]⁻

Anal. Calcd for C₃₀H₂₄N₆O₂: C, 71.99; H, 4.83; N, 16.79. Found: C, 71.68; H, 4.85; N, 16.72.

30

【実施例 107】

【0290】

10-(4-ピリジン-2-イルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 4-ピリジン-2-イル安息香酸

乾燥アセトニトリル(20mL)中4-カルボキシベンゼンボロン酸(0.660g、3.98mmol)および2-プロモピリジン(0.38mL、3.98mmol)の懸濁液に対し、0.4Mの水性炭酸ナトリウム(20mL)を加え、窒素を用いて10分間、混合物をパージした。次に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.240g)を加え、反応混合物を90℃まで20時間加熱した。熱い混合物を、セライトを通してろ過し、真空下で濃縮してアセトニトリルを除去した。得られた水性の懸濁液を、水(20mL)で希釈し、ジクロロメタン(2×40mL)で洗浄してから、濃塩酸を加えることによってpHが6になるまで酸性化した。得られた白色の懸濁液を、水(20mL)で希釈し、ろ過し、固体の生成物を真空下50℃で一晩乾燥させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.662g、84%) (m.p. 232~234℃)。

40

MS [(+)ESI, m/z]: 200 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 198 [M-H]⁻

Anal. Calcd for C₁₂H₉NO₂: C, 72.35; H, 4.55; N, 7.03. Found: C, 72.04; H, 4.38; N, 6.89.

【0291】

50

工程B 10-(4-ピリジン-2-イルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例105、工程Bと同じ方法で表題の化合物を調製したが、4-ピリミジン-2-イル安息香酸の代わりに工程Aの4-ピリジン-2-イル安息香酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~5%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色のシロップを得、これをジクロロメタン/ジエチルエーテル/ヘキサンから結晶させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.323g、69%) (m.p. 159~161℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 500 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 500.20754 [M+H]⁺. Calcd for C₃₁H₂₆N₅O₂: 500.20810

10

【実施例108】

【0292】

10-(4-ピリジン-3-イルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 4-ピリジン-3-イル安息香酸

基本的に実施例107、工程Aと同じ方法で表題の化合物を調製したが、2-ブロモピリジンの代わりに3-ブロモピリジンを用いて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.648g、82%) (m.p. >275℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 200 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 198 [M-H]⁻

20

【0293】

工程B 10-(4-ピリジン-3-イルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例105、工程Bと同じ方法で表題の化合物を調製したが、4-ピリミジン-2-イル安息香酸の代わりに工程Aの4-ピリジン-3-イル安息香酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~5%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色のシロップを得、これをジクロロメタン/ジエチルエーテル/ヘキサンから結晶させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.282g、60%) (m.p. 120~125℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 500 [M+H]⁺

30

MS [(-)ESI, m/z]: 498 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 500.20748 [M+H]⁺. Calcd for C₃₁H₂₆N₅O₂: 500.20810

【実施例109】

【0294】

10-[4-(3-メチルピリジン-2-イル)ベンゾイル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 4-(3-メチルピリジン-2-イル)安息香酸

基本的に実施例107、工程Aと同じ方法で表題の化合物を調製したが、2-ブロモピリジンの代わりに2-ブロモ-3-メチルピリジンを用いて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.556g、41%) (m.p. 178℃)。

40

MS [(+)ESI, m/z]: 214 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 212 [M-H]⁻

【0295】

工程B 10-[4-(3-メチルピリジン-2-イル)ベンゾイル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的な実施例105、工程Bと同じ方法で表題の化合物を調製したが、4-ピリミジン-2-イル安息香酸の代わりに工程Aの4-(3-メチルピリジン-2-イル)安息香酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~5%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色のシロップを得、これをジクロロメタン/ヘキサンから結晶させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.348g、72%) (m.p. 150~151℃)。

50

MS [(+)ESI, m/z]: 514 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 514.22362 [M+H]⁺. Calcd for C₃₂H₂₈N₅O₂: 514.22375

【実施例 1 1 0】

【0 2 9 6】

10-(4-ピリジン-4-イルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 4-ピリジン-4-イル-安息香酸ナトリウム

乾燥アセトニトリル(20mL)中4-カルボキシベンゼンボロン酸(0.660g、3.98mmol)および4-プロモピリジン塩酸塩(0.770g、3.98mmol)の懸濁液に対し、0.4Mの水性炭酸ナトリウム(20mL)を加え、窒素を用いて10分間、混合物をパージした。次に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.240g)を加え、反応混合物を90℃まで22時間加熱した。沈殿させたナトリウム塩をろ過し、アセトニトリルで洗浄してから、真空下50℃で一晩乾燥させて、灰色の固体の表題の化合物を得た(0.162g、18%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 200 [M+2H-Na]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 198 [M-Na]⁻

【0 2 9 7】

工程B 10-(4-ピリジン-4-イルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 1 0 5、工程Bと同じ方法で表題の化合物を調製したが、4-ピリミジン-2-イル安息香酸の代わりに工程Aの4-ピリジン-4-イル-安息香酸ナトリウムを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~5%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色のガラスを得、これをジクロロメタン/ヘキサンから結晶させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.055g、27%) (m.p. 119~124℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 500 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 498 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 500.20788 [M+H]⁺. Calcd for C₃₁H₂₆N₅O₂: 500.20810

【実施例 1 1 1】

【0 2 9 8】

N-(ピリジン-3-イルメチル)-10-[4-(1,3-チアゾール-2-イル)ベンゾイル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 4-(1,3-チアゾール-2-イル)安息香酸

基本的に実施例 1 0 7、工程Aと同じ方法で表題の化合物を調製したが、2-プロモピリジンの代わりに2-プロモチアゾールを用いて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.674g、83%) (m.p. 235~237℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 206 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 204 [M-H]⁻

【0 2 9 9】

工程B N-(ピリジン-3-イルメチル)-10-[4-(1,3-チアゾール-2-イル)ベンゾイル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 1 0 5、工程Bと同じ方法で表題の化合物を調製したが、4-ピリミジン-2-イル安息香酸の代わりに工程Aの4-(1,3-チアゾール-2-イル)安息香酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~5%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色のガラスを得、これをジエチルエーテル/ヘキサンから再結晶させて、クリーム状の固体の表題の化合物を得た(0.449g、94%) (m.p. 178~179℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 506 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₂₉H₂₃N₅O₂S: C, 68.89; H, 4.59; N, 13.85. Found: C, 68.89; H, 4.51; N, 13.75.

【実施例 1 1 2】

【0 3 0 0】

10

20

30

40

50

10-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 4-(1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸メチル

乾燥1-メチル-1-ピロリジノン(20mL)中4-フルオロ安息香酸メチル(2g、0.0130mol)、ピラゾール(1.33g、0.0195mmol)および炭酸カリウム(3.59g、0.0260mol)の混合物を、130℃まで44時間加熱した。次に、冷却した反応混合物を、酢酸エチル(200mL)と2Mの水酸化ナトリウム(200mL)の間で分割した。有機相を分離し、2Mの水酸化ナトリウム(200mL)、2Mの塩酸(2×200mL)、水(200mL)およびブライン(200mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して白色の固体を得た(0.71g)。ヘキサン(40mL)から再結晶させることにより、白色の結晶性固体である表題の化合物を得た(0.533g、20%) (m.p. 15℃)。

MS [(+)-ESI, m/z]: 203 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₁₁H₁₀N₂O₂: C, 65.34; H, 4.98; N, 13.85. Found: C, 65.28; H, 4.99; N, 13.61.

【0301】

工程B 4-ピラゾール-1-イル-安息香酸

メタノール(20mL)および水(4mL)中、工程Aの4-(1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸メチル(0.529g、2.62mmol)の溶液に対し、水酸化リチウム一水和物(0.220g、5.23mmol)を加え、反応混合物を還流温度まで2時間加熱した。冷却した反応混合物を真空下で濃縮し、メタノールを除去してから、水(40mL)で希釈した。得られた水性溶液を、ジエチルエーテル(40mL)で洗浄してから、濃塩酸を加えることによってpHが3になるまで酸性化した。固体の生成物をろ過し、真空下50℃で一晩乾燥させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.479g、97%) (m.p. 270~272℃)。

MS [(+)-ESI, m/z]: 189 [M+H]⁺

MS [(-)-ESI, m/z]: 187 [M-H]⁻

Anal. Calcd for C₁₀H₈N₂O₂: C, 63.83; H, 4.28; N, 14.89. Found: C, 63.56; H, 4.23; N, 14.89.

【0302】

工程C 10-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例105、工程Bと同じ方法で表題の化合物を調製したが、4-ピリミジン-2-イル安息香酸の代わりに工程Bの4-ピラゾール-1-イル-安息香酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~5%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色のシロップを得、これをジクロロメタン/ヘキサンから結晶させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.372g、81%) (m.p. 107℃(収縮))。

MS [(+)-ESI, m/z]: 489 [M+H]⁺

MS [(-)-ESI, m/z]: 487 [M-H]⁻

HRMS [(+)-ESI, m/z]: 489.20286 [M+H]⁺. Calcd for C₂₉H₂₅N₆O₂: 489.20335

【実施例113】

【0303】

10-(4-ピペリジン-1-イルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 4-ピペリジン-1-イルベンゾニトリル

乾燥1-メチル-2-ピロリジノン(10mL)中4-フルオロベンゾニトリル(1g、8.26mmol)、ピペリジン(0.90mL、9.08mmol)および炭酸カリウム(2.28g、16.51mmol)の混合物を、窒素下、120℃で20時間攪拌した。次に、冷却した反応混合物を、水(100mL)で希釈し、酢酸エチル(100mL)を用いて抽出した。有機抽出物を、水(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮してオレンジ色のオイルを得た。ヘキサン中溶媒グラジエントの1~7%酢酸エチルを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、オレンジ色のオイルを得、これをヘキサンから結晶させて、オ

10

20

30

40

50

レンジ色の結晶性固体である表題の化合物を得た(1.41g、92%) (m.p. 54°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 187 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₁₂H₁₄N₂: C, 77.38; H, 7.58; N, 15.04. Found: C, 77.30; H, 7.41; N, 15.06.

【0304】

工程B 4-ピペリジン-1-イル-安息香酸

酢酸(30mL)および濃塩酸(30mL)中、工程Aの4-ピペリジン-1-イルベンゾニトリル(1.13g、6.07mmol)の懸濁液を、100°Cで18時間攪拌した。次に、冷却した反応混合物を、砕いた氷の上に注ぎ、2Mの水酸化ナトリウムを加えることによってpHが3になるように調節し、得られた懸濁液を一晩静置しておいた。固体の生成物をろ過し、真空中50°Cで一晩乾燥させて、白色の固体の表題の化合物を得た(1.09g、88%) (m.p. 225~230°C(dec))。

MS [(+)ESI, m/z]: 206 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₁₂H₁₅NO₂: C, 70.22; H, 7.37; N, 6.82. Found: C, 70.06; H, 7.34; N, 6.69.

【0305】

工程C 10-(4-ピペリジン-1-イルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例105、工程Bと同じ方法で表題の化合物を調製したが、4-ピリミジン-2-イル安息香酸の代わりに工程Bの4-ピペリジン-1-イル-安息香酸を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~5%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、クリーム状の固体を得、これをジクロロメタン/ヘキサンから再結晶させて、オフホワイトの結晶の表題の化合物を得た(0.322g、68%) (m.p. 196~197°C(dec))。

HRMS [(+)ESI, m/z]: 506.25531 [M+H]⁺. Calcd for C₃₁H₃₂N₅O₂: 506.25505

【実施例114】

【0306】

10-[3-(アミノスルホニル)-4-モルホリン-4-イルベンゾイル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド0.5水和物
工程A 2-クロロ-5-(5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イルカルボニル)ベンゼンスルホンアミド

50mlの1,4-ジオキササン中1.02g(0.004mol)の4-クロロ-3-スルファモイルベンゾイルクロライド、0.74g(0.004mol)の10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピンおよび0.48g(0.004mol)のN,N-ジメチルアニリンを含有する溶液を、室温で2時間静置しておいた。次に、反応混合物を500mLの水に攪拌しながら注いだ。沈殿物を回収し、洗浄し、乾燥させて表題の化合物を得た(0.7g) (m.p. 137°C(dec))。

MS [(+)ESI, m/z]: 402 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 400 [M-H]⁻

【0307】

工程B 2-モルホリン-4-イル-5-(5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イルカルボニル)ベンゼンスルホンアミド

20mLのモルホリン中1gの工程Aの2-クロロ-5-(5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イルカルボニル)ベンゼンスルホンアミドの溶液を、還流させながら20時間加熱した。反応溶液を、室温まで冷却し、50mLの水に攪拌しながら注いだ。沈殿物を回収し、更なる50mLの水で洗浄し、乾燥させて表題の化合物を得た(0.8g) (m.p. 242~245°C(dec))。

MS [(+)ESI, m/z]: 453 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 451 [M-H]⁻

Anal. Calcd for C₂₃H₂₄N₄O₄S 0.30 H₂O: C 60.33, H 5.41, N 12.23. Found: C 59.92, H 5.14, N, 12.05.

【0308】

工程C 2-モルホリン-4-イル-5-{[3-(トリクロロアセチル)-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル}ベンゼンスルホンアミド

50mLの1,4-ジオキサン中0.77g(0.0017mol)の工程Bの2-モルホリン-4-イル-5-(5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イルカルボニル)ベンゼンスルホンアミドおよび0.62g(0.0034mol)の塩化トリクロロアセチルを含有する溶液を、還流させながら3時間加熱した。溶液を室温まで冷却してから、750 mLの水に攪拌しながら注いだ。固体を回収し、洗浄し、乾燥させて表題の化合物を得た(0.88g) (m.p. 165~167°C(dec))。

MS [(+)ESI, m/z]: 597 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 595 [M-H]⁻

Anal. Calcd for C₂₅H₂₃Cl₃N₄O₅S: C 50.22, H 3.88, N 9.37. Found: C 49.88, H 3.84, N 9.12.

【0309】

工程D 10-[3-(アミノスルホニル)-4-モルホリン-4-イルベンゾイル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド0.5水和物

25mLの1,4-ジオキサン中0.83g(0.0014mol)の工程Cの2-モルホリン-4-イル-5-{[3-(トリクロロアセチル)-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イル]カルボニル}ベンゼンスルホンアミドおよび0.30g(0.0028mol)の3-アミノメチルピリジンを含有する溶液を、還流させながら一晩攪拌した。反応混合物を、室温まで冷却し、200mLの水に注いだ。沈殿したベージュ色の固体を回収し、水で洗浄して表題の化合物を得た(0.35g) (m.p. 159~161°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 587 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 585 [M-H]⁻

Anal. Calcd for C₃₀H₃₀N₆O₅S 0.5 H₂O: C 60.49, H 5.25, N 14.11. Found: C 60.21, H 5.48, N 13.92.

【実施例115】

【0310】

N-(ピリジン-3-イルメチル)-10-(チエン-2-イルカルボニル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

乾燥テトラヒドロフラン(15mL)中、実施例76、工程CのN-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド(0.478g、1.5mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.52mL、3.0mmol)の懸濁液に対し、2-(チオフェン)カルボニルクロライド(0.24mL、2.2mmol)を滴下し、反応混合物を、窒素下、室温で21時間攪拌した。次に、2Mの水酸化ナトリウム(10mL)を加えることによって反応を止め、混合物を、酢酸エチル(50mL)と2Mの水酸化ナトリウム(50mL)の間で分割した。有機相を分離し、2Mの水酸化ナトリウム(50mL)、水(50mL)およびブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して黄褐色の固体を得た。粗生成物をエタノールから再結晶させて、さび色のプリズムである表題の化合物を得た(0.250g、39%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 429 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 429.13738 [M+H]⁺. Calcd for C₂₄H₂₁N₄O₂S: 429.13797

【実施例116】

【0311】

10-(ピリジン-2-イルカルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例115と同じ方法で表題の化合物を調製したが、2-(チオフェン)カルボニルクロライドの代わりにピコリノイルクロライド塩酸塩を用いた。エタノール/酢酸エチルから再結晶させることにより、茶色の針状晶の表題の化合物を得た(0.409g、64%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 424 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 424.17653 [M+H]⁺. Calcd for C₂₅H₂₂N₅O₂: 424.17680

【実施例 1 1 7】

【0 3 1 2】

10-[(6-クロロピリジン-3-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 1 1 5 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、2-(チオフェン)カルボニルクロライドの代わりに6-クロロニコチノイルクロライドを用いた。ジクロロメタンから再結晶させることにより、クリーム状の固体の表題の化合物を得た(0.871g、61%)。

MS [(+)-ESI, m/z]: 458 [M+H]⁺

HRMS [(+)-ESI, m/z]: 458.13754 [M+H]⁺. Calcd for C₂₅H₂₁ClN₅O₂: 458.13783

【実施例 1 1 8】

【0 3 1 3】

10-[(2,5-ジクロロチエン-3-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 1 1 5 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、2-(チオフェン)カルボニルクロライドの代わりに2,5-ジクロロチオフェン-3-カルボニルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄褐色の泡を得、これをジエチルエーテルでトリチュレーションして、白色の固体の表題の化合物を得た(0.483g、77%)。

MS [(+)-ESI, m/z]: 497 [M+H]⁺

HRMS [(+)-ESI, m/z]: 497.05937 [M+H]⁺. Calcd for C₂₄H₁₉Cl₂N₄O₂S: 497.06003

【実施例 1 1 9】

【0 3 1 4】

10-[[6-(ベンジルアミノ)ピリジン-3-イル]カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

実施例 1 1 7 の10-[(6-クロロピリジン-3-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド(0.100g、0.219mmol)およびベンジルアミン(0.12mL、1.094mmol)の混合物を、密封したチューブの中で、100℃まで17時間加熱した。次に、冷却した反応混合物を、ジクロロメタン(10mL)で希釈し、飽和した水性重炭酸ナトリウム溶液(10mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して黄色の半固体を得た。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~5%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の固体を得、これをジエチルエーテルでトリチュレーションして、白色の固体の表題の化合物を得た(0.054g、47%)。

MS [(+)-ESI, m/z]: 529 [M+H]⁺

HRMS [(+)-ESI, m/z]: 529.23385 [M+H]⁺. Calcd for C₃₂H₂₉N₆O₂: 529.23465

【実施例 1 2 0】

【0 3 1 5】

10-([6-[(2-メトキシベンジル)アミノ]ピリジン-3-イル]カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 1 1 9 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、ベンジルアミンの代わりに2-メトキシベンジルアミンを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~7%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の泡を得、これをジエチルエーテルでトリチュレーションして、白色の固体の表題の化合物を得た(0.071g、58%)。

MS [(+)-ESI, m/z]: 559 [M+H]⁺

HRMS [(+)-ESI, m/z]: 559.24504 [M+H]⁺. Calcd for C₃₃H₃₁N₆O₃: 559.24522

Anal. Calcd for C₃₃H₃₀N₆O₃: C, 70.95; H, 5.41; N, 15.04. Found: C, 70.61; H, 5.36; N, 14.93.

【実施例 1 2 1】

【0 3 1 6】

10

20

30

40

50

10-イソニコチノイル-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 115 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、2-(チオフェン)カルボニルクロライドの代わりにイソニコチノイルクロライド塩酸塩を用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~5%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色のオイルを得、これをジエチルエーテルでトリチュレーションして、クリーム状の固体の表題の化合物を得た(0.193g、49%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 424 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 422 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 424.17682 [M+H]⁺. Calcd for C₂₅H₂₂N₅O₂: 424.17680

10

【実施例 1 2 2】

【0 3 1 7】

10-({6-[(4-メトキシベンジル)アミノ]ピリジン-3-イル)カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的な実施例 119 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、ベンジルアミンの代わりに4-メトキシベンジルアミンを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~8%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色のオイルを得、これをジエチルエーテルでトリチュレーションして、淡黄色の固体の表題の化合物を得た(0.054g、44%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 559 [M+H]⁺

20

HRMS [(+)ESI, m/z]: 559.24438 [M+H]⁺. Calcd for C₃₃H₃₁N₆O₃: 559.24522

【実施例 1 2 3】

【0 3 1 8】

10-(ピラジン-2-イルカルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的な実施例 115 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、2-(チオフェン)カルボニルクロライドの代わりに2-ピラジンカルボニルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の泡を得、これをジエチルエーテルでトリチュレーションして、黄色の固体の表題の化合物を得た(0.213g、53%)。

30

MS [(+)ESI, m/z]: 425 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 425.17128 [M+H]⁺. Calcd for C₂₄H₂₁N₆O₂: 425.17205

Anal. Calcd for C₂₄H₂₀N₆O₂: C, 67.91; H, 4.75; N, 19.80. Found: C, 67.62; H, 4.84; N, 19.48.

【実施例 1 2 4】

【0 3 1 9】

10-(ピリジン-3-イルカルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的な実施例 115 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、2-(チオフェン)カルボニルクロライドの代わりにニコチノイルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、クリーム状の泡を得、これをジエチルエーテルでトリチュレーションして、黄色の固体の表題の化合物を得た(0.211g、53%)。

40

MS [(+)ESI, m/z]: 424 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 422 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 424.17615 [M+H]⁺. Calcd for C₂₅H₂₂N₅O₂: 424.17680

【実施例 1 2 5】

【0 3 2 0】

10-[(6-ピペリジン-1-イルピリジン-3-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

50

基本的に実施例 119 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、ベンジルアミンの代わりにピペリジンを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色のオイルを得、これをジエチルエーテルでトリチュレーションして、白色の固体の表題の化合物を得た(0.076g、69%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 507 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 505 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 507.2506 [M+H]⁺. Calcd for C₃₀H₃₁N₆O₂: 507.25030

Anal. Calcd for C₃₀H₃₀N₆O₂: C, 71.13; H, 5.97; N, 16.59. Found: C, 70.79; H, 5.87; N, 16.30.

10

【実施例 126】

【0321】

10-({6-[(2-フェニルエチル)アミノ]ピリジン-3-イル}カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 119 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、ベンジルアミンの代わりにフェネチルアミンを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色のオイルを得、これをジエチルエーテルでトリチュレーションして、白色の固体の表題の化合物を得た(0.054g、46%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 543 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 543.25071 [M+H]⁺. Calcd for C₃₃H₃₁N₆O₂: 543.25030

20

【実施例 127】

【0322】

10-({6-[(3-フェニルプロピル)アミノ]ピリジン-3-イル}カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 119 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、ベンジルアミンの代わりに3-フェニル-1-プロピルアミンを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色の泡を得、これをジエチルエーテルでトリチュレーションして、白色の固体の表題の化合物を得た(0.062g、51%)。

30

MS [(+)ESI, m/z]: 557 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 557.26568 [M+H]⁺. Calcd for C₃₄H₃₃N₆O₂: 557.26595

Anal. Calcd for C₃₄H₃₂N₆O₂: C, 73.36; H, 5.79; N, 15.10. Found: C, 73.57; H, 5.76; N, 15.06.

【実施例 128】

【0323】

10-({6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル}カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 119 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、ベンジルアミンの代わりに1-メチルピペラジンを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~16%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、透明なオイルを得、これをジエチルエーテルでトリチュレーションして、白色の固体の表題の化合物を得た(0.092g、81%)。

40

MS [(+)ESI, m/z]: 522 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 522.26064 [M+H]⁺. Calcd for C₃₀H₃₂N₇O₂: 522.26120

【実施例 129】

【0324】

10-({6-[(3-メトキシベンジル)アミノ]ピリジン-3-イル}カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 119 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、ベンジルアミンの代わ

50

りに3-メトキシベンジルアミンを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、透明なオイルを得、これをジエチルエーテルでトリチュレーションして、白色の固体の表題の化合物を得た(0.048g、39%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 559 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 559.24487 [M+H]⁺. Calcd for C₃₃H₃₁N₆O₃: 559.24522

【実施例 1 3 0】

【0 3 2 5】

10-({6-[ベンジル(メチル)アミノ]ピリジン-3-イル}カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 119 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、ベンジルアミンの代わりにN-ベンジルメチルアミンを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、透明なオイルを得、これをジエチルエーテルでトリチュレーションして、白色の固体の表題の化合物を得た(0.090g、76%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 543 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 543.24937 [M+H]⁺ Calcd for C₃₃H₃₁N₆O₂: 543.25030

【実施例 1 3 1】

【0 3 2 6】

N-(ピリジン-3-イルメチル)-10-({6-[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]ピリジン-3-イル}カルボニル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 119 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、ベンジルアミンの代わりに3-(アミノメチル)ピリジンを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~16%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、透明なオイルを得、これをジエチルエーテルでトリチュレーションして、白色の固体の表題の化合物を得た(0.084g、73%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 530 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 530.22996 [M+H]⁺. Calcd for C₃₁H₂₈N₇O₂: 530.22990

【実施例 1 3 2】

【0 3 2 7】

10-({6-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ピリジン-3-イル}カルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 119 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、ベンジルアミンの代わりにエタノールアミンを用いた。ジエチルエーテルからの再結晶により、白色の固体の表題の化合物を得た(0.067g、64%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 483 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 483.21328 [M+H]⁺. Calcd for C₂₇H₂₇N₆O₃: 483.21391

【実施例 1 3 3】

【0 3 2 8】

10-{[6-(ブチルアミノ)ピリジン-3-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 119 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、ベンジルアミンの代わりにブチルアミンを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、透明なオイルを得、これをジエチルエーテルでトリチュレーションして、白色の固体の表題の化合物を得た(0.032g、30%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 495 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 495.25015 [M+H]⁺. Calcd for C₂₉H₃₁N₆O₂: 495.25030

【実施例 1 3 4】

10

20

30

40

50

【0329】

10-{[6-(ベンジルオキシ)ピリジン-3-イル]カルボニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

窒素下、0℃で、乾燥テトラヒドロフラン(5mL)中ベンジルアルコール(0.025mL、0.241mmol)の溶液に対し、テトラヒドロフラン(0.26mL、0.26mmol)中ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドの1.0Mの溶液を加え、反応混合物を0℃で20分間攪拌した。乾燥テトラヒドロフラン(5mL)中、実施例117の10-[(6-クロロピリジン-3-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド(0.100g、0.219mmol)の溶液を加え、反応混合物を室温で72時間攪拌した。飽和した水性塩化アンモニウム溶液(10mL)を加えることによって反応を止め、次に酢酸エチル(10mL)で希釈した。有機相を分離し、水(10mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して黄色のオイルを得た。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の泡を得、これをジエチルエーテルでトリチュレーションして、白色の固体の表題の化合物を得た(0.034g、30%)。

10

MS [(+)ESI, m/z]: 530 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 530.21883 [M+H]⁺. Calcd for C₃₂H₂₈N₅O₃: 530.21867

【実施例135】

【0330】

10-[(4-tert-ブチルフェノキシ)アセチル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

20

乾燥テトラヒドロフラン(10mL)中、実施例76、工程CのN-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド(0.300g、0.942mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチアミン(0.26mL、1.508mmol)の懸濁液に対し、4-tert-ブチルフェノキシアセチルクロライド(0.32g、1.41mmol)を滴下し、反応混合物を、窒素下、室温で21時間攪拌した。次に、2Mの水酸化ナトリウム(5mL)を加えることによって、反応を止めし、混合物を、酢酸エチル(50mL)と2Mの水酸化ナトリウム(50mL)の間で分割した。有機相を分離し、2Mの水酸化ナトリウム(50mL)、水(50mL)およびブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して黄色の泡を得た。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色のシロップを得、これをジエチルエーテルでトリチュレーションして、白色の固体の表題の化合物を得た(0.280g、58%) (m.p. 85℃)。

30

MS [(+)ESI, m/z]: 509 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 507 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 509.25353 [M+H]⁺. Calcd for C₃₁H₃₃N₄O₃: 509.25472

【実施例136】

【0331】

10-(フェノキシアセチル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

40

基本的に実施例135と同じ方法で表題の化合物を調製したが、4-tert-ブチルフェノキシアセチルクロライドの代わりにフェノキシアセチルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色のシロップを得、これをジエチルエーテルでトリチュレーションして、白色の固体の表題の化合物を得た(0.280g、66%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 453 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 451 [M-H]⁻

HRMS [(+)ESI, m/z]: 453.19084 [M+H]⁺. Calcd for C₂₇H₂₅N₄O₃: 453.19212

【実施例137】

【0332】

10-(2-フェノキシプロパノイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ

50

[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 1 3 5 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、4-tert-ブチルフェノキシアセチルクロライドの代わりに2-フェノキシプロピオニルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色の泡を得、これをジエチルエーテルでトリチュレーションして、白色の固体の表題の化合物を得た(0.420g、96%) (m.p. 83°C)。

MS [(+)-ESI, m/z]: 465 [M-H]⁻

HRMS [(+)-ESI, m/z]: 467.20621 [M+H]⁺. Calcd for C₂₈H₂₇N₄O₃: 467.20777

【実施例 1 3 8】

【0 3 3 3】

10-[(4-クロロフェノキシ)アセチル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド工程A 10-[(4-クロロフェノキシ)アセチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン

本化合物は、実施例 1 3 9、工程Bの10-[(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)アセチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピンの調製と同じ方法で、10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピンおよび4-クロロフェノキシアセチルクロライドから調製した (m.p. 120~122°C)。

MS [(+)-ESI, m/z]: 353 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₂₀H₁₇ClN₂O₂: C, 68.09; H, 4.86; N, 7.94. Found: C, 67.82; H, 4.87; N, 7.87

【0 3 3 4】

工程B 2,2,2-トリクロロ-1-{10-[(4-クロロフェノキシ)アセチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル}エタノン

表題の化合物は、実施例 1 3 9、工程Cの2,2,2-トリクロロ-1-{10-[(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)アセチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル}エタノンの調製と同じ方法で、工程Aの10-[(4-クロロフェノキシ)アセチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピンから調製した (m.p. 165~167°C)。

MS [(+)-ESI, m/z]: 497 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₂₂H₁₆Cl₄N₂O₃: C, 53.04; H, 3.24; N, 5.62. Found: C, 53.10; H, 3.39; N, 5.36.

【0 3 3 5】

工程C 10-[(4-クロロフェノキシ)アセチル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

ジメチルスルホキシド(1.5mmol)およびアセトニトリル(2.5mL)中、工程Bの2,2,2-トリクロロ-1-{10-[(4-クロロフェノキシ)アセチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル}エタノン(0.28mmol)および3-アミノメチルピリジン(0.59mmol)の溶液を、80°Cで18時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をジクロロメタンに溶解させ、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、蒸発させた。材料をHPLC(正常相、Luna CN結合パッキング(bonded packing))によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンから結晶させた(0.103g、75%) (m.p. 169~171°C)。

MS [(+)-ESI, m/z]: 487 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₂₇H₂₃ClN₄O₃: C, 66.60; H, 4.76; N, 11.51. Found: C, 66.66; H, 4.86; N, 11.53.

【実施例 1 3 9】

【0 3 3 6】

10-[(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)アセチル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド工程A 塩化4-クロロ-o-トリルオキシ酢酸

40mLの乾燥ジクロロメタン中4-クロロ-o-トリルオキシ酢酸(17.4mmol)の冷たい懸濁液

10

20

30

40

50

に対し、塩化オキサリル(39.15mmol)を加え、続いてN,N-ジメチルホルムアミドを一滴加えた。すぐに泡立ちが始まった。30分後、反応混合物を、45℃のオイル・バス内で1.5時間暖めた。溶液を室温まで冷却し、全ての揮発物を蒸発させて除去した。乾燥窒素ガスを蒸発器内に導入し、更なる乾燥ジクロロメタンを加えた。これを再び真空中で蒸発させた。最後に、残留物に対して乾燥トルエンを加え、これを減圧下で蒸発させた。粗酸塩化物を、更に精製はせずに次の工程で使用した。

【0337】

工程B 10-[(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)アセチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン

ジクロロメタン(25mL)中、工程Bの酸塩化物(17.4mmol)の溶液に対し、ジクロロメタン(25mL)中10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン(17.4mmol)およびトリエチルアミン(19.14mmol)の溶液を、迅速に滴下するやり方で加えた。混合物を室温で1時間攪拌してから、0.1Nの塩酸(2×)および水(1×)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、蒸発させた。熱い酢酸エチル/t-ブチルメチルエーテル(2/1)から結晶させることにより、生成物を単離した(m.p. 166~167℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 367 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₂₁H₁₉ClN₂O₂: C, 68.76; H, 5.22; N, 7.64. Found: C, 68.53; H, 5.18; N, 7.53.

【0338】

工程C 2,2,2-トリクロロ-1-{10-[(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)アセチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル}エタノン

ジクロロメタン(15mL)中10-[(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)アセチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン(2.70mmol)およびトリエチルアミン(0.76mL)の冷たい(0℃)溶液に対し、塩化トリクロロアセチル(0.90mL)を加えた。これを攪拌し、一晩室温まで暖まるようにしておいた。反応混合物を、水(2×)、0.1Nの塩酸(2×)、希釈重炭酸ナトリウム水溶液(2×)、および最後に水(1×)で洗浄した。有機相を、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、蒸発させた。暖かい酢酸エチル/ヘキサン(3/1)から結晶させることにより、生成物を精製した(m.p. 156~158℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 511 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₂₃H₁₈Cl₃N₂O₃: C, 53.93; H, 3.54; N, 5.47. Found: C, 53.90; H, 3.45; N, 5.40.

【0339】

工程D 10-[(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)アセチル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

表題の化合物を、実施例179の10-[(4-クロロフェノキシ)アセチル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミドの合成と同様の方法で、工程Cの2,2,2-トリクロロ-1-{10-[(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)アセチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル}エタノン(0.34mmol)および3-アミノメチルピリジン(0.71mmol)から合成した(0.126g、74%) (m.p. 168℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 501 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₂₈H₂₅ClN₄O₃: C, 67.13; H, 5.03; N, 11.18. Found: C, 66.79; H, 5.06; N, 11.06.

【実施例140】

【0340】

10-{[(4-ブromoフェニル)チオ]アセチル}-N-{[5-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)-6-メチルピリジン-3-イル]メチル}-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 10-{[2-(4-ブromoフェニル)チオ]アセチル}-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン

10

20

30

40

50

表題の化合物を、実施例 1、工程Eの方法で、(4-プロモ-フェニルスルファニル)-酢酸および10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピンから合成した。

【0341】

工程B 2,2,2-トリクロロ-1-[10{[(4-プロモフェニル)チオ]アセチル}-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル]-エタノン

表題の化合物を、実施例 1、工程Fの方法で、工程Aの10-{[2-(4-プロモフェニル)チオ]アセチル}-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピンから合成した。

【0342】

工程C 10-{[(4-プロモフェニル)チオ]アセチル}-N-{[5-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)-6-メチルピリジン-3-イル]メチル}-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

10

表題の化合物を、実施例 1 の方法で、工程Bの2,2,2-トリクロロ-1-[10{[(4-プロモフェニル)チオ]アセチル}-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル]-エタノンおよび3-アミノメチルピリジンから合成した (m.p. 199~200℃)。

MS [(+)-ESI, m/z]: 607 [M+H]⁺

【実施例 141】

【0343】

10-{[(4-プロモフェニル)チオ]アセチル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

20

表題の化合物を、実施例 1 の方法で、実施例 140、工程Bの2,2,2-トリクロロ-1-[10{[(4-プロモフェニル)チオ]アセチル}-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル]-エタノンおよび二塩酸ピリドキサミン水和物から合成した (m.p. 136-7℃)。

MS [(+)-ESI, m/z]: 547 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₂₇H₂₃BrN₄O₂S: C, 59.24; H, 4.23; N, 10.23. Found: C, 59.03; H, 4.28; N, 10.01.

【実施例 142】

【0344】

10-[(4-クロロフェニル)アセチル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

30

乾燥テトラヒドロフラン(10mL)中、実施例 76、工程CのN-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド(0.300g、0.942mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.26mL、1.508mmol)の懸濁液に対し、4-クロロフェニルアセチルクロライド(267mg、1.41mmol)を加え、反応混合物を、窒素下、室温で21時間攪拌した。次に、2Mの水酸化ナトリウム(5mL)を追加することによって、反応を止め、混合物を、酢酸エチル(50mL)と2Mの水酸化ナトリウム(50mL)の間で分割した。有機相を分離し、2Mの水酸化ナトリウム(50mL)、水(50mL)およびブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮してオレンジ色の泡を得た。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色のシロップを得、これをジエチルエーテルでトリチュレーションして、黄色の固体の表題の化合物を得た(0.230g、52%)(m.p. 83℃)。

40

MS [(+)-ESI, m/z]: 471 [M+H]⁺

MS [(-)-ESI, m/z]: 469 [M-H]⁻

HRMS [(+)-ESI, m/z]: 471.15711 [M+H]⁺. Calcd for C₂₇H₂₄ClN₄O₂: 471.15823

【実施例 143】

【0345】

10-(1,1'-ビフェニル-4-イルアセチル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 142と同じ方法で表題の化合物を調製したが、4-クロロフェニルアセチルクロライドの代わりにビフェニル-4-イルアセチルクロライドを用いた。ジクロロメ

50

タン中溶媒グラジエントの1~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色のシロップを得、これをジエチルエーテルから結晶させて、クリーム状の結晶性固体である表題の化合物を得た(0.136g、28%) (m.p. 153~155°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 513 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 511 [M-H]⁻

Anal. Calcd for C₃₃H₂₈N₄O₂: C, 77.32; H, 5.51; N, 10.93. Found: C, 77.07; H, 5.51; N, 10.69.

【実施例 1 4 4】

【0 3 4 6】

10-[(2E)-3-フェニルプロパ-2-エノイル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

乾燥テトラヒドロフラン(10mL)中、実施例 7 6、工程CのN-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド(0.300g、0.942mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.26mL、1.508mmol)の懸濁液に対し、トランス-シンナモイルクロライド(0.235g、1.41mmol)を加え、反応混合物を、窒素下、室温で21時間攪拌した。次に、2Mの水酸化ナトリウム(5mL)を加えることによって、反応を止め、混合物を、酢酸エチル(50mL)と2Mの水酸化ナトリウム(50mL)の間で分割した。有機相を分離し、2Mの水酸化ナトリウム(50mL)、水(50mL)およびブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、真空下で濃縮して黄色の泡を得た。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色のシロップを得、これをジエチルエーテル/酢酸エチル/ヘキサンから結晶させて、オフホワイトの固体の表題の化合物を得た(0.360g、85%) (m.p. 175°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 449 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₂₈H₂₄N₄O₂: C, 74.98; H, 5.39; N, 12.49. Found: C, 74.76; H, 5.37; N, 12.33.

【実施例 1 4 5】

【0 3 4 7】

10-(1-ナフトイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 1 4 4と同じ方法で表題の化合物を調製したが、トランス-シンナモイルクロライドの代わりに1-ナフトイルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色のシロップを得、これをジエチルエーテル/ヘキサンから結晶させて、白色の固体の表題の化合物を得た(0.410g、92%) (m.p. 188°C)。

MS [(+)ESI, m/z]: 473 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 473.19776 [M+H]⁺. Calcd for C₃₀H₂₅N₄O₂: 473.19720

【実施例 1 4 6】

【0 3 4 8】

10-(2-ナフトイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 1 4 4と同じ方法で表題の化合物を調製したが、トランス-シンナモイルクロライドの代わりに2-ナフトイルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの0~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色のシロップを得、これをジエチルエーテルでトリチュレーションして、白色の固体の表題の化合物を得た(0.223g、50%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 473 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 473.19659 [M+H]⁺. Calcd for C₃₀H₂₅N₄O₂: 473.19720

【実施例 1 4 7】

【0 3 4 9】

10

20

30

40

50

10-(9H-フルオレン-2-イルカルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

工程A 10-(9H-フルオレン-2-イルカルボニル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン

125mLの1,4-ジオキサン中1.84g(0.01mol)の10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン、2.28g(0.01mol)の9H-フルオレン-2-カルボニルクロライド(9H-フルオレン-2-カルボン酸および塩化チオニルの反応を通じて生成)および1.21g(0.01mol)のN,N-ジメチルアニリンを含有する溶液を、室温で2時間静置しておいた。反応混合物を1Lの水に注ぎ、沈殿物を回収し、水で洗浄し、乾燥させて表題の化合物を得た(3.59g)。材料をアセトンから再結晶させた(m.p. 202~204℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 377 [M+H]⁺

Anal. Calcd for C₂₆H₂₀N₂O 0.25 H₂O: C 81.97, H 5.42, N 7.35. Found: C 82.00, H 5.24, N 7.35.

【0350】

工程B 2,2,2-トリクロロ-1-[10-(9H-フルオレン-2-カルボニル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル]-エタノン

25mLの1,4-ジオキサンに対し、0.59g(0.0016mol)の工程Aの10-(9H-フルオレン-2-イルカルボニル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピンを加え、続いて0.31g(0.0017mol)の塩化トリクロロアセチルを加えた。溶液を、還流させながら10分間加熱し、室温まで冷却し、冷水に攪拌しながら注ぎ込んだ。沈殿物を回収し、水で洗浄し、乾燥させて、0.74gの表題の化合物を生成し、これを直接次の工程で用いた。

MS [(+)ESI, m/z]: 521 [M+H]⁺

【0351】

工程C 10-(9H-フルオレン-2-イルカルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

25mLの1,4-ジオキサン中0.7g(0.0014mol)の工程Bの2,2,2-トリクロロ-1-[10-(9H-フルオレン-2-カルボニル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル]-エタノンおよび0.30g(0.0028mol)の3-アミノメチルピリジンの溶液を、還流させながら1時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、75mLの水に攪拌しながら注ぎ込んだ。沈殿物を回収し、水で洗浄し、エタノールから再結晶させて表題の化合物を得た(m.p. 116~119℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 511 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 509 [M-H]⁻

Calcd for C₃₃H₂₆N₄O₂·0.67H₂O: C 75.84, H 5.27, N 10.72. Found: C 75.53, H 5.15, N 11.01.

【実施例148】

【0352】

10-(3,3-ジメチルブタノイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例144と同じ方法で表題の化合物を調製したが、トランス-シンナモイルクロライドの代わりにtert-ブチルアセチルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色のシロップを得、これをジエチルエーテルでトリチュレーションして、白色の固体の表題の化合物を得た(0.390g, 99%)(m.p. 103~107℃)。

MS [(+)ESI, m/z]: 417 [M+H]⁺

MS [(-)ESI, m/z]: 415 [M-H]⁻

Anal. Calcd for C₂₅H₂₈N₄O₂: C, 72.09; H, 6.78; N, 13.45. Found: C, 71.97; H, 6.72; N, 13.45.

【実施例149】

【0353】

10

20

30

40

50

10-(シクロヘキシルカルボニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的に実施例 1 4 4 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、トランス-シンナモイルクロライドの代わりにシクロヘキサンカルボニルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色のシロップを得、これを、ジエチルエーテルを用いて共沸させて、白色の泡の表題の化合物を得た(0.370g、92%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 429 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 429.22758 [M+H]⁺. Calcd for C₂₆H₂₉N₄O₂: 429.22850

【実施例 1 5 0】

【0 3 5 4】

10-イソブチリル-N-(ピリジン-3-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

基本的な実施例 1 4 4 と同じ方法で表題の化合物を調製したが、トランス-シンナモイルクロライドの代わりにイソブチリルクロライドを用いた。ジクロロメタン中溶媒グラジエントの1~4%メタノールを使用したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色のシロップを得、これをジエチルエーテルでトリチュレーションして、白色の固体の表題の化合物を得た(0.310g、85%)。

MS [(+)ESI, m/z]: 389 [M+H]⁺

HRMS [(+)ESI, m/z]: 389.19631 [M+H]⁺. Calcd for C₂₃H₂₅N₄O₂: 389.19720

【0 3 5 5】

(生物活性の実施例)

以下の手順に従って、本発明の化合物の生物活性についての試験を行った。

(薬理学)

以下の試験手順において本発明の代表的な化合物を評価することにより、本発明の化合物のFSHアンタゴニスト活性を実証した。

【実施例 1 5 1】

【0 3 5 6】

卵胞刺激ホルモン(FSH)アンタゴニストを識別するための、卵胞刺激ホルモンレセプター依存CRE-ルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイ

ヒトFSHレセプターおよびcAMP反応エレメントによって調節されるルシフェラーゼレポーター遺伝子を安定して生成するチャイニーズハムスターの卵巣細胞株を、ヒトFSHレセプターアンタゴニストの相対力を識別および測定するために使用した。例えば、Kelton, C.A., et al. Mol. Cell. Endocrinol. 89:141-151 (1992); Tilly, J.L., et al. Endocrinology 131:799-806(1992);およびGeorge, S.E., et al. J. Biomol. Screening 2:235-240 (1997)参照。

【0 3 5 7】

(材料および方法：試薬)

化合物のビヒクル：ストック化合物を、適切なビヒクル（例えばリン酸緩衝生理食塩水(PBS)またはジメチルスルホキシド(DMSO))において30mMで可溶化した。続いて化合物をDMSOにおいて希釈し、2-用量試験フォーマットについて1および20または30mMの作業用希釈(working dilutions)、および用量-反応フォーマットについて1μM~10mMとした。DMSO希釈物を、滅菌した成長培地[15mMのHEPES;それぞれ2mMのl-グルタミン、塩酸ピリドキシン、フェノールレッドおよび5% FETALCLONE(登録商標) II (HyClone Laboratories社、ユタ州ローガン); 0.2% DMSO; 100ユニットのペニシリンG/ml; 並びに100μgの硫酸ストレプトマイシン/ml(GIBCO/BRL社)を含有するD-MEM/F-12 (GIBCO/BRL社、ニューヨーク州グランドアイランド)]において500倍に希釈した。各化合物希釈物におけるビヒクルの濃度は同一であった。

【0 3 5 8】

ポジティブコントロール：精製されたヒトFSH(>98%)を、Cortex Biochem社(カリフォ

10

20

30

40

50

ルニア州サンリーンドロ) から購入し、米国特許番号6,426,357(Affymax社)においてR.A. Scheuermanらによって記載された工程によって、3-[(2S*,5R*)-5-{[2-(1H-インドール-3-イル)-エチルカルバモイル]-メチル}-4-オキソ-2-(5-フェニルエチニル-チオフェン-2-イル)-チアゾリジン-3-イル]-ベンズアミド (FSH-Rチアゾリジノンアンタゴニスト) を調製した。

【0359】

(細胞の調製)

Affymax社 (カリフォルニア州パロアルト) から、CHO FSH-R 6CRE-Luc細胞(1D7細胞)を得た。これらのチャイニーズハムスターの卵巢細胞(CHO-K1)について、cAMP反応エレメントの6つのコピーの調整下で組換えヒトFSHレセプター遺伝子およびルシフェラーゼレポーター遺伝子を安定して発現するように、遺伝子操作を行った。細胞を、処理の1日前に、成長培地中50,000個の細胞/100 μ l/ウェルの密度で、96ウェルの乳白色のプレートに配置した。処理する日に、吸引によってウェルから成長培地を除去し、50 μ lの新しい成長培地を各ウェルに加えた。5%のCO₂/95%の空気の入った加湿したインキュベータ内において、細胞を37℃でインキュベートした。

【0360】

(アッセイ)

2× EC₅₀の精製されたヒトFSH(0.8ng/ml)を含有する成長培地中の2× 最終濃度に希釈した試験化合物を、ウェルに加え、最終量を0.25%(v/v)ビヒクルを含有する100 μ lの培地とした。処理した細胞を、5%のCO₂/95%の空気の入った加湿したインキュベータ内において、37℃で4時間インキュベートした。インキュベーションの時間の終わりに、市販のキット (LucScreen、Tropix社製 (マサチューセッツ州ベッドフォード)) を使用して、製造業者の仕様書に従い、化学ルミネセンスによってルシフェラーゼ活性を測定したが、但し、各ウェルに100 μ lの組み合わせた試薬を加える前に、緩衝液1と緩衝液2を同じ割合で混合した。照度計 (EG & G Berthold Microlumet LB 96 P、Wallac社 (メリーランド州ゲーサーズバーグ) 製) を使用して、化学ルミネセンスを検出し、化学ルミネセンスをウェル当たり1秒間測定した。LucScreen試薬を加える前に、各ウェルについてバックグラウンドの発光を測定した。

【0361】

(実験グループ)

96ウェルの2-用量フォーマットにおいて、各化合物を、各用量において二重に試験した。コントロールも、各プレート上で二重に試験した。コントロールは、ビヒクルコントロールおよび3つのポジティブコントロール (各々EC₅₀の精製されたヒトFSHの存在下での、EC₅₀のphFSH(0.4ng/ml)、EC₁₀₀のphFSH(1000ng/ml)、およびIC₅₀の3-[(2S*,5R*)-5-{[2-(1H-インドール-3-イル)-エチルカルバモイル]-メチル}-4-オキソ-2-(5-フェニルエチニル-チオフェン-2-イル)-チアゾリジン-3-イル]-ベンズアミド(2 μ M)) から成るものであった。1つのプレートをを使用して、最大で22の化合物を試験した。

【0362】

96ウェルの用量-反応フォーマットにおいて、各化合物を、EC₅₀の精製されたヒトFSHの存在下、6つの用量それぞれにおいて三重に試験した。EC₅₀の精製されたヒトFSH単独で、各試験化合物と共に三重に試験した。各化合物を試験するために選択した用量は、最初の2-用量スクリーニング工程から推定した。試験化合物に加え、精製されたヒトFSHも、ポジティブコントロールおよびクオリティコントロールについて、用量反応における試験を行った(0.03、0.1、0.3、1、3、10、30 ng/ml)。1つのプレートをを使用して、3つの試験化合物およびFSHポジティブコントロールの試験を行った。

【0363】

(結果の分析)

ルシフェラーゼ活性を、相対的な光ユニット/秒/ウェルとして示す。アンタゴニストにおけるルシフェラーゼ活性を、適切なネガティブ/ポジティブコントロールと比較した。2-用量の試験については、結果はルシフェラーゼ活性として報告し、FSHのEC₅₀から得た反

応を阻害した比率として示す。用量－反応試験については、結果を IC_{50} 値として報告する。Biometrics (Wyeth Research社、ニュージャージー州プリンストン) によって決定されるように、適切な加重および変換、並びに関連する対検定 (paired test) を用いて、一元配置分散分析によってデータを統計的に分析した。SAS(SAS Institute社、ノースカロライナ州キャリー)の統計用ソフトウェアを使用して、 IC_{50} 値を計算した。

【0364】

(参考化合物)

試験化合物を、2-用量フォーマットにおける精製されたヒトFSHおよび3-[(2S*,5R*)-5-{[2-(1H-インドール-3-イル)-エチルカルバモイル]-メチル}-4-オキソ-2-(5-フェニルエチニル-チオフェン-2-イル)-チアゾリジン-3-イル]-ベンズアミドの効果、並びに用量－
10 反応フォーマットにおける精製されたヒトFSHの EC_{50} 濃度と比較した。

【実施例152】

【0365】

(FSHレセプターに対するアゴニストおよびアンタゴニストのインビトロバイオアッセイ/FSHレセプターに対するアゴニストおよびアンタゴニストの選択性および依存性)

このアッセイは、FSH-R-CRE-ルシフェラーゼ駆動レポーターを阻害することが見出されたもののインビトロでの有効性、効能(efficacy)、選択性およびレセプター依存性を実証するために使用した。

【0366】

(方法：試薬)

化合物のビヒクル：ストック化合物を、100% DMSO(Sigma-Aldrich Chemical社、ミズーリ州セントルイス)において、30mMの濃度で可溶化した。続いて、バイオアッセイに使用する前に、0.1%(w/v)BSA(Sigma-Aldrich社)を有するOpti-MEM (登録商標) I(Invitrogen社/Life Technologies社、カリフォルニア州カールズバッド)からなる滅菌アッセイ培地において化合物を希釈した。アッセイにおけるDMSOの最終濃度は、0.1%であった。

【0367】

(CHO-3D2細胞の調製)

実験の前の日に、CHO-3D2細胞(hFSH-R)(1)を、5% FETALCLONE (登録商標) II(Hyclone社)、2mMのL-グルタミン(Invitrogen社/Life Technologies社)およびペニシリン/ストレプトマイシン(100U/ml、Invitrogen社/Life Technologies社)を補充したDMEM/F12培地(In
30 vitrogen社/Life Technologies社)中に30,000個の細胞/ウェルの密度で、96ウェルの組織培養プレート (Falcon (登録商標)、BD Biosciences社 (カリフォルニア州サンノゼ)) に配置した。次に、配置した細胞を、加湿した5%の CO_2 /95%の空气中、37℃でインキュベートした。

【0368】

アッセイ：アッセイの日に、0.1%(w/v)BSA(Sigma-Aldrich社)を有するOpti-MEM (登録商標) I(Invitrogen社/Life Technologies社)からなる100 μ l/ウェルのアッセイ培地で、細胞を3回洗浄した。培地を除去し、100 μ lのアッセイ培地を各ウェルに加えた。プレートを、37℃で更に30分間インキュベートした。次に、培地を除去し、ビヒクル、精製したhFSH(>95%の純度; Cortex Biochem社 (カリフォルニア州サンリーンドロ)) を含有する5
40 0 μ lのアッセイ培地において、試験化合物の存在下または非存在下で、37℃で30分間細胞にチャレンジした。各ウェルに50 μ lの0.2N塩酸を加えることによって反応を終了させ、市販のキット (Amersham Biosciences社 (ニュージャージー州ピスカタウェイ) 製) を使用して、ラジオイムノアッセイ(RIA)によって、cAMPの蓄積を測定した。

【0369】

(実験グループ)

全ての試験化合物を、0.01~30 μ Mの範囲の用量－反応パラダイムにおいて評価した。コントロールおよび試験化合物を、96ウェルフォーマットにおいて四重に評価した。ビヒクル、 EC_{20} のhFSH(1.85ng/mL=53pM)、または EC_{20} の用量でのhFSHの存在下または非存在下における化合物を用いて、細胞を処理した。化合物がhFSHに誘導されるcAMPの蓄積を阻害
50

する能力を、RIAによって評価した。

【0370】

すべてのアッセイにおいて EC_{20} の濃度を測定し、 EC_{20} の濃度が $1.85 \pm 0.4 \text{ ng/mL}$ に相当した実験のみを有効と認めた。96ウェルフォーマットにおいて、第1カラムはネガティブコントロール（アッセイ培地+0.1% DMSO）を含有し、第2カラムはポジティブコントロール、 EC_{20} でのhFSH+0.1% DMSO(1.85 ng/ml または 53 pM)を含有し、続いて、 EC_{20} の濃度（ 1.85 ng/ml または 53 pM ）でのhFSHの存在下 $0.03 \sim 30 \mu\text{M}$ の範囲の6つの濃度の化合物を用いた。

試験化合物に加え、 $0.1 \sim 1000 \text{ ng/ml}$ の範囲の濃度を使用して、FSHをアゴニストモードにおけるポジティブコントロールとしても試験した。

10

【0371】

（選択性の研究）

CHO-3D2細胞について先に述べたのと同様に、CHO-25 (hTSH-R)細胞を用いてcAMPの蓄積のアッセイを行ったが、以下の点を異にした：CHO-25細胞を、50,000個の細胞/ウェル(2)の濃度でプレートに配置した。全ての試験化合物を、 $0.01 \sim 30 \mu\text{M}$ の範囲の用量-反応パラダイムにおいて評価した。コントロールおよび試験化合物を、四重に評価した。ビヒクル、 EC_{20} のhTSH(5 nM ；hTSHは>98%の純度、Cortex Biochem社)、または EC_{20} の濃度でのhTSHの存在下または非存在下における化合物を用いて、細胞を処理した。化合物がhTSHに誘導されるcAMPの蓄積を阻害する能力を、RIAによって評価した。

試験化合物に加え、 $0.01 \mu\text{M} \sim 1000 \mu\text{M}$ の範囲の濃度を使用して、hTSHをアゴニストモードにおけるポジティブコントロールとしても試験した。

20

【0372】

（レセプターに媒介されない反応）

CHO-3D2細胞について先に述べたのと同様に、CHO-K1細胞（親細胞株）を用いてcAMPの蓄積のアッセイを行った。全ての試験化合物を、 $0.01 \sim 30 \mu\text{M}$ の範囲の用量-反応パラダイムにおいて評価した。コントロールおよび試験化合物を、四重に評価した。ビヒクル、 EC_{20} でのhFSHに誘導される場合と同等の fmol/ml 濃度のcAMPの蓄積を誘導する $5 \mu\text{M}$ のホルスコリン（ $5 \mu\text{M}$ のホルスコリン、Sigma-Aldrich Chemical社（ミズーリ州セントルイス）；バイオアッセイの特徴づけの間にあらかじめ計算する）、または $5 \mu\text{M}$ のホルスコリンの存在下または非存在下における化合物を用いて、細胞を処理した。化合物がホルスコリンに誘導されるcAMPの蓄積を阻害する能力を、RIAによって評価した。

30

試験化合物に加え、 $0.01 \mu\text{M} \sim 1000 \mu\text{M}$ の範囲の濃度を使用して、ホルスコリンをアゴニストモードにおけるポジティブコントロールとしても試験した。

【0373】

（結果の分析）

cAMPの蓄積を、 fmol/ml として表す。アゴニストモードにおけるcAMPの蓄積、あるいは化合物のアнтаゴニストモードにおけるhFSH、hTSHまたはホルスコリンに誘導されるcAMPの蓄積を阻害する能力を、適切なネガティブ/ポジティブコントロールと比較した。一元配置分散分析によってデータを分析し、処理とコントロールの間の有意差を、最小有意差法（Least Significant Difference test）によって測定した。

40

【0374】

（参考化合物）

試験化合物を、精製されたヒトFSHの効果と比較した。パラダイムにおいて、hFSHは、cAMPの蓄積における濃度に依存した増加を誘導した（4つのパラメータによるロジスティック方程式を使用して計算したところ、見かけの $EC_{80}=22.55 \text{ ng/ml}$ 、 $EC_{50}=6.03 \text{ ng/ml}$ および $EC_{20}=1.85 \text{ ng/ml}$ であった）。hTSHおよびホルスコリンについても同じ比較を行った。

【0375】

（生物活性）

標準的な薬理試験手順において得られた結果に基づくと、本発明の化合物は、ラットの卵巣顆粒膜細胞における二次メッセンジャーcAMPおよびエストラジオールの生成を含め、

50

インビトロでのFSHの細胞機能をブロックすることを示した。本発明の代表的な化合物は、FSHレセプターと選択的に相互作用するが、FSHのそのレセプターへの結合に拮抗することはないことがわかった（表1）。このように、本発明の化合物は、女性の避妊薬として有用であり得る。

【0376】

【表1-1】

表 1

実施例	CRE 阻害比率 (%) (μ M)	CRE IC50 (μ M)	cAMP	
			IC50 (μ M)	効能 ...
3		0.92*	0.08*	96
1		1	0.2	99
8		0.54	0.5	99
28		2.0**	0.8	94
20		3.7	1.3	98
5		13.8	1.5	91
21		2.9	1	100
22		15		

10

20

【表 1 - 2】

7		5.4	0.7	85
23	36(30)			
24		10.7	1.6	96
25	11(30)			
26		>30		
6		8.9	5.4	58
27		22.7		
13		2.8	0.7	99
9		17		
47		0.65	0.2	97
70		5.6	2.4	91
10	25(30)			
48		1.6	0.3	97
49		0.6	0.1	100
29		0.9	0.4	100
50		1	0.3	
4		0.95	0.8	
51		0.29	0.1	100
52		0.116	0.1	100
56		1.04	0.9	100
57		2.12**	0.7	100
58		0.4	0.2	100
59		0.1	0.06	100
60	29(30)			
30		1.10**	0.27	100
31		0.94**	0.33	99
61		0.1	0.05	100
32		0.156**	0.02	100
33		1.45**	0.9	98
17		0.29**	0.13	100
14		1.61**	0.77	98
62		1.06**	0.55	100
34		1.547**	0.59	97
35		31		
53		0.159**	0.12	100
54		0.317**	0.15	100
55		1.048	0.62	99
36		1.86**	0.43	98
12		16.4		
15		1.1**	0.37	100
63		1.18**	0.38	100
64		>30		
65		>30		
37		1.64**	0.49	100
38		0.078**	0.09	100
39		0.414**	0.25	99

10

20

30

40

【表 1 - 3】

40		0.921**	0.32	100
66		3.67**	0.81	99
67		29.14		
42		7.09	2	100
41		25.1		
43		0.257*	0.14	100
44		2.94**	1.71	100
45		3.58**	0.78	100
46		2.19**	0.37	100
18		0.041*	0.07	100
16		0.994		
69		14.55		
19		2.4		
71	17.3(30)			
72	6.61(30)			
73		2		
74		10.54	3.1	100
75		>30	21	71
76		30		
77		18.8		
78		18.1		
79		17.8		
80		4.96**	1.1	98
81		18.4		
82	2.4(30)			
83		16.6		
84		5.82	1.2	98
85		6.44	1.1	
86	40(30)			
87	38(30)			
89		12.17		
90	13(30)			
91	37(30)			
92		9.9		
93		>30		
94	17(30)			
95	45(30)			
96		30		
97	18(30)			
98		4.96**	0.4	100
99	35(30)			
100		31.5**		
101		12		
102		5.82	0.8	99
103		>30		

10

20

30

40

【表 1 - 4】

104		3.0**	0.4	98
105		2.48**	0.2	99
106	21(30)			
107		3.12**	0.2	99
108		9.53**	1.8	99
113		8.84**	0.8	100
109		2.92**	0.3	99
110		7.65		
111		5.48		
112		7.99	1.3	99
114		>30		
115	34(30)			
116		>30		
117	24(30)			
118		27.7		
119		10.45**	6.7	75
120		49.6		
122		36.47	>30	
123	41(30)			
124	7(30)			
125	31(30)			
126		18.7**		
127	9(30)			
129	16(30)			
130	26(30)			
131		15.8		
132	26(30)			
133		14.46		
134	4(30)			
139		9.86		
135	34(30)			
136	41(30)			
137	16(30)			
138		15.8		
141	32(30)			
142		18.5		
143	48(30)			
144	35(30)			
145	40(30)			
146		11.34**		
148	35(30)			
149	8(30)			
150	20(30)			

*n=3；**n=2；ここでnは試験した試料の数であり、
ここから平均値を報告する。

【 0 3 7 7 】

当業者であれば、本発明の局面または実施形態について種々の変更および/または修正を行うことができること、並びに、このような変更および/または修正は、本発明の精神から逸脱することなく行うことができることを認識するであろう。したがって、添付の請求項がすべてのそのような同等のバリエーションを包含し、それらが本発明の精神および範囲に含まれることを意図する。文献、本、特許および特許出願を含め、本出願に引用した引例の各々は、その全体を引用することによって本明細書の一部となす。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/022326

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/5517 A61P15/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/083683 A1 (WYETH CORP [US]) 24 October 2002 (2002-10-24) cited in the application	13, 28
A	examples 9-11, 31, 34, 57, 60	1-12, 14-27, 29-34
A	WO 2004/056780 A2 (AKZO NOBEL NV [NL]; TIMMERS CORNELIS MARIUS [NL]; KARSTENS WILLEM FRED) 8 July 2004 (2004-07-08) page 3, line 1 - page 4, line 5	1-34
A	US 6 426 357 B1 (SCHEUERMANN RANDALL A [US] ET AL) 30 July 2002 (2002-07-30) column 2, line 35 - column 4, line 6	1-34

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 October 2006

Date of mailing of the international search report

30/10/2006

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Uselli, Ambrogio

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/022326

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 29-34 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/022326

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 02083683	A1	24-10-2002	BR 0209017 A	11-01-2005
			CA 2443567 A1	24-10-2002
			CN 1531537 A	22-09-2004
			EP 1377581 A1	07-01-2004
			JP 2004526769 T	02-09-2004
			MX PA03009333 A	05-10-2005
WO 2004056780	A2	08-07-2004	AU 2003298363 A1	14-07-2004
			BR 0317518 A	16-11-2005
			CA 2508952 A1	08-07-2004
			HR 20050576 A2	31-10-2005
			JP 2006512347 T	13-04-2006
			MX PA05006767 A	08-09-2005
US 6426357	B1	30-07-2002	NONE	

フロントページの続き

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

(72)発明者 ファイリ, アメデオ

アメリカ合衆国, ニュージャージー州 08550, プリンストン ジャンクション, ランディング
グ レーン 14

(72)発明者 ヘッフアーナン, ガビン, ディー.

アメリカ合衆国, ニュージャージー州 08518, フローレンス, イースト 6 ストリート
616

(72)発明者 サンティリ, アーサー, エー.

アメリカ合衆国, ペンシルバニア州 19083, ヘーバータウン, スー エレン ドライブ 1
737

(72)発明者 クアグリアト, ドミニック, エー.

アメリカ合衆国, ニュージャージー州 08807, ブリッジウォーター, コリー レーン 9

(72)発明者 コグラン, リチャード, ディー.

アメリカ合衆国, ペンシルバニア州 19460, フィニックスビル, トロッターズ ドライブ
111

(72)発明者 アンドラエ, パトリック, エム.

アメリカ合衆国, ニュージャージー州 08831, ジェームズバーグ, パーリンビル ロード
110

(72)発明者 クローズ, スーザン, シー.

アメリカ合衆国, ニュージャージー州 08530, ランバートビル, ラリタン ポインテ 10

(72)発明者 シェン, エミリー, エス.

アメリカ合衆国, ペンシルバニア州 19382, ウェストタウン, サイダー ノール ウェイ
1432

(72)発明者 トライバルスキー, ユージン, ジェイ.

アメリカ合衆国, ペンシルバニア州 19006, ハンティントン バリー, マナー ロード 3
432

Fターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB04 CC11 EE02 FF02 GG04 HH04

4C086 AA01 AA02 AA03 CB11 MA01 MA04 NA14 ZA86 ZB21