

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4068466号  
(P4068466)

(45) 発行日 平成20年3月26日(2008.3.26)

(24) 登録日 平成20年1月18日(2008.1.18)

(51) Int. Cl.		F I	
<b>C O 7 D 487/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 487/14	
<b>A 6 1 K 31/55</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/55	
<b>A 6 1 P 43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1

請求項の数 12 (全 39 頁)

(21) 出願番号	特願2002-591507 (P2002-591507)	(73) 特許権者	591003013
(86) (22) 出願日	平成14年5月8日(2002.5.8)		エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
(65) 公表番号	特表2004-531563 (P2004-531563A)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(43) 公表日	平成16年10月14日(2004.10.14)		E AKTIENGESELLSCHAFT
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/005121		T
(87) 国際公開番号	W02002/094834		スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
(87) 国際公開日	平成14年11月28日(2002.11.28)		グレンツァーヘルストラッセ124
審査請求日	平成16年1月14日(2004.1.14)	(74) 代理人	100078662
(31) 優先権主張番号	01112222.3		弁理士 津国 肇
(32) 優先日	平成13年5月18日(2001.5.18)	(74) 代理人	100075225
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 篠田 文雄
		(72) 発明者	マスツイアドリ, ラファエロ
			スイス国、ツューハー-4057 バーゼ
			ル、クリベックシュトラッセ 228

最終頁に続く

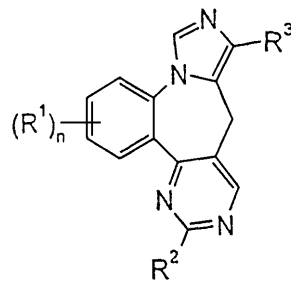
(54) 【発明の名称】 GABA受容体修飾物質としてのイミダゾ [1, 5-a] ピリミド [5, 4-d] [1] ベンズアゼピン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式

【化1】



I

〔式中、

R<sup>1</sup>は、ハロゲンまたは低級アルキルであり；R<sup>2</sup>は、水素、低級アルキル、シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-フェニル(ここで、フェニル環は低級アルコキシによって置換されていてもよい)、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-インドリルであり；R<sup>3</sup>は、-C(O)O-低級アルキル、-C(O)OH、または五員ヘテロ芳香族基(この環は低級アルキルまたはシクロアルキルによって置換されていてもよい)であり；

n は、0、1または2であり；

m は、0、1または2であり、

用語「五員ヘテロ芳香族基」は、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、フリル、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、またはイソオキサゾリルを示す。

で示される化合物またはその薬学的に許容されうる酸付加塩。

【請求項2】

R<sup>3</sup>が五員ヘテロ芳香族基であり、この環がシクロアルキルによって置換されていてもよい、請求項1記載の式Iの化合物。

【請求項3】

R<sup>3</sup>が基 - C(O)O - 低級アルキルであり、R<sup>1</sup>が水素であり、R<sup>2</sup>が請求項1に記載されたとおりである、請求項1記載の式Iの化合物。

【請求項4】

9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕ピリミド〔5, 4 - d〕〔1〕ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル、

6 - プロピル - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕ピリミド〔5, 4 - d〕〔1〕ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル、

6 - (1 - メチルエチル) - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕ピリミド〔5, 4 - d〕〔1〕ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル、

6 - シクロプロピル - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕ピリミド〔5, 4 - d〕〔1〕ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル、

6 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕ピリミド〔5, 4 - d〕〔1〕ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル又は

6 - メチル - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕ピリミド〔5, 4 - d〕〔1〕ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

である、請求項3記載の式Iの化合物。

【請求項5】

R<sup>3</sup>が基 - C(O)O - 低級アルキルであり、R<sup>2</sup>が請求項1に記載されたとおりであり、R<sup>1</sup>がハロゲンである、請求項1記載の式Iの化合物。

【請求項6】

3 - フルオロ - 6 - メチル - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕ピリミド〔5, 4 - d〕〔1〕ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル、

3 - フルオロ - 6 - プロピル - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕ピリミド〔5, 4 - d〕〔1〕ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル、

3 - フルオロ - 6 - (1 - メチルエチル) - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕ピリミド〔5, 4 - d〕〔1〕ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル、

6 - シクロプロピル - 3 - フルオロ - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕ピリミド〔5, 4 - d〕〔1〕ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル又は

3 - ブロモ - 6 - メチル - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕ピリミド〔5, 4 - d〕〔1〕ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

である、請求項5記載の式Iの化合物。

【請求項7】

R<sup>3</sup>が非置換または低級アルキルもしくはシクロアルキルによって置換されている基 1, 2, 4 - オキサジアゾリルまたはイソオキサゾリルであり、R<sup>2</sup>が低級アルキルであり、n が0または1であり、R<sup>1</sup>がハロゲンである、請求項1記載の式Iの化合物。

【請求項8】

10 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 6 - メチル - 9H - イミダゾ〔1, 5 - a〕ピリミド〔5, 4 - d〕〔1〕ベンズアゼピン又は

2 - ブロモ - 11 - メチル - 7 - (5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 8H - 4b, 6, 10, 12 - テトラアザ - ジベンゾ〔e, g〕アズレン

10

20

30

40

50

である、請求項 7 記載の式 I の化合物。

【請求項 9】

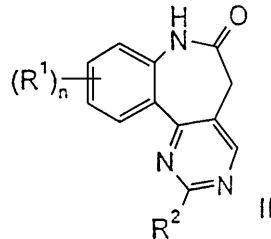
請求項 1 ~ 8 に記載された 1 つ以上の式 I の化合物と薬学的に許容されうる賦形剤とを含有する薬剤。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 8 に記載の式 I の化合物を調製するための方法であって：

式

【化 2】

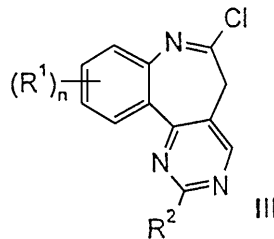


10

で示される化合物をオキシ塩化リンと反応させて

式

【化 3】



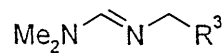
20

(式中、置換基  $R^1$  および  $R^2$  ならびに  $n$  は、請求項 1 で与えた意味を持つ)

で示される化合物を得、

この化合物を

【化 4】

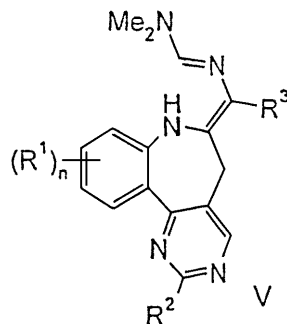


30

IV

と反応させて、式

【化 5】



40

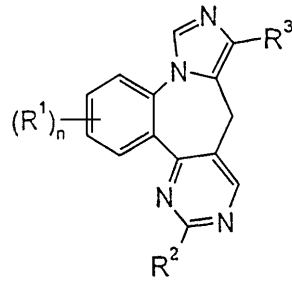
で示される化合物とし、

この化合物を

$\text{MeCO}_2\text{H}$

によって環化して、式

## 【化 6】



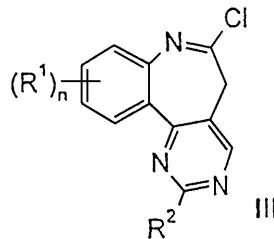
10

(式中、 $R^1 \sim R^3$ および $n$ は、請求項 1 で与えた意味を持つ)  
で示される化合物とすることを含む方法。

## 【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 8 に記載の式 I の化合物を調製するための方法であって：  
式

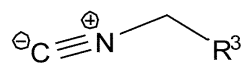
## 【化 7】



20

(式中、置換基  $R^1$  および  $R^2$  ならびに  $n$  は、請求項 1 で与えた意味を持つ)  
で示される化合物を

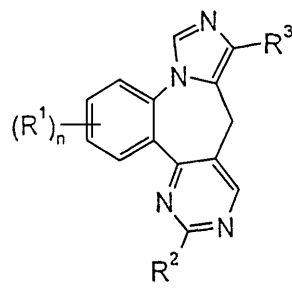
## 【化 8】



30

と反応させて、式

## 【化 9】



40

で示される化合物を得ることを含む方法。

## 【請求項 1 2】

請求項 1 0 または 1 1 に記載された方法によって調製される、請求項 1 ~ 8 のいずれか  
一項記載の式 I の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

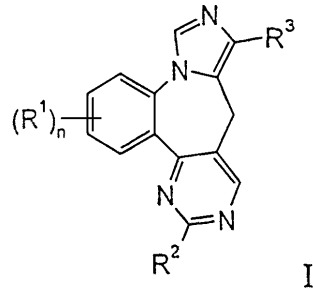
## 【0001】

本発明は、以下の式

## 【0002】

50

## 【化9】



I

10

## 【0003】

〔式中、

R<sup>1</sup>は、ハロゲンまたは低級アルキルであり；R<sup>2</sup>は、水素、低級アルキル、シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-フェニル(ここで、フェニル環は低級アルコキシによって置換されていてもよい)、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-インドリルであり；R<sup>3</sup>は、-C(O)O-低級アルキル、-C(O)OH、または五員ヘテロ芳香族基(この環は低級アルキルまたはシクロアルキルによって置換されていてもよい)であり；

nは、0、1または2であり；

mは、0、1または2である〕

20

で示される置換イミダゾ〔1,5-a〕ピリミド〔5,4-d〕〔1〕ベンゾアゼピン誘導体およびその薬学的に許容されうる酸付加塩に関する。

## 【0004】

本クラスの化合物が、GABA A 5受容体結合部位への高い親和性および選択性を示し、向知性薬またはアルツハイマー病などの認知障害の処置に有用であることが現在見出されている。

## 【0005】

主要な抑制性神経伝達物質、ガンマ-アミノ酪酸(GABA)に対する受容体は、2つの主要なクラス：(1)リガンド作動性イオンチャネルスーパーファミリの一員である、GABA A受容体および(2)G-タンパク質結合受容体ファミリの一員である、GABA B受容体に分けられる。膜結合ヘテロ五量体タンパク質ポリマーであるGABA A受容体複合体は、主に、およびサブユニットで構成される。

30

## 【0006】

現在、総数21個のサブユニットのGABA A受容体が、クローニングおよび配列決定されている。3種類のサブユニット(、および)は、哺乳類脳細胞から得られる未変性GABA A受容体の生化学的、電気生理学および薬理的機能を最も厳密に模倣する、組換えGABA A受容体の作製に必要である。ベンゾジアゼピン結合部位がおよびサブユニットの間に位置するという強力な証拠がある。組換えGABA A受容体の中で、1 2 2は、古典的なI型BzRサブタイプの多くの効果を模倣するが、2 2 2、3 2 2および5 2 2イオンチャネルはII型BzRと呼ばれる。

40

## 【0007】

McNamara および Skelton により Psychobiology, 21: 101-108において、ベンゾジアゼピン受容体逆作用薬 -CCMは、Morris水迷路における空間学習を向上させることが示されている。しかし、-CCMおよび他の従来のベンゾジアゼピン受容体逆作用薬は、ヒトにおける認知向上剤としてのその使用を阻止する痙攣誘発薬または痙攣薬である。加えて、これらの化合物は、GABA A受容体サブユニット中で非選択性であるが、これに対してGABA A 1および/または2および/または3受容体結合部位において比較的活性のないGABA A 5受容体部分または完全逆作用薬は、低下した痙攣誘発活性を伴うまたは痙攣誘発活性を伴わない、認知を向上させるのに有用な薬剤を

50

提供するために使用できる。GABA<sub>A</sub> 1 および / または 2 および / または 3 受容体結合部位において活性はないが、5 含有サブユニットに対して機能的に選択的である GABA<sub>A</sub> 5 逆作用薬を使用することも可能である。しかし、GABA<sub>A</sub> 5 サブユニットに対して選択的であり、GABA<sub>A</sub> 1、2 および 3 受容体結合部位において比較的活性のない逆作用薬が好ましい。

## 【0008】

本発明の目的は、式 I の化合物および薬学的に許容されうる塩、上述の化合物の調製、それらを含む薬剤およびそれらの製造、ならびに疾病、特に以前言及した種類の疾病および障害の調節または予防における、または対応する薬剤の製造における上述の化合物の使用である。

10

## 【0009】

本発明による最も好ましい適応症は、アルツハイマー病などの認知障害である。

## 【0010】

本説明で使用する一般用語の以下の定義は、該当の用語が、単独または組合せで登場するかどうかに無関係に適用される。

## 【0011】

本明細書で使用するように、用語「低級アルキル」は、1 ~ 7 個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチルなどを示す。

好ましい低級アルキル基は、1 ~ 4 個の炭素原子を備えた基である。

20

## 【0012】

用語「低級アルコキシ」は、アルキル残基が上で定義したとおりであり、酸素原子を介して結合される基を示す。

## 【0013】

用語「ハロゲン」は、塩素、ヨウ素、フッ素および臭素を示す。

## 【0014】

用語「シクロアルキル」は、3 ~ 7 個の炭素環原子を持つ環状アルキル環、例えばシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルを示す。

## 【0015】

用語「五員ヘテロ芳香族基」は、例えば、1, 2, 4-オキサジアゾール、フリル、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリルなどを示す。好ましいのは、1, 2, 4-オキサジアゾリルおよびイソオキサゾリル基である。

30

## 【0016】

用語「薬学的に許容されうる酸付加塩」は、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの無機酸および有機酸との塩を含む。

## 【0017】

好ましい例は、15 nM 以下の結合活性 ( $K_i$ ) を持ち、GABA<sub>A</sub> 5 サブユニットに対して選択的であり、GABA<sub>A</sub> 1、2 および 3 受容体結合部位における活性が比較的に低い化合物である。

40

## 【0018】

式 I の好ましい化合物は、 $R^3$  が基 - C(O)O - 低級アルキルである化合物である。

好ましい例は、 $R^1$  が水素であり、 $R^2$  が上述したとおりであるこのグループの化合物、例えば以下の化合物などである：

9H-イミダゾ〔1, 5-a〕ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン-10-カルボン酸エチルエステル、

6-プロピル-9H-イミダゾ〔1, 5-a〕ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン-10-カルボン酸エチルエステル、

6-(1-メチルエチル)-9H-イミダゾ〔1, 5-a〕ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕

50

] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル、  
 6 - シクロプロピル - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベン  
 ズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル、  
 6 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル ] - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5  
 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル又は  
 6 - メチル - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピ  
 ン - 10 - カルボン酸エチルエステル。

## 【 0 0 1 9 】

更に好ましい式 I の化合物は、 $R^3$  が基 - C ( O ) O - 低級アルキルであり、 $R^2$  が上述  
 したとおりであり、 $R^1$  がハロゲンである化合物、例えば以下の化合物などである：

3 - フルオロ - 6 - メチル - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ]  
 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル、  
 3 - フルオロ - 6 - プロピル - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ]  
 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル、  
 3 - フルオロ - 6 - ( 1 - メチルエチル ) - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5  
 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル、  
 6 - シクロプロピル - 3 - フルオロ - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 -  
 d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル又は  
 3 - ブロモ - 6 - メチル - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ]  
 ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル。

## 【 0 0 2 0 】

更に好ましい式 I の化合物は、 $R^3$  が基 1 , 2 , 4 - オキサジアゾリルまたはイソオキ  
 サゾリルであり、 $R^2$  が低級アルキルであり、 $n$  が 0 または 1 であり、 $R^1$  がハロゲンであ  
 る化合物、例えば以下の化合物などである：

10 - ( 3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 6 - メチル  
 - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン又は  
 2 - ブロモ - 11 - メチル - 7 - ( 5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 8 H -  
 4 b , 6 , 10 , 12 - テトラアザ - ジベンゾ [ e , g ] アズレン。

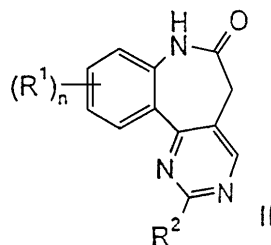
## 【 0 0 2 1 】

式 I の本化合物およびその薬学的に許容されうる塩は、当技術分野で既知の方法によっ  
 て、例えば以下に述べる方法、

a ) 式

## 【 0 0 2 2 】

## 【 化 1 0 】



## 【 0 0 2 3 】

で示される化合物をオキシ塩化リンと反応させて  
 式

## 【 0 0 2 4 】

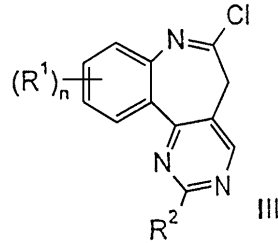
10

20

30

40

【化 1 1】



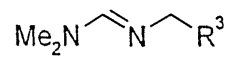
【 0 0 2 5】

(式中、置換基  $R^1$  および  $R^2$  ならびに  $n$  は、上記で与えた意味を持つ)  
 で示される化合物を得、  
 この化合物を

10

【 0 0 2 6】

【化 1 2】



IV

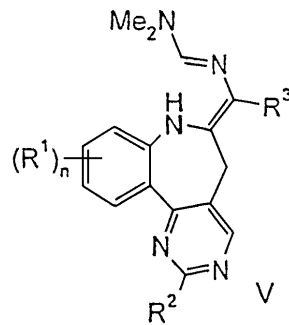
【 0 0 2 7】

と反応させて、式

20

【 0 0 2 8】

【化 1 3】



30

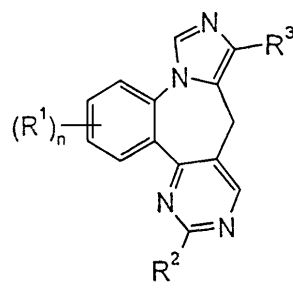
で示される化合物とし、  
 この化合物を



によって環化して、式

【 0 0 2 9】

【化 1 4】



40

【 0 0 3 0】

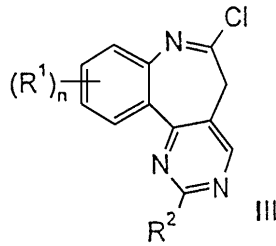
(式中、 $R^1 \sim R^3$  および  $n$  は、上記で与えた意味を持つ)  
 で示される化合物とすること、または

50

b) 式

【0031】

【化15】



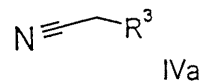
10

【0032】

(式中、置換基  $R^1$  および  $R^2$  ならびに  $n$  は、請求項 1 で与えた意味を持つ)  
で示される化合物を

【0033】

【化16】



【0034】

と反応させて、式 I の化合物を得ること、または  
c) 上記で与えた定義内で 1 個以上の置換基  $R^1 \sim R^3$  を修飾すること、および所望の場合  
には、得られた化合物を薬学的に許容されうる酸付加塩に変換することと、  
を含む方法によって調製してもよい。

20

【0035】

塩形成は、それ自体既知であり、当業者に知られている方法によって室温にて実施される。無機酸との塩だけでなく、有機酸との塩も可能である。塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などがそのような塩の例である。

【0036】

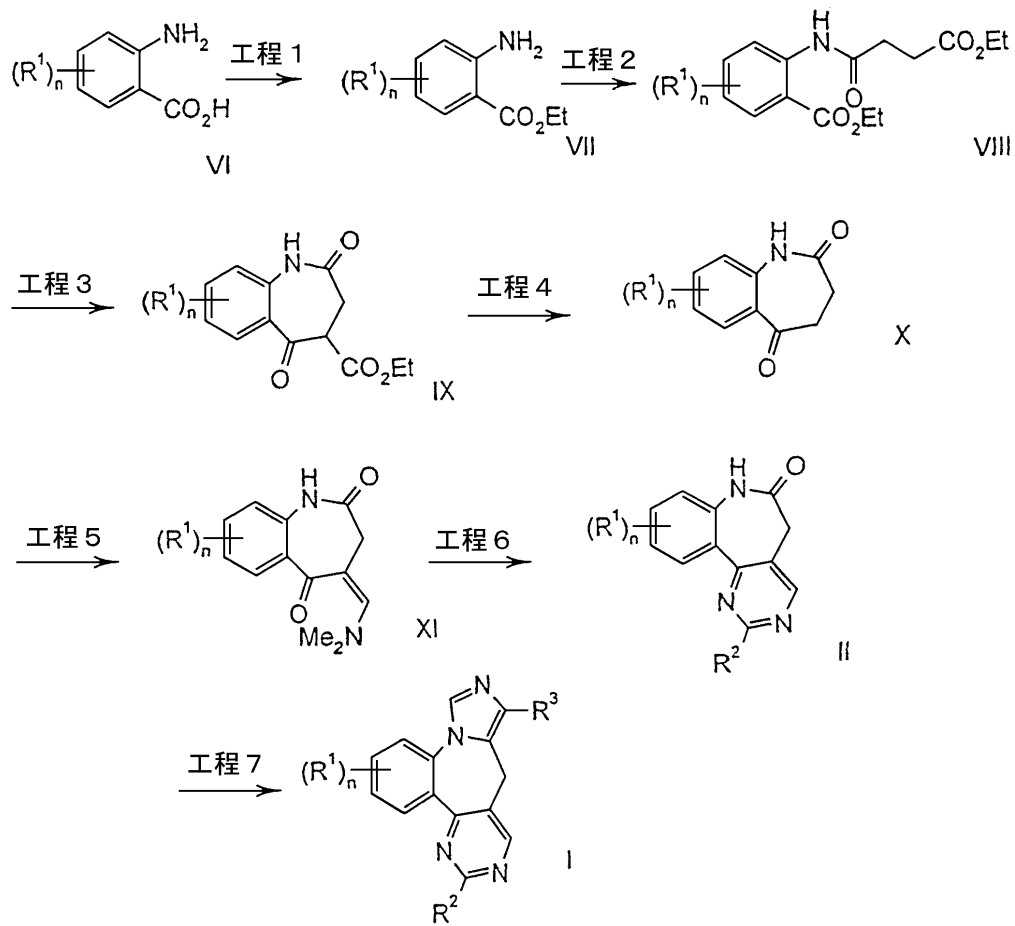
以下のスキーム 1、1 a、2、3、4、5 および 6 は、式 I の化合物および / またはその中間体の調製のための方法を更に詳細に説明する。式 IV、VI、XVI、XX および XXVII の出発物質は、既知の化合物であるか、または当技術分野で既知の方法によって調製してもよい。

30

【0037】

【化17】

## スキーム1



10

20

【0038】

スキーム1に与えた置換基は、上述されている。

【0039】

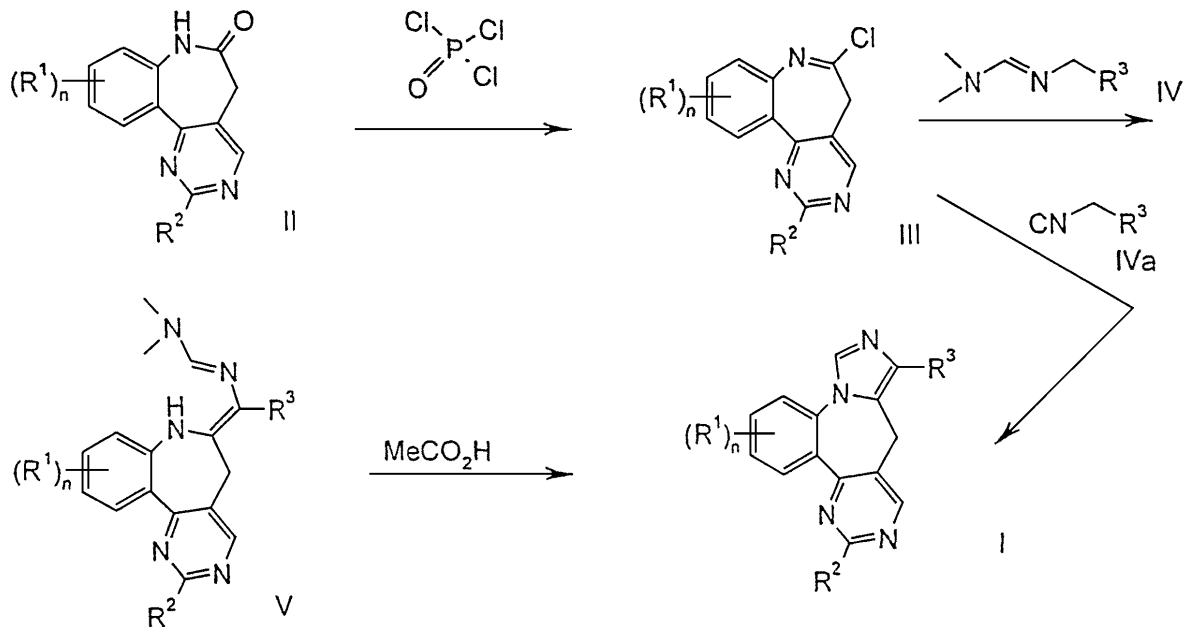
スキーム1 a

スキーム1の工程7による、式Iの化合物の調製

【0040】

30

## 【化18】



## 【0041】

スキーム 1 a に与えた置換基は、上述されている。

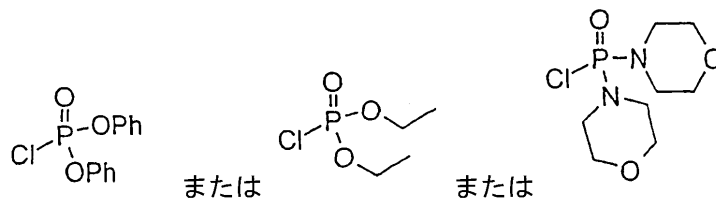
20

## 【0042】

オキシ塩化リンは、以下の等価の化合物：

## 【0043】

## 【化19】



## 【0044】

またはメチルスルフィドによって、以下の文献：

J. Heterocycl. Chem., 1978, 15, 577-583

J. Org. Chem., 1976, 41, 2724-2727

J. Org. Chem., 1976, 41, 2720-2724 または

Synthesis, 1987, 162

にしたがって置き換えられてもよい。

## 【0045】

スキーム 1 および 1 a にしたがって、式 I の化合物は、以下のように調製してもよい：

40

適切に置換されたアントラニル酸 (VI) から出発して、エステル (VII) を標準条件下で調製する。適切な塩基および塩化エチルスクシニルにより本生成物を処理し、生成物 (VII) を得、これを、次に分子内 Dieckmann 環化にて反応させて、ベータ - ケトエステル生成物 (IX) を得る。これらを、次に、酸性または塩基性条件下にて脱エトキシカルボキシ化して、適切に置換されたベンズアゼピンジオン (X) を得る。ジメチルホルムアミドジメトキシアセタールによりこれらの生成物を処理し、エナミノン生成物 (XI) を得、これを次に引き続いて、ナトリウムメトキシドの存在下で適切に置換されたアミジン (場合により塩として) による処理によって、5, 7 - ジヒドロ - 6H - ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 6 - オン (II) に変換させる。得られた化合物を次にオキシ塩化リンに溶解し、溶液を加熱させて、次に蒸発させる。次いで本生成物の溶液を、1) エチ

50

ルイソシアノアセテートおよびカリウム tert - ブトキシドまたは 2 ) リチウムジイソプロピルアミドおよび ( E ) - ( ジメチルアミノ - メチレンアミノ ) - 酢酸エステルのどちらかの冷溶液に添加する ; さらなる工程において、酢酸の添加により環化し、続いて加熱する。式 I の最終生成物は、従来の方法で精製する。

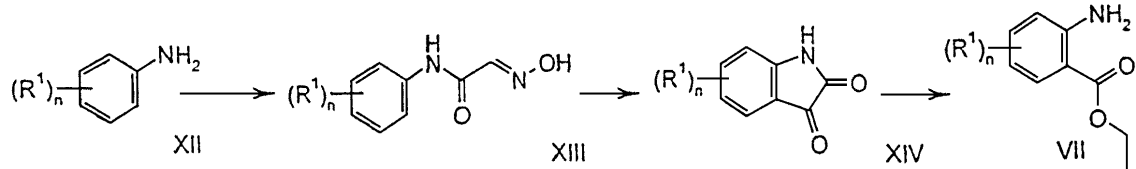
【 0 0 4 6 】

スキーム 2

式 VII で示される中間体の調製のための別の方法

【 0 0 4 7 】

【 化 2 0 】



10

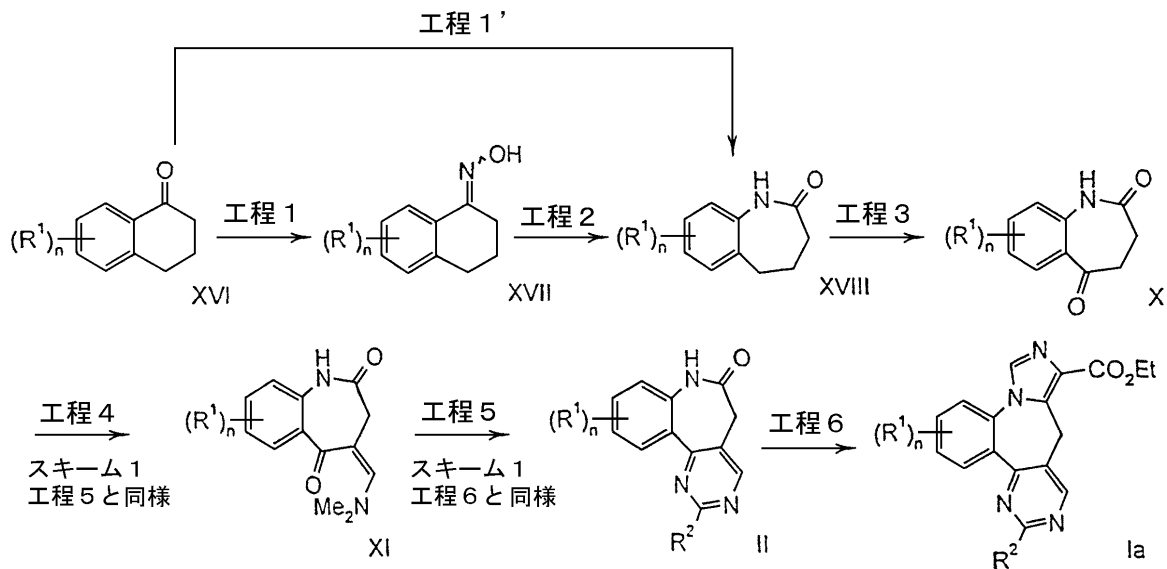
【 0 0 4 8 】

本方法は、J. Heterocyclic Chem., 1965, 2, 459 でも述べられている。

【 0 0 4 9 】

【 化 2 1 】

### スキーム 3



20

30

【 0 0 5 0 】

スキーム 3 で与えた置換基は、上述されている。

【 0 0 5 1 】

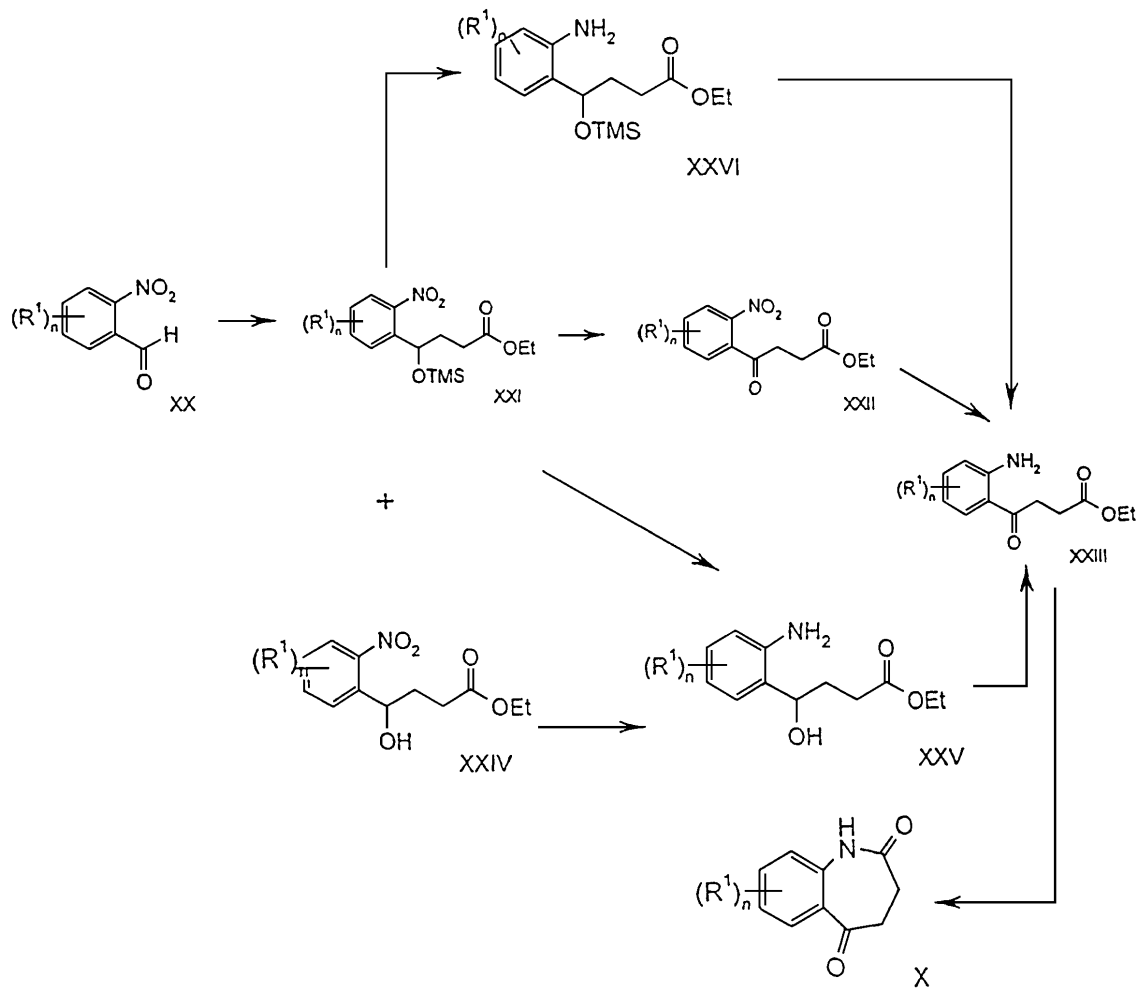
式 XVI で示される - テトラロンと、ヒドロキシルアミンと、酢酸ナトリウムと水 / エタノールとの混合物を、還流下で約 20 分間処理して、次に 0 に冷却する。得られた生成物を、約 120 にてポリリン酸の溶液に添加し、加熱する。次にラクタムが BuOH および水に溶解して、次いで過マンガン酸カリウムを添加し、続いて硝酸マグネシウム六水和物を添加する。本反応は、室温にて約 48 時間実施する。次に式 Ia の化合物を得て、スキーム I の工程 5、6 および 7 が続く。

40

【 0 0 5 2 】

【化22】

## スキーム4



10

20

30

【0053】

スキーム4で与えた置換基は、上述されている。

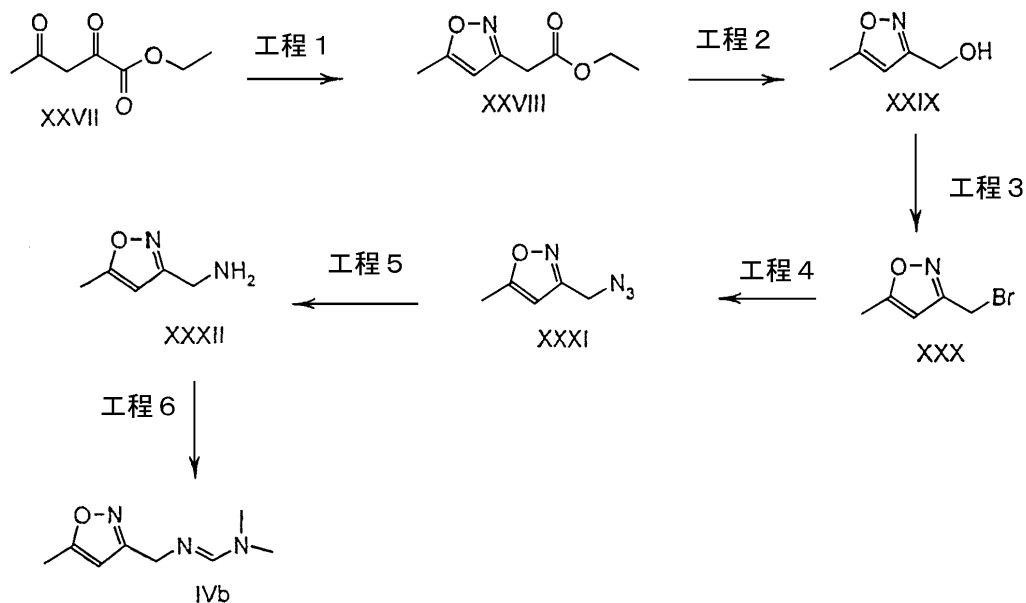
【0054】

これらの中間体の調製は、実施例で更に詳細に述べる。

【0055】

## 【化 2 3】

## スキーム 5



10

20

## 【 0 0 5 6】

スキーム 5 にしたがって、式 IVb の化合物は、調製されて、式 I (式中、 $R^3$  はイソオキサゾール基である) の化合物の調製に使用される。本反応は、スキーム 6 で述べる。

スキーム 5 にしたがって、以下の反応工程を更に詳細に述べる：

工程 1：5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

エタノール中のエチル - 2, 4 - ジオキソバレートの溶液に、塩酸ヒドロキシルアミンおよび炭酸水素ナトリウムを加える。反応混合物を次に還流下で 1 時間加熱する。冷却後、混合物を蒸発させると透明な液体が残り、蒸留すると表題化合物が残る。

工程 2：(5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - メタノール

アルゴン雰囲気下にて、エタノール中の 5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルの溶液に、 $\text{NaBH}_4$  を 30 分にわたって少量ずつ添加する。反応物は室温まで加温させる。3 時間後、反応混合物を HCl で希釈し、次に室温まで冷却した後に、混合物をエーテルで洗浄し、合わせた抽出物を乾燥および蒸発させる。

30

工程 3：3 - ブロモメチル - 5 - メチル - イソオキサゾール

トルエン中の  $\text{PBr}_3$  とピリジンとの溶液に、 $-10^\circ\text{C}$  にて、ピリジン中のヒドロキシメチル - 3 - メチル - 5 - イソオキサゾールの溶液を添加する。次に反応混合物を  $-10^\circ\text{C}$  にて 1 時間攪拌し、室温にて約 14 時間攪拌する。次に反応混合物を水で希釈し、エーテルで抽出する。次に合わせた抽出物を乾燥および蒸発させる。残留物は、クロマトグラフィによって精製する。

工程 4：3 - アジドメチル - 5 - メチル - イソオキサゾール

40

アセトン中の 3 - ブロモメチル - 5 - メチル - イソオキサゾールの溶液に、室温にて、 $\text{NaN}_3$  を添加する。次に反応混合物を約 48 時間攪拌する。次に反応混合物を水に注入して、 $\text{EtOAc}$  によって抽出し、乾燥および蒸発させる。

工程 5：(5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - メチルアミン

イソプロパノール中の 3 - アジドメチル - 5 - メチル - イソオキサゾールの溶液に室温にて激しく攪拌しながら、トリエチルアミン、1, 3 プロパンジチオールおよび水素化ホウ素ナトリウムを添加する。次に混合物を室温にて攪拌する。約 19 時間後、0.5 当量以上の  $\text{NaBH}_4$  を添加して、室温にて 7 時間以上攪拌する。次に溶液を真空下にて蒸発させ、次に残留物を 10% クエン酸水溶液に溶解させて、洗浄する。水層を  $\text{NaOH}$  水溶液によって pH 12 まで塩基性化して、 $\text{NaCl}$  で飽和させて、 $\text{DCM}$  によって抽出する

50

。合わせたDCM抽出物を乾燥および濃縮する。

工程6：N,N-ジメチル-N-(5-メチル-イソキサゾール-3-イル-メチル)-ホルムアミジン

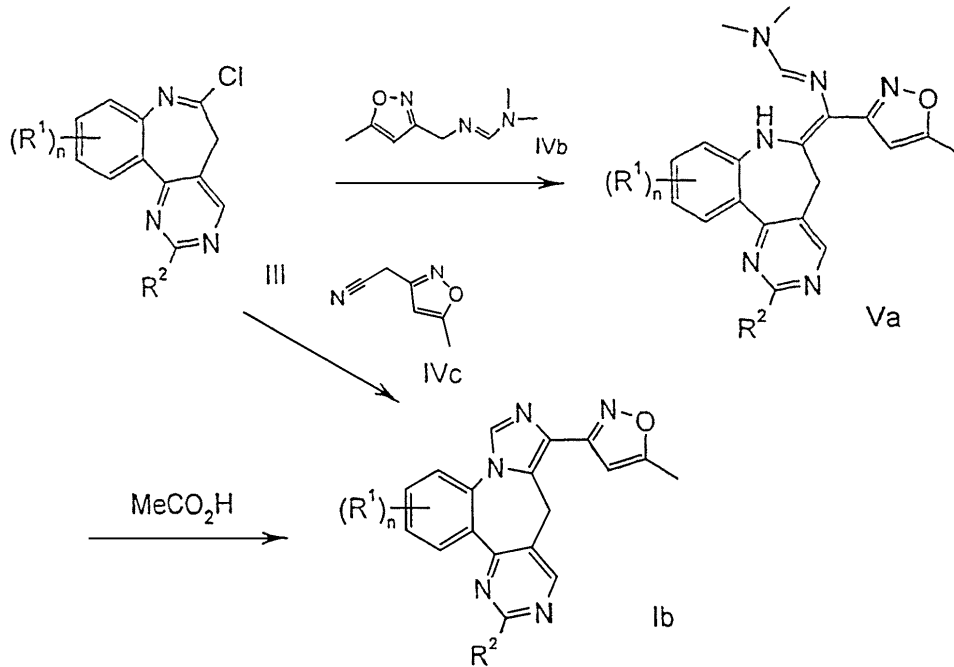
N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール中の(5-メチル-イソキサゾール-3-イル)-メチルアミンの溶液を、還流下で3時間加熱する。室温まで冷却した後、溶媒を蒸発させると、式IVaの化合物が残る。

次に式IVaの化合物を、スキーム1aおよび6にしたがって、式IIIの化合物に添加する。

【0057】

【化24】

スキーム6



10

20

【0058】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびnは、上述されている。

【0059】

上述したように、式Iの化合物およびその薬学的に有用な塩は、有用な薬理学的特性を有する。本発明の化合物は、5サブユニットを含有するGABA<sub>A</sub>受容体のリガンドであり、それゆえ認知向上が必要である療法において有用であることが見出された。

【0060】

化合物を、以下に与える試験にしたがって研究した。

【0061】

膜調製および結合アッセイ

GABA<sub>A</sub>受容体サブタイプにおける化合物の親和性は、構成132、232、332および532のラット受容体を発現するSF9細胞に結合する[<sup>3</sup>H]フルマゼニル([<sup>3</sup>H]Ro15-1788)(85Ci/mmol; Amersham)に対する競合によって測定した。

【0062】

細胞ペレットは、Krebs-tris緩衝液(4.8mM KCl、1.2mM CaCl<sub>2</sub>、1.2mM MgCl<sub>2</sub>、120mM NaCl、15mM Tris; pH7.5; 結合アッセイ緩衝液)中に懸濁させ、ポリトロンによって約15秒間、氷上でホモジナイズして、UZ内で30分間、4にて遠心分離した(100000g; ローター: TFF 4594 = 30000rpm)。細胞ペレットをKrebs-tris緩衝液中に再懸濁させて、ポリトロンによって約15秒間、氷上でホモジナイズした。分割量1mLを調製し、タンパク

30

40

50

質を測定し (Bradford 法)、得られた膜分割量を - 7 0 にて保存した。

【 0 0 6 3 】

放射性リガンド結合アッセイは、細胞 1 0 0  $\mu$ L、 1、 2、 3 サブユニットについて 1 nM、 5 サブユニットについて 0 . 5 nM の濃度の [<sup>3</sup>H] R o 1 5 - 1 7 8 8、および  $1 0^{-10} \sim 3 \times 1 0^{-6}$  M の範囲にある試験化合物を含有する容量 2 0 0  $\mu$ L ( 9 6 ウェルプレート) で実施した。非特異性結合は、 $1 0^{-5}$  M ジアゼパムによって定義され、典型的には全結合の 5 % 未満に相当した。アッセイは平衡になるまで 4 にて 1 時間インキュベートし、Packard 採取器を用いたろ過により G F / C ユニフィルタ (Packard) 上で収集して、氷冷洗浄緩衝液 ( 5 0 mM Tris ; p H 7 . 5 ) によって洗浄した。乾燥後、フィルタ保持放射能は、液体シンチレーション計数によって検出した。K i 値は、Excel-Fit (Microsoft) を用いて計算し、2 回の測定の平均値である。

10

【 0 0 6 4 】

添付の実施例の化合物は、上述のアッセイで試験を行い、すべてが 1 0 0 nM 以下のラット G A B A A 受容体の 5 サブユニットからの [<sup>3</sup>H] R o 1 5 - 1 7 8 8 の置換に対する K i 値を所有することがわかった。好ましい態様において、本発明の化合物は、 1、 2 に比べて、 5 サブユニットおよび 1 5 nM 未満の親和性で 1 サブユニットに選択的に結合している。

【 0 0 6 5 】

特に好ましい化合物について以下の具体的なデータが得られている：

【 0 0 6 6 】

20

【表 1】

実施例番号	K <sub>i</sub> (nM)
1	3.7
2	5.5
3	8.9
4	7.6
6	13.8
8	4.6
9	8.0
10	11.2
11	7.8
22	12.5
29	3.8

30

40

【 0 0 6 7 】

50

式Iの化合物は、その薬学的に有用な酸付加塩と同様に、例えば薬学的調製物の形態で薬剤として使用できる。薬学的調製物は、例えば錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬および軟ゼラチンカプセル剤、液剤、エマルジョンまたは懸濁剤の形態で経口的に投与できる。しかし投与は、例えば坐薬の形態で直腸により、または例えば注射液の形態で非経口的に実施できる。

【0068】

式Iの化合物およびその薬学的に有用な酸付加塩は、錠剤、コーティング錠、糖衣錠および硬ゼラチンカプセル剤の製造用の薬学的に不活性な無機または有機賦形剤を用いて加工することができる。ラクトース、コーンスターチまたはその誘導體、タルク、ステアリン酸またはその塩などは、例えば錠剤、糖衣錠および硬ゼラチンカプセル剤用の賦形剤などとして使用することができる。軟ゼラチンカプセル剤に適切な賦形剤は、例えば植物油、ワックス、脂肪、半固体および液体ポリオールなどである。

10

【0069】

液剤およびシロップ剤の製造用に適切な賦形剤は、例えば水、ポリオール、サッカロース、転化糖、グルコースなどである。

【0070】

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

【0071】

坐薬用に適切な賦形剤は、例えば天然または硬化油、ワックス、脂肪、半液体または液体ポリオールなどである。

20

【0072】

更に薬学的組成物は、保存料、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、着色料、浸透圧を変化させるための塩、緩衝剤、マスキング剤または抗酸化剤を含有することができる。それらは、なお他の治療上有用な物質を含むこともできる。

【0073】

投薬量は幅広い限度内で変化可能であり、もちろん各個別の症例における個々の要件に適合させられる。一般に経口投与の場合、一般式Iの化合物の一人あたりの1日投薬量約10~1000mgが適切であるが、必要な場合には上の上限を超えることも可能である。

【0074】

以下の実施例は、本発明を制限することなく説明する。すべての温度は、摂氏温度で与える。

30

【0075】

実施例1

9H-イミダゾ〔1,5-a〕ピリミド〔5,4-d〕〔1〕ベンズアゼピン-10-カルボン酸エチルエステル

a) 2-アミノ安息香酸エチルエステル(アントラニル酸エチル)、式VIIの化合物

文献(Bamberger, Goldberger, J. Liebigs Ann.Chem., 1899, 362, 305)により、スキーム1、工程1に従って調製。

エタノール(500mL)を氷中で冷却し、HClガスで飽和した。次に2-アミノ安息香酸(50g)を添加し、生じた混合物を還流下で13時間加熱した。熱溶液を次に氷水1.5Lに注入し、次に濾過した溶液を炭酸水素ナトリウムで中和した。次に溶液を蒸発させて、次にエーテル(3×200mL)で抽出し、合わせた抽出物を乾燥および蒸発させ、残った液体を蒸留して、生成物(49g、82%)を透明液体として得た；m/z 165(M)。

40

【0076】

b) 2-〔(4-エトキシ-1,4-ジオキソブチル)アミノ〕-安息香酸エチルエステル(式VIIIの化合物)

スキーム1、工程2に従って調製。

無水トルエン(250mL)中のアントラニル酸エチル(50.0g)の攪拌溶液に0

50

にて炭酸カルシウム (60.6 g) を加え、次に無水トルエン (400 mL) 中の塩化エチルスクシニル (59.8 g) の溶液を加えて、反応混合物を30分間にわたって室温まで加温した。生じた混合物を次に還流下で1時間加熱し、次に熱懸濁液を濾過した。溶液を次に蒸発させて、残った白色固体をEtOHから再結晶し、生成物 (82.1 g、93%) を白色結晶として得た、 $m/z$  293 (M)。

【0077】

c) 2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2-オキソ-1H-ベンズアゼピン-4-カルボン酸エチルエステル (式IXの化合物)

スキーム1、工程3に従って調製。

油中のKHの懸濁液 (20%、39.6 g) に、アルゴン雰囲気下でトルエン (60 mL) を添加した。10 に冷却した本懸濁液に、工程2の生成物をトルエン (90 mL) 中の溶液として30分 (10~20) にわたって添加し、次に無水DMF (12 mL) を加えた。水素の放出が停止した後、生じた混合物を70 にて2時間加熱した。冷却後、酢酸 (15 mL) を攪拌しながら添加し、次に水 (120 mL) を添加した。混合物を次に濾過し、得られた固体を真空乾燥器中で60、10 mbarにて30分間、乾燥させた。固体 (7.98 g) を次にエタノールから再結晶させ、白色針状物 (6.7 g、84%) を得た、 $m/z$  247 (M)。

10

【0078】

d) 3,4-ジヒドロ-1H-1ベンズアゼピン-2,5-ジオン (式Xの化合物)

スキーム1、工程4に従って調製。

工程3の生成物 (17.0 g) をDMSO (610 mL) に溶解し、次に水 (30 mL) を加え、生じた混合物を150 にて1時間加熱した。次に水 (30 mL) を添加し、加熱を150 にて2時間続けた。次に水の別の分割量 (30 mL) を添加し、混合物を150 にて更に2時間20分加熱した。冷却後、混合物を水 (600 mL) に注入し、次に混合物をDCM (3 x 250 mL) によって抽出し、合わせた抽出物を水 (250 mL) で洗浄し、次に乾燥および蒸発させると、乳白橙色の固体が残った。EtOHから再結晶して、乳白色固体 (6.0 g、50%) を得た、 $m/z$  175 (M)。

20

【0079】

e) 4-[(ジメチルアミノ)メチレン]-3,4-ジヒドロ-1H-ベンズアゼピン-2,5-ジオン (式XIの化合物)

スキーム1、工程5に従って調製。

工程4の生成物 (3.1 g) とN,N-ジメチホルムアミドジメチルアセタール (21.1 mL) との混合物を115~120 で1時間加熱した。冷却後、固体を濾過し、エーテルで洗浄して、真空乾燥器中で3時間、50、1 mmHgにて乾燥すると、淡橙色固体 (2.0 g、58%) が残った、 $m/z$  (ISP) 231 (MH)。

30

【0080】

f) 5,7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-d][1]ベンズアゼピン-6-オン (式IIの化合物)

スキーム1、工程6に従って調製。

ナトリウムメトキシド (2.34 g) を含有するMeOH (160 mL) 中の、工程5からの生成物 (4.6 g) の混合物に、ホルムアミジンHCl (2.4 g) を添加し、生じた混合物を室温にて4時間攪拌した。次に水 (80 mL) を添加し、生じた混合物をDCM (5 x 50 mL) によって抽出し、合わせた抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。蒸発後、残留物をDCM:MeOHから再結晶すると、乳白色結晶 (2.2 g、52%) が残った、 $m/z$  211 (M)。

40

【0081】

g) 9H-イミダゾ[1,5-a]ピリミド[5,4-d][1]ベンズアゼピン-10-カルボン酸エステル (式Iの化合物)

スキーム1、工程7に従って調製。

CHCl<sub>3</sub> (15 mL) 中の工程6からの生成物 (2.2 g) の溶液に、N,N-ジメチ

50

ル - p - トルイジン ( 10 . 3 mL ) およびオキシ塩化リン ( 1 . 59 mL ) を添加し、生じた混合物を還流下で 1 時間加熱した。冷却後、混合物を水 ( 40 mL ) 中の  $\text{NaHCO}_3$  ( 8 . 2 g ) の溶液に注入し、生じた混合物を DCM ( 4 × 20 mL ) によって抽出し、合わせた抽出物を次に水 ( 40 mL ) で洗浄し、乾燥および蒸発させて、塩化イミノを得た。無水 DMF ( 20 mL ) 中のイソシアノ酢酸エチル ( 1 . 19 g ) の溶液に、カリウム tert - ブトキシド ( 1 . 26 g ) を添加し、生じた溶液を無水 DMF ( 5 mL ) 中の塩化イミノ ( 上のように調製 ) の溶液に - 50 にて添加した。10 分後、反応を室温まで加温し ( 40 分 )、次に酢酸 ( 0 . 5 mL ) を添加し、次に氷冷水 ( 200 mL ) を添加した。生じた混合物を DCM ( 4 × 40 mL ) によって抽出し、合わせた抽出物を次に水 ( 50 mL ) で洗浄し、次に  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥および蒸発させた。EtOAc : ヘキサンによって溶出されるシリカゲル上の残留物のクロマトグラフィーにより、生成物 ( 770 mg、24% ) を白色結晶として得た、融点 285 ~ 287、 $m/z$  306 ( M )。

#### 【 0082 】

スキーム I による別の反応

工程 6 からの生成物 ( 1 mmol ) と N , N - ジメチル - p - トルイジン ( 2 mmol ) との混合物をトルエン ( 5 mL ) 中で混合し、100 まで加熱した。次にオキシ塩化リン ( 1 . 1 mmol ) を滴加して、100 での加熱を 1 時間続けた。生じた混合物を次に減圧下で蒸留し、残留物を THF ( 2 mL ) に溶解させた。THF ( 2 mL ) 中のヘキサメチルジシラザン ( 3 . 3 mmol ) の溶液に、アルゴン雰囲気下、- 75 において、BuLi ( ヘキサン中 1 . 6 M、3 . 3 mmol ) をゆっくりと添加した。- 75 にて 1 時間攪拌した後、THF ( 1 . 0 mL ) 中の ( E ) - ( ジメチルアミノメチレンアミノ ) - 酢酸エチルエステル ( 2 . 0 mmol ) の溶液を添加し、次に - 75 にて 1 時間、攪拌を続けた。次に適切な塩化イミノ ( 上で調製 ) の溶液を - 75 にて添加し、次に - 75 にて 1 時間攪拌し、次に酢酸 ( 20 mmol ) を添加して、混合物を 0 まで加温し、次に水 ( 0 . 5 mL ) を添加し、混合物を還流下で 1 時間加熱した。冷却後、混合物を DCM ( 2 × 10 mL ) で抽出し、合わせた抽出物を水 ( 10 mL ) で洗浄し、次に蒸発させた。残留物は、次にシリカゲルを用いたクロマトグラフィーによってまたは分取 HPLC によって精製した。

#### 【 0083 】

実施例 2 ~ 7 はスキーム 1 および実施例 1 に従って調製した。

#### 【 0084 】

実施例 2

6 - プロピル - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

a ) 5 , 7 - ジヒドロ - 2 - プロピル - 6 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 6 - オン

スキーム 1 と同様に、4 - [ ( ジメチルアミノ ) メチレン ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンズアゼピン - 2 , 5 - ジオン及びブチルアミジンヒドロクロリドから得た。収率 : 84%。

白色の固体、 $m/z$  253 ( M )。

#### 【 0085 】

b ) 6 - プロピル - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

スキーム 1、工程 7 に従い 5 , 7 - ジヒドロ - 2 - プロピル - 6 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 6 - オンから得た。

白色の固体、融点 180、 $m/z$  ( ISP ) 349 ( MH )。

#### 【 0086 】

実施例 3

6 - ( 1 - メチルエチル ) - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

a ) 5 , 7 - ジヒドロ - 2 - ( 1 - メチルエチル ) - 6 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ]

〕ベンズアゼピン - 6 - オン

スキーム 1 と同様に、4 - [ (ジメチルアミノ)メチレン ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンズアゼピン - 2 , 5 - ジオン及びイソブチルアミジンヒドロクロリドから得た。収率：87%。

白色の固体、 $m/z$  253 (M)。

【0087】

b) 6 - (1 - メチルエチル) - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

スキーム 1、工程 7 に従い 5 , 7 - ジヒドロ - 2 - (1 - メチルエチル) - 6 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 6 - オンから得た。

白色の固体、融点 190、 $m/z$  (ISP) 349 (MH)。

【0088】

実施例 4

6 - シクロプロピル - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

a) 2 - シクロプロピル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 6 - オン

スキーム 1 と同様に、4 - [ (ジメチルアミノ)メチレン ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンズアゼピン - 2 , 5 - ジオン及びシクロプロパンカルボキサミジンヒドロクロリドから得た。収率：62%。

白色の固体、 $m/z$  (ISP) 252 (MH)。

【0089】

b) 6 - シクロプロピル - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

スキーム 1、工程 7 に従い 2 - シクロプロピル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 6 - オンから得た。

白色の固体、融点 110、 $m/z$  (ISP) 347 (MH)。

【0090】

実施例 5

6 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

a) 2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 6 - オン

スキーム 1 と同様に、4 - [ (ジメチルアミノ)メチレン ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンズアゼピン - 2 , 5 - ジオン及び 2, 2 - ジメチルプロピオンアミジンヒドロクロリドから得た。収率：90%。

白色の固体、 $m/z$  267 (M)。

【0091】

b) 6 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

スキーム 1、工程 7 に従い 2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 6 - オンから得た。

白色の固体、融点 250、 $m/z$  (ISP) 363 (MH)。

【0092】

実施例 6

6 - [ (4 - メトキシフェニル)メチル ] - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

a) 5 , 7 - ジヒドロ - 2 - [ (4 - メトキシフェニル)メチル ] - 6 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 6 - オン

スキーム 1 と同様に、4 - [ (ジメチルアミノ)メチレン ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H

10

20

30

40

50

- ベンズアゼピン - 2 , 5 - ジオン及び 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) - アセトアミジン  
ヒドロクロリドから得た。収率：31%。

白色の固体、 $m/z$  (ISP) 332 (MH)。

【0093】

b) 6 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル ] - 9H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド  
[ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

スキーム 1、工程 7 に従い 5 , 7 - ジヒドロ - 2 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル ] - 6H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 6 - オンから得た。

白色の固体、融点 200、 $m/z$  (ISP) 427 (M)。

【0094】

実施例 7

6 - ( 1H - インドール - 3 - イルメチル ) - 9H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

a) 5 , 7 - ジヒドロ - 2 - ( 1H - インドール - 3 - イルメチル ) - 6H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 6 - オン

スキーム 1 と同様に、4 - [ ( ジメチルアミノ ) メチレン ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1H - ベンズアゼピン - 2 , 5 - ジオン及び 2 - ( 1H - インドール - 3 - イル ) - アセトアミジンから得た。収率：80%。

白色の固体、 $m/z$  340 (M)。

【0095】

b) 6 - ( 1H - インドール - 3 - イル - メチル ) - 9H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

スキーム 1、工程 7 に従い 5 , 7 - ジヒドロ - 2 - ( 1H - インドール - 3 - イルメチル ) - 6H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 6 - オンから得た。

白色の固体、融点 120、 $m/z$  (ISP) 436 (M)。

【0096】

実施例 8

3 - フルオロ - 6 - メチル - 9H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

a) 2 - アミノ - 5 - フルオロ - 安息香酸エチルエステル ( 式VIIの化合物 )

スキーム 1 又は 2 に従って調製した。

明黄色の液体、0.4 mbar で融点 68 ~ 70。

【0097】

b) 2 - [ ( 4 - エトキシ - 1 , 4 - ジオキソブチル ) アミノ ] - 5 - フルオロ - 安息香酸エチルエステル ( 式VIIIの化合物 )

スキーム 1、工程 2 に従って、2 - アミノ - 5 - フルオロ - 安息香酸エチルエステルから調製した。収率：100%。

白色の固体、 $m/z$  311 (M)。

【0098】

c) 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 5 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1H - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 式IXの化合物 )

スキーム 1、工程 3 に従って 2 - [ ( 4 - エトキシ - 1 , 4 - ジオキソブチル ) アミノ ] - 5 - フルオロ - 安息香酸エチルエステルから調製した。収率：69%。

白色の固体、 $m/z$  265 (M)。

【0099】

d) 7 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 2 , 5 - ジオン ( 式Xの化合物 )

スキーム 1、工程 4 に従って 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 5 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1H - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸エチルエステルから調製した。収率：67%。

10

20

30

40

50

白色の固体、 $m/z$  193 (M)。

【0100】

e) 4 - [(ジメチルアミノ)メチレン] - 7 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ベンズアゼピン - 2, 5 - ジオン (式XIの化合物)

スキーム1、工程5に従って7 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 2, 5 - ジオンから調製した。収率：75%。

明橙色の固体、 $m/z$  248 (M)。

【0101】

f) 10 - フルオロ - 5, 7 - ジヒドロ - 2 - メチル - 6H - ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 6 - オン (式IIの化合物)

スキーム1と同様に、4 - [(ジメチルアミノ)メチレン] - 7 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ベンズアゼピン - 2, 5 - ジオン及びアセトアミジンヒドロクロリドから得た。収率：50%。

白色の固体、 $m/z$  (ISP) 244 (MH)。

【0102】

g) 3 - フルオロ - 6 - メチル - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル (式Iの化合物)

スキーム1、工程7に従って10 - フルオロ - 5, 7 - ジヒドロ - 2 - メチル - 6H - ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 6 - オンから調製した。

白色の固体、融点230、 $m/z$  338 (M)。

【0103】

実施例9

3 - フルオロ - 6 - プロピル - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

a) 10 - フルオロ - 5, 7 - ジヒドロ - 2 - プロピル - 6H - ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 6 - オン

スキーム1と同様に、4 - [(ジメチルアミノ)メチレン] - 7 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ベンズアゼピン - 2, 5 - ジオン及びブチルアミジンヒドロクロリドから得た。収率：50%。

白色の固体、 $m/z$  (ISP) 272 (MH)。

【0104】

b) 3 - フルオロ - 6 - プロピル - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

スキーム1、工程7に従い10 - フルオロ - 5, 7 - ジヒドロ - 2 - プロピル - 6H - ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 6 - オンから得た。

白色の固体、融点200、 $m/z$  (ISP) 367 (MH)。

【0105】

実施例10

3 - フルオロ - 6 - (1 - メチルエチル) - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

a) 10 - フルオロ - 5, 7 - ジヒドロ - 2 - (1 - メチルエチル) - 6H - ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 6 - オン

スキーム1と同様に、4 - [(ジメチルアミノ)メチレン] - 7 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ベンズアゼピン - 2, 5 - ジオン及びイソブチルアミジンヒドロクロリドから得た。収率：60%。

白色の固体、 $m/z$  (ISP) 272 (MH)。

【0106】

b) 3 - フルオロ - 6 - (1 - メチルエチル) - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

スキーム1、工程7に従い10 - フルオロ - 5, 7 - ジヒドロ - 2 - (1 - メチルエチ

10

20

30

40

50

ル) - 6H - ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン - 6 - オンから得た。  
 白色の固体、融点 185、m/z (ISP) 367 (MH)。

【0107】

実施例 11

6 - シクロプロピル - 3 - フルオロ - 9H - イミダゾ〔1, 5-a〕ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

a) 2 - シクロプロピル - 10 - フルオロ - 5, 7 - ジヒドロ - 6H - ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン - 6 - オン

スキーム 1 と同様に、4 - [(ジメチルアミノ)メチレン] - 7 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ベンズアゼピン - 2, 5 - ジオン及びシクロプロパンカルボキシアミジンヒドロクロリドから得た。収率：88%。

白色の固体、m/z (ISP) 270 (MH)。

【0108】

b) 6 - シクロプロピル - 3 - フルオロ - 9H - イミダゾ〔1, 5-a〕ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

スキーム 1、工程 7 に従い 2 - シクロプロピル - 10 - フルオロ - 5, 7 - ジヒドロ - 6H - ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン - 6 - オンから得た。

白色の固体、融点 220、m/z (ISP) 365 (MH)。

【0109】

実施例 12

3 - フルオロ - 6 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 9H - イミダゾ〔1, 5-a〕ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

a) 2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 10 - フルオロ - 5, 7 - ジヒドロ - 6H - ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン - 6 - オン

スキーム 1 と同様に、4 - [(ジメチルアミノ)メチレン] - 7 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ベンズアゼピン - 2, 5 - ジオン及び 2, 2 - ジメチルプロピオンアミジンヒドロクロリドから得た。収率：54%。

白色の固体、m/z (ISP) 286 (MH)。

【0110】

b) 3 - フルオロ - 6 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 9H - イミダゾ〔1, 5-a〕ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

スキーム 1、工程 7 に従い 2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 10 - フルオロ - 5, 7 - ジヒドロ - 6H - ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン - 6 - オンから得た。

白色の固体、融点 233、m/z (ISP) 381 (MH)。

【0111】

実施例 13

3 - フルオロ - 6 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 9H - イミダゾ〔1, 5-a〕ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

a) 10 - フルオロ - 5, 7 - ジヒドロ - 2 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 6H - ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン - 6 - オン

スキーム 1 と同様に、4 - [(ジメチルアミノ)メチレン] - 7 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ベンズアゼピン - 2, 5 - ジオン及び 2 - (4 - メトキシフェニル) - アセトアミジンヒドロクロリドから得た。収率：89%。

白色の固体、m/z (ISP) 350 (MH)。

【0112】

b) 3 - フルオロ - 6 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 9H - イミダゾ〔1, 5-a〕ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

スキーム 1、工程 7 に従い 10 - フルオロ - 5, 7 - ジヒドロ - 2 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 6H - ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン - 6 - オンから得た。

10

20

30

40

50

白色の固体、融点 185、 $m/z$  (ISP) 445 (MH)。

【0113】

実施例 14

3 - フルオロ - 6 - (1H - インドール - 3 - イルメチル) - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル  
a) 10 - フルオロ - 5, 7 - ジヒドロ - 2 - (1H - インドール - 3 - イルメチル) - 6H - ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 6 - オン

スキーム 1 と同様に、4 - [(ジメチルアミノ)メチレン] - 7 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ベンズアゼピン - 2, 5 - ジオン及び 2 - (1H - インドール - 3 - イル) - アセトアミジンから得た。収率：87%。

白色の固体、 $m/z$  (ISP) 359 (MH)。

【0114】

b) 3 - フルオロ - 6 - (1H - インドール - 3 - イルメチル) - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

スキーム 1、工程 7 に従い 10 - フルオロ - 5, 7 - ジヒドロ - 2 - (1H - インドール - 3 - イルメチル) - 6H - ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 6 - オンから得た。

白色の固体、融点 230、 $m/z$  (ISP) 454 (MH)。

【0115】

実施例 15

3 - クロロ - 6 - メチル - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

a) 2 - アミノ - 5 - クロロ - 安息香酸エチルエステル (式VIIの化合物)

アントラニル酸エチル及び次亜塩素酸ナトリウム (M. Okabe and R-C Sun, Tetrahedron, 1995, 51, 1861に従う) から調製して、乳白色の固体、融点 80、 $m/z$  199 を得た。

【0116】

b) 5 - クロロ - 2 - [(4 - エトキシ - 1, 4 - ジオキソブチル)アミノ] - 安息香酸エチルエステル (式VIIIの化合物)

スキーム 1、工程 2 に従い 2 - アミノ - 5 - クロロ - 安息香酸エチルエステルから得た。

収率：100%。白色の固体、 $m/z$  327 (M)。

【0117】

c) 7 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 5 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1H - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸エチルエステル (式IXの化合物)

スキーム 1、工程 3 に従い 5 - クロロ - 2 - [(4 - エトキシ - 1, 4 - ジオキソブチル)アミノ] - 安息香酸エチルエステルから得た。収率：81%。

白色の固体、 $m/z$  281 (M)。

【0118】

d) 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ベンズアゼピン - 2, 5 - ジオン (式Xの化合物)

スキーム 1、工程 4 に従い 7 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 5 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1H - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸エチルエステルから得た。収率：48%。

白色の固体、 $m/z$  209 (M)。

【0119】

e) 7 - クロロ - 4 - [(ジメチルアミノ)メチレン] - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ベンズアゼピン - 2, 5 - ジオン (式XIの化合物)

スキーム 1、工程 5 に従い 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 2, 5 - ジオンから得た。

10

20

30

40

50

収率：79%。

明橙色の固体、 $m/z$  264 (M)。

【0120】

f) 10-クロロ-5,7-ジヒドロ-2-メチル-6H-ピリミド〔5,4-d〕〔1〕ベンズアゼピン-6-オン(式IIの化合物)

スキーム1と同様に、7-クロロ-4-〔(ジメチルアミノ)メチレン〕-3,4-ジヒドロ-1H-ベンズアゼピン-2,5-ジオン及びアセトアミジンヒドロクロリドから得た。収率：58%。

白色の固体、 $m/z$  259 (M)。

【0121】

g) 3-クロロ-6-メチル-9H-イミダゾ〔1,5-a〕ピリミド〔5,4-d〕〔1〕ベンズアゼピン-10-カルボン酸エチルエステル オン(式Iの化合物)

スキーム1、工程7に従い10-クロロ-5,7-ジヒドロ-2-メチル-6H-ピリミド〔5,4-d〕〔1〕ベンズアゼピン-6-オンから得た。

白色の固体、融点202~204、 $m/z$  (ISP) 355 (MH)。

【0122】

実施例16

3-クロロ-6-(1-メチルエチル)-9H-イミダゾ〔1,5-a〕ピリミド〔5,4-d〕〔1〕ベンズアゼピン-10-カルボン酸エチルエステル

a) 10-クロロ-5,7-ジヒドロ-2-(1-メチルエチル)-6H-ピリミド〔5,4-d〕〔1〕ベンズアゼピン-6-オン

スキーム1と同様に、7-クロロ-4-〔(ジメチルアミノ)メチレン〕-3,4-ジヒドロ-1H-ベンズアゼピン-2,5-ジオン及びイソブチルアミジンヒドロクロリドから得た。収率：87%。

白色の固体、 $m/z$  (ISP) 288 (MH)。

【0123】

b) 3-クロロ-6-(1-メチルエチル)-9H-イミダゾ〔1,5-a〕ピリミド〔5,4-d〕〔1〕ベンズアゼピン-10-カルボン酸

スキーム1、工程7に従い10-クロロ-5,7-ジヒドロ-2-(1-メチルエチル)-6H-ピリミド〔5,4-d〕〔1〕ベンズアゼピン-6-オンから得た。

白色の固体、融点192、 $m/z$  (ISP) 383 (MH)。

【0124】

実施例17

3-クロロ-6-シクロプロピル-9H-イミダゾ〔1,5-a〕ピリミド〔5,4-d〕〔1〕ベンズアゼピン-10-カルボン酸エチルエステル

a) 10-クロロ-2-シクロプロピル-5,7-ジヒドロ-6H-ピリミド〔5,4-d〕〔1〕ベンズアゼピン-6-オン

スキーム1と同様に、7-クロロ-4-〔(ジメチルアミノ)メチレン〕-3,4-ジヒドロ-1H-ベンズアゼピン-2,5-ジオン及びシクロプロパンカルボキシアミジンヒドロクロリドから得た。収率：83%。

白色の固体、 $m/z$  (ISP) 286 (MH)。

【0125】

b) 3-クロロ-6-シクロプロピル-9H-イミダゾ〔1,5-a〕ピリミド〔5,4-d〕〔1〕ベンズアゼピン-10-カルボン酸エチルエステル

スキーム1、工程7に従い10-クロロ-2-シクロプロピル-5,7-ジヒドロ-6H-ピリミド〔5,4-d〕〔1〕ベンズアゼピン-6-オンから得た。

白色の固体、融点230、 $m/z$  (ISP) 381 (MH)。

【0126】

実施例18

3-クロロ-6-(1,1-ジメチルエチル)-9H-イミダゾ〔1,5-a〕ピリミド

10

20

30

40

50

{ 5 , 4 - d } [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

a ) 10 - クロロ - 2 - ( 1 , 1 - ジメチルエチル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド { 5 , 4 - d } [ 1 ] ベンズアゼピン - 6 - オン

スキーム 1 と同様に、7 - クロロ - 4 - [ ( ジメチルアミノ ) メチレン ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンズアゼピン - 2 , 5 - ジオン及び 2 , 2 - ジメチルプロピオンアミジンヒドロクロリドから得た。収率 : 88 % 。乳白色の固体、m / z ( I S P ) 302 ( M H )

【 0 1 2 7 】

b ) 3 - クロロ - 6 - ( 1 , 1 - ジメチルエチル ) - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド { 5 , 4 - d } [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

10

スキーム 1 、工程 7 に従い 10 - クロロ - 2 - ( 1 , 1 - ジメチルエチル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド { 5 , 4 - d } [ 1 ] ベンズアゼピン - 6 - オンから得た。白色の固体、融点 180 、m / z ( I S P ) 397 ( M H ) 。

【 0 1 2 8 】

実施例 19

3 - クロロ - 6 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル ] - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド { 5 , 4 - d } [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

a ) 10 - クロロ - 5 , 7 - ジヒドロ - 2 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル ] - 6 H - ピリミド { 5 , 4 - d } [ 1 ] ベンズアゼピン - 6 - オン

スキーム 1 と同様に、7 - クロロ - 4 - [ ( ジメチルアミノ ) メチレン ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンズアゼピン - 2 , 5 - ジオン及び 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) - アセトアミジンヒドロクロリドから得た。収率 : 87 % 。

20

白色の固体、m / z ( I S P ) 366 ( M H ) 。

【 0 1 2 9 】

b ) 3 - クロロ - 6 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル ] - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド { 5 , 4 - d } [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

スキーム 1 、工程 7 に従い 10 - クロロ - 5 , 7 - ジヒドロ - 2 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル ] - 6 H - ピリミド { 5 , 4 - d } [ 1 ] ベンズアゼピン - 6 - オンから得た。

白色の固体、融点 192 、m / z ( I S P ) 461 ( M H ) 。

30

【 0 1 3 0 】

実施例 20

3 - クロロ - 6 - ( 1 H - インドール - 3 - イルメチル ) - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド { 5 , 4 - d } [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

a ) 10 - クロロ - 5 , 7 - ジヒドロ - 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イルメチル ) - 6 H - ピリミド { 5 , 4 - d } [ 1 ] ベンズアゼピン - 6 - オン

スキーム 1 と同様に、7 - クロロ - 4 - [ ( ジメチルアミノ ) メチレン ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンズアゼピン - 2 , 5 - ジオン及び 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - アセトアミジンから得た。収率 : 46 % 。

白色の固体、m / z 374 ( M ) 。

40

【 0 1 3 1 】

b ) 3 - クロロ - 6 - ( 1 H - インドール - 3 - イル - メチル ) - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド { 5 , 4 - d } [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

スキーム 1 、工程 7 に従い 10 - クロロ - 5 , 7 - ジヒドロ - 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イルメチル ) - 6 H - ピリミド { 5 , 4 - d } [ 1 ] ベンズアゼピン - 6 - オンから得た。

白色の固体、融点 120 、m / z ( I S P ) 470 ( M H ) 。

【 0 1 3 2 】

実施例 21

50

3 - ブロモ - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

a ) 2 - アミノ - 5 - ブロモ - 安息香酸エチルエステル ( 式VIIの化合物 )

スキーム 1、工程 1 と同様に、16 時間還流下で加熱して 2 - アミノ - 5 - ブロモ安息香酸、エタノール及び HCl ガスから乳白色の固体、融点 83 を得た。

【 0 1 3 3 】

b ) 5 - ブロモ - 2 - [ ( 4 - エトキシ - 1 , 4 - ジオキソブチル ) アミノ ] - 安息香酸エチルエステル ( 式VIIIの化合物 )

スキーム 1、工程 2 に従い 2 - アミノ - 5 - ブロモ - 安息香酸エチルエステルから得た。収率：79%。白色の固体、 $m/z$  (ISP) 371 / 373 (MH)。

10

【 0 1 3 4 】

c ) 7 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 5 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 H - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 式IXの化合物 )

スキーム 1、工程 3 に従い 5 - ブロモ - 2 - [ ( 4 - エトキシ - 1 , 4 - ジオキソブチル ) アミノ ] - 安息香酸エチルエステルから得た。収率：71%。

白色の固体、 $m/z$  (ISP) 325 / 327 (MH)。

【 0 1 3 5 】

d ) 7 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 2 , 5 - ジオン ( 式Xの化合物 )

スキーム 1、工程 4 に従い 7 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 5 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 H - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸エチルエステルから得た。収率：65%。

20

白色の固体、 $m/z$  (ISP) 253 / 255 (MH)

【 0 1 3 6 】

e ) 7 - ブロモ - 4 - [ ( ジメチルアミノ ) メチレン - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンズアゼピン - 2 , 5 - ジオン ( 式XIの化合物 )

スキーム 1、工程 5 に従い 7 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 2 , 5 - ジオンから得た。

収率：90%。明橙色の固体、 $m/z$  (ISP) 309 / 311 (MH)。

【 0 1 3 7 】

f ) 10 - ブロモ - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 6 - オン ( 式IIの化合物 )

30

スキーム 1 と同様に、7 - ブロモ - 4 - [ ( ジメチルアミノ ) メチレン ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンズアゼピン - 2 , 5 - ジオン及びホルムアミジンアセテートから得た。収率：83%。

白色の固体、 $m/z$  (ISP) 289 / 291 (MH)。

【 0 1 3 8 】

g ) 3 - ブロモ - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

スキーム 1、工程 7 に従い 10 - ブロモ - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 6 - オンから得た。

40

白色の固体、融点 210、 $m/z$  (ISP) 385 / 387 (MH)

【 0 1 3 9 】

実施例 22

3 - ブロモ - 6 - メチル - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

a ) 10 - ブロモ - 5 , 7 - ジヒドロ - 2 - メチル - 6 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 6 - オン

スキーム 1 と同様に、7 - ブロモ - 4 - [ ( ジメチルアミノ ) メチレン ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンズアゼピン - 2 , 5 - ジオン及びアセトアミジンヒドロクロリドから得た。収率：87%。

50

白色の固体、 $m/z$  (ISP) 303 / 305 (MH)

【0140】

b) 3 - ブロモ - 6 - メチル - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

スキーム 1、工程 7 に従い 10 - ブロモ - 5, 7 - ジヒドロ - 2 - メチル - 6H - ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 6 - オンから得た。

白色の固体、融点 130、 $m/z$  (ISP) 399 / 401 (MH)

【0141】

実施例 23

3 - ブロモ - 6 - シクロプロピル - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル 10

a) 10 - ブロモ - 5, 7 - ジヒドロ - 2 - シクロプロピル - 6H - ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 6 - オン

スキーム 1 と同様に、7 - ブロモ - 4 - [(ジメチルアミノ)メチレン] - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ベンズアゼピン - 2, 5 - ジオン及びシクロプロパンカルボキシアミジンヒドロクロリドから得た。収率：99%。

白色の固体、 $m/z$  (ISP) 330 / 332 (MH)。

【0142】

b) 3 - ブロモ - 6 - シクロプロピル - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル 20

スキーム 1、工程 7 に従い 10 - ブロモ - 5, 7 - ジヒドロ - 2 - シクロプロピル - 6H - ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 6 - オンから得た。

白色の固体、融点 230、 $m/z$  (ISP) 425 / 427 (MH)。

【0143】

実施例 24

3 - ブロモ - 6 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

a) 10 - ブロモ - 5, 7 - ジヒドロ - 2 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 6H - ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 6 - オン

スキーム 1 と同様に、7 - ブロモ - 4 - [(ジメチルアミノ)メチレン] - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ベンズアゼピン - 2, 5 - ジオン及び 2 - (4 - メトキシフェニル) - アセトアミジンヒドロクロリドから得た。収率：99%。 30

白色の固体、 $m/z$  (ISP) 410 / 412 (MH)。

【0144】

b) 3 - ブロモ - 6 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

スキーム 1、工程 7 に従い 10 - ブロモ - 5, 7 - ジヒドロ - 2 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 6H - ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 6 - オンから得た。

白色の固体、融点 180、 $m/z$  (ISP) 505 / 507 (MH)。

【0145】

実施例 25

3, 6 - ジメチル - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

a) 2 - アミノ - 5 - メチル - 安息香酸エチルエステル (式VIIの化合物)

スキーム 1、工程 1 (S. P. Acharya and J. B. Hynes, J. Heterocyclic Chem., 1975, 12, 1283に記載)と同様に、2 - アミノ - 5 - メチル安息香酸、エタノール及び HCl ガスから生成物を得た。収率：80%。

白色の固体、 $m/z$  (ISP) 178 (M - H)

【0146】

50

b) 2 - ( 4 - エトキシ - 1 , 4 - ジオキソブチル ) アミノ ) } - 5 - メチル - 安息香酸エチルエステル ( 式VIIIの化合物 )

スキーム 1、工程 2 に従い 2 - アミノ - 5 - メチル - 安息香酸エチルエステルから得た。収率：87%。

白色の固体、 $m/z$  ( I S P ) 308 ( M H )。

【 0 1 4 7 】

c) 2 , 3 - ジヒドロ - 5 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 式IXの化合物 )

スキーム 1、工程 3 に従い 2 - [ ( 4 - エトキシ - 1 , 4 - ジオキソブチル ) アミノ ] - 5 - メチル - 安息香酸エチルエステルから得た。収率：41%。

10

白色の固体、 $m/z$  ( I S P ) 262 ( M H )。

【 0 1 4 8 】

d) 3 , 4 - ジヒドロ - 7 - メチル - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 2 , 5 - ジオン ( 式Xの化合物 )

スキーム 1、工程 4 に従い 2 , 3 - ジヒドロ - 5 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸エチルエステルから得た。収率：98%。

白色の固体、 $m/z$  ( I S P ) 190 ( M H )。

【 0 1 4 9 】

e) 4 - [ ( ジメチルアミノ ) メチレン ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 7 - メチル - 1 H - ベンズアゼピン - 2 , 5 - ジオン ( 式XIの化合物 )

20

スキーム 1、工程 5 に従い 3 , 4 - ジヒドロ - 7 - メチル - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 2 , 5 - ジオンから得た。

収率：74%。明茶色の固体、 $m/z$  ( I S P ) 245 ( M H )。

【 0 1 5 0 】

f) 5 , 7 - ジヒドロ - 2 , 10 - ジメチル - 6 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 6 - オン ( 式IIの化合物 )

スキーム 1と同様に、4 - [ ( ジメチルアミノ ) メチレン ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 7 - メチル - 1 H - ベンズアゼピン - 2 , 5 - ジオン及びアセトアミジンヒドロクロリドから得た。収率：98%。

白色の固体、 $m/z$  ( I S P ) 240 ( M H )。

30

【 0 1 5 1 】

g) 3 , 6 - ジメチル - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル ( 式Iの化合物 )

スキーム 1、工程 7 に従い 5 , 7 - ジヒドロ - 2 , 10 - ジメチル - 6 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 6 - オンから得た。

白色の固体、融点 200、 $m/z$  ( I S P ) 335 ( M H )。

【 0 1 5 2 】

実施例 26

3 - メチル - 6 - プロピル - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

40

a) 5 , 7 - ジヒドロ - 10 - メチル - 2 - プロピル - 6 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 6 - オン

スキーム 1と同様に、4 - [ ( ジメチルアミノ ) メチレン ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 7 - メチル - 1 H - ベンズアゼピン - 2 , 5 - ジオン及びブチルアミジンヒドロクロリドから得た。収率：90%。

白色の固体、 $m/z$  ( I S P ) 268 ( M H )。

【 0 1 5 3 】

b) 3 - メチル - 6 - プロピル - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

スキーム 1、工程 7 に従い 5 , 7 - ジヒドロ - 10 - メチル - 2 - プロピル - 6 H - ピ

50

リミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン-6-オンから得た。

白色の固体、融点250、m/z (ISP) 363 (MH)。

【0154】

実施例27

3-メチル-6-(1-メチルエチル)-9H-イミダゾ〔1, 5-a〕ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン-10-カルボン酸エチルエステル

a) 5, 7-ジヒドロ-10-メチル-2-(1-メチルエチル)-6H-ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン-6-オン

スキーム1と同様に、4-〔(ジメチルアミノ)メチレン〕-3, 4-ジヒドロ-7-メチル-1H-ベンズアゼピン-2, 5-ジオン及びイソブチルアミジンヒドロクロリドから得た。収率：91%。

白色の固体、m/z (ISP) 268 (MH)。

【0155】

b) 3-メチル-6-(1-メチルエチル)-9H-イミダゾ〔1, 5-a〕ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン-10-カルボン酸エチルエステル

スキーム1、工程7に従い5, 7-ジヒドロ-10-メチル-2-(1-メチルエチル)-6H-ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン-6-オンから得た。

白色の固体、融点190、m/z (ISP) 363 (MH)。

【0156】

実施例28

6-シクロプロピル-3-メチル-9H-イミダゾ〔1, 5-a〕ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン-10-カルボン酸エチルエステル

a) 2-シクロプロピル-5, 7-ジヒドロ-10-メチル-6H-ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン-6-オン

スキーム1と同様に、4-〔(ジメチルアミノ)メチレン〕-3, 4-ジヒドロ-7-メチル-1H-ベンズアゼピン-2, 5-ジオン及びシクロプロパンカルボキシアミジンヒドロクロリドから得た。収率：88%。

白色の固体、m/z (ISP) 266 (MH)。

【0157】

b) 6-シクロプロピル-3-メチル-9H-イミダゾ〔1, 5-a〕ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン-10-カルボン酸エチルエステル

スキーム1、工程7に従い2-シクロプロピル-5, 7-ジヒドロ-10-メチル-6H-ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン-6-オンから得た。

白色の固体、融点250、m/z (ISP) 361 (MH)。

【0158】

以下の化合物は、スキーム3に従って調製した：

【0159】

実施例1の別の方法

9H-イミダゾ〔1, 5-a〕ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン-10-カルボン酸エチルエステル

a) 3, 4-ジヒドロ-1(2H)-ナフタレノン(EおよびZ)-オキシム(式XVIIの化合物、工程1)

-テトラロン(13.4 mL)と、塩酸ヒドロキシルアミン(7.86 g)と、酢酸ナトリウム(4.39 g)と、水(80 mL)とエタノール(80 mL)との混合物を還流下で20分間加熱した。次に混合物を氷-MeOH浴によって0℃まで冷却し、1時間後、固体を濾過して、水：EtOH(1:1、100 mL)によって洗浄し、固体を高真空下で乾燥させ、生成物を白色結晶(7.6 g、47%)として得た、m/z 161 (M)。

【0160】

b) 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1-ベンズアゼピン-2-オン(式XVIIIの化合物、工程1)

10

20

30

40

50

反応は、文献 (W-Y.Chen and N. W. Gilman, Heterocycles, 1983, 663-666) で報告されているように反復できる。

トリクロロ酢酸 (50.2 g) を水浴中で溶解させ、次に - テトラロン (50 g) を添加した。本溶液にアジ化ナトリウム (33.4 g) を、随時、水で冷却しながら、かつ溶媒を溶解させるために加温しながら、90分にわたって添加した。生じた混合物を次に室温で2時間攪拌した。次に生じた混合物を70℃にて16時間加熱した。冷却後、混合物を水 (1 L) に添加し、次に固体炭酸水素ナトリウム (400 g) を添加した。次に混合物を濾過し、濾液をDCM (4 × 150 mL) で抽出し、合わせた抽出物を次に乾燥および蒸発させて、得られた固体をEtOHから再結晶して、生成物 (26.4 g、48%) を白色結晶として得た、m/z 161 (M)。

【0161】

b) 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1 - ベンズアゼピン - 2 - オン (式VIIIの化合物、工程2)

工程1の生成物 (108.6 g) を20分にわたって、ポリリン酸の溶液に120℃にて添加し、生じた溶液を次に120℃にて30分加熱した。冷却後、混合物を氷水 (1 L) に注入し、1時間後に形成された沈殿を濾過し、次に高真空下で70℃にて乾燥させて、生成物を白色結晶 (94.8 g、87%) として得た、m/z 161 (M)。

【0162】

c) 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 2, 5 - ジオン (式IXの化合物、工程3)

ラクタム (82.4 g) をBuOH (1 L) に溶解させ、水 (3 L) を添加した。次に過マンガン酸カリウム (315 g) を添加し、次に硝酸マグネシウム六水和物 (510 g) を添加して、混合物を水浴中、室温で48時間攪拌した。次に混合物をHCl (3 M、745 mL) で酸性化し、次に溶液が黄橙色になるまで重亜硫酸ナトリウムを添加した。混合物をDCM (3 × 1 L) で抽出し、合わせた抽出物を水 (1 L) で洗浄して、次に乾燥および蒸発させて、褐色固体を得た。これをEtOAcから再結晶して、ベージュ色結晶 (30.9 g、34%) を得た。

【0163】

d) 4 - [(ジメチルアミノ)メチレン] - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンズアゼピン - 2, 5 - ジオン (式XI、工程4の化合物)

スキーム1中の工程5における式XIの化合物について記載されているとおりである。

【0164】

e) 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 6 - オン (式IIの化合物、工程5)

スキーム1工程6と同様に、4 - [(ジメチルアミノ)メチレン] - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンズアゼピン - 2, 5 - ジオン及びホルムアミジンアセテートから得た。

【0165】

f) 9 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル (式Iの化合物、実施例1、工程6)

CHCl<sub>3</sub> (15 mL) 中の工程5からの生成物 (2.2 g) の溶液に、N, N - ジメチル - p - トルイジン (10.3 mL) およびPOCl<sub>3</sub> (1.59 mL) を添加し、生じた混合物を還流下で1時間加熱した。冷却後、混合物を水 (40 mL) 中のNaHCO<sub>3</sub> (8.2 g) の溶液に注入し、生じた混合物をDCM (4 × 20 mL) で抽出し、次に合わせた抽出物を水 (40 mL) で洗浄し、乾燥および蒸発させて塩化イミノを得た。無水DMF (20 mL) 中のエチルイソシアノアセテート (1.19 g) の溶液に、カリウムtert - ブトキシド (1.26 g) を添加し、生じた溶液を-50℃にて無水DMF (5 mL) 中の塩化イミノ (上のように調製) の溶液に添加した。10分後、反応物を室温まで加温し (40分)、次に酢酸 (0.5 mL) を添加し、続いて氷冷水 (200 mL) を添加した。生じた混合物をDCM (4 × 40 mL) で抽出し、次に合わせた抽出物を水 (50 mL) で洗浄し、次にMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、蒸発させた。EtOAc : ヘキサンによって溶出されるシリカゲ

10

20

30

40

50

ル上の残留物のクロマトグラフィーにより、生成物 ( 770 mg、24% ) を白色結晶として得た、 $m/z$  306 ( M )。

【 0166 】

実施例 29

6 - メチル - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

a ) 5 , 7 - ジヒドロ - 2 - メチル - 6 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 6 - オン

スキーム 1 と同様に、4 - [ (ジメチルアミノ)メチレン] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンズアゼピン - 2 , 5 - ジオン及びアセトアミジンヒドロクロリドから得た。収率：44%。

10

白色の固体、 $m/z$  225 ( M )。

【 0167 】

b ) 6 - メチル - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

スキーム 1、工程 7 に従い 5 , 7 - ジヒドロ - 2 - メチル - 6 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 6 - オンから得た。

白色の固体、融点 253 - 254、 $m/z$  320 ( M )。

【 0168 】

実施例 30

6 - フェニル - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

a ) 5 , 7 - ジヒドロ - 2 - フェニル - 6 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 6 - オン

スキーム 1 と同様に、4 - [ (ジメチルアミノ)メチレン] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンズアゼピン - 2 , 5 - ジオン及びベンズアミジンヒドロクロリドから得た。収率：83%。

20

白色の固体、 $m/z$  287 ( M )。

【 0169 】

b ) 6 - フェニル - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

スキーム 1、工程 7 に従い 5 , 7 - ジヒドロ - 2 - フェニル - 6 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 6 - オンから得た。

白色の固体、融点 244 - 246、 $m/z$  382 ( M )。

30

【 0170 】

実施例 31

6 - メチル - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸

EtOH ( 20 mL ) 中の 6 - メチル - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル ( 1.6 g、5 mmol ) の溶液に、水酸化ナトリウム ( 0.22 g、5.5 mmol ) および水 ( 3.5 mL ) を添加し、生じた混合物を還流下で 20 分加熱した。混合物を次に 0 に冷却し、次に塩酸 ( 4 N、1.32 mL ) を添加し、混合物を氷浴中で 1 時間冷却した。固体が生成し、これを濾過して、次に真空下で乾燥させて、生成物 ( 1.1 g、77% ) を乳白色結晶として得た、融点 285 ~ 287、 $m/z$  292 ( M )。

40

【 0171 】

実施例 32

10 - ( 3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 6 - メチル - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 1 ] ベンズアゼピン

DMF ( 15 mL ) 中の 6 - メチル - 9 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリミド [ 5 , 4 -

50

d) [1] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸 (1.0 g, 3.4 mmol) の懸濁液に、1, 1 - カルボニルジイミダゾール (0.61 g, 3.76 mmol) を添加し、続いて N - ヒドロキシ - シクロプロパンカルボキサミジンを添加し、生じた溶液を 85 にて 1.5 時間加熱した。次に酢酸 (3.4 mL) を添加し、生じた混合物を 130 にて 40 分加熱した。冷却後、混合物を蒸発させ、DCM (15 mL) に溶解させた。この DCM 抽出物を炭酸水素ナトリウム (飽和溶液、40 mL) で洗浄し、次に水相を DCM (20 mL) で洗浄した。合わせた DCM 層を次に MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、蒸発させた。残留物を酢酸エチル : ヘキサンから再結晶して、生成物 (720 mg, 59%) を白色結晶として得た、融点 216 ~ 218、m/z 356 (M)。

【0172】

10

#### 実施例 33

2, 3, 6 - トリメチル - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

a) 4 - [(ジメチルアミノ)メチレン] - 3, 4 - ジヒドロ - 7, 8 - ジメチル - 1H - ベンズアゼピン - 2, 5 - ジオン (式 XI の化合物)

スキーム 1、工程 5 に従って 3, 4 - ジヒドロ - 7, 8 - ジメチル - 1H - ベンズアゼピン - 2, 5 - ジオン (式 X の化合物) から得た。

収率: 84%。白色の固体、m/z 258 (M)。

【0173】

b) 5, 7 - ジヒドロ - 2, 9, 10 - トリメチル - 6H - ピリミド [5, 4 - d] ベンズアゼピン - 6 - オン (式 II の化合物)

20

スキーム 1 と同様に、4 - [(ジメチルアミノ)メチレン] - 3, 4 - ジヒドロ - 7, 8 - ジメチル - 1H - ベンズアゼピン - 2, 5 - ジオン及びアセトアミドヒドロクロリドから得た。収率: 88%。

白色の固体、m/z 253 (M)。

【0174】

c) 2, 3, 6 - トリメチル - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル (式 I の化合物)

スキーム 1、工程 7 に従い 5, 7 - ジヒドロ - 2, 9, 10 - トリメチル - 6H - ピリミド [5, 4 - d] ベンズアゼピン - 6 - オンから得た。

30

白色の固体、融点 210、m/z 348 (M)。

【0175】

#### 実施例 34

2, 3 - ジメチル - 6 - プロピル - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

a) 5, 7 - ジヒドロ - 9, 10 - ジメチル - 2 - プロピル - 6H - ピリミド [5, 4 - d] ベンズアゼピン - 6 - オン

スキーム 1 と同様に、4 - [(ジメチルアミノ)メチレン] - 3, 4 - ジヒドロ - 7, 8 - ジメチル - 1H - ベンズアゼピン - 2, 5 - ジオン及びブチルアミジンヒドロクロリドから得た。収率: 67%。

40

白色の固体、m/z (ISP) 282 (MH)。

【0176】

b) 2, 3 - ジメチル - 6 - プロピル - 9H - イミダゾ [1, 5 - a] ピリミド [5, 4 - d] [1] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸エチルエステル

スキーム 1、工程 7 に従い 5, 7 - ジヒドロ - 9, 10 - ジメチル - 2 - プロピル - 6H - ピリミド [5, 4 - d] ベンズアゼピン - 6 - オンから得た。

白色の固体、融点 213、m/z 376 (M)。

【0177】

#### 実施例 35

6 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 2, 3 - ジメチル - 9H - イミダゾ [1, 5

50

- a) ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン-10-カルボン酸エチルエステル  
a) 5, 7-ジヒドロ-2-〔(4-メトキシフェニル)メチル-9, 10-ジメチル-6H-ピリミド〔5, 4-d〕ベンズアゼピン-6-オン

スキーム1と同様に、4-〔(ジメチルアミノ)メチレン〕-3, 4-ジヒドロ-7, 8-ジメチル-1H-ベンズアゼピン-2, 5-ジオン及び2-(4-メトキシフェニル)-アセトアミジンヒドロクロリドから得た。収率：79%。

白色の固体、 $m/z$  (ISP) 360 (MH)。

【0178】

b) 6-〔(4-メトキシフェニル)メチル〕-2, 3-ジメチル-9H-イミダゾ〔1, 5-a〕ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン-10-カルボン酸エチルエステル

スキーム1、工程7に従い5, 7-ジヒドロ-2-〔(4-メトキシフェニル)メチル〕-9, 10-ジメチル-6H-ピリミド〔5, 4-d〕ベンズアゼピン-6-オンから得た。

白色の固体、融点150、 $m/z$  (ISP) 455 (MH)。

【0179】

実施例36

6-(1H-インドール-3-イル-メチル)-2, 3-ジメチル-9H-イミダゾ〔1, 5-a〕ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン-10-カルボン酸エチルエステル

a) 5, 7-ジヒドロ-2-〔1H-インドール-3-イル-メチル〕-9, 10-ジメチル-6H-ピリミド〔5, 4-d〕ベンズアゼピン-6-オン

スキーム1と同様に、4-〔(ジメチルアミノ)メチレン〕-3, 4-ジヒドロ-7, 8-ジメチル-1H-ベンズアゼピン-2, 5-ジオン及び2-(1H-インドール-3-イル)-アセトアミジンから得た。収率：72%。

白色の固体、 $m/z$  368 (M)。

【0180】

b) 6-(1H-インドール-3-イル-メチル)-2, 3-ジメチル-9H-イミダゾ〔1, 5-a〕ピリミド〔5, 4-d〕〔1〕ベンズアゼピン-10-カルボン酸エチルエステル

スキーム1、工程7に従い5, 7-ジヒドロ-2-〔1H-インドール-3-イル-メチル〕-9, 10-ジメチル-6H-ピリミド〔5, 4-d〕ベンズアゼピン-6-オンから得た。

白色の固体、融点135、 $m/z$  (ISP) 464 (MH)。

【0181】

実施例37

2-プロモ-11-メチル-7-(5-メチル-イソキサゾール-3-イル)-8H-4b, 6, 10, 12-テトラアザジベンゾ〔e, g〕アズレン

a) 5-メチル-イソキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル

エタノール(85 mL)中のエチル-2, 4-ジオキソバレレート(20 g、126 mmol)の溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン(8.8 g、126 mmol)および炭酸水素ナトリウム(10.6 g、0.126 mmol)を加えた。反応混合物を次に還流下で1時間加熱した。冷却後、混合物を蒸発させると、透明な液体が残り、蒸留すると表題化合物が無色液体(13.3 g、68%)として残った； $m/z$  (EI) 156.0 (MH)。

【0182】

b) (5-メチル-イソキサゾール-3-イル)メタノール

エタノール(175 mL)中の5-メチル-イソキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル(13.3 g、86 mmol)の溶液に、アルゴン雰囲気下、0にて $\text{NaBH}_4$ (8.8 g、231 mmol)を30分にわたって少量ずつ添加した。反応物を室温まで加温した。3時間後、反応混合物を $\text{HCl}$ (1 M、100 mL)で希釈し、次に室温まで冷却した後

10

20

30

40

50

に、混合物をエーテル (2 × 250 mL) で洗浄し、合わせた抽出物を乾燥および蒸発させると、表題化合物が無色油状物 (8.1 g、84%) として残った。m/z (EI) 113.0 (M)。

【0183】

c) 3-プロモメチル-5-メチル-イソオキサゾール

トルエン (12 mL) 中の  $\text{PBr}_3$  (1.45 g、25 mmol) とピリジン (0.5 mL) との溶液に -10 にて、ピリジン (0.2 mL) 中のヒドロキシメチル-3-メチル-5-イソオキサゾール (2.8 g、25 mmol) の溶液を添加した。次に反応混合物を -10 にて1時間攪拌し、室温にて14時間攪拌した。次に反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、エーテル (2 × 50 mL) で抽出した。次に合わせた抽出物を乾燥および蒸発させた。残留物は、シリカゲル上のクロマトグラフィーによって EtOAc / ヘキサン 1 : 9 で溶出させて精製して、表題化合物を無色液体 (1.7 g、39%) として得た。m/z (EI) 175.0 / 177.0 (M)。

10

【0184】

d) 3-アジドメチル-5-メチル-イソオキサゾール

アセトン (1 mL) 中の 3-プロモメチル-5-メチル-イソオキサゾール (150 mg、0.9 mmol) の溶液に室温にて、 $\text{NaN}_3$  (166 mg、0.26 mmol) を添加した。次に反応混合物を約 4 8 時間攪拌した。次に反応混合物を水 (10 mL) に注入して、EtOAc (3 × 10 mL) によって抽出し、乾燥および蒸発させた。生成物はシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけ、EtOAc / ヘキサン 1 : 1 で溶出させると、表題化合物が無色液体 (87 mg、74%) として残った。m/z 138.0 (M)。

20

【0185】

e) (5-メチル-イソオキサゾール-3-イル)-メチルアミン

イソプロパノール (100 mL) 中の 3-アジドメチル-5-メチル-イソオキサゾール (6.2 g、44.55 mmol) の溶液に室温にて激しく攪拌しながら、トリエチルアミン (12.4 mL、89.0 mmol)、1,3-プロパンジチオール (0.45 mL、4.5 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム (1.7 g、44.5 mmol) を添加した。次に混合物を室温にて攪拌した。約 19 時間後、0.5 当量以上の  $\text{NaBH}_4$  (850 mg、44.5 mmol) を添加して、室温にて7時間以上攪拌した。次に溶液を真空下にて蒸発させ、次に残留物を 10% クエン酸水溶液 (10 mL) に溶解させて、エーテル / ヘキサン 1 : 1 (3 × 150 mL) で洗浄した。水層を 6 N の  $\text{NaOH}$  水溶液によって pH 12 まで塩基性化して、 $\text{NaCl}$  で飽和させて、DCM (4 × 200 mL) によって抽出した。合わせた DCM 抽出物を乾燥および濃縮すると、表題化合物が無色液体 (4.4 g、87%) として残った。m/z 112.0 (M)。

30

【0186】

f) N,N-ジメチル-N-(5-メチル-イソオキサゾール-3-イル-メチル)-ホルムアミジン

N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (2 mL、14.4 mmol) 中の C-(5-メチル-イソオキサゾール-3-イル)-メチルアミン (150 mg、1.3 mmol) の溶液を還流下で3時間加熱した。室温まで冷却した後、溶媒を蒸発させると、表題化合物が黄色油状物 (220 mg、98%) として残った。m/z 168.2 (MH)。

40

【0187】

g) 2-プロモ-11-メチル-7-(5-メチル-イソオキサゾール-3-イル)-8H-4b,6,10,12-テトラアザジベンゾ[e,g]アズレン

10-プロモ-5,7-ジヒドロ-2-メチル-6H-ピリミド[5,4-d][1]ベンズアゼピン-6-オンから、スキーム1、工程7に従って、(E)-(ジメチルアミノメチレンアミノ)-酢酸エチルエステルの代わりに、N,N-ジメチル-N-(5-メチル-イソオキサゾール-3-イルメチル)-ホルムアミジンを使用して得た。透明ゴム状物、m/z (ISP) 407 / 409 (MH)。

【0188】

50

中間体の精製を伴わない別のルート：

2 - [ ( 4 - エトキシ - 1 , 4 - ジオキソブチル ) アミノ ] 安息香酸エチルエステル ( 式 VIII の化合物 )

無水トルエン ( 25 mL ) 中のアントラニル酸エチル ( 5.0 g ) の攪拌溶液に 0 にて、炭酸カルシウム ( 6.1 g ) を添加し、続いて無水トルエン ( 40 mL ) 中の塩化エチルスクシニル ( 6.0 g ) の溶液を添加し、反応混合物を 30 分にわたって室温まで加温した。生じた混合物を次に還流下で 1 時間加熱し、次に熱懸濁液を濾過した。次に溶液を蒸発させると、白色固体 ( 8.9 g、100% ) が白色結晶として残った、 $m/z$  293 ( M )。

【 0189 】

2 , 3 - ジヒドロ - 5 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 H - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 式 IX の化合物 )

油 ( 0.5 g ) 中の NaH の懸濁液にアルゴン雰囲気下で THF ( 30 mL ) を添加した。本懸濁液に室温にて工程 2 の生成物を THF ( 5 mL ) 中の溶液として 5 分間にわたって添加した。水素の放出が停止した後、生じた混合物を 70 にて 15 分間加熱した。冷却後、酢酸 ( 1 mL ) を攪拌しながら添加し、続いて水 ( 120 mL ) を添加した。次に混合物を濾過し、得られた固体を真空乾燥器で 60、10 mbar にて 1 時間乾燥させ、白色固体 ( 0.8 g、99% ) を得た、 $m/z$  247 ( M )。

【 0190 】

3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 2 , 5 - ジオン ( 式 X の化合物 )

工程 3 の生成物 ( 0.8 g ) を DMF ( 30 mL ) に溶解させ、次に NaCl ( 0.28 g ) および水 ( 0.11 mL ) を添加し、生じた混合物を還流下で 3 時間加熱した。冷却後、次に混合物を DCM ( 3 × 5 mL ) で抽出し、合わせた抽出物を水 ( 10 mL ) で洗浄し、次に乾燥および蒸発させると、乳白橙色固体が残った。EtOH からの再結晶により、乳白色固体 ( 0.54 g、95% ) を得た、 $m/z$  175 ( M )。

【 0191 】

スキーム 4 に従った中間体の調製：

【 0192 】

4 - ( 2 - ニトロ - フェニル ) - 4 - トリメチルシラニルオキシ - 酪酸エチルエステル ( 式 XXI の化合物 )

無水 DCM ( 2 mL ) 中に新たに溶解したヨウ化亜鉛 ( 5.28 g、16.5 mmol ) の懸濁液にアルゴン雰囲気下、室温にて、無水 DCM ( 20 mL ) 中の 2 - ニトロベンズアルデヒド ( 5.0 g、33.0 mmol ) と ( 1 - エトキシシクロプロピルオキシ ) トリメチルシラン ( 7.50 g、43.0 mmol ) との溶液を 5 分間にわたって添加した。1.5 時間後、塩酸 ( 1 M、50 mL ) を反応混合物に添加し、生じた混合物を DCM ( 3 × 50 mL ) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させると、油状物が残った。シリカゲルを用いたクロマトグラフィーによりヘキサン：酢酸エチル ( 9 : 1 ) で溶出させて精製し、表題化合物 ( 8.3 g、77% ) を無色油状物として得た； $m/z$  324 ( M )。4 - ヒドロキシ - 4 - ( 2 - ニトロ - フェニル ) - 酪酸エチルエステルを反応の副生成物として単離した。〔収率 10%、 $m/z$  254 ( MH ) 〕

【 0193 】

4 - ( 2 - ニトロ - フェニル ) - 4 - オキソ - 酪酸エチルエステル ( 式 XXII の化合物 )

無水 DCM ( 5 mL ) 中の 4 - ( 2 - ニトロ - フェニル ) - 4 - トリメチルシラニルオキシ酪酸エチルエステル ( 530 mg、1.6 mmol ) の溶液にアルゴン雰囲気下で、PCC ( 塩化クロム酸ピリジニウム ) ( 878 mg、4.1 mmol ) を添加し、生じた混合物を激しく 20 時間攪拌した。次にシリカゲル ( 5 g ) を添加し、混合物を濾過した。次に濾液を蒸発させ、残留物は、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより酢酸エチル：ヘキサン ( 3 : 1 ) で溶出させて精製し、表題化合物 ( 375 mg、92% ) を無色液体として得た； $m/z$  252 ( MH )。

【 0194 】

10

20

30

40

50

4 - ( 2 - アミノ - フェニル ) - 4 - オキシ - 酪酸エチルエステル ( 式XXIIIの化合物 )

方法 1

無水MeOH ( 5 mL ) 中の 4 - ( 2 - ニトロ - フェニル ) - 4 - オキシ - 酪酸エチルエステル ( 200 mg、 0 . 8 mmol ) の溶液を Pd / C ( 20 mg ) の存在下で 3 時間、水素添加 ( 1 atm ) した。次に混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。シリカゲルを用いた濾過による精製により、DCMで溶出させて、表題化合物 ( 140 mg、 80 % ) を無色油状物として得た ; m / z 222 ( MH ) 。

【 0195 】

方法 2

無水DCM ( 10 mL ) 中の 4 - ヒドロキシ - 4 - ( 2 - ニトロ - フェニル ) - 酪酸エチルエステル ( 200 mg、 0 . 9 mmol ) の溶液に、4 - メチルモルホリン N - オキシド ( 157 . 4 mg、 1 . 3 mmol ) および過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム ( 31 . 5 mg、 0 . 09 mmol ) を添加し、生じた混合物を室温で 1 時間攪拌した。次に混合物を濾過し、エーテルで洗浄した。シリカゲルを用いた濾過による本残留物の精製により、DCMで溶出させて、表題化合物 ( 107 mg、 54 % ) を無色油状物として得た ; m / z 222 ( MH ) 。

【 0196 】

方法 3

無水DCM ( 10 mL ) 中の 4 - ( 2 - アミノ - フェニル ) - 4 - トリメチルシラニルオキシ - 酪酸エチルエステル ( 200 mg、 0 . 7 mmol ) の溶液に、4 - メチルモルホリン N - オキシド ( 157 . 4 mg、 1 . 3 mmol ) および過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム ( 31 . 5 mg、 0 . 09 mmol ) を添加し、生じた混合物を室温で 1 時間攪拌した。次に混合物を濾過し、エーテルで洗浄した。シリカゲルを用いた濾過による本残留物の精製によりDCMで溶出させて、表題化合物 ( 84 mg、 54 % ) を無色油状物として得た ; m / z 222 ( MH ) 。

【 0197 】

4 - ( 2 - アミノ - フェニル ) - 4 - トリメチルシラニルオキシ - 酪酸エチルエステル ( 式XXVIの化合物 )

無水EtOAc ( 5 mL ) 中の 4 - ( 2 - ニトロ - フェニル ) - 4 - トリメチルシラニルオキシ - 酪酸エチルエステル ( 200 mg、 0 . 6 mmol ) の溶液を、Pd / C ( 20 mg ) の存在下で一晩水素添加 ( 1 atm ) した。次に混合物を濾過し、蒸発させた。残留物を無水MeOH ( 5 mL ) に溶解させ、Pd / C ( 20 mg ) の存在下で 1 時間、更に水素添加 ( 1 atm ) した。混合物を次に濾過し、濾液を蒸発させた。シリカゲルを用いた濾過による本残留物の精製によりヘキサン : 酢酸エチル ( 8 : 1 ) で溶出させて、表題化合物 ( 130 mg、 72 % ) を無色油状物として得た ; m / z 295 ( MH ) 。

【 0198 】

4 - ( 2 - アミノ - フェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 酪酸エチルエステル ( 式XXVの化合物 )

方法 1

無水MeOH ( 5 mL ) 中の 4 - ヒドロキシ - 4 - ( 2 - ニトロ - フェニル ) - 酪酸エチルエステル ( 200 mg、 0 . 8 mmol ) の溶液を Pd / C ( 20 mg ) の存在下で 5 時間水素添加 ( 1 atm ) した。混合物を次に濾過し、濾液を蒸発させた。シリカゲルを用いた濾過による本残留物の精製により、酢酸エチル : ヘキサン ( 3 : 1 ) で溶出させて、表題化合物 ( 100 mg、 57 % ) を無色油状物として得た ; m / z 224 ( MH ) 。

【 0199 】

方法 2

酢酸エチル数滴を含む無水MeOH ( 5 mL ) 中の 4 - ( 2 - ニトロ - フェニル ) - 4 - トリメチルシラニルオキシ - 酪酸エチルエステル ( 200 mg、 0 . 6 mmol ) の溶液を Pd / C ( 20 mg ) の存在下で 20 時間水素添加 ( 1 atm ) した。混合物を次に濾過し、濾液を蒸発させた。シリカゲルを用いた濾過による本残留物の精製によりDCM : 酢酸エチル

10

20

30

40

50

( 8 : 1 ) で溶出させて、表題化合物 ( 1 1 5 mg、 8 4 % ) を無色油状物として得た ; m / z 2 2 4 ( M H ) 。

【 0 2 0 0 】

3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 2 , 5 - ジオン ( 式 X の化合物 )

無水 T H F ( 1 mL ) 中の水素化ナトリウム ( 1 0 mg、 0 . 4 3 mmol ) の懸濁液に、 4 - ( 2 - アミノ - フェニル ) - 4 - オキシ - 酪酸エチルエステル ( 8 0 mg、 0 . 3 6 mmol ) をアルゴン雰囲気下、 - 4 0 にて添加した。反応混合物を次に室温まで 3 時間にわたって加温し、次に水 ( 2 0 mL ) に添加した。混合物を次に D C M ( 3 × 1 5 mL ) で抽出し、合わせた抽出物を次に乾燥させ ( 硫酸ナトリウム )、蒸発させると、乳白色固体が残った。E t O A c からの再結晶により、白色固体 ( 5 1 mg、 8 1 % ) を得た、m / z 1 7 5 ( M ) 。

10

【 0 2 0 1 】

実施例 A

下記組成物の錠剤を通常の方法で製造した :

	mg / 錠剤
活性物質	5
乳糖	4 5
トウモロコシ澱粉	1 5
微晶質セルロース	3 4
ステアリン酸マグネシウム	1
錠剤重量	1 0 0

20

【 0 2 0 2 】

実施例 B

下記組成物のカプセル剤を製造した :

	mg / カプセル
活性物質	1 0
乳糖	1 5 5
トウモロコシ澱粉	3 0
タルク	5
カプセル充填材重量	2 0 0

30

【 0 2 0 3 】

活性物質、乳糖及びトウモロコシデンプンは、最初に混合機で、その後粉碎機で混合した。混合物を混合機に戻し、タルクをそこに加えて、完全に混合した。混合物を硬ゼラチンカプセルに機械で充填した。

【 0 2 0 4 】

実施例 C

以下の組成の坐薬を製造した :

	mg / 坐薬
活性成分	1 5
坐薬用賦形剤	1 2 8 5
合計	1 3 0 0

40

【 0 2 0 5 】

坐薬用賦形剤をガラスまたはスチール製容器中で融解させ、完全に混合して、4 5 に冷却した。その際微粉状活性成分をそこに添加し、完全に分散するまで攪拌した。混合物を適切な大きさの坐薬の型に注入し、放冷して、坐薬を次にその型から出し、1 個 1 個パラフィン紙または金属箔で包装した。

## フロントページの続き

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

審査官 當麻 博文

- (56)参考文献 特開平05 - 202051 (JP, A)  
国際公開第01 / 034603 (WO, A1)  
GERECKE, M. et al., *Heterocycles*, 日本, 1994年, Vol.39/No.2, p.693-721  
WANG, Q. et al., *CNS Drug Reviews*, 1999年, Vol.5/No.2, p.125-144

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- C07D 487/14
  - A61K 31/33~33/44
  - A61P 43/00
  - CAplus(STN)
  - CAOLD(STN)
  - REGISTRY(STN)