

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5643332号
(P5643332)

(45) 発行日 平成26年12月17日 (2014.12.17)

(24) 登録日 平成26年11月7日 (2014.11.7)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/14 (2006.01)

C O 7 D 471/14 1 O 2

C O 7 D 487/04 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 5 3

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/551

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 15 (全 86 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-543150 (P2012-543150)
 (86) (22) 出願日 平成22年12月1日 (2010.12.1)
 (65) 公表番号 特表2013-512953 (P2013-512953A)
 (43) 公表日 平成25年4月18日 (2013.4.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/058482
 (87) 国際公開番号 W02011/071725
 (87) 国際公開日 平成23年6月16日 (2011.6.16)
 審査請求日 平成25年11月29日 (2013.11.29)
 (31) 優先権主張番号 61/267, 181
 (32) 優先日 平成21年12月7日 (2009.12.7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
 ハイム アム ライン ビンガー シュト
 ラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100092093
 弁理士 辻居 幸一
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

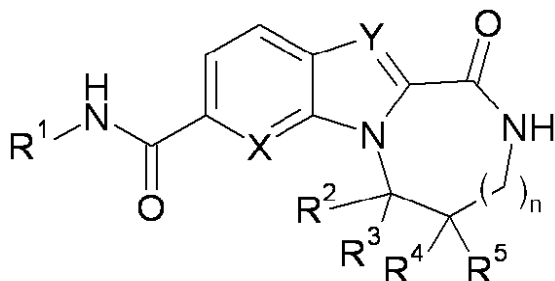
(54) 【発明の名称】 ピロロピリジンまたはベンゾイミダゾールコアを含有する複素環化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩

【化 1】



(I)

(式中、

X は、N または C であり、

Y は、C または N であり、

X = N であるとき、Y = C であり、X = C であるとき、Y = N であり、

R¹ は、アリールまたはヘテロアリールであり、上記の R¹ 基の各々は、R⁶ から選択され
る 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、R² および R³ は、各々独立に、H または C₁ - C₅ アルキルであり、あるいは

R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル環を形成し、

R^4 および R^5 は、各々独立に、Hまたは $C_1 - C_5$ アルキルであり、あるいは

R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル環を形成し、

各 R^6 は、独立に、 $C_1 - C_5$ アルキル、 $-C_1 - C_5$ アルキルアミノ、 $-C_1 - C_5$ アルキル
- NH - $C_1 - C_3$ アルキル、 $-C_1 - C_5$ アルキル - N ($C_1 - C_3$ アルキル)₂、 $-C_1 - C_5$ アルキル - アリール、 $-C_1 - C_5$ アルキル - ヘテロアリール、 $-C_1 - C_5$ アルキル - ヘ
テロシクリル、 $C_1 - C_5$ アルコキシル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH - C_1 - C_5$ アルキル、 $-C(O)N(C_1 - C_5$ アルキル)₂、 $-C(O)N$
H - $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $-C(O)OC_1 - C_5$ アルキル、ハロゲン、シアノ、ヘテ
ロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり、前記 R^6 の各アリールおよびヘテロ
アリールは、独立に、1 ~ 2 個の $C_1 - C_5$ アルキルで置換されていてもよく、
n は、0 または 1 である)。

【請求項 2】

X が、C であり、

Y が、N であり、

R^1 が、アリールまたはヘテロアリールであり、上記の R^1 基の各々は、 R^6 から選択され
る 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、

R^2 および R^3 が、各々独立に、Hまたは $C_1 - C_5$ アルキルであり、あるいは

R^2 および R^3 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル環を形成し、

R^4 および R^5 が、各々独立に、Hまたは $C_1 - C_5$ アルキルであり、あるいは

R^4 および R^5 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル環を形成し、

各 R^6 が、独立に、 $C_1 - C_5$ アルキル、 $-C_1 - C_5$ アルキルアミノ、 $-C_1 - C_5$ アルキル
- NH - $C_1 - C_3$ アルキル、 $-C_1 - C_5$ アルキル - N ($C_1 - C_3$ アルキル)₂、 $-C_1 - C_5$ アルキル - アリール、 $-C_1 - C_5$ アルキル - ヘテロアリール、 $-C_1 - C_5$ アルキル - ヘ
テロシクリル、 $C_1 - C_5$ アルコキシル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH - C_1 - C_5$ アルキル、 $-C(O)N(C_1 - C_5$ アルキル)₂、 $-C(O)N$
H - $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $-C(O)OC_1 - C_5$ アルキル、ハロゲン、シアノ、ヘテ
ロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり、前記 R^6 の各アリールおよびヘテロ
アリールは、独立に、1 ~ 2 個の $C_1 - C_5$ アルキルで置換されていてもよく、
n が、0 または 1 である、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3】

R^1 が、フェニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チ
アゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、
ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ピラゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イ
ンドリル、またはキノリニルであり、上記の R^1 基の各々は、 R^6 から選択される 1 ~ 3 個
の置換基で置換されていてもよく、

R^2 および R^3 が、各々独立に、Hまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり、あるいは

R^2 および R^3 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル環を形成し、

R^4 および R^5 が、各々独立に、Hまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり、あるいは

R^4 および R^5 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル環を形成し、

各 R^6 が、独立に、 $C_1 - C_5$ アルキル、 $-C_1 - C_5$ アルキルアミノ、 $-C_1 - C_5$ アルキル
- NH - $C_1 - C_3$ アルキル、 $-C_1 - C_5$ アルキル - N ($C_1 - C_3$ アルキル)₂、 $-C_1 - C_5$ アルキル - フェニル、 $C_1 - C_3$ アルコキシル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $-C(O)N$
H₂、 $-C(O)NH - C_1 - C_3$ アルキル、 $-C(O)N(C_1 - C_3$ アルキル)₂、 $-C(O)N$

O) NH - C₃ - C₆シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、フェニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ピラゾロピリジニル、イミダゾピリジニルまたはキノリニルであり、前記 R⁶の各ヘテロアリールは、独立に、1 ~ 2 個の C₁ - C₃アルキルで置換されていてもよい、請求項 1 または 2 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 4】

R¹が、フェニル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾロピリジニル、イミダゾピリジニルまたはキノリニルであり、上記の R¹基の各々が、R⁶から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、
R²および R³が、各々独立に、H または C₁ - C₃アルキルであり、
R⁴および R⁵が、各々独立に、H または C₁ - C₃アルキルであり、
各 R⁶が、独立に、C₁ - C₅アルキル、- C₁ - C₅アルキル - N (C₁ - C₂アルキル)₂、- CH₂ - フェニル、- C (O) NH₂、- C (O) NH - C₃ - C₆シクロアルキル、ハロゲン、フェニル、イミダゾリルまたはチアゾリルであり、前記 R⁶の各ヘテロアリールが、独立に、1 ~ 2 個の C₁ - C₃アルキルで置換されていてもよく、
n が、1 である、請求項 3 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

R¹が、R⁶から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されているベンゾイミダゾリルであり、
R²および R³が、各々独立に、H またはメチルであり、
R⁴および R⁵が、H であり、
R⁶が、C₁ - C₃アルキルである、請求項 4 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6】

X が、N であり、
Y が、C であり、
R¹が、アリールまたはヘテロアリールであり、各々は、R⁶から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、
R²および R³が、各々独立に、H または C₁ - C₅アルキルであり、あるいは
R²および R³が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、C₃ - C₈シクロアルキル環を形成し、
R⁴および R⁵が、各々独立に、H または C₁ - C₅アルキルであり、あるいは
R⁴および R⁵が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、C₃ - C₈シクロアルキル環を形成し、
各 R⁶が、独立に、C₁ - C₅アルキル、- C₁ - C₅アルキルアミノ、- C₁ - C₅アルキル - NH - C₁ - C₃アルキル、- C₁ - C₅アルキル - N (C₁ - C₃アルキル)₂、- C₁ - C₅アルキル - アリール、- C₁ - C₅アルキル - ヘテロアリール、- C₁ - C₅アルキル - ヘテロシクリル、C₁ - C₅アルコキシル、C₃ - C₈シクロアルキル、- C (O) NH₂、- C (O) NH - C₁ - C₅アルキル、- C (O) N (C₁ - C₅アルキル)₂、- C (O) NH - C₃ - C₈シクロアルキル、- C (O) OC₁ - C₅アルキル、ハロゲン、シアノ、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり、前記 R⁶の各アリールおよびヘテロアリールは、独立に、1 ~ 2 個の C₁ - C₅アルキルで置換されていてもよく、
n が、0 または 1 である、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 7】

R¹が、フェニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ピラゾロピリジニル、イミダゾピリジニルまたはキノリニルであり、上記の R¹基の各々は、R⁶から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、

R^2 および R^3 が、各々独立に、Hまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり、あるいは
 R^2 および R^3 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル環を形成し、

R^4 および R^5 が、各々独立に、Hまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり、あるいは
 R^4 および R^5 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル環を形成し、

各 R^6 が、独立に、 $C_1 - C_5$ アルキル、 $-C_1 - C_5$ アルキルアミノ、 $-C_1 - C_5$ アルキル
 $-NH - C_1 - C_3$ アルキル、 $-C_1 - C_5$ アルキル $-N(C_1 - C_3$ アルキル) $_2$ 、 $-C_1 - C_5$ アルキル
 $-C_5$ アルキル-フェニル、 $-C_1 - C_5$ アルキル-ヘテロアリール、 $-C_1 - C_5$ アルキル-テ
 トラヒドロピラニル、 $-C_1 - C_5$ アルキル-テトラヒドロフラニル、 $-C_1 - C_5$ アルキル
 $-C_1 - C_5$ アルキル-モルホリニル、 $C_1 - C_5$ アルコキシル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $-C(O)NH_2$ 、
 $-C(O)NH - C_1 - C_5$ アルキル、 $-C(O)N(C_1 - C_5$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)$
 $NH - C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $-C(O)OC_1 - C_5$ アルキル、ハロゲン、シアノ、フェ
 ニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピロロジニル、
 モルホリニル、チオモルホリニル、フェニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イミダ
 ザゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、ピリミ
 ジニル、ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ピラゾロピリジニル、
 イミダゾピリジニルまたはキノリニルであり、前記 R^6 の各ヘテロアリール基は、独立に
 、1～2個の $C_1 - C_3$ アルキルで置換されていてもよい、請求項1または6に記載の化合
 物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項8】

R^1 が、フェニル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、ピリ
 ジニル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾロピリジニルまたはキノリニルであり、上記の R^1
 基の各々は、 R^6 から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく、
 R^2 および R^3 が、各々独立に、Hまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり、
 R^4 および R^5 が、各々独立に、Hまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり、
 各 R^6 が、独立に、 $C_1 - C_5$ アルキル、 $-C_1 - C_5$ アルキル $-N(C_1 - C_2$ アルキル) $_2$ 、
 $-C_1 - C_3$ アルキル-フェニル、 $-C_1 - C_3$ アルキル-ピリジニル、 $-C_1 - C_3$ アルキル
 $-C_1 - C_3$ アルキル-テトラヒドロフラニル、 $-C_1 - C_3$ アルキル-モルホリニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル
 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH - C_1 - C_3$ アルキル、 $-C(O)NH - C_3 - C_6$ シ
 クロアルキル、 $-C(O)OC_1 - C_3$ アルキル、ハロゲン、テトラヒドロピラニル、フェ
 ニル、イミダゾリルまたはチアゾリルであり、前記 R^6 の各ヘテロアリール基は、独立に
 、1～2個の $C_1 - C_3$ アルキルで置換されていてもよい、請求項7に記載の化合物、また
 は薬学的に許容されるその塩。

【請求項9】

R^1 が、フェニル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ベン
 ゾイミダゾリル、ピラゾロピリジニルまたはキノリニルであり、上記の R^1 基の各々は、
 R^6 から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく、
 R^2 および R^3 が、各々独立に、Hまたはメチルであり、
 R^4 および R^5 が、各々独立に、Hまたはメチルであり、
 各 R^6 が、独立に、 $C_1 - C_5$ アルキル、 $-C_1 - C_3$ アルキル-フェニル、 $-C_1 - C_3$ アル
 キル-ピリジニル、 $-C_1 - C_3$ アルキル-テトラヒドロフラニル、 $-C_1 - C_3$ アルキル-
 モルホリニル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH - C_3 - C_6$ シクロアルキル、ハロゲン
 またはテトラヒドロピラニルである、請求項8に記載の化合物、または薬学的に許容され
 るその塩。

【請求項10】

R^1 が、フェニル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラ
 ザロピリジニルまたはキノリニルであり、上記の R^1 基の各々は、 R^6 から選択される1～
 3個の置換基で置換されていてもよく、
 各 R^6 が、独立に、 $C_1 - C_5$ アルキル、 $-C_1 - C_3$ アルキル-フェニル、 $-C_1 - C_3$ アル

10

20

30

40

50

キル - ピリジニル、 - C₁ - C₃アルキル - テトラヒドロフラニル、 - C₁ - C₃アルキル - モルホリニル、 - C(O)NH₂、 - C(O)NH - C₃ - C₆シクロアルキルまたはテトラヒドロピラニルである、請求項9に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項11】

10 - メチル - 6 - オキソ - N - [1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

N - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - t r a n s - 8 , 9 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

10

(9 R) - N - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 9 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 10 - メチル - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

(9 S) - N - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 9 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

(9 R) - 9 - メチル - N - (5 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

20

(9 R) - 9 - メチル - 6 - オキソ - N - [1 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル] - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

(9 R) - 9 - メチル - 6 - オキソ - N - (キノリン - 3 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (2 - カルバモイルフェニル) - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

30

N - [2 - (シクロペンチルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

N - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

10 - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

40

N - (1 - t e r t - ブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

N - (1 - t e r t - ブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 10 - メチル - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

N - [5 - クロロ - 7 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール -

50

2 - イル] - 6 - オキソ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3', 2' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

N - (5 - ベンジル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - c i s - 8, 9 - ジメチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリド [3', 2' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

6 - オキソ - N - [1 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - イル] - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3', 2' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

6 - オキソ - N - (キノリン - 3 - イル) - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3', 2' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

10

10 - メチル - 6 - オキソ - N - [1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - イル] - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3', 2' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

(9 R) - N - (5 - ベンジル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 9 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリド [3', 2' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 6 - オキソ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3', 2' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

20

N - (1 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - [1, 4] ジアゼピノ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 8 - カルボキサミド ;

N - (3 - ベンジル - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 6 - オキソ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3', 2' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 2】

N - (5 - ベンジル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 10 - メチル - 6 - オキソ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3', 2' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

30

10 - メチル - 6 - オキソ - N - [1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - イル] - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3', 2' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

10 - メチル - 6 - オキソ - N - [1 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - イル] - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3', 2' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

N - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - c i s - 8, 9 - ジメチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリド [3', 2' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

40

N - (3 - ベンジル - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 10 - メチル - 6 - オキソ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3', 2' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

10 - メチル - N - (5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 6 - オキソ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3', 2' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

c i s - 8, 9 - ジメチル - N - (5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリド [3', 2' : 4, 5] ピロロ [1, 2

50

- a] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;
 N - (5 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10
 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4]
 ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;
 N - (3 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H -
 ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボ
 キキサミド ;
 5 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - N - [1 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾイミ
 ダゾール - 2 - イル] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] ジアゼピノ [10
 1 , 2 - a] ベンゾイミダゾール - 8 - カルボキサミド ;
 6 - オキソ - N - [1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3
 3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル] - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3
 3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド
 ;
 6 - オキソ - N - [1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) - 1 H - ピラゾロ [3
 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル] - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3
 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;
 N - (1 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - c i s - 8 , 9 - ジメチル
 - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1
 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;
 1 - オキソ - N - [1 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル
] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] ジアゼピノ [1 , 2 - a] ベンゾ
 イミダゾール - 8 - カルボキサミド ;
 N - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 9 , 9 - ジメチル - 6 - オキソ -
 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2
 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;
 9 - メチル - 6 - オキソ - N - (ピリジン - 3 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ
 ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;
 N - (1 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 10 - メチル - 6 - オキシ
 - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 ,
 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;
 9 , 9 - ジメチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - オキソ - 7
 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 -
 a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 13】

1 種もしくは複数の請求項 1 から 12 のいずれかに記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物。

【請求項 14】

1 種もしくは複数の請求項 1 から 12 のいずれかに記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む、R S K 2 によってレギュレートされる障害を治療するための医薬組成物。

【請求項 15】

R S K 2 によってレギュレートされる障害が、心血管疾患、炎症性疾患、アレルギー性疾患、肺疾患、線維性疾患、腎疾患および癌からなる群から選択される、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、R S K を阻害する新規な化合物、このような化合物の作製方法、および医薬

10

20

30

40

50

品としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

p90リボソームs6キナーゼ(RSK)は、ヒトキノームにおけるAGCサブファミリーの構成成分であるセリン/トレオニンキナーゼの群である。4つのRSKアイソフォームの各々は別々の遺伝子の産物であり、75%~80%の配列同一性によって特徴付けられる。RSKアイソフォームはヒトの組織において広範に分布している一方、それらの可変の組織発現パターンは、これらが別個の生理学的/病理学的役割を有し得ることを示す。RSKアイソフォームは、Ras-ERK経路を刺激する増殖因子、サイトカイン、ペプチドホルモンおよび神経伝達物質によって活性化する。

10

RSKは、細胞基質のそのリン酸化によって多数の生物学的過程をレギュレートする。RSKの1つの重要な心血管の標的は、 Na^+/H^+ 交換輸送体アイソフォーム1(NHE1)である。S703におけるRSKが媒介するNHE1のリン酸化は、Ang II刺激、酸化ストレス、および心筋損傷に続くNHE1活性の増加に関与する。NHE1は、虚血再灌流(I/R)傷害およびうっ血性心不全の両方におけるその役割のために非常に有効な標的である。NHE1活性の増加は、I/Rの後の心筋損傷の程度に相関し、一方予防的なやり方で投与されるNHE1阻害剤はI/Rの後に心機能を保つことができる。さらに、NHE1活性の増加は、ヒトの心不全の心臓から単離した筋細胞および肥大の動物モデルにおいて観察され、これは心血管の病態におけるこの交換輸送体の慢性活性化を示唆する。NHE1活性と心血管機能障害とを関連付ける確固とした前臨床データに関わらず、市場には現在承認されたNHE1阻害剤がない。頭痛、眼痛、および知覚異常などの有害事象が臨床試験において報告されたが、これらの事象は細胞内pHを維持するその生理機能を損なう直接的で完全なNHE1阻害によるものと仮定される。この安全性の懸念に基づいて、基礎NHE1活性を阻害しないが、心血管ストレスの間の活性をレギュレートする代替りのアプローチはさらなる安全域を提供し得る。

20

【0003】

心筋細胞において、RSKは、NHE1のC末端調節領域をリン酸化し、かつI/R、酸化ストレス、ならびにAng IIおよびフェニレフリンによる受容体活性化に反応するNHE1活性化に必要である主なキナーゼとして認識されてきた。Maekawaらによる最近の研究(Naoya Maekawa, Jun-ichi Abe, Tetsuro Shishido, Seigo Itoh, Bo Ding, Virendra K. Sharma, Shey-Shing Sheu, Burns C. Blaxall およびBradford C. Berk, Circulation, 113:2516~2523, 2006)は、RSKがI/Rに曝露された心臓組織において急激に活性化したことを示した。さらに、ドミナントネガティブなRSKの心筋細胞特異的発現は、心筋細胞アポトーシスを防止し、かつ心筋梗塞後のリモデリングおよび左心室機能を改善した。重要なことに、ドミナントネガティブなRSKタンパク質の過剰発現によるRSK活性の阻害は、基礎のホメオスタシスのNHE1機能に影響を与えることなく、アゴニスト活性化NHE1機能を減少させた。同様に、RSK阻害剤であるfmkは、基礎活性に影響を与えることなく、NHE1のリン酸化およびフェニレフリンが誘発する増強されたNHE1活性を阻害することが示されてきた(Friederike Cuello, Andrew K. Snabaitis, Michael S. Cohen, Jack Taunton およびMetin Avkiran, Mol Pharmacol 71:799~806, 2007)。これらの知見は、RSK活性を阻害することが、それによって基礎機能を効果的に保ち、かつ安全性ウィンドウを増加させながら、NHE1活性を異なってレギュレートできる代替りの治療方針であり得ることを示唆する。

30

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

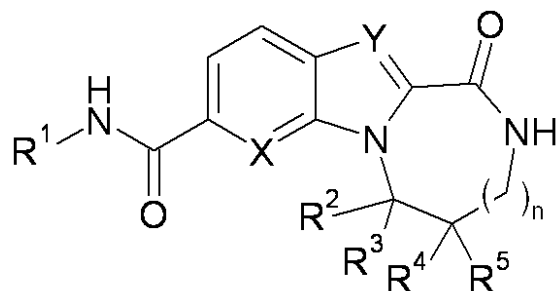
本発明は、RSK2活性を阻害し、したがってRSKの活性によって媒介される種々の

50

疾患および障害（アレルギー性、肺、線維性、炎症性および心血管の疾患ならびに癌を含む）を治療するのに有用な新規な化合物を提供する。本発明はまた、これらの化合物を含む医薬組成物、様々な疾患および障害の治療におけるこれらの化合物を使用する方法、これらの方法において有用なこれらの化合物および中間体を調製する方法に関する。

その最も広範な実施形態において、本発明は、式（I）の化合物、または薬学的に許容されるその塩に関し、

【化1】



(I)

式中、

Xは、NまたはCであり、

Yは、CまたはNであり、

X = Nであるとき、Y = Cであり、X = Cであるとき、Y = Nであり、

R¹は、アリールまたはヘテロアリールであり、上記のR¹基の各々は、R⁶から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく、

R²およびR³は、各々独立に、HまたはC₁ - C₅アルキルであり、あるいは

R²およびR³は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、C₃ - C₈シクロアルキル環を形成し、

R⁴およびR⁵は、各々独立に、HまたはC₁ - C₅アルキルであり、あるいは

R⁴およびR⁵は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、C₃ - C₈シクロアルキル環を形成し、

各R⁶は、独立に、C₁ - C₅アルキル、-C₁ - C₅アルキルアミノ、-C₁ - C₅アルキル-NH-C₁ - C₃アルキル、-C₁ - C₅アルキル-N(C₁ - C₃アルキル)₂、-C₁ - C₅アルキル-アリール、-C₁ - C₅アルキル-ヘテロアリール、-C₁ - C₅アルキル-ヘテロシクリル、C₁ - C₅アルコキシル、C₃ - C₈シクロアルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH-C₁ - C₅アルキル、-C(O)N(C₁ - C₅アルキル)₂、-C(O)NH-C₃ - C₈シクロアルキル、-C(O)OC₁ - C₅アルキル、ハロゲン、シアノ、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり、前記R⁶の各アリールおよびヘテロアリールは、独立に、C₁ - C₅アルキルの1～2つで置換されていてもよく、

nは、0または1である。

【0005】

Xが、Cであり、

Yが、Nであり、

R¹が、アリールまたはヘテロアリールであり、上記のR¹基の各々は、R⁶から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく、

R²およびR³が、各々独立に、HまたはC₁ - C₅アルキルであり、あるいは

R²およびR³が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、C₃ - C₈シクロアルキル環を形成し、

R⁴およびR⁵が、各々独立に、HまたはC₁ - C₅アルキルであり、あるいは

R⁴およびR⁵が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、C₃ - C₈シクロアルキル環を形成し、

各R⁶が、独立に、C₁ - C₅アルキル、-C₁ - C₅アルキルアミノ、-C₁ - C₅アルキル-NH-C₁ - C₃アルキル、-C₁ - C₅アルキル-N(C₁ - C₃アルキル)₂、-C₁ - C

10

20

30

40

50

₅アルキル - アリール、 $-C_1-C_5$ アルキル - ヘテロアリール、 $-C_1-C_5$ アルキル - ヘテロシクリル、 C_1-C_5 アルコキシル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-C_1-C_5$ アルキル、 $-C(O)N(C_1-C_5アルキル)_2$ 、 $-C(O)NH-C_3-C_8$ シクロアルキル、 $-C(O)OC_1-C_5$ アルキル、ハロゲン、シアノ、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり、前記 R^6 の各アリールおよびヘテロアリールは、独立に、 C_1-C_5 アルキルの 1 ~ 2 つで置換されているとしてもよく、 n が、0 または 1 である、直前に記載した最も広範な実施形態による化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【0006】

R^1 が、フェニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ピラゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、インドリル、またはキノリニルであり、上記の R^1 基の各々は、 R^6 から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されているとしてもよく、

R^2 および R^3 が、各々独立に、H または C_1-C_3 アルキルであり、あるいは

R^2 および R^3 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキル環を形成し、

R^4 および R^5 が、各々独立に、H または C_1-C_3 アルキルであり、あるいは

R^4 および R^5 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキル環を形成し、

各 R^6 が、独立に、 C_1-C_5 アルキル、 $-C_1-C_5$ アルキルアミノ、 $-C_1-C_5$ アルキル - $NH-C_1-C_3$ アルキル、 $-C_1-C_5$ アルキル - $N(C_1-C_3アルキル)_2$ 、 $-C_1-C_5$ アルキル - フェニル、 C_1-C_3 アルコキシル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-C_1-C_3$ アルキル、 $-C(O)N(C_1-C_5アルキル)_2$ 、 $-C(O)NH-C_3-C_6$ シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、フェニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ピラゾロピリジニル、イミダゾピリジニルまたはキノリニルであり、前記 R^6 の各ヘテロアリールは、独立に、 C_1-C_3 アルキルの 1 ~ 2 つで置換されているとしてもよい、直前に記載した実施形態による化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【0007】

R^1 が、フェニル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾロピリジニル、イミダゾピリジニルまたはキノリニルであり、上記の R^1 基の各々が、 R^6 から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されているとしてもよく、

R^2 および R^3 が、各々独立に、H または C_1-C_3 アルキルであり、

R^4 および R^5 が、各々独立に、H または C_1-C_3 アルキルであり、

各 R^6 が、独立に、 C_1-C_5 アルキル、 $-C_1-C_5$ アルキル - $N(C_1-C_2アルキル)_2$ 、 $-CH_2$ - フェニル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-C_3-C_6$ シクロアルキル、ハロゲン、フェニルイミダゾリルまたはチアゾリルであり、前記 R^6 の各ヘテロアリールは、独立に、 C_1-C_3 アルキルの 1 ~ 2 つで置換されているとしてもよく、

n が、1 である、直前に記載した実施形態による化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【0008】

R^1 が、 R^6 から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されているベンゾイミダゾリルであり、

R^2 および R^3 が、各々独立に、H またはメチルであり、

R^4 および R^5 が、H であり、

R^6 が、 C_1-C_3 アルキルである、直前に記載した実施形態による化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【0009】

10

20

30

40

50

X が、N であり、
 Y が、C であり、
 R¹ が、アリールまたはヘテロアリールであり、各々は、R⁶ から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、
 R² および R³ が、各々独立に、H または C₁ - C₅ アルキルであり、あるいは
 R² および R³ が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、C₃ - C₈ シクロアルキル環を形成し、
 R⁴ および R⁵ が、各々独立に、H または C₁ - C₅ アルキルであり、あるいは
 R⁴ および R⁵ が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、C₃ - C₈ シクロアルキル環を形成し、
 各 R⁶ が、独立に、C₁ - C₅ アルキル、- C₁ - C₅ アルキルアミノ、- C₁ - C₅ アルキル - NH - C₁ - C₃ アルキル、- C₁ - C₅ アルキル - N (C₁ - C₃ アルキル)₂、- C₁ - C₅ アルキル - アリール、- C₁ - C₅ アルキル - ヘテロアリール、- C₁ - C₅ アルキル - ヘテロシクリル、C₁ - C₅ アルコキシル、C₃ - C₈ シクロアルキル、- C (O) NH₂、- C (O) NH - C₁ - C₅ アルキル、- C (O) N (C₁ - C₅ アルキル)₂、- C (O) NH - C₃ - C₈ シクロアルキル、- C (O) OC₁ - C₅ アルキル、ハロゲン、シアノ、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり、前記 R⁶ の各アリールおよびヘテロアリールは、独立に、C₁ - C₅ アルキルの 1 ~ 2 つで置換されていてもよく、
 n が、0 または 1 である、最も広範な実施形態による化合物、または薬学的に許容されるその塩。

10

20

【0010】

R¹ が、フェニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ピラゾロピリジニル、イミダゾピリジニルまたはキノリニルであり、上記の R¹ 基の各々は、R⁶ から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、
 R² および R³ が、各々独立に、H または C₁ - C₃ アルキルであり、あるいは
 R² および R³ が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、C₃ - C₆ シクロアルキル環を形成し、
 R⁴ および R⁵ が、各々独立に、H または C₁ - C₃ アルキルであり、あるいは
 R⁴ および R⁵ が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、C₃ - C₆ シクロアルキル環を形成し、
 各 R⁶ が、独立に、C₁ - C₅ アルキル、- C₁ - C₅ アルキルアミノ、- C₁ - C₅ アルキル - NH - C₁ - C₃ アルキル、- C₁ - C₅ アルキル - N (C₁ - C₃ アルキル)₂、- C₁ - C₅ アルキル - フェニル、- C₁ - C₅ アルキル - ヘテロアリール、- C₁ - C₅ アルキル - テトラヒドロピラニル、- C₁ - C₅ アルキル - テトラヒドロフラニル、- C₁ - C₅ アルキル - モルホリニル、C₁ - C₅ アルコキシル、C₃ - C₈ シクロアルキル、- C (O) NH₂、- C (O) NH - C₁ - C₅ アルキル、- C (O) N (C₁ - C₅ アルキル)₂、- C (O) NH - C₃ - C₈ シクロアルキル、- C (O) OC₁ - C₅ アルキル、ハロゲン、シアノ、フェニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピロロジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、フェニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ピラゾロピリジニル、イミダゾピリジニルまたはキノリニル；
 であり、
 前記 R⁶ の各ヘテロアリール基は、独立に、C₁ - C₃ アルキルの 1 ~ 2 つで置換されていてもよい、直前に記載した実施形態による化合物、または薬学的に許容されるその塩。

30

40

【0011】

R¹ が、フェニル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾロピリジニルまたはキノリニルであり、上記の R¹

50

基の各々は、 R^6 から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく、
 R^2 および R^3 が、各々独立に、Hまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり、
 R^4 および R^5 が、各々独立に、Hまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり、
 各 R^6 が、独立に、 $C_1 - C_5$ アルキル、 $-C_1 - C_5$ アルキル- $N(C_1 - C_2$ アルキル) $_2$ 、
 $-C_1 - C_3$ アルキル-フェニル、 $-C_1 - C_3$ アルキル-ピリジニル、 $-C_1 - C_3$ アルキル
 $-$ テトラヒドロフラニル、 $-C_1 - C_3$ アルキル-モルホリニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル
 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH - C_1 - C_3$ アルキル、 $-C(O)NH - C_3 - C_6$ シ
 クロアルキル、 $-C(O)OC_1 - C_3$ アルキル、ハロゲン、テトラヒドロピラニル、フェ
 ニル、イミダゾリルまたはチアゾリルであり、前記 R^6 の各ヘテロアリアル基は、独立に
 $C_1 - C_3$ アルキルの1～2つで置換されていてもよい、直前に記載した実施形態による
 化合物、または薬学的に許容されるその塩。

10

R^1 が、フェニル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ベン
 ゾイミダゾリル、ピラゾロピリジニルまたはキノリニルであり、上記の R^1 基の各々は、
 R^6 から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく、
 R^2 および R^3 が、各々独立に、Hまたはメチルであり、
 R^4 および R^5 が、各々独立に、Hまたはメチルであり、
 各 R^6 が、独立に、 $C_1 - C_5$ アルキル、 $-C_1 - C_3$ アルキル-フェニル、 $-C_1 - C_3$ アル
 キル-ピリジニル、 $-C_1 - C_3$ アルキル-テトラヒドロフラニル、 $-C_1 - C_3$ アルキル-
 モルホリニル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH - C_3 - C_6$ シクロアルキル、ハロゲン
 またはテトラヒドロピラニルである、直前に記載した実施形態による化合物、または薬学
 的に許容されるその塩。

20

R^1 が、フェニル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラ
 ゾロピリジニルまたはキノリニルであり、上記の R^1 基の各々は、 R^6 から選択される1～
 3個の置換基で置換されていてもよく、
 各 R^6 が、独立に、 $C_1 - C_5$ アルキル、 $-C_1 - C_3$ アルキル-フェニル、 $-C_1 - C_3$ アル
 キル-ピリジニル、 $-C_1 - C_3$ アルキル-テトラヒドロフラニル、 $-C_1 - C_3$ アルキル-
 モルホリニル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH - C_3 - C_6$ シクロアルキルまたはテト
 ラヒドロピラニルである、直前に記載した実施形態による化合物、または薬学的に許容さ
 れるその塩。

【0012】

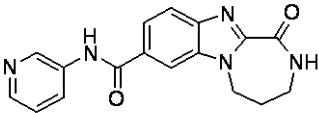
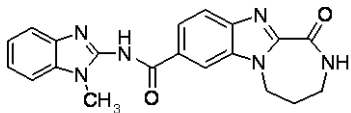
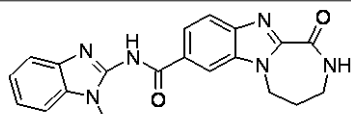
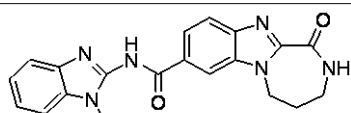
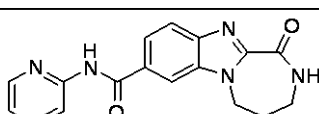
30

一実施形態において、本発明は、下記の表1における例1～105として同定されたも
 のから選択される化合物、および任意のこれらの組合せ、および薬学的に許容されるその
 塩に関する。

【0013】

【表 1】

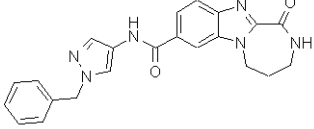
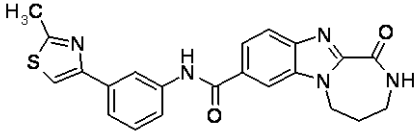
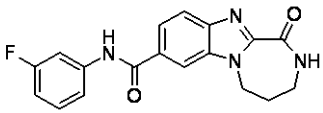
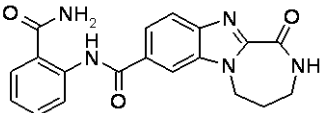
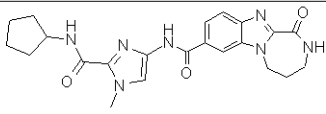
表 1

実施例	構造	名称
1		1-オキソ-N-(ピリジン-3-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-[1,4]ジアゼピノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-8-カルボキサミド
2		N-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-[1,4]ジアゼピノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-8-カルボキサミド
3		N-(1-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-[1,4]ジアゼピノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-8-カルボキサミド
4		1-オキソ-N-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-[1,4]ジアゼピノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-8-カルボキサミド
5		N-(4-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-[1,4]ジアゼピノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-8-カルボキサミド

10

20

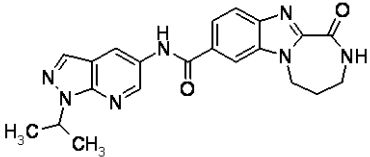
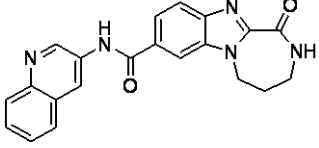
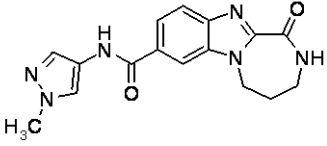
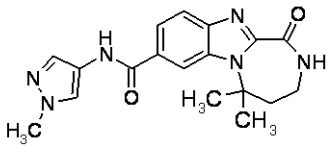
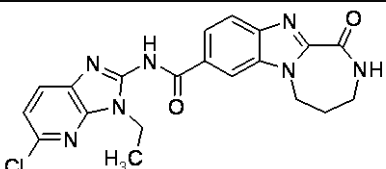
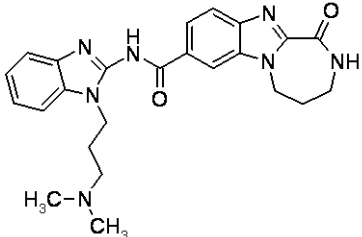
30

6		N-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-[1,4]ジアゼピノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-8-カルボキサミド
7		N-[3-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)フェニル]-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-[1,4]ジアゼピノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-8-カルボキサミド
8		N-(3-フルオロフェニル)-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-[1,4]ジアゼピノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-8-カルボキサミド
9		N-(2-カルバモイルフェニル)-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-[1,4]ジアゼピノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-8-カルボキサミド
10		N-[2-(シクロペンチルカルバモイル)-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル]-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-[1,4]ジアゼピノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-8-カルボキサミド

10

20

30

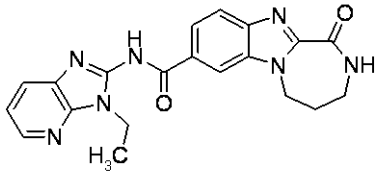
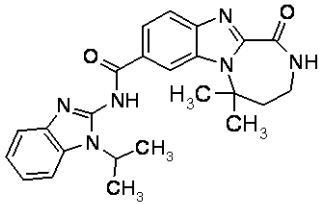
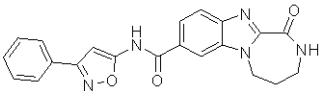
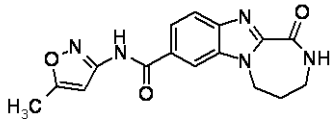
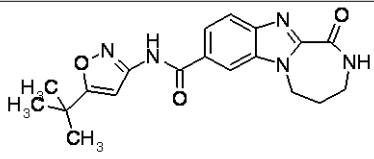
11		1-オキソ-N-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-[1,4]ジアゼピノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-8-カルボキサミド
12		1-オキソ-N-(キノリン-3-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-[1,4]ジアゼピノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-8-カルボキサミド
13		N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-[1,4]ジアゼピノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-8-カルボキサミド
14		5,5-ジメチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-[1,4]ジアゼピノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-8-カルボキサミド
15		N-(5-クロロ-3-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-[1,4]ジアゼピノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-8-カルボキサミド
16		N-[1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-[1,4]ジアゼピノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-8-カルボキサミド

10

20

30

40

17		N-(3-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-[1,4]ジアゼピノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-8-カルボキサミド
18		5,5-ジメチル-1-オキソ-N-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-[1,4]ジアゼピノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-8-カルボキサミド
19		1-オキソ-N-(3-フェニル-1,2-オキサゾール-5-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-[1,4]ジアゼピノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-8-カルボキサミド
20		N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-[1,4]ジアゼピノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-8-カルボキサミド
21		N-(5-tert-ブチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-[1,4]ジアゼピノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-8-カルボキサミド

10

20

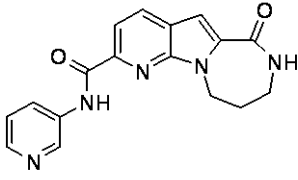
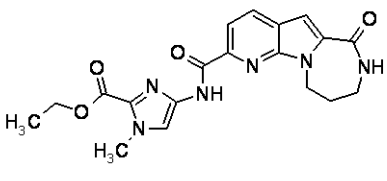
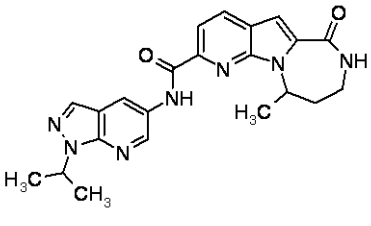
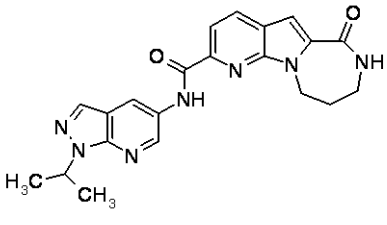
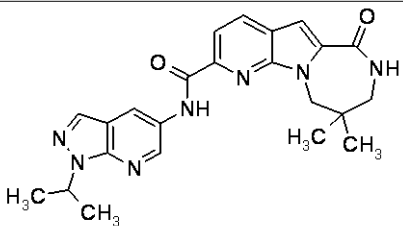
30

22		N-[3-(1H-イミダゾール-4-イル)フェニル]-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-[1,4]ジアゼピノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-8-カルボキサミド
23		6-オキソ-N-(キノリン-3-イル)-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
24		N-[3-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)フェニル]-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
25		N-(3-フルオロフェニル)-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
26		N-(2-カルバモイルフェニル)-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド

10

20

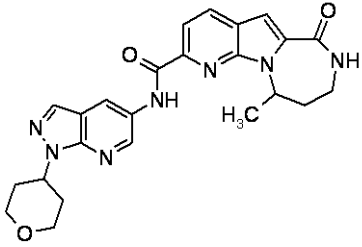
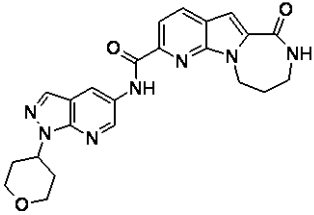
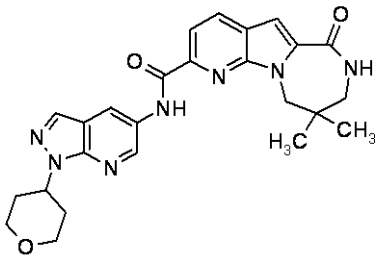
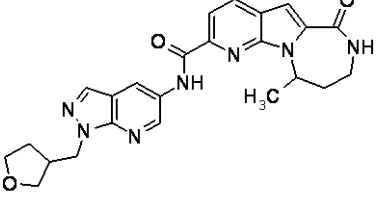
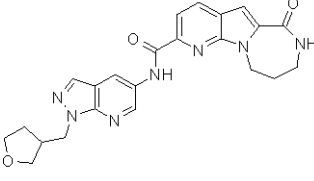
30

27		6-オキソ-N-(ピリジン-3-イル)-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
28		エチル1-メチル-4-{[(6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-イル)カルボニル]アミノ}-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート
29		10-メチル-6-オキソ-N-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
30		6-オキソ-N-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
31		9,9-ジメチル-6-オキソ-N-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド

10

20

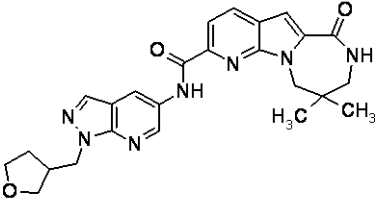
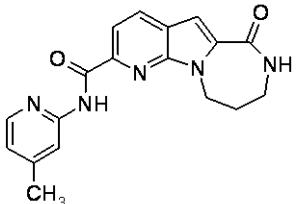
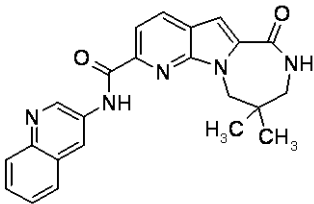
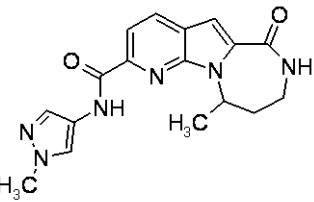
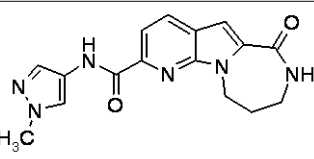
30

32		10-メチル-6-オキソ-N-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
33		6-オキソ-N-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
34		9,9-ジメチル-6-オキソ-N-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
35		10-メチル-6-オキソ-N-[1-(3-(2-テトラヒドロフラン-2-イル)プロパ-1-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
36		6-オキソ-N-[1-(3-(2-テトラヒドロフラン-2-イル)プロパ-1-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド

10

20

30

37		9,9-ジメチル-6-オキソ-N-[1-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
38		N-(4-メチルピリジン-2-イル)-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
39		9,9-ジメチル-6-オキソ-N-(キノリン-3-イル)-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
40		10-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
41		N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド

10

20

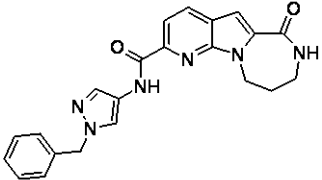
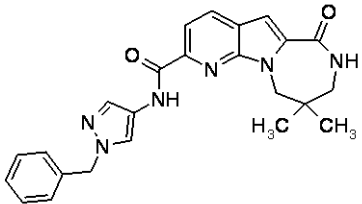
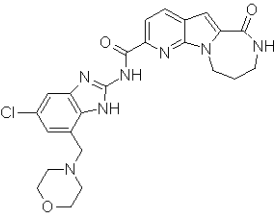
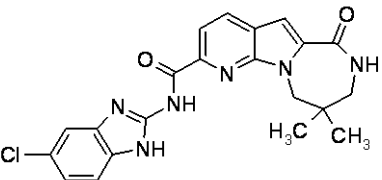
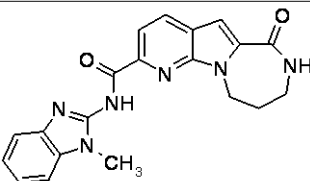
30

42		9,9-ジメチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-オキシ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
43		N-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-10-メチル-6-オキシ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
44		N-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-オキシ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
45		N-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-9,9-ジメチル-6-オキシ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
46		N-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-10-メチル-6-オキシ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド

10

20

30

47		N-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
48		N-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-9,9-ジメチル-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
49		N-[5-クロロ-7-(モルホリン-4-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
50		N-(5-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-9,9-ジメチル-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
51		N-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド

10

20

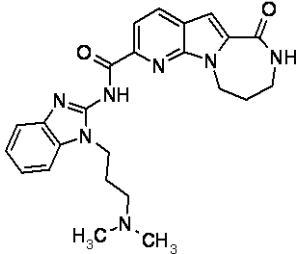
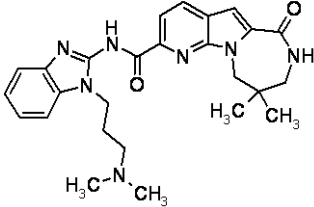
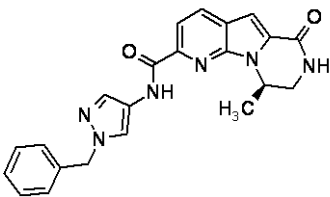
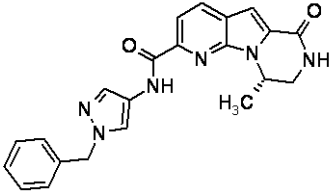
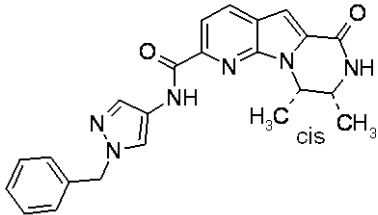
30

52		9,9-ジメチル-N-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
53		6-オキソ-N-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
54		9,9-ジメチル-6-オキソ-N-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
55		N-(1-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
56		N-(1-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-9,9-ジメチル-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド

10

20

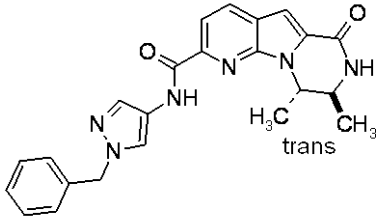
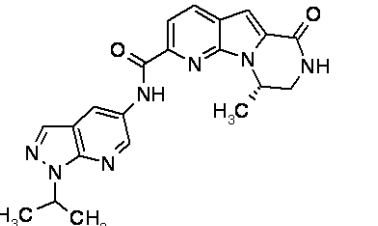
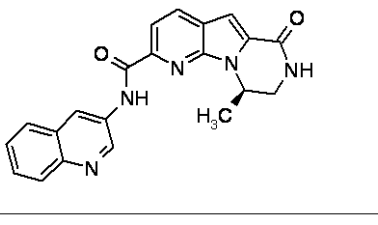
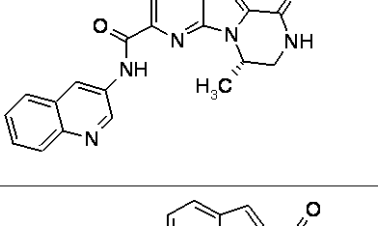
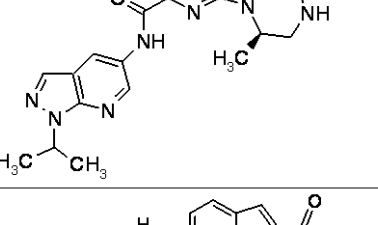
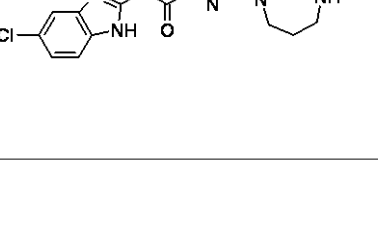
30

57		N-{1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
58		N-{1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-9,9-ジメチル-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
59		(9R)-N-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-9-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド
60		(9S)-N-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-9-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド
61		N-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-cis-8,9-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド

10

20

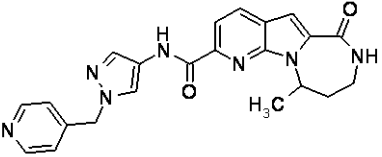
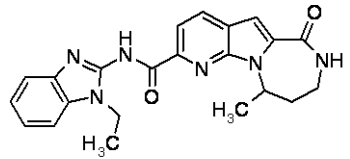
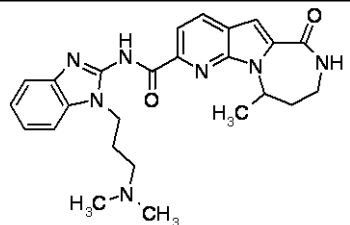
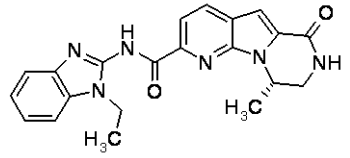
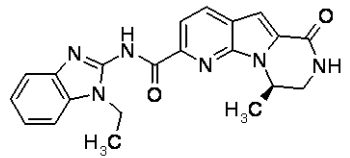
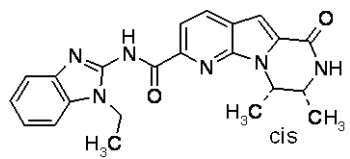
30

62		N-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-trans-8,9-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド
63		(9S)-9-メチル-6-オキソ-N-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド
64		(9R)-9-メチル-6-オキソ-N-(キノリン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド
65		(9S)-9-メチル-6-オキソ-N-(キノリン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド
66		(9R)-9-メチル-6-オキソ-N-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド
67		N-(5-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド

10

20

30

68		10-メチル-6-オキソ-N-[1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
69		N-(1-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-10-メチル-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
70		N-[1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-10-メチル-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
71		(9S)-N-(1-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-9-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド
72		(9R)-N-(1-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-9-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド
73		N-(1-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-cis-8,9-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド

10

20

30

74		N-(1-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-trans-8,9-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド
75		(9S)-N-{1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-9-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド
76		(9R)-N-{1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-9-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド
77		N-{1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-cis-8,9-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド
78		N-{1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-trans-8,9-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド
79		N-(5-tert-ブチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド

10

20

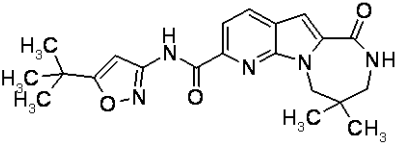
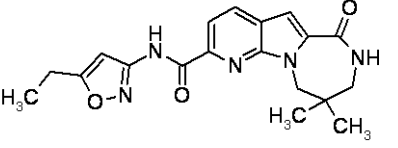
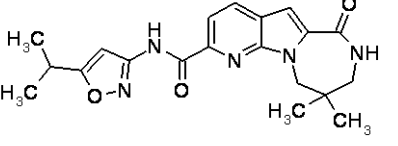
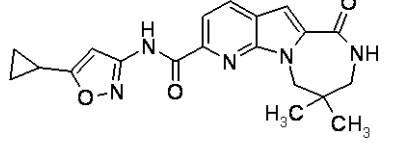
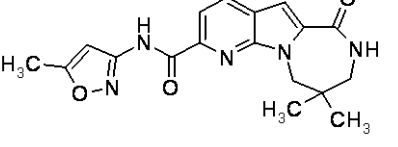
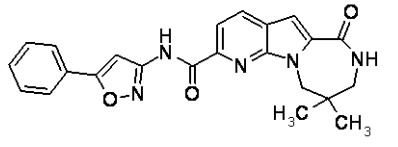
30

80		N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
81		6-オキソ-N-(3-フェニル-1,2-オキサゾール-5-イル)-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
82		10-メチル-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
83		(9S)-9-メチル-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド
84		(9R)-9-メチル-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド
85		Cis-8,9-ジメチル-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド
86		Trans-8,9-ジメチル-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド

10

20

30

87		N-(5-tert-ブチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-9,9-ジメチル-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
88		N-(5-エチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-9,9-ジメチル-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
89		9,9-ジメチル-6-オキソ-N-[5-(プロパン-2-イル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
90		N-(5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-イル)-9,9-ジメチル-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
91		9,9-ジメチル-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
92		9,9-ジメチル-6-オキソ-N-(5-フェニル-1,2-オキサゾール-3-イル)-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド

10

20

30

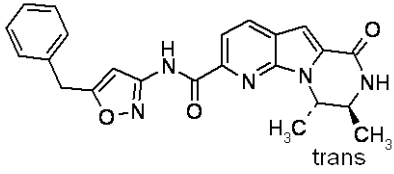
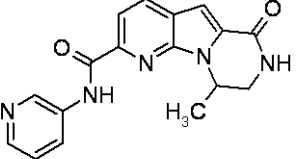
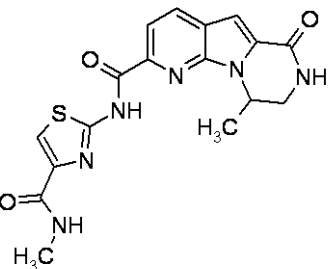
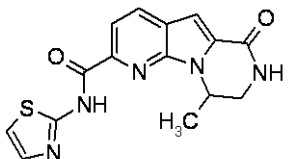
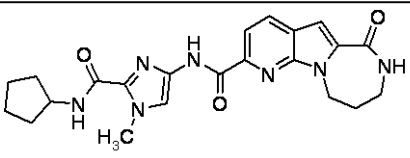
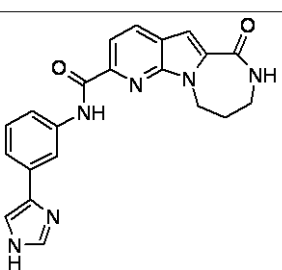
40

93		N-(5-ベンジル-1,2-オキサゾール-3-イル)-9,9-ジメチル-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
94		N-(5-ベンジル-1,2-オキサゾール-3-イル)-10-メチル-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
95		N-(3-ベンジル-1,2-オキサゾール-5-イル)-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
96		N-(3-ベンジル-1,2-オキサゾール-5-イル)-10-メチル-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
97		(9S)-N-(5-ベンジル-1,2-オキサゾール-3-イル)-9-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド
98		(9R)-N-(5-ベンジル-1,2-オキサゾール-3-イル)-9-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド
99		N-(5-ベンジル-1,2-オキサゾール-3-イル)-cis-8,9-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド

10

20

30

100		N-(5-ベンジル-1,2-オキサゾール-3-イル)-trans-8,9-ジメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド
101		9-メチル-6-オキソ-N-(ピリジン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド
102		9-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド
103		9-メチル-6-オキソ-N-(1,3-チアゾール-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド
104		N-[2-(シクロペンチルカルバモイル)-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル]-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド
105		N-[3-(1H-イミダゾール-4-イル)フェニル]-6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド

【 0 0 1 4 】

本出願において上記で開示されている全ての化合物について、命名法が構造と矛盾する場合、化合物は構造によって定義されると理解すべきである。

【 0 0 1 5 】

一実施形態において、本発明は、

10-メチル-6-オキソ-N-[1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキサミド；

N-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-trans-8,9-ジメチル-

10

20

30

40

50

6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

(9 R) - N - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 9 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 10 - メチル - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

(9 S) - N - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 9 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

(9 R) - 9 - メチル - N - (5 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

(9 R) - 9 - メチル - 6 - オキソ - N - [1 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル] - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

(9 R) - 9 - メチル - 6 - オキソ - N - (キノリン - 3 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (2 - カルバモイルフェニル) - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

N - [2 - (シクロペンチルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

N - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

10 - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

N - (1 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

N - (1 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 10 - メチル - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

N - [5 - クロロ - 7 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

N - (5 - ベンジル - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル) - cis - 8 , 9 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

6 - オキソ - N - [1 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル] - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

6 - オキソ - N - (キノリン - 3 - イル) - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

10 - メチル - 6 - オキソ - N - [1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル] - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

(9 R) - N - (5 - ベンジル - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 9 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

N - (1 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] ジアゼピノ [1 , 2 - a] ベンゾイミダゾール - 8 - カルボキサミド ;

N - (3 - ベンジル - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

からなる群から選択される化合物、および薬学的に許容されるその塩に関する。

【 0 0 1 6 】

別の実施形態において、本発明は、

N - (5 - ベンジル - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 10 - メチル - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

10 - メチル - 6 - オキソ - N - [1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル] - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

10 - メチル - 6 - オキソ - N - [1 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル] - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

N - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - c i s - 8 , 9 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (3 - ベンジル - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 10 - メチル - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

10 - メチル - N - (5 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

C i s - 8 , 9 - ジメチル - N - (5 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (5 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

N - (3 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

5, 5 - ジメチル - 1 - オキソ - N - [1 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - [1, 4] ジアゼピノ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 8 - カルボキサミド ;

6 - オキソ - N - [1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - イル] - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3', 2' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

6 - オキソ - N - [1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - イル] - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3', 2' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;
N - (1 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - c i s - 8, 9 - ジメチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリド [3', 2' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

1 - オキソ - N - [1 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - [1, 4] ジアゼピノ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 8 - カルボキサミド ;

N - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 9, 9 - ジメチル - 6 - オキソ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3', 2' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

9 - メチル - 6 - オキソ - N - (ピリジン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリド [3', 2' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (1 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 10 - メチル - 6 - オキソ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3', 2' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

9, 9 - ジメチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - オキソ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3', 2' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド ;

からなる群から選択される化合物、および薬学的に許容されるその塩に関する。

【 0 0 1 7 】

本発明はまた、通常の賦形剤および/または担体と任意選択で合わせた、活性物質として1種もしくは複数の本発明の化合物、または薬学的に許容されるその誘導体を含有する医薬調製物に関する。

本発明の化合物にはまた、それらの同位体標識された形態が含まれる。本発明の組合せの活性剤の同位体標識された形態は前記活性剤と同一であるが、前記活性剤の1個または複数の原子が、天然で通常見出される原子の原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する前記原子(複数可)によって置き換えられているという事実がある。商業的に容易に入手可能であり、かつ確立した手順によって本発明の組合せの活性剤に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えば各々、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、および ^{36}Cl が含まれる。上記の同位体および/または他の原子の他の同位体の1つまたは複数を含む本発明の組合せの活性剤、そのプロドラッグ、または薬学的に許容される塩は、本発明の範囲内であることが意図される。

【 0 0 1 8 】

本発明には、ラセミ化合物およびラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物、および個々のジアステレオマーとして生じ得る、1個または複数の不斉炭素原子を含有する上記の任意の化合物の使用が含まれる。異性体は、エナンチオマーおよびジアステレオマーであると定義すべきである。これらの化合物の全てのこのような異性体形態は、本発明に明確に含まれる。各不斉炭素は、R配置またはS配置、または配置の組合せでよい。

本発明の化合物のいくつかは、複数の互変異性型で存在することができる。本発明には

、全てのこのような互変異性体を使用した方法が含まれる。

【0019】

全ての用語は、本明細書において使用する場合、特に明記しない限り、当技術分野において公知のようなそれらの通常の意味で理解すべきである。例えば、「 C_{1-6} アルコキシ」は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなどの、末端酸素を有する C_{1-6} アルキルである。全てのアルキル、アルケニル、およびアルキニル基は、構造的に可能であり、かつ他に特定しない限り、分岐状または枝分かれしていないと理解すべきである。他のより特定の定義は、下記の通りである。

「アルキル」という用語は、分岐状および枝分かれしていないアルキル基の両方を意味する。「アルク」または「アルキル」という接頭語を使用する任意の組合せの用語とは、「アルキル」の上記の定義による類似体を意味することを理解すべきである。例えば、「アルコキシ」、「アルキルチオ」などの用語は、酸素または硫黄原子を介して第2の基に連結しているアルキル基を意味する。「アルカノイル」とは、カルボニル基($C=O$)に連結しているアルキル基を意味する。

「炭素環」または「シクロアルキル」という用語は、非芳香族3～10員（しかし好ましくは、3～6員）の単環式炭素環基または非芳香族6～10員の縮合二環式、架橋二環式、またはスピロ環式炭素環基を意味する。 C_{3-10} 炭素環は、飽和または部分不飽和でよく、炭素環は、環の任意の原子によって結合することができ、これによって安定的な構造が生じる。3～10員の単環式炭素環の非限定的例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプタニル、シクロヘプテニル、およびシクロヘキサノンが含まれる。6～10員の縮合二環式炭素環基の非限定的例には、ビシクロ[3.3.0]オクタン、ビシクロ[4.3.0]ノナン、およびビシクロ[4.4.0]デカニル（デカヒドロナフタレニル）が含まれる。6～10員の架橋二環式炭素環基の非限定的例には、ビシクロ[2.2.2]ヘプタニル、ビシクロ[2.2.2]オクタニル、およびビシクロ[3.2.1]オクタニルが含まれる。6～10員のスピロ環式炭素環基の非限定的例には、これらに限定されないが、スピロ[3.3]ヘプタニル、スピロ[3.4]オクタニルおよびスピロ[4.4]ヘプタニルが含まれる。

「アリール」という用語は、6～10個の炭素環原子を含有する芳香族炭化水素環を意味する。 C_{6-10} アリールという用語には、単環式環および二環式環が含まれ、環の少なくとも1つは、芳香族である。 C_{6-10} アリールの非限定的例には、フェニル、インダニル、インデニル、ベンゾシクロブタニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ナフチル、ベンゾシクロヘプタニルおよびベンゾシクロヘプテニルが含まれる。

【0020】

「複素環」という用語は、安定的な非芳香族4～8員の単環式複素環基または安定的な非芳香族6～11員の縮合二環式、架橋二環式またはスピロ環式複素環基を意味する。5～11員の複素環は、炭素原子、ならびに窒素、酸素および硫黄から選択される1個または複数の、好ましくは1～4個のヘテロ原子からなる。複素環は、飽和または部分不飽和でよい。非芳香族4～8員の単環式複素環基の非限定的例には、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-1⁶-チオモルホリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびアゼピニルが含まれる。非芳香族6～11員の縮合二環式基の非限定的例には、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロベンゾフラニル、およびオクタヒドロベンゾチオフェニルが含まれる。非芳香族6～11員の架橋二環式基の非限定的例には、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、および3-アザビシクロ[3.2.1]オクタニルが含まれる。非芳香族6～11員のスピロ環式複素環基の非限定的例には、7-アザ-スピロ[3.3]ヘプタニル、7-スピロ[3.4]オクタニル、および7-アザ-スピロ[3.4]オクタニルが含まれる。

【0021】

10

20

30

40

50

「ヘテロアリール」という用語は、芳香族 5 ～ 6 員の単環式ヘテロアリールまたは芳香族 7 ～ 11 員のヘテロアリール二環式環を意味すると理解すべきであり、環の少なくとも 1 つは芳香族であり、ヘテロアリール環は、N、O および S などの 1 ～ 4 個のヘテロ原子を含有する。5 ～ 6 員の単環式ヘテロアリール環の非限定的例には、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、チエニル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、およびプリニルが含まれる。7 ～ 11 員のヘテロアリール二環式ヘテロアリール環の非限定的例には、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、ジヒドロ - 2 H - キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、インダゾリル、チエノ [2 , 3 - d] ピリミジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾジオキサリル、ベンゾオキサゾリルおよびベンゾチアゾリルが含まれる。

10

「ハロゲン」という用語は、本明細書において使用されるように、臭素、塩素、フッ素またはヨウ素を意味すると理解すべきである。「ハロゲン化」、「部分的または完全にハロゲン化」；部分的または完全にフッ素化；「1 個または複数のハロゲン原子で置換されている」という定義には、例えば、1 個または複数の炭素原子上のモノ、ジまたはトリハロ誘導体が含まれる。アルキルについて、非限定的例は、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CF_3$ などである。

【 0 0 2 2 】

本明細書に記載されている各アルキル、炭素環、複素環またはヘテロアリール、またはその類似体は、部分的または完全にハロゲン化されていてもよいことを理解すべきである。

20

【 0 0 2 3 】

本発明の化合物は、当業者が認識するように、「化学的に安定的」であることが意図されるもののみである。例えば、「ダングリング原子価」、または「カルボアニオン」を有する化合物は、本明細書において開示されている本発明の方法によって意図される化合物ではない。

本発明には、表 1 に示された化合物の薬学的に許容される誘導体が含まれる。「薬学的に許容される誘導体」とは、患者への投与によって、（直接的または間接的に）本発明に有用な化合物、またはその薬理学的活性代謝物もしくは薬理学的活性残基を提供することができる任意の薬学的に許容される塩もしくはエステル、または任意の他の化合物を意味する。薬理学的活性代謝物は、酵素的または化学的に代謝されることができる任意の本発明の化合物を意味すると理解すべきである。これには、例えば、本発明のヒドロキシル化または酸化誘導体化合物が含まれる。

30

薬学的に許容される塩には、薬学的に許容される無機酸および有機酸および塩基に由来するものが含まれる。適切な酸の例には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン - p - 硫酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン - 2 - 硫酸およびベンゼンスルホン酸が含まれる。シュウ酸などの他の酸は、それら自体が薬学的に許容されるものではないが、化合物およびそれらの薬学的に許容される酸付加塩を得ることにおいて中間体として有用な塩の調製において用いてもよい。適当な塩基に由来する塩には、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウムおよび $N - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})_4^+$ 塩が含まれる。

40

さらに、本発明の範囲内であるのは、本発明の化合物のプロドラッグの使用である。プロドラッグには、単純な化学転換によって修飾され、本発明の化合物を生成するそれらの化合物が含まれる。単純な化学転換には、加水分解、酸化および還元が含まれる。具体的には、プロドラッグが患者に投与されたとき、プロドラッグは、本明細書の上記で開示した化合物に転換され、それによって所望の薬理効果を与え得る。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 4 】

50

一般合成法

本発明はまた、式（Ⅰ）の化合物を作製する方法を提供する。全ての方法において他に特定しない限り、下記の式中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および n は、本明細書の上記に記載する本発明の式（Ⅰ）における R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および n の意味を有するべきである。

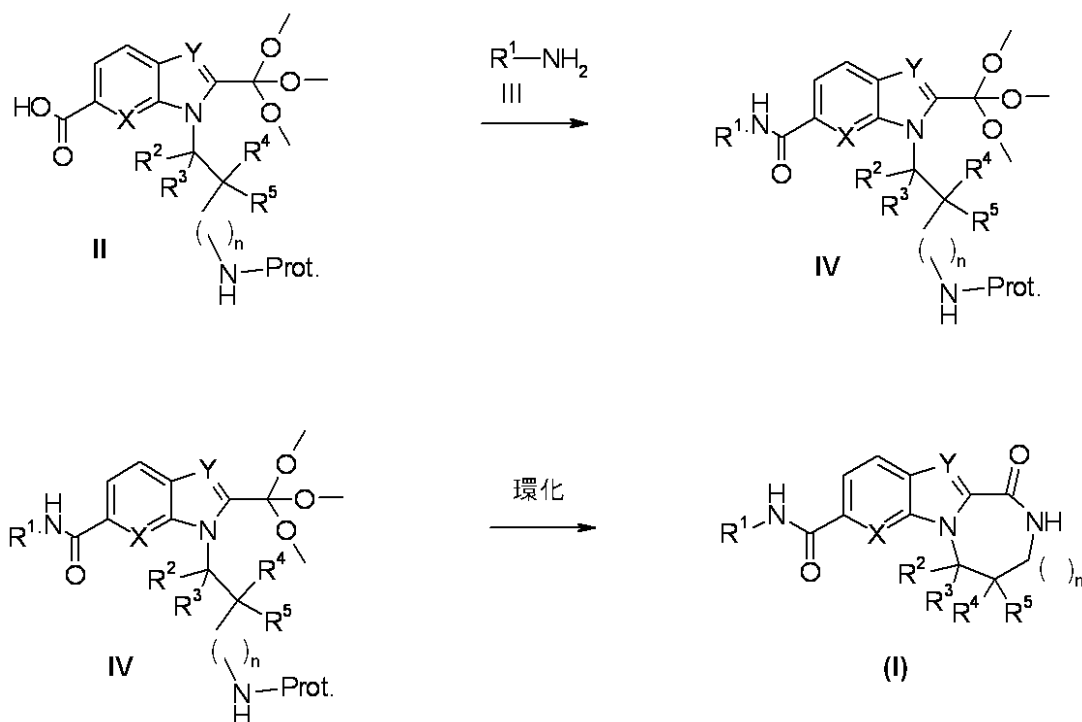
最適な反応条件および反応時間は、使用する特定の反応物によって変化し得る。他に特定しない限り、溶媒、温度、圧力、および他の反応条件は、当業者は容易に選択し得る。特定の手順を、合成例のセクションに提供する。典型的には、反応進行は、必要に応じて薄層クロマトグラフィー（TLC）によってモニターしてもよく、中間体および生成物は、シリカゲル上のクロマトグラフィーおよび/または再結晶によって精製し得る。

下記の例は例示であり、当業者は認識するように、特定の試薬または条件は、過度の実験なしに個々の化合物について必要に応じて修飾することができる。下記の方法において使用する出発物質および中間体は、市販であるか、または当業者によって市販の材料から容易に調製される。

【0025】

式（Ⅰ）の化合物は、スキーム1に示した方法によって合成し得る。

【化2】



【0026】

スキーム1

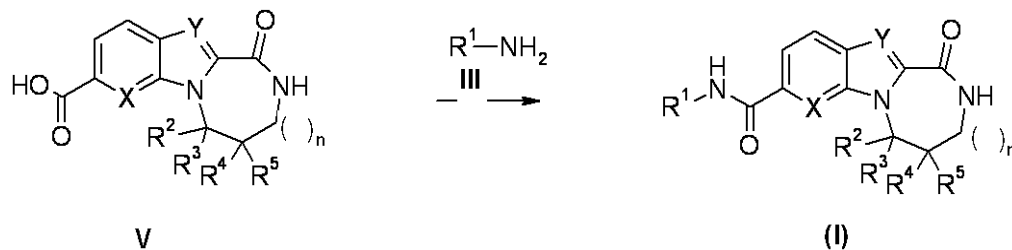
スキーム1に例示されているように、式IIの酸を、標準的カップリング条件下で式IIのアミンとカップリングさせ、式IVの化合物を得る。当技術分野において公知の標準的ペプチドカップリング反応（例えば、M. Bodanszky、1984、The Practice of Peptide Synthesis、Springer-Verlagを参照されたい）を、これらの合成において用いてもよい。適切なカップリング条件の一例は、適切な溶媒（EDC、HOBT、TBTU、PyBOPを有するDMFなど）および塩基（ジイソプロピルエチルアミンなど）中のカルボン酸の溶液、それに続く式IIの所望のアミンの処理であり、IVの化合物が得られる。代わりに、式IIの酸と試薬（塩化チオニルまたは塩化オキサリルなど）とを反応させることによって、酸塩化物が得られ、次いでこれを適切な塩基の存在下で適切な溶媒中で式IIのアミンと反応させ、式IVの化合物（Prot. = 保護基（BOCなど）である）を得る。標準的

応条件下での脱保護、それに続く式 I V の中間体の環化によって、式 (I) の化合物が得られる。

【 0 0 2 7 】

式 (I) の化合物はまた、スキーム 2 に示した方法によって合成し得る。

【 化 3 】



10

【 0 0 2 8 】

スキーム 2

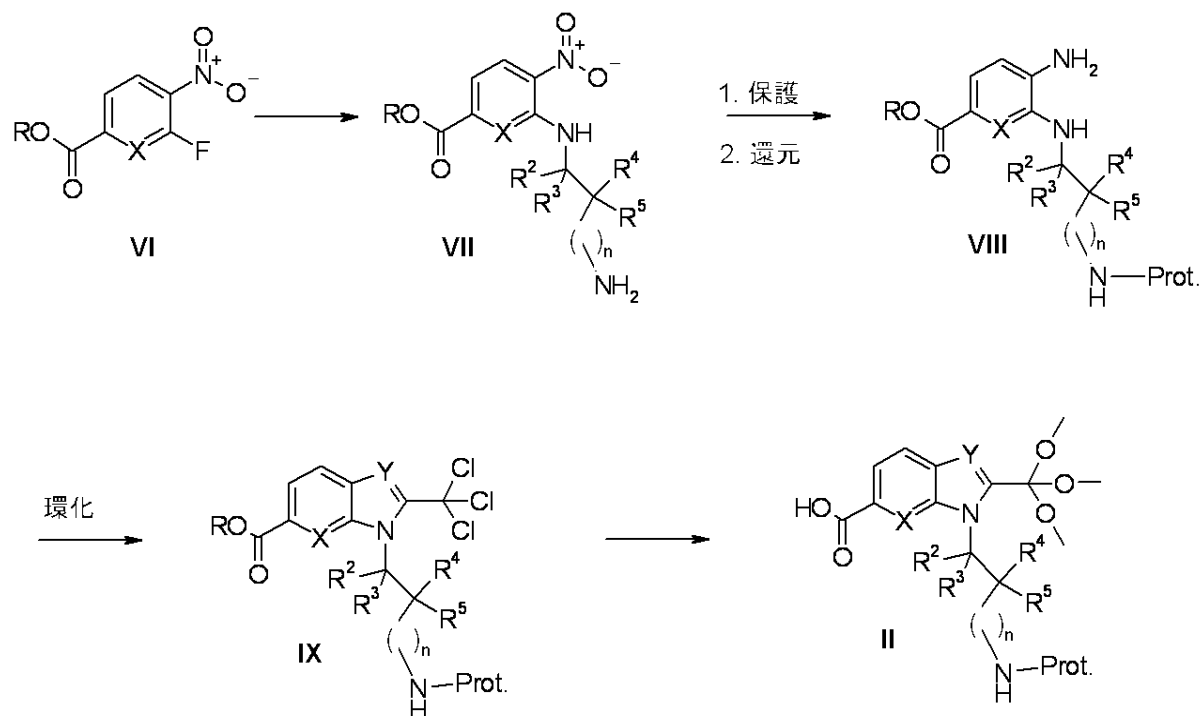
スキーム 2 に示されるように、式 V の酸を、スキーム 1 および実施例において記載したような標準的カップリング条件下で式 I I I のアミンとカップリングさせ、式 (I) の化合物を得る。

当技術分野において公知であり、下記の例に例示する方法による最初の式 (I) の生成物のさらなる修飾を使用して、本発明のさらなる化合物を調製し得る。

【 0 0 2 9 】

式 I I の中間体酸は、スキーム 3 に概要を述べた方法によって調製し得る。

【 化 4 】



30

40

【 0 0 3 0 】

スキーム 3

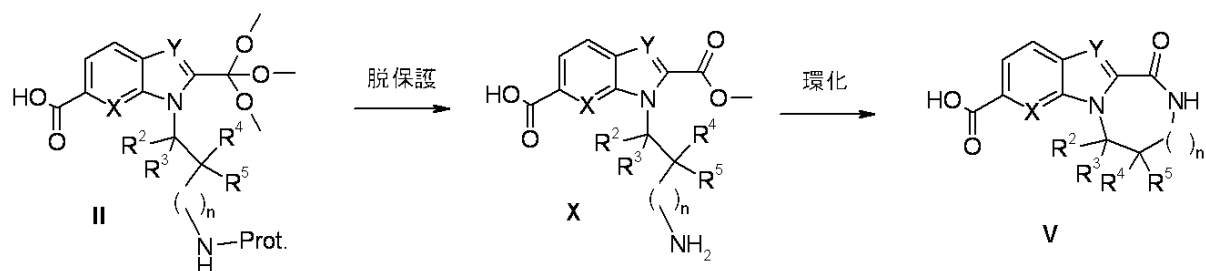
スキーム 3 に概要を述べたように、適切な溶媒中での式 V I のニトロ化合物とジアミノアルキル化合物との反応によって、相当する式 V I I の中間体を得られる。標準条件下での中間体 V I I のアミノ基の保護、それに続くニトロ基の還元によって、相当する式 V I I I のアミノ化合物を得られる。適切な溶媒中での試薬 (トリクロロアセトイミド酸メチルなど) を使用した式 V I I I の中間体の環化によって、式 I X の環化トリクロロ化合物を得られる。式 I X のトリクロロ化合物とナトリウムメトキシドとの反応によって、式 I I の酸が得られる。

50

【 0 0 3 1 】

式 V の中間体酸は、スキーム 4 に概要を述べた方法によって調製し得る。

【 化 5 】



10

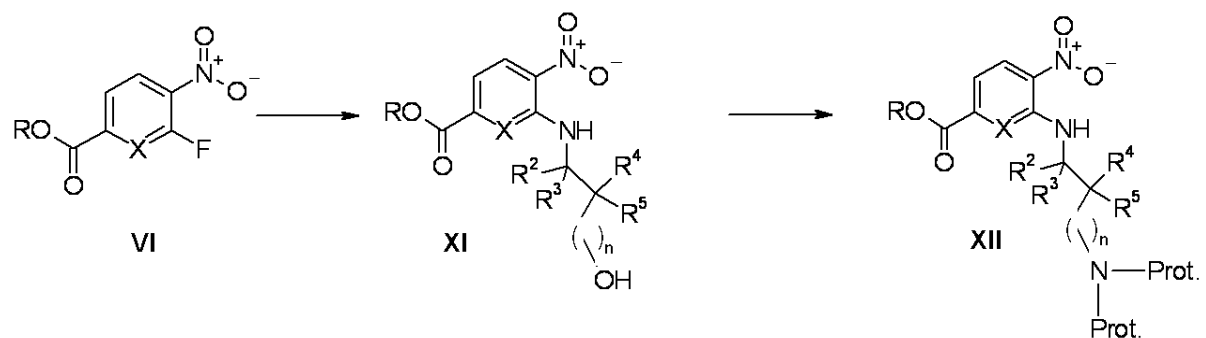
スキーム 4

スキーム 4 に示されるように、メタノール / 酸中の式 I I の酸の脱保護によって、式 X の中間体が得られる。適切な温度で適切な溶媒中での中間体 X の環化によって、式 V の酸が得られる。

【 0 0 3 2 】

式 V の中間体酸は、スキーム 5 に概要を述べた方法によって調製し得る。

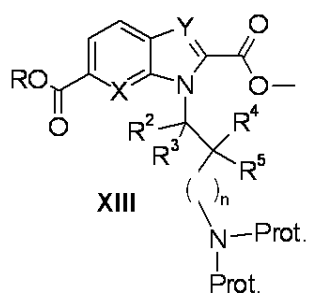
【 化 6 】



20

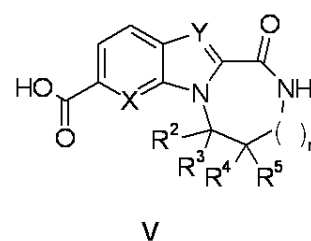
1. 還元

2. 環化



1. 環化

2. 脱保護



30

【 0 0 3 3 】

スキーム 5

適切な溶媒中での式 V I のニトロ化合物とアミノアルコールとの反応によって、相当する式 X I の中間体が得られる。適切な溶媒中での中間体 X I と試薬（ジ - t - ブチルイミノジカルボキシレート、トリフェニルホスフィンおよびジアルキルアジドジカルボキシレートなど）との反応によって、式 X I I の中間体化合物が得られる。標準条件下での中間体 X I I 中のニトロ基の還元、それに続く試薬（グリオキサール酸エチル（ethyl glyoxalate）など）を使用したこのように得られたアミンの環化によって、式 X I I I の環化化合物が得られる。化合物 X I I I 中のアミノ基の脱保護、それに続く環化によって、相当する環化生成物が得られる。この環化生成物の脱保護によって、式 V の酸が得られる。

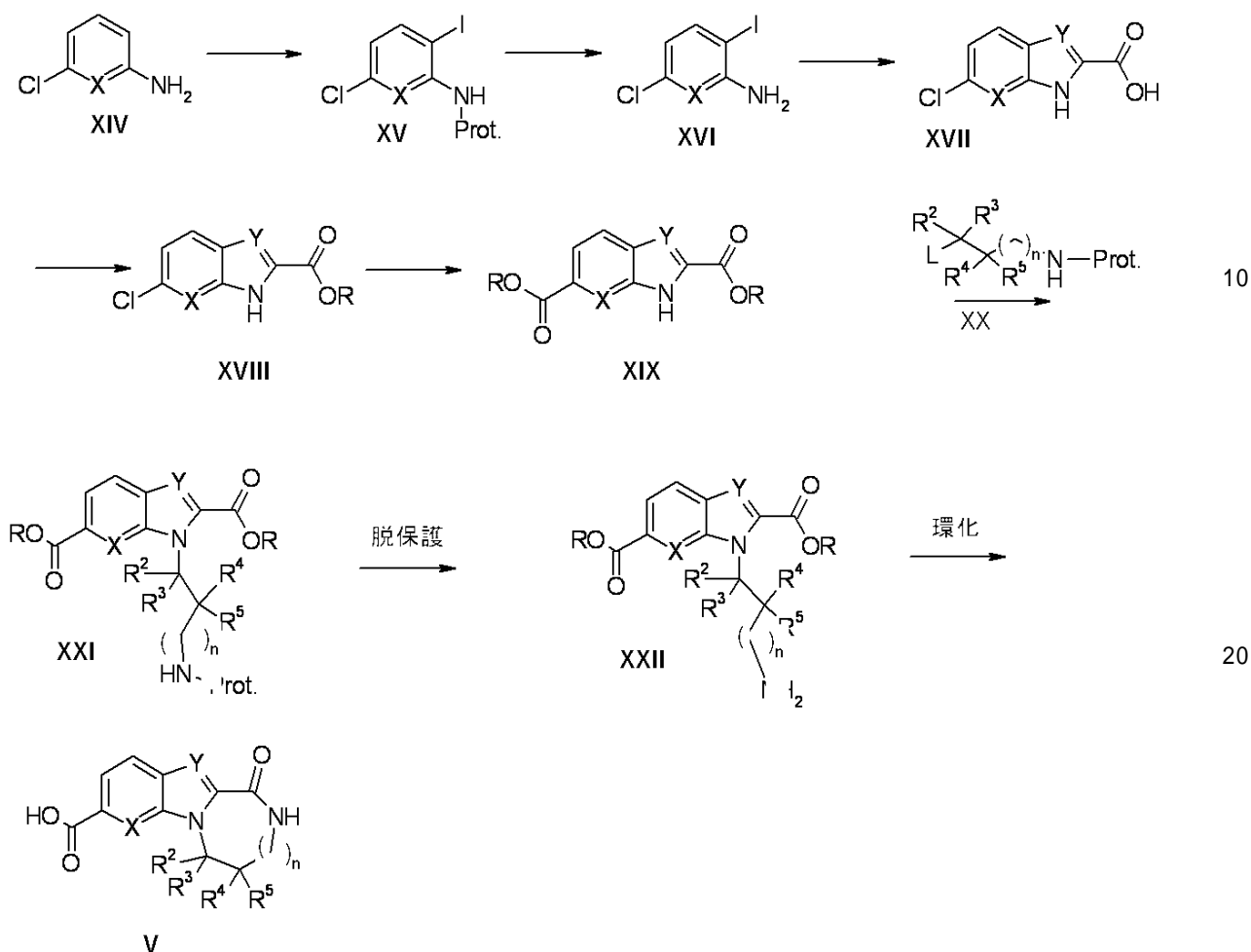
【 0 0 3 4 】

40

50

式 V の中間体酸は、スキーム 6 に概要を述べた方法によって調製し得る。

【化 7】



【0035】

スキーム 6

スキーム 6 に例示されているように、適切な（トリエチルアミンなど）の存在下での適切な溶媒中での式 XIV のアミノ化合物と試薬（塩化ピバロイルなど）との反応によって、相当するアミドが得られる。標準条件下でのこのアミド化合物のヨウ素化によって、式 XV のヨード化合物が得られる。酸性条件下での化合物 XV の脱保護によって、式 XVI の脱保護されたアミンが得られる。適切な塩基の存在下での適切な溶媒中での式 XVI のアミンとピルビン酸との反応によって、式 XVII の酸が得られる。化合物 XVII のエステル化によって、相当する式 XVIII のエステルが得られる。式 XVIII の化合物の Pd 触媒によるカルボニル化によって、式 XIX のジエステルが得られる。

適切な反応条件下での中間体 XIX と式 XX の化合物との反応によって、式 XXI の中間体得られる。L は、プロモなどの脱離基である。L がヒドロキシルであるとき、当業者には公知の標準的方法を使用して、これは脱離基に変換される。化合物 XXI の脱保護によって、式 XXII のアミノ化合物が得られる。化合物 XXII の環化、それに続くエステル基の加水分解によって、式 V の酸が得られる。

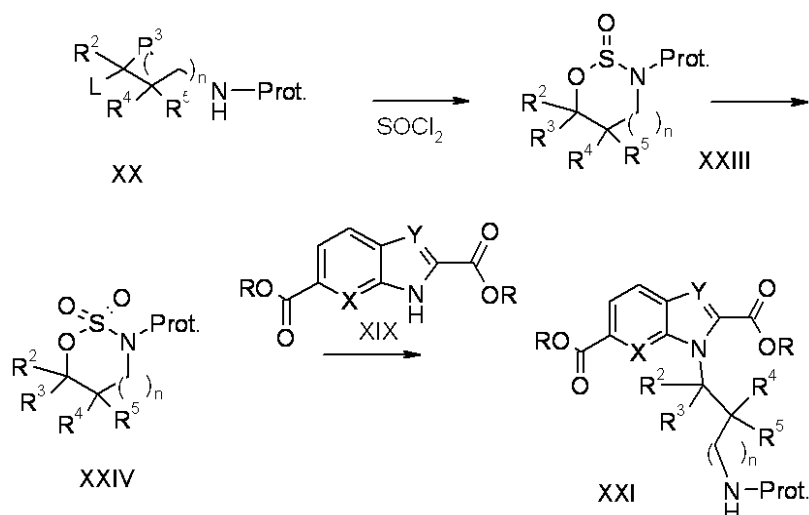
【0036】

式 V の中間体酸は、スキーム 7 に概要を述べた方法によって調製し得る。

30

40

【化 8】



10

【 0 0 3 7】

スキーム 7

スキーム 7 に例示されているように、適切な塩基の存在下での適切な溶媒中での式 X X の化合物 (L = OH である) と塩化チオニルとの反応によって、式 X X I I I のオキサチアジナン中間体得られる。化合物 X X I I I の酸化によって、式 X X I V の相当するジ
 オキシド得られる。適切な塩基の存在下での適切な溶媒中での化合物 X X I V と化合物
 X I X との反応によって、式 X X I の中間体得られる。化合物 X X I を、スキーム 6 に
 概要を述べた反応スキームによって式 V の所望の酸に変換する。

20

【 0 0 3 8】

化合物についての保持時間は、下記の表 2 に示した条件を使用して H P L C システムで
 得る。

【表 2】

表 2

方法	時間 (分)	水+ 0.1% HCO ₂ H	CH ₃ CN + 0.1% HCO ₂ H	流速 (mL/分)	カラム
T	0	95	5	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5um 4.6×30mmカー トリッジ
	1.7	5	95	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	95	5	2.5	
	2.3	95	5	2.5	
V	0	88	12	1.5	Agilent SB-C18 1.8um 3×50mmカラム
	0.25	70	30	1.5	
	0.3	60	40	1.5	
	1.19	5	95	1.5	
	1.75	0	100	1.5	
H	0	90	10	0.8	Waters BEH 2.1×50mm C18 1.7umカラム
	1.19	5	95	0.8	
	1.7	5	95	0.8	
B	0	99	1	1.5	Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 5um 4.6×150 mmカラム
	2	80	20	1.5	
	7	5	95	1.5	
	9	5	95	1.5	
	9.3	99	1	1.5	
	10	99	1	1.5	

30

40

50

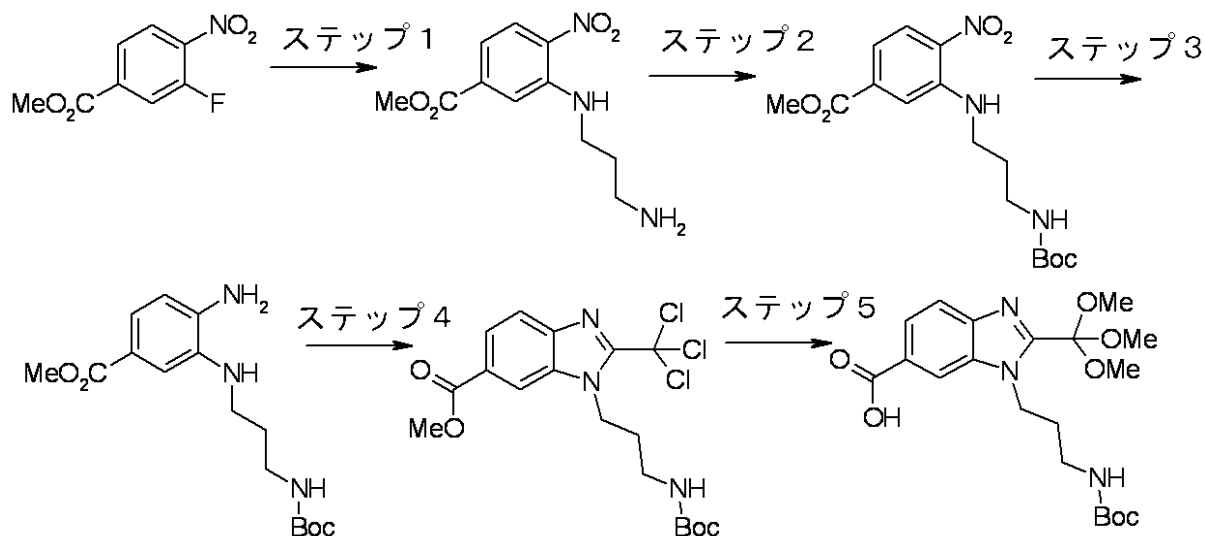
【実施例】

【0039】

合成例

中間体 A : 1 - (3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピル) - 2 - トリメトキシメチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

【化 9】



【0040】

ステップ 1 : メチル 3 - [(3 - アミノプロピル) アミノ] - 4 - ニトロベンゾエートの合成

撹拌したメチル 3 - フルオロ - 2 - ニトロベンゾエート (22.0 g、110.0 mmol) のアセトニトリル (200 ml) 溶液に、1, 3 - ジアミノプロパン (89.3 g、1.21 mol) を加え、反応物を室温で 3 時間撹拌する。溶媒を蒸発させ、H₂O (100 mL) を残渣に加え、混合物を EtOAc (5 × 100 mL) で抽出する。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させ、表題化合物 (22.4 g、80%) を得て、これを次のステップで精製することなく使用する。LCMS (方法 T) 1.05 分、254.58 (MH⁺)。

ステップ 2 : メチル 3 - ({ 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル } アミノ) - 4 - ニトロベンゾエートの合成

撹拌したメチル 3 - [(3 - アミノプロピル) アミノ] - 4 - ニトロベンゾエート (25.0 g、98.7 mmol) の CH₂Cl₂ (1 L) 溶液に、0 でジ - tert - ブチルジカーボネート (23.6 g、109 mmol) の CH₂Cl₂ (200 mL) 溶液を加える。溶液を室温で 17 時間撹拌する。溶媒を蒸発させ、固体を残す。結晶をメタノールで粉砕し、メタノールで洗浄しながら濾過し、乾燥させ、表題化合物を鮮黄色の結晶 (30.1 g、85%) として得て、これを次のステップで直接使用する。LCMS (方法 T) 1.79 分、354.72 (MH⁺)。

【0041】

ステップ 3 : メチル 4 - アミノ - 3 - ({ 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル } アミノ) ベンゾエートの合成

撹拌したメチル 3 - ({ 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル } アミノ) - 4 - ニトロベンゾエート (6.5 g、18.4 mmol) の酢酸エチル (500 mL) 懸濁液を、バルーン圧力下で 10% パラジウム担持カーボン (2.6 g) 上で 4 時間水素化する。酢酸エチルでよく洗浄しながらセライトを通した濾過によって触媒を除去する。溶媒を蒸発させ、表題化合物 (4.72 g、80%) を白色の固体として得る。LCMS (方法 T) 1.39 分、324.70 (MH⁺)。

ステップ 4 : メチル 1 - { 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル }

- 2 - (トリクロロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキシレートの合成
 攪拌したメチル 4 - アミノ - 3 - ({ 3 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル } アミノ) ベンゾエート (4 . 7 g , 1 4 . 5 m m o l) の酢酸 (5 0 m L) 溶液に、トリクロロアセトイミド酸メチル (3 . 1 g , 1 7 . 4 m m o l) を加える。3 時間後、室温で溶媒を蒸発させ、残渣を E t O A c に溶解し、 Na_2CO_3 およびブラインで洗浄する。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発させる。残渣をヘキサンで粉碎し、表題化合物 (5 . 2 g , 8 0 %) を微粉として得る。LCMS (方法 T)、1 . 8 5 分、4 5 0 . 6 3 (MH+)。

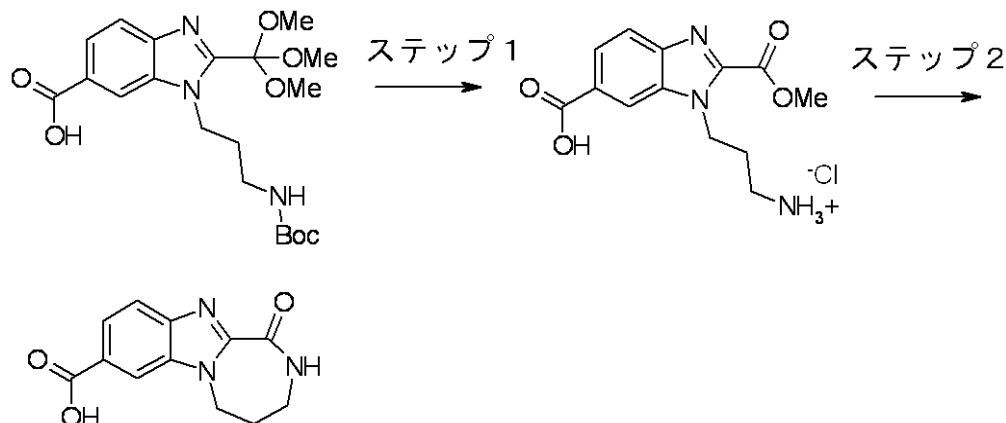
ステップ 5 : 1 - { 3 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル } - 2 - (トリメトキシメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボン酸

メチル 1 - { 3 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル } - 2 - (トリクロロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキシレート (9 . 6 g , 1 1 7 . 4 m m o l) のメタノール (4 0 0 m L) 溶液に、0 でメタノール中のナトリウムメトキシドの 2 5 % 溶液 (9 . 6 g , 1 1 7 . 4 m m o l) を加える。攪拌した溶液を 2 0 時間加熱還流させる。溶液を冷却し、メタノールの大部分を蒸発させ、水を加える。溶液を CH_2Cl_2 で 2 回洗浄し、抽出物を取り分ける。水層を 1 M の NaHSO_4 で酸性化し、 CH_2Cl_2 (3 x) で抽出する。合わせた有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発させ、表題化合物 (9 . 3 g , 5 0 %) をオフホワイトの固体として得る。LCMS (方法 T) 1 . 3 1 分、4 2 4 . 7 7 (MH+)。

【 0 0 4 2 】

中間体 B : 1 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] ジアゼピノ [1 , 2 - a] ベンゾイミダゾール - 8 - カルボン酸

【 化 1 0 】



ステップ 1 : 1 - (3 - アミノプロピル) - 2 - (メトキシカルボニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボン酸塩酸塩の合成

1 - { 3 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル } - 2 - (トリメトキシメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボン酸 (中間体 A、2 0 g、6 8 . 7 m m o l) のメタノール (2 0 0 m L) 溶液に、濃 HCl (5 m L) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、表題化合物を固体 (2 0 g、9 2 %) として得て、これを次の反応において精製することなく使用する。

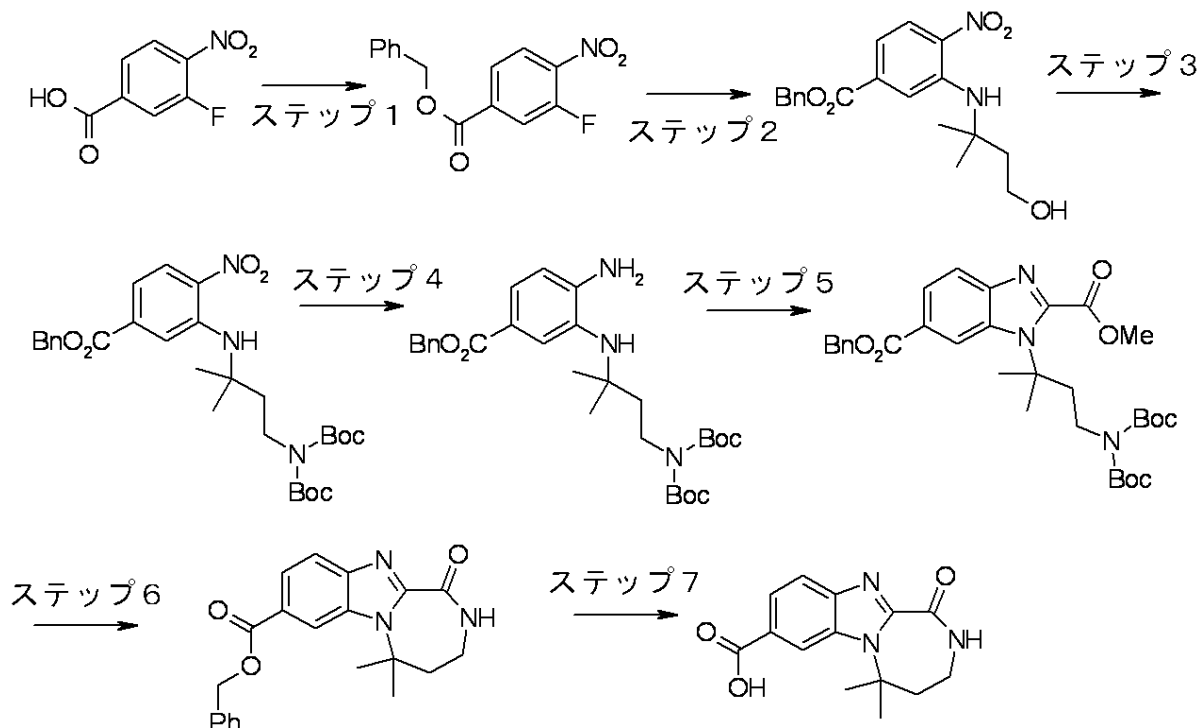
ステップ 2 : 1 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] ジアゼピノ [1 , 2 - a] ベンゾイミダゾール - 8 - カルボン酸の合成

トリエチルアミン (1 4 . 3 g、1 4 1 . 7 m m o l) を、粗 1 - (3 - アミノプロピル) - 2 - (メトキシカルボニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボン酸塩酸塩 (2 0 g、4 7 . 2 m m o l) のメタノール (1 0 0 m L) 溶液に加え、反応混合物を 1 時間還流させる。反応混合物を冷却し、1 M の HCl で酸性化する。溶媒を蒸発させ、水を加える。生成した固体を濾過によって集め、炭酸水素ナトリウムおよび濃 HCl を使用する酸 - 塩基中和によって精製し、表題化合物 (3 . 4 g、3 0 %) を固体として得る。

【 0 0 4 3 】

中間体 C : 5 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] ジアゼピノ [1 , 2 - a] ベンゾイミダゾール - 8 - カルボン (c a r b o x y l c) 酸

【 化 1 1 】



10

20

【 0 0 4 4 】

ステップ 1 : ベンジル 3 - フルオロ - 4 - ニトロベンゾエートの合成

塩化オキサリル (4 . 6 0 m L)、5 3 . 6 m m o l) を、攪拌した 3 - フルオロ - 4 - ニトロ安息香酸 (5 . 1 1 g、2 6 . 8 m m o l) の CH_2Cl_2 (1 0 0 m L) 懸濁液に加える。DMF (0 . 1 m L) を加え、溶液を室温で 2 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残渣を CH_2Cl_2 (1 0 0 m L) に溶解する。ベンジルアルコール (5 . 5 4 m L、5 3 . 6 m m o l) およびピリジン (2 m L) を加え、溶液を 1 6 時間攪拌する。溶媒を除去し、残渣を EtOAc / ヘプタン (1 : 9) で溶出するシリカゲルのパッドを通す濾過によって精製し、表題化合物 (6 . 8 g、2 4 . 7 m m o l) を得る。

30

【 0 0 4 5 】

ステップ 2 : ベンジル 3 - [(4 - ヒドロキシ - 2 - メチルブタン - 2 - イル) アミノ] - 4 - ニトロベンゾエートの合成

炭酸カリウム (1 . 3 4 g、9 . 6 9 m m o l) を含有する攪拌したベンジル 3 - フルオロ - 4 - ニトロベンゾエート (2 . 6 7 g、9 . 6 9 m m o l) および 3 - アミノ - 3 - メチルブタン - 1 - オール (1 . 0 0 g、9 . 6 9 m m o l) のアセトニトリル (2 0 m L) 溶液を、8 0 に 1 6 時間加熱する。溶媒を蒸発させ、水 (1 0 0 m L) を加え、混合物を EtOAc (3 × 1 0 0 m L) で抽出する。合わせた有機層を乾燥させ (Mg S O₄)、濃縮し、ヘプタン / EtOAc 中のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (3 9 5 m g、1 . 1 0 m m o l) を得る。

40

【 0 0 4 6 】

ステップ 3 : ベンジル 3 - ({ 4 - [ビス (t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - メチルブタン - 2 - イル } アミノ) - 4 - ニトロベンゾエートの合成

攪拌したベンジル 3 - [(4 - ヒドロキシ - 2 - メチルブタン - 2 - イル) アミノ] - 4 - ニトロベンゾエート (3 9 5 m g、1 . 1 0 m m o l)、ジ - t e r t - ブチルイミノジカルボキシレート (3 6 7 m g、1 . 6 5 m m o l)、およびトリフェニルホスフィ

50

ン (430 mg、1.65 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.34 mL、1.65 mmol) を加える。16 時間後、室温で溶媒を蒸発させ、残渣をヘプタン / EtOAc 勾配で溶出するシリカ上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (280 mg、0.50 mmol、46%) を得る。

【0047】

ステップ4：ベンジル4-アミノ-3- ({ 4 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - メチルブタン - 2 - イル } アミノ) ベンゾエートの合成

撹拌したベンジル3- ({ 4 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - メチルブタン - 2 - イル } アミノ) - 4 - ニトロベンゾエート (280 mg、0.50 mmol) およびジンクダスト (344 mg、5.27 mmol) のメタノール (9 mL) 懸濁液に、酢酸 (0.34 mL) を滴下で添加する。混合物を20分間撹拌し、メタノール (50 mL) を加え、セライトを通して混合物を濾過する。濾液を濃縮し、EtOAc および H₂O に分配し、1 M の HCl を加えることによって pH を 5 に調節する。有機層を NaHCO₃ および H₂O で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させ、表題化合物 (250 mg、94%) を得て、これを次のステップでそれ以上精製することなく使用する。

【0048】

ステップ5：1- ({ 4 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - メチルブタン - 2 - イル } - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 , 6 - ジカルボン酸 6 - ベンジルエステル 2 - メチルエステルの合成

撹拌した粗ベンジル4-アミノ-3- ({ 4 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - メチルブタン - 2 - イル } アミノ) ベンゾエート (250 mg、0.47 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に、トルエン中のグリオキサールエチル (ethyl glyoxalate) の 50% 溶液 (0.38 mL、1.90 mmol) を加える。16 時間後、溶媒を蒸発させ、表題化合物 (295 mg、>99%) を得て、これを次のステップで精製することなく使用する。

ステップ6：ベンジル5,5-ジメチル-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-[1,4]ジアゼピノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-8-カルボキシレートの合成

撹拌した粗1- ({ 4 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - メチルブタン - 2 - イル } - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 , 6 - ジカルボン酸 6 - ベンジルエステル 2 - メチルエステル (289 mg、0.47 mmol) の CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液に、TFA (1 mL) を加える。1 時間後、溶媒を蒸発させ、CH₂Cl₂ を加え、残渣から3回蒸発させ、過剰な TFA を除去する。残渣をメタノール (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.72 mL、5.16 mmol) を加える。溶液を室温で16 時間撹拌する。溶媒を蒸発させ、残渣を H₂O および EtOAc に分配する。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、CH₂Cl₂ / メタノールで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (80 mg、44%) を得る。

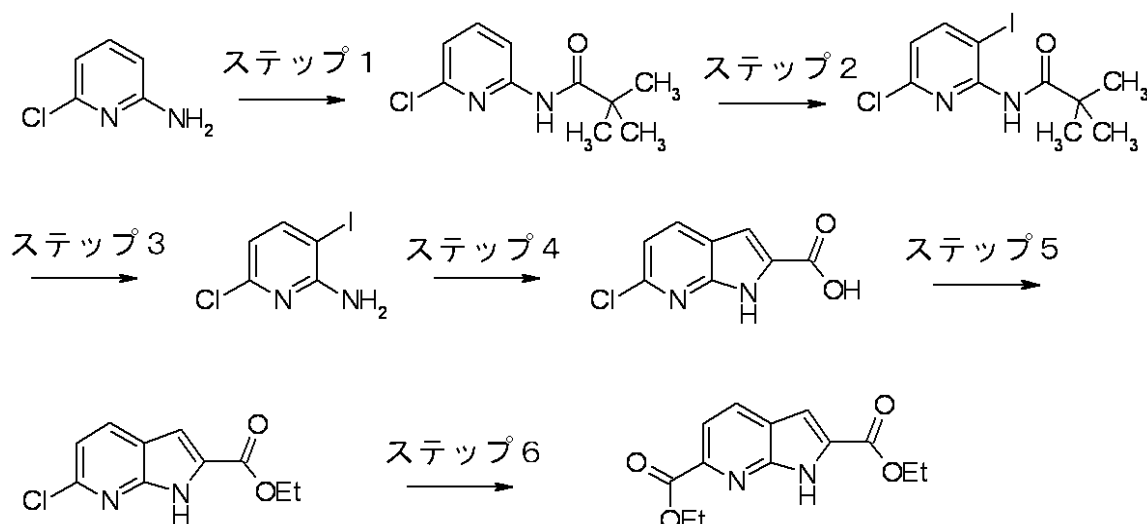
ステップ7：5,5-ジメチル-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-[1,4]ジアゼピノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-8-カルボン (carboxylic) 酸の合成

ベンジル5,5-ジメチル-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-[1,4]ジアゼピノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-8-カルボキシレート (88 mg、0.22 mmol) のメタノール (2 mL) 懸濁液を、バルーン圧力下で10%パラジウム担持カーボン (23 mg) 上で3 時間水素化する。触媒を濾過によって除去し、濾液を濃縮し、表題化合物 (38 mg、63%) を得る。

【0049】

中間体D：ジエチル1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2,6-ジカルボキシレート

【化 12】



10

【0050】

ステップ 1: N - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチルプロピオンアミドの合成

6 - クロロ - 2 - アミノピリジン (aminopyridine) (50 g、389 mmol) およびトリエチルアミン (68 mL、486 mmol) の乾燥 CH_2Cl_2 (250 mL) 溶液に、0 で塩化ピバロイル (52 g、428 mmol) を滴下で添加する。反応混合物を周囲温度で 16 時間撹拌する。飽和 NH_4Cl 溶液 (100 mL) を加え、混合物を CH_2Cl_2 (3×200 mL) で抽出する。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 溶液で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発させ、表題化合物をオフホワイトの固体 (70 g、86%) として得て、これを次のステップで精製することなく使用する。

20

【0051】

ステップ 2: N - (6 - クロロ - 3 - ヨードピリジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチルプロピオンアミドの合成

N - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチルプロピオンアミド (20 g、94 mmol) の乾燥 THF (500 mL) 溶液に、- 78 で、ヘキサン中の t - BuLi (220 mL、282 mmol) (1.3 M) を滴下で添加する。反応混合物を 30 分間撹拌し、ヨウ素 (29 g、114 mmol) の乾燥 THF 溶液を加える。反応混合物を - 78 で 3 時間撹拌し、次いで周囲温度に温め、さらに 1 時間撹拌する。反応混合物を 1 N の HCl でクエンチし、酢酸エチル (2×250 mL) で抽出する。有機層を分離し、各々、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液および飽和 NaHCO_3 溶液で洗浄する。合わせた有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で蒸発させる。粗残渣を、20% EtOAc / 石油エーテルを使用したフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を淡黄色の固体 (15 g、49%) として得る。

30

【0052】

ステップ 3: 6 - クロロ - 3 - ヨードピリジン - 2 - アミンの合成

N - (6 - クロロ - 3 - ヨードピリジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチルプロピオンアミド (33 g、97 mmol) を、0 にて触媒量のメタノール (0.5 mL) の存在下で 1 N の HCl (300 mL) に溶解する。反応混合物を、110 で 5 時間加熱する。冷却後、反応混合物を酢酸エチル (2×250 mL) で抽出する。有機層を分離し、溶媒を蒸発させ、表題化合物を粘稠液体 (24 g、97%) として得て、これを次のステップで精製することなく使用する。

40

【0053】

ステップ 4: 6 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - カルボン酸の合成

6 - クロロ - 3 - ヨードピリジン - 2 - アミン (24 g、94 mmol) の DMF 溶液に、DABCO (32 g、283 mmol) およびピルビン酸 (20 mL、283 mmol)

50

1)を加える。アルゴンガスを混合物に20分間泡立たせることによって混合物を脱気する。Pd(OAc)₂(1g、4.7mmol)を加え、混合物を再び脱気する。反応混合物を、110℃で3時間加熱し、溶媒を蒸発させ、表題化合物を粘稠液体(36g、>99%)として得て、これを次のステップで精製することなく使用する。

【0054】

ステップ5：エチル6-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシレートの合成

HClガスを、6-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸(36g、183mmol)のエタノール(500mL)溶液に0℃で30分間泡立たせる。次いで、反応混合物を16時間加熱還流させる。溶媒を蒸発させ、残渣をCH₂Cl₂で希釈し、濾過する。濾液を蒸発させ、残渣をジエチルエーテル(2×250mL)で洗浄する。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮する。粗残渣を、10%EtOAc/ヘキサンで溶出する中性アルミナのカラムを通して通過させることによって精製し、表題化合物を白色の固体(10g、25%)として得る。

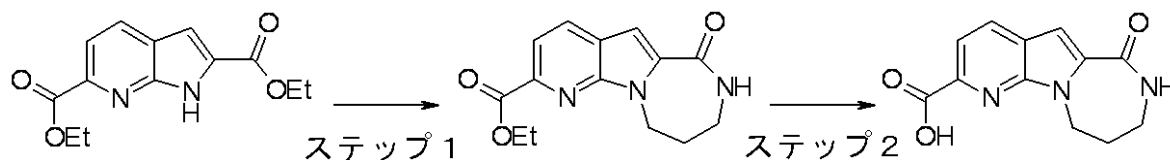
ステップ6：ジエチル1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2,6-ジカルボキシレートの合成

試薬を、下記の順番で600mLのオートクレーブに充填する。エタノール(350mL)、酢酸ナトリウム(17.0g、200mmol)、6-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル(24g、107mmol)、1,1'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(2.5g、2.25mmol[2.25mol%])、および酢酸パラジウム(180mg、0.75mmol[0.75mol%])。オートクレーブ中の空気を一酸化炭素と置き換え、圧力を250psiに調節する。次いで、反応物を110℃に15時間加熱する。反応混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過する。溶媒を、500mLのEtOAc、続いて100mLの水性洗液で置き換える。有機層を50mLのEtOAcに濃縮し、次いで60℃に加熱する。室温に冷却した後に、固体を濾過し、20gの表題化合物を得る。母液を濃縮し、ヘキサン中の20~60%酢酸エチルの勾配溶離を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、さらに3.5gの表題化合物を得て、これによって84%単離収率で計23.5gを得る。

【0055】

中間体E：6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボン酸

【化13】



【0056】

ステップ1：エチル6-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボキシレートの合成

ジエチル1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2,6-ジカルボキシレート(中間体D、2.00g、7.23mmol)のNMP(20mL)溶液に、炭酸カリウム(3.16g、22.9mmol)および1-(3-ブロモプロピル)-2,2,5,5-テトラメチル-1H-アザ-2,5-ジシラシクロペンタン(2.28mL、9.15mmol)を加える。混合物を室温で16時間攪拌する。THF中のTBAF(9.15mL、9.15mmol)(1M)を加え、混合物を室温で3時間攪拌する。反応物を氷上に注ぎ、このように得られた固体を濾過によって集める。粗材料を、CH₂Cl₂/ジエチルエーテルによる粉碎によって精製し、表題化合物を黄色の固体(1.84g、88%)として

得る。LCMS: 274.70 ($M + H^+$)。

ステップ2: 6 - オキソ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6H - ピリド[3', 2': 4, 5]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン - 2 - カルボン酸の合成

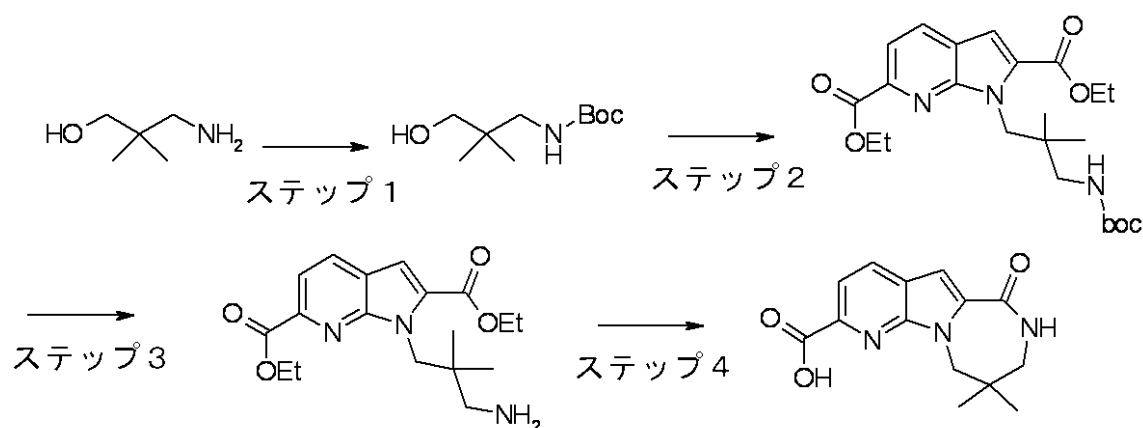
エチル 6 - オキソ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6H - ピリド[3', 2': 4, 5]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン - 2 - カルボキシレート (1.84 g、6.73 mmol) のエタノール (30 mL) 溶液に、1 N の NaOH 溶液 (16.8 mL、16.8 mmol) を加える。反応物を 50 で 5 時間攪拌し、次いで室温に冷却する。エタノールを真空中で除去し、1 N の塩酸で水性混合物を pH 5 に酸性化する。このように得られた固体を濾過によって集め、50 にて真空中で乾燥させ、表題化合物を黄褐色の固体 (1.4 g、定量的) として得る。LCMS: 264.63 ($M + H^+$)。

10

【0057】

中間体 F: 9, 9 - ジメチル - 6 - オキソ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6H - ピリド[3', 2': 4, 5]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン - 2 - カルボン酸

【化14】



20

【0058】

ステップ1: tert - ブチル (3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) カルバメートの合成

30

3 - アミノ - 2, 2 - ジメチル - 1 - プロパノール (1.50 g、14.5 mmol) の CH_2Cl_2 (70 mL) 溶液に、ジ - tert - ブチルジカーボネート (3.49 g、16.0 mmol) を加える。混合物を室温で 16 時間攪拌する。飽和 NH_4Cl 溶液を加え、混合物を 10 分間攪拌する。層を分離し、有機相を飽和 $NaHCO_3$ 溶液で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で濃縮し、表題化合物を白色の固体 (3.40 g、定量的) として得る。LCMS: 226.20 ($M + Na^+$)。

ステップ2: ジエチル 1 - {3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2, 2 - ジメチルプロピル} - 1H - ピロロ[2, 3-b]ピリジン - 2, 6 - ジカルボキシレートの合成

tert - ブチル (3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) カルバメート (2.13 g、10.5 mmol)、ジエチル 1H - ピロロ[2, 3-b]ピリジン - 2, 6 - ジカルボキシレート (中間体 D、2.50 g、9.53 mmol)、およびトリフェニルホスフィン (5.00 g、19.1 mmol) の THF (15 mL) 溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (3.95 mL、19.1 mmol) を加える。反応物を室温で 64 時間攪拌する。溶媒を真空中で除去し、粗材料を、0 ~ 30 % 酢酸エチル / ヘキサンの勾配溶離を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を黄色の油として得て、これは静置すると結晶化した (4.20 g、99%)。LCMS: 478.86 ($M + Na^+$)。

40

ステップ3: ジエチル 1 - (3 - アミノ - 2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ピロロ[2, 3-b]ピリジン - 2, 6 - ジカルボキシレートの合成

50

ジエチル 1 - { 3 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 , 2 - ジメチルプロピル } - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 , 6 - ジカルボキシレート (4 . 2 0 g 、 9 . 3 9 m m o l) の CH_2Cl_2 (2 0 m L) 溶液に、T F A (1 0 m L) を加える。混合物を室温で 4 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチルおよび飽和 NaHCO_3 溶液に分配する。層を分離し、水層を酢酸エチルでさらに抽出する。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4) 、真空中で濃縮し、表題化合物 (3 . 3 0 g 、定量的) を得る。L C M S : 3 4 8 . 7 9 ($\text{M} + \text{H}^+$) 。

ステップ 4 : 9 , 9 - ジメチル - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボン酸の合成

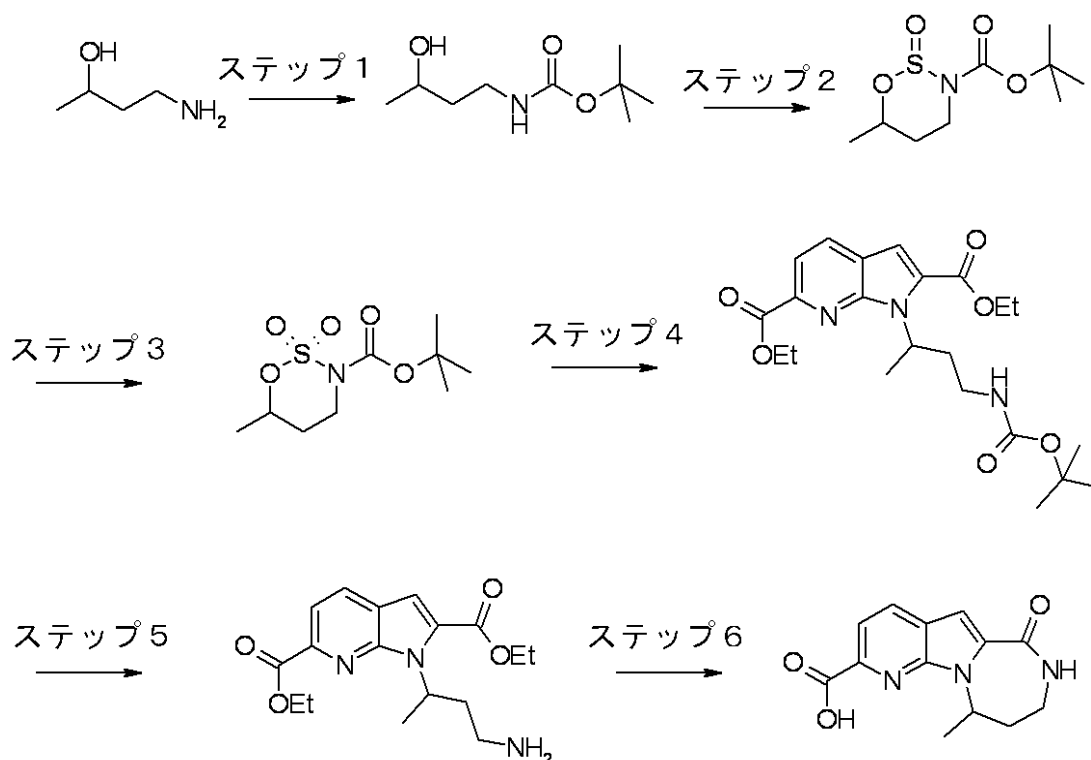
10

ジエチル 1 - (3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 , 6 - ジカルボキシレート (3 . 3 0 g 、 9 . 5 0 m m o l) のエタノール (4 5 m L) 溶液に、炭酸カリウム (3 . 9 4 g 、 2 8 . 5 m m o l) を加える。混合物を 6 0 °C で 1 6 時間攪拌し、次いで室温に冷却する。エタノールを蒸発させ、1 N の塩酸で水性混合物を pH 5 に酸性化する。このように得られた固体を濾過によって集め、真空中で乾燥させ、表題化合物を淡黄色の固体 (2 . 8 0 g 、定量的) として得る。L C M S : 2 7 4 . 7 0 ($\text{M} + \text{H}^+$) 。

【 0 0 5 9 】

中間体 G : 1 0 - メチル - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボン酸
【 化 1 5 】

20



30

40

【 0 0 6 0 】

ステップ 1 : t e r t - ブチル (3 - ヒドロキシブチル) カルバメートの合成

攪拌した 4 - アミノ - ブタン - 2 - オール (1 . 0 g 、 1 1 . 2 m m o l) の CH_2Cl_2 (2 0 m L) 溶液に、ジ - t e r t - ブチルジカーボネート (2 . 4 5 g 、 1 1 . 2 m m o l) の CH_2Cl_2 (2 0 m L) 溶液を加える。反応混合物を 1 8 時間攪拌する。溶液をクエン酸および飽和 NaHCO_3 溶液で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4) 、蒸発させ、表題化合物を無色の油 (2 . 1 g 、 9 9 %) として得る。

【 0 0 6 1 】

ステップ 2 : t e r t - ブチル 6 - メチル - 1 , 2 , 3 - オキサチアジナン - 3 - カルボ

50

キシレート 2 - オキシドの合成

攪拌した塩化チオニル (2.0 mL、27.9 mmol) のアセトニトリル (15 mL) 溶液を -45 に冷却し、tert-ブチル (3-ヒドロキシブチル) カルバメート (2.1 g、11.2 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 溶液を、内部温度を -40 未満に維持しながらシリンジによって約 10 分に亘り加える。次いで、DMA P (136 mg、1.1 mmol) を加え、続いて温度を -40 未満に維持しながらピリジン (4.5 mL、55.8 mmol) をシリンジによって滴下で添加する。添加は 1.5 時間かかる。酢酸エチル (50 mL) を懸濁液に加える。混合物を -35 で濾過し、固体を取り出し、固体を EtOAc で洗浄し、その後これを廃棄する。次いで、濾液を合わせ、飽和 Na₂HPO₄ 溶液 (20 mL) を加える。再び混合物を激しく 30 分間攪拌する。次いで、有機層を分離し、1 M の NaHSO₄ で洗浄し、残留したピリジンを除去し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、表題化合物を油 (2.52 g、96%) として得て、これを次のステップで精製することなく使用する。

【0062】

ステップ 3: tert-ブチル 6-メチル-1, 2, 3-オキサチアジナン-3-カルボキシレート 2, 2-ジオキシドの合成

粗 tert-ブチル 6-メチル-1, 2, 3-オキサチアジナン-3-カルボキシレート 2-オキシド (2.52 g、10.7 mmol) をアセトニトリル (25 mL) に溶解し、H₂O (15 mL) を加える。溶液を氷浴中で冷却し、過ヨウ素酸ナトリウム (3.4 g、16.1 mmol) を 1 度に加える。5 分後、飽和 Na₂HPO₄ 溶液を加えることによって pH を 7~8 に調節する。次いで、H₂O (0.5 mL) 中の RuCl₃ (22 mg、0.11 mmol) を加える。Na₂HPO₄ 溶液を加えることによって pH を 6~9 に維持する。2 時間後、H₂O (100 mL) を加え、2 M の HCl 溶液を加えることによって pH を 6 に調節する。反応混合物を EtOAc で抽出し、有機層を NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、洗浄液を EtOAc で 1 回逆抽出する。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮する。粗生成物を、5~80% 酢酸エチル/ヘキサン の勾配溶離を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、それによって表題化合物 (1.63 g、61%) を得る。

【0063】

ステップ 4: ジエチル 1-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタン-2-イル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2, 6-ジカルボキシレートの合成

0 に冷却した ジエチル 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2, 6-ジカルボキシレート (中間体 D、1.00 g、3.81 mmol) の DMF (15 mL) 溶液に、鉍油中の 60% 水素化ナトリウム (168 mg、4.19 mmol) を加える。混合物を 0 で 20 分間攪拌し、その後 tert-ブチル 6-メチル-1, 2, 3-オキサチアジナン-3-カルボキシレート 2, 2-ジオキシド (1.05 g、4.19 mmol) の DMF (2 mL) 溶液を加える。一晩攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび飽和 NaHCO₃ 溶液に分配する。層を分離し、水層を酢酸エチルでさらに抽出する。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させる (Na₂SO₄)。溶媒を真空中で除去し、粗材料を、0~30% 酢酸エチル/ヘプタンの勾配溶離を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を黄色の油 (1.20 g、73%) として得る。LCMS: 434.89 (M+H⁺)。

【0064】

ステップ 5: ジエチル 1-(4-アミノブタン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2, 6-ジカルボキシレートの合成

ジエチル 1-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタン-2-イル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2, 6-ジカルボキシレート (1.20 g、2.77 mmol) の CH₂Cl₂ (16 mL) 溶液に、TFA (4 mL) を加える。混合物を室温で 3 時間攪拌する。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび飽和 NaHCO₃ 溶液に分配する。層を分離し、水層を酢酸エチルでさらに抽出する。合わせた有機

10

20

30

40

50

相をブラインで洗浄し、乾燥させる (Na_2SO_4)、真空中で濃縮し、表題化合物 (1.20 g、> 99%) を得て、これを次のステップで精製することなく使用する。LCMS: 334.75 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

【0065】

ステップ6: 10 - メチル - 6 - オキソ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6H - ピリド [3', 2' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 2 - カルボン酸の合成

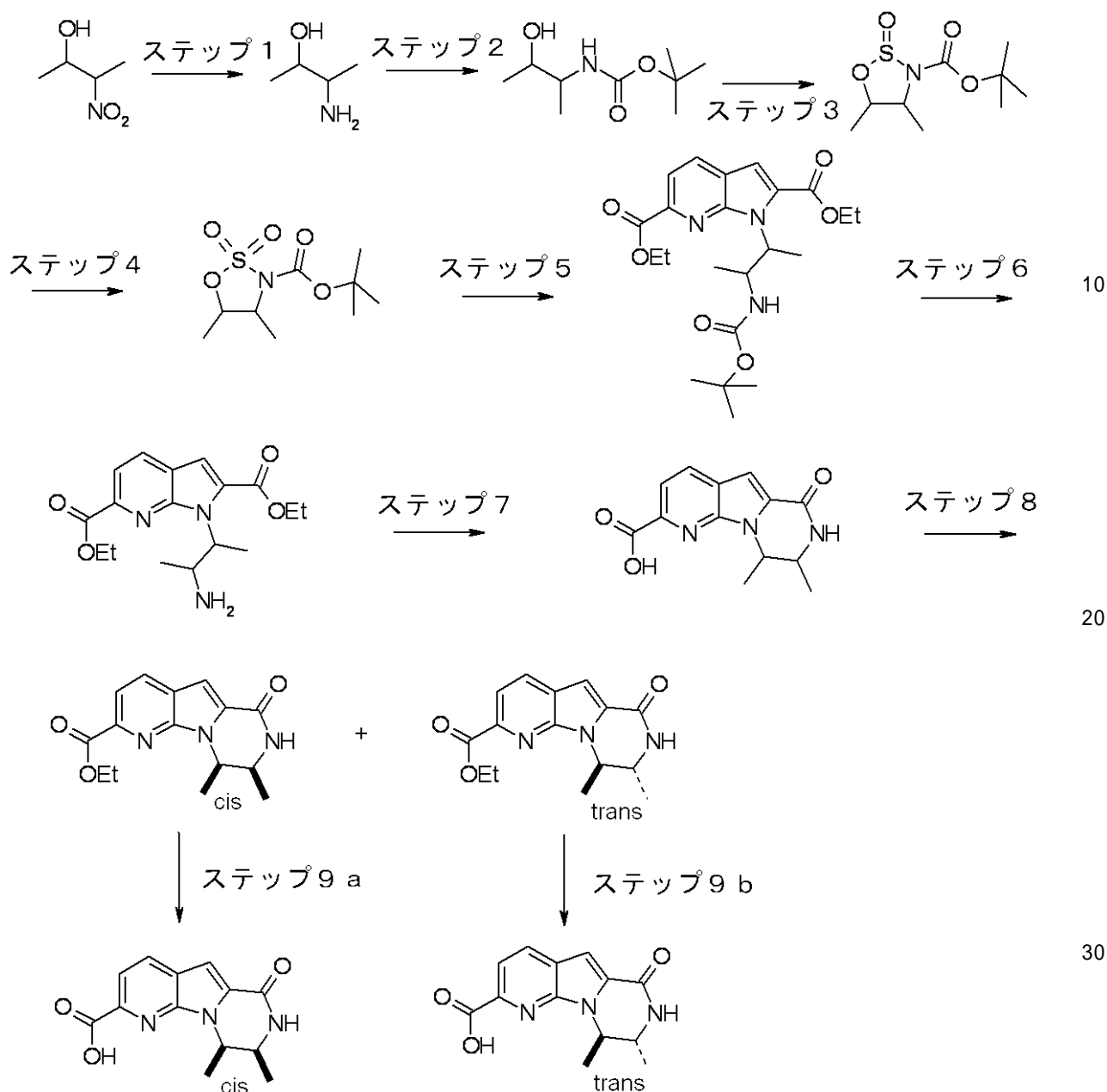
ジエチル 1 - (4 - アミノブタン - 2 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2, 6 - ジカルボキシレート (1.20 g、3.60 mmol) のエタノール (35 mL) 溶液に、炭酸カリウム (1.49 g、10.8 mmol) を加える。混合物を 60 で 16 時間攪拌し、次いで室温に冷却する。エタノールを真空中で除去し、水性混合物を 1N の塩酸によって pH 5 に酸性化し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で濃縮し、表題化合物を黄色の固体 (500 mg、54%) として得る。LCMS: ($\text{M} + \text{H}^+$)。 10

【0066】

中間体 H: cis - 8, 9 - ジメチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリド [3', 2' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - カルボン酸

中間体 I: trans - 8, 9 - ジメチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリド [3', 2' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - カルボン酸

【化 16】



【0067】

ステップ 1 : 3 - アミノブタン - 2 - オールの合成

ギ酸アンモニウム (9 . 0 g 、 142 . 9 mmol) を、3 - ニトロ - ブタン - 2 - オール (2 . 5 g 、 21 . 0 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液に加える。次いで、10 % パラジウム担持カーボン (250 mg) を、メタノール中のスラリーとして加える。反応混合物を室温で 18 時間攪拌する。次いで、セライトを加え、混合物をさらなるセライトのプラグを通して濾過する。固体をメタノールで再び洗浄し、濾液を合わせ、濃縮し、粗表題化合物 (2 . 42 g 、 > 99 %) を得て、これを次のステップで精製することなく使用する。

【0068】

ステップ 2 : tert - ブチル (3 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) カルバメートの合成

攪拌した 3 - アミノブタン - 2 - オール (2 . 42 g 、 21 . 7 mmol) の CH_2Cl_2 (20 mL) 溶液に、ジ - tert - ブチルジカーボネート (4 . 7 g 、 21 . 4 mmol) の CH_2Cl_2 (20 mL) 溶液を加える。反応混合物を 18 時間攪拌し、次いで溶液を 1 M の NaHSO_4 および NaHCO_3 で洗浄する。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO_4) 、濃縮し、表題化合物 (4 . 33 g 、 > 99 %) を無色の油として得て、これ

を次のステップで精製することなく使用した。

【0069】

ステップ3: *tert*-ブチル4,5-ジメチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2-オキシドの合成

撹拌した塩化チオニル(4.1 mL、56.8 mmol)のアセトニトリル(30 mL)溶液を、-45℃に冷却する。*tert*-ブチル(3-ヒドロキシブタン-2-イル)カルバメート(4.3 g、22.7 mmol)のアセトニトリル(40 mL)溶液を、内部温度を-40℃未満に維持しながらシリンジによって約10分に亘り加える。添加が完了すると、4-ジメチルアミノピリジン(278 mg、2.3 mmol)を加える。次いで、ピリジン(9.2 mL、114 mmol)を、温度を-40℃未満に維持しながらシリンジによって滴下で添加する。反応混合物を-40℃で1時間撹拌する。酢酸エチル(70 mL)を懸濁液に加え、混合物を-35℃で濾過する。固体をEtOAcで洗浄し、濾液を合わせる。飽和Na₂HPO₄溶液(40 mL)を加え、混合物を激しく30分間撹拌する。有機層を分離し、1 MのNaHSO₄で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、表題化合物(4.8 g、90%)を油として得る。

10

【0070】

ステップ4: *tert*-ブチル4,5-ジメチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2,2-ジオキシドの合成

tert-ブチル4,5-ジメチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2-オキシド(4.7 g、20.0 mmol)をアセトニトリル(50 mL)に溶解し、H₂O(30 mL)を加える。反応混合物を0℃に冷却し、過ヨウ素酸ナトリウム(6.4 g、30.0 mmol)を加える。5分後、飽和Na₂HPO₄溶液を加えることによって混合物のpHを7~8に調節する。次いで、RuCl₃(42 mg、0.2 mmol)のH₂O(0.5 mL)溶液を加える。Na₂HPO₄溶液を加えることによって、反応混合物のpHを6~9に維持する。2時間撹拌した後、H₂O(100 mL)を加え、2 MのHCl溶液を加えることによってpHを6に調節する。混合物をEtOAcで抽出し、有機層を分離し、NaHCO₃およびブラインで洗浄する。水層をEtOAcで1回逆抽出する。次いで、全ての有機層を合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮する。5~80%酢酸エチル/ヘキサンの勾配溶離を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物(4.48 g、89%)を得る。

20

30

【0071】

ステップ5: ジエチル1-{3-[*tert*-ブトキシカルボニル]アミノ}ブタン-2-イル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2,6-ジカルボキシレートの合成

0℃に冷却したジエチル1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2,6-ジカルボキシレート(中間体D、3.40 g、13.0 mmol)のDMF(15 mL)溶液に、鉱油中の60%水素化ナトリウム(570 mg、14.3 mmol)を加える。混合物を0℃で20分間撹拌し、その後*tert*-ブチル4,5-ジメチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2,2-ジオキシド(5.35 g、14.3 mmol)のDMF(10 mL)溶液を加える。混合物を0℃で30分間撹拌し、その後反応物を温め、周囲温度で一晩撹拌した。反応物をH₂Oでクエンチし、15分間撹拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させる(Na₂SO₄)。溶媒を真空中で除去し、粗材料を、0~20%酢酸エチル/ヘプタンの勾配溶離を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を無色の油(6.00 g、定量的)として得る。LCMS: 434.83 (M+H⁺)。

40

【0072】

ステップ6: ジエチル1-(3-アミノブタン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2,6-ジカルボキシレートの合成

ジエチル1-{3-[*tert*-ブトキシカルボニル]アミノ}ブタン-2-イル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2,6-ジカルボキシレート(6.00 g、13.8 mmol)のCH₂Cl₂(20 mL)溶液に、TFA(10 mL)を加える。混合

50

物を室温で16時間攪拌する。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび飽和NaHCO₃溶液に分配する。このように得られた白色の固体を濾過によって集め、真空中で乾燥させ、表題化合物(3.83g、83%)を得た。LCMS: 334.80 (M + H⁺)。

【0073】

ステップ7: 8, 9-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[3', 2': 4, 5]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-カルボン酸の合成

ジエチル1-(3-アミノブタン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2, 6-ジカルボキシレート(3.83g、11.5mmol)のエタノール(45mL)溶液に、炭酸カリウム(4.76g、34.5mmol)を加える。混合物を室温で64時間攪拌する。エタノールを真空中で除去し、水性混合物を1NのHCl水溶液でpH6に酸性化する。このように得られた固体を濾過によって集め、真空中で乾燥させ、表題化合物を白色の固体(2.00g、54%)として得る。LCMS: 260.67 (M + H⁺)。

【0074】

ステップ8: エチルcis-8, 9-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[3', 2': 4, 5]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-カルボキシレートおよびエチルtrans-8, 9-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[3', 2': 4, 5]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-カルボキシレートの合成

8, 9-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[3', 2': 4, 5]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-カルボン酸(1.62g、6.25mmol)のエタノール(10mL)溶液に、塩化チオニル(2.28mL、31.2mmol)を加える。混合物を室温で16時間攪拌する。エタノールを蒸発させ、残渣を酢酸エチルおよび飽和NaHCO₃溶液に分配する。層を分離し、水層を酢酸エチルでさらに抽出する。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させる(Na₂SO₄)。溶媒を真空中で除去し、粗材料を、50~100%酢酸エチル/ヘプタンの勾配溶離を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、シス異性体(907mg、51%)およびトランス異性体(658mg、37%)を得る。LCMS: 434.83 (M + H⁺)。

【0075】

ステップ9a: cis-8, 9-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[3', 2': 4, 5]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-カルボン酸の合成

エチルcis-8, 9-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[3', 2': 4, 5]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-カルボキシレート(1.04g、3.62mmol)のエタノール(30mL)懸濁液に、1MのNaOH水溶液(9.05mL、9.05mmol)を加える。反応混合物を、50℃で90分間加熱し、室温に冷却する。エタノールを真空中で除去し、水性混合物を1NのHCl水溶液で酸性化する。このように得られた固体を濾過によって集め、真空中で乾燥させ、表題化合物を白色の固体(890mg、95%)として得る。LCMS: 260.65 (M + H⁺)。

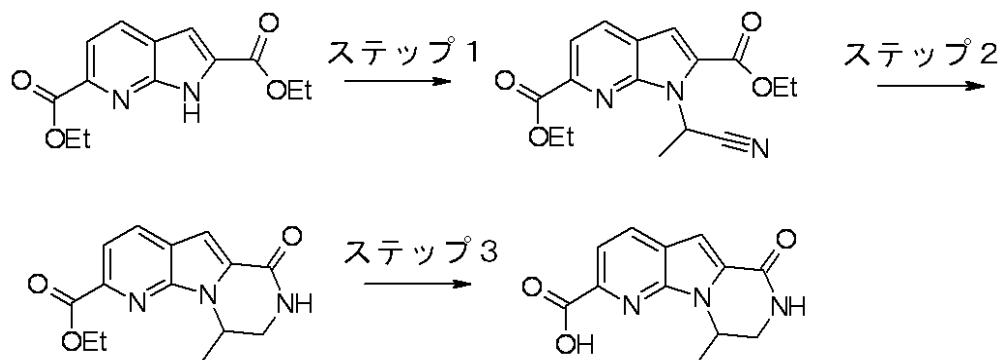
ステップ9b: trans-8, 9-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[3', 2': 4, 5]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-カルボン酸の合成

エチルtrans-8, 9-ジメチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[3', 2': 4, 5]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-カルボキシレート(702mg、2.44mmol)のエタノール(20mL)懸濁液に、1MのNaOH水溶液(6.11mL、6.11mmol)を加える。反応混合物を、50℃で90分間加熱し、室温に冷却する。エタノールを真空中で除去し、水性混合物を1NのHCl水溶液で酸性化する。このように得られた固体を濾過によって集め、真空中で乾燥させ、表題化合物を白色の固体(580mg、92%)として得る。LCMS: 260.64 (M + H⁺)。

【0076】

中間体 J : 9 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボン酸

【化17】



10

【0077】

ステップ 1 : ジエチル 1 - (1 - シアノエチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 , 6 - ジカルボキシレートの合成

ジエチル 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 , 6 - ジカルボキシレート (中間体 D、1.55 g、5.91 mmol) の DMF (15 mL) 溶液に、炭酸カリウム (2.45 g、17.7 mmol) を加え、混合物を室温で 20 分間攪拌する。2 - プロモプロピオニトリル (1.05 mL、11.8 mmol) を加え、混合物を 80 に温め、一晩攪拌する。室温に冷却した後、混合物を H₂O 上に注ぎ、水層を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出する。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮する。粗材料を、10 ~ 50 % 酢酸エチル / ヘキサン の勾配溶離を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を鮮黄色の固体 (809 mg、43 %) として得る。

20

ステップ 2 : エチル 9 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボキシレートの合成

ジエチル 1 - (1 - シアノエチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 , 6 - ジカルボキシレート (807 mg、2.56 mmol) のメタノール / THF (14 mL、1 : 1 v / v) 溶液に 0 で、水素化ホウ素ナトリウム (968 mg、25.6 mmol) を加える。冷浴を取り除き、反応混合物を 30 分間攪拌し、この時点で反応槽を密封し、60 に温める。4 時間攪拌した後、混合物を室温に冷却し、EtOAc で希釈する。有機相を 1 M の NaHSO₄ 水溶液で 2 回およびブラインで 1 回洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮し、表題化合物を淡黄色の固体 (298 mg、43 %) として得る。

30

ステップ 3 : 9 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボン酸の合成

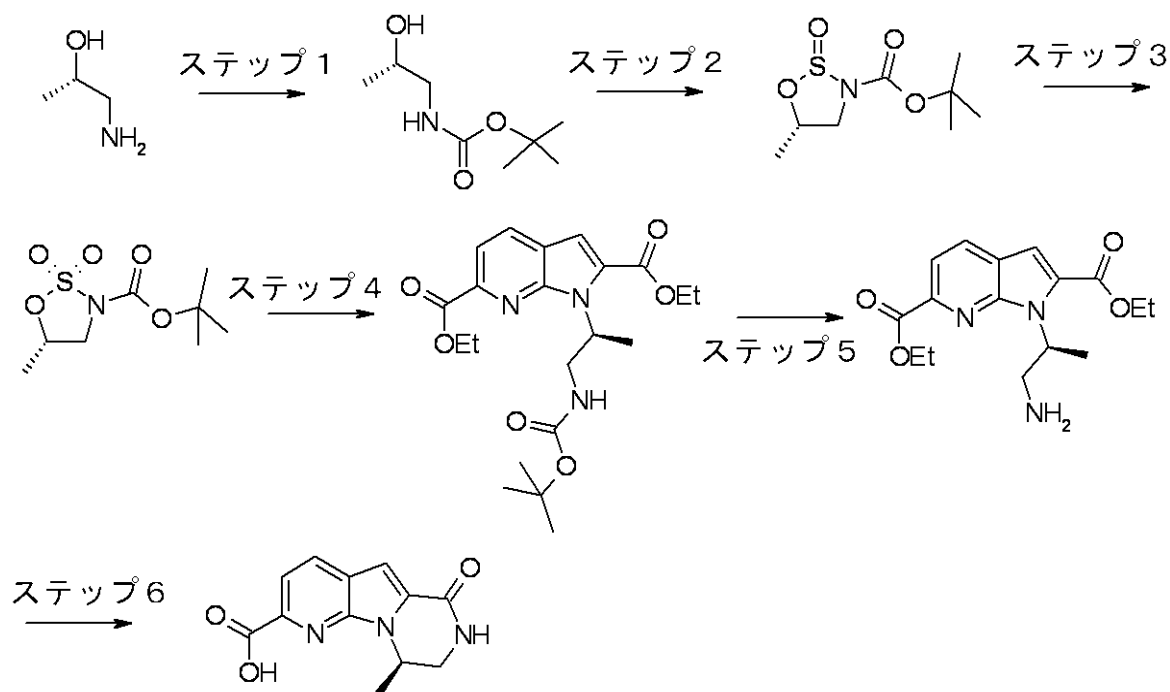
9 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボキシレート (298 mg、1.09 mmol) のメタノール (0.5 mL) 懸濁液に、2 M の NaOH 水溶液 (2.2 mL、4.4 mmol) を加える。混合物を 60 に温め、2 時間で攪拌し、この時点で、濃 HCl で酸性化させる。混合物の容量を概ね 5 mL に減少させ、これを 0 に冷やす。生成した懸濁液を濾過し、固体を H₂O およびヘキサンで洗浄し、表題化合物を淡黄色の固体 (135 mg、51 %) として得る。

40

【0078】

中間体 K : (9 R) - 9 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボン酸

【化 18】



10

20

【0079】

ステップ 1: *tert*-ブチル[(2*S*)-2-ヒドロキシプロピル]カルバメートの合成

撹拌した(2*S*)-1-アミノプロパン-2-オール(2.0 g、26.6 mmol)のCH₂Cl₂(50 mL)溶液に、ジ-*tert*-ブチルジカーボネート(6.1 g、28 mmol)のCH₂Cl₂(50 mL)溶液を加える。反応混合物を18時間撹拌する。溶液をクエン酸およびNaHCO₃で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させ、表題化合物(5.1 g、>99%)を無色の油として得る。

【0080】

ステップ 2: *tert*-ブチル(5*S*)-5-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2-オキシドの合成

撹拌した塩化チオニル(4.8 mL、66.3 mmol)のアセトニトリル(30 mL)溶液を-45℃に冷却し、*tert*-ブチル[(2*S*)-2-ヒドロキシプロピル]カルバメート(5.1 g、26.6 mmol)のアセトニトリル(40 mL)溶液を、内部温度を-40℃未満に維持しながら添加漏斗によって20分間に亘り加える。DMAP(324 mg、2.6 mmol)を加え、続いて温度を-40℃未満に維持しながらピリジン(10.7 mL、133.7 mmol)を滴下で添加する。添加は、1.5時間かかる。酢酸エチル(100 mL)を懸濁液に加える。混合物を-35℃で濾過し、固体を取り出し、固体をEtOAcで洗浄し、その後これを廃棄する。次いで、濾液を合わせ、飽和Na₂HPO₄溶液(40 mL)を加える。再び混合物を激しく30分間撹拌する。次いで、有機層を分離し、1 MのNaHSO₄水溶液で洗浄し、残留したピリジンを除去し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮し、透明な油を得る。残渣をジエチルエーテルに溶解し、少量の不溶性物質を除去し、濾液を濃縮し、表題化合物(5.7 g、97%)を油として得て、これを次のステップで精製することなく使用した。

30

40

【0081】

ステップ 3: *tert*-ブチル(5*S*)-5-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2,2-ジオキシドの合成

tert-ブチル(5*S*)-5-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2-オキシド(5.7 g、25.8 mmol)のアセトニトリル(60 mL)およびH₂O(30 mL)溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム(8.3 g、38.7 mmol)

50

1)を加える。5分後、 RuCl_3 の少しの結晶を加える。反応物を3時間攪拌し、このように得られた濃厚なスラリーを H_2O (100 mL)および酢酸エチル (20 mL)で希釈し、さらなる EtOAc ですすぎながらセライトのベッドを通す。濾液を濃縮し、有機溶媒を除去し、このように得られた固体を濾過によって単離し、表題化合物 (6.0 g、97%)を得る。

ステップ4: ジエチル1-{(2S)-1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパン-2-イル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2,6-ジカルボキシレートの合成

0 に冷却した鉱油中の60%水素化ナトリウム (503 mg、12.6 mmol)のDMF (10 mL)懸濁液に、ジエチル1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2,6-ジカルボキシレート (中間体D、3.00 g、11.4 mmol)のDMF (10 mL)溶液を滴下で添加する。混合物を0 で30分間攪拌し、その後tert-ブチル(5S)-5-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2,2-ジオキシド (2.71 g、11.4 mmol)のDMF (10 mL)溶液を加える。混合物を温め、室温で16時間攪拌する。反応物を H_2O でクエンチし、15分間攪拌する。混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させる(Na_2SO_4)。溶媒を真空中で除去し、粗材料を、0~30%酢酸エチル/ヘプタンの勾配溶離を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (3.00 g、63%)を得る。LCMS: 442.86 ($\text{M} + \text{Na}^+$)。

【0082】

ステップ5: ジエチル1-[(2S)-1-アミノプロパン-2-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2,6-ジカルボキシレートの合成

ジエチル1-{(2S)-1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパン-2-イル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2,6-ジカルボキシレート (3.00 g、7.15 mmol)の CH_2Cl_2 (20 mL)溶液に、TFA (10 mL)を加える。混合物を室温で3時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。残渣を酢酸エチルに溶解し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮し、表題化合物 (2.17 g)を得て、これを次のステップで精製することなく使用する。

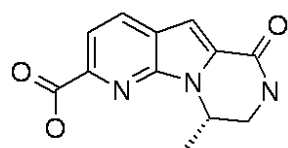
ステップ6: (9R)-9-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸の合成

ジエチル1-[(2S)-1-アミノプロパン-2-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2,6-ジカルボキシレート (2.17 g、6.80 mmol)のエタノール (40 mL)溶液に、炭酸カリウム (2.82 g、20.4 mmol)を加える。混合物を60 で16時間攪拌し、次いで室温に冷却する。エタノールを真空中で除去し、水性混合物を1Nの塩酸水溶液でpH5に酸性化する。このように得られた固体を濾過によって集め、真空中で乾燥させ、表題化合物を淡黄色の固体 (1.40 g、84%)として得る。LCMS: 246.64 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

【0083】

中間体L: (9S)-9-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸

【化19】



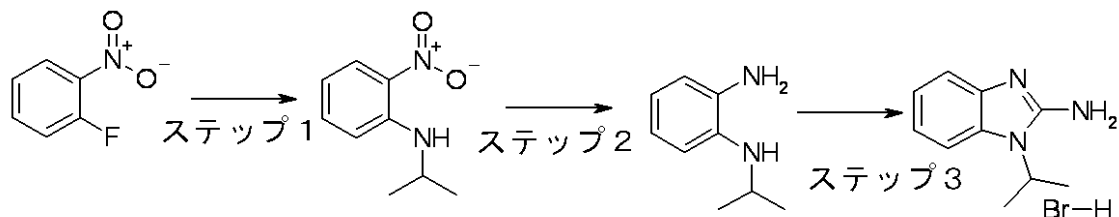
(9S)-9-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸を、(9R)-9-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3',2':4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸 (中間体J)を調製するために使用したのと同様の手

順を使用して、ステップ1における(S)-1-アミノプロパン-2-オールを(R)-1-アミノプロパン-2-オールと置き換えて合成する。

【0084】

中間体M：1-(プロパン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミンヒドロ
ブロミド

【化20】



10

【0085】

ステップ1：2-ニトロ-N-(プロパン-2-イル)アニリンの合成

2-フルオロニトロベンゼン(0.5 mL、4.7 mmol)のDMSO(10 mL)溶液に、イソプロピルアミン(0.6 mL、7.1 mmol)、続いてヒューニツヒ塩基(1.2 mL、7.1 mmol)を加える。反応フラスコを密封し、80℃に一晩加熱する。次いで、反応物を室温に冷却し、氷H₂O上に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層をH₂O、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮し、表題化合物(828 mg、97%)をオレンジ油として得る。

20

ステップ2：N-(プロパン-2-イル)ベンゼン-1,2-ジアミンの合成

2-ニトロ-N-(プロパン-2-イル)アニリン(828 mg、4.6 mmol)のエタノール(10 mL)溶液に窒素雰囲気下にて、20%パラジウム担持カーボン(50 mg、Degussaタイプ)、続いてギ酸アンモニウム(1.4 g、23 mmol)を注意深く加え、反応物を16時間攪拌する。懸濁液をセライトのベッドを通して注意深く濾過し、濾過ケーキをさらなるエタノール(10 mL)ですすぐ。濾液を濃縮し、残渣をH₂Oおよび酢酸エチルに分配する。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮し、5%メタノール/CH₂Cl₂を使用してシリカゲルの短いベッドを通すクロマトグラフィーによって残渣を精製し、表題化合物(552 mg、80%)を油として得る。

30

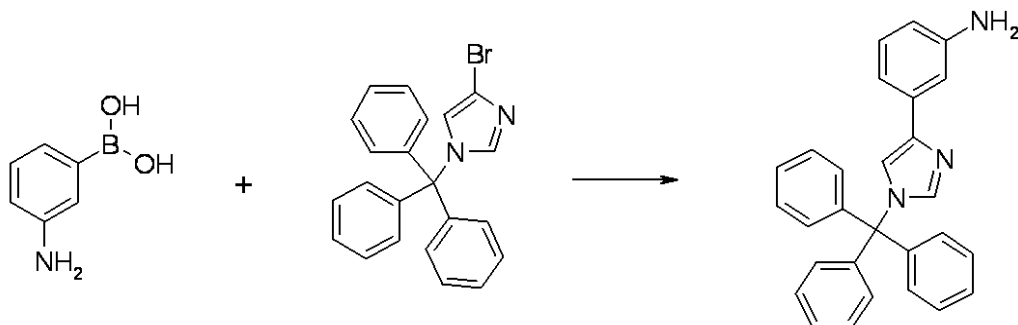
ステップ3：1-(プロパン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン；ヒドロブロミドの合成

N-(プロパン-2-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン(552 mg、3.4 mmol)のエタノール(10 mL)溶液に、臭化シアン(1.35 mL、4.04 mmol)のCH₂Cl₂溶液(3 M)を加える。反応物を一晩攪拌し、次いで濃縮する。粗残渣をジエチルエーテルで粉碎し、懸濁液を濾過し、表題化合物(870 mg、92%)を紫色の固体として得る。

【0086】

中間体N：3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)アニリン

【化21】



40

(3-アミノフェニル)ボロン酸(1.0 g、7.3 mmol)、4-ブromo-1-ト

50

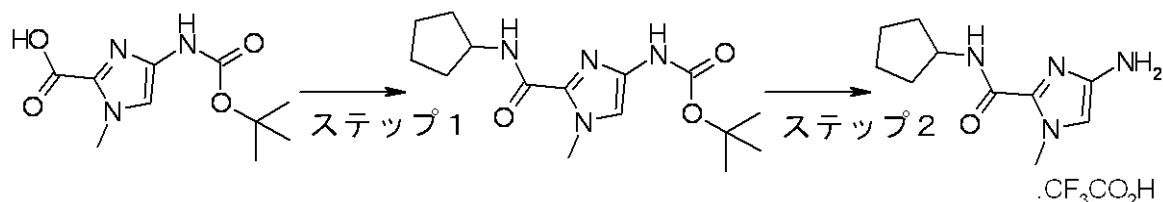
リチル - 1 H - イミダゾール (2 . 8 g 、 7 . 3 m m o l) 、 トリ - t - テトラフルオロ
 ホウ酸ブチルホスホニウム (4 2 4 m g 、 1 . 5 m m o l) および K F (1 . 4 g 、 2 4
 . 1 m m o l) を乾燥 T H F (2 0 m L) 中に加え、混合物にアルゴンを 1 0 分間泡立た
 せる。T r i s - (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (6 6 9 m g 、 0 . 7
 m m o l) を加え、反応混合物を密封し、6 0 で 1 6 時間加熱する。固体を濾過し、濾
 液を E t O A c (2 5 0 m L) で希釈する。溶液を H₂O (3 × 1 0 0 m L) 、ブライン
 (1 0 0 m L) で洗浄し、乾燥させ (N a₂S O₄) 、濃縮する。粗生成物を、メタノール
 / C H₂C l₂ を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合
 物 (1 . 1 g 、 3 6 %) を得る。

【 0 0 8 7 】

10

中間体 O : 4 - アミノ - N - シクロペンチル - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カ
 ルボキサミドトリフルオロアセテート

【 化 2 2 】



【 0 0 8 8 】

20

ステップ 1 : t e r t - ブチル [2 - (シクロペンチルカルバモイル) - 1 - メチル - 1
 H - イミダゾール - 4 - イル] カルバメートの合成

撹拌した 4 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 1 - メチル - 1 H - イミ
 ダゾール - 2 - カルボン酸 (7 2 4 m g 、 3 . 0 m m o l) の D M F (6 m L) 懸濁液に
 、 T B T U (1 . 1 6 g 、 3 . 6 m m o l) を加える。1 5 分後、シクロペンチルアミン
 (0 . 4 4 m L 、 4 . 5 m m o l) を加える。2 0 時間後、さらなる部分のシクロペンチ
 ルアミン (0 . 4 4 m L 、 4 . 5 m m o l) を加え、撹拌をさらに 2 4 時間続ける。混合
 物を E t O A c で希釈し、1 M の N a H S O₄ 水溶液、N a₂C O₃ およびブラインで順番
 に洗浄する。有機層を乾燥させ (M g S O₄) 、蒸発させる。粗材料を、1 0 ~ 1 0 0 %
 E t O A c / ヘプタンの勾配を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題
 化合物 (3 4 5 m g 、 3 7 %) を得る。

30

ステップ 2 : 4 - アミノ - N - シクロペンチル - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 -
 カルボキサミドトリフルオロアセテートの合成

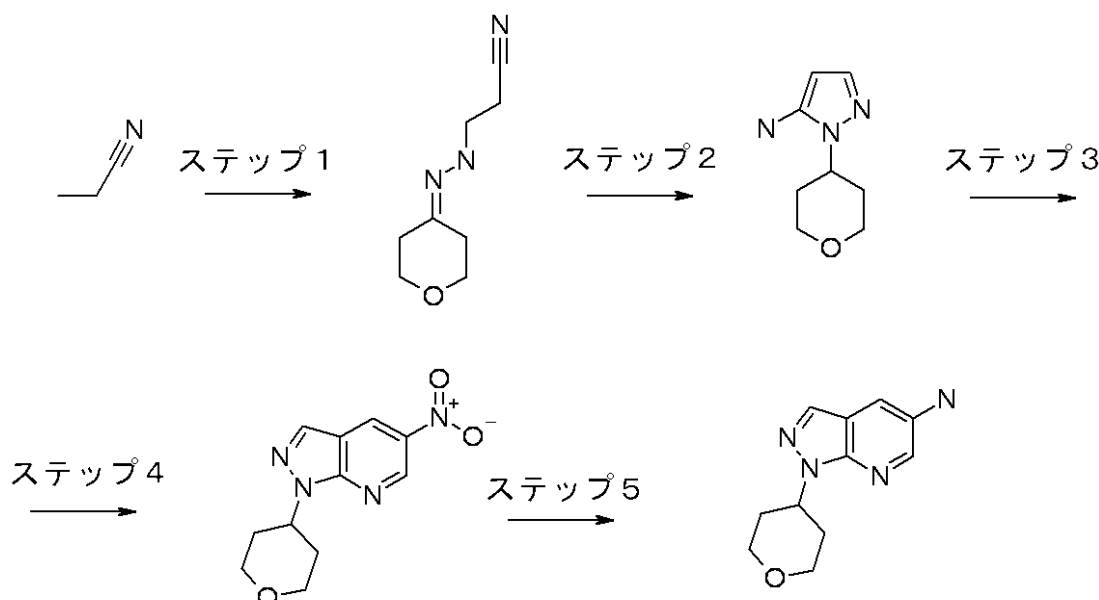
撹拌した t e r t - ブチル [2 - (シクロペンチルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H
 - イミダゾール - 4 - イル] カルバメート (8 8 m g 、 0 . 2 9 m m o l) の C H₂C l₂
 (1 m L) 溶液に、T F A (1 m L) を加える。溶液を室温で 1 時間撹拌し、蒸発させる
 。C H₂C l₂ を残渣から 2 回蒸発させ、過剰な T F A を除去し、表題化合物を油としてト
 リフルオロ酢酸塩として得て、これをアミドカップリングステップにおいて精製すること
 なく直ちに使用する。

【 0 0 8 9 】

40

中間体 P : 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b
] ピリジン - 5 - アミン

【化 2 3】



10

【0090】

ステップ 1 : 3 - [2 - (テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - イリデン) ヒドラジニル] プロパンニトリルの合成

20

プロパンニトリル (5 g、94 mmol) のエタノール溶液に 0 で、ヒドラジン水和物 (4.6 g、91 mmol) を滴下で添加する。反応混合物を周囲温度でその後 16 時間攪拌する。混合物を 0 に冷却し、テトラヒドロピラン - 4 - オン (9 g、90 mmol) をゆっくりと加える。反応物を、周囲温度でさらに 5 時間攪拌を続ける。溶媒を減圧下で蒸発させ、表題化合物を非常に粘稠な液体 (15 g、> 99%) として得て、これを次のステップで精製することなく使用する。

【0091】

ステップ 2 : 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミンの合成

3 - [2 - (テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - イリデン) ヒドラジニル] プロパンニトリル (5 g、30 mmol) の 1 - プロパノール (50 mL) 溶液に、NaOH (29 mg、0.74 mmol) を加え、反応混合物を 16 時間加熱還流させる。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を酢酸エチルで溶出する中性アルミナを通して濾過し、表題化合物を黄色の固体 (1.6 g、32%) として得て、これを次のステップで精製することなく使用する。

30

【0092】

ステップ 3 : 5 - ニトロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジンの合成

1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (1.6 g、9.6 mmol) の 70% 酢酸 (15 mL) 溶液に、ニトロマロンアルデヒド (1.3 g、9.6 mmol) を加え、反応混合物を 108 に 3 時間加熱する。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、20% 酢酸エチル / 石油エーテルの勾配を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を淡黄色の固体 (1.6 g、70%) として得る。

40

【0093】

ステップ 4 : 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - アミンの合成

鉄 (2.41 g、42.3 mmol) および塩化アンモニウム (2.58 g、48.4 mmol) を、5 - ニトロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン (3 g、12 mmol) のエタノール / THF / H₂O (

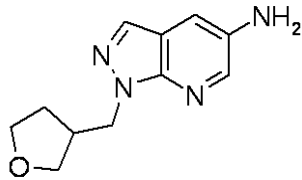
50

4 : 2 : 1、35 mL) 溶液に加える。混合物を、100 で2時間加熱する。鉄を Celite (登録商標) のパッドを通す濾過によって除去し、濾液を減圧下で蒸発させた。残渣を、70%酢酸エチル/石油エーテルの勾配を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物をオフホワイトの固体 (2.85 g、93%) として得る。

【0094】

中間体 Q : 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - アミン

【化24】



10

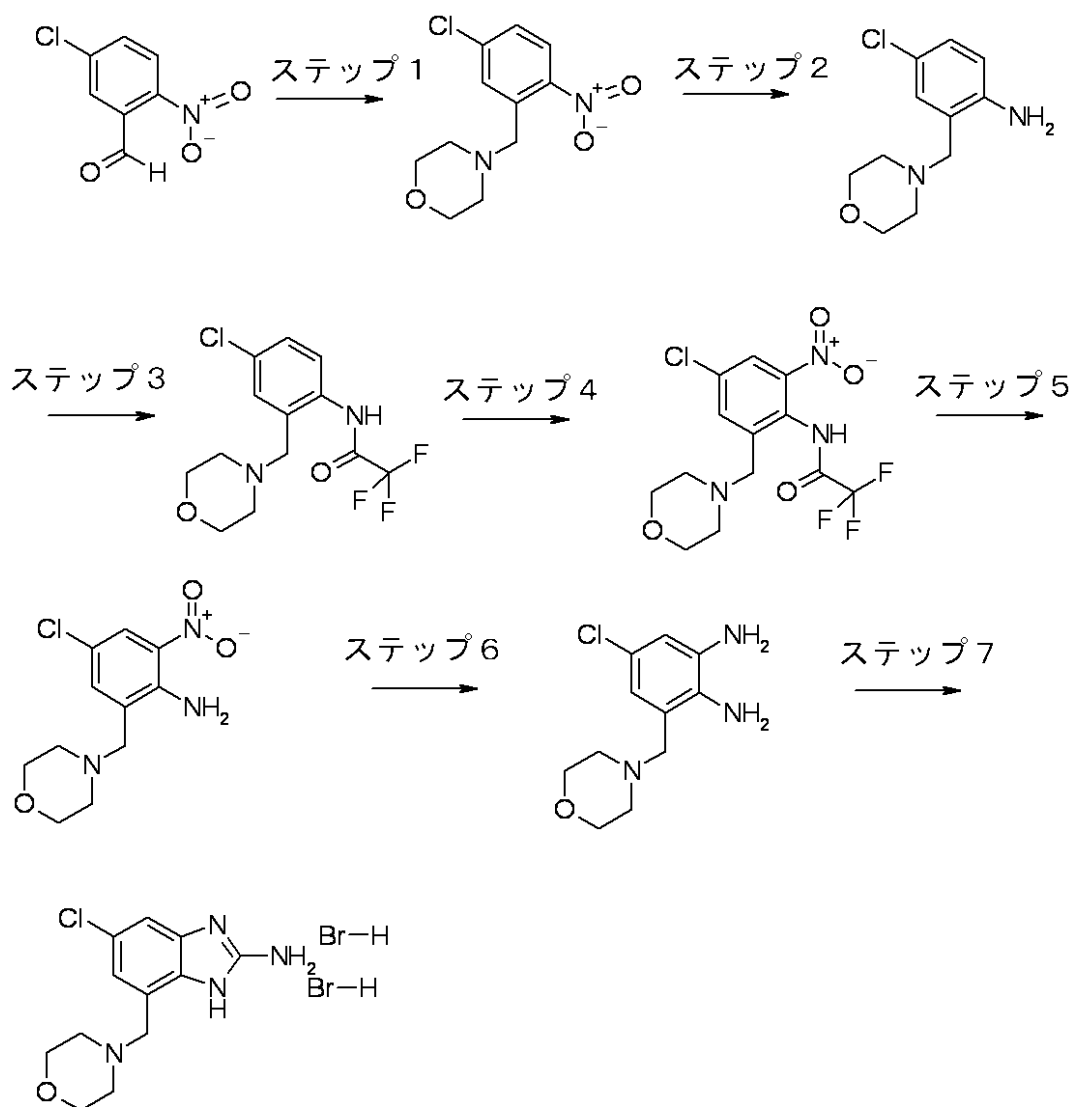
1 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イルメチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - イルアミンを、(1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - イルアミン (中間体 P) を調製するために使用したのと同様の手順を使用して、ステップ1におけるテトラヒドロピラン - 4 - オンをテトラヒドロ - フラン - 3 - カルバルデヒドと置き換えて合成する。

【0095】

中間体 R : 5 - クロロ - 7 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミンジヒドロブromide

20

【化 25】



【0096】

ステップ 1 : 4 - (5 - クロロ - 2 - ニトロベンジル) モルホリンの合成

モルホリン (2 . 8 m L 、 3 2 . 3 m m o l) のテトラヒドロフラン (1 0 0 m L) 溶液に、5 - クロロ - 2 - ニトロベンズアルデヒド (5 g 、 2 6 . 9 m m o l) 、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1 1 . 4 g 、 5 3 . 9 m m o l) および H O A c (3 . 2 m L 、 5 3 . 9 m m o l) を加え、反応物を一晩撹拌する。反応物を飽和 Na_2CO_3 水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。合わせた抽出物を H_2O 、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4) 、濃縮し、透明な油を得る。残渣を 1 N の HCl 水溶液に溶解し、濾過によって不溶性物質を除去する。濾液を 2 M の K_2CO_3 水溶液で中和し、酢酸エチルに分配する。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4) 、濃縮し、表題化合物 (5 . 1 g 、 7 4 %) を油として得る。

【0097】

ステップ 2 : 4 - クロロ - 2 - (モルホリン - 4 - イルメチル) アニリンの合成

4 - (5 - クロロ - 2 - ニトロベンジル) モルホリン (5 . 1 g 、 1 9 . 9 m m o l) の H O A c (7 5 m L) 溶液に、ジンクダスト (3 . 9 g 、 5 9 . 6 m m o l) を注意深く加える。2 時間後、反応物をセライトのベッドを通して濾過し、濾液を濃縮し、H O A c の大部分を除去する。次いで残渣を 2 M の K_2CO_3 水溶液に溶解し、酢酸エチルで抽出する。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4) 、濃縮し、茶色の油を得る。粗材料を、0 ~ 5 % メタノール / CH_2Cl_2 の勾配を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (4 . 0 g 、 1 2 . 4 m m o l 、 7 0 % 純度) を得る。

【0098】

ステップ3：N-[4-クロロ-2-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの合成

0 に冷却した4-クロロ-2-(モルホリン-4-イルメチル)アニリン(4.0 g、12.4 mmol)の1,4-ジオキサン(75 mL)溶液に、無水トリフルオロ酢酸(2.4 mL、17.4 mmol)を加え、反応を室温に一晩温める。反応物をジエチルエーテルで希釈し、不溶性物質を濾過によって除去する。濾液を濃縮し、2 Mの K_2CO_3 水溶液およびジエチルエーテルに分配する。有機層を分離し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮し、表題化合物(3.8 g、95%)をオレンジ油として得て、これを次のステップで精製することなく使用する。

10

ステップ4：N-[4-クロロ-2-(モルホリン-4-イルメチル)-6-ニトロフェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの合成

0 に冷却したN-[4-クロロ-2-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(3.8 g、11.8 mmol)の濃硫酸(35 mL)溶液に、硝酸カリウム(1.4 g、14.1 mmol)を加える。反応物を室温に2時間の期間に亘りゆっくり温め、次いで氷 H_2O に注ぐ。混合物を飽和 K_2CO_3 水溶液で中和し、このように得られた固体を濾過によって集め、表題化合物(3.6 g、82%)を得る。

【0099】

ステップ5：4-クロロ-2-(モルホリン-4-イルメチル)-6-ニトロアニリンの合成

20

N-[4-クロロ-2-(モルホリン-4-イルメチル)-6-ニトロフェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(3.6 g、9.6 mmol)のエタノール(60 mL)溶液に、10% $NaOH$ 水溶液(60 mL、150 mmol)を加える。反応物を80 に3時間加熱し、次いで室温で一晩静置する。エタノールの大部分を減圧下で除去し、このように得られた固体を濾過によって単離し、表題化合物(2 g、77%)を得る。

ステップ6：5-クロロ-3-(モルホリン-4-イルメチル)ベンゼン-1,2-ジアミンの合成

30

塩化スズ(II)(1.1 g、6 mmol)の濃 HCl (1.5 mL)溶液に、濃 HCl (1 mL)の溶液として4-クロロ-2-(モルホリン-4-イルメチル)-6-ニトロアニリン(543 mg、2 mmol)を加える。反応物を1時間攪拌する。濃厚なスラリーを濾過し、濾過ケーキを HCl ですすぐ。濾過ケーキを H_2O (10 mL)に溶解し、2 Mの K_2CO_3 水溶液で処理し、 CH_2Cl_2 で抽出する。有機層を分離し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮し、表題化合物(458 mg、95%)を油として得る。

ステップ7：5-クロロ-7-(モルホリン-4-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミンジヒドロプロミド

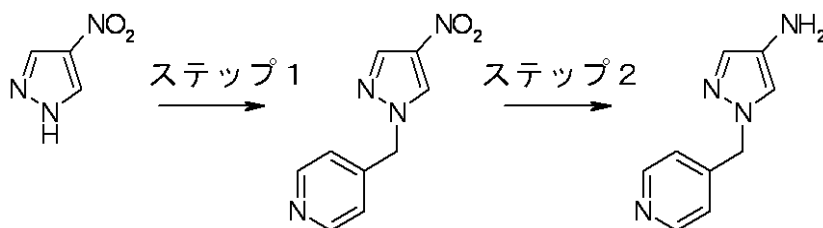
5-クロロ-3-(モルホリン-4-イルメチル)ベンゼン-1,2-ジアミン(458 mg、1.9 mmol)のエタノール(5 mL)溶液に、48% HBr 水溶液(0.21 mL、1.9 mmol)、続いて臭化シアン(0.95 mL、2.8 mmol)の CH_2Cl_2 溶液(3 M)を加える。反応物を室温で4時間攪拌し、ジエチルエーテルで希釈する。このように得られた固体を濾過によって単離し、表題化合物を二臭化水素酸塩(595 mg、73%)として得る。

40

【0100】

中間体S：1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン

【化26】



【0101】

ステップ1．4-[(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ピリジン

10

撹拌した4-ニトロ-1H-ピラゾール(211mg、1.87mmol)、ピリジン-4-メタノール(0.28ml、2.56mmol)、およびトリフェニルホスフィン(538mg、2.05mmol)のTHF(10ml)溶液に窒素下で、ジ-*t*-ブチルアゾジカルボキシレート(472mg、2.05mmol)を3分に亘り加える。反応混合物を室温で16時間撹拌した。混合物を濃縮し、0~3%CH₂Cl₂/メタノールの勾配溶離を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の化合物を黄色の油(247mg、65%)として得る。

ステップ2．1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-アミンの合成

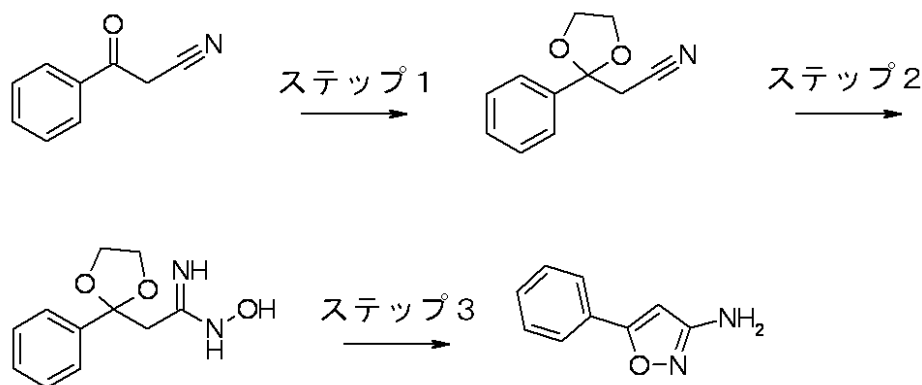
4-[(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ピリジン(247mg、1.21mmol)のメタノール(10mL)溶液を、バルーン圧力下で10%パラジウム担持カーボン(30mg)上で3時間水素化する。Celite(登録商標)を通して混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮する。残渣を、0~10%CH₂Cl₂/メタノールの勾配溶離を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を茶色の油(198mg、94%)として得る。

20

【0102】

中間体T：5-フェニル-1,2-オキサゾール-3-アミン

【化27】



30

【0103】

ステップ1：(2-フェニル-1,3-ジオキサラン-2-イル)アセトニトリルの合成

40

3-オキシ-3-フェニルプロパンニトリル(10g、69mmol)およびPTSA(27mg、1.37mmol)のトルエン(120mL)溶液に、エチレングリコール(120mL、2057mmol)を加える。共沸混合物を、150℃で14時間加熱する。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を10%NaOH水溶液で洗浄する。水層をジエチルエーテル(2×100mL)で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させ、粗化合物を得る。粗材料を、1%の酢酸エチル/ヘキサンで溶出する中性アルミナ上で精製し、表題化合物をオフホワイトの固体(10g、77%)として得る。

ステップ2：N-ヒドロキシ-2-(2-フェニル-1,3-ジオキサラン-2-イル)エタンイミドアミドの合成

NaOH(3.1g、77mmol)をヒドロキシルアミン塩酸塩(5.2g、75m

50

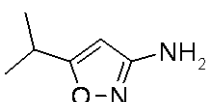
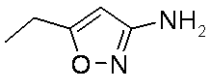
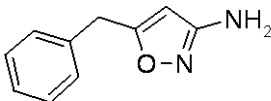
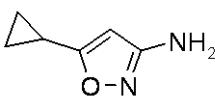
mol) に 0 で加え、15 分間攪拌する。(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)アセトニトリル(7 g、37 mmol)のメタノール(25 mL)溶液を、反応混合物に 0 にて滴下で添加する。反応混合物を室温に温め、90 で16 時間加熱する。溶媒を減圧下で蒸発させ、表題化合物を茶色の固体(7 g、85%)として得たが、これを次のステップで精製することなく使用する。

ステップ3: 5-フェニル-1,2-オキサゾール-3-アミンの合成

エタノール(125 mL)およびH₂O(25 mL)を、N-ヒドロキシ-2-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)エタンイミドアミド(7 g、32 mmol)に加える。濃HClを加えることによってpHを1に調節し、反応混合物を90 で2 時間加熱する。溶媒を蒸発乾固させ、このように得られた残渣を、リン酸緩衝液を使用して中和させる。混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮する。粗残渣を、30%酢酸エチル/ヘキサンで溶出する中性アルミナ上で精製し、表題化合物をオフホワイトの固体(1.7 g、34%)として得る。

【0104】

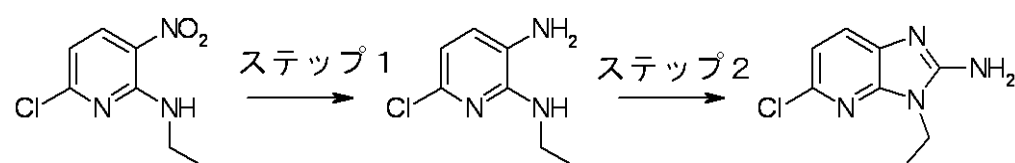
【化28】

構造	中間体
	U
	V
	W
	X

【0105】

中間体 Y: 5-クロロ-3-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-アミン

【化29】



【0106】

ステップ1: 6-クロロ-N²-エチルピリジン-2,3-ジアミンの合成

6-クロロ-N-エチル-3-ニトロピリジン-2-アミン(1.82 g、9.04 mmol)のエタノール(20 mL)溶液に、鉄粉(2.52 g、45.2 mmol)、および塩化アンモニウム(2.42 g、45.2 mmol)のH₂O(8 mL)溶液を加える。混合物をマイクロ波反応器中で140 にて30 分間加熱する。混合物をEtOAcで希釈し、濾過し、蒸発させ、表題化合物を茶色の油(1.55 g、100%)として得て、これを次のステップで精製することなく使用した。

ステップ2: 5-クロロ-3-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-ア

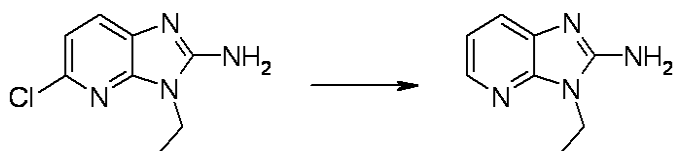
ミンの合成

6 - クロロ - N² - エチルピリジン - 2 , 3 - ジアミン (4 0 1 m g 、 2 . 3 4 m m o l) のエタノール (1 0 m L) 溶液に、臭化シアンのCH₂Cl₂ (0 . 9 3 m L 、 2 . 8 m m o l) 溶液 (3 M) を加え、このように得られた溶液を室温で6時間攪拌する。溶液をメタノール中のアンモニアで塩基性化し、蒸発させる。残渣を、1 % NH₄OH を含有する0 ~ 1 5 % CH₂Cl₂ / メタノールの勾配溶離を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (2 1 2 m g 、 4 6 %) を得る。

【 0 1 0 7 】

中間体 Z 3 - エチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - アミン

【 化 3 0 】

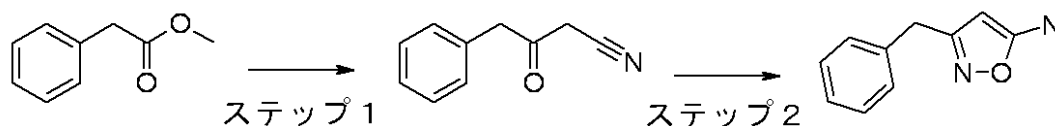


ギ酸アンモニウム (1 . 5 5 g 、 2 4 . 6 m m o l) を、1 0 % パラジウム担持カーボン (4 0 m g) を含有する5 - クロロ - 3 - エチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - アミン (4 1 0 m g 、 2 . 0 9 m m o l) のエタノール (1 0 m L) 溶液に加える。混合物を室温で16時間攪拌する。反応物を濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を、0 ~ 1 0 % CH₂Cl₂ / メタノールの勾配溶離を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (1 9 2 m g 、 5 7 %) を得る。

【 0 1 0 8 】

中間体 A A : 3 - ベンジル - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - アミン

【 化 3 1 】



ステップ 1 : 3 - オキシ - 4 - フェニルブタンニトリルの合成

鉱油中の60%水素化ナトリウム (1 . 0 0 g 、 2 5 . 0 m m o l) のTHF (4 0 m L) 懸濁液に、還流させながらフェニル酢酸メチル (2 . 5 0 g 、 1 6 . 6 m m o l) および無水アセトニトリル (1 . 7 4 m L 、 3 3 . 3 m m o l) のTHF (4 0 m L) 溶液を滴下で添加する。混合物を還流させながら6時間攪拌し、次いで室温に冷却し、さらに16時間攪拌する。反応物をH₂Oでクエンチし、10分間攪拌し、その後混合物を酢酸エチルおよび飽和NaHCO₃水溶液で希釈する。層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出する。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させる (Na₂SO₄) 。溶媒を真空中で除去し、粗材料を、0 ~ 4 0 % 酢酸エチル / ヘプタンの勾配溶離を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を黄色の油 (6 9 0 m g 、 2 6 %) として得る。LCMS : 1 6 0 . 2 0 (M + H⁺) 。

ステップ 2 : 3 - ベンジル - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - アミンの合成

3 - オキシ - 4 - フェニルブタンニトリル (6 9 0 m g 、 4 . 3 4 m m o l) のエタノール (2 5 m L) 溶液に、ピリジン (4 . 9 1 m L 、 6 0 . 7 m m o l) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (3 0 1 m g 、 4 . 3 4 m m o l) を加える。反応混合物を、室温で84時間攪拌する。混合物を酢酸エチルおよび1 M のNaOH水溶液で希釈する。層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出する。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄) 、溶媒を真空中で除去し、表題化合物を黄色の固体 (7 0 2 m g 、 9 3 %) として得る。LCMS : 1 7 5 . 2 0 (M + H⁺) 。

【 0 1 0 9 】

[例 1]

1 - オキシ - N - (ピリジン - 3 - イル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - [1

10

20

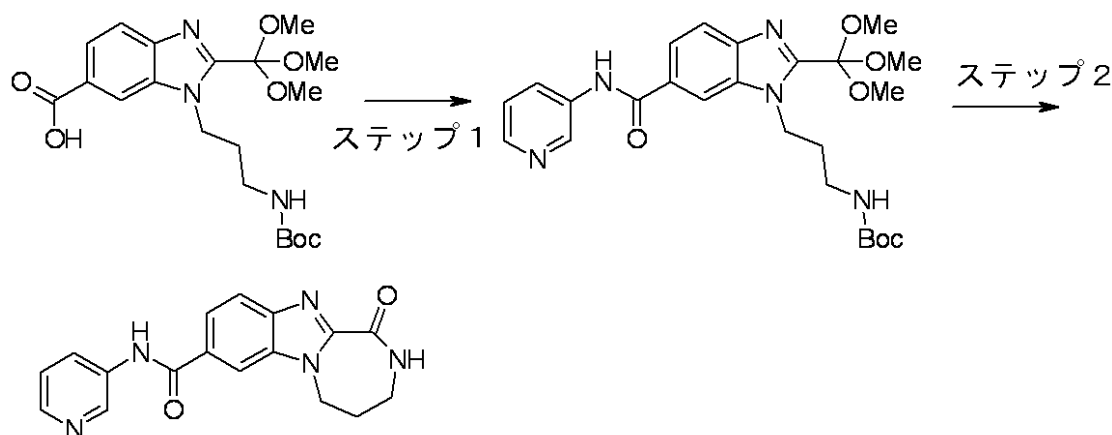
30

40

50

， 4] ジアゼピノ [1 ， 2 - a] ベンゾイミダゾール - 8 - カルボキサミド

【化 3 2】



10

【 0 1 1 0 】

ステップ 1 : *tert* - ブチル { 3 - [6 - (ピリジン - 3 - イルカルバモイル) - 2 - (トリメトキシメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] プロピル } カルバメートの合成

1 - (3 - *tert* - ブトキシカルボニルアミノ - プロピル) - 2 - トリメトキシメチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (中間体 A、70 mg、0.17 mmol) および PyBOP (95 mg、0.18 mmol) の DMF (1 mL) 溶液を 10 分間攪拌し、3 - アミノピリジン (17 mg、0.18 mmol) およびトリエチルアミン (46 μ L、0.33 mmol) を加える。溶液をブロックヒーター中で 45 $^{\circ}$ C にて 20 時間加熱する。溶液を EtOAc で希釈し、 Na_2CO_3 、 H_2O 、およびブラインで洗浄する。有機層を乾燥させ (MgSO_4)、蒸発させ、表題化合物 (102 mg、0.16 mmol、99%) を油として得て、それを次のステップで精製することなく使用した。ステップ 2 : 1 - オキソ - N - (ピリジン - 3 - イル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - [1, 4] ジアゼピノ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 8 - カルボキサミドの合成

20

tert - ブチル { 3 - [6 - (ピリジン - 3 - イルカルバモイル) - 2 - (トリメトキシメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] プロピル } カルバメート (85 mg、0.17 mmol) のメタノール (2 mL) 溶液に、濃 HCl (1 mL) を加えた。溶液を室温で 2 時間攪拌し、蒸発乾固させる。残渣をメタノール (5 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.14 mL、1.0 mmol) を加え、溶液を 2 時間加熱還流させる。冷却した溶液を CH_2Cl_2 で希釈し、 Na_2CO_3 で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO_4)、蒸発させた。粗生成物を分取 HPLC によって精製した。HPLC 画分を、濃縮することなく、SCX カートリッジを通して直接通過させることによって主要なピークを集めた (Silicycle トシル酸、1 g)。カートリッジを、メタノール、次いで CH_2Cl_2 / メタノール (50 : 50) で洗浄した。最後に、生成物を、1% NH_4OH を含有する CH_2Cl_2 / メタノールで溶出させた。生成物を含有する溶液を蒸発させ、表題化合物 (13 mg、22%) を得た。

30

40

【 0 1 1 1 】

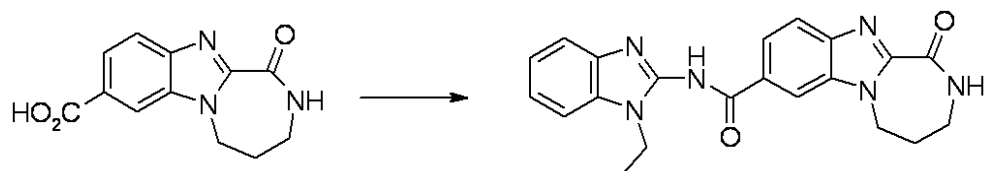
例 2 を、市販の試薬を置き換えて、例 1 のための手順に従って合成する。

【 0 1 1 2 】

[例 3]

N - (1 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - [1, 4] ジアゼピノ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 8 - カルボキサミド

【化 3 3】



1 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] ジアゼピノ [1 , 2 - a] ベンゾイミダゾール - 8 - カルボン (c a r b o x y l c) 酸 (中間体 B、103 mg、0.42 mmol) および T B T U (149 mg、0.46 mmol) の DMF (2 mL) 溶液を、10 分間攪拌する。1 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン (68 mg、0.42 mmol) および トリエチルアミン (43 mg、0.42 mmol) を加え、反応物を室温で 16 時間攪拌する。反応混合物を H₂O で希釈する。黄色の固体が形成され、これを濾過し、EtOAc および少量のメタノールで洗浄し、表題化合物 (85 mg、51%) を得る。

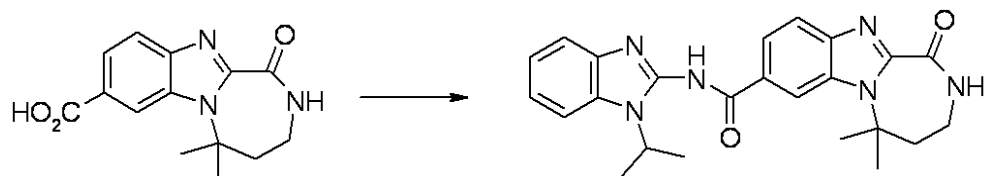
例 4 ~ 17 を、市販の試薬または上記の適当な中間体を置き換えて、例 2 のための手順に従って合成する。

【 0 1 1 3 】

[例 1 8]

5 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - N - [1 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] ジアゼピノ [1 , 2 - a] ベンゾイミダゾール - 8 - カルボキサミド

【化 3 4】



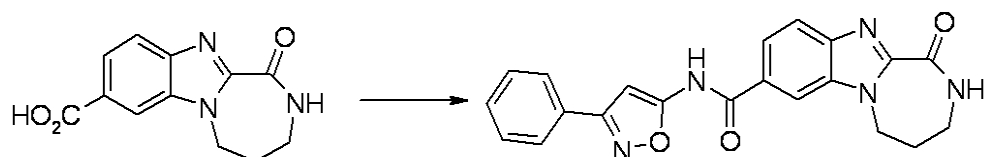
5 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] ジアゼピノ [1 , 2 - a] ベンゾイミダゾール - 8 - カルボン (c a r b o x y l c) 酸 (中間体 C、45 mg、0.16 mmol) および PyBOP (145 mg、0.28 mmol) の DMF (1.5 mL) 溶液を、10 分間攪拌する。1 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン ; ヒドロプロミド (中間体 M、71 mg、0.28 mmol) および トリエチルアミン (0.08 mL、0.56 mmol) を加え、反応物を 16 時間攪拌する。混合物を、分取 HPLC によって精製し、表題化合物 (35 mg、50%) を得る。

【 0 1 1 4 】

[例 1 9]

1 - オキソ - N - (3 - フェニル - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] ジアゼピノ [1 , 2 - a] ベンゾイミダゾール - 8 - カルボキサミド

【化 3 5】



1 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] ジアゼピノ [1 , 2 - a] ベンゾイミダゾール - 8 - カルボン (c a r b o x y l c) 酸 (中間体 B、71 mg、0.29 mmol) および 1 , 1' - カルボニルジイミダゾール (117 mg、0.7

2 mmol) の THF (10 mL) 溶液を、60 に 1 時間加熱する。溶液を室温に冷却し、5 - メチル - 3 - アミノイソキサゾール (191 mg、1.16 mmol) を加える。10 分後、DBU (0.11 mL、0.72 mmol) を加え、混合物を 60 で 16 時間加熱する。溶媒を蒸発させ、H₂O を残渣に加える。このように得られた固体を濾過によって集め、分取 HPLC によって精製し、表題化合物 (17 mg、12%) を得る。

【0115】

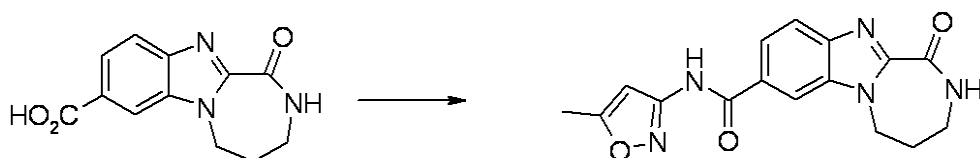
[例 20]

N - (5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 1 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - [1, 4] ジアゼピノ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 8 - カ

10

ルボキサミド

【化 36】



ジクロロエタン (3 mL) 中の 1 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - [1, 4] ジアゼピノ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 8 - カルボン (carboxylic acid) (中間体 B、51 mg、0.21 mmol) および HATU (89 mg、0.23 mmol) の混合物を、室温で 1 時間攪拌する。ポリスチレン上の 2 - tert - ブチルイミノ - 2 - ジエチルアミノ - 1, 3 - ジメチル - ペルヒドロ - 1, 3, 2 - ジアザホスホリン (64 mg、0.64 mmol) を加え、混合物を室温で 10 分間攪拌する。5 - メチル - 3 - アミノイソキサゾール (62 mg、0.64 mmol) を加え、反応物を 60 で 16 時間攪拌し、室温に冷却する。混合物をメタノールで希釈し、濾過し、蒸発させる。残渣を、0 ~ 10% CH₂Cl₂ / メタノールの勾配溶離を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH₂Cl₂ (3 mL) で粉碎し、濾過し、乾燥させ、表題化合物 (25 mg、36%) を得る。

20

例 21 を、市販の試薬を置き換えて、例 20 のための手順に従って合成する。

【0116】

[例 22]

N - [3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) フェニル] - 1 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - [1, 4] ジアゼピノ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 8 - カルボキサミド

30

[illegible]O=C1Nc2ccccc2N1C(=O)Nc3ccc(cc3-c4c[nH]cn4)c5ccccc5

20

30

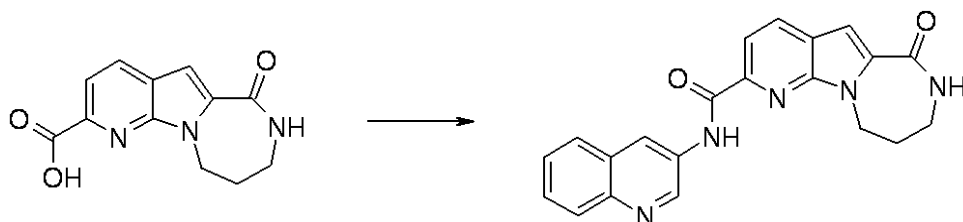
40

40

[例 2 3]

6 - オキソ - N - (キノリン - 3 - イル) - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド

【化 3 8】



6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5]
 ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボン酸 (中間体 E 、 7 5 m g 、 0
 . 3 1 m m o l) および P y B O P (1 7 5 m g 、 0 . 3 4 m m o l) の D M F (2 m L)
 溶液を、30 分間攪拌する。3 - アミノキノリン (4 9 m g 、 0 . 3 4 m m o l) およ
 びトリエチルアミン (1 7 1 μ L 、 1 . 2 2 m m o l) を加え、反応物を室温で16 時間
 攪拌する。混合物を、0 . 1 % T F A を有する10 ~ 7 5 % アセトニトリル / H₂O の勾
 配溶離を使用する分取 H P L C によって精製し、表題化合物 (9 3 m g 、 8 2 %) を得る
 。 L C M S : 3 7 2 . 2 0 (M + H⁺) 。 (方法 V)

10

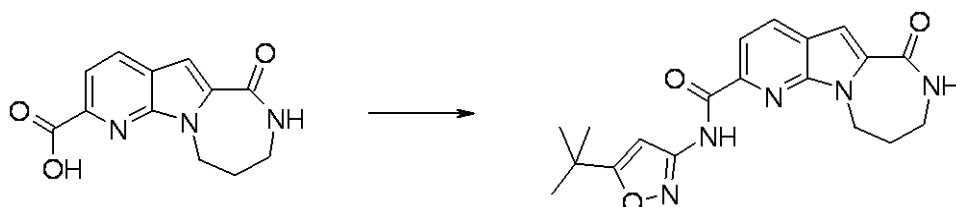
例 2 4 ~ 7 8 を、市販の試薬または上記の適当な中間体を置き換えて、例 2 3 のための
 手順に従って合成する。

【 0 1 1 8 】

[例 7 9]

N - (5 - t e r t - ブチル - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 6 - オキソ - 7 , 8
 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a]
 [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド

【化 3 9】



6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5]
 ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボン酸 (中間体 E 、 3 5 m g 、 0
 . 1 4 m m o l) の T H F (2 m L) および N M P (0 . 5 m L) 溶液に、1 , 1 ' - カ
 ルボニルジイミダゾール (5 8 m g 、 0 . 3 6 m m o l) を加える。混合物を60 °C で1
 時間攪拌し、次いで室温に冷却する。5 - t e r t - ブチル - 3 - アミノイソオキサゾー
 ル (8 0 m g 、 0 . 5 7 m m o l) および D B U (5 3 μ L 、 0 . 3 6 m m o l) を加え
 、混合物を60 °C で16 時間攪拌する。混合物を室温に冷却し、T H F を真空中で除去す
 る。残渣を、0 . 1 % T F A を有する10 ~ 7 5 % アセトニトリル / H₂O の勾配溶離を
 使用する分取 H P L C によって精製し、表題化合物 (6 m g 、 1 1 %) を得る。L C M S
 : 3 6 8 . 2 0 (M + H⁺) 。 (システム V - メッドポラー)

30

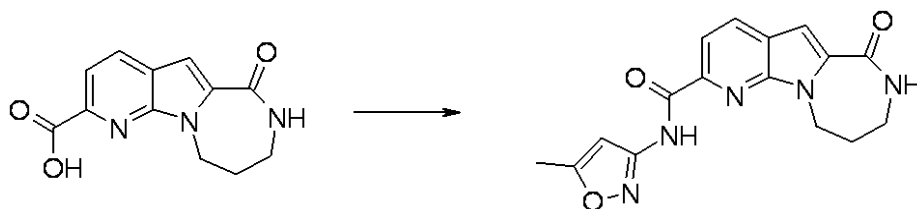
【 0 1 1 9 】

[例 8 0]

N - (5 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10
 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4]
 ジアゼピン - 2 - カルボキサミド

40

【化40】



6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5]
 ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボン酸 (中間体 E 、 100 mg 、
 0 . 41 mmol) の THF (2 mL) および DMF (0 . 5 mL) 溶液に、 HATU (171 mg 、 0 . 45 mmol) を加える。混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後ポリス
 チレン上の 2 - tert - ブチルイミノ - 2 - ジエチルアミノ - 1 , 3 - ジメチル - ペル
 ヒドロ - 1 , 3 , 2 - ジアザホスホリン (556 mg 、 1 . 22 mmol) を加える。混
 合物を室温で 10 分間攪拌し、5 - メチル - 3 - アミノイソオキサゾール (120 mg 、
 1 . 22 mmol) を加える。反応物を 60 で 16 時間攪拌し、次いで室温に冷却する
 。混合物をメタノールで洗浄しながら濾過し、濾液を減圧下で濃縮する。残渣を、0 . 1
 % TFA を有する 10 ~ 90 % アセトニトリル / H₂O の勾配溶離を使用する分取 HPLC
 によって精製し、表題化合物 (11 mg 、 8 %) を得る。LCMS : 326 . 20 (M + H⁺) 。 (システム V - メッドボラー)

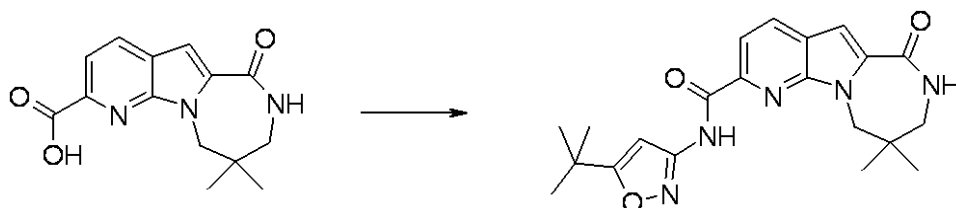
例 81 ~ 86 を、市販の試薬または上記の適当な中間体を置き換えて、例 80 のための
 手順に従って合成する。

【0120】

[例87]

6 - オキソ - N - (キノリン - 3 - イル) - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピ
 リド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキ
 サミド

【化41】



9 , 9 - ジメチル - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5]
 ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボン酸 (中間
 体 F 、 50 mg 、 0 . 18 mmol) のトルエン (1 mL) 懸濁液に、塩化チオニル (2
 7 μL 、 0 . 37 mmol) を加え、混合物を加熱還流させる。2 時間後、混合物を室温
 に冷却し、減圧下で濃縮する。トルエン (1 mL) を残渣に加え、これを減圧下で再度濃
 縮する。トルエン (2 mL) をもう一回加え、容量を半分に減少させる。5 - tert -
 ブチル - 3 - アミノイソオキサゾール (51 mg 、 0 . 37 mmol) および N , N - ジ
 イソプロピルエチルアミン (64 μL 、 0 . 37 mmol) を加え、反応物を室温で 16
 時間攪拌する。反応混合物を蒸発させ、残渣を、0 . 1 % TFA を有する 10 ~ 75 % ア
 セトニトリル / H₂O の勾配溶離を使用する分取 HPLC によって精製し、表題化合物 (8
 mg 、 11 %) を得る。LCMS : 396 . 83 (M + H⁺) 。

例 88 ~ 93 を、市販の試薬または上記の適当な中間体を置き換えて、例 90 のための
 手順に従って合成する。

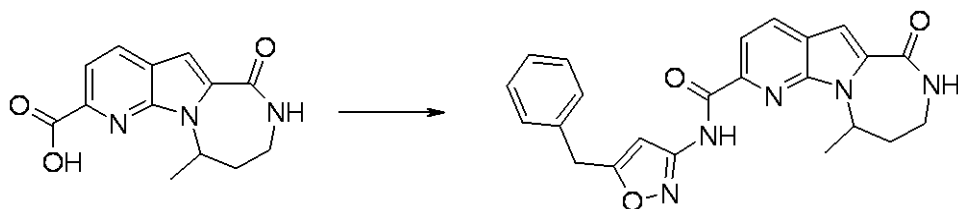
【0121】

[例94]

N - (5 - ベンジル - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 10 - メチル - 6 - オキソ -
 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2

- a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド

【化 4 2】



10 - メチル - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボン酸 (中間体 G 、 75 mg 、 0.29 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 懸濁液に、1 - クロロ - N , N , 2 - トリメチルプロベニルアミン (138 μL 、 1.01 mmol) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌する。5 - ベンジル - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - アミン (中間体 W 、 252 mg 、 1.45 mmol) およびピリジン (94 μL 、 1.16 mmol) を加え、反応物を室温で 20 時間攪拌する。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、0.1% TFA を有する 10 ~ 90% アセトニトリル / H_2O の勾配溶離を使用する分取 HPLC によって精製し、表題化合物 (19 mg 、 16%) を得る。LCMS : 416.20 (M +) 。 (システム V - メッドボラー)

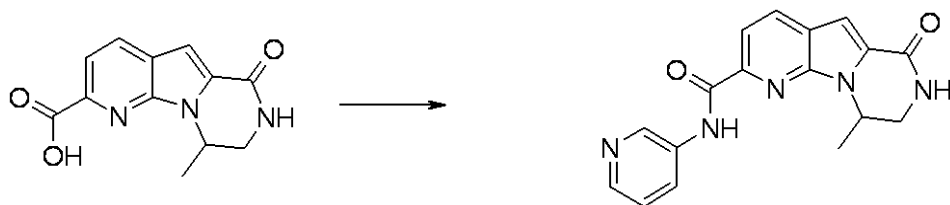
例 95 ~ 100 を、市販の試薬または上記の適当な中間体を置き換えて、例 97 のための手順に従って合成する。

【 0 1 2 2 】

[例 1 0 1]

9 - メチル - 6 - オキソ - N - (ピリジン - 3 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボキサミド

【化 4 3】



9 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボン酸 (中間体 J 、 47 mg 、 0.19 mmol) および HOBt (31 mg 、 0.23 mmol) の DMF (0.5 mL) 懸濁液に、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 (44 mg 、 0.23 mmol) 、続いて 3 - アミノピリジン (22 mg 、 0.23 mmol) および DMAP (2.8 mg 、 0.023 mmol) を加える。混合物を連続窒素流下で 60 にて攪拌し、これによって溶液をゆっくりと濃縮する。5 時間攪拌した後、混合物を 80 に温め、一晚攪拌した。反応混合物をメタノール (0.5 mL) およびエーテル (1 mL) で希釈する。生成した沈殿物を濾過によって集め、表題化合物を暗い黄色の固体 (21 mg 、 34%) として得る。

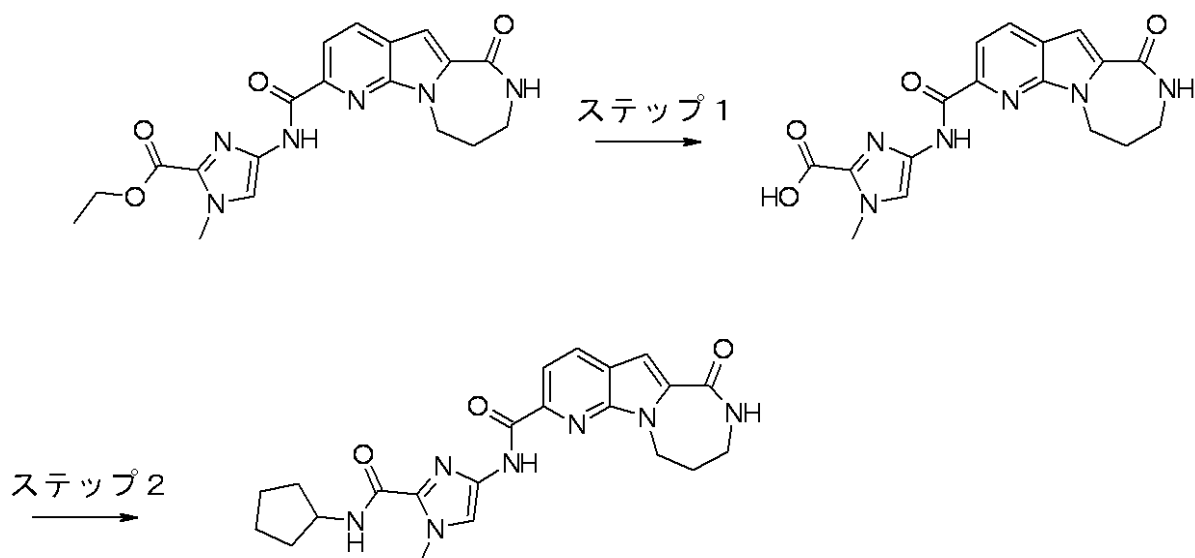
例 102 および 103 を、市販の試薬または上記の適当な中間体を置き換えて、例 102 のための手順に従って合成する。

【 0 1 2 3 】

[例 1 0 4]

N - [2 - (シクロペンチルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド

【化 4 4】



10

ステップ 1：1 - メチル - 4 - { [(6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸の合成

エチル 1 - メチル - 4 - { [(6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキシレート (例 28、160 mg、0.40 mmol) のメタノール (3 mL) 懸濁液に、2 M の NaOH 水溶液 (0.4 mL) を加える。混合物を 60 で 3 時間攪拌し、次いで室温に冷却する。メタノールを真空中で除去し、水性混合物を 1 N の HCl 水溶液で pH 5 に酸性化する。このように得られた固体を濾過によって集め、真空中で乾燥させ、表題化合物を黄色の固体 (130 mg、87%) として得る。LCMS：369.20 (M + H +)。 (システム V)

20

ステップ 2：N - [2 - (シクロペンチルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミドの合成

30

1 - メチル - 4 - { [(6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 (50 mg、0.14 mmol) の DMF (1.5 mL) 溶液に、シクロペンチルアミン (27 μ L、0.27 mmol)、HOBt (18 mg、0.14 mmol)、N,N - ジイソプロピルエチルアミン (47 μ L、0.27 mmol)、および DMAP (3 mg、0.027 mmol)、続いて 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 (hydrochloride) (78 mg、0.41 mmol) を加えた。混合物を室温で 64 時間攪拌する。混合物を H₂O に注ぎ、このように得られた固体を濾過によって集め、0.1% TFA を有する 10 ~ 75% アセトニトリル / H₂O の勾配溶離を使用する分取 HPLC によって精製し、表題化合物 (6 mg、10%) を得る。LCMS：436.20 (M + H +)。 (システム V - メッドボラー)

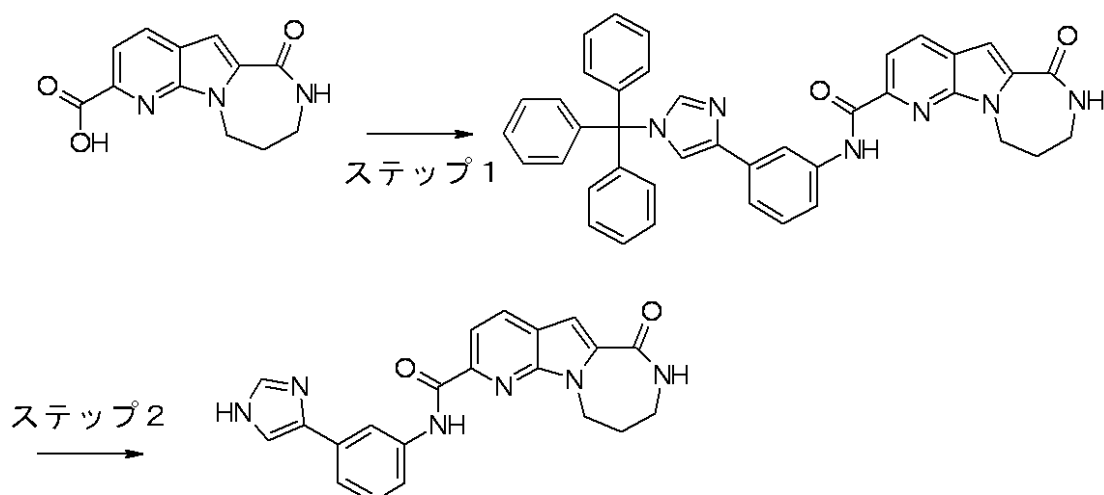
40

【 0 1 2 4 】

[例 1 0 5]

N - [3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド

【化 4 5】



10

【 0 1 2 5】

ステップ 1: 6 - オキソ - N - [3 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) フェニル] - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミドの合成

6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボン酸 (中間体 E 、 50 mg 、 0 . 20 mmol) および PyBOP (159 mg 、 0 . 31 mmol) の DMF (1 . 5 mL) 溶液を、30 分間攪拌する。3 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 イル) - フェニルアミン (86 mg 、 0 . 21 mmol) およびトリエチルアミン (57 μ L 、 0 . 41 mmol) を加え、反応物を室温で 16 時間攪拌する。混合物を H₂O に注ぎ、このように得られた白色の固体を濾過によって集め、真空中で乾燥させ、表題化合物 (86 mg 、 67 %) を得て、これをそれ以上精製することなく次のステップで使用した。

20

ステップ 2 : N - [3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミドの合成

30

6 - オキソ - N - [3 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) フェニル] - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [3 ' , 2 ' : 4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - カルボキサミド (86 mg 、 0 . 14 mmol) の CH₂Cl₂ (1 mL) 溶液に、TFA (0 . 5 mL) を加える。混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。残渣を、0 . 1 % TFA を有する 10 ~ 75 % アセトニトリル / H₂O の勾配溶離を使用する分取 HPLC によって精製し、表題化合物 (25 mg 、 47 %) を得る。LCMS : 387 . 86 (M + H⁺) 。 (システム T - メッドボラー)

【 0 1 2 6】

下記の表 3 は、例 1 ~ 105 についての質量スペクトルデータおよび HPLC 保持時間を一覧表示する。

40

【表 3】

表 3

例	m/z [M+H]	HPLC保持時間 (分)	方法
1	322.64	0.8	T
2	375.66	1.17	T
3	389.46	4.87	B
4	403.52	5.2	B
5	336.4	1.12	B
6	401.59	4.53	B
7	418.42	5.07	B
8	339.44	4.98	B
9	364.45	4.49	B
10	436.9	1.22	T
11	404.5	4.79	B
12	372.42	4.63	B
13	325.44	4.31	B
14	353.67	0.96	T
15	424.45	5.09	B
16	446.48	4.26	B
17	390.57	4.66	B
18	431.70	1.38	T
19	388.56	5.27	B
20	326.41	4.44	B
21	368.47	5.03	B
22	387.39	3.91	B
23	372.20	1.09	V
24	418.20	1.25	V
25	339.20	1.20	V
26	364.20	1.03	V
27	320.20	0.97	V
28	397.20	1.08	V
29	418.20	1.21	V
30	404.20	1.16	V
31	432.86	1.56	T
32	460.20	1.13	V
33	446.83	1.30	T
34	474.85	1.46	T
35	460.20	1.11	V

10

20

30

40

36	446.82	1.29	T
37	474.85	1.42	T
38	336.20	1.05	V
39	400.81	1.51	T
40	339.78	1.17	T
41	325.20	0.91	V
42	353.78	1.27	T
43	381.20	1.15	V
44	367.84	1.34	T
45	395.84	1.49	T
46	415.20	1.17	V
47	401.81	1.39	T
48	429.85	1.53	T
49	494.86	1.17	T
50	423.76	1.61	T
51	375.20	0.93	V
52	403.82	1.21	T
53	403.20	1.06	V
54	431.83	1.37	T
55	389.20	1.00	V
56	417.82	1.27	T
57	446.20	0.79	V
58	474.85	1.09	T
59	401.86	1.41	T
60	401.84	1.41	T
61	415.86	1.47	T
62	415.86	1.45	T
63	404.34	0.86	H
64	372.28	0.81	H
65	372.28	0.81	H
66	404.33	0.86	H
67	395.20	1.17	V
68	416.20	0.86	V
69	403.85	1.28	T
70	460.92	1.10	T
71	389.82	1.28	T
72	389.82	1.28	T
73	403.83	1.34	T
74	403.87	1.31	T
75	446.91	1.08	T

10

20

30

40

76	446.93	1.10	T
77	460.92	1.13	T
78	460.92	1.12	T
79	368.20	1.29	V
80	326.20	1.06	V
81	388.20	1.27	V
82	340.76	1.39	T
83	326.77	1.38	T
84	326.77	1.38	T
85	340.77	1.41	T
86	340.78	1.40	T
87	396.83	1.76	T
88	368.63	1.60	T
89	382.82	1.70	T
90	380.80	1.60	T
91	354.76	1.48	T
92	416.82	1.80	T
93	430.83	1.76	T
94	416.20	1.36	T
95	402.83	1.58	T
96	401.86	1.54	T
97	402.83	1.59	T
98	402.84	1.58	T
99	416.84	1.62	T
100	416.85	1.62	T
101	322.64	1.10	T
102	385.65	1.27	T
103	328.61	1.37	T
104	436.20	1.21	V
105	387.86	1.06	T

10

20

30

【 0 1 2 7 】

生物学的特性の評価

本発明の化合物の生物学的特性を、下記に記載したアッセイを使用して評価する。

【 0 1 2 8 】

実験方法 A : ヒト R S K 2 アッセイ

化合物を、R S K 2 による基質ペプチドのリン酸化を阻害するそれらの能力について評価する。

40

I n v i t r o g e n から購入したヒト R S K 2 タンパク質を使用して、キナーゼ G l o P l u s (P r o m e g a) ホモジニアスアッセイ技術 (残留した A T P を定量化するためのルシフェリン - ルシフェラーゼをベースとする A T P 検出試薬を使用する) を利用してキナーゼ活性を測定する。アッセイ緩衝液 (2 5 m M の H E P E S (p H 7 . 5) 、 1 0 m M の M g C l ₂、 5 m M の M n C l ₂、 5 0 m M の K C l、 0 . 2 % B S A、 0 . 0 1 % C H A P S、 1 0 0 μ M の N a ₃ V O ₄、 0 . 5 m M の D T T、 および 1 % D M S O からなる) 中の、 0 . 7 5 n M の H i s - R S K 2、 0 . 7 5 μ M の A T P および 1 . 0 μ M の S 6 キナーゼ / R S K 基質ペプチド 1 (U p s t a t e、 カタログ # 1 2 - 1 2 4) を使用してアッセイを行なう。化合物の D M S O 溶液 (1 m M) の 1 : 3 倍段階希釈によって、様々な濃度の試験化合物の溶液を調製する。D M S O 溶液を、アッセイ緩衝液で

50

5 %のDMSOの最終濃度までさらに希釈する。

【0129】

384ウェルの白色非結合プレート(Corning、カタログ#3574)中でアッセイを行う。試験化合物の溶液(10 μ L)を、乾燥したアッセイプレートに移し、続いて上記の20 μ Lのキナーゼおよび20 μ LのATP+基質ペプチド1を加える。キナーゼ反応混合物を、28 $^{\circ}$ で90分間インキュベートし、続いて30 μ LのATP検出試薬を室温で15分間加える。相対光単位(RLU)シグナルを、384ウェルを使用して発光モードでLJL Analyst(Molecular Devices)で測定する。RLUシグナルを、式を使用して、対照のパーセント(POC)値に変換した。

$$POC = 100 * (BCTRL - \text{シグナル}) / (BCTRL - PCTRL)$$

式中、シグナルは試験ウェルRLUシグナルであり、BCTRLは、ATP+ペプチドおよび化合物バッファー、プレート上のウェルのシグナルからなるバックグラウンド(陰性対照)の平均であり、PCTRLは、キナーゼ、ATP+ペプチド、および化合物バッファー、プレート上のウェルのシグナルからなる陽性対照の平均である。濃度反応性化合物について、試験化合物の濃度に応じたPOCを、フォームの4パラメータロジスティック式にフィットさせる。

$$Y = A + (B - A) / [1 + (x / C)^D]$$

式中、A、B、C、およびDは、フィットしたパラメータであり(パラメータBは、ゼロPOCで固定する)、xおよびyは、各々、独立変数および従属変数である。IC₅₀(50%阻害濃度)は、屈曲点パラメータ、Cとして決定する。

【0130】

実験方法B: ヒトRSK2Trans-レポーターアッセイ

化合物を、細胞中のRSK2による転写因子CREB(cAMP応答配列結合タンパク質)のリン酸化を阻害するそれらの能力について評価する。

指数関数的に増殖するHLR-CREB細胞の細胞単層(PathDetect(登録商標)HeLaルシフェラーゼレポーターCREB細胞、Stratagene)を、下記の方法によって調製する。100mm培養皿中で、7.5 \times 10⁵個のHLR-CREB細胞を、RPMI-1640、10%熱失活FCS、2mMのグルタミン、および50 μ g/mLのゲンタマイシンからなる10mLの培地に加える。細胞を一晩接着させ、この時点で6mLの培地を除去する。

Effectene(Quigen)を使用して下記の方法によって、細胞単層にRSK2をトランスフェクトする。DNA、pCMV6-XL-RSK2(1.0 μ g)およびpCDNA3.1(1.0 μ g)の混合物を、300 μ LのDNA凝縮バッファーに加える。16 μ Lのエンハンサーを加えることによって複合体が形成され、混合物を室温で5分間インキュベートする。次いで、60 μ LのEffecteneを加え、混合物を室温でさらに10分間インキュベートする。最終容量を完全培地で2.0mLに調節し、細胞単層に加える。

トランスフェクションの5時間後、細胞を白色の96ウェル培養プレート(Greiner Bio-One 655083)中に蒔く。トランスフェクションの20~24時間後に、化合物を様々な濃度で細胞に加え、20nMのPhorbol 12-ミリステート13-アセテート(PMA)で刺激する。ルシフェラーゼ発現の決定は、トランスフェクションの48時間後であった。ルシフェラーゼ活性を、Steady-Glo(Promega)によって提供されたプロトコルを使用して決定した。

【0131】

結果は、阻害剤の非存在下で測定した対照に対するルシフェラーゼ活性パーセントとして表す(POC)。試験化合物の濃度に応じてPOCを表すデータは、フォームの4パラメータロジスティック式にフィットさせた。 $Y = A + (B - A) / [1 + (x / C)^D]$ (式中、A、B、C、およびDは、フィットしたパラメータであり、xおよびyは、各々、独立変数および従属変数である)。IC₅₀(50%阻害濃度)は、屈曲点パラメータ、Cとして決定した。各データポイントは、三連の観察の平均を表す。

併行して、化合物の細胞毒性を、A l a m a r B l u e (I n v i t r o g e n) の減少によって評価した。トランスフェクションの5時間後、細胞を、透明な96ウェル培養プレート (C o s t a r 3 5 9 5) に蒔き、ルシフェラーゼ発現のために上記の化合物と共に培養する。A l a m a r B l u e を各ウェルにトランスフェクションの48時間後に加え、インキュベーターに37℃にてさらに3～4時間戻した。蛍光単位は、励起について540nmおよび発光について590nmを使用して決定した。

A l a m a r B l u e の結果は、阻害剤の非存在下で測定した対照に対する蛍光単位パーセントとして表す (P O C) 。試験化合物の濃度に応じて P O C を表すデータを、フォーラムの4パラメータロジスティック式にフィットさせた。 $Y = A + (B - A) / [1 + (x / C)^D]$ (式中、A、B、C、およびDは、フィットしたパラメータであり、xおよびyは、各々、独立変数および従属変数である)。各データポイントは、三連の観察の平均を表す。

10

【 0 1 3 2 】

例 1 ～ 1 0 5 の R S K 2 (I C₅₀) 活性を、下記の表 4 に示す。

【表 4】

表 4

例	RSK2 IC ₅₀ (nM)
1	5600
2	35
3	5.5
4	33
5	3200
6	44
7	1700
8	960
9	295
10	69
11	870
12	1200
13	320
14	4000
15	45
16	92
17	23
18	4.7
19	290
20	1550
21	2000
22	1700
23	9.2
24	56
25	20
26	2.3
27	37
28	90
29	2.1
30	25
31	105
32	2.3
33	20
34	62
35	1.6

10

20

30

40

36	13
37	25
38	3.8
39	91
40	0.78
41	4.8
42	72
43	1.1
44	9.7
45	50
46	0.39
47	3.8
48	12
49	6.7
50	55
51	365
52	2500
53	630
54	1300
55	140
56	195
57	245
58	2300
59	0.2
60	12
61	0.34
62	3
63	84
64	3
65	34
66	4
67	6.1
68	0.27
69	15
70	27
71	54.5
72	26.5
73	11.6
74	1111
75	265

10

20

30

40

76	54
77	29
78	205
79	19
80	19
81	4.3
82	5.2
83	380
84	6.6
85	2.6
86	110
87	175
88	109
89	125
90	43
91	395
92	502
93	360
94	3.3
95	3.6
96	13
97	490
98	3.9
99	5.1
100	57
101	120
102	130
103	330
104	1.6
105	17

10

20

30

【 0 1 3 3 】

使用方法

本発明の化合物は、R S K 2の有効な阻害剤である。したがって、本発明の一実施形態において、本発明の化合物を使用したR S K 2によってレギュレートされる障害を治療する方法を提供する。別の実施形態において、本発明の化合物を使用した心血管、炎症性、アレルギー性、肺および線維性の疾患、腎疾患ならびに癌を治療する方法を提供する。

R S K 2活性の阻害または調節は、R S Kによって媒介される種々の疾患を予防および治療するための魅力的な手段である。これらには、

40

心血管疾患（アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、脳卒中、大動脈瘤、鎌状赤血球クリーゼ、虚血再灌流障害、肺動脈高血圧症および敗血症を含む）；

アレルギー性疾患（喘息、アレルギー性鼻炎、鼻副鼻腔炎、アトピー性皮膚炎およびじんま疹を含む）；

線維性疾患（喘息、特発性肺線維症、強皮症、石綿症における気道リモデリングを含む）；

肺症候群（成人呼吸促迫症候群、ウイルス性細気管支炎、閉塞性睡眠時無呼吸、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症、および気管支肺異形成症を含む）；

炎症性疾患（関節リウマチ、骨関節炎、痛風、糸球体腎炎、間質性膀胱炎、乾癬、炎症性

50

腸疾患、全身性エリテマトーデス、移植片拒絶を含む）；ならびに
癌（固形腫瘍、白血病およびリンパ腫を含む）、
腎疾患（糸球体腎炎など）
が含まれる。

上記の疾患および状態を治療するために、治療有効用量は一般に、本発明の化合物の投与量毎に約 0.01 mg ~ 約 100 mg / kg 体重、好ましくは投与量毎に約 0.1 mg ~ 約 20 mg / kg 体重の範囲である。例えば、70 kg の人への投与のために、投与量範囲は、本発明の化合物の投与量毎に約 0.7 mg ~ 約 7000 mg、好ましくは投与量毎に約 7.0 mg ~ 約 1400 mg である。最適な投与レベルおよびパターンを決定するために、ある程度の通例の用量の最適化が必要であり得る。活性成分は、1日1~6回投与し得る。

10

【0134】

一般投与および医薬組成物

医薬品として使用するとき、本発明の化合物は典型的には、医薬組成物の形態で投与される。このような組成物は、製薬技術において周知の手順を使用して調製することができる、少なくとも1種の本発明の化合物を含む。本発明の化合物はまた、単独で、あるいは本発明の化合物の安定性を増強し、特定の実施形態において本発明の化合物を含有する医薬組成物の投与を容易にし、溶解または分散の増加、アンタゴニスト活性の増加を実現し、補助療法などを実現するアジュバントと組み合わせ投与し得る。本発明による化合物は、それら自体で、または本発明による他の活性物質と併せて、他の薬理学的活性物質とまた併せて使用し得る。一般に、本発明の化合物は、治療有効量または医薬有効量で投与されるが、診断または他の目的のためにより低い量で投与し得る。

20

【0135】

純粋な形態での、または適当な医薬組成物中の本発明の化合物の投与は、医薬組成物の認められている投与モードのいずれかを使用して行なうことができる。したがって、投与は、固体、半固体、凍結乾燥粉末、または液体剤形の形態（例えば、錠剤、坐剤、丸剤、軟カプセル剤および硬カプセル剤、散剤、溶液剤、懸濁剤、またはエアゾール、または同様のものなど）で、好ましくは正確な投与量の単純な投与に適した単位剤形で、例えば、経口的、口腔（例えば、舌下）、経鼻、非経口的、局所的、経皮的、経腔的、または直腸でよい。医薬組成物には一般に、通常の医薬担体または賦形剤、および活性剤として本発明の化合物が含まれ、さらに、他の薬剤、医薬品、担体、アジュバント、希釈剤、ビヒクル、またはこれらの組合せが含まれてもよい。このような薬学的に許容される賦形剤、担体、または添加剤、ならびに様々なモードまたは投与のために医薬組成物を作製する方法は、当業者には周知である。現況技術は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第20版、A. Genaro（編）、Lippincott Williams & Wilkins、2000；Handbook of Pharmaceutical Additives、Michael & Irene Ash（編）、Gower、1995；Handbook of Pharmaceutical Excipients、A. H. Kibbe（編）、American Pharmaceutical Ass'n、2000；H. C. AnselおよびN. G. Popovich、Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems、第5版、Lea and Febiger、1990（現況技術をより良好に記載するために、それらの各々が参照により本明細書中にその全体が組み込まれている）によって証明されている。

30

40

【0136】

当業者であれば予想するように、製剤が効果的であるために必要とされる適切な物理的特性（例えば、水溶性）を有する、特定の医薬製剤において利用される本発明の化合物の形態が選択される（例えば、塩）。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 K	31/4985	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
C 0 7 D	519/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/4985	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 1 1
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	11/16	(2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	19/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/16	
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
			A 6 1 P	37/06	
			A 6 1 P	35/00	
			A 6 1 P	35/02	

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(72)発明者 ボイヤー スティーブン ジェイムズ

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 バーク ジェニファー

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 グオ シン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 カーレイン ジュニア トーマス マーティン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 スノー ロジャー ジョン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ

ード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内
(72)発明者 チャン ユンロン
アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

審査官 小川 由美

(56)参考文献 国際公開第2009/040512(WO, A1)
米国特許出願公開第2006/0276453(US, A1)
特表2013-512952(JP, A)
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008年, 18, 1994-1999
Biochemical Journal, 2007年, 401, 29-38
Biochemical Journal, 2007年, 408, 297-315

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D, A61K
C A p l u s (S T N)
R E G I S T R Y (S T N)