

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-512335
(P2006-512335A)

(43) 公表日 平成18年4月13日(2006.4.13)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 243/10 (2006.01)	C O 7 D 243/10 C S P	4 C O 5 0
C07D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 5 3	4 C O 6 3
C07D 495/04 (2006.01)	C O 7 D 495/04 1 0 8	4 C O 7 1
C07D 405/12 (2006.01)	C O 7 D 405/12	4 C O 8 6
A61K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 140 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2004-558137 (P2004-558137)	(71) 出願人 500109869 アベンティス ファーマ ソシエテ アノ ニム フランス国 92160 アントニ、アヴ ニー レモン アロン 20
(86) (22) 出願日 平成15年11月28日(2003.11.28)	(74) 代理人 100103252 弁理士 笠井 美孝
(85) 翻訳文提出日 平成17年7月13日(2005.7.13)	(72) 発明者 ランピラス, マクシム フランス国 92210 サン・クラウド レジダンス ボーソレイユ 25
(86) 国際出願番号 PCT/FR2003/003523	(72) 発明者 ムシクキ, ブラニスラブ フランス国 75002 パリ リュ・ド ゥ・ルヴォワ 42
(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)	
(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)	

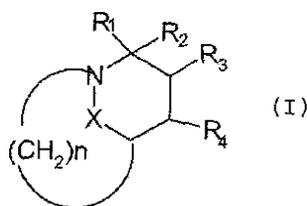
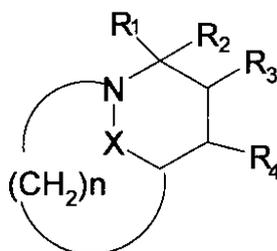
最終頁に続く

(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) 【要約】

本発明は、一般式 (I) :

【化1】



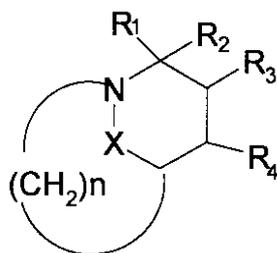
の新規複素環化合物、および塩基または酸とのそれらの塩に関する。また本発明は、これらの化合物の調製方法、ならびに薬剤として、特に抗菌剤およびβ-ラクタマーゼ阻害剤としてのそれらの使用にも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式：

【化 1】

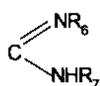


10

(式中、

a) R₁は、水素原子、COOH、COOR、CN、(CH₂)_n、R₅、CONR₆R₇、
または 基

【化 2】



20

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-CH₂-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、基OH、NH₂、NO₂、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、

R₅は、COOH、CN、OH、NH₂、CO-NR₆R₇、COORおよびOR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り、 30

R₆およびR₇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に等しく、

R₃およびR₄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'によって置換されており、R'は、

- (O)_a - (CH₂)_b - (O)_a - CONR₆R₇基、 - (O)_a - (CH₂)_b - OSO₃H 40
基、 - (O)_a - (CH₂)_b - SO₃H基、 - (O)_a - SO₂R基、 - (O)_a - SO₂-C
HaI₃基、 - (O)_a - (CH₂)_b - NR₆R₇基、 - (O)_a - (CH₂)_b - NH-CO
OR基、 - (CH₂)_b - COOH基、 - (CH₂)_b - COOR基、 - OR"基、OH基
、 - (CH₂)_b - フェニル基、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 - (CH₂)_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、1～6個の炭素原子を含有するアルコキシまたはCF₃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、保護ヒドロキシ基、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 50

1に等しく、そしてbは0~6の整数であり、R'がOHである場合、R₁がCONR₆R₇基を表し、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であることが理解され、R'が-(O)_a-(CH₂)_b-NR₆R₇である場合、R₆及びR₇が水素であり、R₁が-(O)_a-(CH₂)_b-NH-COORである場合、aおよびbは同時に0とならず、或いは、R₁が-(CH₂)_b-COOH又は-(CH₂)_b-COORである場合、bは0に等しくなく、

R₂は、水素原子、ハロゲン原子、ならびにR基、S(O)_mR基、OR基、NHCOOR基、NHCOOR基およびNHOSO₂R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り、そしてmは、0、1または2に等しく、

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、酸素原子によってカルボニルに結合した二価の基-O-(CH₂)_{n''}-、窒素原子によってカルボニルに結合した基-NR₈-(CH₂)_{n''}-または-NR₈-O-を表し、

n''は、0または1に等しく、そしてR₈は、水素原子、OH、R、OR、Y、OY、Y₁、OY₁、Y₂、OY₂、Y₃、O-CH₂-CH₂-S(O)_m-R、SiRaRbRcおよびOSiRaRbRc基よりなる群から選択され、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およびmは、上記で定義された通りであり、

Yは、COH基、COR基、COOR基、CONH₂基、CONHR基、CONHOH基、CONHSO₂R基、CH₂COOH基、CH₂COOR基、CHF-COOH基、CHF-COOR基、CF₂-COOH基、CF₂-COOR基、CN基、CH₂CN基、CH₂CONHOH基、CH₂CONHCN基、CH₂テトラゾール基、保護CH₂テトラゾール基、CH₂SO₃H基、CH₂SO₂R基、CH₂PO(OR)₂基、CH₂PO(OH)基、CH₂PO(R)(OH)基およびCH₂PO(OH)₂基よりなる群から選択され、

Y₁は、SO₂R基、SO₂NHCOH基、SO₂NHCOR基、SO₂NHCOOR基、SO₂NHCONHR基、SO₂NHCONH₂基およびSO₃H基よりなる群から選択され、

Y₂は、PO(OH)₂基、PO(OR)₂基、PO(OH)(OR)基およびPO(OH)(R)基よりなる群から選択され、

Y₃は、テトラゾール基、R基によって置換されたテトラゾール、スクアレート、NHまたはNRテトラゾール、R基によって置換されたNHまたはNRテトラゾール、NHOSO₂RおよびNRSO₂R、CH₂テトラゾール、ならびにR基によって置換されたCH₂テトラゾール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、

nは、1または2に等しい)の化合物、あるいは塩基または酸とのその塩の一種。

【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-(CH₂)_b-(O)_a-CONR₆R₇基、-(O)_a-(CH₂)_b-OSO₃H基、-(O)_a-(CH₂)_b-SO₃H基、-(O)_a-SO₂R基、-(O)_a-SO₂-CHa1₃基、-OR''基、OH基、-(CH₂)_b-フェニル基、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-(CH₂)_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、1~6個の炭素原子を含有するアルコキシまたはCF₃によって任意に置換されており、R、R₆およびR₇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、保護ヒドロキシ基、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に等しく、そしてbは0~6の整数であり、R'がOH又はOR''であってR''が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、R₆又はR₇が1~6個の炭素原子を含有するアルキル基であるCONR₆R₇基であり、R'が-(O)_a-(CH₂)_b-(O)_a-CONR₆R₇基であり、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に等しく、そしてbは1~6の整数であり、或いは、R₆およびR₇が独立して、1~6個の炭素原子を

10

20

30

40

50

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に等しく、そしてbは0～6の整数であり、又は、R'が $-(O)_a-(CH_2)_b-NH-COOR$ 基、 $-(CH_2)_b-COOH$ 基、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、すべての他の値が請求項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】

nが1に等しいことを特徴とする、請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R₂が水素原子を表すことを特徴とする、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物

10

【請求項5】

R₃およびR₄が、一緒になって置換フェニルまたは置換複素環を形成す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。

【請求項6】

置換複素環が、置換チエニルまたは請求項1に定義された1以上の置換基によって置換された、ピラゾールであることを特徴とする、請求項4に記載の化合物。

【請求項7】

R₁が、水素原子、ならびにCOOCH₃、COOC₂H₅、CONH₂、CONHCH₃およびCONHOCH₃基よりなる群から選択されることを特徴とする、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項8】

Bが、 $-NR_8-(CH_2)_n$ 基を表し、式中、nが0に等しいことを特徴とする、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

R₈は、YがCH₂COOH、CH₂COOR、CHF-COOH、CHF-COOR、CF₂-COOH、CF₂-COOR、CN、CH₂CN、CH₂CONHOH、CH₂CONHCN、CH₂テトラゾール、保護CH₂テトラゾール、CH₂SO₃H、CH₂SO₂R、CH₂PO(OR)₂、CH₂PO(OR)(OH)、CH₂PO(R)(OH)およびCH₂PO(OH)₂基よりなる群から選択されるOY基、またはY₁がSO₂R、SO₂NHCOR、SO₂NHCOOR、SO₂NHCONHRおよびSO₃H基よりなる群から選択されるOY₁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1～8のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項10】

R'が、 $-O-CH_2-CHOH-CH_2OH$ 、 $-CH_2-CH_2-NH_2$ 、 $-CH_2-CO_2H_5$ 、 $-CH_2-CH_2$ -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、 $-CH_2-(p$ -OCH₃フェニル)およびフェニルであって、CH₃、C₂H₅、FおよびCF₃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1～9のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項11】

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

50

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) - 6 H - 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 - 7 H - 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 - 7 H - 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 - 7 H - 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 - 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 - 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 - 5 H - 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) - 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) - 6 H - 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) - 1 H - 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) - 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、
- 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) - 1 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、
- 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) - 1 H - 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) - 4 H - 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 - 4 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 2 (8 H) 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) - 1 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) - 4 H - 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 - 7 H - チエノ [2, 3 - e] [1, 3] ジア

10

20

30

40

50

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 - 7 H - 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 - 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 - 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、

10

- 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、

20

- 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 - 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

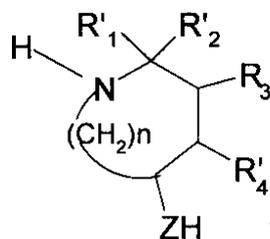
である、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 1 2】

30

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物の調製方法であって、
適切な場合には塩基の存在下で、カルボニル化剤と、式 (I I) :

【化 3】



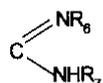
(I I)

40

(式中、

a) R ' 1 は、水素原子、C N、保護 C O O H、C O O R 9、(C H 2) n、R ' 5、C O N R
6 R 7、基

【化 4】



50

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核は、基 NO_2 、保護OH、保護 NH_2 、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、保護OH、CN、保護 NH_2 、 $CO-NR_6R_7$ 、保護 $COOH$ 、 $COOR_9$ 、 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、

10

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、保護OH、-OR、 OR'' 、請求項1~10に定義された任意に置換された- $(CH_2)_b$ -フェニルまたは- $(CH_2)_b$ -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'' は上記で定義された通りであり、

R'_2 は、水素原子、ハロゲン原子、ならびに R_9 基、 $S(O)_mR_9$ 基、 OR_9 基、 $NHC(O)H$ 基、 $NHC(O)R_9$ 基、 $NHC(O)OR_9$ 基および $NHSO_2R_9$ 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、そしてmは、請求項1において定義された通りであり、

20

ZHは、 $HO-(CH_2)_{n''}$ 、 $HNR'_8-(CH_2)_{n''}$ または HNR'_8-O- 基を表し、 n'' は、請求項1において定義された通りであり、そして R'_8 は、水素原子、 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 $OSiRaRbRc$ 基を表し、 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、

30

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

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

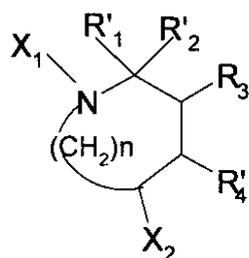
Y'_2 は、 $PO(OR_9)_2$ 基、保護 $PO(OH)_2$ 基、保護 $PO(OH)(OR)$ 基および保護 $PO(OH)(R)$ 基よりなる群から選択され、

40

Y'_3 は、保護テトラゾール基、 R_9 基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、 R_9 基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、1または2に等しい)の化合物との間で反応が引き起こされて、式：

【化5】



(III)

(式中、

R'1、R'2、R3、R'4およびnは、上記と同一の意味を有し、そしてX1は、水素原子であり、そしてX2は、基-Z-CO-X3を表し、X3は、カルボニル化剤の残基を表すか、またはX2は基-ZHであり、そしてX1は、基CO-X3を表し、X3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)を実行し、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；
- 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；
- カルボキシル化；
- 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ル化；
- 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。

【請求項13】

10

20

30

40

50

カルボニル化剤が、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、アリール、アルアルキル、アルキルおよびアルケニルクロロホルメート、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、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

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 1 2 または請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

工程 B) において、塩基が、アルカリ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 1 2 または請求項 1 4 に記載の方法。

10

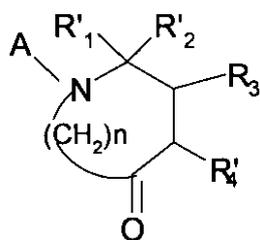
【請求項 1 6】

塩基がアミンであることを特徴とする、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

式 (I V) :

【化 6】

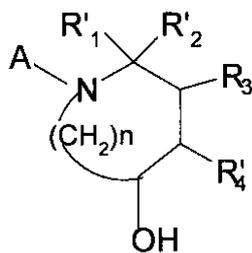


(I V)

20

(式中、R'1、R'2およびnは、請求項 1 1 において定義された通りであり、R3およびR'4は請求項 1 1 において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 7】



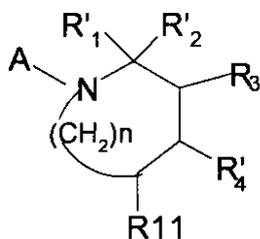
(V)

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、R3、R'4およびnは、請求項 1 2 に記載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 (V I) :

40

【化 8】

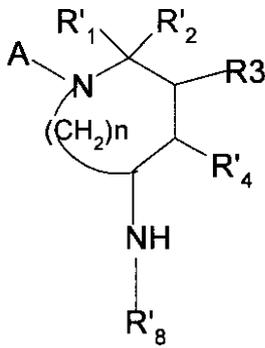


(V I)

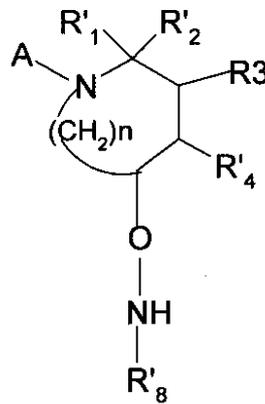
50

(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11に記載されたそれらの意味を有し、そして R'_{11} は、次いで式 Z_1H_2 の化合物によって処理される脱離基を表し、 Z_1 は、二価の基 $-NR'_8$ または $-O-NR'_8$ を表し、 R'_8 は、請求項11に記載された意味を有する)の化合物を得て、式(VIII)または(VIII'):

【化9】



(VIII)



(VIII')

10

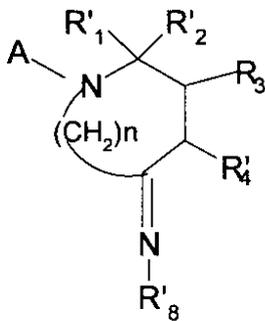
20

(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11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12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、基 $HO-(CH_2)_n-$ または $HNR'_8-(CH_2)_n-$ 、あるいは基 HNR'_8-O- を表し、nは0に等しく、 R'_8 は請求項11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12~16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

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

【化10】

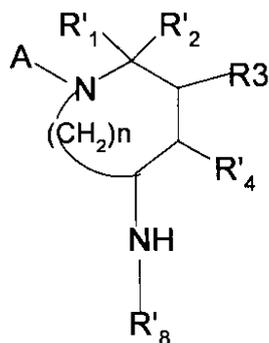


(VI)

40

(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11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(VIII):

【化 1 1】



(VIII)

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、R3、R'4、nおよびR'8は、請求項11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(VII)または(VIII)の中間体に、請求項11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、基NHR'8-(CH2)n-を表し、nは0に等しい式(II)の化合物が得られる、請求項12~16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

20

請求項1~10のいずれか一項に記載の薬剤としての生成物、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20】

請求項11に記載の薬剤としての生成物。

【請求項21】

請求項19および20のいずれかに記載の薬剤の少なくとも1つを活性成分として含有する、薬剤組成物。

【請求項22】

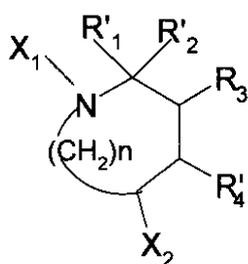
請求項19または20に記載の -ラクタマーゼ阻害薬剤の少なくとも1つ、および少なくとも1つの -ラクタム型薬剤を活性成分として含有する、薬剤組成物。

30

【請求項23】

一般式(III)：

【化 1 2】



(III)

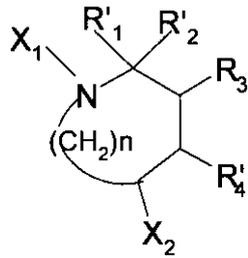
40

(式中、R2およびR'4またはR'1およびR3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-(CH2)b-フェニル基または芳香族特性を有する-(CH2)b-複素環によって置換されており、これは請求項1に定義された通り任意に置換されており、全ての他の値は、請求項12において定義された通りである)の化合物、または酸によるその塩の一種、特にその塩酸塩およびそのトリフルオロ酢酸塩。

【請求項24】

一般式(III)：

【化 1 3】



(I I I)

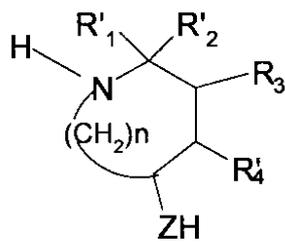
(式中、 R'_1 は、 $CONR_6R_7$ 基を表し、式中、 R_6 または R_7 は、1～6個の炭素原子を含有するアルコキシ基を表し、全ての他の値は、請求項12において定義された通りである)の化合物、または酸によるその塩の一種、特にその塩酸塩およびそのトリフルオロ酢酸塩。

10

【請求項 2 5】

式 (I I) :

【化 1 4】



(I I)

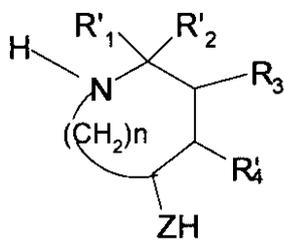
(式中、 R_3 および R'_4 、または R'_1 および R_3 は、一緒になって、フェニルまたは芳香族特性を有する複素環を形成し、これは $-(CH_2)_6-$ フェニル基または芳香族特性を有する $-(CH_2)_6-$ 複素環によって置換されており、これは請求項1に定義された通り任意に置換されており、全ての他の値は、請求項12において定義された通りである)の化合物、または酸によるその塩の一種、特にその塩酸塩およびそのトリフルオロ酢酸塩。

20

【請求項 2 6】

式 (I I) :

【化 1 5】



(I I)

(式中、 R'_1 は、 $CONR_6R_7$ 基を表し、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、請求項12において定義された通りである)の化合物、または酸によるそれらの塩の一種、特にそれらの塩酸塩およびそれらのトリフルオロ酢酸塩。

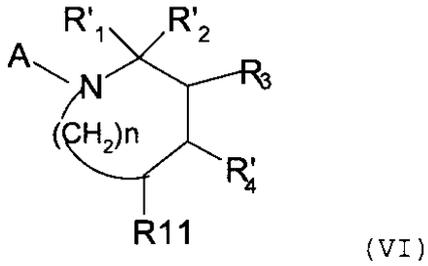
30

40

【請求項 2 7】

式 (V I) :

【化 1 6】

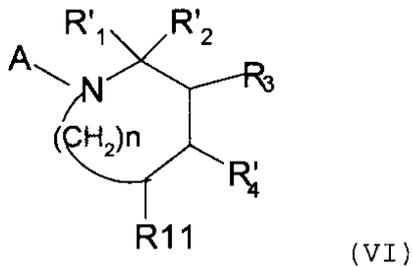


(式中、A は、水素原子または窒素を保護する基を表し、 R_{11} はた脱離基を表し、 R_3 および R'_{4} 、または R'_{1} および R_3 は、一緒になって、フェニルまたは芳香族特性を有する複素環を形成し、これは $-(CH_2)_b-$ フェニル基または芳香族特性を有する $-(CH_2)_b-$ 複素環によって置換されており、これは請求項 1 に定義された通り任意に置換されており、全ての他の値は、請求項 12 において定義された通りである) の化合物または酸によるそれらの塩の一種、特にそれらの塩酸塩およびそれらのトリフルオロ酢酸塩。

【請求項 2 8】

式 (V I) :

【化 1 7】



(式中、A は、水素原子または窒素を保護する基を表し、 R'_{1} は $CONR_6R_7$ 基を表し、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、請求項 12 において定義された通りである) の化合物、または酸によるその塩の一種、特にそれらの塩酸塩およびそれらのトリフルオロ酢酸塩。

【請求項 2 9】

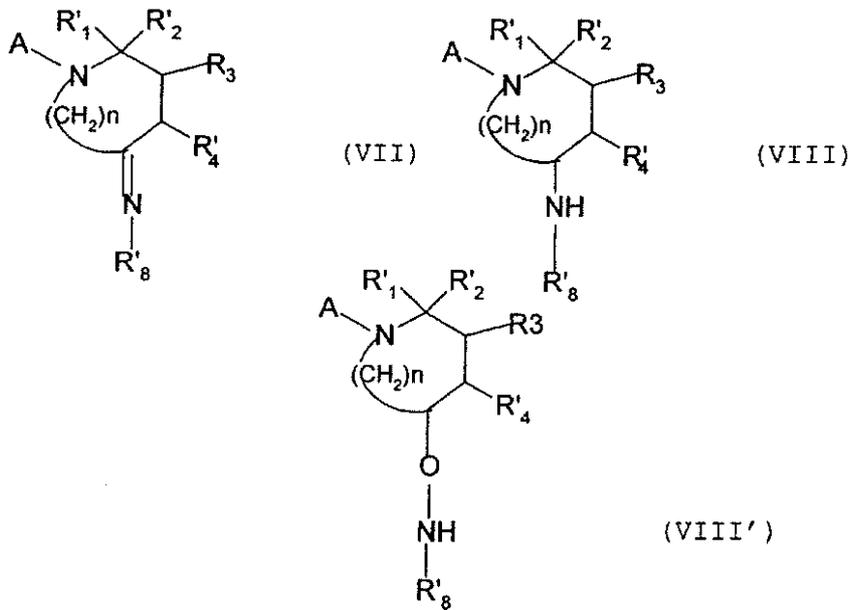
式 (V I I) 、 (V I I I) および (V I I I') :

10

20

30

【化18】



10

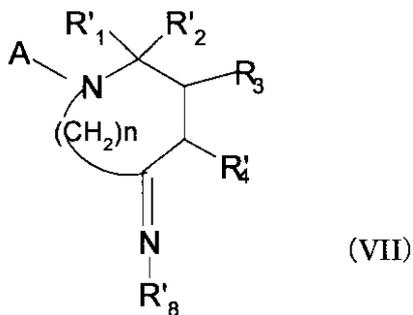
(式中、Aは、水素原子または窒素を保護する基を表し、全ての他の値は、請求項12において定義された通りである)の化合物、または酸によるその塩の一種、特にそれらの塩酸塩およびそれらのトリフルオロ酢酸塩。

20

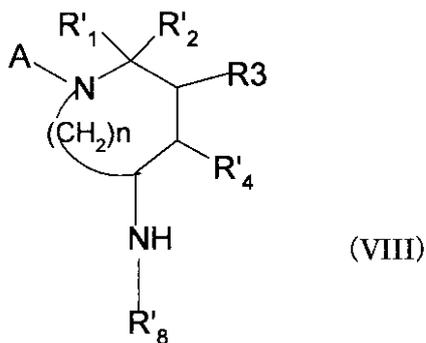
【請求項30】

式(VII)、(VIII)

【化19】



30



40

(式中、Aは、水素原子または窒素を保護する基を表し、R'1はCONR6R7基を表し、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

50

の値は、請求項 1 2 において定義された通りである) の化合物、または酸によるその塩の一種、特にそれらの塩酸塩およびそれらのトリフルオロ酢酸塩。

【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。

【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。

10

【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。

20

【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 ヒェミー 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ピシクロ化合物が記載されている。

30

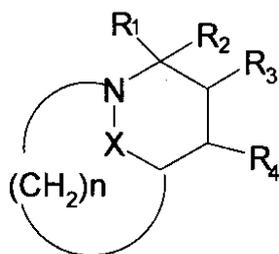
【発明の開示】

【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】



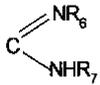
(I)

40

(式中、

a) R 1 は、水素原子、基 $COOH$ 、 $COOR$ 、 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 -CH₂-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、基OH、NH₂、NO₂、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、

R₅は、COOH、CN、OH、NH₂、CO-NR₆R₇、COORまたはOR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り、

R₆およびR₇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に等しく、

R₃およびR₄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'によって置換されており、R'は、基

- (O)_a - (CH₂)_b - (O)_a - CONR₆R₇、 - (O)_a - (CH₂)_b - OSO₃H、
- (O)_a - (CH₂)_b - SO₃H、 - (O)_a - SO₂R、 - (O)_a - SO₂ - CHa1₃、
、 - (O)_a - (CH₂)_b - NR₆R₇、 - (O)_a - (CH₂)_b - NH - COOR、 - (CH₂)_b - COOH、 - (CH₂)_b - COOR、 - OR"、OH、 - (CH₂)_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 - (CH₂)_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、1～6個の炭素原子を含有するアルコキシまたはCF₃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、保護ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン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に等しく、そしてbは0～6の整数であり、R'がOHである場合、R₁が基CONR₆R₇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であることが理解されるか、

b)あるいは、R₄は、水素原子または基(CH₂)_{n'-1}R₅を表し、n'-1は、0、1または2に等しく、そしてR₅は上記で定義された通りであり、

そしてR₁およびR₃は、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し、

a)およびb)の両場合において、

R₂は、水素原子、ハロゲン原子、ならびに基R、S(O)_mR、OR、NHCOOR、NHCOORおよびNH(SO₂)₂R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、そしてmは、0、1または2に等しく、

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、酸素原子によってカルボニルに結合した二価の基 - O - (CH₂)_{n''} - 、窒素原子によってカルボニルに結合した基 - NR₈ - (CH₂)_{n''} - または - NR₈ - O - を表し、

n'' は、0または1に等しく、そしてR₈は、水素原子、基OH、R、OR、Y、OY、Y₁、OY₁、Y₂、OY₂、Y₃、O - CH₂ - CH₂ - S(O)_m - R、SiRaRbRcお

よび $O Si R a R b R c$ よりなる群から選択され、 $R a$ 、 $R b$ および $R c$ 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 および m は、上記で定義された通りであり、 Y は、基 COH 、 COR 、 $COOR$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR$ 、 $CONHOH$ 、 $CONHSO_2R$ 、 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、保護 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、

Y_1 は、基 SO_2R 、 SO_2NHCOH 、 SO_2NHCOR 、 $SO_2NHCOOR$ 、 $SO_2NHCONHR$ 、 $SO_2NHCONH_2$ および SO_3H よりなる群から選択され、

Y_2 は、基 $PO(OH)_2$ 、 $PO(OR)_2$ 、 $PO(OH)(OR)$ および $PO(OH)(R)$ よりなる群から選択され、

Y_3 は、基テトラゾール、基 R によって置換されたテトラゾール、スクアレート (squareate)、 NH または NR テトラゾール、基 R によって置換された NH または NR テトラゾール、 $NHSO_2R$ および $NRSO_2R$ 、 CH_2 テトラゾール、ならびに基 R によって置換された CH_2 テトラゾール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、

n は、1 または 2 に等しい) 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 $-(O)_a-(CH_2)_b-O SO_3H$ または $-(O)_a-(CH_2)_b-(O)_a-CONR_6R_7$ 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 $-CH_2-$ 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。

10

20

30

40

50

【0017】

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】

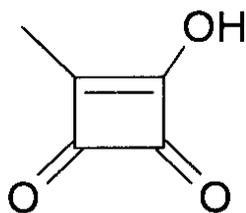
上記1以上の原子または基による置換において、いくつかという用語は、2、3、4または5を意味する。

【0022】

スクアレート基という表現が、式：

【化3】

20



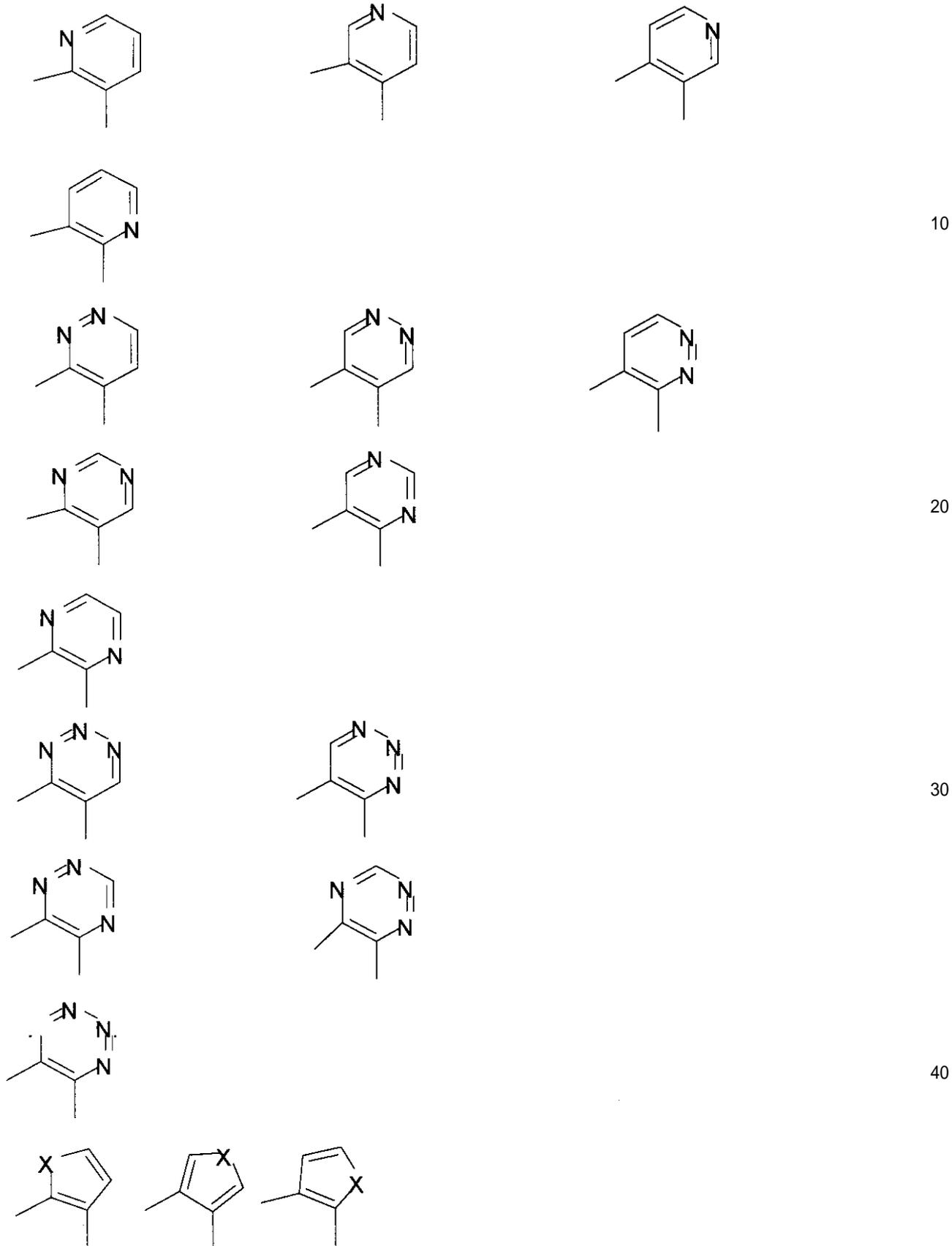
の基を意味することは理解される。

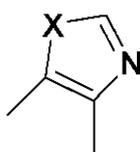
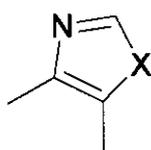
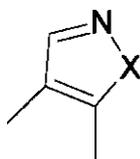
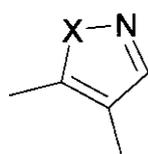
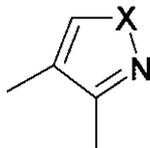
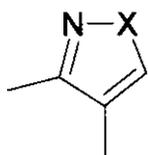
【0023】

30

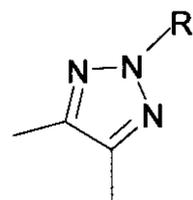
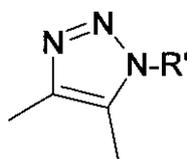
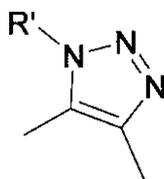
芳香族特性を有する複素環という表現が、特に、以下のリストから選択されるものを意味することは理解される。2つの結合は、窒素含有環(R_3R_4 または R_1R_3)による連結を表す記号である。

【化 4】





with X = NH, NR', S, O



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-トルエンスルホン酸のようなアリースルホン酸のような有機酸によって形成されたものが挙げられる。

【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、アリースルホン酸のようなアリースルホン酸、アルケニルアリースルホン酸またはテトラ-n-ブチルアンモニウム塩の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R₂が水素原子であるものが本発明の主題である。

10

20

30

40

50

【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。

【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。

【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。

【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-[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、

10

20

30

40

50

- ・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 - 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 - 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 - 5 H - 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) - 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) - 6 H - 4 , 7 - 10
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) - 1 H - 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) - 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、
- ・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) - 1 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、 20
- ・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) - 1 H - 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) - 4 H - 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 - 4 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 2 (8 H)
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 - 30
5 - (スルホキシ) - 1 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) - 4 H - 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 - 7 H - 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 - 7 H - チエノ [2 , 3 - e] [1 , 3] ジアゼピン 40
- 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 - 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 - 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、 50

・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 - 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。

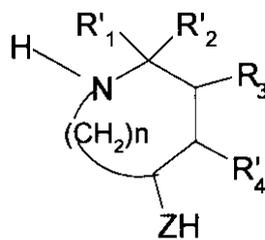
【 0 0 3 3 】

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。

【 0 0 3 4 】

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 (I I) :

【 化 5 】

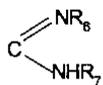


(I I)

(式中、

a) R ' 1 は、水素原子、基 C N、保護 C O O H、C O O R 9、(C H 2) n、R ' 5、C O N R 6 R 7、

【 化 6 】



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 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 - C H 2 - アルケニル基、6 ~ 1 0 個の炭素原子を含有するアリール基、または 7 ~ 1 1 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 N O 2、保護 O H、保護 N H 2、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 O H、C N、保護 N H 2、C O - N R 6 R 7、保護 C O O H、C O O R 9、O R 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

10

20

30

40

50

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、オキシ、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、

b)あるいは、 R'_4 は、水素原子または基 $(CH_2)_{n'}R'_5$ を表し、 n' 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、

10

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、

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、

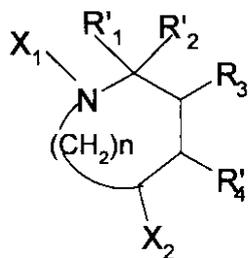
Y'_2 は、基 $PO(OR_9)_2$ 、保護 $PO(OH)_2$ 、保護 $PO(OH)(OR)$ および保護 $PO(OH)(R)$ よりなる群から選択され、

30

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

【化7】



(III)

40

(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、

50

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；
- 鹸化；
- 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ッドおよび / 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；
- カルボキシル化；
- 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ル化；
- 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】

10

20

30

40

50

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。

【 0 0 3 8 】

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。

【 0 0 3 9 】

例えば、上記リストからアミンが選択されてよい。

【 0 0 4 0 】

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。

10

【 0 0 4 1 】

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。

【 0 0 4 2 】

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。

【 0 0 4 3 】

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。

【 0 0 4 4 】

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。

20

【 0 0 4 5 】

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。

【 0 0 4 6 】

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。

【 0 0 4 7 】

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。

【 0 0 4 8 】

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。

30

【 0 0 4 9 】

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。

【 0 0 5 0 】

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。

40

【 0 0 5 1 】

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、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。

【 0 0 5 2 】

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

50

。

【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。

【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ルキルエーテル、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。

10

【0055】

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。

20

【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。

30

【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。

【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。

40

【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。

50

【0064】

メタ-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。

【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。

10

【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。

20

【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 $C_6H_5I(OCCF_3)_2$ 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。

【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。

40

【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

50

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。

【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。

10

【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】

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。

20

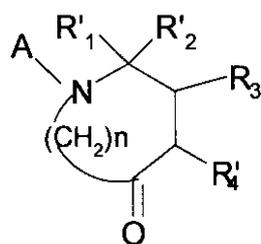
【0083】

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）：

【化8】

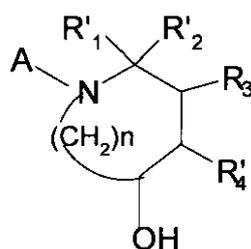


(IV)

30

（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9】

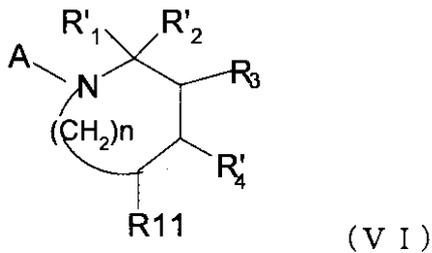


(V)

40

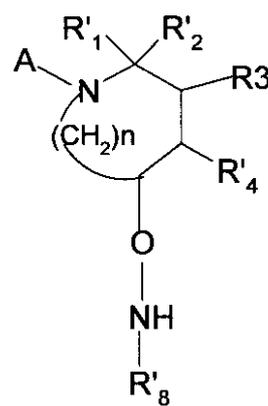
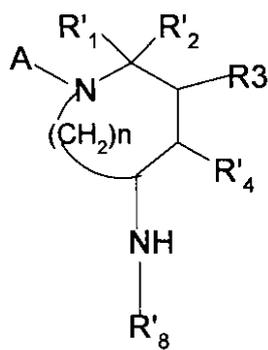
（式中、A、 R'_{1} 、 R'_{2} 、 R_{3} 、 R'_{4} およびnは、上記されたそれらの意味を有し、適切な場合には、OH基は脱離基によって置換されている）の化合物を得て、式（VI）：

【化10】



(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11】

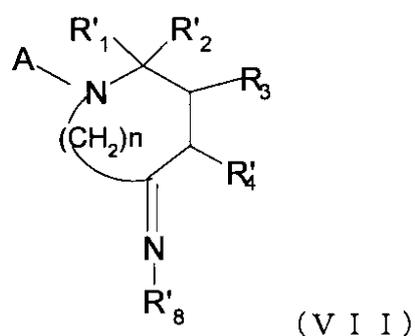


(式中、A、R'1、R'2、R3、R'4、n"およびR'8は、上記された通りである)の化合物を得て、次いで適切な場合には、窒素原子を脱保護するための適切な試薬によって処理して、そして、適切な場合には、式(IV)、(V)、(VIII)または(VIII')の中間体に、上記方法の工程c)に記載の反応の1以上を適切な順番で受けさせることを特徴とする方法によって、ZHが、基HO-(CH2)n"-またはHN R'8-(CH2)n"-、あるいは基HN R'8-O-を表し、n"は0に等しい式(II)の化合物が得られる。

【0085】

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(IV)の化合物を、式H2NR'8の化合物によって処理して、式(VII):

【化12】

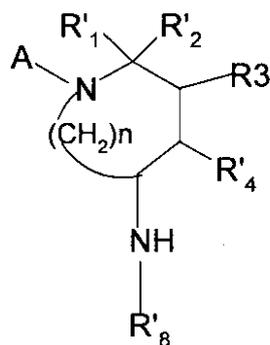


40

50

(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(VIII)：

【化13】



(VIII)

10

(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(VII)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 $NHR'_8 - (CH_2)_n -$ を表し、 n は0に等しい式(II)の化合物が得られる。

20

【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「IV」、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「XVIII」、第461頁)に記載の方法に従って、 ZH が基 $HO - (CH_2)_n -$ を表し、 n が1に等しい式(II)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、 ZH が基 $NHR'_8 - (CH_2)_n -$ を表し、 n が1に等しい式(II)の化合物を得ることができる。

30

【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。

【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ウジドの作用によって得られる。

40

【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-またはアセトキシボロヒドリドである。

【0092】

実際的な理由のため、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

50

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。

【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。

【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に興味深い。

【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できることが望ましい。 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。

【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 $CONHOCH_3$ 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 $-CO-B-$ を表し、式中、 B が、上記で定義された基 $-NR_8-(CH_2)_n-$ 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 、 $CHF-COO$

H、CHF-COOR、CF₂-COOH、CF₂-COOR、CH₂CONHOH、CH₂CONHCN、CH₂テトラゾール、保護CH₂テトラゾール、CH₂SO₃H、CH₂SO₂R、CH₂PO(OR)₂、CH₂PO(OR)(OH)、CH₂PO(R)(OH)およびCH₂PO(OH)₂から選択される基OY、またはY₁が基SO₂R、SO₂NHCOOR、SO₂NHCOOR、SO₂NHCONHRおよびSO₃Hから選択される基OY₁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、-O-CH₂-CHOH-CH₂OH、-CH₂-CH₂NH₂、-CO-NH₂、-CO-NHフェニル、-CH₂-(pOCH₃-フェニル)およびフェニルであって、CH₃、C₂H₅、FおよびCF₃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、

・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

10

20

30

40

50

- 5 - (スルホキシ) - 1 H - 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) - 4 H - 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 - 4 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 2 (8 H) 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) - 1 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) - 4 H - 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 - 7 H - 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 - 7 H - 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 - 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 - 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。

【 0 1 0 5 】

式 (I) の化合物と組み合わせることが可能である - 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。

【 0 1 0 6 】

-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、バカンピリシリン、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、セフルプレナム、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、セフカベ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sporin、イミペネム、メロペネム、ピ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。

【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、-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、それぞれの特定の場合において、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。-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。

【0109】

さらに、式(I)の-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、-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定の場合において、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-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-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 (apigenic) 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0.250g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。

【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IIにおいて定義された通りである、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_3 および R'_4 、または R'_1 および R_3 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(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)および(VIII')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(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)および(VIII')において定義された通りである、上記で定義された式(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)および(VIII')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。

【0117】

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

10

20

30

40

50

【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。

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

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

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-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

段階A1:

[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184.2 gのヒドラジン水和物を添加する。媒体を100で一晩加熱する。反応が完了したら、次いで減圧下、80~90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 x 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80/20溶液、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。

【0121】

実験式 C₈H₁₂N₂S + 1/2 H₂SO₄ 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

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 MgSO₄ 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】

実験式 C₈H₁₂N₂S 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】

段階 A 2

懸濁液として、実験式 C₁₀H₁₅NO₄ を有する 3, 5 - ジオキソ - 1 - ピペリジンカルボン酸 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、メチルクロホルムを (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 で攪拌し、次いで 50 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 C₁₃H₂₀N₂O₄ を有する 4 - [(ジメチルアミノ)メチレン] - 3, 5 - ジオキソ - 1 - ピペリジンカルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル 79 g が得られる。

【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】

実験式 C₁₉H₂₃N₃O₃S を有する化合物、1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 4 - オキソ - 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 のケトンを、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。

【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、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

10

20

30

40

50

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)。

【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 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。

10

【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)。

20

【0137】

対応する収率は 99% である。

【0138】

段階 E

前記段階 D において得られた 57.2 g の生成物を、-30 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。

30

【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 38.6 g が得られる ($M = 239.28$ g)。

【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 35 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 890 ml のジクロロメタンに溶解する。49.77 g 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、24.7 ml 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 1.6 l の酢酸エチル中に注ぎ入れ、そして媒体を 1.8 l 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 $C_{30}H_{31}N_3O_3$ を有する 2, 4, 5, 7-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-

40

50

2 - (トリフェニルメチル) - 6 H - 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 2 . 5 g が得られる (M = 4 8 1 . 6 0 g) 。

【 0 1 4 2 】

収率は 9 9 % である。

【 0 1 4 3 】

段階 G

前記段階 F において得られた 2 6 . 6 g 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 2 3 0 m l の T H F に溶解する。次いで媒体を - 7 8 °C まで冷却し、そして
ペンタン中 1 . 7 M 溶液として 8 1 m l の第三級ブチルリチウムを導入する。

【 0 1 4 4 】

- 7 8 °C で 1 5 分間、反応を続行させ、1 0 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。

【 0 1 4 5 】

1 0 0 m l の水および 3 0 0 m l 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 p H = 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 M g S O ₄ 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 2 9 . 8 g の粗製生成物を得る。後者を 3 0 0 m l のエーテルに溶
解させ、次いで 3 × 2 0 0 m l の飽和 N a H C O ₃ 溶液によって抽出する。ギ酸の添加に
よって水相を p H = 4 まで酸性化し、次いで酢酸エチルによって抽出する。M g S O ₄ 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 C ₃₁ H ₃₁ N ₃ O ₅ を有する酸
1 4 . 8 g が得られる (M = 5 2 5 . 6 1 g) 。

【 0 1 4 6 】

次いで、得られた 1 4 . 8 g の化合物を、3 . 7 g の K ₂ C O ₃ および 4 . 9 m l 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 . 4 m l の
トリエチルアミンを添加する。4 0 分後、3 0 0 m l の酢酸エチルおよび 2 0 0 m l 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 N a C l 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。

【 0 1 4 7 】

実験式 C ₃₂ H ₃₃ N ₃ O ₅ 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) - 6 H - 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 1 1 . 2 3 g が得られる (M = 7 3
9 . 6 4 g) 。

【 0 1 4 8 】

2 工程にわたる対応する収率は 4 2 % である。

【 0 1 4 9 】

段階 H

前記段階 G において得られた 1 g の生成物を、アルゴン雰囲気下の丸底フラスコ中で 5
0 m l のジクロロメタンに可溶化する。2 . 8 g のトリエチルアミンを添加し、続いてジ
クロロメタン 1 m l 中 4 . 8 g の希釈 (C H ₃ S O ₂) ₂ O を添加する。媒体を - 7 0 °C で
1 時間攪拌し、次いで 0 . 6 8 g 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 - 7 8 °C で 1 0 分間、- 5 0 °C で 1 時間 2 0 分間、そして最終的に 0 °C で一晩攪拌す
る。媒体を 2 0 °C 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 N a C l 水溶液および最終的に純水で洗浄する。有機相を M g S O ₄
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。1 1 . 9 g 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。

【 0 1 5 0 】

実験式 C ₃₉ H ₄₀ N ₄ O ₅ 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) - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン

10

20

30

40

50

- 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 . 9 g が得られる (M = 6 4 4 . 7 8 g)。

【 0 1 5 1 】

対応する収率は 7 5 % である。

【 0 1 5 2 】

段階 I

前記段階 H において得られた 1 0 g の生成物を、0 に保持された丸底フラスコ中で 7 0 m l の酢酸エチルに溶解する。酢酸エチル中飽和塩酸溶液 3 5 m l 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] - 2 H - 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。

10

【 0 1 5 3 】

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 2 0 % アンモニア水溶液によって p H = 1 0 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 $C_{15}H_{18}N_4O_3$ 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] - 2 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 7 - カルボン酸メチル 4 . 2 1 g が得られる (M = 3 0 2 . 3 4 g)。

20

【 0 1 5 4 】

両工程 I および J における対応する収率は 8 9 . 7 % である。

【 0 1 5 5 】

段階 K

前記段階 I において得られた 9 . 2 4 g の生成物、3 リットルのアセトニトリルおよび 1 2 . 3 m l の T E A 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 . 8 5 m l のジホスゲンを導入する。溶液を 2 0 で 1 時間攪拌する。媒体を A c O E t によって希釈し、そして媒体を 1 0 % 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。

30

【 0 1 5 6 】

0 . 5 m l の D B U を含む 5 0 0 m l のジクロロメタンに粗製生成物を溶解する。接触の 1 0 分後、反応混合物を 1 0 % 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。

【 0 1 5 7 】

実験式 $C_{16}H_{16}N_4O_4$ 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) - 1 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 9 . 6 g が得られる (M = 3 2 8 . 3 3 g)。

【 0 1 5 8 】

対応する収率は 9 5 % である。

【 0 1 5 9 】

40

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 m l の D M F に溶解し、そして 0 . 1 1 5 g の臭化ベンジルを添加し、続いて 0 . 0 3 2 g の N a H を添加する。媒体を 0 で 1 0 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 N a C l 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。2 3 1 m g 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 9 5 / 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

50

- 5 - (フェニルメトキシ) - 2 - (フェニルメチル) - 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 7 0 m g が得られる (M = 4 1 8 . 4 6 g) 。

【 0 1 6 0 】

対応する収率は 2 7 % である。

【 0 1 6 1 】

段階 M

前記段階において得られた 6 5 m g の生成物を 1 m l の M e O H に溶解し、次いで 2 9 m g の炭素上 1 0 % 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。

【 0 1 6 2 】

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) - 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 4 7 m g が得られる (M = 3 2 8 . 3 3 g) 。

【 0 1 6 3 】

段階 N

前記段階 M において得られた 0 . 0 4 7 g の生成物を 4 モレキュラーシーブのいくつかの結晶を含有する 1 m l のピリジンに溶解する。次いで 0 . 0 6 8 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、1 1 4 m g の粗製生成物を得られ、これを塩化メチレン / エタノール / トリエチルアミン 9 0 / 1 0 / 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) - 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 4 1 m g が得られる (M = 5 0 9 . 5 8) 。

【 0 1 6 4 】

2 工程 M および N にわたる得られた収率は 5 2 % である。

【 0 1 6 5 】

プロトン NMR :

3 0 0 M H z における D M S O - d_6 (化学シフトおよび多重度) : 1 . 1 2 (ブロード s) : (CH_3CH_2) $_3N$; 3 . 0 5 (l) : (CH_3CH_2) $_3N$; 3 . 4 5 (m) : N - CH_2 - CH ; 4 , 7 5 (m) : -) N - CH_2 - CH ; 3 . 7 3 (s) : CH_3OOC - CH ; 4 . 9 8 (s) : CH_3OOC - CH ; 5 . 2 8 (ブロード s) : N - CH_2 - ; 7 . 2 2 ~ 7 . 3 9 (m) : 芳香族 H ; 7 . 8 7 (s) : N - CH

【 0 1 6 6 】

L C / M S (陰性エレクトロスプレー) : 一般条件

クロマシル (K r o m a s i l) C 1 8 カラム 4 . 6 x 2 5 0 m m , 5 μ オープン 3 0 40

流速 = 1 m l / 分 $V_{inj} = 1 5 \mu l$

検出 = 2 0 0 ~ 4 0 0 m m

M S / E S P + / - モード C V = 5 0 V

溶出剤 : A = H_2O (0 . 1 % HCO_2H)

B = CH_3CN

【 0 1 6 7 】

【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

10

【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

実施例 1 の段階 K において得られた 0.1 g 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 0.8 ml の DMF に溶解する。0.062 g の 2 - プロモフェニルエタンを添加し、続いて 0.015 g 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、28.8 mg 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 (432.46 g) の 21.5% 収率であり、そして 37 mg 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 = 432.48 g) の 28% 収率である。

20

30

【0170】

段階 B

前記段階 A において得られた 0.028 g 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 1 ml のメタノールに溶解し、次いで 0.0168 g の炭素上 10% パラジウムを添加する。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 C₁₇H₁₈N₄O₄ 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)。

40

【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 - SO₃ 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

50

シオン後、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 $[M]^- = 421^-$

【0180】

実施例4

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

段階A

実施例1の段階Kにおいて得られた0.2 gの生成物を、丸底フラスコ中で2 mlのASETニトリルに溶解する。0.150 μ lのプロモ酢酸エチルおよび240 μ l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。266 mg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

10

20

30

40

50

／ 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 $C_{20}H_{22}N_4O_6$ を有する異性体 A、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 - (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 37 mg が得られる (M = 414 . 42 g)。

【 0 1 8 1 】

対応する収率は 11 . 8 % である。

【 0 1 8 2 】

実験式 $C_{20}H_{22}N_4O_6$ を有する異性体 B、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 (8 H) - 酢酸エチル 88 mg も得られる (412 . 42 g)。

10

【 0 1 8 3 】

対応する収率は 28 % である。

【 0 1 8 4 】

段階 B

前記段階において得られた 0 . 020 g の異性体 A、0 . 01 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 $C_{13}H_{16}N_4O_6$ 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 - 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 . 2 mg が得られる (324 . 30 g)。

20

【 0 1 8 5 】

対応する収率は 83 % である。

【 0 1 8 6 】

段階 C

前記段階において得られた 0 . 024 g の生成物、0 . 035 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 N の手順を実行する。実験式 $C_{19}H_{31}N_5O_9S$ を有する化合物、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 28 . 8 mg が得られる (505 . 55)。

30

【 0 1 8 7 】

対応する収率は 77 % である。

【 0 1 8 8 】

LC / MS (陰性エレクトロスプレー) , m / z :

TR = 6 . 06 分 [M]⁻ = 403

【 0 1 8 9 】

プロトン NMR :

300 MHz および 60 における $CDCl_3$ (化学シフトおよび多重度) :

40

1 . 28 (t) : $CH_3 - CH_2 - O - CO$; 4 . 20 (q) : $CH_3 - CH_2 - O - CO$; 5 . 06 および 4 . 96 (AB) : $O - CO - CH_2 - N$; 3 . 84 (s) : $CH_3 - O - CO$; 5 . 32 (s) : $CH_3 - O - CO - CH - N$; 3 . 45 (d) および 3 . 82 (dd) : $N - CH_2 - CH - N$; 5 . 00 (d) : $N - CH_2 - CH - N$; 7 . 62 (s) : $N = CH - C$; 1 . 28 (t) : $CH_3 - CH_2 - N$; 3 . 15 (q) : $CH_3 - CH_2 - N$

【 0 1 9 0 】

実施例 5

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

50

) - 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 $C_{13}H_{16}N_4O_6$ 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) - 4 H - 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 62 mg が得られる (324.30 g)。

【0191】

対応する収率は 90 % である。

10

【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 - SO_2 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 $C_{19}H_{31}N_5O_9S$ 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) - 4 H - 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 79 mg が得られる (M = 505.55 g)。

【0193】

対応する収率は 82 % である。

20

【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 : $CDCl_3$ (化学シフトおよび多重度) :

1.28 (t) : $CH_3 - CH_2O CO$; 4.22 (q) : $CH_3 - CH_2 - O CO$; 4.90 および 4.80 (AB) : $CH_3 - CH_2 - O CO - CH_2 - N$; 3.85 (s) : $CH_3O - CO$; 5.26 (s) : $CH_3 - O - CO - CH - N$; 3.63 (d) および 3.82 (dd) : $N - CH_2 - CH - N$; 4.99 (ブロード d) : $N - CH_2 - CH - C =$; 7.53 (s) : $C = CH - N$

30

【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) - 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

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 CH_2Cl_2 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) - 1 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 176 mg、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) - 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 63.5 mg が得られる (M = 447.45 g)。

40

【0197】

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】

50

段階 B

前記段階において得られた 0.054 g の異性体 B、0.008 g の炭素上パラジウム、5 ml のメタノール、1 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 $C_{16}H_{15}N_5O_5$ 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] - 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 44 mg が得られる (357.33 g)。

【0199】

対応する収率は定量的である。

【0200】

10

段階 C

前記段階において得られた 40 mg の生成物、62 mg 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 $C_{22}H_{31}N_6O_8S$ 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) - 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 21 mg が得られる (M = 532.59 g)。

【0201】

対応する収率は 35% である。

【0202】

20

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

【0203】

300 MHz 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】

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) - 4 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 2, 8 (8 H) - ジカルボキシアミドのトリエチルアンモニウム塩

30

段階 A

実施例 8 の段階 A において得られた 0.445 g の異性体 B の生成物を、丸底フラスコ中で 10 ml のジオキサランに溶解する。次いで 10 ml の水を添加し、続いて 0.995 ml 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、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) - 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 460 mg が得られる (M = 433.43 g)。

40

【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 0.16 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 5 ml の DMF に溶解する。0.239 g の BOP、0.073 g の HOBt、0.039 g の NH_4Cl および 0.139 ml 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、 $NaHCO_3$ 溶液、pH 7 の緩衝溶液および $NaCl$ 水溶液によって

50

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。160 mg の粗製生成物が得られ、これをエーテルに溶解し、実験式 $C_{22}H_{20}N_6O_4$ を有する化合物、トランス - 5, 6 - ジヒドロ - 6 - オキソ - N 2 - フェニル - 5 - (フェニルメトキシ) - 4 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 2, 8 (8 H) - ジカルボキシアミド 100 mg が得られる (M = 432.44 g)。

【 0 2 0 7 】

対応する収率は 64 % である。

【 0 2 0 8 】

段階 C

前記段階 B において得られた 0.09 g の生成物、0.018 g の炭素上パラジウム、2 ml の THF、2 ml のメタノールおよび 1 ml 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 $C_{15}H_{14}N_6O_4$ 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) - 4 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 2, 8 (8 H) - ジカルボキシアミド 74 mg が得られる (342.32 g)。

【 0 2 0 9 】

収率は定量的である。

【 0 2 1 0 】

段階 D

前記段階において得られた 0.079 g の生成物、0.110 g のピリジン - SO₃ 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 $C_{20}H_{19}N_7O_7S$ を有する化合物、5, 6 - ジヒドロ - 6 - オキソ - N 2 - フェニル - 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 - 2, 8 (8 H) - ジカルボキシアミドのトリエチルアンモニウム塩 26 mg が得られる (M = 501.48 g)。

【 0 2 1 1 】

対応する収率は 25 % である。

【 0 2 1 2 】

LC / MS (陰性エレクトロスプレー) , m / z : M⁻ = 421

【 0 2 1 3 】

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) - 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

段階 A

実施例 1 の段階 K において得られた 0.30 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 5 ml のジクロロメタンに溶解する。0.19 ml の TEA および 0.242 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 NaH₂PO₄ 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、CH₂Cl₂ / AcOEt / 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 $C_{22}H_{20}N_4O_6S$ 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) - 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 128 mg が得られる (M = 468.49 g)。

【 0 2 1 4 】

対応する収率は 29 % である。

【 0 2 1 5 】

段階 B

10

20

30

40

50

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 $C_{15}H_{14}N_4O_6S$ 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) - 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 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。

【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 $C_{20}H_{19}N_5O_9S_2$ 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) - 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 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。

【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 - 4 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 2 (8 H) - 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 $C_{21}H_{22}N_4O_6$ 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) - 4 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 2 (8 H) 酢酸 2 - プロベニル 1.48 g が得られる (M = 426.43 g)。

【0221】

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 0.084 g の生成物を、丸底フラスコ中で 1 ml のジクロロメタンに溶解する。2 mg の $Pd(PPh_3)_4$ および 0.043 g の $PhSiH_3$ が得られる。1 時間攪拌後、3.5 mg の $Pd(PPh_3)_4$ を再び 1 ml 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 NaH_2PO_4 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 $C_{18}H_{18}N_4O_6$ 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) - 4 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 2 (8 H) 酢酸 90.8 mg が得られる

10

20

30

40

50

(M = 386.37 g)。次の段階において、粗製生成物をそのまま使用する。

【0223】

段階 C

前記段階において得られた0.090 gの粗製生成物、0.036 gの炭素上パラジウムおよび3 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。実験式 $C_{11}H_{12}N_4O_6$ 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77 mgが得られる(M = 296.24 g)。

【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0.070 gの生成物、0.113 gのピリジン-SO₃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。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 $C_{17}H_{27}N_5O_9S$ 、 $C_6H_{16}N$ 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14 mgが得られる(M = 477.50 g)。

【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

段階 A

実験1の段階Kにおいて得られた0.188 g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30 mlのジクロロメタンに溶解する。70 μlのジホスゲンを添加し、次いで1時間15分後、0.49 ml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ョン後、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

10

20

30

40

50

, 6, 8 - テトラヒドロ - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1 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 22 mg が得られる (M = 281.23 g)。

【 0 2 3 0 】

収率は定量的である。

【 0 2 3 1 】

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 - S O₃ 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 C₁₅H₁₆N₆O₈S 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) - 1 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ピリジニウム塩 13 mg が得られる (M = 440.39 g)。

10

【 0 2 3 2 】

収率は 64 % である。

【 0 2 3 3 】

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

【 0 2 3 4 】

実施例 1 1

20

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) - 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 C₁₀H₁₁N₅O₅ 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 - 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 54 mg が得られる (M = 281.23 g)。

30

【 0 2 3 5 】

対応する収率は 98 % である。

【 0 2 3 6 】

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 - S O₃ 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 C₁₆H₁₅N₆O₈S 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 - 6 - オキソ - 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ピリジニウム塩 40 mg が得られる (M = 440.39 g)。

40

【 0 2 3 7 】

対応する収率は 45 % である。

【 0 2 3 8 】

LC / MS (陰性エレクトロスプレー) : TR = 3.63 分 MH⁻ = 360

【 0 2 3 9 】

実施例 1 2

2 - (4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 6 - オキソ - 5 - (スルホキシ) - 1 H - 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

50

段階 A

50 g の BOC-NH-NH_2 を、不活性雰囲気下に置かれた丸底フラスコ中で 250 ml 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 16.5 g 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 1 M リン酸水素ナトリウム溶液をゆっくり添加し、続いて 200 ml 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。

【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 / AcOEt 95 / 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、24 g 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。

【0244】

段階 B

段階 A において得られた 24 g の生成物を 80 ml の AcOEt に溶解する。

【0245】

媒体を 0 まで冷却し、次いで 332 ml の AcOEt 中 5.5 N 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 $\text{C}_3\text{H}_8\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$ を有する (2 - プロペニル) ヒドラジン 15 g 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。

【0248】

段階 C

実施例 1 の段階 A 2 において得られた実験式 $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ を有する生成物 11 g を 130 ml のエタノールに溶解する。

【0249】

段階 B において得られた 6.51 g の生成物および 11.33 g 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 $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ 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 10.8 g 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 10.8 g の生成物を 120 ml のトルエンに溶解する。

【0254】

10

20

30

40

50

1 g 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 8.5 g 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 7.5 g 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 7.5 g の生成物を丸底フラスコ中に導入する。次に、4.74 g の O - ベンジルヒドロキシルアミンを添加し、続いて 150 ml 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 9.72 g 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 9.2 g の生成物を 750 ml 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 24.2 g の $NaBH_3CN$ および 36.51 ml 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

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】

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。 10

【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】

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)。 20 30

【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、1.52 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 $C_{16}H_{16}N_4O_4$ 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)。 40

【0273】

得られた収率は定量的である。

【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 で数回に分けて 2.71 g の NaBH_4 を添加する。媒体を 0 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) - 6 H - 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)

10

【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) - 6 H - 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)。

20

【0278】

得られた収率は 88% である。

30

【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) - 6 H - 4, 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)。

40

【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 μl 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 $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$ 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) - 6 H - 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 (

50

M = 313.36 g)。

【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 μl 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 NaH₂PO₄ 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 P₂O₅ 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 C₂₁H₂₇N₅O₄ 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)。

10

【0283】

対応する収率は 81% である。

【0284】

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 C₁₄H₂₈N₅O₄ 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)。

20

【0285】

得られた収率は定量的である。

【0286】

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 - SO₃ 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。

30

【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 の脱塩水に再溶解し、次いで結合させる。実験式 C₁₄H₂₀N₅O₇SNa 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)。

40

【0288】

得られた収率は 73% である。

【0289】

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

1.38 (s) : 0 - C - (CH₃)₃; 3.07 (d) および 3.49 (dd) : N - CH₂ - CH; 4.67 (d) : N - CH₂ - CH; 3.94 (m) : N - CH₂ - CH₂ - NH; 3.20 (m) : N - CH₂ - CH₂ - NH; 6.95 (t1) : N - CH₂ - CH₂ - NH; 4.26 および 4.33 : N - CH₂ - C = ; 7.39 (s) : N = CH

50

【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) - 6 H - 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140mgの生成物を2ml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H₂O / THFの10%混合物で洗浄し、次いで真空下で乾燥させる。実験式C₉H₁₂N₅O₅Na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) - 6 H - 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90mgが得られる (M = 325.28g)。

【0292】

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

3.09 (d) および 3.52 (dd): N - CH₂ - CH; 4.72 (d): N - CH₂ - CH; 4.38 (ブロード s): N - CH₂ - C = ; 3.22 (ブロード t), 4.13 (m): N - CH₂ - CH₂ - NH₂; 7.86 (ブロード s): N - CH₂ - CH₂ - NH₂; 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) - 6 H - 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0.172gの化合物をジクロロメタンに溶解する。122mgのDMA Pおよび202mgのp - NO₂ 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NH₃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) - 6 H - 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

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 - 50

[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 - 6 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 6 - オン 5 2 m g が得られる (M = 2 6 7 . 2 5 g) 。

【 0 2 9 7 】

収率は定量的である。

【 0 2 9 8 】

段階 C

前記段階において得られた 0 . 0 5 2 g の生成物、0 . 0 7 0 g のピリジン - S O ₃ 錯体および 2 m l 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 1 2 の段階 R の通りにダウエックス (D o w e x) 樹脂上で処理し、そして実験式 C ₁₀ H ₁₂ N ₅ O ₇ S N a 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) - 6 H - 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 6 2 m g が得られる (M = 3 4 6 . 3 0 + 2 2 . 9 9 g) 。

【 0 2 9 9 】

得られた収率は 7 8 % である。

【 0 3 0 0 】

L C / M S (陰性エレクトロスプレー) , m / z : M ⁻ 3 4 6 . 1

【 0 3 0 1 】

プロトン N M R , D M S O - d ₆ , 3 0 0 M H z , 化学シフトおよび多重度 :

3 . 1 1 (d) および 3 . 4 9 (d d) : N - C H ₂ - C H ; 4 . 6 8 (d) : N - C H ₂ - C H ; 4 . 1 2 (m) : N - C H ₂ - C H ₂ - O ; 6 . 5 4 (ブロード s) : N H ₂ および 7 . 3 9 (s) : N = C H

【 0 3 0 2 】

実施例 1 5

4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 6 - オキソ - 5 - (スルホキシ) - 1 H - 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

段階 A

実施例 1 2 の段階 J において得られた 0 . 5 4 g の生成物をアセトニトリルに溶解する。水 0 . 3 m l 中 3 0 m g の N a H ₂ P O ₄ 溶液を添加する。次いで 3 0 % H ₂ O ₂ 溶液 0 . 1 8 9 m l を添加し、そして最終的に水 2 m l 中 0 . 2 2 g の N a O ₂ C l 溶液を 3 0 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 N a H C O ₃ 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 N a H S O ₄ によって処理し、次いで酢酸エチル - T H F 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 C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₄ 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) - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 1 - 酢酸の白色結晶の形態で 0 . 2 9 0 m g が得られる (M = 3 2 8 . 3 3 g) 。

【 0 3 0 3 】

対応する収率は 5 2 % である。

【 0 3 0 4 】

段階 B

前記段階において得られた 0 . 2 9 g の化合物を 3 2 m l の D M F に溶解する。0 . 5 9 g の B O P を添加し、続いて 0 . 1 8 8 g の H O B T を添加する。媒体を 5 分間攪拌し、次いで 0 . 0 9 9 g の N H ₄ C l 、続いて 0 . 6 4 m l 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 T H F によって抽出する。有機相を N H C O 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。粗製生成物得られ、これをメタノールに溶解する。実験式 C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₃ を有する

50

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) - 1 H - 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)。

【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 $C_9H_{11}N_5O_3$ 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 - 1 H - 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)。

10

【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。

【0309】

20

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 $C_9H_{10}N_5O_6SNa$ 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) - 1 H - 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, DMSO - d_6 , 300 MHz, 化学シフトおよび多重度:

3.07 (d), 3.49 (dd): N - CH_2 - CH; 4.68 (d): N - CH_2 - CH; 4.23 および 4.37: N - CH_2 - C =; 4.59 および 4.67: CH_2 - CO - NH_2 ; 7.36 (s): N = CH

30

【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] - 6 H - 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

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。

40

【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 - SO_3 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

50

ーテルに溶解する。実験式 $C_9H_{10}N_4O_9S_2 \cdot 2Na$ 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 - d_6 , 300 MHz, 化学シフトおよび多重度:

3.02 (d), 3.47 (dd): N - CH_2 - CH; 4.67 (d): N - CH_2 - CH; 3.95 (m), 4.13 (m): N - CH_2 - CH_2 - O; 4.32 および 4.41: N - CH_2 - C = ; 7.32 (s): N = CH

【0316】

LC / MS (陰性エレクトロスプレー) ($M^{2-} + Na$)⁻ = 405.0 g ($M^{2-} + H$)⁻ = 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 $C_{17}H_{17}N_5O_2$ 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 NaH_2PO_4 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 $C_{14}H_{14}N_4O_2$ 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 μ l のトリエチルアミンをこの溶液に添加し、続いて 201 μ l 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 NaH_2PO_4 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 $C_{15}H_{15}N_5O_3$ 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 - 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 - 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。

10

【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 - 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。130 mg の予期されたピリジニウム塩が得られる。

20

【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 $C_8H_8N_5O_6S$, 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 :

$MH^- = 302$; $MH^- - CONH_2 = 259$

30

【0328】

プロトン NMR, DMSO - d_6 , 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 - $CH_2 - CH$; 4.73 (d) および 4.79 (d) : N - $CH_2 - CH$; 4.22 および 4.36 (AB), 4.45 および 4.54 (AB) : N - $CH_2 = C$; 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) : $= OCNH_2$; 7.69 (s), 8.16 (s) : N = CH -

【0329】

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

40

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 A1 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 $C_{19}H_{25}N_3O_5$ 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 - ピペリジんカルボン酸 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)。

【0330】

50

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 - 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 $C_{19}H_{23}N_3O_4$ 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 - オキシ - 6 H - 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。

【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 O - 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 $C_{22}H_{28}N_4O_4$ 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] - 6 H - 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。

【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 μ l 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 $C_{22}H_{30}N_4O_4$ 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] - 6 H - 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。

【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 2 N 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 $C_{17}H_{22}N_4O_2$ 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] - 1 H - 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。

【0338】

段階 F

前記段階において得られた 2.29 g の生成物、800 ml のアセトニトリル、439 μ l のジホスゲンおよび 2.1 ml 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) - 6 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 6 - オン 1.79 g が得られる (M = 340.39 g)。

【0339】

対応する収率は 72% である。

【0340】

段階 G

10

20

30

40

50

前記段階において得られた 1.5 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 30 ml のジクロロメタンに溶解する。次いで、その中に 504 μ l の酢酸および 2.6 g 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 30 ml の無水ピリジンを添加し、続いて 2.8 g 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、2.22 g の予期されたホスホニウム塩が得られる。

10

【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 500 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 C₁₅H₁₅N₄O₆S, 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 1.29 g が得られる (M = 402.36 g)。

【0342】

20

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, 300 MHz, 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

30

【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 C₇H₁₉N₂O₂S を有する -アミノ-2-チオフェン酢酸メチル 48.14 g (0.281 モル) (ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 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 -アミノチオフェン酢酸から調製される) を 930 ml のアセトニトリルに溶解する。

40

【0346】

38.8 g の炭酸カリウム (0.281 モル) を添加し、続いて 55.5 ml の BrC₆H₄CO₂tBu (0.337 モル) を添加する。

【0347】

媒体を 70 °C で 6 時間半加熱し、次いで温度を 20 °C 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、550 ml 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。

【0348】

50

そのようにして、実験式 $C_{13}H_{19}NO_4S$ を有する - [[[(1 , 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] メチル] アミノ] - 2 - チオフェン酢酸メチル 90 g が得られる ($M = 285.36 g$)。

【 0 3 4 9 】

段階 B

段階 A において得られた 90 g の生成物、620 ml の無水 THF および 61.7 ml 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。

【 0 3 5 0 】

媒体を約 0 ~ 5 に冷却し、次いで 25.2 ml のメチルクク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。

10

【 0 3 5 1 】

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 $C_{15}H_{21}NO_6S$ を有する - [[[(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 - チオフェン酢酸メチル 70.9 g を回収する ($M = 343.40 g$)。

【 0 3 5 2 】

段階 A および B における対応する収率は 73.4% である。

【 0 3 5 3 】

20

段階 C

段階 B において得られた 70 g 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 900 ml 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。

【 0 3 5 4 】

75 g 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。75 g の生成物を 300 ml のエーテル中に導入し、次いで 33 ml 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。

【 0 3 5 5 】

沈殿した塩を濾過して除去し、そして 50 ml のエーテルによって 2 回洗浄する。

30

【 0 3 5 6 】

得られた生成物を 200 ml の水に再溶解し、次いで 36 ml の 6 N 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 300 ml の AcOEt によって 2 回抽出する。

【 0 3 5 7 】

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。

【 0 3 5 8 】

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。

【 0 3 5 9 】

溶媒を減圧下でエバポレーション除去する。

40

【 0 3 6 0 】

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

【 0 3 6 1 】

対応する収率は定量的である。

【 0 3 6 2 】

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

50

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 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 - (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。

【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 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。

【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 ($M = 211.24 g$)。

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

【0375】

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 - オキソチエノ [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 27.91 g が得られる ($M = 311.36 g$)。

【0379】

10

20

30

40

50

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 $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$ 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)。

10

【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 $(\text{CH}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ 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。

20

【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。

【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。

30

【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 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}$ 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-ジメチルエチル)および7-メチル47.0gが得られる(M=418.515g)。

【0389】

対応する収率は60.2%である。

40

【0390】

段階I

段階Hにおいて得られた47gの生成物を79ml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261ml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

50

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。

10

【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。

20

【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。

30

【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、粗製生成物を得られ、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 - 7 H - チエノ [2, 3 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボン酸メチル 37 . 2 g が得られる ($M = 344 . 39 g$) 。

40

【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

50

数回洗浄する。有機相を $MgSO_4$ 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 $C_{17}H_{15}BrN_2O_4S$ 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】

10

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 $Pd(PPh_3)_4$ を添加する。次に 2.17 ml の 2N Na_2CO_3 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 $C_{23}H_{19}FN_2O_4S$ 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 ($M = 438.48 g$)。

20

【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 $C_{16}H_{13}FN_2O_4S$ 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 ($M = 348.35 g$)。

30

【0409】

対応する収率は 93% である。

【0410】

40

段階 O

前記段階において得られた 176.4 mg の生成物を丸底フラスコ中で 2 ml のピリジンに溶解する。次いでその中に 241 mg のピリジン- SO_3 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 $C_{21}H_{18}FN_3O_7N_2$ 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 554.5 mg が得られる ($M = 507.51 g$)。

50

【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

2 N 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 58 g 上に前記段階において得られたピリジニウム塩 554.5 mg 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て、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 332.8 mg 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 $C_{16}H_{12}FO_7N_2S_2$ 、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 - 7 H - 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 175.2 mg が最終的に得られる ($M = 450.40 g$)。 10

【0413】

対応する収率は 79% である。

【0414】

NMR スペクトル, 300 MHz まで D_2O , 化学シフトおよび多重度:

3.89 (s) : $CH_3 - O - CO$; 5.49 (s) : $CH_3 - O - CO - CHN$; 3.52 (t) および 3.79 (ブロード d) : $N - CH_2 - CH - N$; 4.89 (ブロード s) : $N - CH_2 - CH - N$; 7.11 および 7.51 : 芳香族 H; 7.23 (s) : $CH = C = S$ 20

【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 - 7 H - 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 30

段階 A

実施例 19 の段階 L において得られた 2.5 g の生成物、11.2 ml のジオキサン、11.2 ml の水、5.95 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 の手順を実行する。実験式 $C_{16}H_{13}BrO_4N_2S$ を有する化合物、トランス - 2 - プロモ - 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 - 7 H - チエノ [2, 3 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボン酸 1.82 g が得られる ($M = 409.27 g$)。 30

【0417】

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 1.82 g の生成物、21 mg の DMF、2.95 g の BOP、0.9 g の HOBT、476.5 mg の NH_4Cl 、3.1 ml 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 $C_{16}H_{14}BrN_3O_3S$ を有する化合物、トランス - 2 - プロモ - 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 - 7 H - チエノ [2, 3 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシアミド 870 mg が得られる ($M = 408.28 g$)。 40

【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 305.5 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 24 ml の 1,4-ジオキサソランに溶解し、次いで 413 mg の 3-トリ-N-ブチルスタニルピリジンおよび 86.4 mg の Pd(PPh₃)₄ を溶液に添加する。溶液を 100 で 6 時間加熱し、次いで 86.4 mg の Pd(PPh₃)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 50 ml の酢酸エチルに溶解し、これに 50 ml 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、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。590 mg 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 C₂₁H₁₈O₃N₄S 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 92.4 mg が得られる (M = 406.47 g)。

10

【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 55 mg の生成物、15 ml のエタノールおよび 55 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 C₁₄H₁₂O₃N₄S 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 26 mg が得られる (M = 316.34 g)。

20

【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 26.6 mg の生成物、0.34 ml のピリジンおよび 40.1 mg のピリジン-SO₃ 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 C₁₉H₁₇O₆N₅S₂ 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 71.5 mg が得られる (M = 475.05 g)。

30

【0425】

段階 F

10 g のダウエックス (Dowex) 樹脂、前記段階において得られた 71.5 mg の生成物および 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 C₁₄H₁₁O₆N₄S₂, 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)。

40

【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

50

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 (P P h₃)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 K F 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 C₁₉H₁₈N₂O₄S 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 - 7 H - 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)。

【 0 4 2 8 】

対応する収率は 46 % である。

【 0 4 2 9 】

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 T H F、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 % O s O₄ 水溶液 220 μ l および 888 mg の N a I O₄ 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 C₁₈H₁₆N₂O₅S 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 - 7 H - 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)。

【 0 4 3 0 】

対応する収率は 55.5 % である。

【 0 4 3 1 】

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 K M n O₄ 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 H C l 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 C₁₈H₁₆N₂O₆S 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 - 7 H - 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)。

【 0 4 3 2 】

収率は定量的である。

【 0 4 3 3 】

段階 D

10

20

30

40

50

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NH₄Clおよび0.124 ml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C₁₈H₁₇N₅O₃S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。

【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C₁₁H₁₁O₅N₃S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。

【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-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。実験式C₁₆H₁₆O₈N₄S₂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。

【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C₁₁H₁₀O₈N₃S₂, Na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】

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, 300 MHzでD₂O, 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-CH₂-CH; 4.95(d)および5.01(d): N-CH₂-CH; 5.64(s): CH=C-O-OCH₃; 7.67(s)および7.70(s): フランのH; 3.91(s), 3.93(s): CH₃-O-CO

【0443】

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

10

20

30

40

50

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

段階 A

実施例 21 の段階 C において得られた 196 mg の生成物、2.24 ml の DMF、335 mg の BOP、102 mg の HOBT、123 g の 4,2-アミノエチルピリジンおよび 176 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 $C_{25}H_{24}O_5N_4S$ 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-7H-チエノ[2,3-e][1,3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチル 203 mg が得られる ($M = 492.56 g$)。 10

【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 50 mg の生成物、4.5 ml のエタノール、50 mg 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-7H-チエノ[2,3-e][1,3]ジアゼピン-8-カルボン酸メチル 36.8 mg が得られる ($M = 402.43 g$)。 20

【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 36.8 mg の生成物、0.36 ml のピリジンおよび 43.7 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 $C_{25}H_{23}O_8N_5S_2$ 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-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 93.7 mg が得られる ($M = 561.59 g$) 30

【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 93.7 mg の生成物、11 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。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 1 ml の水中に溶解し、次いで 54 ml 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 12.2 mg が得られる ($M = 504.48 g$)。 40

【0450】

対応する収率は 23% である。

【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 - N² - [2 - (4 - ピリジニル) エチル] - 5 - (スルホキシ) - 4, 7 - メタノ - 7 H - 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 126 mg の生成物、1.74 ml のジオキサソ、0.64 ml の水および 281 μl 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 C₂₄H₂₂O₅N₄S 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 - 7 H - チエノ [2, 3 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボン酸 124 mg が得られる (M = 478.53 g)。

10

【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 124 mg の生成物、162 mg の BOP、51.8 mg の HOBt、27.4 mg の NH₄Cl、178 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 C₂₄H₂₃O₄N₅S 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) - N² - [2 - (4 - ピリジニル) エチル] - 4, 7 - メタノ - 7 H - チエノ [2, 3 - e] [1, 3] ジアゼピン - 2, 8 - ジカルボキシアミド 35.8 mg が得られる (M = 477.55 g)。

20

【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 36.4 mg の生成物、4 ml の無水エタノール、72.8 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 C₁₇H₁₇O₄N₅S 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 - N² - [2 - (4 - ピリジニル) エチル] - 4, 7 - メタノ - 7 H - チエノ [2, 3 - e] [1, 3] ジアゼピン - 2, 8 - ジカルボキシアミド 19.6 mg が得られる (M = 396.42 g)。

30

【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

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 - 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。実験式 C₂₂H₂₂O₇N₆S₂ 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 - 7 H - 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)。

40

【0459】

粗製生成物をナトリウム塩へと変換する。

【0460】

段階 E

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

50

燥物をダイアイオン (DIAION) HP 20 樹脂上で精製し、そして実験式 $C_{17}H_{16}O_7N_5S_2$ を有する化合物、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 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】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー) : m/z : $M^- = 466$

【0463】

10

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 PhI ($OCOCF_3$)₂ を添加する。温度を 20 °C まで戻す。20 °C 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、粗製生成物を得られ、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。

20

【0464】

実験式 $C_{17}H_{15}N_2IO_4S$ 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 ($M = 470.29 g$)。

30

【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 Pd (PPH_3)₄ および 2.15 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 $C_{24}H_{22}N_2O_4S$ 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 ($M = 434.52 g$)。

40

【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、1.45 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 $C_{23}H_{20}N_2O_4S$ を有する化合物、トランス - 4,

50

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 - 7 H - 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)。

【 0 4 6 9 】

対応する収率は 92% である。

【 0 4 7 0 】

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 NH₄Cl、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 C₂₃H₂₁N₃O₃S 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 - 7 H - 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)。

10

【 0 4 7 1 】

対応する収率は 85% である。

【 0 4 7 2 】

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 THF 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 C₁₆H₁₅N₃O₃S 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 - 7 H - 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)。

20

【 0 4 7 3 】

対応する収率は 83% である。

【 0 4 7 4 】

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 SO₃ - 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 C₂₂H₃₀O₆N₄S₂ 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 - 7 H - 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)。

30

【 0 4 7 5 】

対応する収率は 52.4% である。

【 0 4 7 6 】

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 (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 C₁₆H₁₄O₆N₃S₂, 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 - 7 H - 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)。

40

【 0 4 7 7 】

対応する収率は 90% である。

【 0 4 7 8 】

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

【 0 4 7 9 】

プロトン NMR, D₂O, 300 MHz, 化学シフトおよび多重度 :

2.41 (s) : CH₃ - ; 3.50 (d) , 3.83 (dd) : N - CH₂ - CH ;

50

4.95 (d) : N - CH₂ - 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 - 7 H - 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 (PPh₃)₄ および 2.15 ml の 2 M 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 C₂₄H₁₉N₂O₄SF₃ 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 - 7 H - 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)。

10

【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 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 C₂₃H₁₇N₂O₄SF₃ 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 - 7 H - 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)。

20

【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 NH₄Cl および 288 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 C₂₃H₁₈N₃O₃SF₃ 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 - 7 H - 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)。

30

【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 84.3 mg の生成物、16.8 ml のメタノール、8.4 ml の THF および 84.3 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 C₁₆H₂₂N₃O₃SF₃ 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 - 7 H - チエノ [2, 3 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシアミド 74.7 mg が得られる (M = 383.35 g)。

40

【0487】

対応する収率は 98% である。

【0488】

段階 E

50

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C₂₂H₂₇O₆N₄S₂F₃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)。

【0489】

対応する収率は66.8%である。

10

【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C₁₆H₁₁O₆N₃S₂F₃Na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)。

【0491】

対応する収率は55.6%である。

20

【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

【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

30

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-エチルフェニルボロン酸、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C₂₅H₂₄N₂O₄S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-カルボン酸メチル274.2mgが得られる(M=448.54g)。

40

【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C₂₄H₂₂N₂O₄S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

50

酸 237.5 mg が得られる (M = 434.52 g)。

【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234.2 mgの生成物、3.3 mlのDMF、357.58 mgのBOP、109.2 mgのHOBt、57.7 mgのNH₄Clおよび375.5 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C₂₄H₂₃N₃O₃S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210 mgが得られる (M = 433.53 g)。

【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191.1 mgの生成物、38.2 mlのメタノール、19.1 mlのTHFおよび191.1 mgの炭素上30%パラジウムを使用して、実施例1の段階Mの手順を実行する。実験式C₁₇H₁₇N₃O₃S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107.2 mgが得られる (M = 343.41 g)。

【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107.2 mgの生成物、149 mgのピリジン-SO₃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C₂₃H₃₂O₆N₄S₂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106.3 mgが得られる (M = 524.66 g)。

【0504】

対応する収率は76.6%である。

【0505】

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C₁₇H₁₆O₆N₃S₂Na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。

【0507】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー) M⁻ = 422.3 ; (2M + Na)⁻ = 867 50

【0508】

プロトンNMR, D_2O , 300MHz, 化学シフトおよび多重度:

1.13 (t) : $CH_3 - CH_2 -$; 2.74 (q) : $CH_3 - CH_2 -$; 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

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

10

段階A

50gの3-メトキシベンズアルデヒドを245mlの酢酸に溶解する。22ml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。300ml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-プロモ-5-メトキシベンズアルデヒド68gが得られる(M=114g)

【0510】

対応する収率は87%である。

【0511】

20

段階B

前記段階Bにおいて得られた30gの生成物を200mlのジクロロメタンに溶解する。0で0.4gの ZnI_2 を添加し、続いて20.86ml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9mlのエタノールおよび6ml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-プロモ-ヒドロキシ-5-メトキシベンゼン酢酸エチル41gが得られる(M=288g)。

30

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

【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。

40

【0515】

実験式 $C_{17}H_{24}N \cdot BrO_5$ を有する予期された化合物32gが油状物の形態で得られる(M=401g)。

【0516】

段階D

130mlのDMF、16gの第三級ブチルグリシネートおよび9.66ml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。

【0517】

50

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 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。

【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-[[2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキソエチル]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)。

10

【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。

【0521】

媒体を 0 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。

20

【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。

【0524】

実験式 $C_{19}H_{23}BrF_3NO_6$ を有する 2-ブromo-[[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]-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)。

30

【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】

媒体を 0 まで冷却し、そして 30 ml 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。

40

【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 NaH_2PO_4 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。

【0532】

50

実験式 $C_{15}H_{15}BrF_3NO_6$ を有する 2 - ブロモ - [[(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 . 2 g が白色結晶の形態で得られる ($M = 442.19$ g) 。

【 0 5 3 3 】

対応する収率は 9 7 % である。

【 0 5 3 4 】

段階 G

工程 1 - 酸塩化物の調製

段階 F において得られた 6 1 g の生成物を 1 2 0 m l の $SOCl_2$ に可溶化する。媒体を 8 0 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。

10

【 0 5 3 5 】

工程 2

酸塩化物を 3 0 0 m l の CH_3NO_2 に可溶化する。次いで 7 6 g 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 1 M NaH_2PO_4 で洗浄する。 $MgSO_4$ 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。

【 0 5 3 6 】

実験式 $C_{14}H_{11}BrF_3NO_5$ 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 3 1 g が得られる ($M = 409.15$ g) 。

20

【 0 5 3 7 】

対応する収率は 5 5 % である。

【 0 5 3 8 】

段階 H

前記段階 G において得られた 3 0 g の生成物を 2 5 0 m l のエタノールに溶解する。次いで、 3 g の炭素上 1 0 重量 % パラジウムおよび 2 1 . 1 m l 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 3 0 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 1 M 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、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。

30

【 0 5 3 9 】

実験式 $C_{14}H_{12}F_2NO_5$ 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 2 2 . 2 g が得られる ($M = 331.25$ g) 。

【 0 5 4 0 】

対応する収率は 9 2 % である。

【 0 5 4 1 】

40

段階 I

前記段階において得られた 2 4 . 4 g の生成物、 2 5 0 m l のピリジンおよび 1 5 . 5 g の O - ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩を使用して、実施例 1 2 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 2 5 . 6 g が得られる ($M = 436.39$) 。

【 0 5 4 2 】

対応する収率は 8 0 % である。

【 0 5 4 3 】

段階 J

50

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 ($M = 476.47$)。 10

【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 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。 20

【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_2-O 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 ($M = 480.57$)。 30

【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 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 $C_{27}H_{34}N_2O_6$ を有する化合物、3, 4 - ジヒドロ - 4 - [(フェニルメトキシ)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 ($M = 482.58$ g)。 40

【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 50

】。実験式 $C_{22}H_{26}N_2O_4$ 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) 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 ($M = 382 . 46 g$) 。

【 0 5 5 0 】

収率は定量的である。

【 0 5 5 1 】

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 $C_{23}H_{24}N_2O_5$ 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 - 4 H - 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 ($M = 408 . 48 g$) 。

10

【 0 5 5 2 】

収率は 55 % である。

【 0 5 5 3 】

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 $Pd(PPh_3)_4$ および 630 μ l の酢酸を添加する。次いで 3 . 49 ml の Bu_3SnH を 0 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 $C_{20}H_{20}N_2O_5$ 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 3 . 45 g が得られる ($M = 368 . 39 g$) 。

20

【 0 5 5 4 】

対応する収率は 94 % である。

【 0 5 5 5 】

LC / MS (陽性エレクトロスプレー) , $m/z : M^+ = 369$

30

【 0 5 5 6 】

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

【 0 5 5 7 】

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) : $CH_3 - CH_2O - CO$; 4 . 27 (qd) : $CH_3 - CH_2 - O - CO$; 3 . 52 (dd) および 3 . 67 (d) : $N - CH_2 - CH$; 4 . 60 (d) : $N - CH_2 - CH$; 4 . 93 および 4 . 99 (ab) : $O - CH_2 -$; 5 . 01 (s) : $- O - H$; 5 . 10 (s) : $CH_2 - CO - O - CH_2 - CH_3$; 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) : $CH_2 -$

40

【 0 5 5 8 】

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 - 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

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

50

。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 $C_{27}H_{25}N_3O_6$ 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 g)。

【0559】

対応する収率は90%である。

【0560】

10

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-SO₃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 $C_{20}H_{18}N_3O_9S$, 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 g+22.99 g)。

20

【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 + Na⁺ = 522

【0563】

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

1.28 (t) : CH₃-CH₂-O; 4.24 (q) : CH₃-CH₂-O; 3.52 (d), 3.60 (dd) : CH₂-CH; 4.98 (d) : CH₂-CH; 5.05 (s) : CH-CO₂Et; 7.04, 7.33, 7.50, 7.42, 7.22 : 芳香族H; 10.08 (1H) 活性

30

【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 $C_{13}H_{14}N_2O_5$ 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 g)。

40

【0565】

段階 B

前記段階において得られた0.1 gの生成物、0.33 gのピリジン-SO₃錯体および2 ml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0.170 gが得られる(M=482.35 g)。

50

【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) : $CH_3 - CH_2 - O - CO$; 4.21 (q) : $CH_3 - CH_2 - O - CO$; 4.94 (s) : $CH - CH_2Et$; 5.20 (d) : $CH - CH_2$; 7.06 (d), 7.18 (d), 7.27 (d) : 3つの芳香族H

10

【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($M = 500.4g$)。

20

【0570】

対応する収率は60%である。

【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($M = 410.33g$)。

30

【0572】

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- 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。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 $C_{14}H_{12}F_3N_2O_{10}S_2Na$ 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($M = 489.38 + 22.99g$)。

40

【0574】

50

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- d_6 , 300MHz, 化学シフトおよび多重度:

1.26 (t): $CH_3 - CH_2 - O - CO$; 4.24 (q): $CH_3 - CH_2 - O - CO$; 3.50 (d) および 3.67 (dd): $CH_2 - CH$; 5.02 (d): $CH_2 - CH$; 5.17 (s): $CH - CO_2Et$; 7.45 (d), 7.50 (d), 7.59 (t): 3つの芳香族H

【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(P_3)₄、2.8mlの2M Na_2CO_3 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 $C_{26}H_{23}FN_2O_4$ 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)。

【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- SO_3 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 $C_{19}H_{16}FN_2NaO_7S$ 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)。

【0580】

対応する収率は定量的である。

【0581】

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

1.28 (t): $CH_3 - CH_2 - O$; 4.23 (q): $CH_3 - CH_2 - O$; 3.46 (dd) および 3.53 (d): $CH_2 - CH$; 4.59 (d): $CH_2 - CH$; 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

工程1

51.72g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

10

20

30

40

50

加熱されたメタノール 94 ml 中 48 g (0.253 モル) の D, L - ノルフェニルエフ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】

50 ml 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、46 g 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。

【0585】

工程 2

THF 500 ml 中の前記段階において得られた 44 g (0.160 モル) の化合物の 0 まで冷却された懸濁液に、25 ml の TEA を添加する。次いで、懸濁液の外観が変化した後、38.7 g (0.177 モル) の $(BOC)_2O$ 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 $C_{17}H_{23}NO_6$ 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 60.2 g が得られる ($M = 337.38 g$)。

【0587】

段階 B

段階 A 2 において得られた 60 g (1.177 モル) の化合物を 600 ml のアセトン中に導入する。次いで 49.4 g の炭酸カリウムを添加し、続いて 29 ml 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。

【0588】

残渣をヘプタン / AcOEt 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 $C_{20}H_{27}NO_6$ 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 66 g が得られる ($M = 377.44 g$)。

【0590】

対応する収率は 98% である。

【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 モル) 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 49.92 g が得られる ($M = 375.40 g$)。

10

20

30

40

50

【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49.9gの化合物を500mlのピリジン中に導入し、次いで23.3gの $\text{PhCH}_2\text{ONH}_2$ 、 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。

【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 $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ 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57gが油状物の形態で得られる(M=480.57g)。

【0598】

対応する収率は89%である。

【0599】

段階E

段階Dにおいて得られた56gの生成物、44gのシアノボロ水素化ナトリウムおよび500mlの氷酢酸を使用して、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56gの生成物および500mlの氷酢酸を、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44g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400mlのAcOEtに溶解し、600ml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。

【0600】

実験式 $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ 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22gが得られる(M=482.58g)。

【0601】

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 $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ 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】

10

20

30

40

50

段階 G

段階 F において得られた 16.4 g の生成物、3.5 リットルの酢酸エチル、14.2 ml の TEA および 4.2 g 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 - プロベニルオキシ) - 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 3.5 g が得られる (M = 408 g)。

【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 3.5 g の生成物を 35 ml のトルエンに溶解する。その中に 0.191 g の Pd (PPH₃)₄ をアルゴン下 0 で導入し、続いて 0.52 g の酢酸を導入し、そして最終的に 2.89 g 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 / AcOEt 1 / 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 - 4 H - 2, 4 - ベンゾジアゼピン - 5 - カルボン酸エチル 2.92 g が白色結晶の形態で得られる (M = 368 g)。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 - 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

段階 A

実施例 32 の段階 H において得られた 3.68 g の生成物を 40 ml のジクロロメタンに溶解する。1.24 ml の MEMCl および 2 ml 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 1.24 ml の MEMCl および 2 ml 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 $C_{24}H_{28}N_2O_7$ 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 - 4 H - 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 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 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 $C_{22}H_{24}N_2O_7$ 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

10

20

30

40

50

トキシ) - 1, 4 - メタノ - 4 H - 2, 4 - ベンゾジアゼピン - 5 - カルボン酸 2.18 g が得られる (M = 428.35 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 NH₂OMe、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 C₂₃H₂₇N₃O₇ 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 - 4 H - 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 g)。

10

【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 C₁₆H₂₁N₃O₇ 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 - 4 H - 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 g)。

20

【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 - S O₃ 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 C₁₆H₂₀N₃O₁₀S、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 - 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 0.138 g が得られる (M = 446.42 + 22.99 g)。

30

【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, DMSO - d₆, 300 MHz, 化学シフトおよび多重度:

3.23 (s): CH₃ - O - (CH₂)₂ - O - CH₂ - O; 3.46 (m), 3.72 (m): CH₃ - O - (CH₂)₂ - O - CH₂ - O; 5.24 (ブロード s): CH₃ - O - (CH₂)₂ - O - CH₂ - O; 3.41 (m), 3.88 (ブロード d): N - C H₂ - CH; 4.61 (マスクド): N - CH₂ - CH; 4.61 (s): CH - CO - N - O - CH₃; 3.65 (ブロード s): CH - CO - N - O - CH₃; 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

40

【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 - 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

段階 A

50

実施例 33 の段階 E において得られた 0.06 g の生成物を、1 ml のトリフルオロ酢酸、1 ml のジクロロメタンおよび 0.4 ml 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 - 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 30 mg が黄色結晶の形態で得られる。

【0623】

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 - 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

段階 A

実施例 32 の段階 H において得られた 0.5 g の生成物を 5 ml のジクロロメタンに溶解する。次いで 0.239 g の Boc - NH - CH₂OH および 0.39 g の P₃ を添加する。反応媒体を 0 まで冷却し、そして 258 μ l 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 C₂₇H₃₃N₃O₇ 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 - 4 H - 2, 4 - ベンゾジアゼピン - 5 - カルボン酸エチル 320 mg が得られる (M = 511.58 g)。

【0626】

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 60 mg の生成物、0.5 ml のエタノールおよび 7 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、0.8 ml のピリジンおよび 56 mg のピリジン - SO₃ 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 50 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 C₂₀H₂₆N₃O₁₀S, 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 - 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 51 mg が得られる (M = 500.51 + 22.99 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 C₁₅H₁₈N₃O₈S, 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 - 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 30 mg が白色結晶の形態で得られる (M = 400.39 + 22.99 g)。

10

20

30

40

50

【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 , 300MHz, 化学シフトおよび多重度:

1.25 (t): $CH_3-CH_2-OCO-CH$; 4.21 (q): $CH_3-CH_2-OCO-CH$; 4.95 (s); $CH_3-CH_2-OCO-CH$; 2.23 (t1): $N-CH_2-CH_2-O$; 4.16 (m): $N-CH_2-CH_2-O$; 3.52 (s): $N-CH_2-CH-$; 4.67 (s): $N-CH_2-CH-$; 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

【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0.327gの生成物、3mlのジオキサン、3mlの水および0.639ml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0.285gが得られる(M=483.53g)。

【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0.28gの生成物、4mlのDMF、0.368gのBOP、0.117gのHOBT、0.062gの NH_4Cl および0.4ml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0.182mgが得られる(M=482.54g)。

【0636】

対応する収率は65%である。

【0637】

段階D

前記段階において得られた0.175gの生成物、2mlのエタノール、2mlの酢酸および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。得られた生成物を、3mlのピリジンおよび250mg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40g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 $C_{18}H_{23}N_4O_9S, Na$ 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0.130gが得られる(M=471.47+22.99g)。

【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 $C_{13}H_{15}N_4O_7S$, 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)。

【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

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 $C_{27}H_{25}N_3O_6$ 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-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。

【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 $C_{20}H_{19}N_3O_6$ 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。

【0646】

段階 C

前記段階において得られた0.153 mg の生成物、2 ml のピリジンおよび0.177 g 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、50 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 $C_{20}H_{18}N_3O_9SNa$ 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】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー), $m/z : M^- (476.1$ g)

【0648】

10

20

30

40

50

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

10

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】

対応する収率は73%である。

【0651】

20

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】

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)。

30

【0653】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー), m/z: M⁻=428.1g

【0654】

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

40

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

50

段階 A

実施例 32 の段階 H において得られた 1 g の化合物、1.17 ml のトリエチルアミンおよび 0.67 ml 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 $C_{21}H_{19}F_3N_2O_7$ 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 - 4 H - 2, 4 - ベンゾジアゼピン - 5 - カルボン酸エチル 0.9 g が得られる ($M = 500.45 g$)。

【0656】

段階 B

前記段階において得られた 0.3 g の生成物、12 ml のトルエン、60 mg の Pd (P_3)₄、0.125 g の 4 - フルオロニルボロン酸、2.4 ml の 2 N Na_2CO_3 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 $C_{26}H_{23}FN_2O_4$ 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 - 4 H - 2, 4 - ベンゾジアゼピン - 5 - カルボン酸エチル 0.25 g が得られる ($M = 446.48 g$)。

【0657】

対応する収率は 70 % である。

【0658】

段階 C

前記段階において得られた 0.25 g の生成物、6 ml のエタノール、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。実験式 $C_{19}H_{17}FN_2O_4$ 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 - 4 H - 2, 4 - ベンゾジアゼピン - 5 - カルボン酸エチル 0.20 g が得られる ($M = 356.36 g$)。

【0659】

対応する収率は定量的である。

【0660】

段階 D

前記段階において得られた 0.20 g の生成物、2 ml のピリジンおよび 0.20 g 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 E に示された通りに処理する。実験式 $C_{19}H_{16}FN_2O_5S, Na$ 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 - 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 0.150 g が黄色結晶の形態で得られる ($M = 458.40 g$)。

【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, $DMSO - d_6$, 300 MHz, 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】

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 - [[

10

20

30

40

50

(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 0.12 g の生成物、4 ml のエタノールおよび 30 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 $C_{14}H_{13}F_3N_2O_7S$ 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 0.105 g が得られる ($M = 410.33$ g)。

【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 0.108 g の生成物、2 ml のピリジンおよび 120 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 $C_{14}H_{12}F_3N_2O_{10}S_2$ (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 ($M = 489$ g)。

【0666】

LC/MS (陰性エレクトロスプレー), m/z : $M^- = 489$

【0667】

プロトン NMR, $DMSO-d_6$, 300 MHz, 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

【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 3 g の生成物、60 ml の THF、60 ml の第三級ブタノール、30 ml の水、0.054 g のオスミウム酸および 0.99 g 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行する。3.3 g の粗製生成物を得られ、これをそのまま次の工程で使用する。

【0669】

段階 B

0 でパラ-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)。

【0670】

10

20

30

40

50

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3gの生成物、0.261gのLiOH・H₂O、15mlのTHFおよび15ml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C₂₄H₂₆N₂O₇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-(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2gが得られる(M=454.48g)。

【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2gの生成物、32mlのDMF、2.79gのBOP、10.89gのHOBT、0.47gのNH₄Cl、3.06ml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C₂₄H₂₇N₃O₆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-(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1.6gが白色結晶の形態で得られる(M=453.50g)。

【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1gの生成物を10ml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50mlの塩化メチレンに可溶化し、これに40mlの飽和NaHCO₃水溶液を添加する。100mlのTHFおよび40ml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C₂₁H₂₃N₃O₆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0.82gが得られる(M=413.43g)。

【0676】

対応する収率は90%である。

【0677】

段階F

前記段階において得られた0.6gの生成物を、13mlのTHF、4mlの水および4ml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0.62gのNaIO₄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C₂₀H₁₉N₃O₅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53gが得られる。

【0678】

対応する収率は90%である。

【0679】

段階G

10

20

30

40

50

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 - 4 H - 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)。

10

【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 - 4 H - 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。

20

【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 $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}_2, 2\text{Na}$ 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 - 4 H - 2, 4 - ベンゾジアゼピン - 5 - カ

30

【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:

3.41 (dd) および 3.77 (d): N- CH_2 -CH; 4.60 (d): N- C
 H_2 -CH; 4.02 (m) および 4.10 (m): O- CH_2 - CH_2 ; 4.72 (s)
 : CH-CO-NH₂; 7.40 (ブロード s) および 7.86 (ブロード s): C
 H-CO-NH₂; 6.66 (d), 6.93 (dd), 7.16 (d): 3つの芳香族
 H

40

【0687】

実施例 4 2

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

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

50

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 $C_{17}H_{21}N_3O_6$ 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 - 2 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 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 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 】

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 12 の段階 R に示された通りに処理する。実験式 $C_{17}H_{20}N_3O_9S \cdot Na$ 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 - (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 0 . 136 g が得られる (M = 442 . 43 + 22 . 99 g) 。

10

【 0690 】

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 : $M^- = 442$

20

【 0692 】

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

1 . 30 (s) , 1 . 36 (s) : (CH_3) $_2$ - C - C ; 3 . 42 (ブロード d) , 3 . 74 (m) : N - CH_2 - CH ; 4 . 60 (ブロード d) : N - CH_2 - CH ; 3 . 76 (m) , 4 . 09 (dd) , 3 . 95 (m) , 4 . 01 (m) : O - CH_2 - CH - CH_2 - O ; 4 . 40 (m) : O - CH_2 - CH - CH_2 - O ; 4 . 73 (ブロード s) : CH - CO - NH_2 ; 7 . 41 (ブロード s) , 7 . 87 (ブロード s) : CH - CO - NH_2 ; 6 . 68 (d) , 6 . 94 (dd) , 7 . 16 (d) : 3 つの芳香族 H

30

【 0693 】

実施例 43

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 - 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

実施例 42 の段階 B において得られた 0 . 136 g の生成物を 0 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 $C_{14}H_{16}N_3O_9S \cdot Na$ 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) - 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 0 . 106 g が得られる (M = 401 . 37 g + 23 g) 。

40

【 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 - d_6 , 300 MHz , (化学シフトおよび多重度) :

3 . 43 (m) : CH_2 - OH ; 4 . 67 : CH_2 - OH ; 3 . 99 (m) : O - CH_2 - CH - OH ; 3 . 82 (m) : O - CH_2 - CH - OH ; 4 . 97 (ブロード d) : O - CH_2 - CH - OH ; 3 . 46 および 3 . 72 : N - CH_2 - CH - N ; 4 . 60 (d

50

) : N - CH₂ - CH - N ; 4 . 7 3 (s) : - CH - N - CO ; 6 . 6 7 (d) , 6 . 9 1 (d d) , 7 . 1 6 (d) : 3つの芳香族H ; 7 . 4 1 (ブロード s) および 7 . 8 7 (ブロード s) : CO - NH₂

【0697】

実施例 4 4

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 - 5 H - 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 °C まで冷却し、次いでその中に、カニユ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 °C で45分間攪拌する。事前にアルゴン雰囲気下で - 70 °C 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、カニユーレのような管を介して、この溶液を導入する。媒体を - 70 °C 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、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。

10

20

【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 °C 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 2 混合物によって抽出する。有機相を組み合わせ、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 °C 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 - プロモ - - 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) 。

30

【0700】

対応する収率は 68 % である。

40

【0701】

段階 C

前記段階において得られた 74 . 5 g の生成物、97 . 5 g の (CH₃SO₂)₂O および 80 . 8 ml のトリエチルアミンおよび 395 ml 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 C₉H₁₁BrO₅S₂ を有する化合物、4 - プロモ - - [(メチルスルホニル) オキシ] - 3 - チオフェン酢酸エチルが定量収率で得られる (M = 343 . 22 g) 。

【0702】

段階 D

前記段階において得られた生成物、57 . 8 ml の第三級ブチルグリシネート、50 m

50

1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 $C_{14}H_{20}BrN_4S$ を有する化合物、4-プロモ-[[2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキソエチル]アミノ]-3-チオフェン酢酸エチル 82.3g が得られる (M = 378.29g)。

【0703】

対応する収率は77%である。

【0704】

段階E

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 $C_{16}H_{19}BrF_3NO_5S$ を有する化合物、4-プロモ-[[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-チオフェン酢酸エチル 32.75g が得られる (M = 474.30)。

10

【0705】

対応する収率は53%である。

【0706】

段階F

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 $C_{12}H_{11}BrF_3NO_5S$ を有する化合物、4-プロモ-[(カルボキシメチル) (トリフルオロアセチル)アミノ]-3-チオフェン酢酸エチル 37g が得られる (M = 418.19g)。

20

【0707】

対応する収率は定量的である。

【0708】

段階G

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 $C_{12}H_9BrF_3NO_4S$ を有する3-プロモ-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 = 400.17g)。

30

【0709】

対応する収率は28%である。

【0710】

段階H

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 $C_{12}H_{11}BrF_3NO_3S$ を有する化合物、3-プロモ-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 = 402.19g)。

40

【0711】

対応する収率は94%である。

【0712】

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

50

、3.4 mlのトリエチルアミン、1.7 mlのベンジルヒドロキシルアミンおよび8.0 ml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 $C_{19}H_{18}BrF_3N_2O_4S$ を有する化合物、トランス-3-プロモ-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5.9 gが得られる(M=507.33 g)。

【0713】

対応する収率は50%である。

【0714】

段階J

前記段階において得られた0.05 gの生成物を、丸底フラスコ中で1.25 mlのメタノールおよび0.5 ml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0.007 gの $NaBH_4$ および0.013 g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。4.4 mg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 $C_{17}H_{19}BrN_2O_3S$ を有する化合物、トランス-3-プロモ-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14.6 mgが得られる(M=411.32 g)。

【0715】

対応する収率は36%である。

【0716】

段階K

前記段階において得られた4.5 gの生成物、2.84 mlのトリエチルアミンおよび0.6 mlのジホスゲンおよび12.15 ml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 $C_{18}H_{17}BrN_2O_4S$ を有する化合物、トランス-3-プロモ-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3.28 mgが得られる(M=437.32 g)。

【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30.8 mgの化合物、2.86 mlの2M Na_2CO_3 溶液、71.8 mgの $Pd(PPh_3)_4$ および148.2 mgの4-フルオロフェニルボロン酸および15.24 ml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10.9 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

10

20

30

40

50

- 5, 8 - メタノ - 5 H - 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 - SO₃ 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 C₁₇H₁₄FN₂O₇S₂, 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 - 5 H - 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)。

10

【 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, D₂O, 300 MHz, 化学シフトおよび多重度 :

0.95 (t) : CO - O - CH₂ - CH₃; 3.97 (m) : CO - O - CH₂ - CH₃; 3.58 (ブロード d), 3.79 (ブロード d) : N - CH₂ - CH - C = ; 5.07 (ブロード s) : N - CH₂ - 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 =

20

【 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) - 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 シープを添加する。媒体を 20 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 C₂₂H₂₀N₄O₄ 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) - 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 33 mg が得られる (M = 404.43 g)。

30

【 0726 】

対応する収率は 50 % である。

40

【 0727 】

段階 B

前記段階において得られた 81 mg の生成物、1.7 ml のジオキサン、1.7 ml の水および 0.22 ml の 1 N 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 C₂₁H₁₈N₄O₄ 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) - 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 70 mg が得られる (M = 390.4 g)。

【 0728 】

対応する収率は 89.5 % である。

50

【0729】

段階 C

前記段階において得られた70 mgの生成物、2.8 mlのDMF、114 mgのBOP、37 mgのHOBT、20 mgのNH₄Clおよび125 μl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C₂₁H₁₉N₅O₃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67.5 mgが得られる(M=389.42 g)。

【0730】

対応する収率は95%である。

10

【0731】

段階 D

前記段階において得られた67.5 mgの生成物、5 mlのメタノール、4 mlのTHFおよび60 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C₁₄H₁₃N₅O₃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48 mgが得られる(M=299.29 g)。

【0732】

対応する収率は92%である。

20

【0733】

段階 E

前記段階において得られた48 mgの生成物、5 mlのピリジン、77 mgのピリジン-SO₃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C₂₀H₂₈N₆O₆S, C₆H₁₅N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50 mgが得られる(M=480.55 g)。

30

【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50 mgの生成物および35 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C₁₄H₁₂N₅O₆S, 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]ジアゼピン-8-カルボキシアミドのナトリウム塩34 mgが得られる(M=401.34 g)。

40

【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, 300 MHz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

50

【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) - 6 H - 4, 7 - メタピラゾロ [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 A 1 において得られた 5.51 g の生成物を、丸底フラスコ中で 100 ml のエタノールに溶解する。2.23 ml 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 - ピペリジンカルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル 6.71 g が定量収率で得られる。

10

【0740】

段階 B

前記段階において得られた 6.71 g の生成物を 145 ml 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。7.3 g 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 $C_{17}H_{19}N_3O_3$ 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 - 6 H - 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 1.82 g が得られる ($M = 313.36$ g)。

20

【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 300 mg の生成物を 10 ml のエタノールと混合する。3 ml のジクロロメタンを添加し、続いて 115 mg の $NH_2O - CH_2 - CH - CH_2 - HCl$ および 0.23 ml 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 $C_{20}H_{24}N_4O_3$ 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) イミノ] - 6 H - 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 355 mg が得られる ($M = 368.44$ g)。

30

【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 0.355 g の生成物を 5 ml の酢酸に溶解する。溶液を 10 まで冷却し、そして 500 mg の $NaBH_3CN$ 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 150 ml の酢酸エチルで希釈する。35 ml の 2 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 1 N 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、360 mg 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] - 6 H - 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 310 mg が得られる ($M = 370.46$ g)。

40

【0745】

対応する収率は 86% である。

【0746】

50

段階 E

前記段階において得られた 305 mg の生成物、3 ml の酢酸エチル、酢酸エチル中 5 . 5 M HCl 溶液 3 ml 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] - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン二塩化物 256 mg が得られる (M = 379 . 72 g)。

【 0747 】

対応する収率は 90 % である。

【 0748 】

段階 F

前記段階において得られた 197 mg の生成物、32 ml のアセトニトリル、0 . 44 ml のトリエチルアミンおよび 40 μ l 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) - 6 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 6 - オン 76 mg が得られる (M = 296 . 33 g)。

【 0749 】

対応する収率は 49 % である。

【 0750 】

段階 G

前記段階において得られた 71 mg の誘導体、7 ml のジクロロメタン、35 μ l の酢酸および 139 mg の Pd (P₃)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、8 ml のピリジンおよび 153 mg のピリジン - SO₃ 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) - 6 H - 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 136 mg が得られる (M = 638 . 69 g)。

【 0751 】

対応する収率は 71 . 8 % である。

【 0752 】

段階 H

前記段階において得られた 136 mg の生成物および 45 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 $C_{13}H_{11}N_4NaO_5S$ 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) - 6 H - 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 67 mg が得られる (M = 358 . 31 g)。

【 0753 】

対応する収率は 88 % である。

【 0754 】

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

【 0755 】

プロトン NMR , D₂O , 300 MHz , 化学シフトおよび多重度 :

5 . 04 (d) : N - CH₂ - CH - C = ; 3 . 48 (d) および 3 . 84 (d d) : N - CH₂ - CH - C = ; 4 . 48 および 4 . 74 : N - CH₂ - 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 】

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

10

20

30

40

50

シ) - 1 H - 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 4 6 の段階 B において得られた 3 1 2 m g の生成物、2 0 m l のメタノールおよび 3 8 m g 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 $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ 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 - 6 H - 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 3 1 2 m g が得られる ($M = 3 1 5 . 3 8 \text{ g}$) 。

【 0 7 5 7 】

対応する収率は 9 9 % である。

10

【 0 7 5 8 】

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 1 6 0 m g の生成物、4 m l の無水 THF およびペンタン中 1 . 7 M 第三級ブチルリチウム溶液 0 . 8 9 m l 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 2 N 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 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ 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 - 6 H - 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 1 1 5 m g が得られる ($M = 3 7 3 . 4 1 \text{ g}$) 。

【 0 7 5 9 】

対応する収率は 6 0 % である。

20

【 0 7 6 0 】

段階 C

前記段階において得られた 1 5 7 m g の生成物、5 m l のジクロロメタン、9 0 μl のトリエチルアミン、1 1 0 m g の MS_2O および 1 5 6 m g 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 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$ 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] - 6 H - 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 1 0 2 m g が得られる ($M = 4 7 8 . 5 5 \text{ g}$) 。

【 0 7 6 1 】

対応する収率は 5 0 . 6 % である。

30

【 0 7 6 2 】

段階 D

前記段階において得られた 1 0 2 m g の生成物、1 m l の酢酸エチル、1 m l のメタノールおよび酢酸エチル中 5 . 5 M HCl 溶液 1 m l 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 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 3 \text{HCl}$ 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] - 1 H - 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 9 1 m g が得られる ($M = 4 8 7 . 8 2 \text{ g}$) 。

【 0 7 6 3 】

40

段階 E

前記段階において得られた 9 0 m g の化合物、1 0 m l のアセトニトリル、1 5 0 m l のトリエチルアミン、1 4 μl 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 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ 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) - 1 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 7 2 m g が得られる ($M = 4 0 4 . 4 3 \text{ g}$) 。

【 0 7 6 4 】

両段階 D および E における対応する収率は 8 4 % である。

【 0 7 6 5 】

50

段階 F

前記段階において得られた72 mgの生成物、1.5 mlのジオキサン、1.5 mlの水および0.2 mlの1 N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69 mgが得られる(M = 390.4 g)。

【0766】

対応する収率は99%である。

【0767】

10

段階 G

前記段階において得られた68 mgの生成物、2 mlのDMF、112 mgのBOP、36 mgのHOBT、20 mgの NH_4Cl および123 μl 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50 mgが得られる(M = 389.42 g)。

【0768】

対応する収率は72%である。

【0769】

20

段階 H

前記段階において得られた50 mgの化合物、5 mlのメタノール、95 mgの炭素上10%パラジウムおよび4 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 $C_{14}H_{13}N_5O_3$ 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36.8 mgが得られる(M = 299.29 g)。

【0770】

対応する収率は95%である。

【0771】

30

段階 I

前記段階において得られた36.8 mgの生成物、5 mlのピリジン、60 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。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 $C_{14}H_{12}N_5O_6S$, 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24 mgが得られる(M = 401.34 g)。

【0772】

対応する収率は48%である。

【0773】

40

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 , 300 MHz, 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

【0775】

本発明の生成物の薬学的研究

50

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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 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) - 4 H - 4, 7
- メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 2, 8 (8 H) - ジカルボキシアミドのトリエチルアンモニウム塩 (A)、
- 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 6 - オキソ - 5 - (スルホキシ) - 1 H - 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) - 6 H - 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 - 7 H - 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)、
- 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 - 7 H - 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 - 7 H - 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 - 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 (G)、
- 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 - 5 H - 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) - 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) - 6 H - 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) - 1 H - 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 (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】

10

20

30

40

【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】

I I / -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 -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 -ラクタマーゼ上で試験管内で決定することができる。

20

【0781】

A . -ラクタマーゼ T e m - 1 および P 9 9 の調製

ペニシリンおよびセファロsporinに抵抗する菌株から、 -ラクタマーゼを単離する (T e m - 1 および P 9 9 は、それぞれ大腸菌 2 5 0 H T 2 1 および E . クロアカ (C l o a c a e) 2 9 3 H T 6 によって生成される) 。

【0782】

3 7 で、3 7 g / l (D I F C O) 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用し、冷却し、そして遠心分離する。細菌ペレットを 5 0 m M リン酸ナトリウム緩衝液 p H 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 に保持されたフレンチ - プレス (F r e n c h - P r e s s) によってライズ (l y z e) する。1 0 0 0 0 0 G、4 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 - 8 0 で凍結する。

30

【0783】

B . -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 (O X O I D)、色素生産性セファロsporinを使用し、 -ラクタマーゼによるその加水分解生成物は赤色であり、4 8 5 n m において吸収する。分光光度計 (モレキュラー デバイスズ (M o l e c u l a r D e v i c e s)) からのスペクトラ マックス プラス (S p e c t r a M a x P l u s)) によって簡単に、基質の加水分解から生じる 4 8 5 n m における吸光度の変化を測定することによって、 -ラクタマーゼ活性を動力学的に決定する。実験を 3 7 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 . -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ブレインキュベーション (5 分) を実行して、およびブ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。生成物を 2 回、6 または 8 の濃度で試験する。反応混合物は、1 0 0 μM ニトロセフィンおよび 5 0 m M リン酸ナトリウム緩衝液 p H 7 . 0 を含有する。

【0785】

50

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(Graphi)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】

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

酵素の5分間プレインキュベーション後のIC₅₀

【0787】

薬剤組成物の例：

- 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・・・qs 10ml

【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、セフトキシム・・・1g
- 無菌水性賦形剤・・・qs 5ml

【0789】

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

10

20

30

40

50

導入されてもよい。

【手続補正書】

【提出日】平成17年2月3日(2005.2.3)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

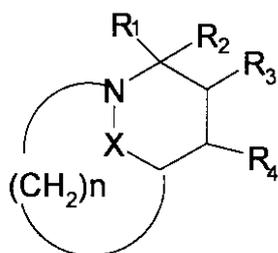
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式：

【化1】

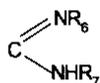


(I)

(式中、

a) R₁は、水素原子、COOH、COOR、CN、(CH₂)_{n'}R₅、CONR₆R₇、
または基

【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-CH₂-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、基OH、NH₂、NO₂、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、

R₅は、COOH、CN、OH、NH₂、CO-NR₆R₇、COORまたはOR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り、

R₆およびR₇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に等しく、

R₃およびR₄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'によって置換されており、R'は、

- (O)_a - (CH₂)_b - (O)_a - CONR₆R₇基、- (O)_a - (CH₂)_b - OSO₃H基、- (O)_a - (CH₂)_b - SO₃H基、- (O)_a - SO₂R基、- (O)_a - SO₂ - CHaI₃基、- (O)_a - (CH₂)_b - NR₆R₇基、- (O)_a - (CH₂)_b - NH - CO

OR基、 $-(CH_2)_b-COOH$ 基、 $-(CH_2)_b-COOR$ 基、 $-OR''$ 基、OH基、 $-(CH_2)_b$ -フェニル基、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 $-(CH_2)_b$ -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、1~6個の炭素原子を含有するアルコキシまたは CF_3 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に等しく、そして b は0~6の整数であり、 R' がOHである場合、 R_1 が $CONR_6R_7$ 基を表し、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であることが理解され、 R' が $-(O)_a-(CH_2)_b-NR_6R_7$ である場合、 R_6 及び R_7 が水素であり、 R_1 が $-(O)_a-(CH_2)_b-NH-COOR$ である場合、 a および b は同時に0とならず、或いは、 R_1 が $-(CH_2)_b-COOH$ 又は $-(CH_2)_b-COOR$ である場合、 b は0に等しくなく、

R_2 は、水素原子、ハロゲン原子、ならびに R 基、 $S(O)_mR$ 基、OR基、NHCOR基、NHCOOR基および $NHSO_2R$ 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り、そして m は、0、1または2に等しく、

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、酸素原子によってカルボニルに結合した二価の基 $-O-(CH_2)_n''-$ 、窒素原子によってカルボニルに結合した基 $-NR_8-(CH_2)_n''-$ または $-NR_8-O-$ を表し、

n'' は、0または1に等しく、そして R_8 は、水素原子、OH、 R 、OR、 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 $OSiRaRbRc$ 基よりなる群から選択され、 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 および m は、上記で定義された通りであり、

Y は、COH基、COR基、COOR基、 $CONH_2$ 基、CONHR基、CONHOH基、 $CONHSO_2R$ 基、 CH_2COOH 基、 CH_2COOR 基、 $CHF-COOH$ 基、 $CHF-COOR$ 基、 CF_2-COOH 基、 CF_2-COOR 基、CN基、 CH_2CN 基、 $CH_2CONHOH$ 基、 $CH_2CONHCN$ 基、 CH_2 テトラゾール基、保護 CH_2 テトラゾール基、 CH_2SO_3H 基、 CH_2SO_2R 基、 $CH_2PO(OR)_2$ 基、 $CH_2PO(OR)(OH)$ 基、 $CH_2PO(R)(OH)$ 基および $CH_2PO(OH)_2$ 基よりなる群から選択され、

Y_1 は、 SO_2R 基、 SO_2NHCOR 基、 $SO_2NHCOOR$ 基、 $SO_2NHCONHR$ 基、 $SO_2NHCONH_2$ 基および SO_3H 基よりなる群から選択され、

Y_2 は、 $PO(OH)_2$ 基、 $PO(OR)_2$ 基、 $PO(OH)(OR)$ 基および $PO(OH)(R)$ 基よりなる群から選択され、

Y_3 は、テトラゾール基、 R 基によって置換されたテトラゾール、スクアレート、NHまたはNRテトラゾール、 R 基によって置換されたNHまたはNRテトラゾール、 $NHSO_2R$ および $NRSO_2R$ 、 CH_2 テトラゾール、ならびに R 基によって置換された CH_2 テトラゾール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、

n は、1または2に等しい)の化合物、あるいは塩基または酸とのその塩の一種。

【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、 $-(O)_a-(CH_2)_b-(O)_a-CONR_6R_7$ 基、 $-(O)_a-(CH_2)_b-OSO_3H$ 基、 $-(O)_a-(CH_2)_b-SO_3H$ 基、 $-(O)_a-SO_2R$ 基、 $-(O)_a-SO_2-CHaI_3$ 基、 $-OR''$ 基、OH基、 $-(CH_2)_b$ -フェニル基、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 $-(CH_2)_b$ -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、1~6個の炭素原子を含有するアルコキシまたは CF_3 によって任意に置換されており、 R 、 R_6 および R_7 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に等しく、そして b は0～6の整数であり、

(i) R' がOH又はORⁿであってRⁿが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、 R_1 が、 R_6 又は R_7 が1～6個の炭素原子を含有するアルキル基であるCONR₆R₇基であり、

(j) R' が $-(O)_a-(CH_2)_b-(O)_a-CONR_6R_7$ 基であり、 R_6 および R_7 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に等しく、そして b は0～6の整数であり、

(k) R' が $-(O)_a-(CH_2)_b-NR_6R_7$ 基であり、 R_6 および R_7 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に等しく、そして b は0～6の整数であり、又は、

(l) R' が $-(O)_a-(CH_2)_b-NH-COOR$ 基、 $-(CH_2)_b-COOH$ 基、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に等しいことが理解され、

すべての他の値が請求項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】

n が1に等しいことを特徴とする、請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R_2 が水素原子を表すことを特徴とする、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物

【請求項5】

R_3 および R_4 が、一緒になって置換フェニルまたは置換複素環を形成す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。

【請求項6】

置換複素環が、置換チエニルまたは請求項1に定義された1以上の置換基によって置換された、ピラゾールであることを特徴とする、請求項4に記載の化合物。

【請求項7】

R_1 が、水素原子、ならびにCOOCH₃、COOC₂H₅、CONH₂、CONHCH₃およびCONHOCH₃基よりなる群から選択されることを特徴とする、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

B が、 $-NR_8-(CH_2)_n$ 基を表し、式中、 n が0に等しいことを特徴とする、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

R_8 は、 Y がCH₂COOH、CH₂COOR、CHF-COOH、CHF-COOR、CF₂-COOH、CF₂-COOR、CN、CH₂CN、CH₂CONHOH、CH₂CONHCN、CH₂テトラゾール、CH₂SO₃H、CH₂SO₂R、CH₂PO(OR)₂、CH₂PO(OR)(OH)、CH₂PO(R)(OH)およびCH₂PO(OH)₂基よりなる群から選択されるOY基、または Y_1 がSO₂R、SO₂NHCOR、SO₂NHCOOR、SO₂NHCONHRおよびSO₃H基よりなる群から選択されるOY₁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1～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

R' が、 $-O-CH_2-CHOH-CH_2OH$ 、 $-CH_2-CH_2-NH_2$ 、 $-CH_2-CO_2H_5$ 、 $-CH_2-CH_2$ -フェニル、 $-CH_2$ -フェニル、 $-O-CO-NH$ フェニル、 $-O-CO-NHC_2H_5$ 、 $-O-SO_2-CF_3$ 、 $-O-(CH_2)_2-O-SO_3H$ 、 $-O$

- (CH₂)₂-O-CH₃、-CH₂-COOH、-O-CH₂-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)、-CO-NH₂、-CO-NHフェニル、-CH₂-(p-OCH₃フェニル)およびフェニルであって、CH₃、C₂H₅、FおよびCF₃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1~9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

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、
- 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(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 - 4 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 2 (8 H) 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) - 1 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) - 4 H - 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 - 7 H - 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 - 7 H - 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 - 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 - 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 - 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

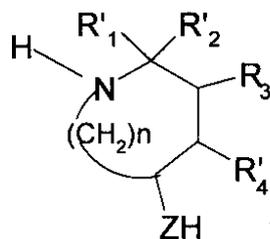
である、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 1 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、アリアル、アルアルキル、アルキルおよびアルケニルクロロホルメート、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ボニル化剤と、式 (I I) :

【化3】

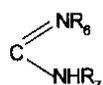


(I I)

(式中、

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

【化4】



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、保護OH、CN、保護NH₂、CO-NR₆R₇、保護COOH、COOR₉、OR₉基よりなる群から選択され、R₉は上記で定義された通りであり、

n'、R₆およびR₇は、請求項1において定義された通りであり、

R₃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R₁₀によって置換されており、R₁₀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、保護OH、-OR、OR''、請求項1~10に定義された任意に置換された-(CH₂)_b-フェニルまたは-(CH₂)_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り、

R'₂は、水素原子、ハロゲン原子、ならびにR₉基、S(O)_mR₉基、OR₉基、NHCOH基、NHCOOR₉基、NHCOOR₉基およびNH₂SO₂R₉基よりなる群から選択され、R₉は上記で定義された通りであり、そしてmは、請求項1において定義された通りであり、

ZHは、HO-(CH₂)_{n''}、HNR'₈-(CH₂)_{n''}またはHNR'₈-O-基を表し、n''は、請求項1において定義された通りであり、そしてR'₈は、水素原子、R₉、保護OH、OR₉、Y'、OY'、Y'₁、OY'₁、Y'₂、OY'₂、Y'₃、O-CH₂-CH₂-S(O)_m-R''、SiRaRbRcおよびOSiRaRbRc基を表し、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R₉およびmは、上記で定義された通りであり、

Y'は、COH基、COR₉基、COOR₉基、CONH₂基、CONHR₉基、CONHSO₂R₉基、CH₂COOR₉基、保護CH₂テトラゾール基、CH₂SO₂R₉基、CH₂PO

(OR₉)₂基、保護CONHOH基、保護CH₂COOH基、保護CH₂CONHOH基、保護CH₂SO₃基、保護CH₂PO(OR)(OH)基、保護CH₂PO(R)(OH)基および保護CH₂PO(OH)₂基よりなる群から選択され、

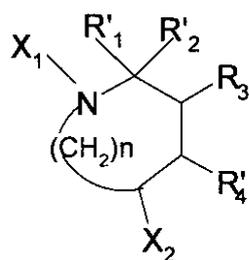
Y'₁は、SO₂R₉基、SO₂NHCOH基、SO₂NHCOR₉基、SO₂NHCOOR₉基、SO₂NHCONH₂基、SO₂NHCONHR₉基および保護SO₃H基よりなる群から選択され、

Y'₂は、PO(OR₉)₂基、保護PO(OH)₂基、保護PO(OH)(OR)基および保護PO(OH)(R)基よりなる群から選択され、

Y'₃は、保護テトラゾール基、R₉基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NR₉テトラゾール、保護NH、R₉基によって置換されたNR₉テトラゾール、NH₂SO₂R₉およびNSO₂R₉よりなる群から選択され、R₉は、上記で定義された通りであり、

そしてnは、1または2に等しい)の化合物との間で反応が引き起こされて、式：

【化5】



(III)

(式中、

R'₁、R'₂、R₃、R'₄およびnは、上記と同一の意味を有し、そしてX₁は、水素原子であり、そしてX₂は、基-Z-CO-X₃を表し、X₃は、カルボニル化剤の残基を表すか、またはX₂は基-ZHであり、そしてX₁は、基CO-X₃を表し、X₃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)を実行し、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；
- 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；

- カルボキシル化；
- 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ル化；
- 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。

【請求項 1 3】

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 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

工程 B) において、塩基が、アルカリもしくはアルカリ土類金属のアミン、水素化物、アルコール、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 1 2 または請求項 1 3 に記載の方法。

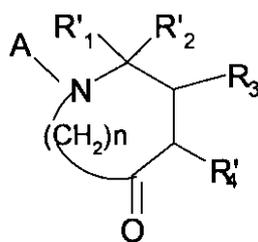
【請求項 1 5】

塩基がアミンであることを特徴とする、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

式 (I V) :

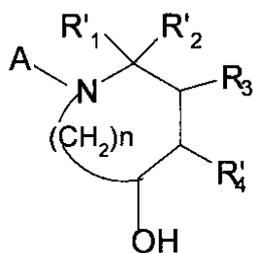
【化 6】



(I V)

(式中、 R'_{1} 、 R'_{2} および n は、請求項 1 2 において定義された通りであり、 R_{3} および R'_{4} は請求項 1 2 において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) :

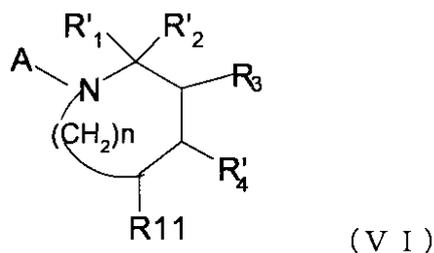
【化 7】



(V)

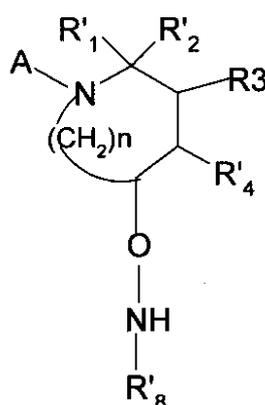
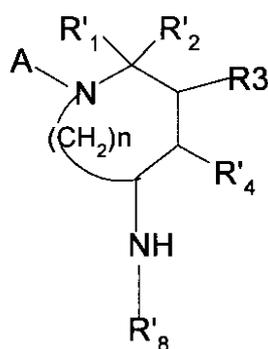
(式中、 A は、水素原子または窒素を保護する基を表し、 R'_{1} 、 R'_{2} 、 R_{3} 、 R'_{4} および n は、請求項 1 2 に記載されたそれらの意味を有し、適切な場合には、 OH 基は脱離基によって置換されている) の化合物を得て、式 (V I) :

【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12に記載されたそれらの意味を有し、そして R_{11} は、次いで式 $Z_{1}H_{2}$ の化合物によって処理される脱離基を表し、 Z_{1} は、二価の基 $-NR'_{8}$ または $-O-NR'_{8}$ を表し、 R'_{8} は、請求項12に記載された意味を有する)の化合物を得て、式(VII I)または(VII I')

【化 9】

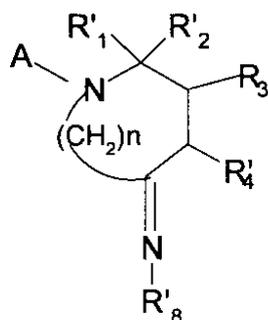


(式中、Aは、水素原子または窒素を保護する基を表し、 R'_{1} 、 R'_{2} 、 R_{3} 、 R'_{4} 、 n および R'_{8} は、請求項12に記載された通りに定義される)の化合物を得て、次いで適切な場合には、窒素原子を脱保護するための適切な試薬によって処理して、そして、適切な場合には、式(IV)、(V)、(VII I)または(VII I')の中間体に、請求項12の方法の工程c)に記載の反応の1以上を適切な順番で受けさせることを特徴とする方法によって、 ZH が、基 $HO-(CH_{2})_{n}-$ または $HNR'_{8}-(CH_{2})_{n}-$ 、あるいは基 $HNR'_{8}-O-$ を表し、 n は0に等しく、 R'_{8} は請求項12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12~15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

上記で定義された式(IV)の化合物を、式 $H_{2}NR'_{8}$ の化合物によって処理して、式(VII I)：

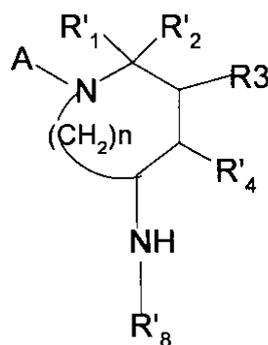
【化 1 0】



(VII)

(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12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(VIII)：

【化 1 1】



(VIII)

(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12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(VII)または(VIII)の中間体に、請求項12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、基 $NHR'_8 - (CH_2)_n -$ を表し、 n は0に等しい式(II)の化合物が得られる、請求項12～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

請求項1～10のいずれか一項に記載の薬剤としての生成物、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19】

請求項11に記載の薬剤としての生成物。

【請求項20】

請求項18および19のいずれかに記載の薬剤の少なくとも1つを活性成分として含有する、薬剤組成物。

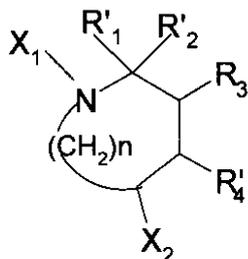
【請求項21】

請求項18または19に記載の -ラクタマーゼ阻害薬剤の少なくとも1つ、および少なくとも1つの -ラクタム型薬剤を活性成分として含有する、薬剤組成物。

【請求項22】

一般式(III)：

【化 1 2】



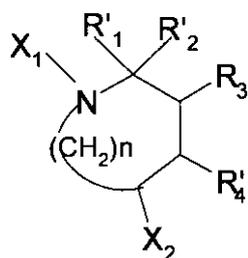
(I I I)

(式中、 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複素環を形成し、これは $-(CH_2)_b$ -フェニル基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、これは請求項1に定義された通り任意に置換されており、全ての他の値は、請求項12において定義された通りである)の化合物、または酸によるその塩の一種、特にその塩酸塩およびそのトリフルオロ酢酸塩。

【請求項 2 3】

一般式 (I I I) :

【化 1 3】



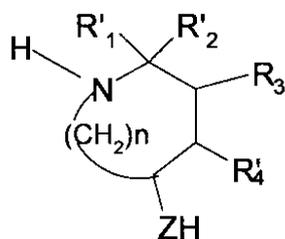
(I I I)

(式中、 R'_1 は、 $CONR_6R_7$ 基を表し、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、請求項12において定義された通りである)の化合物、または酸によるその塩の一種、特にその塩酸塩およびそのトリフルオロ酢酸塩。

【請求項 2 4】

式 (I I) :

【化 1 4】



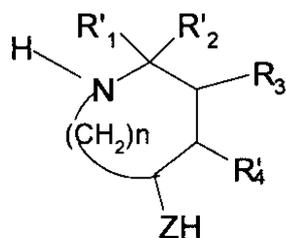
(I I)

(式中、 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複素環を形成し、これは $-(CH_2)_b$ -フェニル基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、これは請求項1に定義された通り任意に置換されており、全ての他の値は、請求項12において定義された通りである)の化合物、または酸によるその塩の一種、特にその塩酸塩およびそのトリフルオロ酢酸塩。

【請求項 2 5】

式 (I I) :

【化 1 5】



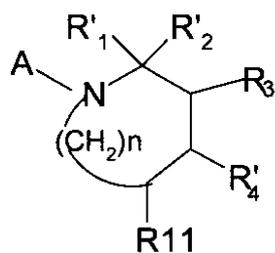
(I I)

(式中、R'1は、CONR6R7基を表し、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、請求項12において定義された通りである)の化合物、または酸によるそれらの塩の一種、特にそれらの塩酸塩およびそれらのトリフルオロ酢酸塩。

【請求項 2 6】

式 (V I) :

【化 1 6】



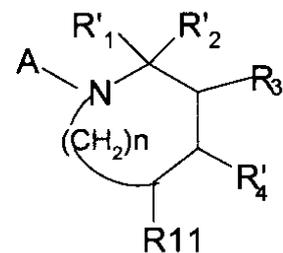
(VI)

(式中、Aは、水素原子またはベンジル含有またはトリチル含有誘導体、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、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から選択された窒素を保護する基を表し、R11は、リン酸塩、スルホナト、またはハロゲンからなる群より選択された脱離基を表し、R3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複素環を形成し、これは-(CH2)b-フェニル基または芳香族特性を有する-(CH2)b-複素環によって置換されており、これは請求項1に定義された通り任意に置換されており、全ての他の値は、請求項12において定義された通りである)の化合物または酸によるそれらの塩の一種、特にそれらの塩酸塩およびそれらのトリフルオロ酢酸塩。

【請求項 2 7】

式 (V I) :

【化 1 7】



(VI)

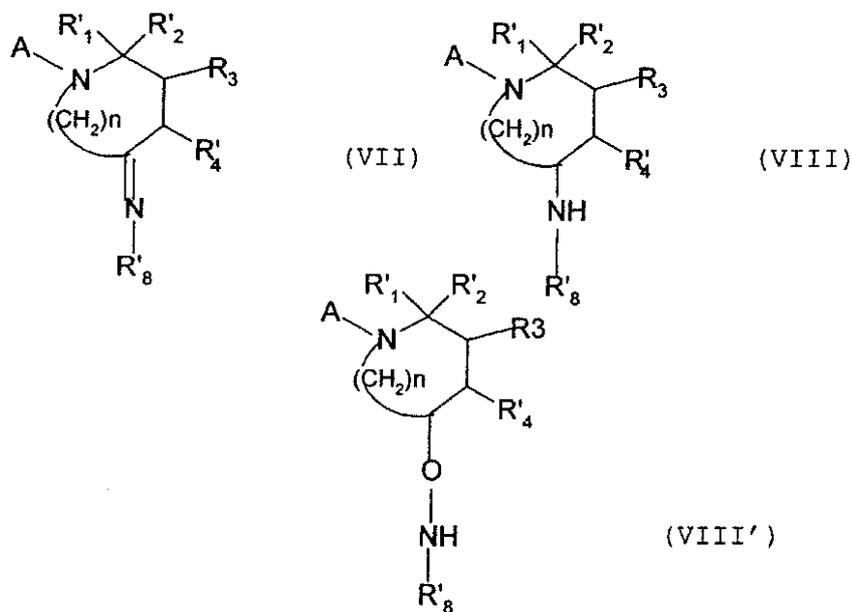
(式中、Aは、水素原子または請求項26に定義された窒素を保護する基を表し、R'1はCONR6R7基を表し、式中、R6またはR7は、1～6個の炭素原子を含有するアルコキシ基を表し、全ての他の値は、請求項12において定義された通りである)の化合物、

または酸によるその塩の一種、特にそれらの塩酸塩およびそれらのトリフルオロ酢酸塩。

【請求項 28】

式 (VII)、(VIII) および (VIII') :

【化 18】

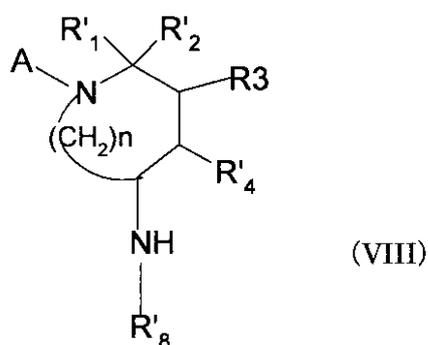
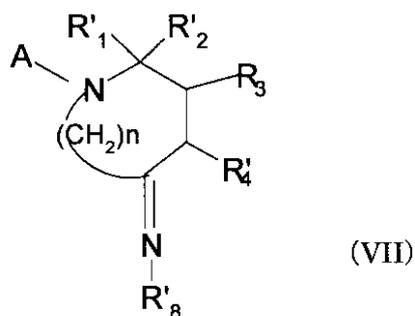


(式中、A は、水素原子または請求項 26 に定義された窒素を保護する基を表し、全ての他の値は、請求項 22 において定義された通りである) の化合物、または酸によるその塩の一種、特にそれらの塩酸塩およびそれらのトリフルオロ酢酸塩。

【請求項 29】

式 (VII)、(VIII)

【化 19】



(式中、Aは、水素原子または窒素を保護する基を表し、R'₁はCONR₆R₇基を表し、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、請求項12において定義された通りである)の化合物、または酸によるその塩の一種、特にそれらの塩酸塩およびそれらのトリフルオロ酢酸塩。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0120

【補正方法】変更

【補正の内容】

【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

段階A1:

[2-(フェニルチオ)エチル]ヒドラジンの調製

工程1

1lのエタノールに溶解させた100gの2-ブromo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184.2gのヒドラジン水和物を添加する。媒体を100で一晩加熱する。反応が完了したら、次いで減圧下、80～90で溶媒を蒸留除去する。次いで、媒体に65gの炭酸カリウムおよび1lの塩化メチレンを添加する。媒体を15分間攪拌し、次いで2×500ml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、12mlの濃硫酸を滴下して添加したエタノール/水混合物750ml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。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0121

【補正方法】変更

【補正の内容】

【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)。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0124

【補正方法】変更

【補正の内容】

【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)。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 03/03523

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D471/18 C07D495/18 C07D471/08 A61K31/55 //(C07D471/18,243:00,231:00,221:00),(C07D495/18,333:00,243:00, 221:00),(C07D471/08,243:00,221:00) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 02 100860 A (AVENTIS PHARMA SA ;MUSICKI BRANISLAV (FR); ROWLANDS DAVID ALAN (FR) 19 December 2002 (2002-12-19) * exemples 23, 32, 34, 39-42, 46-49, 62-64, 68-70, 72, 73; revendications * ----- -/--	1-21
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
19 March 2004		29/03/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 03/03523

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; TRIEBS, WILHELM ET AL: "Experiments for the preparation of azatropolones. I. Disubstituted 1-aza-4,5-cycloheptanedione and 5-azatropolone" retrieved from STN Database accession no. 56:53319 XP002259045 * Chem. Abs. RN 106478-62-0 * & JOURNAL FUER PRAKTISCHE CHEMIE (LEIPZIG) (1961), 14, 208-17,</p>	26
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; PENNINGTON, F. C. ET AL: "Preparation and cyclization of substituted 1-anilino-3-halo-2- propanols and their conversion to indoles" retrieved from STN Database accession no. 63:62876 XP002259046 * Chem. Abs. RN 3189-20-6 * & JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY (1965), 30(8), 2801-4,</p>	26
X	<p>EP 0 818 197 A (BAYER AG) 14 January 1998 (1998-01-14) * exemples XV-XIX; 4-10, 24 *</p>	26
A	<p>WO 02 10172 A (AVENTIS PHARMA SA ;ROWLANDS DAVID ALUN (FR); ASZODI JOZSEF (FR); L) 7 February 2002 (2002-02-07) the whole document</p>	1-29
A	<p>WO 00 63187 A (NEULANDER KENNETH A ;SMITHKLINE BEECHAM CORP (US); SEEFELD MARK A) 26 October 2000 (2000-10-26) abstract; claims</p>	1-29
A	<p>FR 2 676 230 A (CENTRE NAT RECH SCIENT) 13 November 1992 (1992-11-13) page 3; claims</p>	1-29
A	<p>WO 95 18129 A (PFIZER ;HOWARD HARRY R JR (US); SHENK KEVIN D (US)) 6 July 1995 (1995-07-06) abstract; claims</p>	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

— information on patent family members

International Application No.

PCT/FR 03/03523

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
WO 02100860	A	19-12-2002	FR 2825705 A1	13-12-2002			
			CA 2449830 A1	19-12-2002			
			WO 02100860 A2	19-12-2002			
EP 0818197	A	14-01-1998	DE 19627431 A1	15-01-1998			
			AT 253911 T	15-11-2003			
			AU 715101 B2	13-01-2000			
			BG 101748 A	30-04-1998			
			BR 9703890 A	03-11-1998			
			CA 2209825 A1	08-01-1998			
			CN 1174196 A	25-02-1998			
			CZ 9702144 A3	14-01-1998			
			DE 59710981 D1	18-12-2003			
			EE 9700153 A	16-02-1998			
			EP 0818197 A1	14-01-1998			
			HR 970333 A1	30-04-1998			
			HU 9701157 A2	30-03-1998			
			ID 17948 A	12-02-1998			
			IL 121234 A	06-12-2000			
			JP 10167967 A	23-06-1998			
			NO 973143 A	09-01-1998			
			PL 320953 A1	19-01-1998			
			SG 46781 A1	20-02-1998			
			SK 92597 A3	06-05-1998			
			TR 9700584 A2	21-01-1998			
			TW 382631 B	21-02-2000			
			US 5932587 A	03-08-1999			
			ZA 9706020 A	02-02-1998			
			WO 0210172	A	07-02-2002	FR 2812635 A1	08-02-2002
						AU 7990501 A	13-02-2002
						BG 107497 A	30-09-2003
BR 0112986 A	08-07-2003						
CA 2417475 A1	07-02-2002						
CN 1468242 T	14-01-2004						
CZ 20030223 A3	13-08-2003						
EP 1307457 A1	07-05-2003						
WO 0210172 A1	07-02-2002						
HU 0302943 A2	29-12-2003						
NO 20030494 A	28-03-2003						
SK 1052003 A3	04-11-2003						
US 2003199541 A1	23-10-2003						
WO 0063187	A	26-10-2000				AU 4652000 A	02-11-2000
			EP 1171428 A1	16-01-2002			
			JP 2002542235 T	10-12-2002			
			WO 0063187 A1	26-10-2000			
			US 2003139377 A1	24-07-2003			
			US 6503903 B1	07-01-2003			
FR 2676230	A	13-11-1992	FR 2676230 A1	13-11-1992			
			WO 9219620 A1	12-11-1992			
WO 9518129	A	06-07-1995	AT 177099 T	15-03-1999			
			AU 699465 B2	03-12-1998			
			AU 8002194 A	17-07-1995			
			BR 9408450 A	05-08-1997			
			CA 2180263 C	16-05-2000			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 03/03523

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9518129	A	CN 1139434 A ,B	01-01-1997
		CZ 9601886 A3	16-10-1996
		DE 69416869 D1	08-04-1999
		DE 69416869 T2	01-07-1999
		DK 737194 T3	27-09-1999
		EP 0737194 A1	16-10-1996
		ES 2127946 T3	01-05-1999
		FI 946140 A	30-06-1995
		GR 3029853 T3	30-07-1999
		HU 74682 A2	28-01-1997
		WO 9518129 A1	06-07-1995
		IL 112118 A	30-10-1998
		JP 2895630 B2	24-05-1999
		JP 9500904 T	28-01-1997
		KR 197454 B1	15-06-1999
		NO 962742 A	28-06-1996
		NZ 274915 A	24-11-1997
		PL 315193 A1	14-10-1996
		RU 2124014 C1	27-12-1998
		US 6110919 A	29-08-2000
		US 5854239 A	29-12-1998
		ZA 9410339 A	28-06-1996

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

 Demande Internationale No
 PCT/FR 03/03523

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07D471/18 C07D495/18 C07D471/08 A61K31/55 //(C07D471/18,243:00,231:00,221:00),(C07D495/18,333:00,243:00, 221:00),(C07D471/08,243:00,221:00) Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07D A61K A61P Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X,P	WO 02 100860 A (AVENTIS PHARMA SA ;MUSICKI BRANISLAV (FR); ROWLANDS DAVID ALAN (FR) 19 décembre 2002 (2002-12-19) * exemples 23, 32, 34, 39-42, 46-49, 62-64, 68-70, 72, 73; revendications * --- -/--	1-21
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		
<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
° Catégories spéciales de documents cités:		
A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *&* document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 19 mars 2004		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 29/03/2004
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Frelon, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

 Document internationale No
 PCT/FR 03/03523

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; TRIEBE, WILHELM ET AL: "Experiments for the preparation of azatropolones. I. Disubstituted 1-aza-4,5-cycloheptanedione and 5-azatropolone" retrieved from STN Database accession no. 56:53319 XPO02259045 * Chem. Abs. RN 106478-62-0 * & JOURNAL FUER PRAKTISCHE CHEMIE (LEIPZIG) (1961), 14, 208-17,	26
X	DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; PENNINGTON, F. C. ET AL: "Preparation and cyclization of substituted 1-anilino-3-halo-2- propanols and their conversion to indoles" retrieved from STN Database accession no. 63:62876 XPO02259046 * Chem. Abs. RN 3189-20-6 * & JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY (1965), 30(8), 2801-4,	26
X	EP 0 818 197 A (BAYER AG) 14 janvier 1998 (1998-01-14) * exemples XV-XIX; 4-10, 24 *	26
A	WO 02 10172 A (AVENTIS PHARMA SA ;ROWLANDS DAVID ALUN (FR); ASZODI JOZSEF (FR); L) 7 février 2002 (2002-02-07) le document en entier	1-29
A	WO 00 63187 A (NEWLANDER KENNETH A ;SMITHKLINE BEECHAM CORP (US); SEEFELD MARK A) 26 octobre 2000 (2000-10-26) abrégé; revendications	1-29
A	FR 2 676 230 A (CENTRE NAT RECH SCIENT) 13 novembre 1992 (1992-11-13) page 3; revendications	1-29
A	WO 95 18129 A (PFIZER ;HOWARD HARRY R JR (US); SHENK KEVIN D (US)) 6 juillet 1995 (1995-07-06) abrégé; revendications	1-29

SUIVE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 1-25, 27-29

Composés de formule (I), (II), (III), (VI), (VII), (VIII) et (VIII') et procédés qui s'y rapportent

2. revendication : 26 (en partie)

Composés de formule (IV)

3. revendication : 26 (en partie)

Composés de formule (V)

Selon la règle 13.1 PCT (cf. article 84 CBE), "la demande de brevet ne peut concerner qu'une invention ou une pluralité d'inventions liées entre elles de telle sorte qu'elles ne forment qu'un seul concept inventif général".

De plus, "les produits intermédiaires et finlas ne doivent pas être séparés, au cours du procédé conduisant de l'un à l'autre, par un produit intermédiaire qui n'est pas nouveau" (cf, Instructions administratives PCT Annexe B, g)-v) et Directives CBE C-III, 7.3a).

Les documents cités dans le rapport de recherche
D1: Journal für praktische Chemie 1961 (abrégé),
D2: Journal of organic chemistry 1965 (abrégé),
D3: EP 818197,
décrivent des composés de la présente formule (V) (D1 et D3) et un composé de la présente formule (IV) (D2) qui représentent des intermédiaires conduisant à la préparation du produit final. Les produits intermédiaires et finals sont donc séparés par un produit qui n'est pas nouveau et il y a manifestement absence d'unité.

Ce qui conduit à distinguer les trois inventions citées ci-dessus.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

 demande internationale n°
 PCT/FR 03/03523

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

2. Les revendications n^{os} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
 voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210

3. Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.

3. Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}

4. Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

Demande Internationale No. PCT/FR 03 03523

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

La rédaction des revendications manque de clarté et de concision.

A) Produits intermédiaires

La revendication 22 (composés III) se rapporte entre autres à la revendication de procédé 11 qui définit les restes X1 et X2 en fonction d'un groupe X3 défini comme "reste de l'agent de carbonylation". Si l'on peut jusqu'à un certain point admettre un tel terme dans une revendication de procédé puisqu'on s'intéresse alors au composé du point de vue fonctionnel, cette expression ne peut être reprise pour définir des composés revendiqués en tant que tels car, en se rapportant à une propriété (ici pour la carbonylation), elle contient une part de spéculation sur les composés intéressés qu'elle ne permet pas de définir strictement et structurellement alors que cela est par ailleurs possible (voir revendications "desiderata", Directives C-III, 4.7). D'autre part, l'imprécision du terme ne permet pas une recherche satisfaisante. Pour effectuer la recherche de la revendication 22, il a donc fallu reprendre la définition de l'agent de carbonylation qui est donnée en page 16 de la description (revendication 12). La recherche s'est donc limitée à cette définition.

Dans la revendication 24, il est fait mention du reste R'3 qui n'apparaît pas dans la figure. La recherche a repris la définition du reste R3 telle qu'elle est donnée dans la revendication 11 à laquelle il est fait référence.

La revendication 26 se rapporte à la revendication 16 pour les définitions de A et R11, c'est-à-dire "groupe protecteur de l'azote" pour A et "groupe partant" pour R11. La même remarque quant à l'imprécision de ces expressions utilisées pour définir des composés revendiqués en tant que tels est faite. Ce qui entraîne que, pour permettre d'effectuer la recherche, leur sont données les définitions trouvées dans la description à la page 18, lignes 12 à 19, pour A et page 26, lignes 19 et 20, pour R11. On note que référence est faite à la revendication 22 pour "l'ensemble des autres valeurs", mais que la revendication 22 fait elle-même référence aux revendications 1 et 11. On en déduit que pour ce qui concerne les restes R'3 et R'4 ou R'1 et R3, c'est la revendication 22 qui s'applique (ces restes forment ensemble un phényle ou un hétérocycle aromatique substitué par un radical $-(CH_2)_b$ -phényle ou $-(CH_2)_b$ -hétérocycle aromatique, éventuellement substitué). Pour ce qui concerne R'2, c'est la définition selon la revendication 11 qui s'applique.

La confusion augmente avec la revendication 27 qui fait référence, pour A et R11 à la précédente revendication 26, elle-même reliée aux revendications 16 et 22, pour R'1 à la revendication 23 et pour "l'ensemble des autres valeurs" (R'2, R3 et R'4) à la revendication 16, c'est-à-dire, par référence, à la revendication 11. Or la revendication 26, première citée, est elle-même reliée pour "l'ensemble des autres valeurs" (R'1, R'2, R3 et R'4) à la revendication 22, qui apparemment se rapporte aussi à la revendication 11. Même s'il semble que le résultat soit le même, le texte de la revendication mérite d'être plus clair.

Demande internationale No. PCT/FR 03 03523

SUIITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/SA/ 210

Le jeu des références finit par être inconsistant avec la revendication 28: référence est faite à la revendication 17 pour A, alors que A n'est "défini" (avec les réserves émises plus haut) qu'à la revendication 16 (la revendication 17 ne se référant pas à la revendication 16, mais à la revendication 11); "l'ensemble des autres valeurs" est dit être défini à la revendication 21 qui se rapporte aux compositions pharmaceutiques se référant, via les revendications 18 ou 19, aux revendications de produits 1 à 10, c'est-à-dire où les restes R1 et R3 ou R3 et R4 forment un phényle ou un hétérocycle aromatique substitué par R': dans ce cas (en substituant R1, R2 et R4 pour R'1, R'2 et R'4), la recherche trouve près de deux cent composés connus (dans environ 90 documents) qui tombent dans cette définition (citations raisonnablement non faisables). Si la référence à la revendication 21 n'est pas une erreur, ce très grand nombre de documents rend impossible de déterminer quelles parties de la revendication peuvent être considérées comme définissant la matière pour laquelle une protection est légitime et donc le présent rapport de recherche est incomplet à cet égard.

Il a paru plus logique de considérer erronée que la référence à la revendication 21 et qu'il fallait se rapporter en fait à la revendication 23 qui traite également de produits intermédiaires (en particulier compte tenu du même intitulé "prime" des substituants) où le phényle ou l'hétérocycle aromatique formés par R'1 et R3 ou R3 et R'4 sont substitués au moins par un $-(CH_2)_b$ -phényl ou un $-(CH_2)_b$ -hétérocycle aromatique.

B) Produits finals

En ce qui concerne les produits finals, l'expression "protégé(s)" attachée en particulier aux définitions hydroxy pour R" et CH₂-tétrazole pour Y ne permet pas une définition correcte des produits. La recherche correspondante s'est donc limitée sur la base des spécifications données dans la description (cf. pages 18-19). Cette restriction s'applique aussi aux intermédiaires lorsque une référence aux définitions des produits finals inclut une telle expression.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 03/03523

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 02100860	A	19-12-2002	FR 2825705 A1	13-12-2002
			CA 2449830 A1	19-12-2002
			WO 02100860 A2	19-12-2002
EP 0818197	A	14-01-1998	DE 19627431 A1	15-01-1998
			AT 253911 T	15-11-2003
			AU 715101 B2	13-01-2000
			BG 101748 A	30-04-1998
			BR 9703890 A	03-11-1998
			CA 2209825 A1	08-01-1998
			CN 1174196 A	25-02-1998
			CZ 9702144 A3	14-01-1998
			DE 59710981 D1	18-12-2003
			EE 9700153 A	16-02-1998
			EP 0818197 A1	14-01-1998
			HR 970333 A1	30-04-1998
			HU 9701157 A2	30-03-1998
			ID 17948 A	12-02-1998
			IL 121234 A	06-12-2000
			JP 10167967 A	23-06-1998
			NO 973143 A	09-01-1998
			PL 320953 A1	19-01-1998
			SG 46781 A1	20-02-1998
			SK 92597 A3	06-05-1998
			TR 9700584 A2	21-01-1998
			TW 382631 B	21-02-2000
			US 5932587 A	03-08-1999
ZA 9706020 A	02-02-1998			
WO 0210172	A	07-02-2002	FR 2812635 A1	08-02-2002
			AU 7990501 A	13-02-2002
			BG 107497 A	30-09-2003
			BR 0112986 A	08-07-2003
			CA 2417475 A1	07-02-2002
			CN 1468242 T	14-01-2004
			CZ 20030223 A3	13-08-2003
			EP 1307457 A1	07-05-2003
			WO 0210172 A1	07-02-2002
			HU 0302943 A2	29-12-2003
			NO 20030494 A	28-03-2003
			SK 1052003 A3	04-11-2003
			US 2003199541 A1	23-10-2003
WO 0063187	A	26-10-2000	AU 4652000 A	02-11-2000
			EP 1171428 A1	16-01-2002
			JP 2002542235 T	10-12-2002
			WO 0063187 A1	26-10-2000
			US 2003139377 A1	24-07-2003
US 6503903 B1	07-01-2003			
FR 2676230	A	13-11-1992	FR 2676230 A1	13-11-1992
			WO 9219620 A1	12-11-1992
WO 9518129	A	06-07-1995	AT 177099 T	15-03-1999
			AU 699465 B2	03-12-1998
			AU 8002194 A	17-07-1995
			BR 9408450 A	05-08-1997
			CA 2180263 C	16-05-2000

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No
PCT/FR 03/03523

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9518129 A		CN 1139434 A ,B	01-01-1997
		CZ 9601886 A3	16-10-1996
		DE 69416869 D1	08-04-1999
		DE 69416869 T2	01-07-1999
		DK 737194 T3	27-09-1999
		EP 0737194 A1	16-10-1996
		ES 2127946 T3	01-05-1999
		FI 946140 A	30-06-1995
		GR 3029853 T3	30-07-1999
		HU 74682 A2	28-01-1997
		WO 9518129 A1	06-07-1995
		IL 112118 A	30-10-1998
		JP 2895630 B2	24-05-1999
		JP 9500904 T	28-01-1997
		KR 197454 B1	15-06-1999
		NO 962742 A	28-06-1996
		NZ 274915 A	24-11-1997
		PL 315193 A1	14-10-1996
		RU 2124014 C1	27-12-1998
		US 6110919 A	29-08-2000
	US 5854239 A	29-12-1998	
	ZA 9410339 A	28-06-1996	

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(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 ボワシィー イル・ドゥ・ミノール 8

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC11 EE04 FF03 FF10 GG03 HH01
 4C063 AA01 BB08 CC81 DD12 DD37 EE01
 4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 DD40 EE13 FF07 GG02 GG03 HH04
 HH13 HH28 JJ01 JJ05 KK01 LL01
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC56 CB11 CB30 GA02 GA07 MA01
 MA04 NA14 ZA59 ZA89 ZB35 ZC20