

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4954477号
(P4954477)

(45) 発行日 平成24年6月13日 (2012. 6. 13)

(24) 登録日 平成24年3月23日 (2012. 3. 23)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 5 3

C O 7 D 495/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 C S P

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

C O 7 D 495/04 1 0 8

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

A 6 1 K 31/551

A 6 1 P 31/04 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 17 (全 110 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-558137 (P2004-558137)
 (86) (22) 出願日 平成15年11月28日 (2003. 11. 28)
 (65) 公表番号 特表2006-512335 (P2006-512335A)
 (43) 公表日 平成18年4月13日 (2006. 4. 13)
 (86) 国際出願番号 PCT/FR2003/003523
 (87) 国際公開番号 W02004/052891
 (87) 国際公開日 平成16年6月24日 (2004. 6. 24)
 審査請求日 平成18年11月22日 (2006. 11. 22)
 (31) 優先権主張番号 02/15428
 (32) 優先日 平成14年12月6日 (2002. 12. 6)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 508276176
 ノヴェクセル
 フランス国 9 3 2 3 0 ロマンビル、アヴニ
 ュ・ガストン・ルーセル 1 0 2
 (74) 代理人 100103252
 弁理士 笠井 美孝
 (74) 代理人 100147717
 弁理士 中根 美枝
 (72) 発明者 ランピラス, マクシム
 フランス国 9 2 2 1 0 サン・クラウド
 レジダンス ボーソレイユ 2 5
 (72) 発明者 ムシクキ, ブラニスラフ
 フランス国 7 5 0 0 2 パリ リュ・ド
 ウ・ルヴォワ 4 2

最終頁に続く

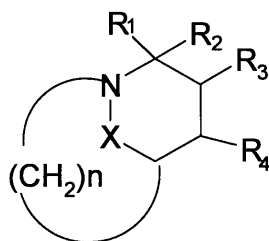
(54) 【発明の名称】 新規複素環化合物、それらの調製、ならびに薬剤として、特に抗菌剤およびβ-ラクタマーゼ阻
 害剤としてのそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 1】

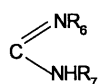


(I)

(式中、

R_1 は、 $-H$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR$ 、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_n$ 、 R_5 、 $-CONR_6R_7$
 、または

【化 2】



を表し、

R は、1 以上のハロゲン原子によって、もしくはピリジル基によって任意に置換された 1

～6個の炭素原子を含有するアルキル基、総数3～9個の炭素原子を含有する $-\text{CH}_2-$ アルケニル基、1～4個の酸素原子および3～10個の炭素原子を含有する(ポリ)アルコキシアルキル基、6～10個の炭素原子を含有するアリール基、または7～11個の炭素原子を含有するアルアルキル基よりなる群から選択され、アリール基またはアルアルキル基の環は、 OH 基、 NH_2 基、 NO_2 基、1～6個の炭素原子を含有するアルキル基、1～6個の炭素原子を含有するアルコキシ基によって、もしくは1以上のハロゲン原子によって任意に置換されており、

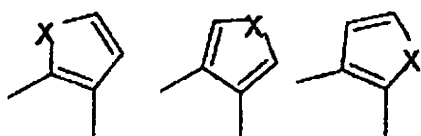
R_5 は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{COOR}$ または $-\text{OR}$ よりなる群から選択され、 R は上記で定義された通りであり、

R_6 および R_7 は、独立して、水素原子、1～6個の炭素原子を含有するアルキル基、1～6個の炭素原子を含有するアルコキシ基、6～10個の炭素原子を含有するアリール基、および7～11個の炭素原子を含有するアルアルキル基、ならびにピリジル基によって置換された1～6個の炭素原子を含有するアルキル基よりなる群から選択され、

n' は、1または2であり、

R_3 および R_4 は、一緒になって、フェニル、又は以下に定める芳香族特性を示す5員複素環：

【化3】



$\text{X} = \text{NH}, \text{NR}', \text{S}, \text{O}$

を形成しており、この5員複素環は窒素、酸素、イオウから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有していると共に、これは1の R' によって置換されており、 R' は、

$-(\text{O})_a-(\text{CH}_2)_b-(\text{O})_a-\text{CONR}_6\text{R}_7$ 、 $-(\text{O})_a-(\text{CH}_2)_b-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-(\text{O})_a-(\text{CH}_2)_b-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-(\text{O})_a-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-(\text{O})_a-\text{SO}_2-\text{CHAl}_3$ 、 $-(\text{O})_a-(\text{CH}_2)_b-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-(\text{O})_a-(\text{CH}_2)_b-\text{NH}-\text{COOR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_b-\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_b-\text{COOR}$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_b$ -フェニル、ならびに窒素、酸素およびイオウから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する芳香族特性を有する $-(\text{CH}_2)_b$ -5員または6員複素環よりなる群から選択され、上記

10

20

30

40

50

H a 1 はハロゲン原子を表しており、フェニルおよび複素環は、1 以上のハロゲン、1 ～ 6 個の炭素原子を含有するアルキル基、1 ～ 6 個の炭素原子を含有するアルコキシ基または C F₃ 基によって任意に置換されており、R、R₆ および R₇ は、上記で定義された通りであり、R[”] は、1 以上のヒドロキシ基、オキソ基、ハロゲン基またはシアノ基によって置換された 1 ～ 6 個の炭素原子を含有するアルキル基よりなる群から選択され、a は 0 または 1 であり、そして b は 0 ～ 6 の整数であり、R[’] が -OH である場合、R₁ が -C O N R₆ R₇ を表し、式中、R₆ または R₇ が 1 ～ 6 個の炭素原子を含有するアルコキシ基であり、R[’] が R₆ 及び R₇ が水素原子である - (O)_a - (C H₂)_b - N R₆ R₇ 又は - (O)_a - (C H₂)_b - N H - C O O R である場合、a および b は同時に 0 とならず、或いは、R[’] が - (C H₂)_b - C O O H 又は - (C H₂)_b - C O O R である場合、b は 0 ではなく、R₂ は、水素原子を表し、

10

X は、炭素原子によって窒素原子に結合した二価の基 - C (O) - B - を表し、B は、窒素原子によってカルボニル基に結合した二価の基 - N R₈ - (C H₂)_n - を表し、n[”] は、0 または 1 であり、そして R₈ は、-H、-OH、-R、-OR、-Y、-O Y、-Y₁、-O Y₁ よりなる群から選択され、

Y は、-C O H、-C O R、-C O O R、-C O N H₂、-C O N H R、-C O N H O H、-C O N H S O₂ R、-C H₂ C O O H、-C H₂ C O O R、-C H F - C O O H、-C H F - C O O R、-C F₂ - C O O H、-C F₂ - C O O R、-C N、-C H₂ C N、-C H₂ C O N H O H、-C H₂ C O N H C N、-C H₂ - テトラゾール、-C H₂ S O₃ H、-C H₂ S O₂ R、-C H₂ P O (O R)₂、-C H₂ P O (O R) (O H)、-C H₂ P O (R

20

) (O H) および -C H₂ P O (O H)₂ よりなる群から選択され、Y₁ は、-S O₂ R、-S O₂ N H C O H、-S O₂ N H C O R、-S O₂ N H C O O R、-S O₂ N H C O N H R、-S O₂ N H C O N H₂ および -S O₃ H よりなる群から選択され、n は、1 である) の化合物、あるいは塩基または酸とのその塩。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の一般式に示す化合物であって、R[’] は、- (O)_a - (C H₂)_b - (O)_a - C O N R₆ R₇、- (O)_a - (C H₂)_b - O S O₃ H、- (O)_a - (C H₂)_b - S O₃ H、- (O)_a - S O₂ R、- (O)_a - S O₂ - C H a 1、- (O)_a - (C H₂)_b - N R₆ R₇、- (O)_a - (C H₂)_b - N H - C O O R、- (C H₂)_b - C O O H、- (C H₂)_b - C O O R、- O R[”]、- O H、- (C H₂)_b - フェニル、ならびに窒素、酸素およびイオウから選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を含有する芳香族特性を有する - (C H₂)_b - 5 員または 6 員複素環よりなる群から選択され、フェニルおよび複素環は、1 以上のハロゲン、1 ～ 6 個の炭素原子を含有するアルキル基、1 ～ 6 個の炭素原子を含有するアルコキシ基または C F₃ 基によって任意に置換されており、R、R₆、R₇ および H a 1 は、請求項 1 で定義された通りであり、R[”] は、1 以上のヒドロキシ基、オキソ基、ハロゲン基またはシアノ基によって置換された 1 ～ 6 個の炭素原子を含有するアルキル基よりなる群から選択され、a は 0 または 1 であり、そして b は 0 ～ 6 の整数であり、

30

(i) R[’] が O H 基又は O R[”] 基であって R[”] が 1 またはいくらかのオキソ基によって置換された 1 ～ 6 個の炭素原子を含有するアルキル基である場合は、R₁ が C O N R₆ R₇ 基であり、式中の R₆ 又は R₇ が 1 ～ 6 個の炭素原子を含有するアルコキシ基であり、

40

(j) R[’] が - (O)_a - (C H₂)_b - (O)_a - C O N R₆ R₇ であり、R₆ および R₇ が請求項 1 で定義された通りである場合は、a は 0 または 1 であり、そして b は 0 ～ 6 の整数であり、

(k) R[’] が - (O)_a - (C H₂)_b - N R₆ R₇ 基であり、R₆ および R₇ が独立して、1 ～ 6 個の炭素原子を含有するアルキル基、1 ～ 6 個の炭素原子を含有するアルコキシ基、6 ～ 10 個の炭素原子を含有するアリール基、7 ～ 11 個の炭素原子を含有するアルアルキル基、ならびにピリジル基によって置換された 1 ～ 6 個の炭素原子を含有するアルキル基からなる群より選択される場合は、a は 0 または 1 であり、そして b は 0 ～ 6 の整数であり、又は、

(l) R[’] が - (O)_a - (C H₂)_b - N H - C O O R 基、- (C H₂)_b - C O O H 基、

50

ならびに $-(CH_2)_b-COOR$ 基からなる群より選択される場合は、 b は1～6の整数であり、そして a は0または1であり、
すべての他の置換基が請求項1で定義された通りである請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R_3 および R_4 は、一緒になって、チエニルまたは請求項1に定義された1の置換基 R' によって置換された、ピラゾールを形成することを特徴とする、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R_1 が、 $-H$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-COOC_2H_5$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ および $-CONHOCH_3$ よりなる群から選択されることを特徴とする、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項5】

R_8 は、 Y が $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2COOR$ 、 $-CHF-COOH$ 、 $-CHF-COOR$ 、 $-CF_2-COOH$ 、 $-CF_2-COOR$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CONHOH$ 、 $-CH_2CONHCN$ 、 $-CH_2$ -テトラゾール、 $-CH_2SO_3H$ 、 $-CH_2SO_2R$ 、 $-CH_2PO(OR)_2$ 、 $-CH_2PO(OR)(OH)$ 、 $-CH_2PO(R)(OH)$ および $-CH_2PO(OH)_2$ よりなる群から選択される OY 基、または Y_1 が $-SO_2R$ 、 $-SO_2NHCOR$ 、 $-SO_2NHCOOR$ 、 $-SO_2NHCONHR$ および $-SO_3H$ よりなる群から選択される OY_1 基であり、 R は請求項1において定義された通りであることを特徴とする、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項6】

R' が、 $-O-CH_2-CHOH-CH_2OH$ 、 $-CH_2-CH_2-NH_2$ 、 $-CH_2-COOC_2H_5$ 、 $-CH_2-CH_2$ -フェニル、 $-CH_2$ -フェニル、 $-O-CO-NH$ フェニル、 $-O-CO-NHC_2H_5$ 、 $-O-SO_2-CF_3$ 、 $-O-(CH_2)_2-O-SO_3H$ 、 $-O-(CH_2)_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-(2,2$ -ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH$ フェニル、 $-CH_2-(p-OCH_3$ フェニル)および CH_3 、 C_2H_5 、 F 、 CF_3 によって任意に置換されたフェニルよりなる群から選択されることを特徴とする、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

30

名称が以下の通り：

—5, 6-ジヒドロ-6-オキソ-N²-フェニル-5-(スルホキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-2, 8(8H)-ジカルボキシアミドのトリエチルアンモニウム塩、

—4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-1-カルボキシアミドのナトリウム塩、

—1, 4, 5, 8-テトラヒドロ-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-(スルホキシ)-6H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-6-オンのナトリウム塩、

40

—トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-2-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-5-(スルホキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボキシアミドのナトリウム塩、

—トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボキシアミドのナトリウム塩、

—トランス-2-(2-エチルフェニル)-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボキシアミドのナトリウム塩、

—トランス-8-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ

50

- 3-オキソ-2-(スルホキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン
 - 5-カルボキシアミドのナトリウム塩、
 - トランス-3-(4-フルオロフェニル)-4, 6, 7, 8-テトラヒドロ-6-オキ
 ソ-7-(スルホキシ)-5, 8-メタノ-5H-チエノ [2, 3-e] [1, 3] ジア
 ゼピン-4-カルボン酸エチルのナトリウム塩、
 - トランス-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-2-フェニル-5-(スルホ
 キシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カル
 ボキシアミドのナトリウム塩、
 - 1, 4, 5, 8-テトラヒドロ-1-フェニル-5-(スルホキシ)-6H-4, 7-
 メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピン-6-オンのナトリウム塩、
 - トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-1-フェニル-5-(スルホ
 キシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カル
 ボキシアミドのナトリウム塩、
 - トランス-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-2-(フェニルメチル)-5-
 -(スルホキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピン
 - 8-カルボン酸メチルのトリエチルアンモニウム塩、
 - トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)
 - 5-(スルホキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼ
 ピン-8-カルボン酸メチルのトリエチルアンモニウム塩、
 - トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-8-(メトキシカルボニル)-6-オキシ
 - 5-(スルホキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼ
 ピン-1-酢酸エチルのトリエチルアンモニウム塩、
 - トランス-5, 6-ジヒドロ-8-(メトキシカルボニル)-6-オキソ-5-(スル
 ホキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピン-2(8
 H)-酢酸エチルのトリエチルアンモニウム塩、
 - トランス-5, 6-ジヒドロ-8-(メトキシカルボニル)-6-オキソ-5-スルホ
 キシ-4H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピン-2(8H)
 酢酸のジ(トリエチルアンモニウム)塩、
 - トランス-1-(アミノカルボニル)-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-
 5-(スルホキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピ
 ン-8-カルボン酸メチルのピリジニウム塩、
 - トランス-2-(アミノカルボニル)-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-
 5-(スルホキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] ジアゼピン-8-カル
 ボン酸メチルのピリジニウム塩、
 - トランス-2-(4-フルオロフェニル)-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキ
 ソ-5-(スルホキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ [2, 3-e] [1, 3] ジア
 ゼピン-8-カルボン酸メチルのナトリウム塩、
 - トランス-2-(アミノカルボニル)-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5
 -(スルホキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ [2, 3-e] [1, 3] ジアゼピン
 - 8-カルボン酸メチルのナトリウム塩、
 - トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-9-[[(フェニルアミノ)
 カルボニル]オキシ]-2-(スルホキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジ
 アゼピン-5-カルボン酸エチルのナトリウム塩、
 - トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-N-メトキシ-8-[[(2-メトキシエト
 キシ)メトキシ]-3-オキソ-2-(スルホキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-
 ベンゾジアゼピン-5-カルボキシアミドのナトリウム塩、
 - トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-8-[[(フェニルアミノ)
 カルボニル]オキシ]-2-(スルホキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジ
 アゼピン-5-カルボン酸エチルのナトリウム塩、
 - トランス-8-[[(エチルアミノ)カルボニル]オキシ]-1, 2, 3, 5-テトラ

10

20

30

40

50

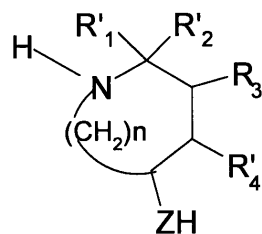
ヒドロ-3-オキソ-2-(スルホキシ)-1,4-メタノ-4H-2,4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチルのナトリウム塩、
 トランス-1,2,3,5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(スルホキシ)-8-[
 [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ]-1,4-メタノ-4H-2,4-ベン
 ゾジアゼピン-5-カルボン酸エチルのナトリウム塩、
 トランス-1,2,3,5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(スルホキシ)-8-[
 2-(スルホキシ)エトキシ]-1,4-メタノ-4H-2,4-ベンゾジアゼピン-5
 -カルボキシアミドの二ナトリウム塩、
 トランス-8-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ]
 -1,2,3,5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(スルホキシ)-1,4-メタノ- 10
 4H-2,4-ベンゾジアゼピン-5-カルボキシアミドのナトリウム塩、
 トランス-2,5,6,8-テトラヒドロ-6-オキソ-2-(2-フェニルエチル)
 -5-(スルホキシ)-4H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼ
 ピン-8-カルボン酸メチルのトリエチルアンモニウム塩
 である、請求項1に記載の式(I)の化合物。

【請求項8】

請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物の調製方法であって、

a) 適切な場合には塩基の存在下で、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、又はアリー
 ル、アルアルキル、アルキルおよびアルケニルのクロロホルメート、アルキルジカルボネ
 ート、カルボニルジイミダゾール、ならびにそれらの混合物よりなる群から選択されるカル 20
 ボニル化剤と、式(II)：

【化4】



(II)

(式中、

R'_1 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、保護 $COOH$ 、 $-COOR_9$ 、 $-(CH_2)_n \cdot R'_5$ 、 $-CONR_6R_7$ 、

【化5】



を表し、

R_9 は、1以上のハロゲン原子によって、もしくはピリジル基によって任意に置換された 40
 1～6個の炭素原子を含有するアルキル基、総数3～9個の炭素原子を含有する $-CH_2$
 $-$ アルケニル基、6～10個の炭素原子を含有するアリール基、または7～11個の炭素
 原子を含有するアルアルキル基よりなる群から選択され、アリール基またはアルアルキ
 ル基の環は、 NO_2 基、保護 OH 、保護 NH_2 、1～6個の炭素原子を含有するアルキル基、
 1～6個の炭素原子を含有するアルコキシ基によって、もしくは1以上のハロゲン原子に
 よって任意に置換されており、

R'_5 は、保護 OH 、 CN 基、保護 NH_2 、 $CONR_6R_7$ 基、保護 $COOH$ 、 $COOR_9$ 基
 OR_9 基よりなる群から選択され、 R_9 は上記で定義された通りであり、

n' 、 R_6 および R_7 は、請求項1において定義された通りであり、

R_3 および R'_4 は、一緒になって、フェニル、または芳香族特性を有する、請求項1にお 50

いて R_3 および R_4 が形成するものとして定義された 5 員複素環と同じ構造の 5 員複素環を形成し、これは 1 の R_{10} によって置換されており、 R_{10} は、水素原子、および 1 以上のヒドロキシ基、オキソ基、ハロゲン基もしくはシアノ基によって、または 2～6 個の炭素原子を含有するアルケニル基、ハロ基、保護 OH、OR 基、OR' 基、請求項 1～6 に定義された任意に置換された $-(CH_2)_b-$ フェニル基または $-(CH_2)_b-$ 複素環によって置換された 1～6 個の炭素原子を含有するアルキル基よりなる群から選択され、R' は請求項 1 において定義された通りであり、

R'_2 は、水素原子を表し、

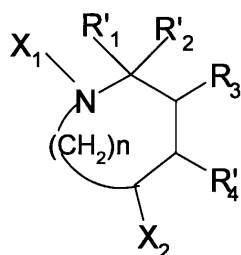
ZH は、 $HNR'_8-(CH_2)_{n''}$ 基を表し、 n'' は、請求項 1 において定義された通りであり、 R'_8 は、 $-H$ 、 $-R_9$ 、保護 OH、 $-OR_9$ 、 $-Y'$ 、 $-OY'$ 、 $-Y'_1$ 、 $-OY'_1$ 、 R_9 は上記で定義された通りであり、

Y' は、 $-COH$ 、 $-COR_9$ 、 $-COOR_9$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR_9$ 、 $-CONHSO_2R_9$ 、 $-CH_2COOR_9$ 、保護 CH_2 -テトラゾール、 $-CH_2SO_2R_9$ 、 $-CH_2PO(OR_9)_2$ 、保護 $CONHOH$ 、保護 CH_2COOH 、保護 $CH_2CONHOH$ 、保護 CH_2SO_3 、保護 $CH_2PO(OR)(OH)$ 、保護 $CH_2PO(R)(OH)$ および保護 $CH_2PO(OH)_2$ よりなる群から選択され、

Y'_1 は、 $-SO_2R_9$ 、 $-SO_2NHCOR_9$ 、 $-SO_2NHCOOR_9$ 、 $-SO_2NHCONH_2$ 、 $-SO_2NHCONHR_9$ および保護 SO_3H よりなる群から選択され、

そして n は、1 である) の化合物との間で反応が引き起こされて、式 (I I I) :

【化 6】



(I I I)

(式中、

R'_1 、 R'_2 、 R_3 、 R'_4 および n は、上記と同一の意味を有し、そして X_1 は水素原子であり、且つ X_2 は $Z-CO-X_3$ 基を表し、且つ X_3 はカルボニル化剤の残基を表すか、或いは X_2 は ZH 基であり、且つ X_1 は $CO-X_3$ 基を表し、且つ X_3 は上記で定義された通りである) の中間体化合物が得られる工程と、

b) 塩基の存在下で、上記得られた中間体を環化する工程と、

c) 適切な場合には、工程 a) の先に実行し、および／または工程 b) に続いて、以下：

- －反応性官能基の保護；
- －反応性官能基の脱保護；
- －エステル化；

- －鹼化；
- －硫酸化；
- －リン酸塩化；
- －アミド化；
- －アシル化；
- －スルホニル化；
- －アルキル化；
- －尿素基の形成；

－カルボン酸の還元；

－ケトンおよびアルデヒドからアルコールへの還元；

10

20

30

40

50

- －造塩；
 - －イオン交換；
 - －ジアステレオ異性体の分解または分離；
 - －硫化物からスルホキシドおよび／またはスルホンへの酸化；
 - －アルデヒドから酸への酸化；
 - －アルコールからケトンへの酸化；
 - －ハロゲン化または脱ハロゲン化；
 - －カルバモイル化；
 - －カルボキシ化；
 - －アジド基の導入；
 - －アジドからアミンへの還元；
 - －芳香族または芳香族複素環ハライドまたはトリフレートと、あるいは複素環窒素と、アリールまたはヘテロアリールボロン酸とのカップリング反応；
 - －芳香族または芳香族複素環ハライドまたはトリフレートと、スタニル含有試薬とのカップリング反応；
 - －二重結合の水素化；
 - －二重結合のジヒドロキシ化；
 - －シアン化
- の反応の 1 以上を適切な順番で実行する工程とを含むことを特徴とする方法。

10

20

【請求項 9】

カルボニル化反応が塩基の存在下で引き起こされることを特徴とする、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

工程 b) において、塩基が、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属のアミン、水素化物、アルコラート、アミドまたはカルボネートよりなる群から選択されることを特徴とする、請求項 8 または請求項 9 に記載の方法。

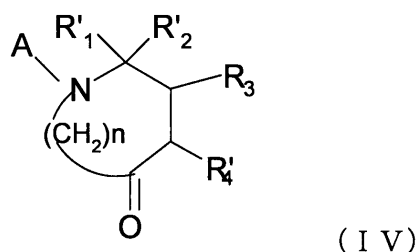
【請求項 11】

塩基がアミンであることを特徴とする、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

式 (I V)：

【化 7】

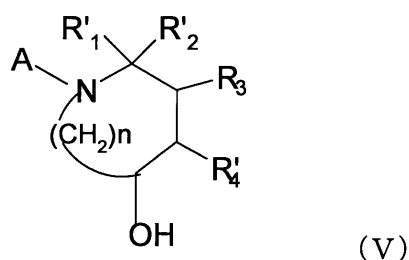


30

40

(式中、R'1、R'2およびnは、請求項 8 において定義された通りであり、R3およびR'4は請求項 8 において定義された置換基を有し、Aは、水素原子または窒素を保護する基である)の化合物を、還元剤によって処理して、式 (V)：

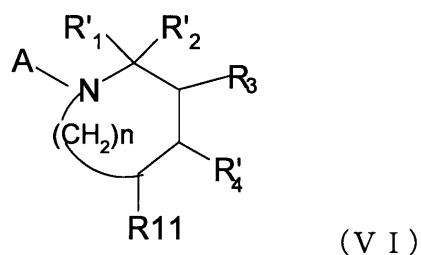
【化 8】



(式中、Aは、水素原子または窒素を保護する基を表し、 R'_1 、 R'_2 、 R_3 、 R'_4 およびnは、請求項8に記載されたそれらの意味を有する)の化合物を得て、OH基を R_{11} により置換し、式(VI)：

10

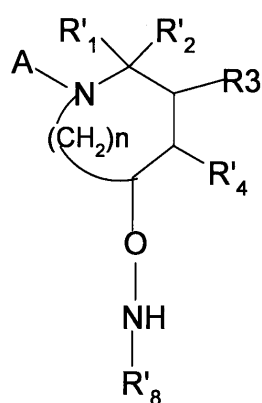
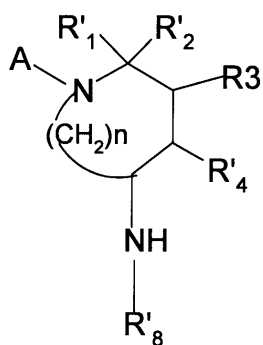
【化 9】



20

(式中、Aは、水素原子または窒素を保護する基を表し、 R'_1 、 R'_2 、 R_3 、 R'_4 およびnは、請求項8に記載されたそれらの意味を有する)の化合物を得て、次いで式 Z_1H_2 の化合物(Z_1 は二価の基、 $-NR'_8$ を表し、 R'_8 は請求項8に記載された意味を有する)により処理し、 R_{11} を脱離させ、式(VIII)または(VIII')：

【化 10】



30

(式中、Aは、水素原子または窒素を保護する基を表し、 R'_1 、 R'_2 、 R_3 、 R'_4 、nおよび R'_8 は、請求項8に記載された通りに定義される)の化合物を得て、次いで適切な場合には、窒素原子を脱保護するための適切な試薬によって処理して、そして、適切な場合には、式(IV)、(V)、(VIII)または(VIII')の中間体に、請求項8の方法の工程c)に記載の反応の1以上を適切な順番で受けさせることを特徴とする方法によって、ZHが $HNR'_8-(CH_2)_n$ 基を表し、nは0であり、 R'_8 は請求項8において定義される通りである式(II)の化合物が得られることを特徴とする、請求項8～11のいずれか一項に記載の方法。

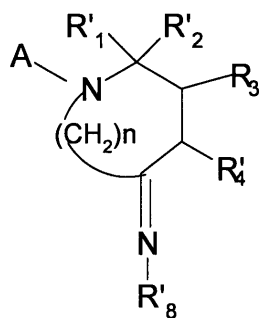
40

【請求項 13】

請求項12で定義された式(IV)の化合物を、式 $H_2NR'_8$ の化合物によって処理して、式(VII)：

50

【化 1 1】

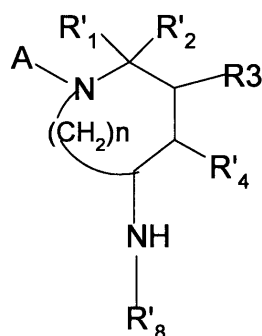


(V I I)

10

(式中、Aは、水素原子または窒素を保護する基を表し、 R'_{1} 、 R'_{2} 、 R_3 、 R'_{4} 、 n および R'_{8} は、請求項 8 において定義された通りである) の化合物を得て、これを還元剤と反応させて、式 (V I I I) :

【化 1 2】



(V I I I)

20

(式中、Aは、水素原子または窒素を保護する基を表し、 R'_{1} 、 R'_{2} 、 R_3 、 R'_{4} 、 n および R'_{8} は、請求項 8 において定義された通りである) の化合物を得て、適切な場合には、窒素原子を脱保護するための適切な試薬によってこれを処理し、そして適切な場合には、式 (V I I) または (V I I I) の中間体に、請求項 8 の方法の工程 c) に記載の反応の 1 以上を適切な順番で受けさせることを特徴とする方法によって、 ZH が $NHR'_{8} - (CH_2)_n$ 基を表し、 n は 0 である式 (I I) の化合物が得られる、請求項 8 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の薬剤としての化合物、ならびに薬学的に許容可能な酸および塩基とのそれらの塩。

【請求項 1 5】

請求項 7 に記載の薬剤としての化合物。

【請求項 1 6】

請求項 1 4 または 1 5 に記載の薬剤としての化合物の少なくとも 1 つを活性成分として含有する、薬剤組成物。

40

【請求項 1 7】

請求項 1 4 または 1 5 に記載の β -ラクタマーゼ阻害薬剤としての化合物の少なくとも 1 つ、および少なくとも 1 つの β -ラクタム型抗生物質を活性成分として含有する、薬剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規複素環化合物、それらの調製、ならびに薬剤として、特に抗菌剤としてのそれらの使用に関する。

50

【背景技術】

【0002】

実験式 $C_{10}H_{18}N_2O$ を有する二環式誘導体の調製については、特に、雑誌、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.)、第37巻、第5号、1972年、第697～699頁に記載されている。

【0003】

実験式 $C_6H_9NO_2$ および $C_7H_{11}NO_2$ を有する二環式誘導体の調製については、特に、雑誌、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.)、第45巻、第26号、1980年、第5325～5326頁に記載されている。

【0004】

実験式 $C_{10}H_{18}N_2O$ および $C_7H_{12}N_2O$ を有する二環式誘導体の調製については、特に、レビュー、ケミカル レビューズ (Chemical Reviews)、1983年、第83巻、第5号、第549～555頁に記載されている。

【0005】

実験式 $C_{12}H_{12}N_2O$ を有する化合物の調製については、特に、雑誌、アンゲヴァント ヒュミー インターナショナル エディション (J. Angew. Chem. Int. Ed.)、2000年、39、第3号、第625～628頁に記載されている。

【0006】

治療分野におけるこれらの化合物の特定の使用については、これらの文献には記載されていなかった。

【0007】

さらに、特許出願、国際公開第2002 10172-A号パンフレットには、治療分野、特に抗菌分野において使用されるアザビシクロ化合物が記載されている。

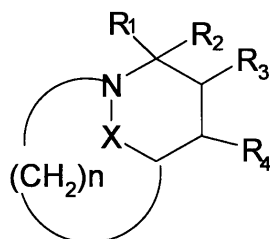
【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明の主題は、次式 (I) :

【化1】



(I)

(式中、

R_1 は、 $-H$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR$ 、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_n$ 、 R_5 、 $-CONR_6R_7$ 、または

【化2】



を表し、

R は、1 以上のハロゲン原子によって、もしくはピリジル基によって任意に置換された 1～6 個の炭素原子を含有するアルキル基、総数 3～9 個の炭素原子を含有する $-CH_2-$ アルケニル基、1～4 個の酸素原子および 3～10 個の炭素原子を含有する (ポリ) アルコキシアルキル基、6～10 個の炭素原子を含有するアリール基、または 7～11 個の炭素原子を含有するアルアルキル基よりなる群から選択され、アリール基またはアルアルキル基の核は、 $-OH$ 基、 NH_2 基、 NO_2 基、1～6 個の炭素原子を含有するアルキル基、1～6 個の炭素原子を含有するアルコキシ基によって、もしくは 1 以上のハロゲン原子によ

10

20

30

40

50

って任意に置換されており、

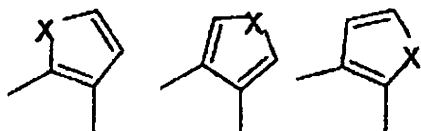
R_5 は、 —COOH 、 —CN 、 —OH 、 —NH_2 、 —CONR_6R_7 、 —COOR または —OR よりなる群から選択され、 R は上記で定義された通りであり、

R_6 および R_7 は、独立して、水素原子、1～6個の炭素原子を含有するアルキル基、1～6個の炭素原子を含有するアルコキシ基、6～10個の炭素原子を含有するアリール基、および7～11個の炭素原子を含有するアルアルキル基、ならびにピリジル基によって置換された1～6個の炭素原子を含有するアルキル基よりなる群から選択され、

n' は、1または2であり、

R_3 および R_4 は、一緒になって、フェニル、又は以下に定める芳香族特性を示す5員複素環：

【化3】



$X = \text{NH}, \text{NR}', \text{S}, \text{O}$

を形成しており、この5員複素環は窒素、酸素、イオウから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有していると共に、これは1の R' によって置換されており、 R' は、

$\text{—(O)}_a\text{—(CH}_2\text{)}_b\text{—(O)}_a\text{—CONR}_6R_7$ 、 $\text{—(O)}_a\text{—(CH}_2\text{)}_b\text{—OSO}_3\text{H}$ 、
 $\text{—(O)}_a\text{—(CH}_2\text{)}_b\text{—SO}_3\text{H}$ 、 $\text{—(O)}_a\text{—SO}_2\text{R}$ 、 $\text{—(O)}_a\text{—SO}_2\text{—CHa1}_3$ 、
 $\text{—(O)}_a\text{—(CH}_2\text{)}_b\text{—NR}_6R_7$ 、 $\text{—(O)}_a\text{—(CH}_2\text{)}_b\text{—NH—COOR}$ 、 $\text{—(CH}_2\text{)}_b\text{—COOH}$ 、
 $\text{—(CH}_2\text{)}_b\text{—COOR}$ 、 $\text{—OR}''$ 、 —OH 、 $\text{—(CH}_2\text{)}_b\text{—フェニル}$ 、
 ならびに窒素、酸素およびイオウから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する芳香族特性を有する $\text{—(CH}_2\text{)}_b\text{—5員または6員複素環}$ よりなる群から選択され、上記Ha1はハロゲン原子を表しており、フェニルおよび複素環は、1以上のハロゲン、1～6個の炭素原子を含有するアルキル基、1～6個の炭素原子を含有するアルコキシ基または CF_3 基によって任意に置換されており、 R 、 R_6 および R_7 は、上記で定義された通りであり、 R'' は、1以上のヒドロキシ基、オキソ基、ハロゲン基またはシアノ基によって置換された1～6個の炭素原子を含有するアルキル基よりなる群から選択され、 a は0または1であり、そして b は0～6の整数であり、 R' が —OH である場合、 R_1 が —CO

10

20

30

40

50

NR_6R_7 を表し、式中、 R_6 または R_7 が1～6個の炭素原子を含有するアルコキシ基であり、 R' が R_6 及び R_7 が水素原子である $-(\text{O})_a-(\text{CH}_2)_b-\text{NR}_6\text{R}_7$ 又は $-(\text{O})_a-(\text{CH}_2)_b-\text{NH}-\text{COOR}$ である場合、 a および b は同時に0とならず、或いは、 R' が $-(\text{CH}_2)_b-\text{COOH}$ 又は $-(\text{CH}_2)_b-\text{COOR}$ である場合、 b は0ではなく、 R_2 は、水素原子を表し、

X は、炭素原子によって窒素原子に結合した二価の基 $-\text{C}(\text{O})-\text{B}-$ を表し、

B は、窒素原子によってカルボニル基に結合した二価の基 $-\text{NR}_8-(\text{CH}_2)_n-$ を表し、 n は、0または1であり、そして R_8 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{Y}$ 、 $-\text{OY}$ 、 $-\text{Y}_1$ 、 $-\text{OY}_1$ よりなる群から選択され、

Y は、 $-\text{COH}$ 、 $-\text{COR}$ 、 $-\text{COOR}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}$ 、 $-\text{CONHOH}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOR}$ 、 $-\text{CHF}-\text{COOH}$ 、 $-\text{CHF}-\text{COOR}$ 、 $-\text{CF}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{CF}_2-\text{COOR}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONHOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONHCN}$ 、 $-\text{CH}_2$ -テトラゾール、 $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR})(\text{OH})$ 、 $-\text{CH}_2\text{PO}(\text{R})(\text{OH})$ および $-\text{CH}_2\text{PO}(\text{OH})_2$ よりなる群から選択され、

Y_1 は、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCOH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCOR}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCOOR}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCONHR}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCONH}_2$ および $-\text{SO}_3\text{H}$ よりなる群から選択され、 n は、1である)に対応する化合物である。

【0009】

また、無機または有機塩基もしくは酸とによって得られる、これらの化合物の塩も本発明の主題である。

【0010】

本発明による化合物が、上記従来技術の化合物と構造上識別可能であることは明白である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

式(I)の化合物に含有される不斉炭素原子は、互いに独立して、 R 、 S または RS 立体配置を提供し、従って、純粋なエナンチオマーもしくは純粋なジアステレオ異性体の形態で、またはエナンチオマーの混合物の形態で、特にラセミ体の形態で、あるいはジアステレオ異性体の形態で存在する式(I)の化合物も本発明の主題である。

【0012】

前記から、一方で個々に取られる置換基 R_1 、 R_2 または R_4 と、もう一方における X とは、それらが結合している環に関してシス位および/またはトランス位であってよく、従って、シス異性体の形態またはトランス異性体の形態、あるいは混合物の形態で存在する式(I)の化合物が本発明の主題であることは明白である。

【0013】

さらに、 R' が基 $-(\text{O})_a-(\text{CH}_2)_b-\text{OSO}_3\text{H}$ または $-(\text{O})_a-(\text{CH}_2)_b-(\text{O})_a-\text{CONR}_6\text{R}_7$ を表し、式中、 a は1に等しく、そして b は0に等しい式(I)の化合物まで本発明が拡大されないことは理解される。

【0014】

1～6個の炭素原子を含有するアルキル基という表現が、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピル基、および直鎖または分枝鎖であってよいブチル、ペンチルまたはヘキシル基を意味することは理解される。

【0015】

3～9個の炭素原子を含有する $-\text{CH}_2$ -アルケニル基という表現が、例えば、アリル基、あるいはブテニル、ペンテニルまたはヘキセニル基を意味することは理解される。

【0016】

6～10個の炭素原子を含有するアリール基という表現が、フェニルまたはナフチル基を意味することは理解される。

【0017】

10

20

30

40

50

7～11個の炭素原子を含有するアルアルキル基という表現が、ベンジル、フェネチルまたはメチルナフチル基を意味することは理解される。

【0018】

1～6個の炭素原子を含有するアルコキシ基という表現が、特に、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第二級ブトキシまたは第三級ブトキシ基を意味することは理解される。

【0019】

保護ヒドロキシ基という表現が、当業者に既知のいずれかの基によって保護された基、特に、ジヒドロキシ化合物に関しては1,3-ジオキソラニル型の基によって保護された基を意味することは理解される。

10

【0020】

ハロ基またはハロゲン原子という表現が、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味することは理解される。

【0021】

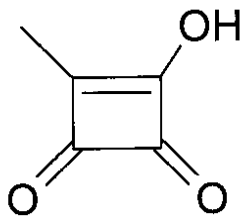
上記1以上の原子または基による置換において、いくつかという用語は、2、3、4または5を意味する。

【0022】

スクアレート基という表現が、式：

【化4】

20



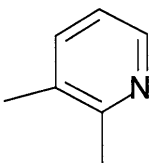
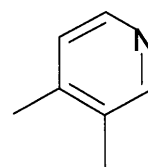
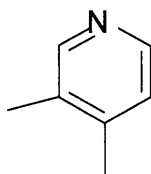
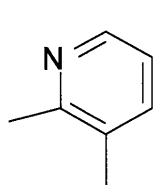
の基を意味することは理解される。

【0023】

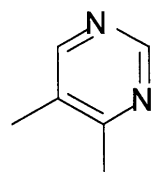
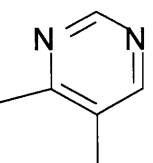
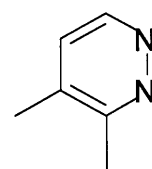
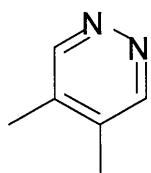
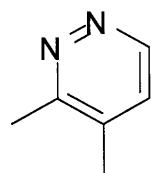
30

芳香族特性を有する複素環という表現が、特に、以下のリストから選択されるものを意味することは理解される。2つの結合は、窒素含有環 (R_3R_4 または R_1R_3) による連結を表す記号である。

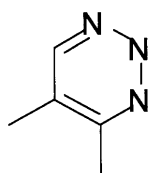
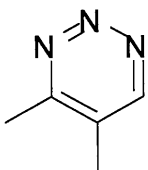
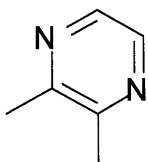
【化 5】



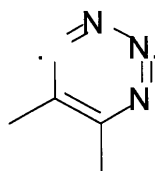
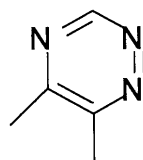
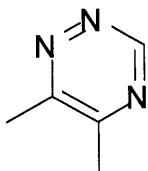
10



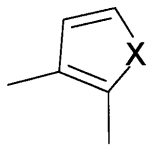
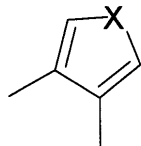
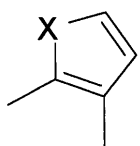
20



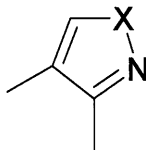
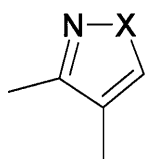
30



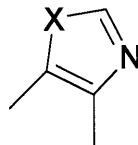
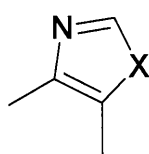
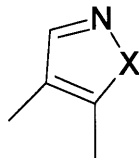
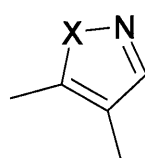
40



50

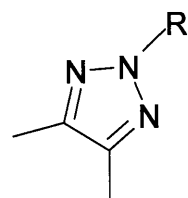
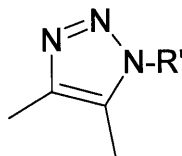
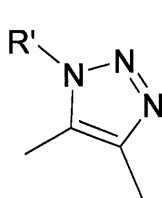


10



20

with X = NH, NR', S, O



30

R' は、上記で定義された通りである。

【0024】

式(I)の生成物の酸塩の中でも、特に、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸またはリン酸のような無機酸によって、あるいはギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、シュウ酸、グリオキシル酸またはアスパラギン酸、メタンスルホン酸およびエタンスルホン酸のようなアルカンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびパラートルエンスルホン酸のようなアリー

40

【0025】

式(I)の生成物の塩基塩の中でも、特に、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウムまたはアンモニウムの水酸化物のような無機塩基によって、あるいは例えば、メチルアミン、プロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、エタノールアミン、ピリジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、モルホリン、ベンジルアミン、プロカイン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、N-メチルグルカミン、あるいはアルキルホスホニウム、アリールホスホニウム、アルキルアリールホスホニウム、アルケニルアリールホスホニウムまたはテトラ-n-ブチルアンモニウム塩の

50

ような第四級アンモニウム塩のようなホスホニウム塩のような有機塩基によって形成されたものが挙げられる。

【0026】

式(I)の化合物の中でも、特に、 n が1に等しいもの、および R_2 が水素原子であるものが本発明の主題である。

【0027】

これらの中でも、特に、 R_3 および R_4 が、一緒になって、上記で定義された置換フェニルまたは複素環を形成する式(I)の化合物が好ましい。後者の中でも、特に、 R_3 および R_4 が、一緒になって、置換チエニルおよびピラゾリルよりなる群から選択されるフェニルまたは複素環を形成する式(I)の化合物が挙げられる。

10

【0028】

式(I)の化合物の中でも、特に、 R_1 が、水素原子、ならびに基 COOCH_3 、 COOC_2H_5 、 CONH_2 、 CONHCH_3 および CONHOCH_3 よりなる群から選択されるものが本発明の主題である。

【0029】

式(I)の化合物の中でも、さらに特に、 X が二価の基 $-\text{CO}-\text{B}-$ を表し、式中、 B が、上記で定義された基 $-\text{NR}_8-(\text{CH}_2)_n-$ を表し、式中、 n が0に等しいものが本発明の主題である。

【0030】

後者の中でも、特に、 R_8 は、 Y が基 CH_2COOH 、 CH_2COOR 、 $\text{CHF}-\text{COOH}$ 、 $\text{CHF}-\text{COOR}$ 、 CF_2-COOH 、 CF_2-COOR 、 CN 、 CH_2CN 、 CH_2CONHOH 、 CH_2CONHCN 、 CH_2 テトラゾール、保護 CH_2 テトラゾール、 $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}$ 、 $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR})_2$ 、 $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR})(\text{OH})$ 、 $\text{CH}_2\text{PO}(\text{R})(\text{OH})$ および $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OH})_2$ から選択される基 OY 、または Y_1 が基 SO_2R 、 SO_2NHCOR 、 SO_2NHCOOR 、 $\text{SO}_2\text{NHCONHR}$ および SO_3H から選択される基 OY_1 であり、 R は上記で定義された通りであるものが挙げられる。

20

【0031】

式(I)の化合物の中でも、さらに特に、 R' が、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -フェニル、 $-\text{CH}_2$ -フェニル、 $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}$ フェニル、 $-\text{O}-\text{CO}-\text{NHC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-(2, 2\text{-ジメチル}-1, 3\text{-ジオキソラン}-4\text{-イル})$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}$ フェニル、 $-\text{CH}_2-(p\text{-OCH}_3\text{フェニル})$ およびフェニルであって、 CH_3 、 C_2H_5 、 F および CF_3 によって任意に置換されたものよりなる群から選択されるフェニルが本発明の主題である。

30

【0032】

式(I)の化合物の中でも、最も特には、名称が以下の通り、

- ・ 5, 6-ジヒドロ-6-オキソ-N²-フェニル-5-(スルホキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-2, 8(8H)-ジカルボキシアミドのトリエチルアンモニウム塩、
- ・ 4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-1-カルボキシアミドのナトリウム塩、
- ・ 1, 4, 5, 8-テトラヒドロ-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-(スルホキシ)-6H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-6-オンのナトリウム塩、
- ・ トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-2-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-5-(スルホキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボキシアミドのナトリウム塩、
- ・ トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-2-[

40

50

- 2- (トリフルオロメチル) フェニル] - 4, 7-メタノ-7H-チエノ [2, 3-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カルボキシアミドのナトリウム塩、
- ・トランス-2- (2-エチルフェニル) - 4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5- (スルホキシ) - 4, 7-メタノ-7H-チエノ [2, 3-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カルボキシアミドのナトリウム塩、
 - ・トランス-8- (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) - 1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2- (スルホキシ) - 1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボキシアミドのナトリウム塩、
 - ・トランス-3- (4-フルオロフェニル) - 4, 6, 7, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-7- (スルホキシ) - 5, 8-メタノ-5H-チエノ [2, 3-e] [1, 3] ジアゼピン-4-カルボン酸エチルのナトリウム塩、
 - ・トランス-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-2-フェニル-5- (スルホキシ) - 4H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カルボキシアミドのナトリウム塩、
 - ・1, 4, 5, 8-テトラヒドロ-1-フェニル-5- (スルホキシ) - 6H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピン-6-オンのナトリウム塩、
 - ・トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-1-フェニル-5- (スルホキシ) - 1H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カルボキシアミドのナトリウム塩、
 - ・トランス-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-2- (フェニルメチル) - 5- (スルホキシ) - 4H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのトリエチルアンモニウム塩、
 - ・トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-1- (2-フェニルエチル) - 5- (スルホキシ) - 1H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのトリエチルアンモニウム塩、
 - ・トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-8- (メトキシカルボニル) - 6-オキソ-5- (スルホキシ) - 1H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピン-1-酢酸エチルのトリエチルアンモニウム塩、
 - ・トランス-5, 6-ジヒドロ-8- (メトキシカルボニル) - 6-オキソ-5- (スルホキシ) - 4H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピン-2 (8H) -酢酸エチルのトリエチルアンモニウム塩、
 - ・トランス-5, 6-ジヒドロ-8- (メトキシカルボニル) - 6-オキソ-5-スルホキシ-4H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピン-2 (8H) 酢酸のジ (トリエチルアンモニウム) 塩、
 - ・トランス-1- (アミノカルボニル) - 4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5- (スルホキシ) - 1H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのピリジニウム塩、
 - ・トランス-2- (アミノカルボニル) - 2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5- (スルホキシ) - 4H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのピリジニウム塩、
 - ・トランス-2- (4-フルオロフェニル) - 4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5- (スルホキシ) - 4, 7-メタノ-7H-チエノ [2, 3-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのナトリウム塩、
 - ・トランス-2 (アミノカルボニル) - 4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5- (スルホキシ) - 4, 7-メタノ-7H-チエノ [2, 3-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのナトリウム塩、
 - ・トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-9- [[(フェニルアミノ) カルボニル] オキシ] - 2- (スルホキシ) - 1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチルのナトリウム塩、
 - ・トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-N-メトキシ-8- [(2-メトキシエト

キシ) メトキシ] - 3 - オキソ - 2 - (スルホキシ) - 1, 4 - メタノ - 4 H - 2, 4 - ベンゾジアゼピン - 5 - カルボキシアミドのナトリウム塩、

・トランス - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 3 - オキソ - 8 - [[(フェニルアミノ) カルボニル] オキシ] - 2 - (スルホキシ) - 1, 4 - メタノ - 4 H - 2, 4 - ベンゾジアゼピン - 5 - カルボン酸エチルのナトリウム塩、

・トランス - 8 - [[(エチルアミノ) カルボニル] オキシ] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 3 - オキソ - 2 - (スルホキシ) - 1, 4 - メタノ - 4 H - 2, 4 - ベンゾジアゼピン - 5 - カルボン酸エチルのナトリウム塩、

・トランス - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 3 - オキソ - 2 - (スルホキシ) - 8 - [[(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ] - 1, 4 - メタノ - 4 H - 2, 4 - ベンゾジアゼピン - 5 - カルボン酸エチルのナトリウム塩、

・トランス - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 3 - オキソ - 2 - (スルホキシ) - 8 - [2 - (スルホキシ) エトキシ] - 1, 4 - メタノ - 4 H - 2, 4 - ベンゾジアゼピン - 5 - カルボキシアミドの二ナトリウム塩、

・トランス - 8 - [(2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 3 - オキソ - 2 - (スルホキシ) - 1, 4 - メタノ - 4 H - 2, 4 - ベンゾジアゼピン - 5 - カルボキシアミドのナトリウム塩、

・トランス - 2, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 6 - オキソ - 2 - (2 - フェニルエチル) - 5 - (スルホキシ) - 4 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボン酸メチルのトリエチルアンモニウム塩

である化合物が本発明の主題である。

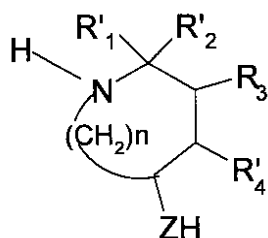
【0033】

もう1つの本発明の主題は、式 (I) の化合物の調製を可能にする方法である。

【0034】

この方法は、a) 適切な場合には塩基の存在下で、カルボニル化剤と、式 (II) :

【化6】

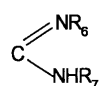


(I)

(式中、

a) R'_1 は、水素原子、基 CN、保護 COOH、COOR₉、(CH₂)_n、R'₅、CONR₆R₇、

【化7】



を表し、

R₉ は、1 以上のハロゲン原子によって、もしくはピリジル基によって任意に置換された 1 ~ 6 個の炭素原子を含有するアルキル基、総数 3 ~ 9 個の炭素原子を含有する -CH₂-アルケニル基、6 ~ 10 個の炭素原子を含有するアリール基、または 7 ~ 11 個の炭素原子を含有するアルアルキル基よりなる群から選択され、アリール基またはアルアルキル基の核は、基 NO₂、保護 OH、保護 NH₂、1 ~ 6 個の炭素原子を含有するアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子を含有するアルコキシによって、もしくは 1 以上のハロゲン原子によって任意に置換されており、

R'₅ は、基、保護 OH、CN、保護 NH₂、CO-NR₆R₇、保護 COOH、COOR₉

、 OR_9 よりなる群から選択され、 R_9 は上記で定義された通りであり、
 n' 、 R_6 および R_7 は、上記で定義された通りであり、
 R_3 および R'_4 は、一緒になって、フェニル、または窒素、酸素およびイオウから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する芳香族特性を有する5員もしくは6員複素環を形成し、これは1以上の基 R_{10} によって任意に置換されており、 R_{10} は、水素原子、および1以上のヒドロキシ、オキソ、ハロゲンもしくはシアノ基によって、または2～6個の炭素原子を含有するアルケニル基、ハロ、保護OH、 $-OR$ 、 OR'' 、上記で定義された任意に置換された $-(CH_2)_b$ -フェニルまたは芳香族特性を有する $-(CH_2)_b$ -複素環によって置換された1～6個の炭素原子を含有するアルキル基よりなる群から選択され、 R'' は上記で定義された通りであるか、

10

b)あるいは、 R'_4 は、水素原子または基 $(CH_2)_{n'+1}R'_5$ を表し、 n'_1 は、0、1または2に等しく、そして R'_5 は上記で定義された通りであり、
 そして R'_1 および R_3 は、一緒になって、 R_3 および R'_4 に関して上記で定義された任意に置換されたフェニルまたは複素環を形成し、

a)およびb)の両場合において、

R'_2 は、水素原子、ハロゲン原子、ならびに基 R_9 、 $S(O)_mR_9$ 、 OR_9 、 $NHCOH$ 、 $NHCOR_9$ 、 $NHCOOR_9$ および $NHSO_2R_9$ よりなる群から選択され、 m および R_9 は上記で定義された通りであり、

ZH は、基 $HO-(CH_2)_{n''}$ 、 $HNR'_8-(CH_2)_{n''}$ または HNR'_8-O- を表し、 n'' は、上記で定義された通りであり、そして R'_8 は、水素原子、基 R_9 、保護OH、 OR_9 、 Y' 、 OY' 、 Y'_1 、 OY'_1 、 Y'_2 、 OY'_2 、 Y'_3 、 $O-CH_2-CH_2-S(O)_m-R''$ 、 $SiRaRbRc$ および $OSiRaRbRc$ を表し、 Ra 、 Rb および Rc は、独立して、1～6個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖アルキル基、または6～10個の炭素原子を含有するアリール基を表し、そして R_9 および m は、上記で定義された通りであり、

20

Y' は、基 COH 、 COR_9 、 $COOR_9$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR_9$ 、 $CONHSO_2R_9$ 、 CH_2COOR_9 、保護 CH_2 テトラゾール、 $CH_2SO_2R_9$ 、 $CH_2PO(OR_9)_2$ 、保護 $CONHOH$ 、保護 CH_2COOH 、保護 $CH_2CONHOH$ 、保護 CH_2SO_3 、保護 $CH_2PO(OR)(OH)$ 、保護 $CH_2PO(R)(OH)$ および保護 $CH_2PO(OH)_2$ よりなる群から選択され、

30

Y'_1 は、基 SO_2R_9 、 SO_2NHCOH 、 SO_2NHCOR_9 、 $SO_2NHCOOR_9$ 、 $SO_2NHCONH_2$ 、 $SO_2NHCONHR_9$ および保護 SO_3H よりなる群から選択され、

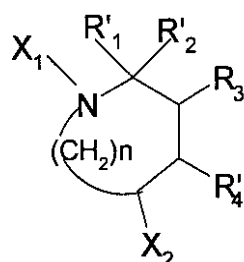
Y'_2 は、基 $PO(OR_9)_2$ 、保護 $PO(OH)_2$ 、保護 $PO(OH)(OR)$ および保護 $PO(OH)(R)$ よりなる群から選択され、

Y'_3 は、基、保護テトラゾール、基 R_9 によって置換されたテトラゾール、保護スクアレート、保護NHテトラゾール、保護 NR_9 テトラゾール、保護NH、基 R_9 によって置換された NR_9 テトラゾール、 $NHSO_2R_9$ および NSO_2R_9 よりなる群から選択され、 R_9 は、上記で定義された通りであり、

そして n は、上記で定義された通りである)の化合物との間で反応が引き起こされて、式

40

【化8】



(式中、

R'_{1} 、 R'_{2} 、 R_{3} 、 R'_{4} および n は、上記と同一の意味を有し、そして X_{1} は、水素原子であり、そして X_{2} は、基 $-Z-CO-X_{3}$ を表し、 X_{3} は、カルボニル化剤の残基を表すか、または X_{2} は基 $-ZH$ であり、そして X_{1} は、基 $CO-X_{3}$ を表し、 X_{3} は上記で定義された通りである)の中間体化合物が得られる工程と、

b) 塩基の存在下で、上記得られた中間体を環化する工程と、

そして、

c) 適切な場合には、工程 a) の先に実行し、そして／または b) に続いて、以下：

－反応性官能基の保護；

－反応性官能基の脱保護；

－エステル化；

－鹼化；

－硫酸化；

－リン酸塩化；

－アミド化；

－アシル化；

－スルホニル化；

－アルキル化；

－尿素基の形成；

－カルボン酸の還元；

－ケトンおよびアルデヒドからアルコールへの還元；

－造塩；

－イオン交換；

－ジアステレオ異性体の分解または分離；

－硫化物からスルホキシドおよび／またはスルホンへの酸化；

－アルデヒドから酸への酸化；

－アルコールからケトンへの酸化；

－ハロゲン化または脱ハロゲン化；

－カルバモイル化；

－カルボキシ化；

－アジド基の導入；

－アジドからアミンへの還元；

－芳香族または芳香族複素環ハライドまたはトリフレートと、あるいは複素環窒素と、アリールまたはヘテロアリールボロン酸とのカップリング反応；

－芳香族または芳香族複素環ハライドまたはトリフレートと、スタニル含有試薬とのカップリング反応；

－二重結合の水素化；

－二重結合のジヒドロキシ化；

－シアン化

の反応の1以上を適切な順番で実行する工程と

を含むことを特徴とする。

【0035】

カルボニル化剤として、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、フェニルまたはp-ニトロフェニルクロロホルメートのようなアリールクロロホルメート、ベンジルクロロホルメートのようなアルアルキルクロロホルメート、メチルまたはアリルクロロホルメートのようなアルキルおよびアルケニルクロロホルメート、第三級ブチルジカルボネートのようなアルキルジカルボネート、カルボニルジイミダゾール、ならびにそれらの混合物のような試薬を使用することが可能である。

【0036】

好ましくは、形成された酸を中和する塩基、または塩基の混合物の存在下で反応を実行する。特に、これは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジンのようなアミンであってよい。しかしながら、塩基として式 I I の出発材料を使用して、この手順を実行することも可能である。この場合、それらの過剰量を使用する。

【0037】

適切な場合には、酸塩、例えば、塩酸塩またはトリフルオロ酢酸塩の形態で式 I I の生成物を使用する。

【0038】

工程 b) における塩基として、アミン、あるいはアルカリもしくはアルカリ土類金属の水素化物、アルコラート、アミドまたはカルボネートを使用することも可能である。

【0039】

例えば、上記リストからアミンが選択されてよい。

【0040】

水素化物としては、特に、水素化ナトリウムまたは水素化カリウムを使用することが可能である。

【0041】

アルカリ金属アルコラートとして、カリウム *t*-ブトキシドを使用することが好ましい。

【0042】

アルカリ金属アミドとして、特に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドを使用することが可能である。

【0043】

カルボネートとして、特に、ナトリウムもしくはカリウムカルボネートまたは重炭酸塩を使用することが可能である。

【0044】

適切な場合には、カルボニル化反応の間に生じた酸塩、特に、塩酸塩の形態で式 I I I の中間体を得てもよい。次いで、環化反応において、この形態で使用する。

【0045】

適切な場合には、式 I I I の中間体の単離を行わずに環化を実行してもよい。

【0046】

工程 c) に記載の反応は、一般的に、当業者に周知の慣例的な反応である。

【0047】

適切な場合には保護されるべき反応性官能基は、カルボン酸、アミン、アミドおよびヒドロキシ官能基である。

【0048】

特に、アルキルエステル、アリル、ベンジル、ベンズヒドリルまたは *p*-ニトロベンジルエステルの形態で、酸官能基の保護を実行する。

【0049】

鹼化、酸加水分解、水素化分解またはパラジウム 0 の溶解性錯体の酸による開裂によって、脱保護を実行する。

【0050】

特に、場合によって、ベンジル含有またはトリチル含有誘導体の形態で、カルバメート、特に、アリル、ベンジル、フェニルまたは第三級ブチルのカルバメートの形態で、あるいは第三級ブチルジメチル、トリメチル、トリフェニルもしくはジフェニル第三級ブチル-シリル誘導体のようなシリル含有誘導体、またはフェニルスルホニルアルキルもしくはシアノアルキル誘導体の形態で、アミンの保護、複素環窒素の保護、およびアミドの保護を実行する。

【0051】

保護基の性質に依存して、ナトリウムまたはリチウムに関しては、液体アンモニア中で

10

20

30

40

50

、水素化分解によって、またはパラジウム 0 の溶解性錯体の酸に関しては、酸の作用によって、あるいはテトラブチルアンモニウムフロリドの作用によって、または水素化ナトリウムもしくはカリウム *t*-ブトキシドのような強塩基の作用によって、脱保護を実行する。

【0052】

特に、ベンジルまたはアリルエーテルの形態で、ヒドロキシルアミンの保護を実行する。

【0053】

水素化分解によって、またはパラジウム 0 の溶解性錯体の酸によって、エーテルの開裂を実行する。

10

【0054】

エーテル、エステルまたはカルボネートの形態で、アルコールの保護およびフェノールの保護を慣例的に実行する。エーテルは、アルキルまたはアルコキシアリルエーテル、好ましくはメチルまたはメトキシエトキシメチルエーテル、アリールまたは好ましくはアルアルキル、例えば、ベンジル、エーテルまたはシリル含有エーテル、例えば、上記シリル含有誘導体であってよい。エステルは、当業者に既知のいずれかの開裂可能なエステル、好ましくはアセテート、プロピオネートまたはベンゾエートもしくは *p*-ニトロベンゾエートであってよい。カルボネートは、例えば、メチル、第三級ブチル、アリル、ベンジルまたは *p*-ニトロベンジルカルボネートであってよい。

【0055】

20

当業者に既知の手段によって、特に、鹼化、水素化分解、パラジウム 0 の溶解性錯体による開裂、酸媒体における加水分解、またはシリル含有誘導体に関して、テトラブチルアンモニウムフロリドによる処理によって脱保護を実行する。

【0056】

反応性官能基の保護および脱保護の例を実験項に示す。

【0057】

SO_3 -ピリジンまたは SO_3 -ジメチルホルムアミドのような SO_3 -アミン錯体の作用によって硫酸化反応を実行する。この手順はピリジン中で実行され、形成された塩、例えばピリジン塩に関して、次いで、例えば、もう 1 つのアミン、第四級アンモニウムまたはアルカリ金属の塩と交換可能である。例を実験項に示す。

30

【0058】

例えば、ジメチル、ジベンジルまたはジフェニルクロロホスフェートのようなクロロホスフェートの作用によって、リン酸塩化反応を実行する。

【0059】

アルキルクロロホルメート、EDCI または BOP のような活性化剤の補助によって、アンモニア水、あるいは適切なアミンまたはアルコキシアミンもしくはそれらの酸塩の作用によって、カルボン酸を出発材料としてアミド化反応を実行する。例を以下の実験項に示す。

【0060】

アルコール、アミンまたは複素環窒素において、場合によって、適切なカルボン酸、またはスルホン酸ハライドもしくは無水物の作用によって、適切な場合には塩基の存在下で、アシル化およびスルホニル化反応を実行する。いくつかの例を以下の実験項に示す。

40

【0061】

文脈上、広範囲の意味で理解され、そして上記で、特に R' の定義において定義された様々な置換アルキル基の導入に関連するアルキル化反応を、ヒドロキシル化誘導体、エステルまたはケトンのエノラート、アミンまたは複素環窒素において、場合によって、アルキルスルフェート、またはアルキルもしくは置換アルキルハライドの作用によって実行する。実例を以下の実験項に示す。

【0062】

ボランの作用によって、または中間体混合無水物によって、アルカリ金属ボロヒドリド

50

の作用によって、酸からアルコールへの還元を実行してもよい。混合無水物は、例えば、アルキルクロロホルメートの酸によって調製される。好ましくは、ナトリウムボロヒドリドの作用によって、ケトンまたはアルデヒドからアルコールへの還元を実行する。実例を実験項に示す。

【0063】

カルボニル化および環化反応条件下で、アミドからニトリルへの脱水を実行してよい。

【0064】

メタークロロ過安息香酸またはペルフルタル酸のような過酸、あるいは当業者に既知のいずれかの他の試薬の作用によって、スルフィドからスルホキシドおよび／またはスルホンへの酸化を実行してよい。

10

【0065】

適切な場合には、溶解相において、化合物への酸の添加によって、酸による造塩を実行する。塩基による造塩は、酸官能基を含有する化合物、特にカルボキシル官能基を含有する化合物、スルホキシ官能基またはリン酸から誘導された官能基を含有するもの、あるいは酸性を有する複素環を含有するものを伴い得る。

【0066】

カルボキシル官能基の場合、上記のもののような適切な塩基を添加することによって手順を実行する。スルホキシ官能基またはリン酸から誘導された官能基の場合、 SO_3 -ピリジン錯体の作用の間にピリジニウム塩が直接得られ、このピリジニウム塩から他の塩が得られる。いずれの場合も、樹脂上でのイオン交換によっても手順を実行することが可能である。酸または塩基による造塩の例を、酸性を有する複素環を含めて、以下の実験項に示す。

20

【0067】

過マンガン酸カリウムまたは亜塩素酸ナトリウムの作用によって、アルデヒドから酸への酸化を実行することができる。

【0068】

クロクロム酸ピリジニウムの作用によって、アルコールからケトンへの酸化を実行することができる。

【0069】

ハロゲン化という表現は、ヒドロキシから、または芳香族もしくは芳香族複素環の直接ハロゲン化からのハロゲン化置換基の導入を意味するものとして理解される。場合によって、例えば、ヨウ素の作用によって、またはトリフェニルホスフィンの存在下で、酢酸中で臭素の作用によって、または $\text{C}_6\text{H}_5\text{I}$ (OCOCF_3)₂の存在下でヨウ素の作用によって、または強塩基の存在下でN-フルオロスルホニルイミドのような求電子ハロゲン化試薬の反応によって、反応を実行することもできる。かかる試薬は当業者に既知であり、例を以下の実験項に示す。

30

【0070】

水素化分解によって、脱ハロゲン化を実行することができる。

【0071】

クロロホルメートまたはジホスゲン、次いでアミン、または適切な場合には、アンモニアを使用することによって、あるいは適切なイソシアネートを使用することによって、カルバモイル化反応を実行することができる。

40

【0072】

アルキルリチウム、次いで二酸化炭素ガスまたはクロロホルメートの作用によって、カルボキシル化反応を実行することができる。

【0073】

例えば、メシレートまたはヨード型中間体においてアジ化ナトリウムの作用によって、アジド基の導入を実行することができる。

【0074】

トリアルキルまたはトリアリールホスフィンの作用によって、アジド基の還元を実行

50

することができる。

【0075】

いわゆるスチレ (Stille) 法によって、スズ誘導体との芳香族ハライドのカップリング反応を実行することができる。実例を実験項に示す。

【0076】

当業者に既知の方法によって、炭素－炭素結合または炭素－窒素結合であり得る二重結合の水素化を実行する。

【0077】

特に、四酸化オスミウム の作用によって、炭素－炭素二重結合のジヒドロキシル化を実行する。

10

【0078】

好ましくは、過ヨウ素酸ナトリウムによってジオールの開裂を実行する。

【0079】

アルカリ金属シアニドの酸による求核置換によって、シアノの導入を実行する。

【0080】

これらの反応の実例を以下の実験項に示す。

【0081】

当業者に既知の技術、特にクロマトグラフィーによって、エナンチオマーおよびジアステレオ異性体の分離を実行することができる。

【0082】

20

上記方法の使用に加えて、当然、 R'_1 、 R'_2 、 R_3 、 R'_4 およびZHが、調製することが望まれる化合物のものへと直接的に(変換なしに)導く値を有する式(II)の化合物を出発原料とする方法によって、式(I)の化合物を得ることができる。適切な場合には、上記のような反応性官能基を含有し得るこれらの値のものは次いで保護され、環化工程bの後に、または合成間の他の適切な時に脱保護を実行する。次いで、上記の通り、保護および脱保護を実行する。

【0083】

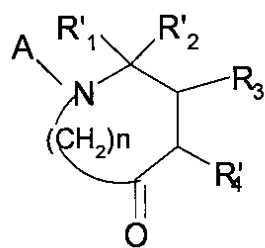
かかる方法を以下の実験項に示す。

【0084】

上記に従う方法も本発明の主題であり、この方法に従って、式(IV)：

30

【化9】

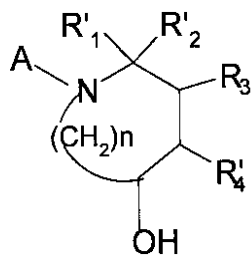


(IV)

40

(式中、 R'_1 、 R'_2 およびnは、上記で定義された通りであり、 R_3 および R'_4 は、上記で定義された値を有するか、または上記で定義された値の前駆体である値を有し、そしてAは、水素原子または窒素を保護する基である)の化合物を、還元剤によって処理して、式(V)：

【化 1 0】

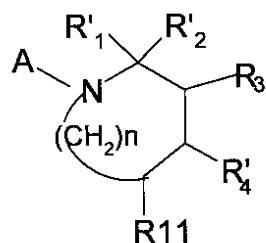


(V)

10

(式中、A、R'1、R'2、R3、R'4およびnは、上記されたそれらの意味を有し、適切な場合には、OH基は脱離基によって置換されている)の化合物を得て、式(VI)：

【化 1 1】

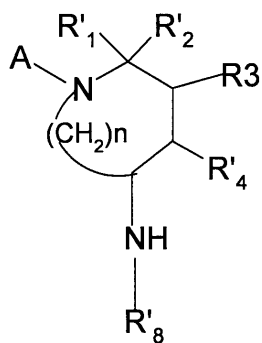


(VI)

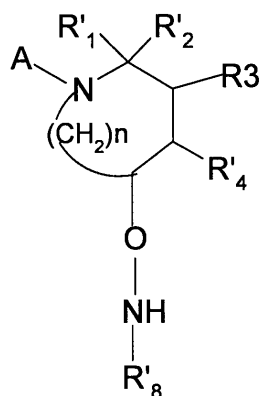
20

(式中、A、R'1、R3、R'4およびnは、上記されたそれらの意味を有し、そしてR11は、次いで式Z1H2の化合物によって処理される脱離基を表し、Z1は、二価の基-NR'8-または-ONR'8-を表し、R'8は、上記された意味を有する)の化合物を得て、式(VIII)または(VIII')：

【化 1 2】



(VIII)



(VIII')

30

40

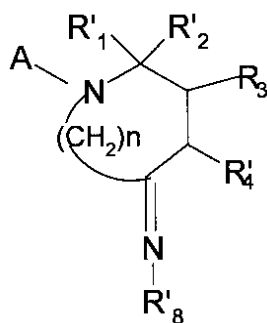
(式中、A、R'1、R'2、R3、R'4、n''およびR'8は、上記された通りである)の化合物を得て、次いで適切な場合には、窒素原子を脱保護するための適切な試薬によって処理して、そして、適切な場合には、式(IV)、(V)、(VIII)または(VIII')の中間体に、上記方法の工程c)に記載の反応の1以上を適切な順番で受けさせることを特徴とする方法によって、ZHが、基HO-(CH2)n''-またはHNR'8-(CH2)n''-、あるいは基HNR'8-O-を表し、n''は0に等しい式(II)の化合物が得られる。

【0085】

50

上記に従う方法も本発明の主題であり、この方法に従って、上記で定義された式 (I V) の化合物を、式 $H_2N R'_8$ の化合物によって処理して、式 (V I I) :

【化 1 3】

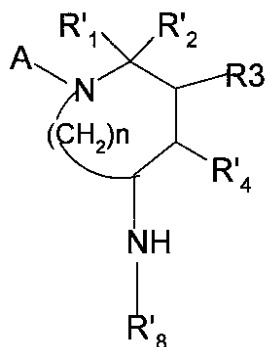


(V I I)

10

(式中、A、 R'_1 、 R'_2 、n および R'_8 は、上記で定義された通りであり、そして R_3 および R_4 は、上記で定義された値を有するか、または上記で定義された値の前駆体である値を有する) の化合物を得て、これを還元剤と反応させて、式 (V I I I) :

【化 1 4】



(V I I I)

20

(式中、A、 R'_1 、 R'_2 、 R_3 、 R'_4 、n および R'_8 は、上記で定義された通りである) の化合物を得て、適切な場合には、窒素原子を脱保護するための適切な試薬によってこれを処理し、そして適切な場合には、式 (V I I) または (V I I I) の中間体に、上記方法の工程 c) に記載の反応の 1 以上を適切な順番で受けさせることを特徴とする方法によって、Z H が、基 $NH R'_8 - (CH_2)_{n''}$ を表し、 n'' は 0 に等しい式 (I I) の化合物が得られる。

【0086】

例えば、適切な出発化合物を使用して、S. シオタニ (S. Shiotani) らによる、ケミカル アンド ファーマシューティカル ブリティン (Chem. Pharm. Bull.) 15 (1) 88-93 (1967) (化合物「I V」、第 89 頁) または N. イトウ (N. Itoh) による、ケミカル アンド ファーマシューティカル ブリティン (Chem. Pharm. Bull.) 16 (3) 455-470 (1968) (化合物「X V I I I」、第 461 頁) に記載の方法に従って、Z H が基 $HO - (CH_2)_{n''}$ を表し、 n'' が 1 に等しい式 (I I) の化合物を得ることができる。 $n'' = 0$ である化合物の調製に関して上記されたものと同じの方法によって、上記化合物から、Z H が基 $NH R'_8 - (CH_2)_{n''}$ を表し、 n'' が 1 に等しい式 (I I) の化合物を得ることができる。

【0087】

窒素を保護している基は、特に、上記されたものの 1 つである。

【0088】

還元剤は、特に、アルカリ金属ボロヒドリドである。

30

40

50

【0089】

脱離基は、特に、ホスフェートまたはスルホネートであり、例えば、メシレートまたはトシレートであり、塩基の存在下で対応する塩化スルホニルの作用によって得られるか、またはハロゲン、特に、塩素、臭素もしくはヨウ素であって、例えば、塩化チオニル、あるいは $P(C_6H_5)_3CBr_4$ または PBr_3 の作用によって得られるか、ヨウ素原子の場合、スルホネートにおいてアルカリ金属ヨージドの作用によって得られる。

【0090】

脱保護剤は、特に、上記されたものの1つである。

【0091】

式(VII)の化合物において反応する還元剤は、特に、ナトリウムシアノーまたはアセトキシボロヒドリドである。

10

【0092】

実際の理由のため、または含まれる反応の性質に関連する理由のため、式(IV)、(V)または(VII)の中間体において、上記方法の工程c)に記載の反応の1以上を実行することが必要であるか、または望ましい。上記の条件下でこれらの反応を実行することは理解される。

【0093】

一般式(I)の生成物は、ブドウ球菌または連鎖状球菌のようなグラム(+)細菌において非常に良好な抗菌活性を有する。グラム(-)細菌、特に腸内細菌におけるそれらの有効性は特に注目に値する。

20

【0094】

これらの特性は、前記生成物ならびにそれらの薬学的に許容可能な酸および塩基塩を、感応性の微生物によって引き起こされる条件、特に、ブドウ球菌性敗血症、顔面もしくは皮膚悪性ブドウ球菌感染症、膿皮症、膿創もしくは化膿性創傷、脾脱疽、蜂巣炎、丹毒、インフルエンザ後もしくは急性初期ブドウ球菌感染症、気管支肺炎または肺化膿症のようなブドウ球菌によるものの治療における薬剤としての使用に関して適切にさせる。

【0095】

大腸菌および関連感染症、プロテウス属、クレブシエラ属およびサルモネラ菌感染症、ならびにグラム(-)細菌によって引き起こされる他の条件の治療において、これらの生成物を薬剤として使用することもできる。

30

【0096】

一般式(I)の化合物にはさらに、 β -ラクタマーゼ阻害特性が与えられ、従って、感染症の制御において、またはそれらの予防において、病原細菌を生じる β -ラクタマーゼの制御におけるそれらの有効性を増強するために様々な β -ラクタム型抗生物質化合物との組み合わせの形態で興味深い。

【0097】

細菌による感染症の治療において、ペニシリン型化合物であるかセファロスポリン型化合物であるかに関係なく、 β -ラクタム型抗生物質の酵素的失活は、この種類の化合物の障害であることは周知である。この失活は、 β -ラクタムの分解のプロセスに存在し、そして細菌が治療の抵抗となり得る機構の1つを構成する。従って、酵素の阻害が可能である試薬と β -ラクタム型抗菌剤との組み合わせによって、この酵素プロセスに対向することが望ましい。 β -ラクタム型抗生物質との組み合わせにおいて β -ラクタマーゼ阻害剤を使用する場合、従って、特定の微生物に対するその有効性を増強し得る。

40

【0098】

従って、薬剤として、特に、ヒトまたは動物における細菌による感染症の治療を意図する薬剤として、そして病原細菌による β -ラクタマーゼの産生の阻害を意図する薬剤として、上記で定義された式(I)の化合物、ならびに薬学的に許容可能な酸および塩基とのそれらの塩も本発明の主題である。

【0099】

薬剤として、特に、nが1に等しい式(I)の生成物、および R_2 が水素原子であるも

50

のが本発明の主題である。

【0100】

薬剤として、最も特に、 R_3 および R_4 が、一緒になって、上記で定義された置換フェニルまたは複素環、特に、置換チエニルおよびピラゾリルよりなる群から選択されるフェニルまたは複素環を形成する式 (I) の生成物が本発明の主題である。

【0101】

後者の中でも、特に、 R_1 が、水素原子、ならびに基 COOCH_3 、 COOC_2H_5 、 CONH_2 、 CONHCH_3 および CONHOCCH_3 よりなる群から選択されるものが挙げられる。

【0102】

式 (I) の化合物の中でも、特に、薬剤として、 X が二価の基 $-\text{CO}-\text{B}-$ を表し、式中、 B が、上記で定義された基 $-\text{NR}_8-(\text{CH}_2)_n-$ を表し、式中、 n が0に等しい式 (I) の生成物が本発明の主題である。

【0103】

後者の中でも、特に、 R_8 は、 Y が基 CH_2COOH 、 CH_2COOR 、 $\text{CHF}-\text{COOH}$ 、 $\text{CHF}-\text{COOR}$ 、 CF_2-COOH 、 CF_2-COOR 、 CH_2CONHOH 、 CH_2CONHCN 、 CH_2 テトラゾール、保護 CH_2 テトラゾール、 $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}$ 、 $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR})_2$ 、 $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR})(\text{OH})$ 、 $\text{CH}_2\text{PO}(\text{R})(\text{OH})$ および $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OH})_2$ から選択される基 OY 、または Y_1 が基 SO_2R 、 SO_2NHCOOR 、 SO_2NHCOOR 、 $\text{SO}_2\text{NHCONHR}$ および SO_3H から選択される基 OY_1 であり、 R は上記で定義された通りであるもの、ならびに R' が、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}$ フェニル、 $-\text{CH}_2-(\text{pOCH}_3-\text{フェニル})$ およびフェニルであって、 CH_3 、 C_2H_5 、 F および CF_3 によって任意に置換されたフェニルよりなる群から選択されるものが挙げられる。

【0104】

式 (I) の化合物の中でも、最も特に、薬剤として、名称が以下の通り：

- ・ 5, 6-ジヒドロ-6-オキソ-N²-フェニル-5 (スルホキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピン-2, 8 (8H)-ジカルボキシアミドのトリエチルアンモニウム塩、
- ・ 4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5- (スルホキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピン-1-カルボキシアミドのナトリウム塩、
- ・ 1, 4, 5, 8-テトラヒドロ-1- [(4-メトキシフェニル) メチル]-5- (スルホキシ)-6H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピン-6-オンのナトリウム塩、
- ・ トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-2- (2-メチルフェニル)-6-オキソ-5- (スルホキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ [2, 3-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カルボキシアミドのナトリウム塩、
- ・ トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5- (スルホキシ)-2- [2- (トリフルオロメチル) フェニル]-4, 7-メタノ-7H-チエノ [2, 3-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カルボキシアミドのナトリウム塩、
- ・ トランス-2- (2-エチルフェニル)-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5- (スルホキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ [2, 3-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カルボキシアミドのナトリウム塩、
- ・ トランス-8- (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2- (スルホキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボキシアミドのナトリウム塩、
- ・ トランス-3- (4-フルオロフェニル)-4, 6, 7, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-7- (スルホキシ)-5, 8-メタノ-5H-チエノ [2, 3-e] [1, 3] ジアゼピン-4-カルボン酸エチルのナトリウム塩、

10

20

30

40

50

・トランス-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-2-フェニル-5-(スルホキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボキシアミドのナトリウム塩、

・1, 4, 5, 8-テトラヒドロ-1-フェニル-5-(スルホキシ)-6H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-6-オンのナトリウム塩、

・トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-1-フェニル-5-(スルホキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボキシアミドのナトリウム塩、

・トランス-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-2-(フェニルメチル)-5-(スルホキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのトリエチルアンモニウム塩、

10

・トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-5-(スルホキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのトリエチルアンモニウム塩、

・トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-8-(メトキシカルボニル)-6-オキソ-5-(スルホキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-1-酢酸エチルのトリエチルアンモニウム塩、

・トランス-5, 6-ジヒドロ-8-(メトキシカルボニル)-6-オキソ-5-(スルホキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-2(8H)-酢酸エチルのトリエチルアンモニウム塩、

20

・トランス-5, 6-ジヒドロ-8-(メトキシカルボニル)-6-オキソ-5-スルホキシ-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-2(8H)酢酸のジ(トリエチルアンモニウム)塩、

・トランス-1-(アミノカルボニル)-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのピリジニウム塩、

・トランス-2-(アミノカルボニル)-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのピリジニウム塩、

・トランス-2-(4-フルオロフェニル)-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのナトリウム塩、

30

・トランス-2-(アミノカルボニル)-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのナトリウム塩、

・トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-9-[[(フェニルアミノ)カルボニル]オキシ]-2-(スルホキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチルのナトリウム塩、

・トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-N-メトキシ-8-[[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]-3-オキソ-2-(スルホキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボキシアミドのナトリウム塩、

40

・トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-8-[[(フェニルアミノ)カルボニル]オキシ]-2-(スルホキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチルのナトリウム塩、

・トランス-8-[[(エチルアミノ)カルボニル]オキシ]-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(スルホキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチルのナトリウム塩、

・トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(スルホキシ)-8-[[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ]-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチルのナトリウム塩、

50

・トランスー1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(スルホキシ)-8-[2-(スルホキシ)エトキシ]-1, 4-メタノー4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボキシアミドの二ナトリウム塩、

・トランスー8-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ]-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(スルホキシ)-1, 4-メタノー4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボキシアミドのナトリウム塩、

・トランスー2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-2-(2-フェニルエチル)-5-(スルホキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのトリエチルアンモニウム塩

である化合物が本発明の主題である。

10

【0105】

式(I)の化合物と組み合わせることが可能であるβ-ラクタム型抗生物質を、ペナム、ペネム、カルバペネム、セフェム、カルバセフェム、オキサセフェム、セファマイシンおよびモノバクタムよりなる群から選択することができる。

【0106】

β-ラクタムという表現は、例えば、アモキシシリン、アンピシリン、アズロシリン、メズロシリン、アパルシリン、ヘタシリン、バカンピリシン、カルベニシリン、スルベニシリン、チカルシリン、ピペラシリン、アズロシリン、メシリナム、ピブメシリナム、メチシリン、シクラシリン、タランピシリン、アスポキシリン、オキサシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、ナフシリンまたはピバムピシリンのようなペニシリン、セファロチン、セファロリジン、セファクロル、セファドロキシル、セファマンドール、セファゾリン、セファレキシン、セフラジン、セフチゾキシム、セフォキシチン、セファセトリル、セフォチアム、セフォタキシム、セフスロジン、セフォペラゾン、セフチゾキシム、セフメノキシム、セフメタゾール、セファログリシン、セホニシド、セフォジジム、セフピロム、セフタジジム、セフトリアキソン、セフピラミド、セフペラゾン、セフォゾプラン、セフェピム、セフォセリス、セフルブレナム、セフゾナム、セフピミゾール、セフクリジン、セフィキシム、セフチブテン、セフジニル、セフポドキシムアキセチル、セフポドキシムプロキセチル、セフテラムピボキシル、セフェタメトピボキシル、セフカペンピボキシルまたはセフジトレンピボキシル、セフロキシム、セフロキシムアキセチル、ロラカルバセフ、ラタモキセフのようなセファロスポリン、イミペネム、メロペネム、ビアペネムまたはパニペネムのようなカルバペネム、ならびにアズトレオナムおよびカルモナムのようなモノバクタム、ならびにそれらの塩を意味するものとして理解される。

20

30

【0107】

式(I)の化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩を、β-ラクタム型抗生物質の服用と同時に、または別々に、好ましくは後者の後、投与してもよい。2つの活性成分の混合物の形態で、または2つの別々の活性成分の薬学的組み合わせの形態で、これを実行することができる。

【0108】

式(I)の化合物の投与量およびそれらの薬学的に許容可能な塩の投与量は、当然、広い範囲内で変更可能であり、そして当然、それぞれの特例の場合において、個々の条件および制御されるべき病原因子に調整可能であるべきである。一般的に、細菌による感染症の治療における使用に関して、日用量は、ヒトにおける経口投与の場合、実施例24または45に記載の生成物に関して1日あたり0.250gと10gとの間であってよく、あるいは筋肉内投与または静脈内投与の場合、1日あたり0.25gと10gとの間であってよい。β-ラクタマーゼ阻害剤としての使用に関して、0.1g～約10gの範囲内であってよいヒトにおける日用量が適切であり得る。

40

【0109】

さらに、式(I)のβ-ラクタマーゼ阻害剤またはそれらの薬学的に許容可能な塩と、β-ラクタム型抗生物質との比率も広い範囲内で変更可能であり、そしてそれぞれの特例

50

の場合において、個々の条件に調整可能であるべきである。一般的に、約 1 : 20 ~ 約 1 : 1 の範囲の比率が推薦されるべきである。

【0110】

上記で定義された抗生物質または β -ラクタマーゼ阻害剤は、所望の様式の投与に関して適切である不活性な有機または無機の医薬賦形剤との混合物の形態で薬剤組成物の形態で使用され、そして活性成分として上記で定義された本発明の化合物の少なくとも 1 つを含有する薬剤組成物、ならびに活性成分として上記で定義された本発明の化合物の少なくとも 1 つおよび少なくとも 1 つの β -ラクタム型薬剤を含有する組成物も本発明の主題である。

【0111】

経口的に、直腸的に、非経口的に、特に筋肉内に、または皮膚および粘膜への局所適用として局所的に、これらの組成物を投与することができる。

【0112】

本発明による組成物は、固体または液体であってよく、そしてヒトの薬剤において一般的に使用される適用法、例えば、単一錠剤または糖衣錠剤、ゼラチンカプセル、粒剤、座薬、注射、軟膏、クリーム、ゲルのための調合剤において提供されてよく、それらは従来法に従って調製される。タルク、アラビアゴム、ラクトース、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、ココアバター、水性または無水性溶剤、動物または植物由来の脂肪物質、パラフィン誘導体、グリコール、様々な湿潤、分散または乳化剤、防腐剤のような、これらの薬剤組成物において通常使用される賦形剤中に、活性成分を組み入れることができる。

【0113】

これらの組成物は、特に、使用直前に適切な溶剤、例えば、アピロゲニック (apyrogenic) 無菌水中で溶解されることが意図された凍結冷凍の形態で提供されてよい。

【0114】

投与される服用量は、治療されるべき条件、課題の主題、投与の経路および考慮される生成物次第で変更可能である。例えば、ヒトにおける経口投与の場合、実施例 1 に記載の生成物に関して 1 日あたり 0.250 g と 10 g との間であってよく、あるいは筋肉内投与または静脈内投与の場合、1 日あたり 0.25 g と 10 g との間であってよい。

【0115】

外科器具の殺菌剤としても、式 (I) の生成物を使用することができる。

【0116】

最終的に、本発明の主題は、新規工業用生成物として、そして特に式 (I) の生成物の調製のために必要な中間体生成物として、以下のものである。

— R_3 および R'_4 、または R'_1 および R_3 は、一緒になって、フェニルまたは芳香族特性を有する複素環を形成し、これは基— $(CH_2)_b$ —フェニルまたは芳香族特性を有する— $(CH_2)_b$ —複素環によって置換されており、これは上記で定義された通り任意に置換されている、上記で定義された式 (III) の生成物、ならびに酸によるそれらの塩、特にそれらの塩酸塩およびトリフルオロ酢酸塩；

— R'_1 は、基 $CONR_6R_7$ を表し、式中、 R_6 または R_7 は、1~6 個の炭素原子を含有するアルコキシ基を表し、全ての他の値は、式 III において定義された通りである、上記で定義された式 (III) の生成物、ならびに酸によるそれらの塩、特にそれらの塩酸塩およびトリフルオロ酢酸塩；

— R_3 および R'_4 、または R'_1 および R_3 は、一緒になって、フェニルまたは芳香族特性を有する複素環を形成し、これは基— $(CH_2)_3$ —フェニルまたは芳香族特性を有する— $(CH_2)_b$ —複素環によって置換されており、これは上記で定義された通り任意に置換されている、上記で定義された式 (II) の生成物、ならびに酸によるそれらの塩、特にそれらの塩酸塩およびトリフルオロ酢酸塩；

— R'_1 は、基 $CONR_6R_7$ を表し、式中、 R_6 または R_7 は、1~6 個の炭素原子を含有するアルコキシ基を表し、全ての他の値は、式 III において定義された通りである、上

10

20

30

40

50

記で定義された式 (I I) の生成物、ならびに酸によるそれらの塩、特にそれらの塩酸塩およびトリフルオロ酢酸塩；

—R₃およびR'₄、またはR'₁およびR₃は、基—(CH₂)₃—フェニルまたは芳香族特性を有する—(CH₂)_b—複素環を表し、これは上記で定義された通り任意に置換されている、上記で定義された式 (I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I) および (V I I I') の生成物、ならびに酸によるそれらの塩、特にそれらの塩酸塩およびトリフルオロ酢酸塩；

—R'₁は、基CONR₆R₇を表し、式中、R₆またはR₇は、1～6個の炭素原子を含有するアルコキシ基を表し、全ての他の値は、式 (I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I) および (V I I I') において定義された通りである、上記で定義された式 (I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I) および (V I I I') の生成物、ならびに酸によるそれらの塩、特にそれらの塩酸塩およびトリフルオロ酢酸塩。

10

【0117】

例えば、以下の実験項に示される方法に従って、式 (I V) の生成物を調製することができる。

【0118】

以下の実施例は本発明を説明するが、それらの範囲を制限するものではない。

【実施例】

【0119】

前記において、および以下の実施例において、以下の略号が使用されている。

20

DEAD：アゾジカルボン酸ジエチル

TEA：トリエチルアミン

DMAP：4-ジメチルアミノピリジン

EDCI：1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩

THF：テトラヒドロフラン

AcOEt：酢酸エチル

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

AIBN：2,2'-アゾビスイソブチロニトリル

M：分子モル質量

MS：質量分析

30

EI：電子衝撃

SIMS：二次イオン質量分析

FAB：高速原子衝撃法

BOP：ベンゾトリアゾル-1-イルオキシトリピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

HOBT：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物

DBU：ジアザビシクロウンデセン

(BOC)₂O：t-ブチルジカルボネート

NaBH₃CN：ナトリウムシアノボロヒドリド

DMSO：ジメチルスルホキシド

40

DEA：ジイソプロピルエチルジアミン

MEMCl：2-メトキシエトキシメチルクロリド

TMSCN：トリメチルシリルシアニド

BOC-ON：2-(第三級ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリル

【0120】

実施例1

トランス-4,5,6,8-テトラヒドロ-6-オキソ-2-(フェニルメチル-5-[スルホキシ]-4H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチル

50

段階 A 1 :

[2-(フェニルチオ)エチル]ヒドラジンの調製

工程 1

1 l のエタノールに溶解させた 100 g の 2-ブロモエチルフェニルスルフィドを、窒素雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中に導入し、そして 18.4 g のヒドラジン水和物を添加する。媒体を 100 °C で一晩加熱する。反応が完了したら、次いで減圧下、80 °C ~ 90 °C で溶媒を蒸留除去する。次いで、媒体に 65 g の炭酸カリウムおよび 1 l の塩化メチレンを添加する。媒体を 15 分間攪拌し、次いで 2 × 500 ml の水によって有機溶媒を抽出し、次いで有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、そして減圧下でエバポレーションする。次に、12 ml の濃硫酸を滴下して添加したエタノール/水混合物 750 ml に残渣を溶解させる。生成物は結晶化し、そして沈殿物を濾過し、次いでエタノール/水溶液 80/20、そしてエーテルですすぐ。次いで減圧下で生成物を乾燥させる。

10

【0121】

分子式 $C_8H_{12}N_2S + 1/2 H_2SO_4$ を有する [2-(フェニルチオ)エチル]ヒドラジン半硫酸塩 81.84 g が得られる ($M = 217.3$ g)。

【0122】

得られた収率は 81 % である。

【0123】

工程 2

20

前記工程 1 において得られた 79.7 g の生成物を 1.9 l のジクロロメタンに溶解する。次いで 400 ml の 1 N 水酸化ナトリウムを添加し、そして媒体を強力に攪拌する。次に有機相をジクロロメタンによって抽出し、次いで有機相を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、そして減圧下でエバポレーション除去する。

【0124】

分子式 $C_8H_{12}N_2S$ を有する [2-(フェニルチオ)エチル]ヒドラジンが定量収率で得られる ($M = 168.26$ g)。

【0125】

得られた収率は 89 % である。

【0126】

30

段階 A 2

懸濁液として、実験式 $C_{10}H_{15}NO_4$ を有する 3,5-ジオキソ-1-ピペリジincarボン酸 1,1-ジメチルエチル 56.0 g (ヘテロサイクルズ (Heterocycles)、22,2769-2773、(1984)に記載のものと同様の方法によって、メチルクロロホルメートを $(BOC)_2O$ と置き換えて調製される)を調製する。室温で、95 % N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 55.5 ml を添加する。媒体を半時間 80 °C で攪拌し、次いで 50 °C で 3 時間攪拌する。溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。そのようにして、実験式 $C_{13}H_{20}N_2O_4$ を有する 4-[(ジメチルアミノ)メチレン]-3,5-ジオキソ-1-ピペリジincarボン酸 1,1-ジメチルエチル 79 g が得られる。

40

【0127】

対応する収率は 99 % である。

【0128】

段階 B

段階 A 2 において得られた 79 g の生成物を 1 l の無水メタノールに溶解し、次いで 54.5 g の [2-(フェニルチオ)エチル]ヒドラジンを添加する。媒体を室温で 3 時間 30 分間攪拌する。溶媒を減圧下でエバポレーション除去し、そして媒体をジクロロメタン/AcOEt 1/1 混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。

【0129】

50

実験式 $C_{19}H_{23}N_3O_3S$ を有する化合物、1, 4, 5, 7-テトラヒドロ-4-オキシ-1-[2-(フェニルチオ)エチル]-6H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチルが得られる ($M=373.48$ g)。

【0130】

得られた対応する収率は 57.6% である。

【0131】

段階 C

前記段階 B において得られた 74.5 g のケトン、窒素雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中で 372.5 ml のメタノールに溶解し、次いで媒体を氷浴によって冷却し、そして 7.58 g のナトリウムボロヒドリドを 20 分かけて少量に分けて導入する。

10

【0132】

媒体を 2 時間かけて室温まで戻し、次いでジクロロメタンおよび 10% 酒石酸水溶液を連続的に添加する。媒体を強力に攪拌し、次いでデカンテーションによって分離し、ジクロロメタンによって再抽出する。有機相を組み合わせて、それらを硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、そして濾液の溶媒を減圧下で分離除去する。残渣をジクロロメタンに溶解し、濾過し、そして溶媒を再び減圧下でエバポレーション除去する。

【0133】

実験式 $C_{19}H_{25}N_3O_3S$ を有する化合物、1, 4, 5, 7-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1-[2-(フェニルチオ)エチル]-6H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル 72.5 g が得られる ($M=375.49$ g)。

20

【0134】

対応する収率は 97% である。

【0135】

段階 D

前記段階 C において得られた 75 g の生成物を 0°C で 1 l のジクロロメタンに溶解する。70% メタクロロ過安息香酸 118 g を添加し、次いで媒体を室温で 1 時間 30 分間攪拌する。反応媒体に 1.5 l のジクロロメタンおよび 1.6 l の 0.5 N チオ硫酸ナトリウムを添加する。有機相の抽出後、1 l のチオ硫酸ナトリウム、次いで 1.5 l の $NaHCO_3$ および最終的に 1.5 l の水で再洗浄する。次いで水相をジクロロメタンによって再抽出し、次いで様々な有機相を組み合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。

30

【0136】

イソプロピルエーテルから粗製生成物を再結晶し、実験式 $C_{19}H_{25}N_3O_5S$ を有する化合物、1, 4, 5, 7-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1-[2-[1-プロペニルスルホニル]エチル]-6H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル 81 g を得る ($M=407.49$ g)。

【0137】

対応する収率は 99% である。

【0138】

段階 E

40

前記段階 D において得られた 57.2 g の生成物を、-30°C の温度で不活性雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中で 572 ml の無水 THF に溶解する。次いで、THF 中 1 M カリウム第三級ブトキシド溶液 337 ml を添加する。媒体を 1 時間攪拌し、次いで反応媒体に 20 ml の酢酸を添加する。次いで $NaHCO_3$ および $NaCl$ の重炭酸塩水溶液を添加し、次いで酢酸エチルによって有機相を数回抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を減圧下でエバポレーションする。57.4 g の粗製生成物を回収し、この生成物を次いでジクロロメタン/アセトン 4/6 混合物によって溶出させてシリカ上で精製する。

【0139】

溶媒のエバポレーション後、実験式 $C_{11}H_{17}N_3O_3$ を有する 1, 4, 5, 7-テトラヒ

50

ドロ-4-ヒドロキシ-6H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル38.6gが得られる(M=239.28g)。

【0140】

対応する収率は84%である。

【0141】

段階F

前記段階Eにおいて得られた35gの生成物を、窒素雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中で890mlのジクロロメタンに溶解する。49.77gの(Ph)₃CClを添加し、次いでドライアイス/アセトン混合物によって溶液を-30℃まで冷却する。次いで4時間30分間かけて温度を室温まで戻しながら、24.7mlのトリエチルアミンを添加し、そして反応媒体を攪拌する。減圧下での溶媒のエバポレーション後、次いで残渣を1.6lの酢酸エチル中に注ぎ入れ、そして媒体を1.8lの水で洗浄する。次いで有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。残渣をエチルエーテルに溶解し、そして得られた沈殿物をペンタンで洗浄する。乾燥後、実験式C₃₀H₃₁N₃O₃を有する2, 4, 5, 7-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-2-(トリフェニルメチル)-6H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル62.5gが得られる(M=481.60g)。

【0142】

収率は99%である。

【0143】

段階G

前記段階Fにおいて得られた26.6gのアルコールを、窒素雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中で230mlのTHFに溶解する。次いで媒体を-78℃まで冷却し、そしてペンタン中1.7M溶液として81mlの第三級ブチルリチウムを導入する。

【0144】

-78℃で15分間、反応を続行させ、10分かけて過剰量の二酸化炭素ガスを導入し、次いで温度を室温まで戻す。

【0145】

100mlの水および300mlの酢酸エチルを添加することによって反応混合物を加水分解し、次いでギ酸の添加によってpH=4まで酸性化する。水相を酢酸エチルによって数回抽出し、次いで有機相をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を減圧下でエバポレーションして29.8gの粗製生成物を得る。後者を300mlのエーテルに溶解させ、次いで3×200mlの飽和NaHCO₃溶液によって抽出する。ギ酸の添加によって水相をpH=4まで酸性化し、次いで酢酸エチルによって抽出する。MgSO₄上での乾燥、濾過および減圧下でのエバポレーション後、実験式C₃₁H₃₁N₃O₅を有する酸14.8gが得られる(M=525.61g)。

【0146】

次いで、得られた14.8gの化合物を、3.7gのK₂CO₃および4.9mlの硫酸ジメチルの存在下でエステル化する。媒体を室温で1時間攪拌させ、次いで7.4mlのトリエチルアミンを添加する。40分後、300mlの酢酸エチルおよび200mlの水を添加する。攪拌後、デカンテーションによって媒体を分離させ、次いで水相を酢酸エチルによって再抽出する。有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄する。次いで有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして溶媒を減圧下でエバポレーションする。

【0147】

実験式C₃₂H₃₃N₃O₅を有する2, 4, 5, 7-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-2-(トリフェニルメチル)-6H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6, 7-ジカルボン酸6-(1, 1-ジメチルエチル)および7-メチル11.23gが得られる(M=739.64g)。

【0148】

2工程にわたる対応する収率は42%である。

【0149】

段階H

前記段階Gにおいて得られた1gの生成物を、アルゴン雰囲気下の丸底フラスコ中で50mlのジクロロメタンに可溶化する。2.8gのトリエチルアミンを添加し、続いてジクロロメタン1ml中4.8gの希釈(CH_3SO_2)₂Oを添加する。媒体を-70℃で1時間攪拌し、次いで0.68gのO-ベンジルヒドロキシルアミンを添加する。媒体を再び-78℃で10分間、-50℃で1時間20分間、そして最終的に0℃で一晩攪拌する。媒体を20℃でさらに1時間置き、次いでジクロロメタンを添加し、そして有機相を酒石酸溶液、次いでNaCl水溶液および最終的に純水で洗浄する。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。11.9gの生成物が得られ、これを石油エーテル/酢酸エチル8/2混合物によって溶出させてシリカ上で精製する。

10

【0150】

実験式C₃₉H₄₀N₄O₅を有する2, 4, 5, 7-テトラヒドロ-4-[(フェニルメトキシ)アミノ]-2-(トリフェニルメチル)-6H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6, 7-ジカルボン酸6-(1, 1-ジメチルエチル)および7-メチル8.9gが得られる(M=644.78g)。

【0151】

対応する収率は75%である。

【0152】

20

段階I

前記段階Hにおいて得られた10gの生成物を、0℃に保持された丸底フラスコ中で70mlの酢酸エチルに溶解する。酢酸エチル中飽和塩酸溶液35mlを添加し、次いで媒体を3時間攪拌する。溶媒のエバポレーション後、粗製4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4-[(フェニルメトキシ)アミノ]-2H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-7-カルボン酸メチル二塩酸塩が得られる。

【0153】

段階J

段階Iにおいて得られた粗製生成物を水に溶解する。次いで水相を酢酸エチルで洗浄する。次に水相を20%アンモニア水溶液によってpH=10にさせて、次いで酢酸エチルによって3回抽出する。硫酸マグネシウム上での乾燥、濾過および減圧下における溶媒のエバポレーション後、実験式C₁₅H₁₈N₄O₃を有する4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4-[(フェニルメトキシ)アミノ]-2H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-7-カルボン酸メチル4.21gが得られる(M=302.34g)。

30

【0154】

両工程IおよびJにおける対応する収率は89.7%である。

【0155】

段階K

前記段階Iにおいて得られた9.24gの生成物、3リットルのアセトニトリルおよび12.3mlのTEAを、アルゴン雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中に導入し、そして氷浴によって冷却する。媒体を2分間攪拌し、次いで1.85mlのジホスゲンを導入する。溶液を20℃で1時間攪拌する。媒体をAcOEtによって希釈し、そして媒体を10%酒石酸溶液、次いで水によって洗浄する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。

40

【0156】

0.5mlのDBUを含む500mlのジクロロメタンに粗製生成物を溶解する。接触の10分後、反応混合物を10%酒石酸溶液、そして水によって洗浄する。減圧下での溶媒のエバポレーション後。

【0157】

実験式C₁₆H₁₆N₄O₄を有するトランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキシ

50

－5－（フェニルメトキシ）－1H－4，7－メタノピラゾロ〔3，4－e〕〔1，3〕ジアゼピン－8－カルボン酸メチル 9.6 g が得られる（ $M = 328.33$ g）。

【0158】

対応する収率は95%である。

【0159】

段階L

前記段階Kにおいて得られた0.2 gの生成物を、窒素雰囲気下で0℃に保持された丸底フラスコ中で2 mlのDMFに溶解し、そして0.115 gの臭化ベンジルを添加し、続いて0.032 gのNaHを添加する。媒体を0℃で10分間攪拌し、次いで温度を室温まで戻す。1時間後、反応を停止させる。反応媒体をNaCl水溶液中に注ぎ入れ、そして媒体を酢酸エチルによって2回抽出する。次いで有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。231 mgの生成物が得られ、これを塩化メチレン／酢酸エチル／トリエチルアミン95／0.5／0.1%混合物によって溶出させてシリカカラム上で精製する。溶媒のエバポレーション後、実験式 $C_{23}H_{22}N_4O_4$ を有する化合物、トランス－2，5，6，8－テトラヒドロ－6－オキソ－5－（フェニルメトキシ）－2－（フェニルメチル）－4H－4，7－メタノピラゾロ〔3，4－e〕〔1，3〕ジアゼピン－8－カルボン酸メチル70 mgが得られる（ $M = 418.46$ g）。

【0160】

対応する収率は27%である。

【0161】

段階M

前記段階において得られた65 mgの生成物を1 mlのMeOHに溶解し、次いで29 mgの炭素上10%パラジウムを添加し、そして強力に攪拌しながら媒体を水素雰囲気下に置く。出発材料が消費された時、触媒を濾過して除去し、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。

【0162】

実験式 $C_{16}H_{16}N_4O_4$ を有する化合物、トランス－2，5，6，8－テトラヒドロ－5－ヒドロキシ－6－オキソ－2－（フェニルメチル）－4H－4，7－メタノピラゾロ〔3，4－e〕〔1，3〕ジアゼピン－8－カルボン酸メチル47 mgが得られる（ $M = 328.33$ g）。

【0163】

段階N

前記段階Mにおいて得られた0.047 gの生成物を4 Åモレキュラーシーブのいくつかの結晶を含有する1 mlのピリジンに溶解する。次いで0.068 gのピリジン SO_3 錯体を添加する。媒体を室温で一晩攪拌する。次いでシーブを濾過して除去し、そして水、次いで塩化メチレンですすぐ。トルエンとの共エバポレーションによる溶媒のエバポレーション後、114 mgの粗製生成物が得られ、これを塩化メチレン／エタノール／トリエチルアミン90／10／0.1%混合物によって溶出させてシリカ上で精製する。実験式 $C_{22}H_{31}N_5O_7S$ を有する化合物、トランス－2，5，6，8－テトラヒドロ－6－オキソ－2－（フェニルメチル）－5－（スルホキシ）－4H－4，7－メタノピラゾロ〔3，4－e〕〔1，3〕ジアゼピン－8－カルボン酸メチルのトリエチルアンモニウム塩41 mgが得られる（ $M = 509.58$ ）。

【0164】

2工程MおよびNにわたる得られた収率は52%である。

【0165】

プロトンNMR：

300 MHzにおけるDMSO- d_6 （化学シフトおよび多重度）：1.12（ブロード s）：（ CH_3CH_2 ） $_3N$ ；3.05（1）：（ CH_3CH_2 ） $_3N$ ；3.45（m）：N- CH_2 -CH；4.75（m）：-N- CH_2 -CH；3.73（s）： CH_3OO

10

20

30

40

50

C—CH₃; 4.98 (s) : CH₃OOCC—CH₃; 5.28 (ブロード s) : N—CH₂—φ; 7.22~7.39 (m) : 芳香族H; 7.87 (s) : N—CH

【0166】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー) : 一般条件
クロマシル (Kromasil) C18カラム 4.6×250mm, 5μm オープン 30℃

流速=1ml/分 $V_{inj}=15\mu l$

検出λ=200~400nm

MS/ESP+/-モード CV=50V

溶出剤 : A=H₂O (0.1% HCO₂H)

B=CH₃CN

10

【0167】

【表1】

勾配 :

時間	A%	B%
0.00	80.0	20.0
15.00	50.0	50.0
25.00	20.0	80.0
40.00	80.0	20.0
50.00	80.0	20.0

20

【0168】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー) m/z : TR=9.70分 $M^-=407$

【0169】

実施例2

トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-1-(フェニルエチル)-5-(スルホキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのトリエチルアンモニウム塩

段階A

30

実施例1の段階Kにおいて得られた0.1gの生成物を、0℃で窒素雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中で0.8mlのDMFに溶解する。0.062gの2-ブロモフェニルエタンを添加し、続いて0.015gのNaHを添加する。媒体を0℃で15分間攪拌し、そして反応媒体を室温に戻す。媒体を6時間攪拌し、次いで飽和NaCl水溶液を添加し、水相を酢酸エチルによって数回抽出する。硫酸マグネシウム上での有機相の乾燥後、溶媒を濾過し、そして減圧下でエバポレーション除去する。得られた粗製生成物を、塩化メチレン/アセトン/トリエチルアミン98/2/0.1%混合物によって溶出させてシリカ上で濾過する。溶媒のエバポレーション後、28.8mgが得られ、これは実験式C₂₄H₂₄N₄O₄を有する化合物、異性体A、トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-1-(フェニルエチル)-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチル(432.46g)の21.5%収率であり、そして37mgが得られ、これは実験式C₂₄H₂₄N₄O₄を有する化合物、異性体B、トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-2-(2-フェニルエチル)-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチル(M=432.48g)の28%収率である。

40

【0170】

段階B

前記段階Aにおいて得られた0.028gの異性体Aを、窒素雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中で1mlのメタノールに溶解し、次いで0.0168gの炭素上10%パラジ

50

ウムを添加する。媒体を水素雰囲気下に置く。2時間後、反応を停止させ、そして反応媒体を濾過し、そして溶媒を減圧下でエバポレーションする。実験式 $C_{17}H_{18}N_4O_4$ を有するトランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-6-オキソ-1-(フェニルエチル)-1H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カルボン酸メチル 13.8 mg が得られる ($M = 342.36$ g)。

【0171】

対応する収率は62%である。

【0172】

段階C

前記段階Bにおいて得られた0.0130 gの生成物を、丸底フラスコ中で1 mlのピリジンに溶解し、そして0.018 gのピリジン- SO_3 錯体を添加する。媒体を室温で一晩攪拌し、次いで反応混合物を濾過し、塩化メチレン/水混合物ですすぐ。エバポレーション後、19 mgの粗製生成物が得られ、これを塩化メチレン/エタノール/トリエチルアミン95/15/0.1%混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。実験式 $C_{23}H_{33}N_5O_7S$ を有するトランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-1-(フェニルエチル)-5-(スルホキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのトリエチルアンモニウム塩 6.6 mg が得られる ($M = 523.61$ g)。

【0173】

対応する収率は20%である。

【0174】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー) m/z :

TR = 13.02分 [MH] $^-$ = 421および [2M+Na-2H] $^-$ = 865

【0175】

実施例3

トランス-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-2-(2-フェニルエチル)-5-(スルホキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのトリエチルアンモニウム塩

段階A

実施例2の段階Aにおいて得られた0.037 gの異性体B、0.022 gの炭素上パラジウムおよび0.5 mlのメタノールを使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。実験式 $C_{17}H_{18}N_4O_4$ を有する化合物、トランス-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-6-オキソ-2-(2-フェニルエチル)-4H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カルボン酸メチル 28 mg が得られる (342.36 g)。

【0176】

対応する収率は96%である。

【0177】

段階B

前記段階Aにおいて得られた0.028 gの生成物、0.039 gのピリジン- SO_3 錯体および1 mlのピリジンを使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。実験式 $C_{23}H_{33}N_5O_7S$ を有するトランス-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-2-(2-フェニルエチル)-5-(スルホキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのトリエチルアンモニウム塩 20 mg が得られる ($M = 523.61$ g)。

【0178】

対応する収率は47%である。

【0179】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー), m/z :

TR = 11.87分 [2M $^-$ +Na-2H] $^-$ = 865 $^-$ および [M] $^-$ = 421 $^-$

10

20

30

40

50

【0180】

実施例4

トランスー4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-8-(メトキシカルボニル)-6-オキソ-5-(スルホキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-1-酢酸エチルのトリエチルアンモニウム塩

段階A

実施例1の段階Kにおいて得られた0.2gの生成物を、丸底フラスコ中で2mlのアセトニトリルに溶解する。0.150μlのプロモ酢酸エチルおよび240μlのDIEAを添加する。媒体を50℃で24時間加熱し、次いで反応媒体を酢酸エチルによって抽出し、有機相を10%酒石酸水溶液、次いでNaCl水溶液で洗浄する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。266mgの粗製生成物が得られ、これを塩化メチレン/アセトン/トリエチルアミン95/0.5/0.1%混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。実験式C₂₀H₂₂N₄O₆を有する異性体A、トランスー4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-8-(メトキシカルボニル)-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-1-酢酸エチル37mgが得られる(M=414.42g)。

10

【0181】

対応する収率は11.8%である。

【0182】

20

実験式C₂₀H₂₂N₄O₆を有する異性体B、トランスー5, 6-ジヒドロ-8-(メトキシカルボニル)-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-2(8H)-酢酸エチル88mgも得られる(412.42g)。

【0183】

対応する収率は28%である。

【0184】

段階B

前記段階において得られた0.020gの異性体A、0.01gの炭素上パラジウムおよび0.5mlのメタノールを使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。実験式C₁₃H₁₆N₄O₆を有する化合物、トランスー4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-8-(メトキシカルボニル)-6-オキソ-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-1-酢酸エチル24.2mgが得られる(324.30g)。

30

【0185】

対応する収率は83%である。

【0186】

段階C

前記段階において得られた0.024gの生成物、0.035gのピリジン-SO₃錯体および1mlのピリジンを使用して、実施例1の段階Nの手順を実行する。実験式C₁₉H₃₁N₅O₉Sを有する化合物、トランスー4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-8-(メトキシカルボニル)-6-オキソ-5-(スルホキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-1-酢酸エチルのトリエチルアンモニウム塩28.8mgが得られる(505.55)。

40

【0187】

対応する収率は77%である。

【0188】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー), m/z:

TR=6.06分 [M]⁻=403

【0189】

50

プロトンNMR：

300MHzおよび60℃におけるCDCl₃（化学シフトおよび多重度）：

1. 28 (t) : CH₃-CH₂-O-CO ; 4. 20 (q) : CH₃-CH₂-O-CO ; 5. 06 および 4. 96 (AB) : O-CO-CH₂-N ; 3. 84 (s) : CH₃-O-CO ; 5. 32 (s) : CH₃-O-CO-CH-N ; 3. 45 (d) および 3. 82 (dd) : N-CH₂-CH-N ; 5. 00 (d) : N-CH₂-CH-N ; 7. 62 (s) : N=CH-C ; 1. 28 (t) : CH₃-CH₂-N ; 3. 15 (q) : CH₃-CH₂-N

【0190】

実施例 5

10

トランス-5, 6-ジヒドロ-8-(メトキシカルボニル)-6-オキソ-5-(スルホキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-2(8H)-酢酸エチルのトリエチルアンモニウム塩

段階 A

実施例 4 の段階 A において得られた 0. 067 g の異性体 B、0. 038 g の炭素上パラジウムおよび 0. 4 ml のメタノールを使用して、実施例 1 の段階 M の手順を実行する。実験式 C₁₃H₁₆N₄O₆ を有する化合物、トランス-5, 6-ジヒドロ-8-(メトキシカルボニル)-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-2(8H)-酢酸エチル 62 mg が得られる (324. 30 g)。

20

【0191】

対応する収率は 90 % である。

【0192】

段階 B

前記段階において得られた 0. 062 g の生成物、0. 091 g のピリジン-SO₂錯体および 2 ml のピリジンを使用して、実施例 1 の段階 M の通りの手順を実行する。実験式 C₁₉H₃₁N₅O₉S を有する化合物、トランス-5, 6-ジヒドロ-8-(メトキシカルボニル)-6-オキソ-5-(スルホキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-2(8H)-酢酸エチルのトリエチルアンモニウム塩 79 mg が得られる (M=505. 55 g)。

30

【0193】

対応する収率は 82 % である。

【0194】

LC/MS（陰性エレクトロスプレー），m/z：

TR=5. 64 分 M⁻=403

【0195】

プロトンNMR：CDCl₃（化学シフトおよび多重度）：

1. 28 (t) : CH₃-CH₂OCO ; 4. 22 (q) : CH₃-CH₂-OCO ; 4. 90 および 4. 80 (AB) : CH₃-CH₂-OCO-CH₂-N ; 3. 85 (s) : CH₃O-CO ; 5. 26 (s) : CH₃-O-CO-CH-N ; 3. 63 (d) および 3. 82 (dd) : N-CH₂-CH-N ; 4. 99 (ブロード d) : N-CH₂-CH-C= ; 7. 53 (s) : C=CH-N

40

【0196】

実施例 6

2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-2-[(フェニルアミノ)カルボニル]-5-(スルホキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのトリエチルアンモニウム塩

段階 A

実施例 1 の段階 K において得られた 0. 3 g の化合物を、丸底フラスコ中で 5 ml の CH₂Cl₂ に溶解する。0. 109 g のフェニルイソシアネートを添加する。次いで反応媒

50

体を1時間攪拌する。エバポレーション後、粗製生成物が得られ、これを塩化メチレン／酢酸エチル／トリエチルアミン99／1／0.1%混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。実験式 $C_{23}H_{21}N_5O_5$ 〔ラクナ〕を有する異性体A、トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-1-〔(フェニルアミノ)-カルボニル]-5-(フェニルメトキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ〔3, 4-e〕〔1, 3〕ジアゼピン-8-カルボン酸メチル176mg、および異性体B、トランス-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-2-〔(フェニルアミノ)カルボニル]-5-(フェニルメトキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ〔3, 4-e〕〔1, 3〕ジアゼピン-8-カルボン酸メチル63.5mgが得られる(M=447.45g)。

【0197】

10

異性体AおよびBの対応する収率は、36%および14%である。

【0198】

段階B

前記段階において得られた0.054gの異性体B、0.008gの炭素上パラジウム、5mlのメタノール、1mlのTHFを使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。実験式 $C_{16}H_{15}N_5O_5$ を有する化合物、トランス-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-6-オキソ-2-〔(フェニルアミノ)カルボニル]-4H-4, 7-メタノピラゾロ〔3, 4-e〕〔1, 3〕ジアゼピン-8-カルボン酸メチル44mgが得られる(357.33g)。

【0199】

20

対応する収率は定量的である。

【0200】

段階C

前記段階において得られた40mgの生成物、62mgのピリジン- SO_3 錯体および3mlのピリジンを使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。実験式 $C_{22}H_{31}N_6O_8S$ を有する化合物、2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-2-〔(フェニルアミノ)カルボニル]-5-(スルホキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ〔3, 4-e〕〔1, 3〕ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのトリエチルアンモニウム塩21mgが得られる(M=532.59g)。

【0201】

30

対応する収率は35%である。

【0202】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー), m/z : $MH^- = 436$

【0203】

300MHzでDMSO- d_6 におけるプロトンNMR, 化学シフトおよび多重度:

3.80: CH_3-O-CO ; 5.17 (s): $CH_3-O-CO-CH-N$; 3.48 (d) および 3.59 (dd): $N-CH_2-CH-N$; 4.91 (d): $N-CH_2-CH-C=$; 8.41 (s): $C=CH-N$; 7.71 (d), 7.36 (t), 芳香族Hに対する7.14 (t); 10.40 (s): NH

【0204】

40

実施例7

5, 6-ジヒドロ-6-オキソ-N2-フェニル-5-(スルホキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ〔3, 4-e〕〔1, 3〕ジアゼピン-2, 8(8H)-ジカルボキシアミドのトリエチルアンモニウム塩

段階A

実施例8の段階Aにおいて得られた0.445gの異性体Bの生成物を、丸底フラスコ中で10mlのジオキサンのに溶解する。次いで10mlの水を添加し、続いて0.995mlの標準水酸化ナトリウムを添加する。反応媒体に NaH_2PO_4 水溶液を添加する。酢酸エチルによって媒体を2回抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を減圧下でエバポレーションする。実験式 $C_{22}H_{19}N_5O_5$ を有する化合物、

50

トランス-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-2-[(フェニルアミノ)カルボニル]-5-(フェニルメトキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸460mgが得られる(M=433.43g)。

【0205】

収率は定量的である。

【0206】

段階B

前記段階において得られた0.16gの生成物を、窒素雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中で5mlのDMFに溶解する。0.239gのBOP、0.073gのHOBt、0.039gのNH₄Clおよび0.139mlのDIEAを連続的に添加する。2時間30分間の攪拌後、酢酸エチルを洗浄し、そして有機相を水で洗浄する。次いで有機相を、10%酒石酸溶液、NaHCO₃溶液、pH7の緩衝溶液およびNaCl水溶液によって連続的に洗浄する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで濾過し、そして溶媒を減圧下で分離除去する。160mgの粗製生成物が得られ、これをエーテルに溶解し、実験式C₂₂H₂₀N₆O₄を有する化合物、トランス-5, 6-ジヒドロ-6-オキソ-N₂-フェニル-5-(フェニルメトキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-2, 8(8H)-ジカルボキシアミド100mgが得られる(M=432.44g)。

【0207】

対応する収率は64%である。

【0208】

段階C

前記段階Bにおいて得られた0.09gの生成物、0.018gの炭素上パラジウム、2mlのTHF、2mlのメタノールおよび1mlの酢酸エチルを使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。実験式C₁₅H₁₄N₆O₄を有する化合物、トランス-5, 6-ジヒドロ-6-オキソ-N₂-フェニル-5-(フェニルメトキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-2, 8(8H)-ジカルボキシアミド74mgが得られる(342.32g)。

【0209】

収率は定量的である。

【0210】

段階D

前記段階において得られた0.079gの生成物、0.110gのピリジン-SO₃錯体および2mlのピリジンを使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。実験式C₂₀H₁₉N₇O₇Sを有する化合物、5, 6-ジヒドロ-6-オキソ-N₂-フェニル-5-(スルホキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-2, 8(8H)-ジカルボキシアミドのトリエチルアンモニウム塩26mgが得られる(M=501.48g)。

【0211】

対応する収率は25%である。

【0212】

LC/MS(陰性エレクトロスプレー), m/z: M⁻=421

【0213】

実施例8

トランス-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-2-(フェニルスルホニル)-5-(スルホキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのトリエチルアンモニウム塩

段階A

実施例1の段階Kにおいて得られた0.30gの生成物を、アルゴン雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中で5mlのジクロロメタンに溶解する。0.19mlのTEAおよび0

10

20

30

40

50

． 242 g の塩化フェニルスルホニルを添加する。1 時間後、反応媒体を NaH_2PO_4 水溶液で洗浄し、そして有機相を分離し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥させて、そして濾過する。溶媒を減圧下でエバポレーション除去し、850 mg の粗製生成物を得る。生成物を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}/\text{TEA} 95/5/0.1$ 混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。実験式 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ を有する化合物、トランス-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-2-(フェニルスルホニル)-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチル 128 mg が得られる ($M=468.49$ g)。

【0214】

対応する収率は29%である。

10

【0215】

段階B

前記段階において得られた0.125 g の生成物、0.156 g の炭素上パラジウム、3 ml のTHFおよび3 ml のメタノールを使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ を有する化合物、トランス-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-6-オキソ-2-(フェニルスルホニル)-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチル 98 mg が得られる ($M=378.37$ g)。

【0216】

対応する収率は定量的である。

20

【0217】

段階C

前記段階において得られた0.079 g の生成物、0.10 g のピリジン- SO_3 錯体および3 ml のピリジンを使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}_2$ を有する化合物、トランス-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-2-(フェニルスルホニル)-5-(スルホキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのトリエチルアンモニウム塩 3.6 mg が得られる ($M=547.53$ g)。

【0218】

対応する収率は3.5%である。

30

【0219】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー), $m/z : M^- = 457$

【0220】

実施例9

トランス-5, 6-ジヒドロ-8-(メトキシカルボニル)-6-オキソ-5-スルホキシ-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-2(8H)-酢酸のジ(トリエチルアンモニウム)塩

段階A

実施例1の段階Kにおいて得られた2.0 g の生成物を、丸底フラスコ中で20 ml の乾燥アセトニトリルに溶解する。3.1 ml のDIEAを添加し、続いて1.9 ml のプロモ酢酸アリルを添加する。媒体を50℃で一晩攪拌し、次いで酢酸エチルを添加する。反応媒体を10%酒石酸溶液で洗浄し、次いでNaCl水溶液で洗浄する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を減圧下でエバポレーションする。得られた粗製生成物を、ヘプタン/酢酸エチル/トリエチルアミン1/1/0.1%混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。実験式 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6$ を有する化合物、トランス-5, 6-ジヒドロ-8-(メチルカルボニル)-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-2(8H)酢酸 2-プロペニル 1.48 g が得られる ($M=426.43$ g)。

40

【0221】

50

対応する収率は57%である。

【0222】

段階B

前記段階において得られた0.084gの生成物を、丸底フラスコ中で1mlのジクロロメタンに溶解する。2mgのPd(PPh₃)₄および0.043gのPhSiH₃が得られる。1時間攪拌後、3.5mgのPd(PPh₃)₄を再び1mlの塩化メチレン中で攪拌する。次に反応混合物をエバポレーション除去し、次いでTHF/水混合物に溶解する。酢酸エチルおよびNaH₂PO₄を添加し、次いで有機相を抽出し、後者を水で洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。実験式C₁₈H₁₈N₄O₆を有する化合物、トランス-5,6-ジヒドロ-8-(メチルカルボニル)-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-4H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-2(8H)酢酸90.8mgが得られる(M=386.37g)。次の段階において、粗製生成物をそのまま使用する。

10

【0223】

段階C

前記段階において得られた0.090gの粗製生成物、0.036gの炭素上パラジウムおよび3mlのエタノールを使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。実験式C₁₁H₁₂N₄O₆を有する化合物、トランス-5,6-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-8-(メトキシカルボニル)-6-オキソ-4H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-2(8H)-酢酸77mgが得られる(M=296.24g)。

20

【0224】

収率は定量的である。

【0225】

段階D

前記段階において得られた0.070gの生成物、0.113gのピリジン-SO₃錯体および1mlのピリジンを使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。粗製生成物を、水/アセトン100/0、95/5、50/50勾配によって溶出させてXAD4樹脂上で精製する。実験式C₁₇H₂₇N₅O₉S、C₆H₁₆Nを有する化合物、トランス-5,6-ジヒドロ-8-(メトキシカルボニル)-6-オキソ-5-スルホキシ-4H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-2(8H)-酢酸のジ(ピリジニウム)塩14mgが得られる(M=477.50g)。

30

【0226】

対応する収率は13%である。

【0227】

LC/MS(陰性エレクトロスプレー), m/z: TR=3.12分 M⁻=375

【0228】

実施例10

トランス-1-(アミノカルボニル)-4,5,6,8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-1H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのピリジニウム塩

40

段階A

実験1の段階Kにおいて得られた0.188gの生成物を、0℃でアルゴン雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中で30mlのジクロロメタンに溶解する。70μlのジホスゲンを添加し、次いで1時間15分後、0.49mlの濃アンモニア水溶液を添加する。1時間後、塩化メチレンを反応媒体に添加し、そして有機相をNaH₂PO₄水溶液によって洗浄し、次いでNaCl水溶液によって洗浄する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を減圧下でエバポレーションする。得られた粗製生成物を、塩化メチレン/酢酸エチル/トリエチルアミン8/2/0.1%混合物によって溶出させて、次いでジクロロメタン/酢酸エチル/トリエチルアミン7/3/0.1%混合物によって溶出させて、シリカ上クロマトグラフィーによって精製する。フラクションのエバポレーシ

50

オン後、32 mg の異性体 A の化合物、トランス-1-(アミノカルボニル)-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチルが収率15%で得られ、そして79 mg の異性体 B の化合物、トランス-2-(アミノカルボニル)-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチルが収率37%で得られる。異性体の実験式は $C_{17}H_{17}N_5O_5$ である ($M=371.36$ g)。

【0229】

段階 B

前記段階において得られた30 mg の異性体 A、9 mg の炭素上パラジウム、2 ml のメタノールおよび0.5 ml の水を使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。実験式 $C_{10}H_{11}N_5O_5$ を有する化合物、トランス-1-(アミノカルボニル)-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-6-オキソ-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチル22 mg が得られる ($M=281.23$ g)。

【0230】

収率は定量的である。

【0231】

段階 C

前記段階において得られた0.022 g の生成物、0.037 g のピリジン- SO_3 錯体および2 ml のピリジンを使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。粗製生成物を、水/アセトン勾配によってXAD4樹脂上で精製する。実験式 $C_{15}H_{16}N_6O_8S$ を有する化合物、トランス-1-(アミノカルボニル)-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのピリジニウム塩13 mg が得られる ($M=440.39$ g)。

【0232】

収率は64%である。

【0233】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー) : TR=4.20分 $MH^- = 360$

【0234】

実施例 11

トランス-2-(アミノカルボニル)-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのピリジニウム塩

段階 A

実施例10の段階Aにおいて得られた0.079 g の異性体 B、0.010 g の炭素上パラジウム、4 ml のメタノールおよび0.5 ml の水を使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。実験式 $C_{10}H_{11}N_5O_5$ を有する化合物、トランス-2-(アミノカルボニル)-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-6-オキソ-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチル54 mg が得られる ($M=281.23$ g)。

【0235】

対応する収率は98%である。

【0236】

段階 B

前記段階において得られた0.059 g の生成物、0.1 g のピリジン- SO_3 錯体および3 ml のピリジンを使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。粗製生成物を、水/アセトン勾配によってXAD4樹脂上で精製する。実験式 $C_{16}H_{15}N_6O_8S$ を有する化合物、トランス-2-(アミノカルボニル)-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-

10

20

30

40

50

6-オキソ-5-(スルホキシ)-4H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのピリジニウム塩40mgが得られる(M=440.39g)。

【0237】

対応する収率は45%である。

【0238】

LC/MS(陰性エレクトロスプレー):TR=3.63分 MH⁻=360

【0239】

実施例12

2-(4,5,6,8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-1H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-1-イル)エチル]カルバミン酸1,1-ジメチルエチルのナトリウム塩

10

段階A

50gのBOC-NH-NH₂を、不活性雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中で250mlの無水DMFに溶解する。媒体を-10℃まで冷却し、次いで油中50%の水素化ナトリウム16.5gを少量に分けて添加する。

【0240】

次いで臭化プロピレンを添加し、そして媒体を室温で一晩攪拌し続ける。次いで水および1Mリン酸水素ナトリウム溶液をゆっくり添加し、続いて200mlのAcOEt/ヘプタン2/1混合物を添加し、次いで媒体を抽出して、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させる。

20

【0241】

媒体を濾過し、そして次に溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。得られた粗製生成物を、ジクロロメタン/AcOEt95/5混合物によって溶出させてシリカ上で精製する。

【0242】

そのようにして、24gの純粋な2-(2-プロペニル)-ヒドラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチルを回収する。

【0243】

対応する収率は76%である。

30

【0244】

段階B

段階Aにおいて得られた24gの生成物を80mlのAcOEtに溶解する。

【0245】

媒体を0℃まで冷却し、次いで332mlのAcOEt中5.5N塩酸溶液を添加する。媒体を室温で1時間30分間攪拌し、次いで濾過し、そしてエーテルで洗浄する。

【0246】

そのようにして、実験式C₃H₈N₂・2HClを有する(2-プロペニル)ヒドラジン15gが白色結晶の形態で得られる。

【0247】

対応する収率は84%である。

40

【0248】

段階C

実施例1の段階A2において得られた実験式C₁₄H₂₁N₃O₄を有する生成物11gを130mlのエタノールに溶解する。

【0249】

段階Bにおいて得られた6.51gの生成物および11.33gの炭酸カリウムを添加する。

【0250】

懸濁液を45分間攪拌し、次いでエタノールを減圧下でエバポレーション除去する。残

50

渣をAcOEtに可溶化し、次いで有機相を水で洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。

【0251】

そのようにして、実験式 $C_{14}H_{21}N_3O_3$ を有する3, 5-ジオキソ-4-[[2-(2-プロペニル)ヒドラジノ]メチレン]-1-ピペリジンカルボン酸1, 1-ジメチルエチル10.8gが得られる($M=295.34$ g)。

【0252】

対応する収率は80%である。

【0253】

段階D

段階Cにおいて得られた10.8gの生成物を120mlのトルエンに溶解する。

【0254】

1gのp-トルエンスルホン酸一水和物を添加し、そして媒体を還流下で1時間加熱する。

【0255】

媒体を冷却させ、AcOEt中に注ぎ入れ、有機相を水で洗浄し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥させる。溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。

【0256】

そのようにして8.5gの粗製生成物が得られ、この生成物をヘプタン/AcOEt 2/1混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。

【0257】

そのようにして、実験式 $C_{14}H_{19}N_3O_3$ を有する4, 7-ジヒドロ-4-オキソ-1-(2-プロペニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6(5H)-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル7.5gを回収する($M=277.33$ g)。

【0258】

対応する収率は74%である。

【0259】

段階E

段階Dにおいて得られた7.5gの生成物を丸底フラスコ中に導入する。次に、4.74gのO-ベンジルヒドロキシルアミンを添加し、続いて150mlのピリジンを添加する。媒体を20℃で1時間攪拌する。次に溶媒を減圧下でエバポレーション除去し、次いで媒体をジクロロメタンで希釈し、10%酒石酸水溶液で洗浄し、次いで脱塩水で洗浄する。次いで有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。次いで、得られた粗製生成物を、ジクロロメタン/AcOEt 95/5混合物によって溶出させてシリカ上でクロマトグラフし、実験式 $C_{21}H_{26}N_4O_3$ を有する4, 7-ジヒドロ-4-[(フェニルメトキシ)イミノ]-1-(2-プロペニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6(5H)-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル9.72gが得られる($M=382.47$ g)。

【0260】

対応する収率は90%である。

【0261】

段階F

段階Eにおいて得られた9.2gの生成物を750mlのメタノール中に導入する。媒体を約0~5℃まで冷却し、次いで24.2gの $NaBH_3CN$ および36.51mlの三フッ化ホウ素エーテラートを添加する。0~5℃に保持しながら、媒体を30分間攪拌し、次いで温度を20℃まで戻し、そしてこの温度で媒体を30分間攪拌する。次に反応媒体を、炭酸水素ナトリウム飽和水中に注ぎ入れる。媒体を45分間攪拌し、次いでデカンテーションによって分離し、有機相を脱塩水で洗浄し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥させる。次いで溶媒を減圧下でエバポレーション除去し、粗製生成物を得て、これを2%アセトン含有ジクロロメタンによって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって

10

20

30

40

50

精製する。

【0262】

そのようにして、実験式 $C_{21}H_{28}N_4O_3$ を有する 4, 7-ジヒドロ-4-[(フェニルメトキシ)アミノ]-1-(2-プロペニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6(5H)-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル 5.3 g が得られる ($M=384.48$ g)。

【0263】

対応する収率は 60% である。

【0264】

段階 G

10

段階 F において得られた 5.25 g の生成物および 5.5 N 塩化水素溶液を使用して、実施例 1 の段階 I に示された通りの手順を実行する。得られた生成物において、実施例 1 の段階 J に示された通りの手順を実行する。

【0265】

実験式 $C_{16}H_{20}N_4O$ を有する N-(フェニルメトキシ)-1-(2-プロペニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-4-アミン 3.95 g が得られる ($M=284.36$ g)。

【0266】

対応する収率は 90% である。

【0267】

20

段階 H

段階 G において得られた 3.8 g の生成物、4.2 ml の TEA および 0.8 ml のジホスゲンを使用して、実施例 1 の段階 K に示された通りの手順を実行する。

【0268】

そのようにして、実験式 $C_{17}H_{18}N_4O_2$ を有する 5-(フェニルメトキシ)-1-(2-プロペニル)-4, 5, 7, 8-テトラヒドロ-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-6(1H)オン 2.5 g が得られる ($M=310.36$ g)。

【0269】

対応する収率は 68% である。

【0270】

30

段階 I

前記段階 H において得られた 6 g (19.33 ミリモル) の生成物を、180 ml の THF、180 ml の第三級ブタノールおよび 60 ml の水に溶解する。そこに 3.92 g (29 ミリモル) の N-メチルモルホリン N-オキシドを導入し、続いて 2.98 ml (0.579 ミリモル) のオスミウム酸を導入する。媒体を室温で 54 時間攪拌する。THF のエバポレーション後、媒体を 1 M NaH_2PO_4 水溶液に溶解する。媒体を酢酸エチル/ヘプタンの 20% 混合物によって抽出し、次いでジクロロメタン/塩化メチレンおよび THF によって抽出する。有機相を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、次いで減圧下で溶媒をエバポレーションした後、実験式 $C_{17}H_{20}N_4O_4$ を有する 1-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-1, 4, 5, 8-テトラヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-6H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-6-オン 6.16 g が得られる ($M=344.37$ g)。

40

【0271】

得られた対応する収率は 93% である。

【0272】

段階 J

前記段階 I において得られた 6.13 g (17.8 ミリモル) の生成物を 140 ml の THF に溶解する。次いで 45 ml のメタノールを添加し、続いて 45 ml の水を添加する。得られた溶液を 0℃ まで冷却する。次いで 6.08 g のメタ過ヨウ素酸ナトリウムを添加する。温度を 20℃ まで上昇させながら、媒体を 2 時間攪拌する。2 時間後、1.5

50

2 g のメタ過ヨウ素酸ナトリウムを添加し、そして再度、媒体を 40 分間攪拌する。反応が完了したら、260 ml の 1 M NaH_2PO_4 水溶液を添加し、次いで溶液を固体 NaCl によって飽和させ、THF によって、そして酢酸エチル／ヘプタンの 30 % 混合物によって抽出する。有機相を飽和 NaH_2PO_4 水溶液によって洗浄し、次いで MgSO_4 上で乾燥させる。減圧下での溶媒のエバポレーション後、実験式 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ を有する 4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-1-アセトアルデヒド 9.98 g が得られる ($M=342.39$ g)。

【0273】

得られた収率は定量的である。

10

【0274】

段階 K

前記段階 J において得られた 5.6 g の生成物を 100 ml のエタノールに溶解し、次いで 0 °C で数回に分けて 2.71 g の NaBH_4 を添加する。媒体を 0 °C で 2 時間攪拌し、次いでエタノールをエバポレーション除去し、氷、塩化メチレン、そして少しずつ 1 M NaH_2PO_4 水溶液を添加する。気体発生は高い。次いで水相を塩化メチレンによって抽出し、そして NaIO_4 残渣を除去するために有機相をチオ硫酸塩溶液によって洗浄する。 MgSO_4 上での有機相の乾燥後、減圧下で溶媒をエバポレーション除去する。

【0275】

固体残渣が得られ、これをエチルエーテルおよびイソプロパノール混合物から結晶化する。濾過後、実験式 $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ を有する 1, 4, 5, 8-テトラヒドロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-5-(フェニルメトキシ)-6H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-6-オン 3.45 g が得られる ($M=314.35$ g)。

20

【0276】

対応する収率は 62 % である。

【0277】

段階 L

前記段階 K において得られた 1.35 g (4.29 ミリモル) の生成物を 50 ml の THF に溶解する。次いで室温で 0.69 ml のピリジンを添加し、続いて 1.46 g のトリフェニルホスフィン を添加する。数回に分けて 1.42 g のヨウ素を添加し、次いで 2 時間後、200 mg のヨウ素、220 mg のトリフェニルホスフィンおよび 0.13 ml のピリジンを添加する。 NaH_2PO_4 溶液を媒体中に注ぎ入れ、次いで酢酸エチル／ヘプタン混合物によって抽出し、そして有機相を飽和 NaCl 水溶液によって洗浄する。減圧下での有機相の溶媒のエバポレーション後、1.6 g の粗製生成物が得られ、この生成物をジクロロメタン／アセトニトリルの 10 % 混合物によって溶出させて液体クロマトグラフィーによって精製する。実験式 $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{IN}_4\text{O}_2$ を有する生成物、1, 4, 5, 8-テトラヒドロ-1-(2-ヨードエチル)-5-(フェニルメトキシ)-6H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-6-オン 1.60 g が得られる ($M=424.24$ g)。

30

40

【0278】

得られた収率は 88 % である。

【0279】

段階 M

前記段階 L において得られた 408 g の生成物を 4 ml の DMF に溶解する。128 mg のアジ化ナトリウムの存在下で、溶液を室温で攪拌する。媒体を 5 時間攪拌し、次いで溶液を NaH_2PO_4 水溶液によって処理し、そして媒体を酢酸エチル／ヘプタン 1/1 混合物によって抽出する。有機相を飽和 NaCl 水溶液によって洗浄し、次いで溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。実験式 $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2$ を有する化合物、1-(2-アジドエチル)-1, 4, 5, 8-テトラヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-6H-4,

50

7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピン-6-オン 328 mg が得られる (M=339.36 g)。

【0280】

対応する収率は定量的である。

【0281】

段階N

前記段階において得られた 323 mg の生成物を 10 ml 無水 THF に溶解する。溶液を 0℃ まで冷却し、次いで数回に分けて 300 mg のトリフェニルホスフィンを添加する。反応媒体を室温で 16 時間攪拌する。反応が完了したら、345 μ l の脱塩水を添加し、そして媒体を数時間攪拌する。処理後、実験式 $C_{16}H_{19}N_5O_2$ を有する化合物、1-(2-アミノエチル)-1, 4, 5, 8-テトラヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-6H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピン-6-オンが得られる (M=313.36 g)。

10

【0282】

段階O

前記段階において得られた化合物を 5 ml の無水 THF に溶解する。280 μ l のトリエチルアミンを添加し、続いて 0.5 ml の THF 溶液中 182 mg の Boc 無水物を添加する。反応物を 2 時間攪拌し、次いで反応媒体を NaH_2PO_4 によって洗浄し、そして 20% ヘプタン含有酢酸エチルの混合物によって抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。得られた油状残渣をエーテルに溶解し、そしてペンタンで倍散する。沈殿した $P\phi_3O$ の濾過後、濾液をエバポレーション除去し、次いでトルエンイソプロピルアルコールの 18~15% 混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。エバポレーション後、実験式 $C_{21}H_{27}N_5O_4$ を有する化合物、[2-[4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピン-1-イル] エチル] カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチル 362 mg が得られる (M=413.48 g)。

20

【0283】

対応する収率は 81% である。

【0284】

30

段階P

17 ml のエタノール/酢酸混合物 (1 ml のエタノールあたり 1 滴の酢酸) 中、前記段階において得られた 339 mg の生成物、750 mg の炭素上パラジウムを使用して、実施例 1 の段階Mの通りの手順を実行する。実験式 $C_{14}H_{28}N_5O_4$ を有する化合物、[2-(4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-6-オキソ-1H-4, 7-メタノピラゾロ [3, 4-e] [1, 3] ジアゼピン-1-イル) エチル] カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチル 281 mg が得られる (M=323.35 g)。

【0285】

得られた収率は定量的である。

【0286】

40

段階Q

前記段階において得られた粗製生成物、400 mg のピリジン- SO_3 錯体および 6 ml のピリジンを使用して、実施例 1 の段階Mの通りの手順を実行する。予期された生成物のピリジニウム塩が得られる。

【0287】

段階R

前記段階において得られたピリジニウム塩を 10% THF 含有水溶液に溶解する。水酸化ナトリウムによって事前に活性化されたダウエックス (Dowex) 樹脂 90 g 上に溶液を通過させる。次いでフラクションを凍結乾燥させ、そして 60 mg の粗製生成物を得て、この生成物をアセトンから精製する。エバポレーション後、残渣を 1 ml の脱塩水に

50

再溶解し、次いで結合させる。実験式 $C_{14}H_{20}N_5O_7SNa$ を有する化合物、2-(4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-1-イル)エチル]カルバミン酸1, 1-ジメチルエチルのナトリウム塩 255 mg が得られる ($M = 425.20$ g)。

【0288】

得られた収率は73%である。

【0289】

プロトンNMR, $DMSO-d_6$, 300 MHz (化学シフトおよび多重度) :

1. 38 (s) : $O-C-(CH_3)_3$; 3. 07 (d) および 3. 49 (dd) : $N-CH_2-CH$; 4. 67 (d) : $N-CH_2-CH$; 3. 94 (m) : $N-CH_2-CH_2-NH$; 3. 20 (m) : $N-CH_2-CH_2-NH$; 6. 95 (t) : $N-CH_2-CH_2-NH$; 4. 26 および 4. 33 : $N-CH_2-C=$; 7. 39 (s) : $N=CH$

【0290】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー), m/z : $M^- = 402.1$, ($2M + Na^+$) $^- = 827.2$

【0291】

実施例 13

1-(2-アミノエチル)-1, 4, 5, 8-テトラヒドロ-5-(スルホキシ)-6H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-6-オンのナトリウム塩

段階 A

実施例 12 の段階 R において得られた 140 mg の生成物を 2 ml のトリフルオロ酢酸に溶解する。トリフルオロ酢酸溶液を事前に 0℃まで冷却する。媒体を 0℃で 10 分間攪拌し、次いでトリフルオロ酢酸をエバポレーション除去する。トルエンを添加することによって残渣を二度以上処理し、残留トリフルオロ酢酸を除去するためにトルエンをエバポレーション除去する。残渣を H_2O/THF の 10% 混合物で洗浄し、次いで真空中で乾燥させる。実験式 $C_9H_{12}N_5O_5SNa$ を有する化合物、1-(2-アミノエチル)-1, 4, 5, 8-テトラヒドロ-5-(スルホキシ)-6H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-6-オンのナトリウム塩 90 mg が得られる ($M = 325.28$ g)。

【0292】

プロトンNMR, $DMSO-d_6$, 300 MHz, 化学シフトおよび多重度 :

3. 09 (d) および 3. 52 (dd) : $N-CH_2-CH$; 4. 72 (d) : $N-CH_2-CH$; 4. 38 (ブロード s) : $N-CH_2-C=$; 3. 22 (ブロード t), 4. 13 (m) : $N-CH_2-CH_2-NH_2$; 7. 86 (ブロード s) : $N-CH_2-CH_2-NH_2$; 7. 51 (s) : $N=CH$

【0293】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー), m/z : $M^- = 302.1$ g, ($2M^- + H^+$) $^- = 605.0$ g および ($2M^- + Na^+$) $^- = 627.1$ g

【0294】

実施例 14

1-[2-[(アミノカルボニル) オキシ] エチル]-1, 4, 5, 8-テトラヒドロ-5-(スルホキシ)-6H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-6-オンのナトリウム塩

段階 A

実施例 12 の段階 K において得られた 0. 172 g の化合物をジクロロメタンに溶解する。122 mg の DMA P および 202 mg の p- NO_2 PhO-COCl を 0℃で添加する。媒体をアルゴン雰囲気下で 0℃で 1 時間攪拌し、次いでエバポレーションして乾固させ、そして残渣を DMF に可溶化する。気体状 NH_3 を 20 秒間バブリングし、そして媒体を 5 分間攪拌する。得られた黄色懸濁液を酢酸エチル中に注ぎ入れ、そして 10%

NaHCO₃水溶液によって数回洗浄する。有機相をエバポレーション除去し、そして残渣をTHFによって再抽出する。THFのエバポレーション後、残渣を酢酸エチルに溶解し、そして実験式C₁₇H₁₉N₉O₄を有する白色結晶の化合物、1-[2-[(アミノカルボニル)オキシ]エチル]-1,4,5,8-テトラヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-6H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-6-オン80mgが得られる(M=357.37g)。

【0295】

対応する収率は81%である。

【0296】

段階B

10

前記段階において得られた0.070gの生成物および1.5mlの酢酸を使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。実験式C₁₀H₁₃N₅O₄を有する生成物、1-[2-[(アミノカルボニル)オキシ]エチル]-1,4,5,8-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-6H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-6-オン52mgが得られる(M=267.25g)。

【0297】

収率は定量的である。

【0298】

段階C

20

前記段階において得られた0.052gの生成物、0.070gのピリジン-SO₃錯体および2mlのピリジンを使用して、実施例1の段階Mの手順を実行する。予期された化合物のピリジニウム塩が得られ、次いで後者を実施例12の段階Rの通りにダウエックス(Dowex)樹脂上で処理し、そして実験式C₁₀H₁₂N₅O₇SNaを有する化合物、1-[2-[(アミノカルボニル)オキシ]エチル]-1,4,5,8-テトラヒドロ-5-(スルホキシ)-6H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-6-オンのナトリウム塩の黄色結晶の形態で62mgが得られる(M=346.30+22.99g)。

【0299】

得られた収率は78%である。

【0300】

30

LC/MS (陰性エレクトロスプレー), m/z: M⁻ 346.1

【0301】

プロトンNMR, DMSO-d₆, 300MHz, 化学シフトおよび多重度:

3.11 (d) および 3.49 (dd): N-CH₂-CH; 4.68 (d): N-CH₂-CH; 4.12 (m): N-CH₂-CH₂-O; 6.54 (ブロード s): NH₂ および 7.39 (s): N=CH

【0302】

実施例15

4,5,6,8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-1H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-1-アセトアミドのナトリウム塩

40

段階A

実施例12の段階Jにおいて得られた0.54gの生成物をアセトニトリルに溶解する。水0.3ml中30mgのNaH₂PO₄溶液を添加する。次いで30% H₂O₂溶液0.189mlを添加し、そして最終的に水2ml中0.22gのNaO₂Cl溶液を30分かけて滴下して添加する。媒体を室温で4時間攪拌し続ける。次いでNaHCO₃水溶液を添加し、そして媒体を酢酸エチルで数回抽出する。水相を水性NaHSO₄によって処理し、次いで酢酸エチル-THF混合物によって抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、そして溶媒のエバポレーション後、実験式C₁₆H₁₆N₄O₄を有する化合物、4,5,6,8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-1H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-1-酢酸の白色結晶の

50

形態で 0.290 mg が得られる ($M = 328.33$ g)。

【0303】

対応する収率は 52% である。

【0304】

段階 B

前記段階において得られた 0.29 g の化合物を 32 ml の DMF に溶解する。0.59 g の BOP を添加し、続いて 0.188 g の HOBt を添加する。媒体を 5 分間攪拌し、次いで 0.099 g の NH_4Cl 、続いて 0.64 ml のジイソプロピルエチルアミンを添加する。媒体を室温で 2 時間攪拌し、次いで反応媒体を 0.1 N 塩酸中に注ぎ入れ、そして媒体を THF によって抽出する。有機相を NHCO_3 溶液によって洗浄し、次いで有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。粗製生成物が得られ、これをメタノールに溶解する。実験式 $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$ を有する化合物、4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-1-アセトアミドの白色結晶の形態で 0.066 g が得られる ($M = 327.35$ g)。

10

【0305】

対応する収率は 23% である。

【0306】

段階 C

前記段階において得られた 56 mg の生成物、1 ml の酢酸および 20 mg の炭素上パラジウムを使用して、実施例 1 の段階 M の通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3$ を有する化合物、4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-6-オキソ-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-1-アセトアミドの白色結晶の形態で 48 mg が得られる ($M = 237.22$ g)。

20

【0307】

対応する収率は定量的である。

【0308】

段階 D

前記段階において得られた 0.048 g の化合物、1.5 ml のピリジンおよび 0.1 g のピリジン- SO_3 錯体を使用して、実施例 1 の段階 M の通りの手順を実行する。予期されたピリジン塩 33 mg が得られる。

30

【0309】

段階 E

実施例 12 の段階 R の通りの手順を実行し、そして実験式 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_5\text{O}_6\text{SNa}$ を有する予期された化合物のナトリウム塩、4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-1-アセトアミドのナトリウム塩が得られる ($M = 316.27$ g + 23 g)。

【0310】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー) $M^- = 316$

【0311】

プロトン NMR, $\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz, 化学シフトおよび多重度:

3.07 (d), 3.49 (dd): $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}$; 4.68 (d): $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}$; 4.23 および 4.37: $\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{}$; 4.59 および 4.67: $\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$; 7.36 (s): $\text{N}=\text{CH}$

【0312】

実施例 16

1, 4, 5, 8-テトラヒドロ-5-(スルホキシ)-1-[2-(スルホキシ)エチル]-6H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-6-オンの二ナトリウム塩

段階 A

40

50

実施例 12 の段階 K において得られた 0.080 g の生成物を 1 ml のエタノールおよび 0.5 ml の THF に可溶化する。炭素上 10% パラジウム 20 mg を添加し、そして媒体を水素下に置く。室温で 4 時間攪拌後、触媒を濾過して除去し、そして溶液をエバポレーションして乾固させる。0.059 g の樹脂が得られ、これを次の工程においてそのまま使用する。

【0313】

段階 B

前記段階において得られた 0.059 mg の樹脂を、0.250 g のピリジン-SO₃ 錯体の存在下で 2 ml のピリジンに可溶化する。室温で一晩攪拌後、溶液をエバポレーションして乾固させ、そして残渣を、水酸化ナトリウムによって事前に調製されたダウエックス (Dowex) 樹脂上で濾過し、水-THF 90/10 混合物を使用して溶出を実行する。フラクションをエバポレーションして乾固させた後、樹脂をメタノール、次いでエーテルに溶解する。実験式 C₉H₁₀N₄O₉S₂2Na を有する 1, 4, 5, 8-テトラヒドロ-5-(スルホキシ)-1-[2-(スルホキシ)エチル]-6H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-6-オンの二ナトリウム塩の黄色結晶の形態で 0.70 g が得られる (M=382.33+46 g)。

【0314】

得られた収率は 65% である。

【0315】

プロトン NMR, DMSO-d₆, 300 MHz, 化学シフトおよび多重度:

3.02 (d), 3.47 (dd): N-CH₂-CH; 4.67 (d): N-CH₂-CH; 3.95 (m), 4.13 (m): N-CH₂-CH₂-O; 4.32 および 4.41: N-CH₂-C=; 7.32 (s): N=CH

【0316】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー) (M²⁻+Na)⁻=405.0 g (M²⁻+H)⁻=383.1 g

【0317】

実施例 17

4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-1-カルボキシアミドのナトリウム塩

段階 A
実施例 12 の段階 L において得られた 1.6 g の生成物を 16 ml の無水 DMF に溶解する。260 mg のシアン化カリウムを添加し、そして媒体を室温で 20 時間攪拌する。反応媒体を水で洗浄し、次いで酢酸エチル/ヘプタンの 20% 混合物によって抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで減圧下での溶媒のエバポレーション後、粗製生成物が得られ、これを最初に全ジクロロメタン、次いでジクロロメタン/メタノールの 10% 混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。予期された生成物を含有するフラクションのエバポレーション後、実験式 C₁₇H₁₇N₅O₂ を有する 4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-1-プロパンニトリル 1.20 g が得られる (M=323.36 g)。

【0318】

対応する収率は 98% である。

【0319】

段階 B

前記段階において得られた 2.15 g の生成物を 20 ml の無水 DMF に溶解する。溶液を 0℃ まで冷却し、次いで 290 mg の油中 50% NaH を添加する。媒体を 0℃ で 3 時間 30 分間攪拌する。溶液を NaH₂PO₄ で処理し、そして酢酸エチル/ヘプタンの 20% 混合物で抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。実験式 C₁₄H₁₄N₄O₂ を有する化合物、1, 4, 5, 8-テ

トラヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-6H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-6-オン1. 19 gが得られる(M=270.29 g)。

【0320】

対応する収率は42%である。

【0321】

段階C

前記段階において得られた451 mgの生成物の0℃まで冷却された溶液を45 mlの無水塩化メチレン中で調製する。0℃のまま、700 μlのトリエチルアミンをこの溶液に添加し、続いて201 μlのジホスゲンを添加する。媒体を0℃で2.5時間攪拌し、次いでアンモニアを0℃で20分間バブリングする。反応媒体をNaH₂PO₄によって処理し、次いで媒体をエバポレーションして乾固させる。残渣をイソプロピルエーテルおよびペンタンに倍散し、次いで濾過により単離する。固体残渣を、塩化メチレン/メタノール90/10混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。実験式C₁₅H₁₅N₅O₃を有する化合物、4,5,6,8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-1H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-1-カルボキシアミド200 mgが得られる(M=313.32 g)。

【0322】

対応する収率は38%である。

【0323】

段階D

1%酢酸の存在下、前記段階において得られた190 mgの生成物、475 mgの炭素上パラジウムおよび10 mlのエタノールを使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。化合物、4,5,6,8-テトラヒドロ-5-ヒドロキシー-6-オキソ-1H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-1-カルボキシアミド150 mgが得られる。

【0324】

対応する収率は定量的である。

【0325】

段階E

前記段階において得られた150 mgの生成物、427 mgのピリジン-SO₃錯体および3 mlのピリジンを使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。130 mgの予期されたピリジニウム塩が得られる。

【0326】

段階F

ダウエックス(Dowex)樹脂の存在下で、前記段階において得られた130 mgのピリジニウム塩を使用して、実施例12の段階Rの通りの手順を実行する。実験式C₈H₈N₅O₆S, Naを有する化合物、4,5,6,8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-1H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-1-カルボキシアミドのナトリウム塩130 mgが得られる(M=325.24 g)。

【0327】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー) : m/z :

MH⁻=302 ; MH⁻-CONH₂=259

【0328】

プロトンNMR, DMSO-d₆, 300 MHz, 化学シフトおよび多重度:

3.22 (d), 3.48 (dd), 3.25 (d) および 3.56 (dd) : N-CH₂-CH; 4.73 (d) および 4.79 (d) : N-CH₂-CH; 4.22 および 4.36 (AB), 4.45 および 4.54 (AB) : N-CH₂=C; 7.76 (ブロード s), 7.84 (ブロード s), 7.90 (ブロード s), 7.94 (ブロード s) : =OCNH₂; 7.69 (s), 8.16 (s) : N=CH-

【0329】

10

20

30

40

50

実施例 18

1, 4, 5, 8-テトラヒドロ-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-(スルホキシ)-6H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-6-オンのナトリウム塩

段階 A

実施例 1 の段階 A において得られた 7.8 g の生成物、実施例 1 の段階 A 1 において得られた 6.03 g の生成物、2.93 g の NaHCO_3 および 100 ml のエタノールを使用して、実施例 12 の段階 C の通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ を有する化合物、4-[[2-[(4-メトキシフェニル)メチル]ヒドラジノ]メチレン]-3, 5-ジオキソ-1-ピペリジンカルボン酸 1, 1-ジメチルのベージュ色粉末の形態で 8.74 g が得られる ($M=375.43$ g)。

10

【0330】

段階 B

前記段階において得られた 8.74 g の生成物、800 mg のパラートルエンスルホン酸および 250 ml のトルエンを使用して、実施例 12 の段階 D の通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ を有する化合物、1, 4, 5, 7-テトラヒドロ-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-オキソ-6H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル 5.30 g が得られる ($M=357.41$ g)。

【0331】

対応する収率は 63% である。

20

【0332】

段階 C

前記段階において得られた 5.3 g の生成物、1.79 g のオーベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩および 5 ml のピリジンを使用して、実施例 12 の段階 E の通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ を有する化合物、1, 4, 5, 7-テトラヒドロ-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-[(2-プロペニルオキシ)イミノ]-6H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル 6.26 g が得られる ($M=412.49$ g)。

【0333】

対応する収率は定量的である。

30

【0334】

段階 D

前記段階において得られた 300 mg の生成物、735 mg の NaBH_3CN 、920 μl の Et_2OBF_3 および 15 ml のメタノールを使用して、実施例 12 の段階 F の通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$ を有する化合物、1, 4, 5, 7-テトラヒドロ-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-[(2-プロペニルオキシ)アミノ]-6H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル 55 mg が得られる ($M=414.51$ g)。

【0335】

収率は 58% である。

40

【0336】

段階 E

前記段階において得られた 3.28 g の生成物、10 ml の酢酸エチル、14.2 ml の酢酸エチル/塩酸混合物および 11.8 ml の 2N 水酸化ナトリウムを使用して、実施例 12 の段階 G の通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ を有する化合物、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-[(2-プロペニルオキシ)アミノ]-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン 2.34 g が得られる ($M=314.39$ g)。

【0337】

対応する収率は 94% である。

50

【0338】

段階F

前記段階において得られた2.29gの生成物、800mlのアセトニトリル、439μlのジホスゲンおよび2.1mlのトリエチルアミンを使用して、実施例12の段階Hの手順を実行する。実験式 $C_{18}H_{20}N_4O_3$ を有する化合物、1,4,5,8-テトラヒドロ-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-(2-プロペニルオキシ)-6H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-6-オン1.79gが得られる(M=340.39g)。

【0339】

対応する収率は72%である。

10

【0340】

段階G

前記段階において得られた1.5gの生成物を、アルゴン雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中で30mlのジクロロメタンに溶解する。次いで、その中に504μlの酢酸および2.6gのPd(PPh₃)₄を連続的に導入する。媒体を室温で45分間攪拌し、次いで30mlの無水ピリジンを添加し、続いて2.8gのピリジン-SO₃錯体を添加する。媒体を室温で2時間攪拌する。反応媒体をエバポレーションして乾固させ、そしてパラ-共沸ピリジンを除去するために、これを数回トルエンに溶解する。残渣を塩化メチレンに溶解し、水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いでエバポレーションして乾固させる。純粋な塩化メチレン、次いで塩化メチレン/アセトン98/2混合物によって溶出させ、次いで塩化メチレン/アセトン92/8混合物によって溶出させ、そして最終的に塩化メチレン/アセトン/トリエチルアミン、0.6%によって溶出させ、シリカ上クロマトグラフィーによって残渣を精製する。フラクションのエバポレーション後、2.22gの予期されたホスホニウム塩が得られる。

20

【0341】

段階H

前記段階において得られたホスホニウム塩および500gのダウエックス(Dowex)樹脂を使用して、実施例12の段階Rの通りの手順を実行する。実験式 $C_{15}H_{15}N_4O_6S$, Naを有する1,4,5,8-テトラヒドロ-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-(スルホキシ)-6H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-6-オンのナトリウム塩1.29gが得られる(M=402.36g)。

30

【0342】

対応する収率は77%である。

【0343】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー) : m/z :

$M^- = 379.1$; $(2M + Na)^- = 781.2$

【0344】

プロトンNMR, DMSO-d₆, 300MHz, 化学シフトおよび多重度:

3.09 (d), 3.45 (dd) : N-CH₂-CH; 4.67 (d) : N-CH₂-CH; 3.73 (s) : CH₃-O-Ph; 4.19および4.29 (AB) : N-CH₂-CN=C; 5.07および5.14 (AB) : N-CH₂-Ph; 6.88および7.13 (AA'BB') 4 芳香族H; 7.39 (s) N=CH

40

【0345】

実施例19

トランス-2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-4,7-メタノ-7H-チエノ[2,3-e][1,3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのナトリウム塩

段階A

実験式 $C_7H_9NO_2S$ を有するα-アミノ-2-チオフェン酢酸メチル48.14g (0.281mol) (ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Ch

50

e m.)、26、1267-1277(1983)に記載のものと同様の技術に従って、市販品として入手可能な α -アミノチオフエン酢酸から調製される)を930mlのアセトニトリルに溶解する。

【0346】

38. 8gの炭酸カリウム(0.281モル)を添加し、続いて55.5mlのBrCH₂CO₂tBu(0.337モル)を添加する。

【0347】

媒体を70℃で6時間半加熱し、次いで温度を20℃まで戻し、そして不溶物を濾過によって除去する。媒体を減圧下で部分的に濃縮し、550mlのAcOEtに溶解し、水で洗浄し、次いで飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。

10

【0348】

そのようにして、実験式C₁₃H₁₉NO₄Sを有する α -[[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]メチル]アミノ]-2-チオフエン酢酸メチル90gが得られる(M=285.36g)。

【0349】

段階B

段階Aにおいて得られた90gの生成物、620mlの無水THFおよび61.7mlのジイソプロピルエチルアミンを、アルゴン雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中に導入する。

20

【0350】

媒体を約0~5℃に冷却し、次いで25.2mlのメチルクロロホルメートを添加する。媒体を20℃で1時間30分間、接触させたままにする。次に媒体をAcOEtによって希釈し、次いで10%酒石酸水溶液によって洗浄し、そして脱塩水によって洗浄する。

【0351】

次に有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。実験式C₁₅H₂₁NO₆Sを有する α -[[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]メチル](メトキシカルボニル)アミノ]-2-チオフエン酢酸メチル70.9gを回収する(M=343.40g)。

【0352】

30

段階AおよびBにおける対応する収率は73.4%である。

【0353】

段階C

段階Bにおいて得られた70gの生成物を丸底フラスコ中に導入し、そして媒体を約0~5℃まで冷却し、そして900mlのトリフルオロ酢酸/ジクロロメタン1/1混合物を添加する。媒体を20℃で1時間、接触させたままにする。

【0354】

75gの粗製生成物が得られ、この生成物を以下の様式で精製する。75gの生成物を300mlのエーテル中に導入し、次いで33mlのシクロヘキシルアミン(0.29モル)を20℃で滴下して添加する。

40

【0355】

沈殿した塩を濾過して除去し、そして50mlのエーテルによって2回洗浄する。

【0356】

得られた生成物を200mlの水に再溶解し、次いで36mlの6N塩酸を20℃で滴下して添加し、次いで媒体をデカンテーションによって分離し、そして水相を300mlのAcOEtによって2回抽出する。

【0357】

水相を組み合わせて、それらを水で洗浄し、次いで飽和塩化ナトリウム溶液によって洗浄する。

【0358】

50

有機相を濾過し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥させる。

【0359】

溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。

【0360】

そのようにして、実験式 $C_{11}H_{13}NO_6S$ を有する α -[(カルボニルメチル)メトキシカルボニル]アミノ-2-チオフエン酢酸メチル 59.95 g が得られる ($M=287.29$ g)。

【0361】

対応する収率は定量的である。

【0362】

10

段階 D

段階 C において得られた 49.76 g の酸、次いで 57 ml の $SOCl_2$ を、磁気攪拌機、冷却器および塩化ナトリウム管を備えた丸底フラスコ中に導入する。

【0363】

媒体を 70 °C まで加熱し、そしてこの温度で 4 時間保持する。

【0364】

媒体を減圧下でエバポレーションして乾固させる。

【0365】

そのようにして、実験式 $C_{10}H_9NO_5S$ を有する 2,5-ジオキソ- α -(2-チエニル)-3-オキサゾリジン酢酸メチル 44.5 g が得られる ($M=255.25$ g)。収率は定量的である。

20

【0366】

段階 E

段階 D において得られた 44.5 g の生成物および 500 ml のジクロロメタンを、窒素雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中に導入する。

【0367】

次いで 92.3 g の塩化アルミニウムを添加する。

【0368】

媒体を 20 °C で一晩攪拌し続け、次いでジクロロメタンによって希釈し、そして冷却しながら酒石酸およびアンモニア水溶液を添加することによって pH 8~9 にする。次に媒体を 1 l の水および 1 l のジクロロメタンによって希釈する。

30

【0369】

媒体をデカンテーションによって分離し、ジクロロメタンによって数回抽出し、そして有機相を組み合わせ、それらを硫酸ナトリウム上で乾燥させる。

【0370】

次いで溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。

【0371】

そのようにして、実験式 $C_9H_9NO_3S$ を有する 4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-7-カルボン酸メチル 32.5 g が得られる ($M=211.24$ g)。

40

【0372】

対応する収率は 88 % である。

【0373】

段階 F

段階 E において得られた 30 g の生成物および 360 ml の THF を丸底フラスコ中に導入する。

【0374】

媒体を 0 °C まで冷却し、次いで 93 g の $(BOC)_2O$ を添加し、そして反応を 20 °C で 2 時間 30 分間促進させる。

【0375】

50

次いで媒体をAcOEtによって希釈し、10%酒石酸水溶液によって洗浄し、次いで脱塩水によって洗浄する。

【0376】

次いで有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させる。

【0377】

溶媒を減圧下でエバポレーション除去し、次いで媒体をシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。

【0378】

そのようにして、実験式 $C_{14}H_{17}NO_5S$ を有する4, 5-ジヒドロ-4-オキシチエノ[2, 3-c]ピリジン-6(7H), 7-ジカルボン酸6(1, 1-ジメチルエチル)および7-メチル27.91gが得られる(M=311.36g)。

10

【0379】

対応する収率は63%である。

【0380】

段階G

段階Fにおいて得られた50gの生成物(67.1ミリモル)および1500mlのメタノールを、窒素雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中に導入し、そして氷浴によって冷却する。次に1.6gの $NaBH_4$ を添加する。30分間かけて温度を20℃まで戻しながら、媒体を攪拌する。次に媒体を225mlのジクロロメタンによって希釈し、10%酒石酸水溶液によって洗浄し、次いで脱塩水で洗浄し、そして有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させる。溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。実験式 $C_{14}H_{15}NO_5S$ を有する4, 7-ジヒドロ-4-ヒドロキシチエノ[2, 3-c]ピリジン-6, 7(5H)-ジカルボン酸6(1, 1-ジメチルエチル)および7-メチル51.4gが得られる(M=313.38g)。

20

【0381】

段階H

段階Gにおいて得られた59.7gの生成物および583mlのジクロロメタンを、アルゴン雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中に導入する。

【0382】

媒体を約0~5℃まで冷却し、次いで39.3mlのTEAおよび48.7gの $(CH_3SO_2)_2O$ を連続的に添加する。温度を20℃まで戻し、そして媒体を20℃で1時間20分間攪拌し続ける。

30

【0383】

媒体をジクロロメタンによって希釈し、次いで10%酒石酸水溶液および脱塩水によって洗浄する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させる。

【0384】

次に溶媒を減圧下でエバポレーションする。次いで68.9gのベンジル-O-NH₂を添加し、そして媒体を0~5℃で72時間、接触させたままにする。

【0385】

次に媒体をジクロロメタンによって希釈し、そして10%酒石酸水溶液で洗浄し、次いで脱塩水で洗浄する。

40

【0386】

有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。

【0387】

得られた乾燥抽出物を、ジクロロメタン/AcOEt 98/2混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。

【0388】

実験式 $C_{21}H_{26}O_5N_2S$ を有する4, 7-ジヒドロ-4-[(フェニルメトキシ)アミノ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-6, 7(5H)-ジカルボン酸6-(1, 1-ジメ

50

チルエチル) および 7-メチル 47.0 g が得られる ($M = 418.515$ g)。

【0389】

対応する収率は 60.2% である。

【0390】

段階 I

段階 H において得られた 47 g の生成物を 79 ml の AcOEt に溶解し、そして媒体を 0℃ まで冷却する。

【0391】

アセテート中気体状 HCl の飽和溶液 261 ml を添加する。媒体を 20℃ で 1 時間、接触させたままにする。

【0392】

溶媒を減圧下でエバポレーション除去し、次いで生成物をエチルエーテルから結晶化する。

【0393】

実験式 $C_{16}H_{20}N_2O_3S_2Cl_2$ を有する 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4-〔フェニルメトキシ〕アミノ〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-7-カルボン酸メチル塩酸塩 44.12 g が得られる ($M = 391.318$ g)。

【0394】

段階 J

段階 I において得られた 44.1 g の生成物を 1000 ml のジクロロメタンに懸濁させる。35 ml の濃縮アンモニア水溶液を添加する。媒体をデカンテーションによって分離し、脱塩水によって洗浄し、そして有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させる。次いで溶媒を減圧下で分離除去する。

【0395】

実験式 $C_{16}H_{18}N_2O_3S$ を有する 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4-〔(フェニルメトキシ)アミノ〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-7-カルボン酸メチル 34.6 g が得られる ($M = 318.4$ g)。

【0396】

対応する収率は 96.7% である。

【0397】

段階 K

段階 J において得られた 34.1 g の生成物、8.8 l のアセトニトリルおよび 30.8 ml の TEA を、アルゴン雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中に導入し、そして氷浴によって冷却する。

【0398】

媒体を 2 分間攪拌し、次いでその中に 6.5 ml のジホスゲンを導入する。

【0399】

溶液を 20℃ で 1 時間攪拌する。

【0400】

媒体を AcOEt によって希釈し、そして 10% 酒石酸溶液で洗浄し、次いで水で洗浄する。

【0401】

有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。

【0402】

粗製生成物を、1.2 ml の DBU を含む 1000 ml のジクロロメタンに溶解する。10 分の接触後、反応混合物を 10% 酒石酸溶液で洗浄し、次いで水で洗浄する。減圧下での溶媒のエバポレーション後、粗製生成物が得られ、これをクロマトグラフィーによって精製し、実験式 $C_{17}H_{16}N_2O_4S$ を有する トランス 4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-4, 7-メタノー-7H-チエノ〔2, 3-e〕〔

10

20

30

40

50

1, 3] ジアゼピン-8-カルボン酸メチル 37.2 g が得られる ($M = 344.39$ g)。

【0403】

対応する収率は80%である。

【0404】

段階 L

前記段階において得られた211 mgの生成物を、アルゴン雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中で2.2 mlの酢酸に溶解し、次いで1.7 mlの水をゆっくり添加する。媒体を3℃まで冷却し、次いで酢酸0.85 ml中臭素31.5 μ lの溶液をゆっくり添加する。多量のクリーム色沈殿物が生じるまで、媒体を45分間攪拌する。次に懸濁液を20 mlの0.5 Nチオ硫酸ナトリウム水溶液中に導入する。媒体を酢酸エチルによって抽出し、そして有機相を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で数回洗浄する。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を減圧下でエバポレーションする。293 mgの粗製生成物が得られ、これを塩化メチレン/酢酸エチル/トリエチルアミン95/5/0.5混合物によって溶出させてシリカカラム上クロマトグラフィーによって精製する。溶媒のエバポレーション後、実験式C₁₇H₁₅BrN₂O₄Sを有する化合物、トランス-2-ブロモ-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチル222 mgが得られる ($M = 423.29$ g)。

【0405】

対応する収率は85.6%である。

【0406】

段階 M

前記段階において得られた226 mgの生成物を、アルゴン雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中で、アルゴンをバブリングすることによって事前に脱気されたトルエン11.5 mlに溶解する。次に112 mgの4-フルオロフェニルボロン酸を添加し、続いて54 mgのPd(PPh₃)₄を添加する。次に2.17 mlの2 N Na₂CO₃水溶液を添加する。次に溶液を還流下で4時間30分間加熱する。反応媒体を冷却し、そして水中に注ぎ入れ、次いで酢酸エチルによって抽出する。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液によって洗浄し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥させる。溶媒を減圧下でエバポレーションし、そして126.1 mgの粗製生成物が得られ、この生成物を塩化メチレン/酢酸エチル/トリエチルアミン96/4/0.1%混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。溶媒のエバポレーション後、実験式C₂₃H₁₉FN₂O₄Sを有する化合物、トランス-2-(4-フルオロフェニル)-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチル211 mgが得られる ($M = 438.48$ g)。

【0407】

対応する収率は90%である。

【0408】

段階 N

前記段階において得られた221.5 mgの生成物を丸底フラスコ中で26.6 mlのエタノールに溶解する。221.5 mgの炭素上10%パラジウムを添加し、そして媒体を減圧下でパージし、水素を飽和する。1時間45分間の攪拌後、触媒を濾過して除去し、次いで溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。溶媒のエバポレーション後、実験式C₁₆H₁₃FN₂O₄Sを有する化合物、トランス-2-(4-フルオロフェニル)-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-6-オキソ-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのクリーム色結晶の形態で163.5 mgが得られる ($M = 348.35$ g)。

【0409】

対応する収率は93%である。

【0410】

段階O

前記段階において得られた176.4mgの生成物を丸底フラスコ中で2mlのピリジンに溶解する。次いでその中に241mgのピリジン-SO₃錯体を導入し、そして媒体を室温で16時間30分間攪拌する。得られた黄色溶液を、塩化メチレン/メタノール90/10混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。フラクションのエバポレーション後、実験式C₂₁H₁₈FN₃O₇N₂を有する化合物、トランス-2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-4,7-メタノ-7H-チエノ[2,3-e][1,3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのピリジニウム塩554.5mgが得られる(M=507.51g)。

10

【0411】

ナトリウム塩への変換後、粗製生成物を精製する。

【0412】

段階P

2N水酸化ナトリウム水溶液によって事前に調製されたダウエックス(Dowex)樹脂58g上に前記段階において得られたピリジニウム塩554.5mgを通過させることによって、塩交換を実行する。ダウエックス(Dowex)樹脂カラムに付着した生成物を10%THF含有水によって溶出させる。フラクションを組み合わせ、溶媒を減圧下でエバポレーションした後、凍結乾燥を実行し、そして332.8mgが得られ、この生成物をメタノール中で、次いでエチルエーテル中でペースト状にすることによって精製する。実験式C₁₆H₁₂FO₇N₂S₂,Naを有する化合物、トランス-2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-4,7-メタノ-7H-チエノ[2,3-e][1,3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのナトリウム塩175.2mgが最終的に得られる(M=450.40g)。

20

【0413】

対応する収率は79%である。

【0414】

NMRスペクトル, 300MHzまでD₂O, 化学シフトおよび多重度:

30

3.89(s):CH₃-O-CO; 5.49(s):CH₃-O-CO-CHN; 3.52(t)および3.79(ブロード d):N-CH₂-CH-N; 4.89(ブロード s):N-CH₂-CH-N; 7.11および7.51:芳香族H; 7.23(s):CH=C=S

【0415】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー), m/z: M⁻=427および(2M+Na)⁻=877

【0416】

実施例20

トランス-4,5,6,8-テトラヒドロ-6-オキソ-2-(3-ピリジニル)-5-(スルホキシ)-4,7-メタノ-7H-チエノ[2,3-e][1,3]ジアゼピン-8-カルボキシアミドのナトリウム塩

40

段階A

実施例19の段階Lにおいて得られた2.5gの生成物、11.2mlのジオキサン、11.2mlの水、5.95mlの1N水酸化ナトリウム水溶液を使用して、実施例7の段階Aの手順を実行する。実験式C₁₆H₁₃BrO₄N₂Sを有する化合物、トランス-2-ブromo-4,5,6,8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-4,7-メタノ-7H-チエノ[2,3-e][1,3]ジアゼピン-8-カルボン酸1.82gが得られる(M=409.27g)。

【0417】

50

対応する収率は75.7%である。

【0418】

段階B

前記段階において得られた1.82gの生成物、21mgのDMF、2.95gのBOP、0.9gのHOBt、476.5mgの NH_4Cl 、3.1mlのDIEAを使用して、実施例7の段階Bの通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$ を有する化合物、トランス-2-ブロモ-4,5,6,8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-4,7-メタノ-7H-チエノ[2,3-e][1,3]ジアゼピン-8-カルボキシアミド870mgが得られる($M=408.28\text{g}$)。

【0419】

対応する収率は48%である。

【0420】

段階C

前記段階において得られた305.5mgの生成物を、アルゴン雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中で24mlの1,4-ジオキサンに溶解し、次いで413mgの3-トリ-N-ブチルスタニルピリジンおよび86.4mgの $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を溶液に添加する。溶液を100℃で6時間加熱し、次いで86.4mgの $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を再び添加する。媒体を再び100℃で17時間攪拌し、溶液を減圧下でエバポレーション除去する。乾燥抽出物を50mlの酢酸エチルに溶解し、これに50mlのKF水溶液を添加する。水相を再び酢酸エチルによって抽出し、そして飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、有機相を組み合わせて、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。590mgの粗製生成物が得られ、この生成物を塩化メチレン/メタノール/トリエチルアミン95/5/0.1%混合物によって溶出させてシリカカラム上クロマトグラフィーによって精製する。実験式 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_4\text{S}$ を有する化合物、トランス-4,5,6,8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-2-(3-ピリジニル)-4,7-メタノ-7H-チエノ[2,3-e][1,3]ジアゼピン-8-カルボキシアミド92.4mgが得られる($M=406.47\text{g}$)。

【0421】

対応する収率は30%である。

【0422】

段階D

水素の存在下で、前記段階において得られた55mgの生成物、15mlのエタノールおよび55mgの炭素上パラジウムを使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_4\text{S}$ を有する化合物、トランス-4,5,6,8-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-6-オキソ-2-(3-ピリジニル)-4,7-メタノ-7H-チエノ[2,3-e][1,3]ジアゼピン-8-カルボキシアミド26mgが得られる($M=316.34\text{g}$)。

【0423】

対応する収率は62%である。

【0424】

段階E

前記段階において得られた26.6mgの生成物、0.34mlのピリジンおよび40.1mgのピリジン- SO_3 錯体を使用して、実施例1の段階Nの通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{N}_5\text{S}_2$ を有する化合物、トランス-4,5,6,8-テトラヒドロ-6-オキソ-2-(3-ピリジニル)-5-(スルホキシ)-4,7-メタノ-7H-チエノ[2,3-e][1,3]ジアゼピン-8-カルボキシアミドのピリジニウム塩の黄色油状物の形態で71.5mgが得られる($M=475.05\text{g}$)。

【0425】

段階F

10gのダウエックス(Dowex)樹脂、前記段階において得られた71.5mgの

10

20

30

40

50

生成物および THF 中 10% の水 0.5 ml を使用して、実施例 12 の段階 R の手順を実行する。実験式 $C_{14}H_{11}O_6N_4S_2$ 、Na を有する化合物、トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-2-(3-ピリジニル)-5-(スルホキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ [2, 3-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カルボキシアミドのナトリウム塩のクリーム色粉末の形態で 26.4 g が得られる ($M=418.38$ g)。

【0426】

対応する収率は 75% である。

【0427】

実施例 21

トランス-2-(アミノカルボニル)-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ [2, 3-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのナトリウム塩

10

段階 A

実施例 19 の段階 L において得られた 1 g の生成物を、アルゴン雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中で、アルゴンをバブリングすることによって事前に脱気されたトルエン 80 ml に溶解する。次に 1.12 g のビニルトリブチルスタノンを添加し、続いて 272 mg の $Pd(PPh_3)_4$ を添加する。懸濁液を 100℃ まで加熱し、そして 1 時間攪拌する。40 分間攪拌後、反応媒体を室温まで冷却し、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。残渣を 120 ml の酢酸エチルおよび 120 ml の KF 水溶液に溶解する。抽出後、有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。1.67 g の粗製生成物が得られ、この生成物を塩化メチレン/酢酸エチル/トリエチルアミン 95/5/0.1% 混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。実験式 $C_{19}H_{18}N_2O_4S$ を有する化合物、トランス-2-エテニル-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ [2, 3-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カルボン酸メチル 405.7 mg が得られる ($M=370.43$ g)。

20

【0428】

対応する収率は 46% である。

【0429】

30

段階 B

前記段階において得られた 513 mg の生成物、8.2 ml の THF、4.1 ml の水および 8.2 ml の第三級ブタノールを丸底フラスコ中で溶解する。5% OsO_4 水溶液 220 μ l および 888 mg の $NaIO_4$ を、上記得られた溶液に添加する。懸濁液が得られ、これを室温で 1 時間攪拌する。次いで反応媒体を水中に注ぎ入れ、そして酢酸エチルで抽出する。有機相を水で洗浄し、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥させる。減圧下での溶媒のエバポレーション後、534.6 mg の粗製生成物が得られ、この生成物を塩化メチレン/酢酸エチル/トリエチルアミン 90/10/0.1% 混合物によって溶出させてシリカカラム上クロマトグラフィーによって精製する。実験式 $C_{18}H_{16}N_2O_5S$ を有する化合物、トランス-2-ホルミル-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ [2, 3-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カルボン酸メチル 286.6 mg が得られる ($M=372.40$ g)。

40

【0430】

対応する収率は 55.5% である。

【0431】

段階 C

前記段階において得られた 297 mg の生成物を 30 ml のアセトンに溶解する。次に 189 mg の粉末 $KMnO_4$ を添加し、続いて 30 ml の水を添加する。懸濁液を室温で 1 時間 30 分間攪拌し、次いで 30 ml のアセトンを添加し、そして懸濁液を再び 30 分

50

間攪拌する。減圧下でアセトンをエバポレーション後、反応媒体を水によって希釈し、そして2 mlの1 N HCl水溶液によって酸性化する。媒体を酢酸エチルによって抽出し、そして有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液によって洗浄する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。実験式 $C_{18}H_{16}N_2O_6S$ を有する化合物、トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-2, 8-ジカルボン酸8-メチル311.8 mgが得られる($M=388.40$ g)。

【0432】

収率は定量的である。

10

【0433】

段階D

前記段階において得られた69 mgの生成物、0.84 mlのDMF、117.8 mgのBOP、36 mgのHOBt、19 mgの NH_4Cl および0.124 mlのDIPAを使用して、実施例7の段階Bの通りの手順を実行する。実験式 $C_{18}H_{17}N_5O_3S$ を有する化合物、トランス-2-(アミノカルボニル)-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチル44.6 mgが得られる($M=387.41$ g)。

【0434】

対応する収率は64.8%である。

20

【0435】

段階E

前記段階において得られた44.6 mgの生成物、4.5 mlのエタノールおよび44.6 mgの炭素上10%パラジウム触媒を使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。実験式 $C_{11}H_{11}O_5N_3S$ を有する化合物、トランス-2-(アミノカルボニル)-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-6-オキソ-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチル24.3 mgが得られる($M=297.29$ g)。

【0436】

対応する収率は71%である。

30

【0437】

段階F

前記段階において得られた24.3 mgの生成物、0.32 mlのピリジンおよび39 mgのピリジン- SO_3 錯体を使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。実験式 $C_{16}H_{16}O_8N_4S_2$ を有する化合物、トランス-2-(アミノカルボニル)-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのピリジニウム塩74.6 mgが得られる($M=456.45$ g)。

【0438】

次に、粗製生成物をナトリウム塩へと変換する。

40

【0439】

段階G

前記段階において得られた74.6 mgの生成物、10 gのダウエックス(Dowex)樹脂を使用して、実施例12の段階Rの通りの手順を実行する。実験式 $C_{11}H_{10}O_8N_3S_2Na$ を有する化合物、トランス-2-(アミノカルボニル)-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのナトリウム塩19.9 mgが得られる($M=399.34$ g)。

【0440】

50

対応する収率は61%である。

【0441】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー), m/z : $M^- = 376$

【0442】

プロトンNMR, 300MHzで D_2O , 化学シフトおよび多重度:

3.63 (d) および 3.82 (dd) および 3.66 (d) および 3.98 (dd)
: $N-CH_2-CH$; 4.95 (d) および 5.01 (d) : $N-CH_2-CH$; 5.64
(s) : $CH=C-O-OCH_3$; 7.67 (s) および 7.70 (s) : フランのH;
3.91 (s), 3.93 (s) : CH_3-O-CO

【0443】

10

実施例22

トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-2-[[[2-(4-ピリジニル)エチル]アミノ]カルボニル]-5-(スルホキシ)-4, 7-メタノー7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのナトリウム塩

段階A

実施例21の段階Cにおいて得られた196mgの生成物、2.24mlのDMF、335mgのBOP、102mgのHOBT、123gの4, 2-アミノエチルピリジンおよび176 μ lのDIPAを使用して、実施例7の段階Bの通りの手順を実行する。実験式 $C_{25}H_{24}O_5N_4S$ を有する生成物、トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-2-[[[2-(4-ピリジニル)エチル]アミノ]カルボニル]-4, 7-メタノー7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチル203mgが得られる($M=492.56$ g)。

20

【0444】

対応する収率は70.7%である。

【0445】

段階B

前記段階において得られた50mgの生成物、4.5mlのエタノール、50mgの炭素上10%パラジウムを使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。実験式 $C_{18}H_{18}O_5N_4S$ を有する化合物、トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-6-オキソ-2-[[[2-(4-ピリジニル)エチル]アミノ]カルボニル]-4, 7-メタノー7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチル36.8mgが得られる($M=402.43$ g)。

30

【0446】

対応する収率は98%である。

【0447】

段階C

前記段階において得られた36.8mgの生成物、0.36mlのピリジンおよび43.7mgのピリジン- SO_3 錯体を使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。実験式 $C_{25}H_{23}O_8N_5S_2$ を有する化合物、トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-2-[[[2-(4-ピリジニル)エチル]アミノ]カルボニル]-5-(スルホキシ)-4, 7-メタノー7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのピリジニウム塩93.7mgが得られる($M=561.59$ g)。

40

【0448】

次に、粗製生成物をナトリウム塩へと変換する。

【0449】

段階D

前記段階において得られた93.7mgの生成物、11gのダウエックス(Dowex)樹脂を使用して、実施例12の段階Rの通りの手順を実行する。ダウエックス(Dowex)樹脂上を通過させた後、凍結乾燥物が得られ、そして1mlの水中に溶解し、次の

50

で54mlのダイアイオン(DIAION)HP20樹脂のカラムに結合させる。生成物を水/アセトン95/5混合物、次いでアセトン/水10/90、そしてアセトン/水20/80混合物によって連続的に溶出させる。アセトン/水20/80溶出において得られたフラクションのエバポレーション後、実験式 $C_{18}H_{17}O_8N_4S_2$ 、Naを有する化合物、トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-2-[[[2-(4-ピリジニル)エチル]アミノ]カルボニル]-5-(スルホキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチルのナトリウム塩12.2mgが得られる($M=504.48g$)。

【0450】

対応する収率は23%である。

10

【0451】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー) m/z : $M^- = 481$

【0452】

実施例23

4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ- N^2 -[2-(4-ピリジニル)エチル]-5-(スルホキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-2, 8-ジカルボキシアミドのナトリウム塩

段階A

実施例22の段階Aにおいて得られた126mgの生成物、1.74mlのジオキサン、0.64mlの水および281 μ lの1N水酸化ナトリウム水溶液を使用して、実施例7の段階Aの通りの手順を実行する。実験式 $C_{24}H_{22}O_5N_4S$ を有する化合物、トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-2-[[[2-(4-ピリジニル)エチル]アミノ]カルボニル]-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸124mgが得られる($M=478.53g$)。

20

【0453】

対応する収率は定量的である。

【0454】

段階B

前記段階において得られた124mgの生成物、162mgのBOP、51.8mgのHOBt、27.4mgの NH_4Cl 、178 μ lのDIPEAを使用して、実施例7の段階Bの通りの手順を実行する。実験式 $C_{24}H_{23}O_4N_5S$ を有する化合物、トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)- N^2 -[2-(4-ピリジニル)エチル]-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-2, 8-ジカルボキシアミド35.8mgが得られる($M=477.55g$)。

30

【0455】

対応する収率は29.3%である。

【0456】

段階C

前記段階において得られた36.4mgの生成物、4mlの無水エタノール、72.8mgの炭素上パラジウムを使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。実験式 $C_{17}H_{17}O_4N_5S$ を有する化合物、トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-6-オキソ- N^2 -[2-(4-ピリジニル)エチル]-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-2, 8-ジカルボキシアミド19.6mgが得られる($M=396.42g$)。

40

【0457】

次の段階において、精製せずに粗製生成物を使用する。

【0458】

段階D

50

前記段階において得られた 19.6 mg の生成物、0.20 ml のピリジンおよび 24 g のピリジン- SO_3 錯体を使用して、実施例 1 の段階 M の通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{N}_6\text{S}_2$ を有する化合物、4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-N²-[2-(4-ピリジニル)エチル]-5-(スルホキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-2, 8-ジカルボキシアミドのピリジニウム塩 53.6 mg が得られる (M=546.58 g)。

【0459】

粗製生成物をナトリウム塩へと変換する。

【0460】

段階 E

10

前記段階において得られた 53.8 mg の生成物および 6.02 g のダウエックス (Dowex) 樹脂を使用して、実施例 4 の段階 R の通りの手順を実行する。得られた凍結乾燥物をダイアイオン (DIAION) HP20 樹脂上で精製し、そして実験式 $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{N}_5\text{S}_2$ を有する化合物、4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-N²-[2-(4-ピリジニル)エチル]-5-(スルホキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-2, 8-ジカルボキシアミドのナトリウム塩 3.3 mg が得られる (M=489.46 g)。

【0461】

対応する収率は 13.3% である。

【0462】

20

LC/MS (陰性エレクトロスプレー) : m/z : M⁻ = 466

【0463】

実施例 24

トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-2-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-5-(スルホキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボキシアミドのナトリウム塩

段階 A

実施例 19 の段階 K において調製された 5.09 g の 4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチルを、磁気攪拌機を備えた 60 ml 丸底フラスコ中でアルゴン雰囲気下で 100 ml の CCl_4 に溶解し、媒体を氷浴で冷却し、次いで 1.87 g (7.4 ミリモル) のヨウ素および 3.813 g の $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ を添加する。温度を 20℃ まで戻す。20℃ で 2~3 時間攪拌後、溶液を 0.5 N チオ硫酸ナトリウム水溶液中に注ぎ入れ、媒体を酢酸エチルによって抽出し、次いで 0.5 N チオ硫酸ナトリウム水溶液で再び洗浄し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、次いでリン酸緩衝溶液、pH=7.0、そして最終的に飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄する。MgSO₄ 上で乾燥および減圧下での溶媒のエバポレーション後、粗製生成物が得られ、これを CH_2Cl_2 /酢酸エチル (95/5) 混合物、TEA=0.1% によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。

30

【0464】

40

実験式 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{IO}_4\text{S}$ を有する 4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-2-ヨード-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチル 4.88 g が得られる (M=470.29 g)。

【0465】

収率は 70% である。

【0466】

段階 B

前記段階において得られた 250 mg の生成物、11.5 ml のトルエン、108.4 mg の 2-メチルフェニルボロン酸、61.43 mg の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ および 2.15

50

ml の 2 N Na_2CO_3 水溶液を使用して、実施例 19 の段階 M の通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ を有する化合物、トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-2-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ [2, 3-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カルボン酸メチル 229 mg が得られる (M=434.52 g)。

【0467】

対応する収率は 99% である。

【0468】

段階 C

前記段階において得られた 265.4 mg の生成物、3.5 ml のジオキサン、1.4 5 ml の水および 0.64 ml の 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を使用して、実施例 7 の段階 A の通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ を有する化合物、トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-2-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ [2, 3-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カルボン酸 235.5 mg が得られる (M=420.49 g)。

【0469】

対応する収率は 92% である。

【0470】

段階 D

前記段階において得られた 232 mg の生成物、3 ml の DMS、365 mg の BOP、111.6 mg の HOBt、59 mg の NH_4Cl 、383 μl の DIPEA を使用して、実施例 7 の段階 B の通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ を有する化合物、トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-2-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ [2, 3-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カルボキシアミド 196.1 mg が得られる (M=420.49 g)。

【0471】

対応する収率は 85% である。

【0472】

段階 E

前記段階において得られた 177 mg の生成物、35 ml のエタノール、17 ml の T HF および 177 mg の炭素上 30% パラジウムを使用して、実施例 1 の段階 M の通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ を有する化合物、トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-2-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-4, 7-メタノ-7H-チエノ [2, 3-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カルボキシアミド 123 mg が得られる (M=329.38 g)。

【0473】

対応する収率は 83% である。

【0474】

段階 F

前記段階において得られた 123 mg の生成物、2 ml のピリジン、174 mg の SO_3 -ピリジン錯体を使用して、実施例 1 の段階 N の通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{N}_4\text{S}_2$ を有する化合物、トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-2-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-5-(スルホキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ [2, 3-e] [1, 3] ジアゼピン-8-カルボキシアミドのトリエチルアンモニウム塩 100 mg が得られる (M=510.63 g)。

【0475】

対応する収率は 52.4% である。

【0476】

段階 G

前記段階において得られた 100 mg の生成物および 30 g のダウエックス (Dowe

10

20

30

40

50

x) 樹脂を使用して、実施例 12 の段階 R の通りの手順を実行する。実験式 $C_{16}H_{14}O_6N_3S_2$, Na を有する化合物、トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-2-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-5-(スルホキシ)-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボキシアミドのナトリウム塩 76.8 mg が得られる ($M=431.42$ g)。

【0477】

対応する収率は 90% である。

【0478】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー) $M^- = 408.2$ g; $(2M+Na)^- = 839$

【0479】

プロトン NMR, D_2O , 300 MHz, 化学シフトおよび多重度:

2.41 (s): $CH_3-\phi$; 3.50 (d), 3.83 (dd): $N-CH_2-CH$; 4.95 (d): $N-CH_2-CH$; 5.38 (s): $CH-CO-N$; 7.15 (s): $SC=CH$; 7.26~7.50 (m): 芳香族 H

【0480】

実施例 25

トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボキシアミドのナトリウム塩

段階 A

実施例 24 の段階 A において得られた 250 mg の生成物、11 ml のトルエン、151 mg の 2-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸、61 mg の $Pd(PPh_3)_4$ および 2.15 ml の 2M Na_2CO_3 水溶液を使用して、実施例 19 の段階 M の通りの手順を実行する。実験式 $C_{24}H_{19}N_2O_4SF_3$ を有する化合物、トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチル 199 mg が得られる ($M=488.49$ g)。

【0481】

対応する収率は 76.5% である。

【0482】

段階 B

前記段階において得られた 230 mg の生成物、5 ml のジオキサン、1.45 ml の水および 0.5 ml の 1N 水酸化ナトリウム水溶液を使用して、実施例 7 の段階 A の通りの手順を実行する。実験式 $C_{23}H_{17}N_2O_4SF_3$ を有する化合物、トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸 199 mg が得られる ($M=474.46$ g)。

【0483】

対応する収率は 89.2% である。

【0484】

段階 C

前記段階において得られた 196.2 mg の生成物、2.5 ml の DMF、274.3 mg の BOP、83.8 mg の HOBt、44.2 mg の NH_4Cl および 288 μ l の DIPEA を使用して、実施例 7 の段階 B の通りの手順を実行する。実験式 $C_{23}H_{18}N_3O_3SF_3$ を有する化合物、トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(フェニルメトキシ)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4, 7-メタノ-7H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボキシアミド 99.1 mg が得られる ($M=473.48$ g)。

【0485】

対応する収率は 50.6% である。

【0486】

段階D

前記段階において得られた84.3mgの生成物、16.8mlのメタノール、8.4mlのTHFおよび84.3mgの炭素上30%パラジウムを使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。実験式 $C_{16}H_{22}N_3O_3SF_3$ を有する化合物、トランス-4,5,6,8-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-6-オキソ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,7-メタノ-7H-チエノ[2,3-e][1,3]ジアゼピン-8-カルボキシアミド74.7mgが得られる(M=383.35g)。

【0487】

対応する収率は98%である。

10

【0488】

段階E

前記段階において得られた74.7mgの生成物、1mlのピリジンおよび92.8mgのピリジン-SO₃錯体を使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。塩化メチレン/エタノール/トリエチルアミン60/40/0.5混合物によって溶出させて、実施例1の段階Mの通り、粗製生成物のシリカ上精製を実行する。実験式 $C_{22}H_{27}O_6N_4S_2F_3$ を有する化合物、トランス-4,5,6,8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,7-メタノ-7H-チエノ[2,3-e][1,3]ジアゼピン-8-カルボキシアミドのトリエチルアンモニウム塩73.5mgが得られる(M=564.61g)。

20

【0489】

対応する収率は66.8%である。

【0490】

段階F

前記段階において得られた73.5mgの生成物および20gのダウエックス(Dowex)樹脂を使用して、実施例12の段階Rの通りの手順を実行する。20%THFを含有する水を使用して溶出を実行し、実験式 $C_{16}H_{11}O_6N_3S_2F_3Na$ を有する化合物、トランス-4,5,6,8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,7-メタノ-7H-チエノ[2,3-e][1,3]ジアゼピン-8-カルボキシアミドのナトリウム塩35.2mgが得られる(M=485.99g)。

30

【0491】

対応する収率は55.6%である。

【0492】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー), $M^- = 462$; $(2M+Na)^- = 947$

【0493】

プロトンNMR, D₂O, 300MHz, 化学シフトおよび多重度:

3.52 (ブロード d) および 3.85 (dd): N-CH₂-CH; 4.44 (d): N-CH₂-CH; 5.39 (s): CH-CO-N; 7.18 (s): S-C=CH; 7.54~7.72 (m) および 7.87 (ブロード d): 芳香族H

40

【0494】

実施例26

トランス-2-(2-エチルフェニル)-4,5,6,8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-4,7-メタノ-7H-チエノ[2,3-e][1,3]ジアゼピン-8-カルボキシアミドのナトリウム塩

段階A

実施例24の段階Aにおいて得られた315mgの生成物、14.5mlのトルエン、150.63mgの2-エチルベンゼンまたは2-エチルフェニル硼酸、77.4mgのPd(PPh₃)₄および2.7mlの2M Na₂CO₃水溶液を使用して、実施例19の段階Mの通りの手順を実行する。実験式 $C_{25}H_{24}N_2O_4S$ を有する化合物、トランス

50

－2－（2－エチルフェニル）－4，5，6，8－テトラヒドロ－6－オキソ－5－（フェニルメトキシ）－4，7－メタノ－7H－チエノ〔2，3－e〕〔1，3〕ジアゼピン－8－カルボン酸メチル274.2mgが得られる（M=448.54g）。

【0495】

対応する収率は91.2%である。

【0496】

段階B

前記段階において得られた270.8mgの生成物、5mlのジオキサン、1.45mlの水、0.63mlの1N水酸化ナトリウム水溶液を使用して、実施例7の段階Aの通りの手順を実行する。実験式 $C_{24}H_{22}N_2O_4S$ を有する化合物、トランス－2－（2－エチルフェニル）－4，5，6，8－テトラヒドロ－6－オキソ－5－（フェニルメトキシ）－4，7－メタノ－7H－チエノ〔2，3－e〕〔1，3〕ジアゼピン－8－カルボン酸237.5mgが得られる（M=434.52g）。

【0497】

対応する収率は90.5%である。

【0498】

段階C

前記段階において得られた234.2mgの生成物、3.3mlのDMF、357.58mgのBOP、109.2mgのHOBt、57.7mgの NH_4Cl および375.5 μ lのDIPPAを使用して、実施例7の段階Bの通りの手順を実行する。実験式 $C_{24}H_{23}N_3O_3S$ を有する化合物、トランス－2－（2－エチルフェニル）－4，5，6，8－テトラヒドロ－6－オキソ－5－（フェニルメトキシ）－4，7－メタノ－7H－チエノ〔2，3－e〕〔1，3〕ジアゼピン－8－カルボキシアミド210mgが得られる（M=433.53g）。

【0499】

対応する収率は90%である。

【0500】

段階D

前記段階において得られた191.1mgの生成物、38.2mlのメタノール、19.1mlのTHFおよび191.1mgの炭素上30%パラジウムを使用して、実施例1の段階Mの手順を実行する。実験式 $C_{17}H_{17}N_3O_3S$ を有する化合物、トランス－2－（2－エチルフェニル）－4，5，6，8－テトラヒドロ－5－ヒドロキシ－6－オキソ－4，7－メタノ－7H－チエノ〔2，3－e〕〔1，3〕ジアゼピン－8－カルボキシアミド107.2mgが得られる（M=343.41g）。

【0501】

対応する収率は70.8%である。

【0502】

段階E

前記段階において得られた107.2mgの生成物、149mgのピリジン－ SO_3 錯体を使用して、実施例1の段階Nの通りの手順を実行する。

【0503】

得られた粗製生成物を、塩化メチレン／エタノール／トリエチルアミン60／40／0.5混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。実験式 $C_{23}H_{32}O_6N_4S_2$ を有する化合物、トランス－2－（2－エチルフェニル）－4，5，6，8－テトラヒドロ－6－オキソ－5－（スルホキシ）－4，7－メタノ－7H－チエノ〔2，3－e〕〔1，3〕ジアゼピン－8－カルボキシアミドのトリエチルアンモニウム塩106.3mgが得られる（M=524.66g）。

【0504】

対応する収率は76.6%である。

【0505】

10

20

30

40

50

段階 F

前記段階において得られた 106.3 mg の生成物および 31 g のダウエックス (Dowex) 樹脂を使用して、実施例 12 の段階 R の通りの手順を実行する。20% THF を含有する水によって溶出を実行する。実験式 $C_{17}H_{16}O_6N_3S_2Na$ を有する化合物、トランス-2-(2-エチルフェニル)-4,5,6,8-テトラヒドロ-6-オキソ-5-(スルホキシ)-4,7-メタノ-7H-チエノ[2,3-e][1,3]ジアゼピン-8-カルボキシアミドのナトリウム塩 81.1 mg が得られる ($M=445.45$ g)。

【0506】

対応する収率は 89.8% である。

10

【0507】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー) $M^- = 422.3$; $(2M+Na)^- = 867$

【0508】

プロトン NMR, D_2O , 300 MHz, 化学シフトおよび多重度:

1. 13 (t): $CH_3-CH_2-\phi$; 2. 74 (q): $CH_3-CH_2-\phi$; 3. 62 (ブロード d) および 3. 84 (dd): $N-CH_2-CH$; 4. 94 (d): $N-CH_2-CH$; 5. 39 (s): $CH-CO-N$; 7. 11 (s): $S-C=CH$; 7. 33 (m) および 7. 42 (m): 芳香族 H

【0509】

実施例 27

20

トランス-1,2,3,5-テトラヒドロ-9-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメトキシ)-1,4-メタノ-4H-2,4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチル

段階 A

50 g の 3-メトキシベンズアルデヒドを 245 ml の酢酸に溶解する。22 ml の臭素を 0℃ で滴下して添加し、媒体を室温で 4 時間攪拌し、次いで室温で一晩置く。300 ml の水を溶液に添加し、そして予期された生成物が結晶化する。濾過および水による洗浄、そして乾燥後、実験式 $C_8H_7Br \cdot O_2$ を有する 2-ブロモ-5-メトキシベンズアルデヒド 68 g が得られる ($M=114$ g)。

【0510】

30

対応する収率は 87% である。

【0511】

段階 B

前記段階 B において得られた 30 g の生成物を 200 ml のジクロロメタンに溶解する。0℃ で 0.4 g の ZnI_2 を添加し、続いて 20.86 ml の TMSCN を滴下して添加する。媒体を 1 時間 30 分間攪拌し、次いで混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液中に注ぎ入れる。デカンテーション後、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。粗製生成物を 9 ml のエタノールおよび 6 ml の濃塩酸に可溶化する。還流下で 1 時間加熱後、反応媒体を飽和 $NaHCO_3$ 溶液中に注ぎ入れ、次いで酢酸エチルによって抽出する。減圧下での溶媒のエバポレーション後、実験式 $C_{11}H_{13}BrO_4$ を有する 2-ブロモ- α -ヒドロキシ-5-メトキシベンゼン酢酸エチル 41 g が得られる ($M=288$ g)。

40

【0512】

対応する収率は 63% である。

【0513】

段階 C

前記工程において得られた 23.5 g の生成物を、窒素雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中で 250 ml のジクロロメタン中に導入する。100 ml の TEA および 1.05 g の DMA P を添加する。媒体を 0℃ まで冷却し、次いでその中に 6.31 ml の塩化メシルを導入する。媒体を 0℃ で 1 時間攪拌する。

50

【0514】

次に反応媒体を、水とジクロロメタンとの混合物に注ぎ入れる。媒体をジクロロメタンによって2回抽出し、水で2回洗浄し、有機相を組み合わせ、そしてそれらを硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次いで溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。

【0515】

実験式 $C_{17}H_{24}NBrO_5$ を有する予期された化合物 32 g が油状物の形態で得られる ($M = 401$ g)。

【0516】

段階D

130 ml の DMF、16 g の第三級ブチルグリシネートおよび 9.66 ml のルチジンを使用して、実施例 21 の段階Cに示された通りの手順を実行する。

10

【0517】

前記段階Cにおいて得られた 30 g の生成物および 130 ml の DMF を、窒素雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中に導入する。9.66 ml の 2,6-ルチジンおよび 16 g の第三級ブチルグリシネートを添加する。媒体を 80 °C で 6 時間加熱する。温度を室温まで戻し、そして媒体を氷と硫酸エーテルとの混合物中に注ぎ入れる。媒体をエーテルで1回抽出する。エーテル層を水で4回洗浄する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次いで濾過し、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。トルエンを除去する。粗製生成物を AcOEt に溶解し、媒体を 10 % 酒石酸水溶液で洗浄し、次いで水で2回洗浄し、次に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄する。

20

【0518】

有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。実験式 $C_{17}H_{24}BrNO_5$ を有する 2-ブromo- α -[[2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキシエチル]アミノ]-5-メトキシベンゼン酢酸エチル 15.3 g が油状物の形態で得られる ($M = 402.29$ g)。

【0519】

対応する収率は 47 % である。

【0520】

段階E

段階Dにおいて得られた 6 g の生成物、2.2 ml のトリエチルアミンおよび 60 ml のジクロロメタンを、氷浴によって冷却された丸底フラスコ中に導入する。

30

【0521】

媒体を 0 °C まで冷却し、そして 2.4 ml のトリフルオロ酢酸無水物を添加する。

【0522】

媒体を 2 時間 30 分間、接触させたままにする。

【0523】

次に反応媒体を、氷/アンモニア水/ジクロロメタン混合物に注ぎ入れる。媒体を水で洗浄し、そしてジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させる。媒体を濾過し、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。

40

【0524】

実験式 $C_{19}H_{23}BrF_3NO_6$ を有する 2-ブromo- α -[[2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキシエチル](トリフルオロアセチル)アミノ]-5-メトキシベンゼン酢酸エチル 6.05 g が得られる ($M = 498.30$ g)。

【0525】

対応する収率は 81 % である。

【0526】

段階F

段階Eにおいて得られた 6.05 g の生成物および 30 ml のジクロロメタンを、窒素雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中に導入する。

【0527】

50

媒体を0℃まで冷却し、そして30mlのトリフルオロ酢酸を迅速に導入する。

【0528】

温度を室温まで上昇させ、次いで媒体を4時間攪拌し続ける。

【0529】

溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。

【0530】

生成物をAcOEtに溶解し、連続的に希釈アンモニア水溶液、次いで飽和NaH₂PO₄水溶液で洗浄する。

【0531】

次に有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。

10

【0532】

実験式C₁₅H₁₅BrF₃NO₆を有する2-ブロモ-α-[[(カルボキシメチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-5-メトキシベンゼン酢酸エチル5.2gが白色結晶の形態で得られる(M=442.19g)。

【0533】

対応する収率は97%である。

【0534】

段階G

工程1-酸塩化物の調製

20

段階Fにおいて得られた61gの生成物を120mlのSOCl₂に可溶化する。媒体を80℃で2時間加熱し、次いでエバポレーションして乾固させる。

【0535】

工程2

酸塩化物を300mlのCH₃NO₂に可溶化する。次いで76gの塩化アンモニウムを少量に分けて添加し、そして媒体を室温で一晩攪拌する。次いで反応媒体をヘプタン/酢酸エチル混合物中に注ぎ入れ、そして有機相を1M NaH₂PO₄で洗浄する。MgSO₄上での有機相の乾燥および減圧下での溶媒のエバポレーション後、得られた残渣を、ヘプタン/酢酸エチル4:1混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。残渣が得られ、これをペンタン/エーテル混合物から結晶化する。

30

【0536】

実験式C₁₄H₁₁BrF₃NO₅を有する8-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-4-オキソ-2-(トリフルオロアセチル)-1-イソキノリンカルボン酸エチル31gが得られる(M=409.15g)。

【0537】

対応する収率は55%である。

【0538】

段階H

前記段階Gにおいて得られた30gの生成物を250mlのエタノールに溶解する。次いで、3gの炭素上10重量%パラジウムおよび21.1mlのトリエチルアミンを添加する。媒体を水素圧力下に置く。1時間30分後、触媒を濾過して除去し、次いで濾液をヘプタン/酢酸エチル混合物中に注ぎ入れ、有機相を1M NaH₂PO₄水溶液で洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。得られた粗製生成物を、ヘプタン/酢酸エチル4/1混合物によって溶出させてシリカ上で精製する。

40

【0539】

実験式C₁₄H₁₂F₂NO₅を有する1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[(フェニルメトキシ)イミノ]-2-(トリフルオロアセチル)-1-イソキノリンカルボン酸エチル22.2gが得られる(M=331.25g)。

【0540】

50

対応する収率は 92 % である。

【0541】

段階 I

前記段階において得られた 24.4 g の生成物、250 ml のピリジンおよび 15.5 g のオーベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩を使用して、実施例 12 の段階 E の通りの手順を実行する。実験式 $C_{21}H_{19}F_3N_2O_5$ を有する化合物、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[(フェニルメトキシ)イミノ]-2-(トリフルオロアセチル)-1-イソキノリンカルボン酸エチル 25.6 g が得られる ($M=436.39$)。

【0542】

対応する収率は 80 % である。

【0543】

段階 J

前記段階において得られた 25.7 g の生成物を 300 ml のアセトンに溶解する。90 g の K_2CO_3 および 17.3 ml の臭化アリルを溶液に添加する。媒体を還流下で一晩加熱し、次いで溶液をヘプタン/酢酸エチル 1/2 混合物中に注ぎ入れ、そして媒体を水で洗浄する。次いで有機相を NaH_2PO_4 溶液で洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥させる。減圧下での溶媒のエバポレーション後、30 g の粗製生成物が得られ、この生成物をヘプタン/酢酸エチル 4/1 混合物によって溶出させてシリカカラム上クロマトグラフィーによって精製する。ヘプタン/酢酸エチル 8/1 混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによる 2 回目の精製後、実験式 $C_{24}H_{23}F_3N_2O_5$ を有する化合物、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-[(フェニルメトキシ)イミノ]-5-(2-プロペニルオキシ)-2-(トリフルオロアセチル)-1-イソキノリンカルボン酸エチル 24.8 g が黄色油状物の形態で得られる ($M=476.47$)。

【0544】

対応する収率は 87 % である。

【0545】

段階 K

前記段階において得られた 25.2 g の生成物を 300 ml のエタノールに溶解する。0 °C で 5 分間、気体状 NH_3 をバブリングし、次いで溶液を室温で 3 時間攪拌する。酢酸エチルを添加することによって溶液を処理し、そして有機相を NaH_2PO_4 水溶液で洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥させる。減圧下での溶媒のエバポレーションおよびトルエンによる除去後、実験式 $C_{22}H_{24}N_2O_4$ を有する化合物、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-[(フェニルメトキシ)イミノ]-5-(2-プロペニルオキシ)-1-イソキノリンカルボン酸エチル 21.2 g が黄色油状物の形態で得られる ($M=300.45$ g)。収率は定量的である。

【0546】

段階 L

前記段階において得られた 22.5 g の生成物を 300 ml の THF に溶解する。1.1 当量の Boc_2O 試薬を添加する。媒体を室温で 2 時間攪拌し、次いで反応媒体をヘプタン/酢酸エチル 1/2 混合物中に注ぎ入れ、そして混合物を 10 % 酒石酸溶液で洗浄する。次に有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして溶媒を減圧下でエバポレーションする。残渣が得られ、これをヘプタン/酢酸エチル 5/1 混合物によって溶出させてシリカカラム上クロマトグラフィーによって精製する。溶媒のエバポレーション後、実験式 $C_{27}H_{32}N_2O_6$ を有する化合物、3, 4-ジヒドロ-4-[(フェニルメトキシ)イミノ]-5-(2-プロペニルオキシ)-1, 2-(1H)-イソキノリンジカルボン酸 2-(1, 1-ジメチルエチル) および 1-エチル 19.3 g が白色結晶の形態で得られる ($M=480.57$)。

【0547】

段階 M

前記段階において得られた 19.3 g の生成物、250 ml のメタノール、40.5 g

10

20

30

40

50

の NaBH_3CN 、59 ml の三フッ化ホウ素エーテラートを使用して、実施例 12 の段階 F の通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ を有する化合物、3, 4-ジヒドロ-4-[(フェニルメトキシ)アミノ]-5-(2-プロペニルオキシ)-1, 2(1H)-イソキノリンジカルボン酸 2-(1, 1-ジメチルエチル) および 1-エチル 21 g が得られる ($M=482.58\text{ g}$)。

【0548】

対応する収率は 79% である。

【0549】

段階 N

前記段階において得られた 15.3 g の生成物、10 ml の酢酸エチル、酢酸エチル中 HCl 溶液 83 ml を使用して、実施例 1 の段階 I および J の通りの手順を実行する。次いで、130 ml の塩化メチレンおよび 35 ml の 2N 水酸化ナトリウム水溶液 [ラクナ]。実験式 $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ を有する化合物、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-[(フェニルメトキシ)アミノ]-5-(2-プロペニルオキシ)-1-イソキノリンカルボン酸エチル 12.1 g が無色油状物の形態で得られる ($M=382.46\text{ g}$)。

【0550】

収率は定量的である。

【0551】

段階 O

前記段階において得られた 12.1 g の生成物、9 ml のトリエチルアミンおよび 2 ml のジホスゲンおよび 31 [ラクナ] のアセトニトリルを使用して、実施例 1 の段階 K の通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ を有する化合物、トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(フェニルメトキシ)-9-(2-プロペニルオキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチル 7 g が得られる ($M=408.48\text{ g}$)。

【0552】

収率は 55% である。

【0553】

段階 P

前記段階において得られた 4.1 g の化合物を、アルゴン雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中で 50 ml のトルエンに溶解する。231 mg の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ および 630 μl の酢酸を添加する。次いで 3.49 ml の Bu_3SnH を 0°C で 10 分間かけて滴下して添加する。反応媒体を室温で 2 時間攪拌する。次に 200 ml の CH_3CN を反応媒体に添加し、そして媒体を 60 ml のペンタンによって 3 回抽出する。次にアセトニトリル溶液をエバポレーションし、そして残渣をヘプタン/酢酸エチル 2/1、次いで 1/1 混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。実験式 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ を有する化合物、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[(フェニルメトキシ)イミノ]-2-(トリフルオロアセチル)-1-イソキノリンカルボン酸エチル 3.45 g が得られる ($M=368.39\text{ g}$)。

【0554】

対応する収率は 94% である。

【0555】

LC/MS (陽性エレクトロスプレー), m/z : $M^+=369$

【0556】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー), m/z : $(M-H)^-=367$

【0557】

プロトン NMR, 300 MHz まで CDCl_3 , 化学シフトおよび多重度:

1.32 (t): $\text{CH}_3-\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}$; 4.27 (qd): $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}$; 3.52 (dd) および 3.67 (d): $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}$; 4.60 (d): $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}$; 4.93 および 4.99 (ab): $\text{O}-\text{CH}_2-\phi$; 5.01 (s): $\phi-\text{O}$

10

20

30

40

50

H; 5. 10 (s): $\text{CH}_2\text{--CO--O--CH}_2\text{--CH}_3$; 6. 68 (d), 6. 93 (d) および 7. 13 (t): 芳香族H, 7. 37 (m) および 7. 46 (m): $\text{CH}_2\text{--}\phi$
【0558】

実施例 28

トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-9-[[(フェニルアミノ) カルボニル] オキシ]-2-(スルホキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチルのナトリウム塩

段階 A

実施例 27 の段階 P において得られた 0. 1 g の生成物を、アルゴン雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中で 2 ml のジクロロメタンに溶解する。0. 019 ml のトリエチルアミンを添加し、次いで PhNCO を 0℃ で滴下して添加する。媒体を 30 分間攪拌し、次いで溶液をジクロロメタン中に注ぎ入れ、そして有機相を NaH_2PO_4 水溶液で洗浄する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。0. 130 g の粗製生成物が得られ、これをエタン/酢酸エチル 1/1 混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。実験式 $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6$ を有する化合物、トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-9-[[(フェニルアミノ) カルボニル] オキシ]-2-(フェニルメトキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチル 0. 119 g が得られる ($M=487. 52\text{ g}$)。 10

【0559】 20

対応する収率は 90% である。

【0560】

段階 B

前記段階において得られた 0. 115 g の生成物、10 ml の THF および 0. 027 g の炭素上 10% パラジウムを使用して、実施例 1 の段階 M の通りの手順を実行する。得られた生成物を、2 ml のピリジン、114 mg のピリジン- SO_3 錯体によって実施例 1 の段階 N の通りに処理する。得られた生成物を、25 g のダウエックス (Dowex) 樹脂の存在下で実施例 12 の段階 R の通りに処理する。これらの 3 工程の最後に、実験式 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$, Na を有する化合物、トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-9-[[(フェニルアミノ) カルボニル] オキシ]-2-(スルホキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチルのナトリウム塩 0. 107 g が薄黄色結晶の形態で得られる ($M=476. 45\text{ g}+22. 99\text{ g}$)。 30

【0561】

対応する収率は 90% である。

【0562】

LC/MS (陽性エレクトロスプレー) m/z : $M+\text{Na}^+=522$

【0563】

プロトン NMR, $\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz, 化学シフトおよび多重度:

1. 28 (t): $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O}$; 4. 24 (q): $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O}$; 3. 52 (d), 3. 60 (dd): $\text{CH}_2\text{--CH}$; 4. 98 (d): $\text{CH}_2\text{--CH}$; 5. 05 (s): $\text{CH--CO}_2\text{Et}$; 7. 04, 7. 33, 7. 50, 7. 42, 7. 22: 芳香族H; 10. 08 (1H) 活性 40

【0564】

実施例 29

トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2, 9-ビス (スルホキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸 5-エチルの二ナトリウム塩

段階 A

実施例 27 の段階 P において得られた 0. 130 g の生成物、13 ml の THF および炭素上 10% パラジウムを使用して、実施例 1 の段階 M の通りの手順を実行する。実験式 50

$C_{13}H_{14}N_2O_5$ を有する化合物、トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2, 9-ジヒドロキシ-3-オキソ-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチルが定量収率で得られる ($M=278.27\text{ g}$)。

【0565】

段階B

前記段階において得られた0.1gの生成物、0.33gのピリジン- SO_3 錯体および2mlのピリジンを使用して、実施例1の段階Nの通りの手順を実行する。次いで生成物が得られ、そして25gのダウエックス (Dowex) 樹脂の存在下で実施例12の段階Rと同一様式で処理する。実験式 $C_{13}H_{12}N_2Na_2O_{11}S_2$ を有する化合物、トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2, 9-ビス (スルホキシ) -1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸5-エチルの二ナトリウム塩0.170gが得られる ($M=482.35\text{ g}$)。

10

【0566】

対応する収率は定量的である。

【0567】

LC/MS (陽性エレクトロスプレー) m/z : $M+Na^+=505$

【0568】

プロトンNMR, $DMSO-d_6$, 300MHz, 化学シフトおよび多重度:

3.44 (d): CH_2-CH ; 3.53 (dd): CH_2-CH ; 1.26 (t): $C_3H_7-CH_2-O-CO$; 4.21 (q): CH_3-CH_2-O-CO ; 4.94 (s): $C_6H_5-CH_2-CH$; 5.20 (d): $CH-CH_2$; 7.06 (d), 7.18 (d), 7.27 (d): 3つの芳香族H

20

【0569】

実施例30

トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2- (スルホキシ) -9- [[(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ] -1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸5-エチルのナトリウム塩

段階A

実施例27の段階Pにおいて得られた1gの生成物を、 -15°C でアルゴン下に置かれた丸底フラスコ中で15mlのジクロロメタンに溶解する。1.17mlのトリエチルアミンを添加し、続いて0.67mlの $(CF_3SO_2)_2O$ を添加する。媒体を -15°C で30分間攪拌し、次いで反応媒体が室温まで戻ったら、 $NaHCO_3$ 溶液によって処理し、そして塩化メチレンによって抽出する。次いで有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。1.5gのガムが得られ、これをヘプタン/酢酸エチル4/1混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。実験式 $C_{21}H_{19}F_3N_2O_7F$ を有する化合物、トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2- (フェニルメトキシ) -9- [[(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ] -1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチル0.8gが白色結晶の形態で得られる ($M=500.4\text{ g}$)。

30

【0570】

対応する収率は60%である。

40

【0571】

段階B

前記段階において得られた0.130mgの生成物、13mlのTHFおよび25mgの炭素上10%パラジウムを使用して、実施例1の段階Mに示された通りの手順を実行する。実験式 $C_{14}H_{13}N_2O_7S$ を有する化合物、トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-ヒドロキシ-3-オキソ-9- [[(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ] -1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチル91mgが得られる ($M=410.33\text{ g}$)。

【0572】

50

対応する収率は90%である。

【0573】

段階C

前記段階において得られた91mgの生成物、2mlのピリジンおよび105mgのピリジン-SO₃錯体を使用して、実施例1の段階Nに示された通りの手順を実行する。次いで、得られた生成物を25gのダウエックス(Dowex)樹脂を使用して実施例12の段階Rに示された通りに処理する。実験式C₁₄H₁₂F₃N₂O₁₀S₂Naを有する化合物、トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(スルホキシ)-9-[[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ]-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸5-エチルのナトリウム塩0.110gが白色結晶の形態で得られる(M=489.38+22.99g)。

10

【0574】

対応する収率は97%である。

【0575】

LC/MS (陽性エレクトロスプレー), m/z: M+Na⁺=535

【0576】

プロトンNMR, DMSO-d₆, 300MHz, 化学シフトおよび多重度:

1. 26 (t): CH₃-CH₂-O-CO; 4. 24 (q): CH₃-CH₂-O-CO; 3. 50 (d) および 3. 67 (dd): CH₂-CH; 5. 02 (d): CH₂-CH; 5. 17 (s): CH-CO₂Et; 7. 45 (d), 7. 50 (d), 7. 59 (t): 3つの芳香族H

20

【0577】

実施例31

トランス-9-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(スルホキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸5-エチルのナトリウム塩

段階A

実施例30の段階Aにおいて得られた0.35gの生成物、15mlのトルエン、0.146gの4-フルオロフェニルボロン酸、70mgのPd(PPh₃)₄、2.8mlの2M Na₂CO₃溶液を使用して、実施例19の段階Mの通りの手順を実行する。実験式C₂₆H₂₃FN₂O₄を有する化合物、トランス-9-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(フェニルメトキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチル0.280gが得られる(M=446.48g)。

30

【0578】

対応する収率は90%である。

【0579】

段階B

前記段階において得られた0.270gの生成物、5mlのTHFおよび炭素上10%パラジウムを使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。得られた生成物を、3mlのピリジンおよび257mgのピリジン-SO₃錯体を使用して実施例1の段階Nに示された通りに処理する。得られた生成物を、25gのダウエックス(Dowex)樹脂を使用して実施例12の段階Rに示された通りに処理する。実験式C₁₉H₁₆FN₂NaO₇Sを有する化合物、トランス-9-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(スルホキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸5-エチルのナトリウム塩0.28gが白色結晶の形態で得られる(M=458.40g)。

40

【0580】

対応する収率は定量的である。

【0581】

50

プロトンNMR, DMSO- d_6 , 300MHz, 化学シフトおよび多重度:

1. 28 (t): $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O}$; 4. 23 (q): $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O}$; 3. 46 (dd) および 3. 53 (d): $\text{CH}_2\text{--CH}$; 4. 59 (d): $\text{CH}_2\text{--CH}$; 5. 05 (s): CH--CO_2 ; 7. 14 (m) および 7. 52 (m): フッ素化された核の4つの芳香族H; 7. 19 (d), 7. 34 (d) および 7. 43 (t): 3つの芳香族H

【0582】

実施例32

1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-8-ヒドロキシ-2-(フェニルメトキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチル

段階A

10

工程1

51. 72 gのグリオキサール酸エチルのトルエン中50%溶液を加熱状態で、還流下で加熱されたメタノール94ml中48g (0. 253モル) のD, L-ノルフェニルエリン塩酸塩の溶液中に導入する。

【0583】

30分間の還流後、予期された生成物の塩酸塩が沈殿する。予期された塩酸塩の結晶化を引き起こすために、氷浴による冷却の前に懸濁液を再び還流下に30分間置く。

【0584】

50mlのエーテルの添加後、濾過された沈殿物をエーテルで洗浄し、46gの1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4, 6-ジヒドロ-1-イソキノリンカルボン酸エチルが得られる。

20

【0585】

工程2

THF 500ml中の前記段階において得られた44g (0. 160モル) の化合物の0℃まで冷却された懸濁液に、25mlのTEAを添加する。次いで、懸濁液の外観が変化した後、38. 7g (0. 177モル) の(BOC) $_2$ Oを添加する。次に、反応媒体を10%硫酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ入れる前に、媒体を20℃で2時間攪拌する。

【0586】

THFおよび酢酸エチルによる抽出後、有機相を再び、最初に硫酸水素ナトリウム溶液で、次いで二番目に1モルのリン酸二水素ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで濾過し、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去し、実験式 $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ を有する化合物、3, 4-ジヒドロ-4, 6-ジヒドロキシ-1, 2(1H)-イソキノリンジカルボン酸2-(1, 1-ジメチルエチル) および1-エチル60. 2gが得られる(M=337. 38g)。

30

【0587】

段階B

段階A2において得られた60g (1. 177モル) の化合物を600mlのアセトン中に導入する。次いで49. 4gの炭酸カリウムを添加し、続いて29mlの臭化アリルを添加する。媒体を還流下で2時間30分間加熱し、次いで塩を濾過し、そしてアセトンをエバポレーション除去する。

40

【0588】

残渣をヘプタン/Acet混合物に溶解する。次に有機相を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。

【0589】

実験式 $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ を有する3, 4-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(2-プロペニルオキシ)-1, 2(1H)-イソキノリンジカルボン酸2-(1, 1-ジメチルエチル) および1-エチル66gが得られる(M=377. 44g)。

【0590】

対応する収率は98%である。

50

【0591】

段階C

57. 5 gのクロロクロム酸ピリジニウムおよび120 gのモレキュラシーブを1リットルのジクロロメタン中に導入する。次いで、段階Bにおいて得られた65.5 g (0.178 mol)の化合物の溶液を0℃で300 mlのジクロロメタン中に導入する。温度を室温まで戻し、溶液を1時間30分間攪拌し、次いで媒体をジクロロメタンで溶出させて1 kgのフロリジル (Florisil) 上で濾過する。

【0592】

減圧下での溶媒のエバポレーション後、実験式 $C_{20}H_{25}NO_6$ を有する3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-6-(2-プロペニルオキシ)-1, 2(1H)-イソキノリンジカルボン酸2-(1, 1-ジメチルエチル) および1-エチル49.92 gが得られる (M=375.40 g)。

10

【0593】

対応する収率は78%である。

【0594】

段階D

段階Cにおいて得られた49.9 gの化合物を500 mlのピリジン中に導入し、次いで23.3 gの $PhCH_2ONH_2$, HCl を添加し、そして反応媒体を1時間攪拌する。

【0595】

溶媒を減圧下でエバポレーション除去し、次いで残渣をヘプタン/AcOEt 1/2溶媒の混合物に溶解する。

20

【0596】

有機相を10%硫酸水素ナトリウム溶液で3回洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥させる。

【0597】

実験式 $C_{27}H_{32}N_2O_6$ を有する3, 4-ジヒドロ-4-[(フェニルメトキシ)イミノ]-6-(2-プロペニルオキシ)-1, 2(1H)-イソキノリンジカルボン酸2-(1, 1-ジメチルエチル) および1-エチル57 gが油状物の形態で得られる (M=480.57 g)。

【0598】

対応する収率は89%である。

30

【0599】

段階E

段階Dにおいて得られた56 gの生成物、44 gのシアノボロ水素化ナトリウムおよび500 mlの水酢酸を使用して、実施例31の段階Hの通りの手順を実行する。段階Dにおいて得られた56 gの生成物および500 mlの水酢酸を、窒素雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中に導入する。媒体を10℃まで冷却し、そして約44 gのシアノボロ水素化ナトリウムを添加する。温度を室温まで戻し、そして反応を5時間促進させる。媒体を400 mlのAcOEtに溶解し、600 mlの1N水酸化ナトリウム中に注ぎ入れ、媒体をデカンテーションによって分離し、AcOEtによって数回抽出し、1N水酸化ナトリウムで再び洗浄し、次いで水で、次いで塩化ナトリウム溶液で洗浄する。水相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。残渣を、ジクロロメタン/AcOEt 97/3混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。

40

【0600】

実験式 $C_{27}H_{34}N_2O_6$ を有する(1S)-3, 4-ジヒドロ-4-[(フェニルメトキシ)アミノ]-6-(2-プロペニルオキシ)-1, 2(1H)-イソキノリンジカルボン酸2-(1, 1-ジメチルエチル) および1-エチル22 gが得られる (M=482.58 g)。

【0601】

50

対応する収率は40%である。

【0602】

段階F

段階Eにおいて得られた22gの生成物、22mlの酢酸エチル、AcOEt中4.6M塩酸溶液95mlを使用して、実施例1の段階IおよびJの通りの手順を実行する。

【0603】

実験式 $C_{22}H_{26}N_2O_4$ を有する(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-[(フェニルメトキシ)アミノ]-6-(2-プロペニルオキシ)-1-イソキノリンカルボン酸エチル16.5gが得られる(M=382.46g)。

【0604】

対応する収率は定量的である。

【0605】

段階G

段階Fにおいて得られた16.4gの生成物、3.5リットルの酢酸エチル、14.2mlのTEAおよび4.2gのジホスゲンを使用して、実施例1の段階Kの通りの手順を実行する。

【0606】

実験式 $C_{23}H_{24}N_2O_5$ を有するトランス-1,2,3,5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(フェニルメトキシ)-8-(2-プロペニルオキシ)-1,4-メタノ-4H-2,4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチル3.5gが得られる(M=408g)。

【0607】

対応する収率は20%である。

【0608】

段階H

前記段階Gにおいて得られた3.5gの生成物を35mlのトルエンに溶解する。その中に0.191gのPd(PPh₃)₄をアルゴン下0℃で導入し、続いて0.52gの酢酸を導入し、そして最終的に2.89gのBu₃SnHを滴下して導入する。

【0609】

媒体を0℃で45分間攪拌し、次いで溶媒を減圧下でエバポレーション除去し、そして残渣をヘプタン/AcOEt1/1混合物によってシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。

【0610】

実験式 $C_{20}H_{20}N_2O_5$ を有する1,2,3,5-テトラヒドロ-3-オキソ-8-ヒドロキシ-2-(フェニルメトキシ)-1,4-メタノ-4H-2,4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチル2.92gが白色結晶の形態で得られる(M=368g)。対応する収率は96%である。

【0611】

実施例33

トランス-1,2,3,5-テトラヒドロ-N-メトキシ-8-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]-3-オキソ-2-(スルホキシ)-1,4-メタノ-4H-2,4-ベンゾジアゼピン-5-カルボキシアミドのナトリウム塩

段階A

実施例32の段階Hにおいて得られた3.68gの生成物を40mlのジクロロメタンに溶解する。1.24mlのMEMClおよび2mlのDIEAを、0℃まで冷却された反応媒体に添加する。媒体を0℃で30分間攪拌し、次いで1.24mlのMEMClおよび2mlのDIEAを再び添加する。次に反応物を、NaH₂PO₄を含有する水中に注ぎ入れる。有機相を抽出し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。得られた残渣を、5%アセトンを含むジクロロメタン混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。実験式 $C_{24}H$

10

20

30

40

50

${}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$ を有する化合物、トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-8-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]-3-オキソ-2-(フェニルメトキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチル 2.8 g が得られる ($M=456.50\text{ g}$)。

【0612】

対応する収率は63%である。

【0613】

段階 B

前記段階において得られた2.8 gの生成物、40 mlのジオキサンおよび3 mlの水、6.13 mlの1 N水酸化ナトリウム水溶液を使用して、実施例7の段階Aの通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7$ を有する化合物、トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-8-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]-3-オキソ-2-(フェニルメトキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸 2.18 g が得られる ($M=428.35\text{ g}$)。

【0614】

対応する収率は86%である。

【0615】

段階 C

前記段階において得られた0.31 gの生成物、5 mlのDMF、0.46 gのBOP、0.15 gのHOBT、0.13 gの NH_2OMe 、HCl、0.5 mlのDIEAを使用して、実施例7の段階Bに示された通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$ を有する化合物、トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-N-メトキシ-8-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]-3-オキソ-2-(フェニルメトキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボキシアミド 0.215 g が得られる ($M=457.49\text{ g}$)。

【0616】

対応する収率は64%である。

【0617】

段階 D

前記段階において得られた0.2 gの生成物、3 mlのエタノールおよび25 mgの炭素上10%パラジウムを使用して、実施例1の段階Mに示された通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7$ を有する化合物、トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-8-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]-3-オキソ-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボキシアミドが定量収率で得られる ($M=367.36\text{ g}$)。

【0618】

段階 E

前記段階において得られた0.16 gの生成物、2 mlのピリジン、240 mgのピリジン- SO_3 錯体を使用して、実施例1の段階Nに示された通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$ 、Naを有する化合物、トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-N-メトキシ-8-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]-3-オキソ-2-(スルホキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボキシアミドのナトリウム塩 0.138 g が得られる ($M=446.42+22.99\text{ g}$)。

【0619】

対応する収率は68%である。

【0620】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー), $m/z: M^- = 446.1$

【0621】

プロトンNMR, $\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz, 化学シフトおよび多重度:

3.23 (s): $\text{CH}_3\text{-O-}(\text{CH}_2)_2\text{-O-CH}_2\text{-O}$; 3.46 (m), 3.72

10

20

30

40

50

(m) : $\text{CH}_3\text{--O--}(\text{CH}_2)_2\text{--O--CH}_2\text{--O}$; 5. 24 (ブロード s) : $\text{CH}_3\text{--O--}(\text{CH}_2)_2\text{--O--CH}_2\text{--O}$; 3. 41 (m) , 3. 88 (ブロード d) : $\text{N--CH}_2\text{--CH}$; 4. 61 (マスクド) : $\text{N--CH}_2\text{--CH}$; 4. 61 (s) : $\text{CH--CO--N--O--CH}_3$; 3. 65 (ブロード s) : $\text{CH--CO--N--O--CH}_3$; 6. 78 (d) , 7. 03 (dd) , 7. 09 (dd) : 3つの芳香族Hおよび11. 78 (s) : O=C--NH--O

【0622】

実施例34

トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-8-ヒドロキシ-N-メトキシ-3-オキソ-2-(スルホキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボキシアミドのナトリウム塩

10

段階A

実施例33の段階Eにおいて得られた0. 06gの生成物を、1mlのトリフルオロ酢酸、1mlのジクロロメタンおよび0. 4mlのアニソールを含有する溶液に溶解する。媒体を30分間攪拌し、次いで反応媒体を減圧下でエバポレーションして乾固させる。トルエンを添加し、次いで媒体を再び減圧下で乾燥させる。残渣をエーテルに溶解し、そして化合物、トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-8-ヒドロキシ-N-メトキシ-3-オキソ-2-(スルホキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボキシアミドのナトリウム塩30mgが黄色結晶の形態で得られる。

【0623】

20

対応する収率は44%である。

【0624】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー) , m/z : $M^- = 358$ g

【0625】

実施例35

トランス-8-(2-アミノエトキシ)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(スルホキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチルのナトリウム塩

段階A

実施例32の段階Hにおいて得られた0. 5gの生成物を5mlのジクロロメタンに溶解する。次いで0. 239gの $\text{Boc--NH--CH}_2\text{OH}$ および0. 39gの $\text{P}\phi_3$ を添加する。反応媒体を0℃まで冷却し、そして258μlのDEADを滴下して添加する。室温で1時間攪拌後、媒体を水中に注ぎ入れ、有機相を抽出し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥させる。溶媒を減圧下でエバポレーションし、そして残渣を、5%アセトンを含有するジクロロメタンによって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。実験式 $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7$ を有する化合物、トランス-8-[2-[[(1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] エトキシ]-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(フェニルメトキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチル320mgが得られる ($M = 511. 58$ g)。

30

【0626】

40

対応する収率は47%である。

【0627】

段階B

前記段階において得られた60mgの生成物、0. 5mlのエタノールおよび7mgの炭素上10%パラジウムを使用して、実施例1の段階Mに示された通りの手順を実行する。得られた生成物を、0. 8mlのピリジンおよび56mgのピリジン- SO_3 錯体を使用して、実施例1の段階Mに示された通りに処理し、次いで50gのダウエックス (Dowex) 樹脂を使用して、実施例12の段階Rに示された通りに処理する。実験式 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$, Naを有する化合物、トランス-8-[2-[[(1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] エトキシ]-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-

50

2-(スルホキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチルのナトリウム塩 51 mg が得られる ($M = 500.51 + 22.99 \text{ g}$)。

【0628】

対応する収率は 84% である。

【0629】

段階 C

前記段階において得られた 0.048 g の生成物および 0.5 ml のトリフルオロ酢酸を使用して、実施例 1 の段階 A に示された通りの手順を実行する。実験式 $C_{15}H_{18}N_3O_8S$, Na を有する化合物、トランス-8-(2-アミノエトキシ)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(スルホキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチルのナトリウム塩 30 mg が白色結晶の形態で得られる ($M = 400.39 + 22.99 \text{ g}$)。

10

【0630】

対応する収率は 79% である。

【0631】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー), m/z : $(M-H)^- = 400$

【0632】

プロトン NMR, $DMSO-d_6$, 300 MHz, 化学シフトおよび多重度:

1.25 (t): $CH_3-CH_2-O-CO-CH$; 4.21 (q): $CH_3-CH_2-O-CO-CH$; 4.95 (s): $CH_3-CH_2-O-CO-CH$; 2.23 (t1): $N-CH_2-CH_2-O$; 4.16 (m): $N-CH_2-CH_2-O$; 3.52 (s): $N-CH_2-CH_2-O$; 4.67 (s): $N-CH_2-CH_2-O$; 6.81 (d), 7.01 (dd), 7.29 (d) 3つの芳香族 H; 7.95 (ブロード s) 2つの活性 H

20

【0633】

実施例 36

トランス-8-(2-アミノエトキシ)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(スルホキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボキシアミドのナトリウム塩

段階 A

実施例 35 の段階 A において得られた 0.327 g の生成物、3 ml のジオキサン、3 ml の水および 0.639 ml の 1N 水酸化ナトリウム水溶液を使用して、実施例 7 の段階 A に示された通りの手順を実行する。実験式 $C_{25}H_{29}N_3O_7$ を有する化合物、トランス-8-[2-[[(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]エトキシ]-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(フェニルメトキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸 0.285 g が得られる ($M = 483.53 \text{ g}$)。

30

【0634】

対応する収率は 95% である。

【0635】

段階 B

前記段階において得られた 0.28 g の生成物、4 ml の DMF、0.368 g の BOP、0.117 g の HOBt、0.062 g の NH_4Cl および 0.4 ml の DIEA を使用して、実施例 7 の段階 B に示された通りの手順を実行する。実験式 $C_{25}H_{30}N_4O_6$ を有する化合物、トランス-[2-[5-(アミノカルボニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(フェニルメトキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチル 0.182 mg が得られる ($M = 482.54 \text{ g}$)。

40

【0636】

対応する収率は 65% である。

【0637】

50

段階 D

前記段階において得られた 0.175 g の生成物、2 ml のエタノール、2 ml の酢酸および 40 mg の炭素上 10% パラジウムを使用して、実施例 1 の段階 M に示された通りの手順を実行する。得られた生成物を、3 ml のピリジンおよび 250 mg のピリジン-SO₃ 錯体を使用して実施例 1 の段階 N に示された通りに処理する。得られた生成物を、水素化ナトリウムによって事前に調製された 40 g のダウエックス (Dowex) 樹脂を使用して実施例 12 の段階 R に示された通りに処理する。実験式 C₁₈H₂₃N₄O₉S, Na を有する化合物、トランス- [2- [[5- (アミノカルボニル) -1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2- (スルホキシ) -1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-8-イル] オキシ] エチル] カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルのナトリウム塩 0.130 g が得られる (M=471.47+22.99 g)。

10

【0638】

対応する収率は 73% である。

【0639】

段階 E

1 ml のトリフルオロ酢酸の存在下で、前記段階において得られた 130 mg の生成物を使用して、実施例 13 の段階 A に示された通りの手順を実行する。実験式 C₁₃H₁₅N₄O₇S, Na を有する化合物、トランス-8- (2-アミノエトキシ) -1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2- (スルホキシ) -1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボキシアミドのナトリウム塩 80 mg がベージュ色結晶の形態で得られる (M=371.35+22.99 g)。

20

【0640】

対応する収率は 77% である。

【0641】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー), m/z : M⁻ = 371

【0642】

実施例 37

トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-8- [[(フェニルアミノ) カルボニル] オキシ] -2- (スルホキシ) -1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチルのナトリウム塩

30

段階 A

実施例 32 の段階 H において得られた 0.2 g の生成物、2 ml のジクロロメタン、0.04 ml のトリエチルアミンおよび 0.06 ml のフェニルイソシアネートを使用して、実施例 28 の段階 A に示された通りの手順を実行する。実験式 C₂₇H₂₅N₃O₆ を有する化合物、トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-8- [[(フェニルアミノ) カルボニル] オキシ] -2- (フェニルメトキシ) -1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチル 0.170 g が得られる (M=487.52 g)。

【0643】

対応する収率は 65% である。

40

【0644】

段階 B

前記段階において得られた 0.170 g の生成物、4 ml のエタノール、2 ml の THF および 35 mg の炭素上 10% パラジウムを使用して、実施例 1 の段階 M に示された通りの手順を実行する。実験式 C₂₀H₁₉N₃O₆ を有する化合物、トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-ヒドロキシ-3-オキソ-8- [[(フェニルアミノ) -カルボニル] オキシ] -1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチル 0.153 g が得られる (M=397.39 g)。

【0645】

対応する収率は定量的である。

50

【0646】

段階C

前記段階において得られた0.153mgの生成物、2mlのピリジンおよび0.177gのピリジン-SO₃錯体を使用して、実施例1の段階Nの手順を実行する。次いで、得られた生成物を、50gのダウエックス(Dowex)樹脂を使用して実施例12の段階Rに示された通りに処理する。実験式C₂₀H₁₈N₃O₉Sn_aを有する化合物、トランス-1,2,3,5-テトラヒドロ-3-オキソ-8-[[(フェニルアミノ)カルボニル]オキシ]-2-(スルホキシ)-1,4-メタノ-4H-2,4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチルのナトリウム塩が得られる(M=476.45+22.99)。

【0647】

10

LC/MS (陰性エレクトロスプレー), m/z: M⁻ (476.1g)

【0648】

プロトンNMR, DMSO-d₆, 300MHz, 化学シフトおよび多重度:

1.27 (t) および 4.24 (q): CO₂-Et; 3.55: N-CH₂-CH; 4.72 (ブロード s): N-CH₂-CH; 5.04 (ブロード s): N-CH-CO; 6.99 (d), 7.26 (dd), 7.39 (d): 3つの芳香族H, 7.51, 7.32 および 7.05: 5つの芳香族H; 10.29: NH

【0649】

実施例38

トランス-8-[[(エチルアミノ)カルボニル]オキシ]-1,2,3,5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(スルホキシ)-1,4-メタノ-4H-2,4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチルのナトリウム塩

20

段階A

実施例32の段階Hにおいて得られた0.2gの生成物、3mlのジクロロメタン、0.037mlのTEAおよび0.041mlのイソシアン酸エチルを使用して、実施例28の段階Aに示された通りの手順を実行する。実験式C₂₃H₂₅N₃O₆を有する化合物、トランス-8-[[(エチルアミノ)カルボニル]オキシ]-1,2,3,5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(フェニルメトキシ)-1,4-メタノ-4H-2,4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチル0.170gが得られる(M=439g)。

【0650】

30

対応する収率は73%である。

【0651】

段階B

前記段階において得られた0.170gの化合物、3mlのエタノールおよび35mgの炭素上10%パラジウムを使用して、実施例1の段階Mに示された通りの手順を実行する。実験式C₁₆H₁₉N₃O₆を有する化合物、トランス-8-[[(エチルアミノ)カルボニル]オキシ]-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-ヒドロキシ-3-オキソ-1,4-メタノ-4H-2,4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチル0.14mgが得られる(M=349.35g)。

【0652】

40

段階C

前記段階において得られた0.140mgの生成物、2mlのピリジンおよび0.180gのピリジン-SO₃錯体を使用して、実施例1の段階Nに示された通りの手順を実行する。次いで、得られた生成物を、25gのダウエックス(Dowex)樹脂を使用して実施例12の段階Eに示された通りに処理する。実験式C₁₆H₁₈N₃O₉S, Naを有する化合物、トランス-8-[[(エチルアミノ)カルボニル]オキシ]-1,2,3,5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(スルホキシ)-1,4-メタノ-4H-2,4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチルのナトリウム塩が得られる(M=428g)。

【0653】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー), m/z: M⁻=428.1g

50

【0654】

プロトンNMR, DMSO-d₆, 300MHz, 化学シフトおよび多重度:

1. 08 (t) : CH₃-CH₂-NH; 3. 09 (m) : CH₃-CH₂-NH; 7. 82 (t) : CH₃-CH₂-NH; 1. 26 (t) : CH₃-CH₂-O-CO; 4. 22 (q) : CH₃-CH₂-O-CO; 3. 52 (ブロード s) : N-CH₂-CH; 4. 67 (ブロード s) : N-CH₂-CH; 5. 00 (s) : N-CH-C=O; 6. 86 (ブロード s), 7. 13 (ブロード d), 7. 33 (d) : 3つの芳香族H

【0655】

実施例39

トランス-8-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(スルホキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチルのナトリウム塩

10

段階A

実施例32の段階Hにおいて得られた1gの化合物、1. 17mlのトリエチルアミンおよび0. 67mlのトリフリック(triflic)無水物を使用して、実施例30の段階Aに示された通りの手順を実行する。実験式C₂₁H₁₉F₃N₂O₇を有するトランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(フェニルメトキシ)-8-[[トリフルオロメチル]スルホニル]オキシ]-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチル0. 9gが得られる(M=500. 45g)。

【0656】

20

段階B

前記段階において得られた0. 3gの生成物、12mlのトルエン、60mgのPd(PPh₃)₄、0. 125gの4-フルオロニルボロン酸、2. 4mlの2N Na₂CO₃溶液を使用して、実施例19の段階Mに示された通りの手順を実行する。実験式C₂₆H₂₃F₃N₂O₄を有する化合物、トランス-8-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(フェニルメトキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチル0. 25gが得られる(M=446. 48g)。

【0657】

対応する収率は70%である。

30

【0658】

段階C

前記段階において得られた0. 25gの生成物、6mlのエタノール、40mgの炭素上10%パラジウムを使用して、実施例1の段階Mに示された通りの手順を実行する。実験式C₁₉H₁₇F₃N₂O₄を有する化合物、トランス-8-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-ヒドロキシ-3-オキソ-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチル0. 20gが得られる(M=356. 36g)。

【0659】

対応する収率は定量的である。

40

【0660】

段階D

前記段階において得られた0. 20gの生成物、2mlのピリジンおよび0. 20gのピリジン-SO₃錯体を使用して、実施例1の段階Nに示された通りの手順を実行する。得られた生成物を、25gのダウエックス(Dowex)樹脂を使用して実施例12の段階Eに示された通りに処理する。実験式C₁₉H₁₆F₃N₂O₅S, Naを有する化合物、トランス-8-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(スルホキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチルのナトリウム塩0. 150gが黄色結晶の形態で得られる(M=458. 40g)。

50

【0661】

LC/MS（陰性エレクトロスプレー）， m/z ： $M^- = 435.1$

【0662】

プロトンNMR，DMSO- d_6 ，300MHz，化学シフトおよび多重度：

1. 27 (t)： CH_3-CH_2-O-CO ；4. 23 (q)： CH_3-CH_2-O-CO ；3. 58 (ブロード s)： $N-CH_2-CH$ ；4. 79 (ブロード s)： $N-CH_2-CH$ ；5. 06 (s)： $CH-CO_2-Et$ ；7. 30 (t) および 7. 68 (m)：フッ素化芳香族の核のH；7. 38 (d)，7. 43 (d)，7. 66 (マスクド)：3つの芳香族H

【0663】

10

実施例40

トランス-1，2，3，5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(スルホキシ)-8-[[(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ]-1，4-メタノ-4H-2，4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチルのナトリウム塩

段階A

実施例39の段階Aにおいて得られた0.12gの生成物、4mlのエタノールおよび30mgの炭素上10%パラジウムを使用して、実施例1の段階Mに示された通りの手順を実行する。実験式 $C_{14}H_{13}F_3N_2O_7S$ を有する化合物、トランス-1，2，3，5-テトラヒドロ-2-ヒドロキシ-3-オキソ-8-[[(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ]-1，4-メタノ-4H-2，4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチル0.105gが得られる($M=410.33g$)。

20

【0664】

対応する収率は定量的である。

【0665】

段階B

前記段階において得られた0.108gの生成物、2mlのピリジンおよび120mgのピリジン- SO_3 錯体を使用して、実施例1の段階Nに示された通りの手順を実行する。得られた生成物を、25gのダウエックス(Dowex)樹脂を使用して実施例12の段階Rに示された通りに処理する。実験式 $C_{14}H_{12}F_3N_2O_{10}S_2$ (依頼人によって確認された)を有する化合物、トランス-1，2，3，5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(スルホキシ)-8-[[(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ]-1，4-メタノ-4H-2，4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチルのナトリウム塩が得られる($M=489g$)。

30

【0666】

LC/MS（陰性エレクトロスプレー）， m/z ： $M^- = 489$

【0667】

プロトンNMR，DMSO- d_6 ，300MHz，化学シフトおよび多重度：

1. 26 (t)： CH_3-CH_2-O-CO ；4. 22 (q)： CH_3-CH_2-O-CO ；3. 51 (m)： $N-CH_2-CH$ ；4. 78： $N-CH_2-CH$ ；5. 15 (ブロード s)： $N-CH-CO$ ；7. 23 (ブロード s) および 7. 56 (ブロード s)：3つの芳香族H

40

【0668】

実施例41

トランス-1，2，3，5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(スルホキシ)-8-[2-(スルホキシ)エトキシ]-1，4-メタノ-4H-2，4-ベンゾジアゼピン-5-カルボキシアミドの二ナトリウム塩

段階A

実施例32の段階Gにおいて得られた3gの生成物、60mlのTHF、60mlの第三級ブタノール、30mlの水、0.054gのオスミウム酸および0.99gのN-メチルモルホリンN-オキシドを使用して、実施例12の段階Iに示された通りの手順を実

50

行する。3. 3 gの粗製生成物が得られ、これをそのまま次の工程で使用する。

【0669】

段階B

0℃でパラートルエンスルホン酸の存在下で、上記得られた3. 3 gの粗製生成物を60 mlのジメトキシプロパンおよび14 mlのアセトンに溶解する。30分間攪拌後、溶液をエバポレーションして乾固させ、そして残渣をヘプタン／酢酸エチル1／1混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。実験式 $C_{26}H_{30}N_2O_7$ を有する化合物、トランス-8-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(フェニルメトキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸エチル3. 075 gが得られる(M=482. 54 g)。

10

【0670】

対応する収率は90%である。

【0671】

段階C

前記段階において得られた3 gの生成物、0. 261 gのLiOH・H₂O、15 mlのTHFおよび15 mlの水を使用して、実施例7の段階Aに示された通りの手順を実行する。実験式 $C_{24}H_{26}N_2O_7$ を有する化合物、トランス-8-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(フェニルメトキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボン酸2 gが得られる(M=454. 48 g)。

20

【0672】

対応する収率は72%である。

【0673】

段階D

前記段階において得られた2 gの生成物、32 mlのDMF、2. 79 gのBOP、10. 89 gのHOBt、0. 47 gのNH₄Cl、3. 06 mlのジイソプロピルエチルアミンを使用して、実施例7の段階Bに示された通りの手順を実行する。実験式 $C_{24}H_{27}N_3O_6$ を有する化合物、トランス-8-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(フェニルメトキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボキシアミド1. 6 gが白色結晶の形態で得られる(M=453. 50 g)。

30

【0674】

対応する収率は80%である。

【0675】

段階E

前記段階において得られた1 gの生成物を10 mlのトリフルオロ酢酸／水9／1混合物に溶解する。媒体を10分間攪拌し、次いでトルエンによって除去しながら反応媒体をエバポレーションして乾固させる。残渣を50 mlの塩化メチレンに可溶化し、これに40 mlの飽和NaHCO₃水溶液を添加する。100 mlのTHFおよび40 mlの飽和NaCl水溶液を添加する。デカンテーション後、有機相を飽和NaCl溶液で洗浄し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥させる。減圧下での溶媒のエバポレーション後、結晶が得られ、これをエーテルに溶解する。濾過後、実験式 $C_{21}H_{23}N_3O_6$ を有する化合物、トランス-8-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(フェニルメトキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボキシアミド0. 82 gが得られる(M=413. 43 g)。

40

【0676】

対応する収率は90%である。

【0677】

段階F

50

前記段階において得られた 0.6 g の生成物を、13 ml の THF、4 ml の水および 4 ml のメタノールを含有する混合物に溶解する。0℃に冷却された溶液に 0.62 g の NaIO_4 を添加する。媒体を 0℃で攪拌し、生成物が結晶化する。懸濁液を酢酸エチル中に注ぎ入れ、水で洗浄し、そして有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させる。減圧下でエバポレーション後、実験式 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$ を有する化合物、トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-8-(2-オキソエトキシ)-2-(フェニルメトキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボキシアミド 53 g が得られる。

【0678】

対応する収率は 90% である。

10

【0679】

段階 G

前記段階において得られた 0.52 g の生成物をエタノールに溶解する。溶液を 0℃まで冷却し、そして 4 当量の NaBH_4 を添加する。媒体を 2 時間攪拌し、次いでヘプタン／酢酸エチル 1／4 混合物を反応媒体に添加する。有機相を水で洗浄し、次いで NaH_2PO_4 水溶液で洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥させる。溶媒のエバポレーション後、0.43 g の粗製生成物が得られ、これを 10% メタノールを含有する塩化メチレン混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。フラクションのエバポレーション後、実験式 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$ を有する化合物、トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-8-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-オキソ-2-(フェニルメトキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボキシアミドの白色結晶 0.187 g が得られる ($M = 383.41$ g)。

20

【0680】

対応する収率は 38% である。

【0681】

段階 H

前記段階において得られた 0.18 g の生成物、2 ml のエタノール、2 ml の THF および 0.043 g の炭素上 10% パラジウムを使用して、実施例 1 の段階 M に示された通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$ を有する化合物、トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-ヒドロキシ-8-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-オキソ-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボキシアミド 0.12 g が得られる。

30

【0682】

対応する収率は 90% である。

【0683】

段階 I

前記段階において得られた 0.12 g の生成物、3 ml のピリジンおよび 159 mg のピリジン- SO_3 錯体を使用して、実施例 1 の段階 N に示された通りの手順を実行する。得られた生成物を、25 g のダウエックス (Dowex) 樹脂を使用して実施例 12 の段階 R に示された通りに処理する。実験式 $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}_2$, 2 Na を有する化合物、トランス-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(スルホキシ)-8-[2-(スルホキシ)エトキシ]-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボキシアミドの二ナトリウム塩 0.15 g が得られる ($M = 451.39 + 2 \times 22.99$ g)。

40

【0684】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー), m/z : $(M^{2-} + H)^- = 451.9$

【0685】

$(M^{2-} + H)^- = 451.9$

【0686】

プロトン NMR, $\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz, 化学シフトおよび多重度:

50

3. 41 (dd) および 3. 77 (d) : $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}$; 4. 60 (d) : $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}$; 4. 02 (m) および 4. 10 (m) : $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$; 4. 72 (s) : $\text{CH}-\text{CO}-\text{NH}_2$; 7. 40 (ブロード s) および 7. 86 (ブロード s) : $\text{CH}-\text{CO}-\text{NH}_2$; 6. 66 (d), 6. 93 (dd), 7. 16 (d) : 3つの芳香族 H

【0687】

実施例 4 2

トランス-8-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ]-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(スルホキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボキシアミドのナトリウム塩

10

段階 A

実施例 4 1 の段階 D において得られた 0. 6 g の生成物、60 mg の炭素上 10% パラジウムおよび 20 ml のエタノールおよび 3 ml の THF を使用して、実施例 1 の段階 M の通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$ を有する化合物、トランス-8-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ]-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-ヒドロキシ-3-オキソ-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボキシアミド 0. 46 g が得られる ($M=363. 37$ g)。

【0688】

対応する収率は 86% である。

【0689】

20

段階 B

前記段階において得られた 0. 46 g の生成物、3 ml のピリジンおよび 159 mg のピリジン- SO_3 錯体を使用して、実施例 1 の段階 N の通りの手順を実行する。化合物が得られ、これを 25 g のダウエックス (Dowex) 樹脂を使用して実施例 1 2 の段階 R に示された通りに処理する。実験式 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_9\text{S} \cdot \text{Na}$ を有する化合物、トランス-8-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ]-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(スルホキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボキシアミドのナトリウム塩 0. 136 g が得られる ($M=442. 43+22. 99$ g)。

【0690】

30

対応する収率は 93% である。

【0691】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー), $m/z : M^- = 442$

【0692】

プロトン NMR, 300 MHz まで $\text{DMSO}-d_6$, 化学シフトおよび多重度:

1. 30 (s), 1. 36 (s) : $(\text{CH}_3)_2-\text{C}-\text{C}$; 3. 42 (ブロード d), 3. 74 (m) : $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}$; 4. 60 (ブロード d) : $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}$; 3. 76 (m), 4. 09 (dd), 3. 95 (m), 4. 01 (m) : $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}$; 4. 40 (m) : $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}$; 4. 73 (ブロード s) : $\text{CH}-\text{CO}-\text{NH}_2$; 7. 41 (ブロード s), 7. 87 (ブロード s) : $\text{CH}-\text{CO}-\text{NH}_2$; 6. 68 (d), 6. 94 (dd), 7. 16 (d) : 3つの芳香族 H

40

【0693】

実施例 4 3

トランス-8-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(スルホキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボキシアミドのナトリウム塩

実施例 4 2 の段階 B において得られた 0. 136 g の生成物を 0°C で 1. 3 ml のトリフルオロ酢酸/水 9/1 混合物に溶解する。媒体を 15 分間攪拌し、次いで反応媒体をエバポレーションして乾固させる。残渣をエーテルに溶解し、次いで濾過する。実験式 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_9\text{S} \cdot \text{Na}$ を有する化合物、トランス-8-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ

50

)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3-オキソ-2-(スルホキシ)-1, 4-メタノ-4H-2, 4-ベンゾジアゼピン-5-カルボキシアミドのナトリウム塩0.106 gが得られる(M=401.37 g+23 g)。

【0694】

対応する収率は85%である。

【0695】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー), m/z : M⁻ = 402

【0696】

プロトンNMR, DMSO-d₆, 300 MHz, (化学シフトおよび多重度):

3.43 (m) : CH₂-OH; 4.67 : CH₂-OH; 3.99 (m) : O-CH₂-CH-OH; 3.82 (m) : O-CH₂-CH-OH; 4.97 (ブロード d) : O-CH₂-CH-OH; 3.46 および 3.72 : N-CH₂-CH-N; 4.60 (d) : N-CH₂-CH-N; 4.73 (s) : φ-CH-N-CO; 6.67 (d), 6.91 (dd), 7.16 (d) : 3つの芳香族H; 7.41 (ブロード s) および 7.87 (ブロード s) : CO-NH₂

【0697】

実施例44

トランス-3-(4-フルオロフェニル)-4, 6, 7, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-7-(スルホキシ)-5, 8-メタノ-5H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-4-カルボン酸エチルのナトリウム塩

段階A

100 mgの化合物、3, 4-ジブロモチオフェンを、アルゴン雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中で300 mlのエーテル中に導入する。媒体を攪拌し、そして反応媒体を-70℃まで冷却し、次いでその中に、カニューレのような管によってエーテル中1.6 Mブチルリチウム溶液271 mlを導入する。媒体を-70℃で45分間攪拌する。事前にアルゴン雰囲気下で-70℃まで冷却された、少量のTHFを含有するエーテル250 ml中172 mgのシュウ酸ジエチルの溶液に、カニューレのような管を介して、この溶液を導入する。媒体を-70℃で1時間攪拌する。次いで溶液を室温まで戻し、1 M NaH₂PO₄水溶液を添加し、媒体をデカンテーションによって分離し、そして水相をエーテルによって数回抽出する。有機相を組み合わせて、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして濾過する。減圧下での溶媒のエバポレーション後、108 gの予期された臭素化合物が得られる。

【0698】

対応する収率は定量的である。

【0699】

段階B

前記段階において得られた108.6 gの生成物を570 mlのエタノールおよび230 mlのTHFに溶解する。溶液を-35℃まで冷却し、そして15.7 gのNaBH₄を非常にゆっくり添加する。気体発生が観察され、そして添加が完了したら、反応媒体をヘプタン/酢酸エチル4/1混合物の添加によって処理する。次いで溶液を氷冷1 M NaH₂PO₄溶液に注ぎ入れ、そして水相をヘプタン/酢酸エチル1/4混合物によって抽出する。デカンテーション後、水相をNaClによって飽和させ、そして水相を再びヘプタン/酢酸エチル1/4混合物によって抽出する。有機相を組み合わせて、そして硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮する。エバポレーション後に得られた残渣を150 mlのヘプタン/酢酸エチル6/1混合物および150 mlのエーテルによって処理する。ホウ素塩の沈殿を引き起こすために、溶液をメタノール/氷浴によって-10℃まで冷却する。濾過後、濾液をヘプタン/酢酸エチル4/1混合物によって溶出させてシリカ上で精製する。フラクションのエバポレーション後、実験式C₈H₉BrO₃Sを有する化合物、4-ブromo-α-ヒドロキシ-3-チオフェン酢酸エチル74.5 gが得られる(M=265.13 g)。

【0700】

対応する収率は68%である。

【0701】

段階C

前記段階において得られた74.5gの生成物、97.5gの $(\text{CH}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ および80.8mlのトリエチルアミンおよび395mlの塩化メチレンを使用して、実施例27の段階Cの通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrO}_5\text{S}_2$ を有する化合物、4-ブロモ- α -[(メチルスルホニル)オキシ]-3-チオフエン酢酸エチルが定量収率で得られる($M=343.22\text{g}$)。

【0702】

10

段階D

前記段階において得られた生成物、57.8mlの第三級ブチルグリシネート、50mlの2,6-ルチジンを使用して、実施例27の段階Dの通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BrN}_4\text{S}$ を有する化合物、4-ブロモ- α -[[2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキソエチル]アミノ]-3-チオフエン酢酸エチル82.3gが得られる($M=378.29\text{g}$)。

【0703】

対応する収率は77%である。

【0704】

段階E

20

前記段階において得られた48gの生成物、24mlのトリフルオロ酢酸無水物および22mlのトリエチルアミンおよび250mlのジクロロメタンを使用して、実施例27の段階Eの通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrF}_3\text{NO}_5\text{S}$ を有する化合物、4-ブロモ- α -[[2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキソエチル](トリフルオロアセチル)アミノ]-3-チオフエン酢酸エチル32.75gが得られる($M=474.30$)。

【0705】

対応する収率は53%である。

【0706】

段階F

30

前記段階において得られた40gの生成物、234mlのトリフルオロ酢酸および230mlのジクロロメタンを使用して、実施例27の段階Fの通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{NO}_5\text{S}$ を有する化合物、4-ブロモ- α -[(カルボキシメチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-3-チオフエン酢酸エチル37gが得られる($M=418.19\text{g}$)。

【0707】

対応する収率は定量的である。

【0708】

段階G

40

前記段階において得られた37gの生成物および66mlの SOCl_2 を使用して、実施例27の段階Gの通りの手順を実行する。媒体を還流下で加熱し、そして溶液を1時間攪拌する。エバポレーションして乾固させた後、さらに生成物を、ニトロメタン230ml中30gの AlCl_3 の溶液によって実施例27の段階Gの通りに処理する。実験式 $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{NO}_4\text{S}$ を有する3-ブロモ-4,5,6,7-テトラヒドロ-7-オキソ-5-(トリフルオロアセチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-4-カルボン酸エチル9.94gが得られる($M=400.17\text{g}$)。

【0709】

対応する収率は28%である。

【0710】

段階H

50

前記段階において得られた9.3gの生成物を100mlのジクロロメタンおよび88mlのメタノールに溶解し、そして0.44gの NaBH_4 を添加する。媒体を30分間攪拌し、次いで反応媒体を0℃で1M NaH_2PO_4 水溶液および酢酸エチル中に注ぎ入れる。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。実験式 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{NO}_3\text{S}$ を有する化合物、3-ブロモ-4,5,6,7-テトラヒドロ-7-ヒドロキシ-5-(トリフルオロアセチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-4-カルボン酸エチル8.73gが得られる($M=402.19$ g)。

【0711】

対応する収率は94%である。

【0712】

10

段階I

前記段階において得られた8.73gの生成物、5.67gのメタンスルホン酸無水物、3.4mlのトリエチルアミン、17mlのベンジルヒドロキシルアミンおよび80mlのジクロロメタンを使用して、実施例1の段階Hの通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ を有する化合物、トランス-3-ブロモ-4,5,6,7-テトラヒドロ-7-[(フェニルメトキシ)アミノ]-5-(トリフルオロアセチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-4-カルボン酸エチル5.9gが得られる($M=507.33$ g)。

【0713】

対応する収率は50%である。

20

【0714】

段階J

前記段階において得られた0.05gの生成物を、丸底フラスコ中で1.25mlのメタノールおよび0.5mlのTHFに溶解する。溶液を0℃まで冷却し、そしてアルゴン下に置く。媒体を攪拌し、そして0.007gの NaBH_4 および0.013gの CaCl_2 粉末を添加する。気体が発生したら、反応媒体を1M NaH_2PO_4 溶液に注ぎ入れ、水相を0℃でヘプタン/酢酸エチル1/2混合物によって数回抽出する。有機相を組み合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮する。44mgの粗製生成物が得られ、これをヘプタン/酢酸エチル1/2混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。溶媒のエバポレーション後、実験式 $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$ を有する化合物、トランス-3-ブロモ-4,5,6,7-テトラヒドロ-7-[(フェニルメトキシ)アミノ]チエノ[3,2-c]ピリジン-4-カルボン酸エチル4.6mgが得られる($M=411.32$ g)。

【0715】

対応する収率は36%である。

30

【0716】

段階K

前記段階において得られた4.5gの生成物、2.84mlのトリエチルアミンおよび0.6mlのジホスゲンおよび1215mlのアセトニトリルを使用して、実施例1の段階Kの通りの手順を実行する。実験式 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$ を有する化合物、トランス-3-ブロモ-4,6,7,8-テトラヒドロ-6-オキソ-7-(フェニルメトキシ)-5,8-メタノ-5H-チエノ[2,3-e][1,3]ジアゼピン-4-カルボン酸エチル328mgが得られる($M=437.32$ g)。

40

【0717】

対応する収率は7.6%である。

【0718】

段階L

前記段階において得られた308mgの化合物、2.86mlの2M Na_2CO_3 溶液、71.8mgの $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ および148.2mgの4-フルオロフェニル硼酸および15.24mlのトルエンを使用して、実施例19の段階Mの通りの手順を実行す

50

る。実験式 $C_{24}H_{23}FN_2O_4S$ を有する化合物、トランス-3-(4-フルオロフェニル)-4, 6, 7, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-7-(フェニルメトキシ)-5, 8-メタノ-5H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-4-カルボン酸エチル 109 mg が得られる ($M = 452.52$ g)。

【0719】

対応する収率は 34 % である。

【0720】

段階 M

前記段階において得られた 50 mg の生成物、50 mg の炭素上 30 % パラジウムおよび 0.8 ml のメタノールおよび 2 ml の THF を使用して、実施例 1 の段階 M に示された通りの手順を実行する。実験式 $C_{17}H_{15}FN_2O_4S$ を有する化合物、トランス-3-(4-フルオロフェニル)-4, 6, 7, 8-テトラヒドロ-7-ヒドロキシ-6-オキソ-5, 8-メタノ-5H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-4-カルボン酸エチルが定量収率で得られる ($M = 362.38$ g)。

【0721】

段階 N

前記段階において得られた化合物および 53 mg のピリジン- SO_3 錯体および 0.8 ml のピリジンを使用して、実施例 1 の段階 M の通りの手順を実行する。得られた生成物を、15 g のダウエックス (Dowex) 樹脂を使用して、実施例 12 の段階 R の通りに処理する。実験式 $C_{17}H_{14}FN_2O_7S_2$, Na を有する化合物、トランス-3-(4-フルオロフェニル)-4, 6, 7, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-7-(スルホキシ)-5, 8-メタノ-5H-チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン-4-カルボン酸エチルのナトリウム塩 15.4 mg が得られる ($M = 464.43$ g)。

【0722】

対応する収率は 30 % である。

【0723】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー), $m/z : M^- = 441$

【0724】

プロトン NMR, D_2O , 300 MHz, 化学シフトおよび多重度:

0.95 (t) : $CO-O-CH_2-CH_3$; 3.97 (m) : $CO-O-CH_2-CH_3$; 3.58 (ブロード d), 3.79 (ブロード d) : $N-CH_2-CH-C=$; 5.07 (ブロード s) : $N-CH_2-CH-C=$; 5.45 (s) : $N-CH-C=$; 7.17 (m) および 7.31 (m) : フッ素化された核の 4 つの芳香族 H; 7.35 (s) : $S-CH=$

【0725】

実施例 45

トランス-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-2-フェニル-5-(スルホキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボキシアミドのナトリウム塩

段階 A

実施例 1 の段階 K において得られた 54.2 mg の生成物を、丸底フラスコ中で 40.6 mg のフェニルボロン酸の存在下、2 ml のジクロロメタンに溶解する。懸濁液が得られ、これに 45 mg の $Cu(OAc)_2$ および 2 μ l のピリジンおよび 125 mg の 4 Å シーブを添加する。媒体を 20 °C で 3 時間 30 分間攪拌し、次いで反応媒体を減圧下で濃縮する。得られた残渣を塩化メチレン/アセトン/トリエチルアミン 95/5/0.1 % 混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。実験式 $C_{22}H_{20}N_4O_4$ を有する化合物、トランス-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-2-フェニル-5-(フェニルメトキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチル 33 mg が得られる ($M = 404.43$ g)。

。

10

20

30

40

50

【0726】

対応する収率は50%である。

【0727】

段階B

前記段階において得られた81mgの生成物、1.7mlのジオキサン、1.7mlの水および0.22mlの1N水酸化ナトリウムを使用して、実施例7の段階Aの通りの手順を実行する。実験式 $C_{21}H_{18}N_4O_4$ を有する化合物、トランス-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-2-フェニル-5-(フェニルメトキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸70mgが得られる($M=390.4$ g)。

10

【0728】

対応する収率は89.5%である。

【0729】

段階C

前記段階において得られた70mgの生成物、2.8mlのDMF、114mgのBOP、37mgのHOBt、20mgの NH_4Cl および125 μ lのDIPPEAを使用して、実施例7の段階Bの通りの手順を実行する。実験式 $C_{21}H_{19}N_5O_3$ を有する化合物、トランス-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-2-フェニル-5-(フェニルメトキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボキシアミド67.5mgが得られる($M=389.42$ g)。

20

【0730】

対応する収率は95%である。

【0731】

段階D

前記段階において得られた67.5mgの生成物、5mlのメタノール、4mlのTHFおよび60mgの炭素上30%パラジウムを使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。実験式 $C_{14}H_{13}N_5O_3$ を有する化合物、トランス-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボキシアミド48mgが得られる($M=299.29$ g)。

30

【0732】

対応する収率は92%である。

【0733】

段階E

前記段階において得られた48mgの生成物、5mlのピリジン、77mgのピリジン- SO_3 錯体を使用して、実施例1の段階Nの通りの手順を実行する。得られた生成物を、ジクロロメタン/エタノール/トリエチルアミン6/4/0.1%混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。実験式 $C_{20}H_{28}N_6O_6S$, C_6H_5N を有する化合物、トランス-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-2-フェニル-5-(スルホキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボキシアミドのトリエチルアンモニウム塩50mgが得られる($M=480.55$ g)。

40

【0734】

対応する収率は64%である。

【0735】

段階F

前記段階において得られた50mgの生成物および35gのダウエックス(Dowex)樹脂を使用して、実施例12の段階Rの通りの手順を実行する。実験式 $C_{14}H_{12}N_5O_6S$, Naを有する化合物、トランス-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-2-フェニル-5-(スルホキシ)-4H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3

50

〕ジアゼピン-8-カルボキシアミドのナトリウム塩34mgが得られる(M=401.34g)。

【0736】

対応する収率は81%である。

【0737】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー), $m/z : M^- = 378$

【0738】

プロトンNMR, 300MHzまでD₂O, 化学シフトおよび多重度:

3.45 (d), 3.83 (dd) : N-CH₂-CH-C=; 5.07 (d) : N-CH₂-CH-C=; 5.35 (s) : N-CH-C=-C=; 7.43 (ブロード t), 7.54 (ブロード t), 7.65 (ブロード d), 8.28 (s) : 芳香族核の5つのH

10

【0739】

実施例46

1, 4, 5, 8-テトラヒドロ-1-フェニル-5-(スルホキシ)-6H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-6-オンのナトリウム塩

段階A

実施例2の段階A1において得られた5.51gの生成物を、丸底フラスコ中で100mlのエタノールに溶解する。2.23mlのフェニルヒドラジンを添加し、次いで溶液を室温で1時間攪拌する。次に反応媒体を真空下で濃縮する。化合物、3, 5-ジオキソ-4-[(2-フェニルヒドラジノ)メチレン]-1-ピペリジんカルボン酸1, 1-ジメチルエチル6.71gが定量収率で得られる。

20

【0740】

段階B

前記段階において得られた6.71gの生成物を145mlの酢酸に溶解する。この溶液を還流下で1時間加熱し、次いで酢酸をエバポレーション除去する。トルエンを残渣に添加し、そして媒体を再びエバポレーション除去する。7.3gの生成物が得られ、この生成物を塩化メチレン/アセトン95/5混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。実験式C₁₇H₁₉N₃O₃を有する化合物、1, 4, 5, 7-テトラヒドロ-4-オキソ-1-フェニル-6H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル1.82gが得られる(M=313.36g)。

30

【0741】

対応する収率は28%である。

【0742】

段階C

前記段階において得られた300mgの生成物を10mlのエタノールと混合する。3mlのジクロロメタンを添加し、続いて115mgのNH₂O-CH₂-CH-CH₂-HClおよび0.23mlのピリジンを添加する。媒体を20℃で3時間攪拌し、次いで反応媒体をジクロロメタンで希釈する。溶液を水で洗浄し、そして有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮する。実験式C₂₀H₂₄N₄O₃を有する化合物、1, 4, 5, 7-テトラヒドロ-1-フェニル-4-[(2-プロペニルオキシ)イミノ]-6H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル355mgが得られる(M=368.44g)。

40

【0743】

対応する収率は定量的である。

【0744】

段階D

前記段階において得られた0.355gの生成物を5mlの酢酸に溶解する。溶液を10℃まで冷却し、そして500mgのNaBH₃CNを数回に分けて添加する。媒体を室温で5時間攪拌し、次いで反応媒体を150mlの酢酸エチルで希釈する。35mlの2

50

N水酸化ナトリウム溶液で中和する前に、媒体を0℃まで冷却する。媒体を0℃でさらに15分間攪拌し、そして酢酸エチルによって抽出する。有機相を1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥させる。減圧下での溶媒のエバポレーション後、360mgの粗製生成物が得られ、これを塩化メチレン／アセトン95／5混合物によって溶出させてシリカ上クロマトグラフィーによって精製する。溶媒のエバポレーション後、実験式 $C_{20}H_{26}N_4O_3$ を有する化合物、1, 4, 5, 7-テトラヒドロ-1-フェニル-4-[(2-プロペニルオキシ)アミノ]-6H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル310mgが得られる(M=370.46g)。

【0745】

10

対応する収率は86%である。

【0746】

段階E

前記段階において得られた305mgの生成物、3mlの酢酸エチル、酢酸エチル中5.5M HCl溶液3mlを使用して、実施例1の段階Iの通りの手順を実行する。実験式 $C_{15}H_{18}N_4O \cdot 3HCl$ を有する化合物、4, 4, 6, 7-テトラヒドロ-1-フェニル-4-[(2-プロペニルオキシ)アミノ]-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン二塩化物256mgが得られる(M=379.72g)。

【0747】

対応する収率は90%である。

20

【0748】

段階F

前記段階において得られた197mgの生成物、32mlのアセトニトリル、0.44mlのトリエチルアミンおよび40μlのジホスゲンを使用して、実施例1の段階Kの通りの手順を実行する。実験式 $C_{16}H_{16}N_4O_2$ を有する化合物、1, 4, 5, 8-テトラヒドロ-1-フェニル-5-(2-プロペニルオキシ)-6H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-6-オン76mgが得られる(M=296.33g)。

【0749】

対応する収率は49%である。

30

【0750】

段階G

前記段階において得られた71mgの誘導体、7mlのジクロロメタン、35μlの酢酸および139mgの $Pd(P\phi_3)_4$ を使用して、実施例18の段階Gの通りの手順を実行する。次いで得られた生成物を、8mlのピリジンおよび153mgのピリジン- SO_3 錯体によって処理する。実験式 $C_{21}H_{20}P$, $C_{13}H_{11}N_4O_5S$ を有する化合物、1, 4, 5, 8-テトラヒドロ-1-フェニル-5-(スルホキシ)-6H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-6-オンの1-プロペニルトリフェニルホスホニウム塩136mgが得られる(M=638.69g)。

【0751】

対応する収率は71.8%である。

40

【0752】

段階H

前記段階において得られた136mgの生成物および45gのダウエックス(Dowex)樹脂を使用して、実施例12の段階Rの通りの手順を実行する。実験式 $C_{13}H_{11}N_4NaO_5S$ を有する化合物、1, 4, 5, 8-テトラヒドロ-1-フェニル-5-(スルホキシ)-6H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-6-オンのナトリウム塩67mgが得られる(M=358.31g)。

【0753】

対応する収率は88%である。

50

【0754】

LC/MS（陰性エレクトロスプレー）， m/z ： $M^- = 335$ および $(2M+H)^- = 671$

【0755】

プロトンNMR， D_2O ，300MHz，化学シフトおよび多重度：

5.04 (d)： $N-CH_2-CH-C=$ ；3.48 (d)および3.84 (dd)： $N-CH_2-CH-C=$ ；4.48および4.74： $N-CH_2-C=$ ；7.50 (m)，7.57 (m)，7.45 (m)：芳香族核の5つのH；7.85 (s)： $N=CH-C=$

【0756】

10

実施例47

トランス-4，5，6，8-テトラヒドロ-6-オキソ-1-フェニル-5-（スルホキシ）-1H-4，7-メタノピラゾロ[3，4-e][1，3]ジアゼピン-8-カルボキシアミドのナトリウム塩

段階A

実施例46の段階Bにおいて得られた312mgの生成物、20mlのメタノールおよび38mgの $NaBH_4$ を使用して、実施例1の段階Cの通りの手順を実行する。実験式 $C_{16}H_{21}N_3O_3$ を有する化合物、1，4，5，7-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-6H-ピラゾロ[3，4-c]ピリジン-6-カルボン酸1，1-ジメチルエチル312mgが得られる（ $M=315.38g$ ）。

20

【0757】

対応する収率は99%である。

【0758】

段階B

CO_2 の気体流の存在下で、前記段階において得られた160mgの生成物、4mlの無水THFおよびペンタン中1.7M第三級ブチルリチウム溶液0.89mlを使用して、実施例1の段階Gの通りの手順を実行する。次に得られた生成物を2N HClによって酸性化し、次いでジアゾメタンで処理して、実験式 $C_{19}H_{23}N_3O_5$ を有する化合物、1，4，5，7-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-6H-ピラゾロ[3，4-c]ピリジン-6，7-ジカルボン酸6-（1，1-ジメチルエチル）および7-メチル115mgが得られる（ $M=373.41g$ ）。

30

【0759】

対応する収率は60%である。

【0760】

段階C

前記段階において得られた157mgの生成物、5mlのジクロロメタン、90 μ lのトリエチルアミン、110mgの MS_2O および156mgのベンジルヒドロキシルアミンを使用して、実施例1の段階Hの通りの手順を実行する。実験式 $C_{26}H_{30}N_4O_5$ を有する化合物、1，4，5，7-テトラヒドロ-1-フェニル-4-〔（フェニルメトキシ）アミノ〕-6H-ピラゾロ[3，4-c]ピリジン-6，7-ジカルボン酸6-（1，1-ジメチルエチル）および7-メチル102mgが得られる（ $M=478.55g$ ）。

40

【0761】

対応する収率は50.6%である。

【0762】

段階D

前記段階において得られた102mgの生成物、1mlの酢酸エチル、1mlのメタノールおよび酢酸エチル中5.5M HCl溶液1mlを使用して、実施例1の段階Iの通りの手順を実行する。実験式 $C_{21}H_{22}N_4O_3 \cdot 3HCl$ を有する化合物、4，5，6，7-テトラヒドロ-1-フェニル-4-〔（フェニルメトキシ）アミノ〕-1H-ピラゾロ[3，4-c]ピリジン-7-カルボン酸メチル二塩化水素化物91mgが得られる（ M

50

= 487.82 g)。

【0763】

段階 E

前記段階において得られた90mgの化合物、10mlのアセトニトリル、150mlのトリエチルアミン、14μlのジホスゲンを使用して、実施例1の段階Kの通りの手順を実行する。実験式 $C_{22}H_{20}N_4O_4$ を有する化合物、トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-1-フェニル-5-(フェニルメトキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチル72mgが得られる(M=404.43g)。

【0764】

10

両段階DおよびEにおける対応する収率は84%である。

【0765】

段階 F

前記段階において得られた72mgの生成物、1.5mlのジオキサン、1.5mlの水および0.2mlの1N水酸化ナトリウム溶液を使用して、実施例7の段階Aの通りの手順を実行する。実験式 $C_{21}H_{18}N_4O_4$ を有する化合物、トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-1-フェニル-5-(フェニルメトキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボン酸69mgが得られる(M=390.4g)。

【0766】

20

対応する収率は99%である。

【0767】

段階 G

前記段階において得られた68mgの生成物、2mlのDMF、112mgのBOP、36mgのHOBt、20mgの NH_4Cl および123μlのDIPEAを使用して、実施例7の段階Dの通りの手順を実行する。実験式 $C_{21}H_{19}N_5O_3$ を有する化合物、トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-1-フェニル-5-(フェニルメトキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボキシアミド50mgが得られる(M=389.42g)。

【0768】

30

対応する収率は72%である。

【0769】

段階 H

前記段階において得られた50mgの化合物、5mlのメタノール、95mgの炭素上10%パラジウムおよび4mlのTHFを使用して、実施例1の段階Mの通りの手順を実行する。実験式 $C_{14}H_{13}N_5O_3$ を有する化合物、トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-6-オキソ-1-フェニル-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボキシアミド36.8mgが得られる(M=299.29g)。

【0770】

40

対応する収率は95%である。

【0771】

段階 I

前記段階において得られた36.8mgの生成物、5mlのピリジン、60mgのピリジン- SO_3 錯体を使用して、実施例1の段階Nの通りの手順を実行する。得られた生成物を、25gのダウエックス(Dowex)樹脂を使用して実施例12の段階Rに示された通りに処理する。実験式 $C_{14}H_{12}N_5O_6S$, Naを有する化合物、トランス-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-6-オキソ-1-フェニル-5-(スルホキシ)-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボキシアミドのナトリウム塩24mgが得られる(M=401.34g)。

50

【0772】

対応する収率は48%である。

【0773】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー), m/z : $M^- = 378$ ($2M + Na$) $^- = 779$

【0774】

プロトンNMR, D_2O , 300MHz, 化学シフトおよび多重度:

3.40 (d), 3.76 (dd): $N-CH_2-CH=C=$; 5.07 (d): $N-CH_2-CH=C=$; 5.62 (s): $N-CH-C=$; 7.50 (m), 7.55 (m), 7.44 (m): 芳香族核の5つのH

10

【0775】

本発明の生成物の薬学的研究

試験管内活性、液体媒体における希釈法

一連の試験管を準備し、その中に同量の無菌栄養培地を分散させる。研究される生成物の増加量を各管中に分散させ、次いで各管に菌株を植え付ける。37℃のオープン中で24時間の培養後、成長阻害を透照によって評価し、これによって $\mu g/ml$ で表される最小阻害濃度(MIC)を決定することが可能である。

【0776】

そのようにして、以下の本発明の生成物を使用して試験を実行する。

—5, 6—ジヒドロ—6—オキソ— N^2 —フェニル—5—(スルホキシ)—4H—4, 7—メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン—2, 8(8H)—ジカルボキシアミドのトリエチルアンモニウム塩(A)、

20

—4, 5, 6, 8—テトラヒドロ—6—オキソ—5—(スルホキシ)—1H—4, 7—メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン—1—カルボキシアミドのナトリウム塩(B)、

—1, 4, 5, 8—テトラヒドロ—1—[(4—メトキシフェニル)メチル]—5—(スルホキシ)—6H—4, 7—メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン—6—オンのナトリウム塩(C)、

—トランス—4, 5, 6, 8—テトラヒドロ—2—(2—メチルフェニル)—6—オキソ—5—(スルホキシ)—4, 7—メタノ—7H—チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン—8—カルボキシアミドのナトリウム塩(D)、

30

—トランス—4, 5, 6, 8—テトラヒドロ—6—オキソ—5—(スルホキシ)—2—[2—(トリフルオロメチル)フェニル]—4, 7—メタノ—7H—チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン—8—カルボキシアミドのナトリウム塩(E)、

—トランス—2—(2—エチルフェニル)—4, 5, 6, 8—テトラヒドロ—6—オキソ—5—(スルホキシ)—4, 7—メタノ—7H—チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン—8—カルボキシアミドのナトリウム塩(F)、

—トランス—8—(2, 3—ジヒドロキシプロポキシ)—1, 2, 3, 5—テトラヒドロ—3—オキソ—2—(スルホキシ)—1, 4—メタノ—4H—2, 4—ベンゾジアゼピン—5—カルボキシアミドのナトリウム塩(G)、

40

—トランス—3—(4—フルオロフェニル)—4, 6, 7, 8—テトラヒドロ—6—オキソ—7—(スルホキシ)—5, 8—メタノ—5H—チエノ[2, 3-e][1, 3]ジアゼピン—4—カルボン酸エチルのナトリウム塩(H)、

—トランス—2, 5, 6, 8—テトラヒドロ—6—オキソ—2—フェニル—5—(スルホキシ)—4H—4, 7—メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン—8—カルボキシアミドのナトリウム塩(I)、

—1, 4, 5, 8—テトラヒドロ—1—フェニル—5—(スルホキシ)—6H—4, 7—メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン—6—オンのナトリウム塩(J)、

—トランス—4, 5, 6, 8—テトラヒドロ—6—オキソ—1—フェニル—5—(スルホキシ)—1H—4, 7—メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン—8—カル

50

ボキシアミドのナトリウム塩 (K)

【0777】

これらの化合物は、以下の表と一緒にグループ化された活性を有する。

【0778】

【表2】

24時間におけるグラム陽性MIC $\mu\text{g/ml}$		化合物
黄色ブドウ球菌 SG511	0.3 - 40	A~K
E. ファシウム (faecium) M 78 L	2.5 - 80	AおよびC~K
S. ピオゲネス (pyogenes) A561	< 0.15 - 2.5	A~K
24時間におけるグラム陰性MIC $\mu\text{g/ml}$		
大腸菌UC1894	< 0.15 - 2.5	B~G
大腸菌250HT7	0.3 - 80	B, C, F, G
E. クロアカ (cloacae) 1321E	< 0.15 - 10	BおよびD~G
大腸菌K 12	1.2 - 10	AおよびH~K
大腸菌DB 10	< 0.15 - 2.5	AおよびH~K

10

【0779】

従って、本発明による化合物は抗菌活性を示す。

【0780】

20

I I / β -ラクタマーゼ阻害活性

式 (I) の化合物およびそれらの薬学的に許容可能な塩は、様々な菌株の β -ラクタマーゼに対して著しい阻害活性を示し、そしてこれらの治療上有利な特性は、単離された β -ラクタマーゼ上で試験管内で決定することができる。

【0781】

A. β -ラクタマーゼ Tem-1 および P99 の調製

ペニシリンおよびセファロスポリンに抵抗する菌株から、 β -ラクタマーゼを単離する (Tem-1 および P99 は、それぞれ大腸菌 250HT21 および E. クロアカ (Cloacae) 293HT6 によって生成される)。

【0782】

30

37°C で、37 g/l (DIFCO) で、心臓-脳培養液において細菌を培養する。指数増殖期の終りにそれらを採取し、冷却し、そして遠心分離する。細菌ペレットを 50 mM リン酸ナトリウム緩衝液 pH 7.0 に溶解し、再び遠心分離する。細菌を、この同一緩衝液の 2 倍量に溶解し、そして 4°C に保持されたフレンチプレス (French-Press) によってライズ (lyse) する。100000 G、4°C での 1 時間の遠心分離後、細菌抽出物の可溶性フラクションを含有する上澄みを回収し、そして -80°C で凍結する。

【0783】

B. β -ラクタマーゼ活性の決定

この方法は、基質として、ニトロセフィン (OXOID)、色素生産性セファロスポリンを使用し、 β -ラクタマーゼによるその加水分解生成物は赤色であり、485 nm において吸収する。分光光度計 (モレキュラー デバイスズ (Molecular Devices) からのスペクトラ マックス プラス (Spectra Max Plus)) によって簡単に、基質の加水分解から生じる 485 nm における吸光度の変化を測定することによって、 β -ラクタマーゼ活性を動力学的に決定する。実験を 37°C で実行する。酵素量は基準化され、初期速度で測定を実行する。

40

【0784】

C. β -ラクタマーゼ阻害活性の決定

反応の不可逆性を試験するために、酵素および阻害剤のプレインキュベーション (5 分) を実行して、およびプレインキュベーションを実行せず、2 回の測定を実行する。生成

50

物を2回、6または8の濃度で試験する。反応混合物は、100 μ M ニトロセフィンおよび50mM リン酸ナトリウム緩衝液pH7.0を含有する。

【0785】

D. IC₅₀値の算出

阻害剤の存在下および非存在下で加水分解速度を決定する。酵素によるニトロセフィンの加水分解反応を50%まで阻害する阻害剤の濃度（IC₅₀）を決定する。グラフィット（GraFit）ソフトウェア（アラティカス ソフトウェア（Erathycus Software））の補助によって、データ加工を実行する。

【0786】

【表3】

10

実施例番号	IC ₅₀ nM/TEM1	IC ₅₀ nM/P99
28	33	25
38	59	19
37	41	21
40	11	12
42	15	44
18	5	13
41	9	29
19	5	16
21	7	69
33	56	17
24	2	10
25	2	6
26	1	6
46	5	80
7	1	14
44	34	2
11	11	39
10	12	18
47	12	3
5	13	17
4	34	7
45	1	12
2	16	20
3	2	11
1	3	5
9	60	50

20

30

酵素の5分間プレインキュベーション後のIC₅₀

【0787】

40

薬剤組成物の例：

1) 成分が以下の通りである注射用薬剤組成物を調製した。

- －実施例の化合物・・・・・・・・・・500mg
- －無菌水性賦形剤・・・・・・・・・・qs10ml

【0788】

2) 以下を含有する注射用薬剤組成物（凍結乾燥）を調製した。

- －一方で、実施例の化合物・・・・・・・・・・500mg
- －他方で、セフォタキシム・・・・・・・・・・1g
- －無菌水性賦形剤・・・・・・・・・・qs5ml

【0789】

50

所望である場合、2つの活性成分が、2つの別々のアンプルまたはバイアル中に別々に導入されてもよい。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 11/00 (2006.01) A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 17/00 (2006.01) A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 17/00

(72)発明者 クリッチ, ミッシェル
フランス国 9 3 2 5 0 ビルモンブル リュ・ロベール・ジュメル 9
(72)発明者 ローラン, ダビッド アラン
フランス国 7 8 3 0 0 ポワシィー イル・ドゥ・ミノー 8

審査官 岡山 太一郎

(56)参考文献 特表 2 0 0 5 - 5 1 8 3 3 3 (J P, A)
特表 2 0 0 4 - 5 0 5 0 8 8 (J P, A)
特表 2 0 0 2 - 5 4 2 2 3 5 (J P, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)
C07D 487/00
C07D 495/00
A61K 31/00
CAPLUS/REGISTRY(STN)