

(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2010-518016

(P2010-518016A)

(43) 公表日 平成22年5月27日(2010.5.27)

(51) Int.Cl.

C07D 487/04 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

F 1

C07D 487/04
C07D 487/04
A61P 31/16
A61K 31/55
A61K 31/551

150
C S P
A61P 31/16
A61K 31/55
A61K 31/551

テーマコード(参考)

4C050
4C072
4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 105 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-548440 (P2009-548440)
(86) (22) 出願日 平成20年1月31日 (2008.1.31)
(85) 翻訳文提出日 平成21年9月4日 (2009.9.4)
(86) 國際出願番号 PCT/US2008/052573
(87) 國際公開番号 WO2008/097796
(87) 國際公開日 平成20年8月14日 (2008.8.14)
(31) 優先権主張番号 60/887,846
(32) 優先日 平成19年2月2日 (2007.2.2)
(33) 優先権主張国 米国(US)
(31) 優先権主張番号 60/894,881
(32) 優先日 平成19年3月14日 (2007.3.14)
(33) 優先権主張国 米国(US)
(31) 優先権主張番号 12/022,541
(32) 優先日 平成20年1月30日 (2008.1.30)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 391015708
ブリストルマイヤーズ スクイブ カン
パニー
B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
B C O M P A N Y
アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015
4 ニューヨーク パーク アベニュー
345
(74) 代理人 100068526
弁理士 田村 恒生
(74) 代理人 100100158
弁理士 鮫島 瞳
(74) 代理人 100126778
弁理士 品川 永敏

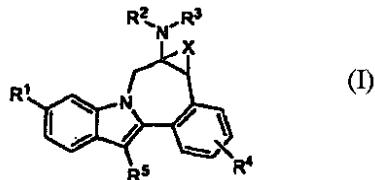
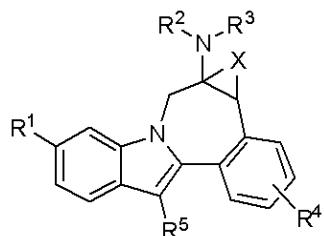
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C型肝炎治療のためのインドロベンズアゼピン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式I:

(I)



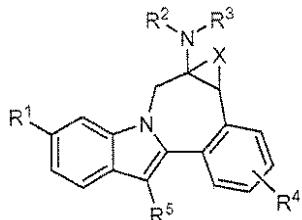
の化合物並びに該化合物を用いる組成物および方法を包
含する。該化合物は、C型肝炎ウイルス(HCV)に対
して活性を有し、またHCVに感染した患者を治療する
のに有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

10

[式中：

R<sup>1</sup>は、CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>またはCONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>であり；

R²は、COR¹^₂、COCOR¹^₃、SO₂N(R¹^₄)(R¹^₅)、またはSO₂R¹^₆であり；

R<sup>3</sup>は、水素またはアルキルであり；

R<sup>4</sup>は、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、ベンジルオキシ、またはアルコキシであり；

R<sup>5</sup>は、シクロアルキルであり；

20

R<sup>6</sup>は、水素またはアルキルであり；

R⁷は、水素、アルキル、アルキルSO₂、シクロアルキルSO₂、ハロアルキルSO₂、(R⁹)₂NSO₂、または(R¹^₀)SO₂であり；

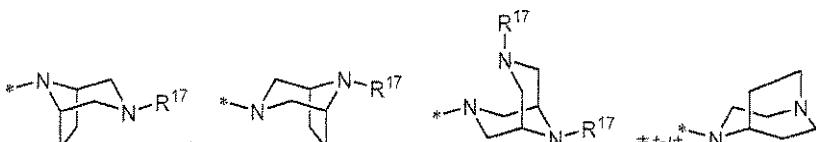
R<sup>8</sup>は、水素またはアルキルであり；

R<sup>9</sup>は、水素またはアルキルであり；

R¹^₀は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、N-(R¹^₁)ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペリジニル、N-(R¹^₁)ホモピペラジニル、またはホモモルホリニルであり；R¹^₁は、水素またはアルキルであり；並びにR¹^₂は、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノであるか；あるいはR¹^₂は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、またはホモモルホリニルであり、そしてそれはアルキル、アルコキシ、およびフェニル（フェニルはシアノ、ハロ、アルキル、およびアルコキシから選択される0～3つの置換基で置換される）から選択される0～3つの置換基で置換されるか；あるいはR¹^₂は、

30

【化 2】



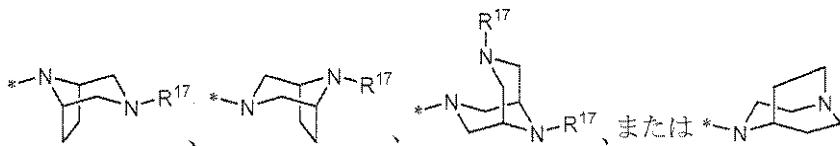
40

であり；

R¹^₃は、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノであるか；あるいはR¹^₃は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、またはホモモルホリニルであり、そしてそれは、アルキル、アルコキシ、およびフェニル（フェニルはシアノ、ハロ、アルキル、およびアルコキシから選択される0～3つの置換基で置換される）から選択される0～3つの置換基で置換されるか；あるいはR¹^₃は、

50

【化3】



であり；

$R^{1\sim 4}$ は、水素、またはアルキルであり；

$R^{1\sim 5}$ は、水素、またはアルキルであり；

$R^{1\sim 6}$ は、アルキル、シクロアルキル、またはハロアルキルであるか；

あるいは $R^{1\sim 6}$ は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、またはホモモルホリニルであり、そしてそれは、アルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、ベンジル、およびベンジルオキシカルボニルから選択される 0 ~ 3 つの置換基で置換されるか；

あるいは $R^{1\sim 6}$ は、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択される 0 ~ 3 つの置換基で置換される、フェニルであり；

$R^{1\sim 7}$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ベンジル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アルキル $S O_2$ 、またはピリジニルであり；並びに

X は、存在しないか、結合か、またはメチレンである] の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

R^1 が $C O N R^7 R^8$ であり；

R^7 がアルキル $S O_2$ 、シクロアルキル $S O_2$ 、ハロアルキル $S O_2$ 、 $(R^9)_2 NSO_2$ 、または $(R^{10})SO_2$ であり；並びに

R^8 が水素である、請求項1の化合物。

【請求項3】

R^2 が $C O R^{1\sim 2}$ である、請求項1の化合物。

【請求項4】

R^2 が $C O C O R^{1\sim 3}$ である、請求項1の化合物。

【請求項5】

R^2 が $S O_2 N (R^{1\sim 4}) (R^{1\sim 5})$ または $S O_2 R^{1\sim 6}$ である、請求項1の化合物。

【請求項6】

R^3 が水素である、請求項1の化合物。

【請求項7】

R^4 が水素である、請求項1の化合物。

【請求項8】

R^4 がメトキシである、請求項1の化合物。

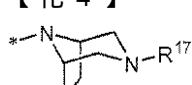
【請求項9】

R^5 がシクロヘキシルである、請求項1の化合物。

【請求項10】

$R^{1\sim 2}$ または $R^{1\sim 3}$ がジメチルアミノ、ピロリジニル、モルホリニル、ジメチルモルホリニル、ピペラジニル、トリメチルピペラジニルであるか、あるいは

【化4】



で $R^{1\sim 7}$ がアルキルである、請求項1の化合物。

【請求項11】

X が存在しない、請求項1の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 1 2】

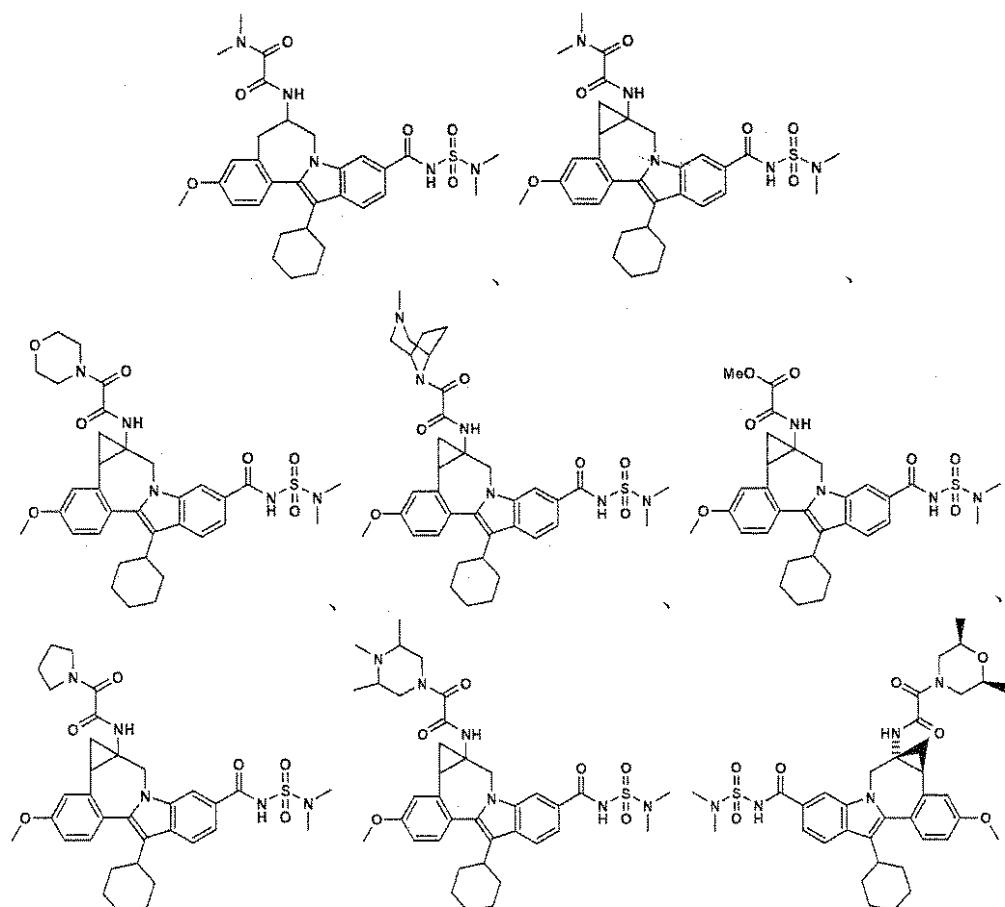
X が結合である、請求項 1 の化合物。

【請求項 1 3】

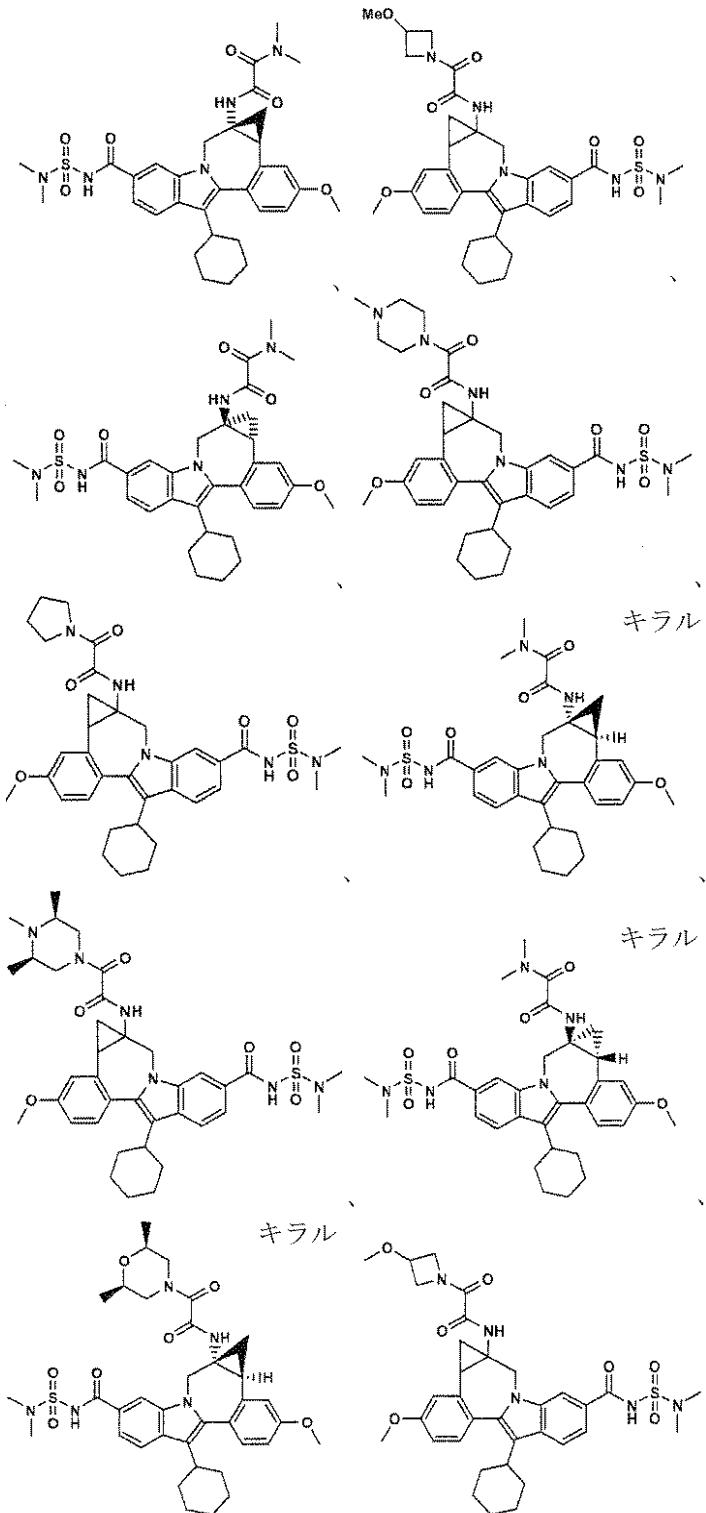
X がメチレンである、請求項 1 の化合物。

【請求項 1 4】

【化 5】



【化 6】



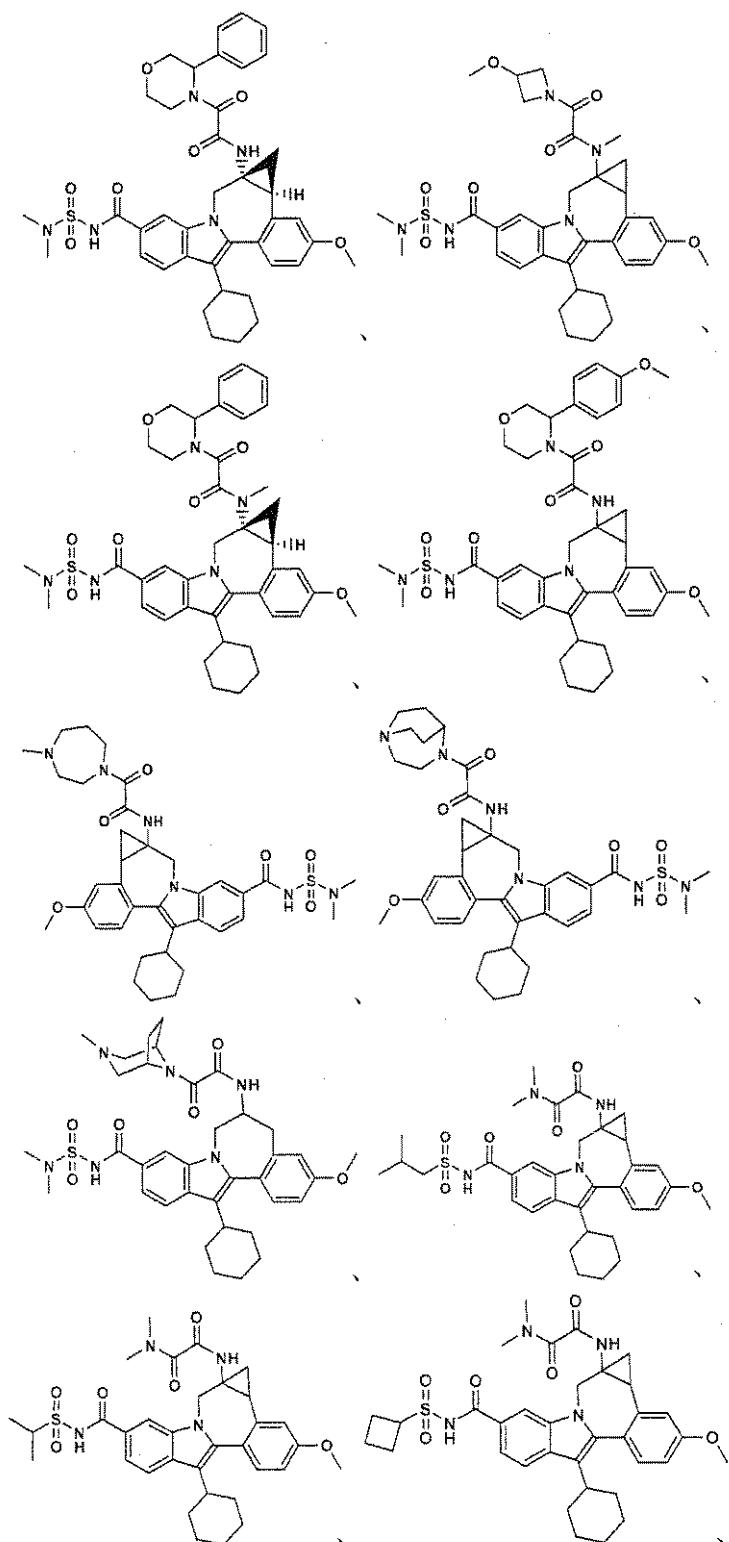
10

20

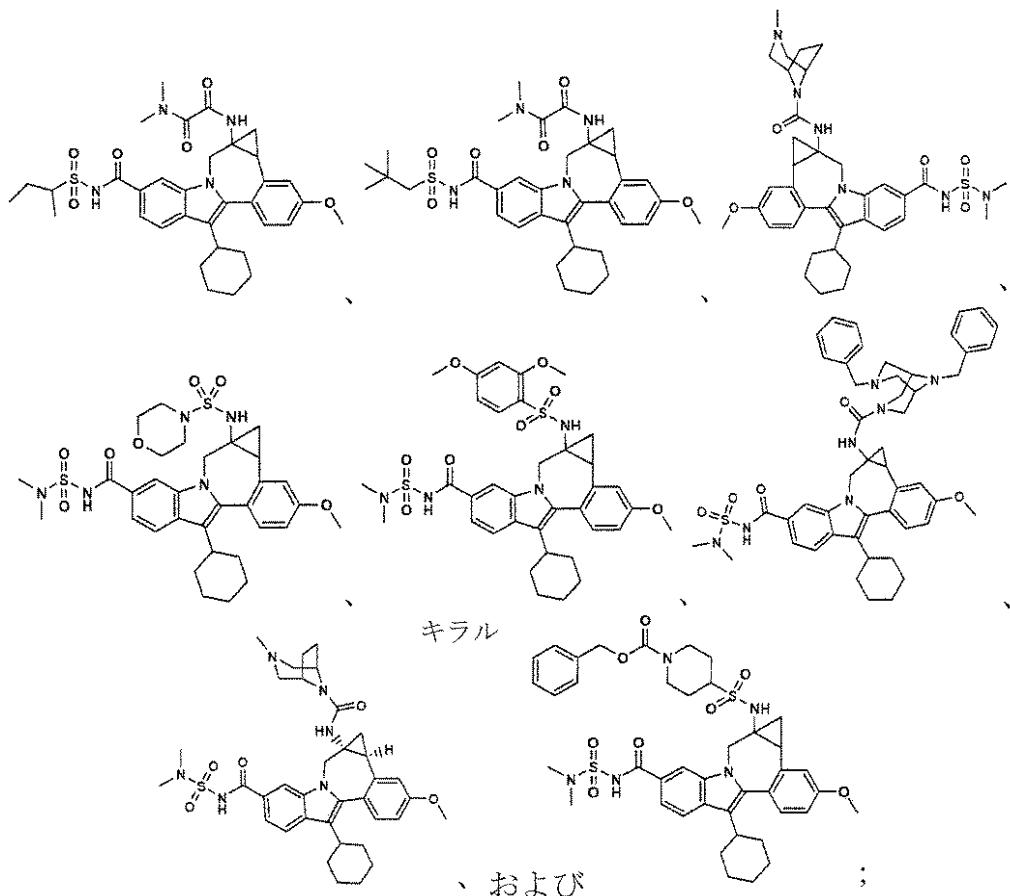
30

40

【化 7】



【化 8】



10

20

30

40

からなる群より選択される請求項 1 の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 5】

請求項 1 の化合物またはその医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体を含む組成物。

【請求項 1 6】

HCVに対して治療効果を有する少なくとも一つの付加化合物をさらに含み、該化合物がインターフェロン、サイクロスボリン、インターロイキン、HCVメタロプロテアーゼ阻害剤、HCVセリンプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤、HCVヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4Bタンパク質阻害剤、HCV進入阻害剤、HCV集合阻害剤、HCV放出阻害剤、HCV NS5Aタンパク質阻害剤、HCV NS5Bタンパク質阻害剤、およびHCVレブリコン阻害剤からなる群より選択される、請求項 1 5 の組成物。

【請求項 1 7】

患者に請求項 1 の化合物の治療上の有効量を投与することを特徴とする、C型肝炎感染症の治疗方法。

【請求項 1 8】

HCVに対して治療効果を有する少なくとも一つの付加化合物をさらに投与することを特徴とし、該化合物がインターフェロン、サイクロスボリン、インターロイキン、HCVメタロプロテアーゼ阻害剤、HCVセリンプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤、HCVヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4Bタンパク質阻害剤、HCV進入阻害剤、HCV集合阻害剤、HCV放出阻害剤、HCV NS5Aタンパク質阻害剤、HCV NS5Bタンパク質阻害剤、およびHCVレブリコン阻害剤からなる群より選択される、請求項 1 7 の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0 0 0 1】

50

(関連出願への相互参照)

本願は、2007年2月2日に出願された米国仮出願番号60/887,846、および2007年3月14日に出願された米国仮出願番号60/894,881の利益を主張する。

【0002】

C型肝炎ウイルス(HCV)は主要なヒト病原体であり、世界中で推定1億7千万人が感染しており、ヒト免疫不全ウイルス1型に感染する人の数のおおよそ5倍である。これらのHCV感染者は多くの割合で、深刻な進行性肝疾患(例えば、肝硬変および肝細胞癌)に進行する(Lauer, G. M.; Walker, B. D. N. Engl. J. Med. 2001, 345, 41-52)。

【0003】

HCVは、プラス鎖RNAウイルスである。推定アミノ酸配列および5'非翻訳領域の広範囲にわたる類似性の比較に基づき、HCVはフラビウイルス科ファミリーの固有の属として分類されている。フラビウイルス科ファミリーのメンバーは全て、单一の中斷されていない翻訳領域の翻訳を介して、あらゆる公知のウイルス特異的タンパク質をコードするプラス鎖RNAゲノムが含まれる、覆われたビリオンを有する。

【0004】

HCVゲノムの至るところでは、ヌクレオチドおよびコードされたアミノ酸配列の中に、かなりの不均一性が見つかっている。少なくとも6つの主要な遺伝子型が特徴付けられており、50以上のサブタイプが記述されている。HCVの主要な遺伝子型はそれらの分布において世界中で異なり、臨床的に主要なHCVの遺伝的不均一性は、病原における遺伝子型の考えられる効果および療法の多くの研究にも係わらず、分かりにくいままである。

【0005】

一本鎖のHCV RNAゲノムは、長さが約9500ヌクレオチドであり、約3000アミノ酸からなる単一の長鎖ポリタンパク質をコードする、単一の翻訳領域(ORF)を有する。感染細胞において、このポリタンパク質は、細胞およびウイルスのプロテアーゼによって多様な部分で開裂し、構造的なおよび非構造的な(NS)タンパク質を产生する。HCVの場合、成熟した非構造的なタンパク質(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、およびNS5B)の生成は、2つのウイルスプロテアーゼによってたらされる。1つ目はメタロプロテアーゼであると考えられており、NS2-NS3接合部で開裂し；2つ目はセリンプロテアーゼで、NS3(NS3プロテアーゼともいわれる)のN末端領域内に含まれてあり、後に続くあらゆるNS3下流の開裂を、シス(NS3-NS4A開裂部分)、およびトランス(残るNS4A-NS4B、NS4B-NS5A、NS5A-NS5B部分)の両方において媒介する。NS4Aタンパク質は、多様な機能を供給するために現れ、NS3プロテアーゼの補因子として作用し、おそらくNS3および他のウイルスのレプリカーゼ構成成分の膜局在化の補助をする。NS4AとのNS3タンパク質の複合体形成は、プロセッシングイベント(processing event)に必要と思われ、全ての部分においてタンパク質分解効率を高める。NS3タンパク質はまた、ヌクレオシドトリホスファーゼおよびRNAヘリカーゼ活性も示す。NS5B(HCVポリメラーゼとも言われる)は、HCVの複製に係わる、RNA依存性RNAポリメラーゼである。HCV NS5Bタンパク質は、“Structural Analysis of the Hepatitis C Virus RNA Polymerase in Complex with Ribonucleotides (Bressanelli; S. et al., Journal of Virology 2002, 3482-3492; および Defrancesco and Rice, Clinics in Liver Disease 2003, 7, 211-242)に記載されている。

【0006】

現在、最も効果的なHCV療法として、インターフェロンおよびリバビリンの併用が用いられており、40%の患者で持続効果がもたらされている(Poynard, T. et al. Lancet 1998, 352, 1426-1432)。最近の臨床結果は、ペグ化インターフェロンが、単剤療法で用いる未修飾のインターフェロンよりも優れていることを示す(Zeuzem, S. et al. N. Engl. J. Med. 2000, 343, 1666-1672)。しかしながら、ペグ化インターフェロ

10

20

30

40

50

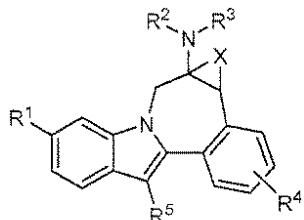
ンおよびリバビリンの併用に係わる実験的な治療投与計画をもってでさえも、患者の多くは持続的なウィルス量の減少を有さない。したがって、HCV感染の治療をする効果的な治療法を開発するための、明確かつ重要な必要性が存在する。

【0007】

(発明の詳細な説明)

本発明の一つの態様は、式I:

【化1】



I

10

[式中:

R¹は、CO₂R⁶またはCONR⁷R⁸であり;

R²は、COR^{1~2}、COCOR^{1~3}、SO₂N(R^{1~4})(R^{1~5})、またはSO₂R^{1~6}であり;

R³は、水素またはアルキルであり;

R⁴は、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、ベンジルオキシ、またはアルコキシであり;

R⁵は、シクロアルキルであり;

R⁶は、水素またはアルキルであり;

R⁷は、水素、アルキル、アルキルSO₂、シクロアルキルSO₂、ハロアルキルSO₂、(R⁹)₂NSO₂、または(R^{1~0})SO₂であり;

R⁸は、水素またはアルキルであり;

R⁹は、水素またはアルキルであり;

R^{1~0}は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、N-(R^{1~1})ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペリジニル、N-(R^{1~1})ホモピペラジニル、またはホモモルホリニルであり;

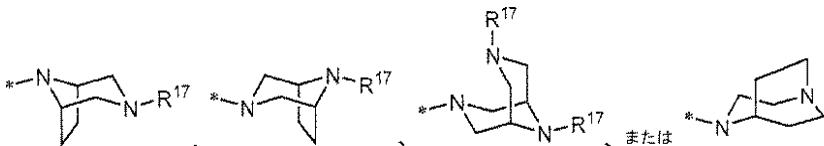
R^{1~1}は、水素またはアルキルであり;並びに

R^{1~2}は、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノであり;

あるいはR^{1~2}は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、またはホモモルホリニルであり、そしてそれはアルキル、アルコキシ、およびフェニル(フェニルはシアノ、ハロ、アルキル、およびアルコキシから選択される0~3つの置換基で置換される)から選択される0~3つの置換基で置換されるか;

あるいはR^{1~2}は、

【化2】



20

30

40

であり;

R^{1~3}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノであるか;

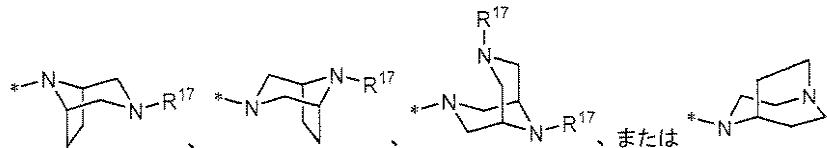
あるいはR^{1~3}は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、またはホモモルホリニルであり、そして

50

それは、アルキル、アルコキシ、およびフェニル（フェニルはシアノ、ハロ、アルキル、およびアルコキシから選択される0～3つの置換基で置換される）から選択される0～3つの置換基で置換されるか；

あるいはR^{1～3}は、

【化3】



10

であり；

R^{1～4}は、水素またはアルキルであり；

R^{1～5}は、水素またはアルキルであり；

R^{1～6}は、アルキル、シクロアルキル、またはハロアルキルであるか；

あるいはR^{1～6}は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、またはホモモルホリニルであり、そしてそれは、アルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、ベンジル、およびベンジルオキシカルボニルから選択される0～3つの置換基で置換されるか；

あるいはR^{1～6}は、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択される0～3つの置換基で置換される、フェニルであり；

R^{1～7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ベンジル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アルキルSO₂、またはピリジニルであり；並びに

Xは、存在しないか、結合か、またはメチレンである】
の化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

【0008】

本発明の別の態様は、R¹がCONR⁷R⁸；R⁷がアルキルSO₂、シクロアルキルSO₂、ハロアルキルSO₂、(R⁹)₂NSO₂、または(R^{1～0})SO₂；およびR⁸が水素である式Iの化合物である。

30

【0009】

本発明の別の態様は、R²がCOR^{1～2}である、式Iの化合物である。

【0010】

本発明の別の態様は、R²がCOCOR^{1～3}である、式Iの化合物である。

【0011】

本発明の別の態様は、R²が(R^{1～4})(R^{1～5})またはSO₂R^{1～6}である、式Iの化合物である。

30

【0012】

本発明の別の態様は、R³が水素である、式Iの化合物である。

【0013】

本発明の別の態様は、R⁴が水素である、式Iの化合物である。

40

【0014】

本発明の別の態様は、R⁴がメトキシである、式Iの化合物である。

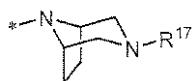
【0015】

本発明の別の態様は、R⁵がシクロヘキシルである、式Iの化合物である。

【0016】

本発明の別の態様は、R^{1～2}またはR^{1～3}がジメチルアミノ、ピロリジニル、モルホリニル、ジメチルモルホリニル、ピペラジニル、トリメチルピペラジニルであるか、または

【化4】

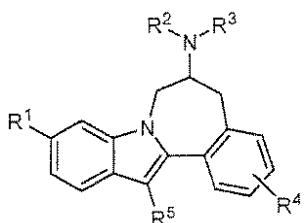


の R¹~R⁷ がアルキルである、式 I の化合物である。

【0017】

本発明の別の態様は、X が存在しない、式 I の化合物である。

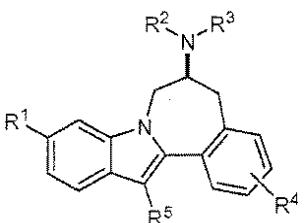
【化5】



【0018】

本発明の別の態様は、以下の立体化学を有する、X が存在しない式 I の化合物である。

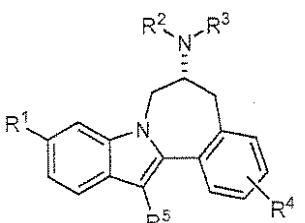
【化6】



【0019】

本発明の別の態様は、以下の立体化学を有する、X が存在しない式 I の化合物である。

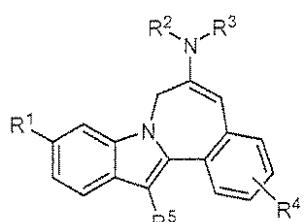
【化7】



【0020】

本発明の別の態様は、X が結合である、式 I の化合物である。

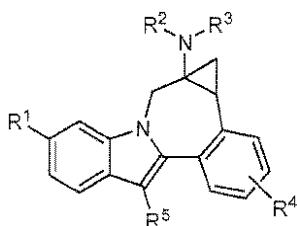
【化8】



【0021】

本発明の別の態様は、X がメチレンである、式 I の化合物である。

【化9】

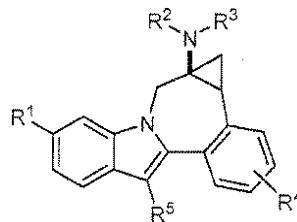


【0022】

本発明の別の態様は、以下の立体化学を有する、Xがメチレンである式Iの化合物である。

10

【化10】

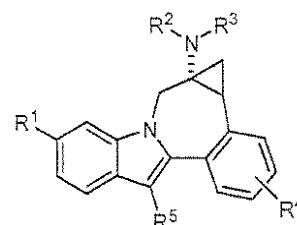


【0023】

本発明の別の態様は、以下の立体化学を有する、Xがメチレンである式Iの化合物である。

20

【化11】



【0024】

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷およびXが含まれる記号のいずれの範囲も、記号の他のいずれの場合の範囲と独立して用いることができる。

30

【0025】

特に断りがなければ、これらの用語は以下の意味を有する。「アルキル」とは、1～6個の炭素で構成される直鎖または分枝鎖のアルキル基を意味する。「アルケニル」とは、少なくとも一つの二重結合を有しており、2～6個の炭素で構成される直鎖または分枝鎖のアルキル基を意味する。「シクロアルキル」とは、3～7個の炭素で構成される单環式環系を意味する。「ヒドロキシアルキル」、「アルコキシ」および置換アルキル部分を有する他の用語には、アルキル部分に1～6個の炭素原子で構成される直鎖および分枝鎖の異性体が含まれる。「ハロアルキル」および「ハロアルコキシ」には、モノハロ置換アルキルからペルハロ置換アルキルまでの全てのハロゲン化異性体が含まれる。「アリール」には、炭素環およびヘテロ環芳香族置換基が含まれる。括弧でくくられた(Parenthetical)および複数の括弧でくくられた(multiparenthetical)用語は、当業者に対して結合関係を明確にすることが意図されている。例えば、((R)アルキル)のような用語は、アルキル置換基がさらに置換基Rで置換されていることを意味する。

40

【0026】

本発明には、該化合物の医薬的に許容される塩の形態が全て含まれる。医薬的に許容される塩とは、対イオンが該化合物の生理学的活性または毒性に有意に寄与せず、例えば薬理学的な等価物として機能する塩である。これらの塩は、市販の試薬を用いて、通常の機学的な技術に従って製造することができる。陰イオン塩の形態には、酢酸塩、アシスト

50

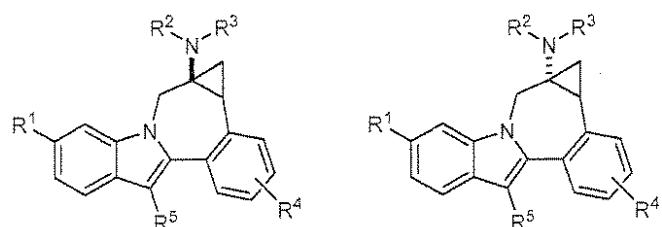
ラート(acistrate)、ベシル酸塩、臭化物塩、塩化物塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルクロン酸塩(glucouronate)、臭化水素塩、塩酸塩、ヨウ化水素塩、ヨウ化物塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシレート、硝酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシレート、およびキシノフォエート(xinofoate)が含まれる。陽イオン塩の形態には、アンモニウム、アルミニウム、ベンザチン、ビスマス、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、リチウム、マグネシウム、メグルミン、4-フェニルシクロヘキシルアミン、ピペラジン、カリウム、ナトリウム、トロメタミンおよび亜鉛の塩が含まれる。

【0027】

本発明の化合物のいくつかは、不斉炭素原子を有する(例えば、以下の構造)。本発明には、あらゆる立体異性体(例えば、エナンチオマーおよびジアステレオマー、並びにラセミ体のような立体異性体の混合物など)が含まれる。いくつかの立体異性体は、当該技術分野で公知の方法を用いて生成することができる。化合物および関連中間体の、立体異性体の混合物は、当該技術分野で公知の方法に従って個々の異性体に分離することができる。

10

【化12】



20

【0028】

(合成方法)

化合物は、当技術分野で公知の方法によって製造することができ、以下に記載されているものが含まれる。いくつかの試薬および中間体は、当技術分野で公知である。他の試薬および中間体は、市販の物質を用いて、当技術分野で公知の方法によって製造することができる。化合物の合成を記述するのに用いる記号(例えば、番号付けされた「R」置換基)は、製造方法を説明するためだけに意図されており、特許請求の範囲または明細書の他の箇所で用いられる記号と混同されるべきではない。反応式の中で用いられる略語は、一般に、当該技術分野で用いられている慣例に従う。

30

【0029】

2-ブロモ-3-シクロヘキシル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルを加水分解して、2-ブロモ-3-シクロヘキシル-1H-インドール-6-カルボン酸にすることができる(反応式1を参照)。この化合物は、例えば無水THF溶液中で、1,1'-カルボニルジイミダゾールを1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]7-ウンデセンと組み合わせて用いて、様々なスルホニル尿素と縮合することができる。結果として得られたアシルスルファミドは、多様な2-ホルミルボロン酸またはエステルと公知のカップリング反応をさせて(例えば、スズキカップリング条件を用いる)、示されているタイプの環状ヘミアミナー中間体を提供できる。これらの化合物は、炭酸セシウムの影響下で、DMF溶液中、2-(ジメトキシホスホリル)アクリル酸メチルで処理し、連続したマイケル(Michael)反応およびホルナー・エモンズ(Horner Emmons)反応により、インドロベンズアゼピン(indolobenzazepines)誘導体に変換することができる。

40

【0030】

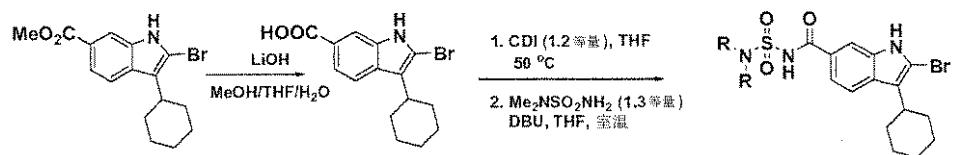
関連の縮合シクロプロピルエステル誘導体は、当技術分野で公知の方法(例えば、DMSO溶液中、強塩基性条件下で、トリメチルスルホキソニウムアイオダイドでインドロベンズアゼピンエステルを処理することが含まれる)によって生成できる。結果として得られた縮合シクロプロパンにおいて脂肪族エステル残余部分は、加水分解することができ、酸生成物は様々なアルキル架橋ピペラジンと縮合できる。例えば、DMSO溶液中で、O

50

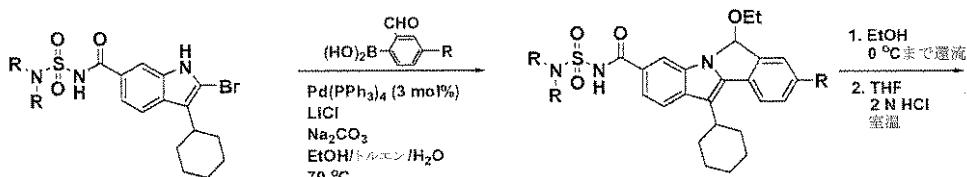
- (1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラートおよびジイソプロピルエチルアミンにより、アルキル架橋ピペラジンカルボキサミドを得ることができる。

【化13】

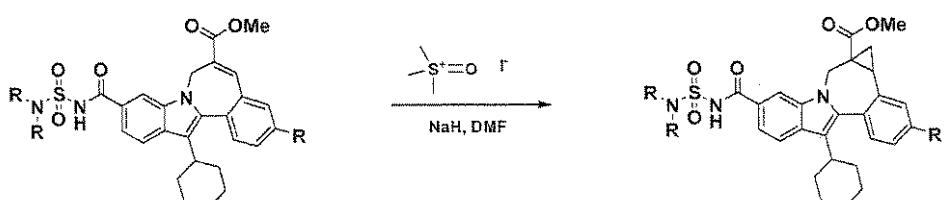
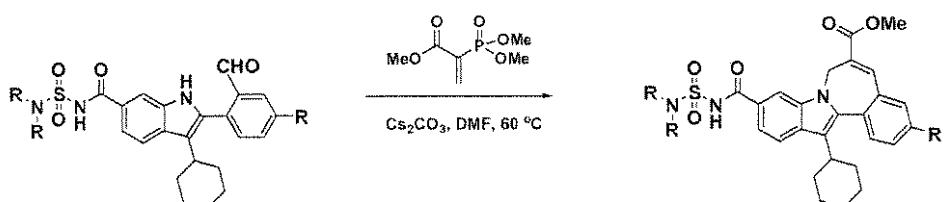
反応式1



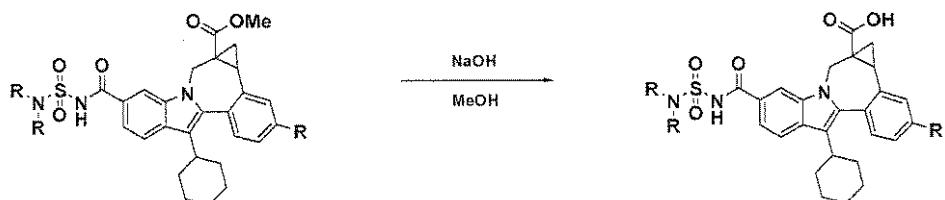
10



20



30

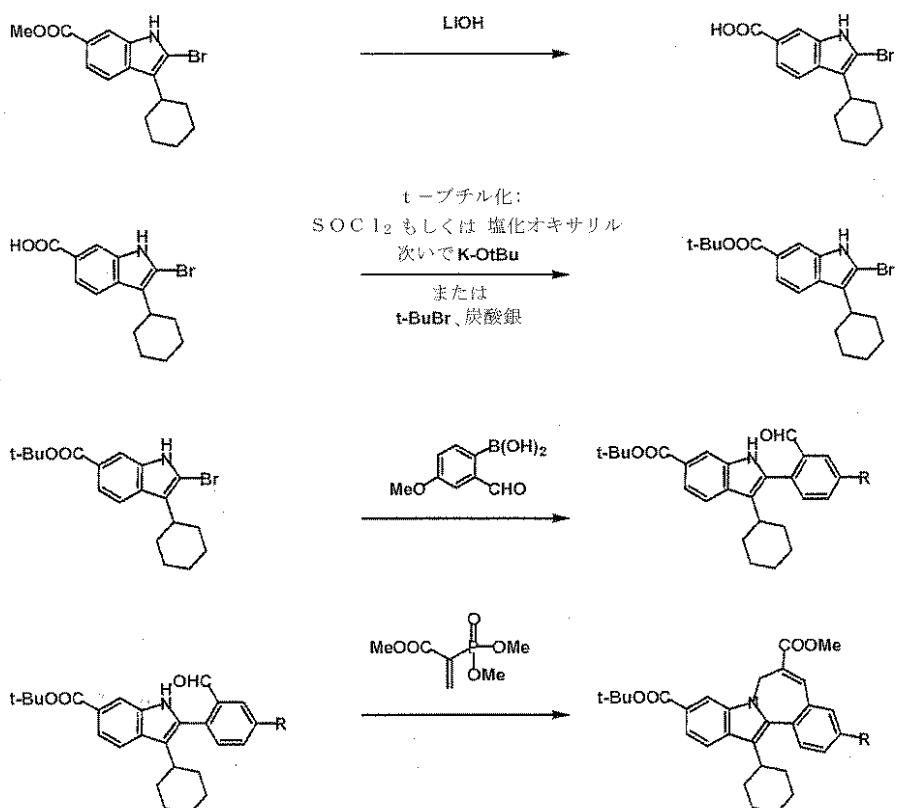


【0031】

本発明の化合物のいくつかの合成に関して有用である中間体には、反応式2に示されるtert-ブチルエステルインドロベンズアゼピンの合成が含まれる。

【化14】

反応式2



【0032】

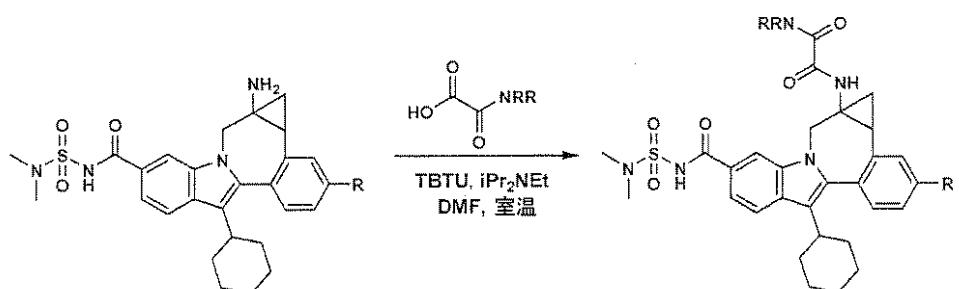
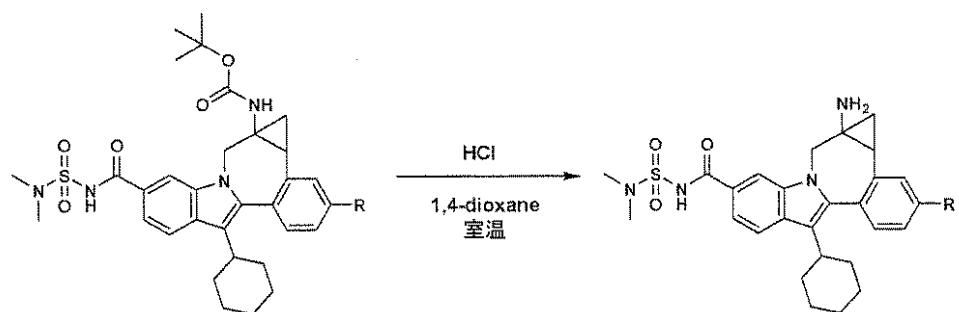
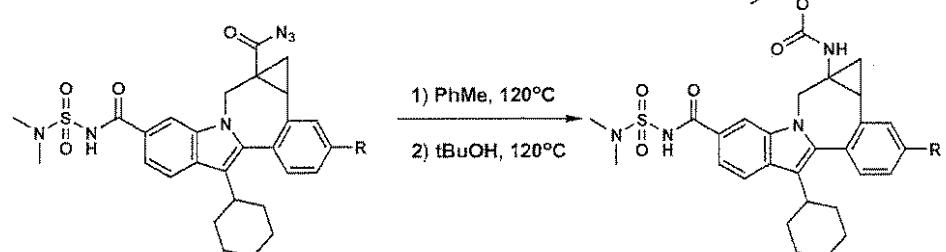
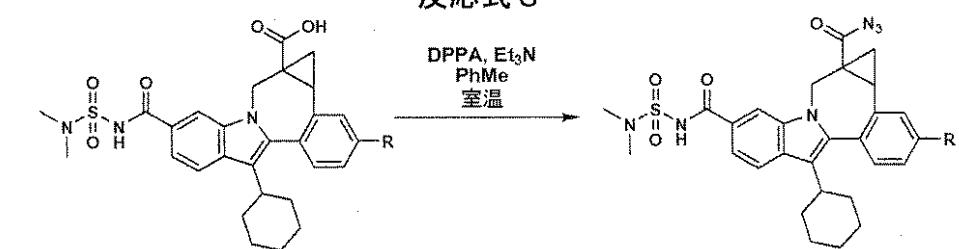
この手順には、示されているインドールメチルエステルの塩基触媒加水分解、続いて、塩化チオニルおよびカリウム第三級ブトキシドによる反応、または炭酸銀および第三ブチル臭化物によるアルキル化が含まれる。結果として得られた化合物は、既に概説したのと化学的に類似する方法を用いて変換し、上で示されている混合エステルインドロベンズアゼピンを提供できる。

【0033】

これらの中間体は別の手順において有用であり、それは、反応式4に示されているように、アシリルスルファミドおよびアシリルスルホニアミドアルキル架橋ピペラジンの製造において用いることができる。中間体t-ブチルエステルインドロベンズアゼピンのシクロプロパン化およびt-ブチルエステル基の続いて起こる開裂は、酸を生成することができ、その酸は多様なスルホニアミドおよびスルホニル尿素と結合することができる。続いて起こる加水分解により関連脂肪酸を得て、反応式3で下に示すように、それはアミンに、次いで本発明のオキサミドに変換することができる。例えば、オキサミド酸への最終工程であるアミンのカップリングでは、DMF溶液中で、O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラートおよびジイソプロピルエチルアミンを用いることができ、そして該オキサミドを得ることができる。

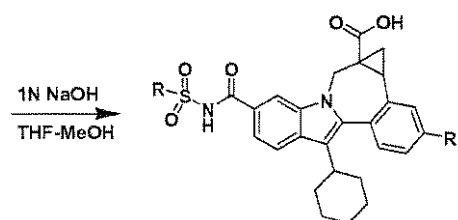
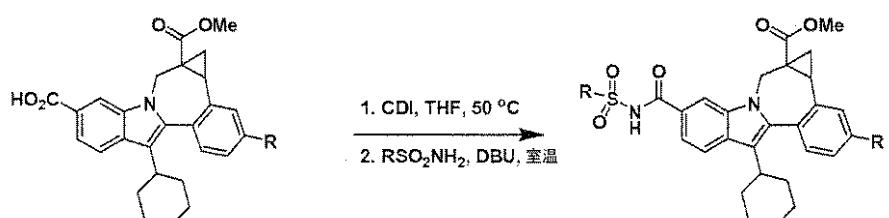
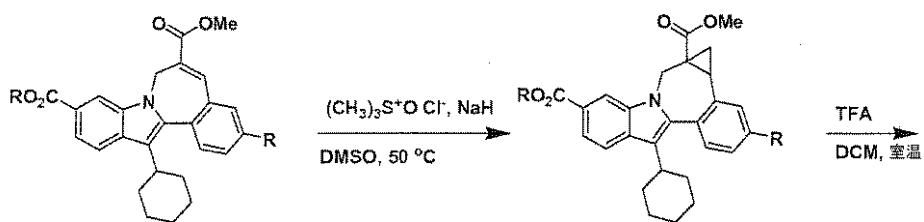
【化 15】

反応式 3



【化16】

反応式4

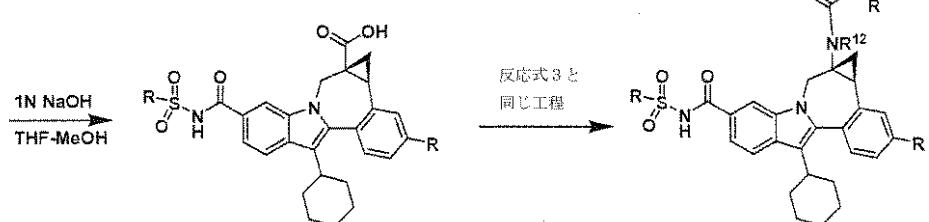
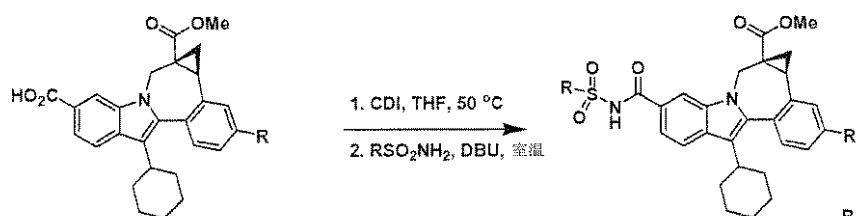
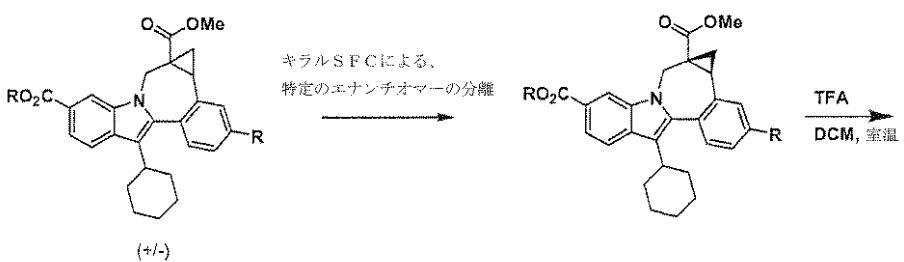


【0034】

反応式5および6では、化合物のいくつかの立体異性混合物について、合成および分離を説明する。

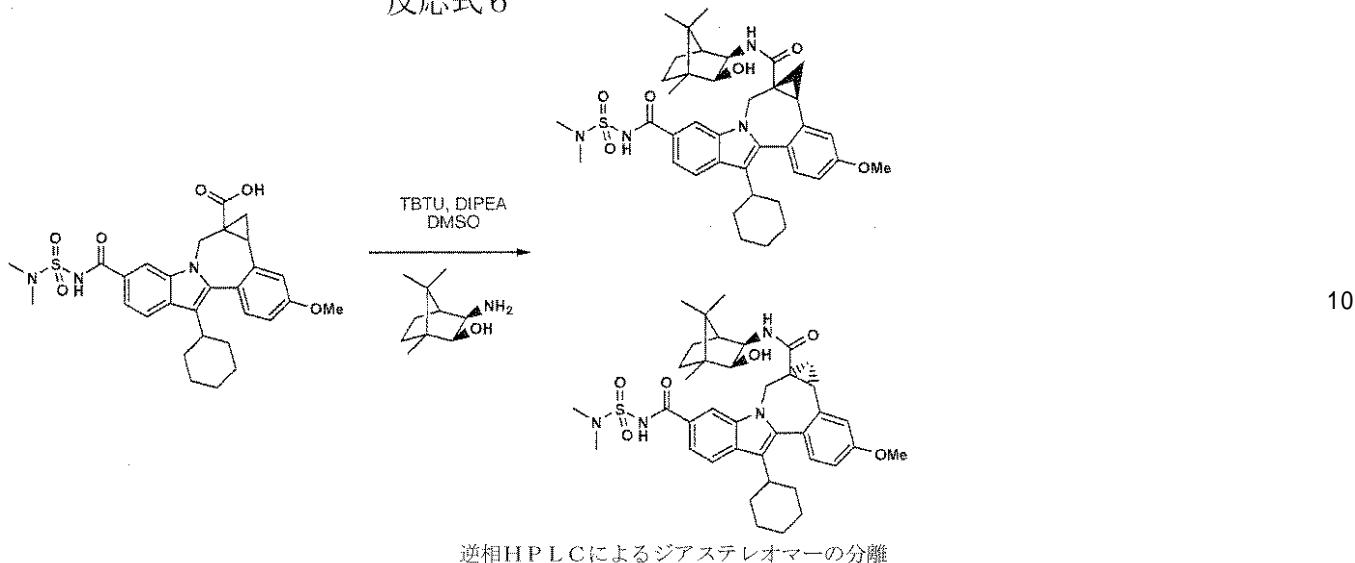
【化17】

反応式5



【化18】

反応式6

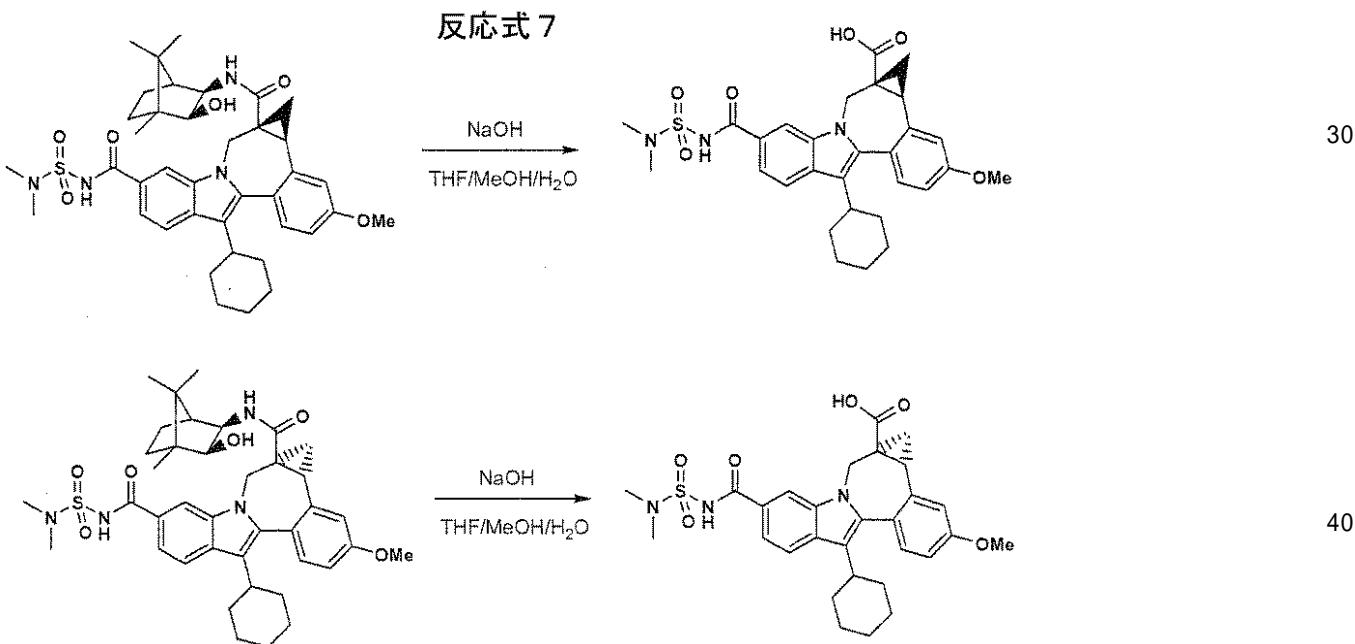


【0035】

いくつかのジアステレオマーアミドは、逆相HPLCを用いて分離することができる。加水分解後、結果として得られた光学活性酸は、架橋ピペラジン誘導体と結合することができる（反応式7）。例えば、DMSO溶液中で、O-（1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラートおよびジイソプロピルエチルアミンを用いて、アルキル架橋ピペラジンカルボキサミドを得ることができる。他の標準的なアミノ酸（acid amine）カップリング方法もまた、光学活性カルボキサミドを得るために用いることができる。

【化19】

反応式7

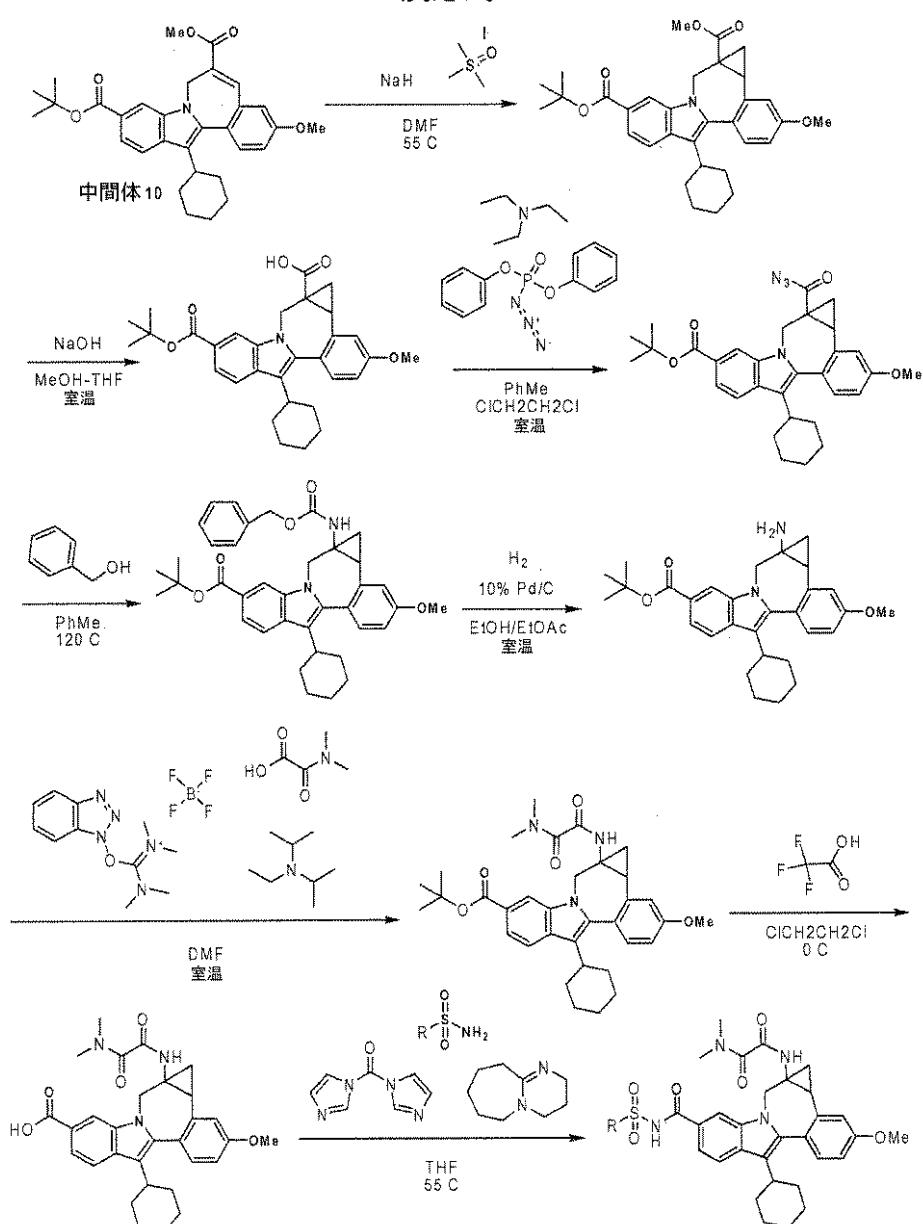


【0036】

いくつかのインドール-C6-アシルスルホンアミド類似体の製造は、反応式8で図解されている。

【化 2 0】

反応式 8



【0 0 3 7】

(生物学的方法)

該化合物は、HCV NS5Bに対し活性を示し、それは以下の HCV RdRp アッセイにより決定した。

【0 0 3 8】

HCV NS5B RdRp のクローニング、発現、および精製

HCVのNS5Bタンパク質をコード化する cDNA、遺伝子型 1b は、pET21a 発現ベクターでクローニングした。該タンパク質を、溶解度を高めるために 18 アミノ酸 C 末端切断で発現した。大腸菌コンピテント細胞株 BL21 (DE3) を、該タンパク質の発現に用いた。培養物が、600 nmで 2.0 の光学密度に達するまで、培養物を 37 度～4 時間育成させた。該培養物を 20 度に冷却し、IPTG (1 mM) で誘導した。新たなアンビシリンを 50 μg / ml の最終濃度まで加え、細胞を 20 度終夜育成した。

【0 0 3 9】

細胞ペレット (3 L) を精製のために溶解し、精製 NS5B を得た (15～24 mg)。該溶解緩衝液は、トリス-HCl (20 mM)、pH 7.4、NaCl (500 mM)

10

20

30

40

50

、0.5%トリトンX-100、DTT(1mM)、EDTA(1mM)、20%グリセロール、リゾチーム(0.5mg/ml)、MgCl₂(10mM)、デオキシリボヌクレアーゼI(15μg/ml)、およびコンプリートTMプロテアーゼ阻害剤錠(ロッシュ社)からなる。溶解緩衝液の添加後、凍結した細胞ペレットを組織ホモジナイザーにより再懸濁した。サンプルの粘度を落とすために、溶解物(lysate)のアリコートをブランソン・ソニケーター(Branson sonicator)に付いたマイクロチップを用いて、氷の上で超音波処理した。該超音波処理した溶解物(lysate)を4で1時間100,000×gで遠心分離し、0.2μmフィルターユニット(コーニング)で濾過した。

【0040】

該タンパク質を、2つの一連のクロマトグラフィー工程：ヘパリンセファロースCL-6BおよびポリUセファロース4B(ファルマシア社)を用いて精製した。クロマトグラフィー緩衝液は溶解緩衝液と一致するが、リゾチーム、デオキシリボヌクレアーゼI、MgCl₂またはプロテアーゼ阻害剤が含まれず、また緩衝液のNaCl濃度は、カラム上に該タンパク質を満たす必要量に応じて調節した。各カラムは、カラムのタイプにより5~50カラム量の長さで変化するNaClグラジエントで溶離した。最終クロマトグラフィー工程後、SDS-PAGE分析に基づき、得られた酵素の純度>90%である。該酵素をアリコートし、-80で保存した。

【0041】

標準的HCV NS5B RdRp酵素アッセイ

HCV RdRp遺伝子型1bアッセイを、96ウェルプレート(Corning 3600)中、60μLの最終量で行った。該アッセイ緩衝液は、Hepes(20mM)、pH7.5、KCl(2.5mM)、MgCl₂(2.5mM)、DTT(1mM)、RNase阻害剤(Promega N2515)(1.6U)、BSA(Sigma B6917)(0.01mg/ml)、および2%グリセロールからなる。全ての化合物はDMSO中で連続的に希釈し(3倍)、アッセイ中のDMSO最終濃度が2%になるように、さらに水中で希釈した。HCV RdRp遺伝子型1b酵素を、28nMの最終濃度で用いた。ポリアテンプレートを6nMで用い、ビオチン標識された(biotinylated)オリゴ-dT12プライマーを180nMの最終濃度で用いた。テンプレートは市販品から入手した(Amersham 27-4110)。ビオチン標識された(biotinylated)プライマーはシグマゲノシス(Sigma Genosys)によって製造された。3H-UTPを0.6μCi(0.29μM、全UTP)で使用した。反応を酵素の添加により開始し、60分間30でインキュベートし、SPAビーズ(4μg/μl、Amersham RPNQ 0007)を含むEDTA(50mM、25μL)を加えて停止した。プレートは、室温で1時間より多くインキュベートした後、パッカードトップカウント(Packard Top Count) NXTで読み取った。

【0042】

改良HCV NS5B RdRp酵素アッセイ

改良酵素アッセイは本質的には、標準的な酵素アッセイで記載されているように実施したが、但し以下の点を除く。プライマーおよびビーズをアッセイ緩衝液中で混ぜて、室温で1時間インキュベートすることにより、ビオチン標識された(biotinylated)オリゴdT12プライマーを、ストレプトアビシンで覆われたSPAビーズ上であらかじめ捕獲した(precaptured)。非結合のプライマーを、遠心分離後除去した。プライマー結合ビーズをHepes緩衝液(20mM、pH7.5)中で再懸濁し、20nMプライマーおよび0.67μg/μlビーズの最終濃度でアッセイに用いた。アッセイにおける添加の順序：酵素(1.75nM)を希釈した化合物に加え、続いてテンプレート(0.36nM)、3H-UTP(0.6μCi、0.29μM)、およびプライマー結合ビーズの混合物を添加して、反応を開始した；示した濃度は最終濃度。反応は30で4時間続けた。

【0043】

化合物のIC₅₀値を、7つの異なる[I]を用いて決定した。IC₅₀値は、式： $y = A + ((B - A) / (1 + ((C / X)^D)))$ を用いて、阻害から計算した。

10

20

30

40

50

【0044】

FRETアッセイプレレーション

HCV FRETスクリーニングアッセイを、96ウェル細胞培養プレートで行った。FRETペプチド（アナスペック社）(Taliani et al., Anal. Biochem. 1996, 240, 60-67)には、ペプチドの一方の末端付近に蛍光ドナー、EDANS、そしてもう一方の末端付近に受容体、DABCYLが含まれる。該ペプチドの蛍光発光を、ドナーと受容体との間の分子間共鳴エネルギー転移(RET)でクエンチするが、NS3プロテアーゼがペプチドを開裂することによって、生成物はRETクエンチングから免れ、ドナーの蛍光がはっきりとなる。アッセイ試薬は以下のようにして調製した。プロメガ(#E153A)の、5倍濃縮した細胞ルシフェラーゼ細胞培養溶解試薬をdH₂Oで1倍まで希釈し、NaClを加えて最終濃度150mMにし、FRETペプチドを2mMストックから最終濃度20μMに希釈した。

【0045】

プレートを調製するために、ウミシイタケルシフェラーゼレポーター遺伝子を有するかまたは有していないHCVレブリコン細胞をトリプシン処理し、滴定した試験化合物と共に96ウェルプレートにのせて、カラム3~12に加えた；カラム1および2は対照化合物(HCV対照(control)阻害剤)を含み、一番下の列はDMSOのみの細胞を含んだ。次いで、該プレートを37℃のCO₂インキュベーター中に置いた。

【0046】

アッセイ

上記の試験化合物(FRETアッセイプレレーション)の添加後に、様々な時点でプレートを取り除き、アラマーブルー(Alamar Blue)溶液(Trek Diagnostic s、#00-100)を加えて、細胞毒性の測定をした。サイトフロアー(Cytoflour)4000装置(PEバイオシステムズ)に読み込み後、プレートをPBSですすぎ、次いで上記(FRETアッセイプレレーション)のFRETペプチドアッセイ試薬をウェルあたり30μl添加して、FRETアッセイに用いた。次いで、該プレートをサイトフロワー(Cytoflour)4000装置中に置き(340励起/490発光)、20サイクルまで自動モードに、またキネティックモードでのプレート読み取りにセットした。典型的に、読み取り後のエンドポイント分析を用いたノイズへのシグナルは、少なくとも3倍であった。あるいは、アラマーブルー(Alamar Blue)読み取り後、プレートをPBSですすぎ、次いでプロメガ・デュアル-グロ(Promega Dual-Glo)ルシフェラーゼアッセイシステムまたはプロメガ・エンドュレン(Promega EnduRen)生細胞基質アッセイを用いて、ルシフェラーゼアッセイに使用した。

【0047】

化合物分析は、相対HCVレブリコン阻害値および相対細胞毒性値の定量により行った。細胞毒性値を計算するために、対照ウェルからの平均アラマーブルー(Alamar Blue)蛍光シグナルを100%無毒として設定した。次いで、各化合物試験ウェルにおける個々のシグナルを平均対照シグナルで割り、100%で掛けて、パーセント細胞毒性を決定した。HCVレブリコン阻害値を計算するために、平均バックグラウンド値(background value)を、アッセイ期間の終わりにHCV対照阻害剤の最高量を含む2つのウェルから得た。これらの数値は、native Hu h-7細胞から得たものと類似した。次いで、バックグラウンド値を対照ウェルから得られた平均シグナルで引き、この数値を100%活性として用いた。次いで、各化合物試験ウェルの個々のシグナルを、バックグラウンドで引いた後に平均対照値で割り、100%で掛けて、パーセント活性を決定した。EC₅₀値は、FRETまたはルシフェラーゼ活性において50%減少を引き起こす濃度として計算した。化合物プレートに関して得られる2つの数値、すなわちパーセント細胞毒性およびパーセント活性は、さらなる分析に対して興味がある化合物を決定するのに用いた。

化合物の代表的なデータを表1で報告する。

10

20

30

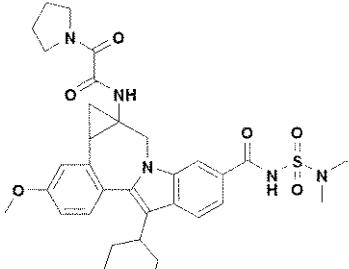
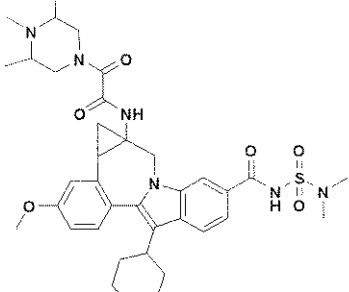
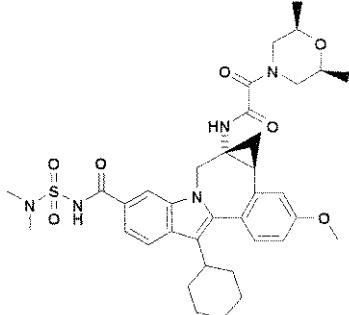
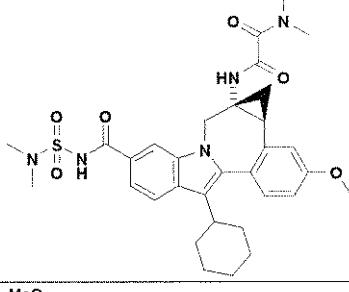
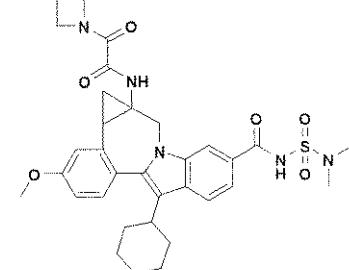
40

【表 1 - 1】

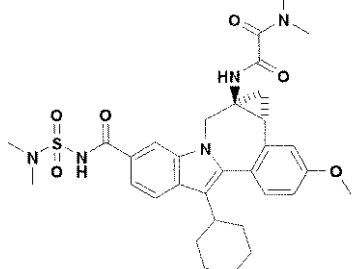
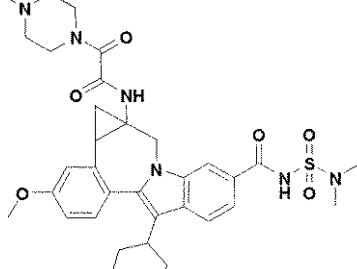
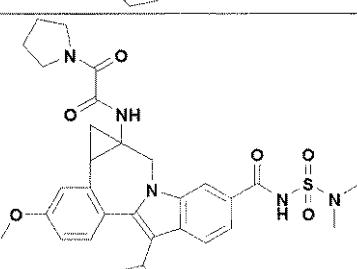
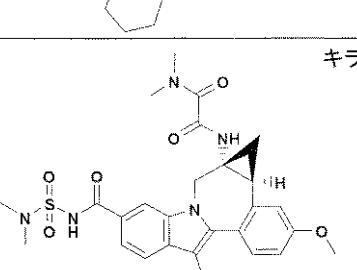
表 1

例	IC ₅₀	EC ₅₀	
	B	B	10
	B	B	20
	B	B	30
	B	B	40

【表 1 - 2】

例	IC ₅₀	EC ₅₀
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
		

【表 1 - 3】

例	IC_{50}	EC_{50}	
	B	B	10
	B	B	20
	B	B	30
	B	B	40

【表1-4】

例	IC ₅₀	EC ₅₀
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

【表 1 - 5】

例	IC_{50}	EC_{50}
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

10

20

30

40

【表 1 - 6】

例	IC_{50}	EC_{50}	
	B	B	10
	B	B	20
	B	B	30
	B	B	40

【表1-7】

例	IC ₅₀	EC ₅₀	
	B	B	
	B	B	10
	B		
	B		20
	B		
	B	B	30
	B	B	
	B	B	40

A >0.5 μM; B 0.001 μM ~ 0.5 μM; C <0.02 μM

但し厳密値は決定せず;

IC₅₀ 値はプレインキュベーション手順を用いて決定した。

EC₅₀ 値はF R E T アッセイを用いて決定した。

【0048】

(医薬組成物および治療方法)

該化合物はH C V N S 5 Bに対して活性を示し、H C V およびH C V 感染の治療に有用であり得る。したがって、本発明の別の態様は、化合物またはその医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体が含まれる組成物である。

【0049】

本発明の別の態様は、抗HCV活性を有する化合物がさらに含まれる組成物である。

【0050】

本発明の別の態様は、抗HCV活性を有する化合物がインターフェロンである、組成物である。本発明の別の態様は、インターフェロンが、インターフェロン2B、ペグ化インターフェロン、コンセンサスインターフェロン、インターフェロン2A、およびリンパ芽球インターフェロンから選択される場合である。

【0051】

本発明の別の態様は、抗HCV活性を有する化合物がサイクロスポリンである、組成物である。本発明の別の態様は、サイクロスポリンがサイクロspoリンAである場合である。

10

【0052】

本発明の別の態様は、抗HCV活性を有する化合物がインターロイキン2、インターロイキン6、インターロイキン12、1型ヘルパーT細胞反応の進行を高める化合物、干渉RNA、アンチセンスRNA、イミキモド、リバビリン、イノシン5'-リリン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤、アマンタジン、およびリマンタジンからなる群より選択される、組成物である。

【0053】

本発明の別の態様は、抗HCV活性を有する化合物が、HCVメタロプロテアーゼ、HCVセリンプロテアーゼ、HCVポリメラーゼ、HCVヘリカーゼ、HCV NS4Bタンパク質、HCV侵入、HCV集合、HCV放出、HCV NS5Aタンパク質、IMP DH、およびHCV感染治療用ヌクレオシドアナログから選択されるターゲットの機能を阻害するのに効果的である、組成物である。

20

【0054】

本発明の別の態様は、化合物、またはその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される担体、インターフェロンおよびリバビリンが含まれる組成物である。

【0055】

本発明の別の態様は、HCVレプリコンを式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩と接触させることを特徴とする、HCVレプリコンの機能を阻害する方法である。

30

【0056】

本発明の別の態様は、HCV NS5Bタンパク質を式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩と接触させることを特徴とする、HCV NS5Bタンパク質の機能を阻害する方法である。

【0057】

本発明の別の態様は、化合物またはその医薬的に許容される塩の治療上の有効量を患者に投与することを特徴とする、患者におけるHCV感染の治療方法である。本発明の別の態様は、HCVレプリコンの機能を阻害する方法である。本発明の別の態様は、HCV NS5Bタンパク質の機能を阻害する方法である。

【0058】

本発明の別の態様は、抗HCV活性を有する別の化合物と併用して（前に、後に、または同時に）、化合物またはその医薬的に許容される塩の治療上の有効量を患者に投与することを特徴とする、患者におけるHCV感染の治療方法である。

40

【0059】

本発明の別の態様は、抗HCV活性を有する他の化合物がインターフェロンである、方法である。

【0060】

本発明の別の態様は、インターフェロンが、インターフェロン2B、ペグ化インターフェロン、コンセンサスインターフェロン、インターフェロン2A、およびリンパ芽球インターフェロンから選択される方法である。

【0061】

50

本発明の別の態様は、抗HCV活性を有する化合物がサイクロスボリンである、方法である。

【0062】

本発明の別の態様は、サイクロスボリンがサイクロスボリンAである、方法である。

【0063】

本発明の別の態様は、抗HCV活性を有する他の化合物が、インターロイキン2、インターロイキン6、インターロイキン12、1型ヘルパーT細胞反応の進行を高める化合物、干渉RNA、アンチセンスRNA、イミキモド、リバビリン、イノシン5'-リン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤、アマンタジン、およびリマンタジンから選択される方法である。

10

【0064】

本発明の別の態様は、抗HCV活性を有する他の化合物が、HCVメタロプロテアーゼ、HCVセリンプロテアーゼ、HCVポリメラーゼ、HCVヘリカーゼ、HCV NS4Bタンパク質、HCV侵入、HCV集合、HCV放出、HCV NS5Aタンパク質、IMPDH、およびHCV感染治療用ヌクレオシドアナログからなる群より選択されるターゲットの機能を阻害するのに効果的である、方法である。

【0065】

本発明の別の態様は、抗HCV活性を有する他の化合物が、HCV NS5Bタンパク質以外のHCVライフサイクルにおけるターゲットの機能を阻害するのに効果的である、方法である。

20

【0066】

「治療上有効な」とは、肝炎およびHCV感染の分野における当業者によって理解されているように、患者に有意義な利益を提供するのに必要とされる薬剤の量を意味する。

【0067】

「患者」とは、HCVウイルスによって感染され、肝炎およびHCV感染の分野における当業者によって理解されているように、療法に適している人を意味する。

【0068】

「治療」、「療法」、「方式（regimen）」、「HCV感染」および関連用語は、肝炎およびHCV感染の分野における当業者によって理解されているように用いられる。

30

【0069】

本発明の化合物は、一般に、化合物またはその医薬的に許容される塩の治療上の有効量、および医薬的に許容される担体が含まれる医薬組成物として提供され、また通常の賦形剤を含んでもよい。治療上の有効量とは、患者に有意義な利益を提供するために必要な量である。医薬的に許容される担体とは、許容される安全性プロファイルを有する、通常知られている担体である。組成物は、全ての通常の固体および液体の形態（例えば、カプセル剤、錠剤、トローチ剤（lozenges）、および散剤が含まれる）、並びに液体懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤、および液剤を包含する。組成物は通常の製剤技術を用いて製造され、そして通常の賦形剤（例えば、結合剤および湿潤剤）およびベヒクル（例えば、水およびアルコール）は一般的に、組成物のために用いられる。

【0070】

固体組成物は通常、投与単位で製剤化され、そして投与量当たり活性成分の約1～100mgを提供する組成物が好ましい。いくつかの投与量の例は、1mg、10mg、100mg、250mg、500mg、および1000mgである。一般に、他の薬剤が、臨床的に使用されるそのクラス（class）の薬剤と同様な単位範囲（unit range）で存在する。典型的には、これは0.25～1000mg/単位である。

40

【0071】

液体組成物は通常、投与量単位範囲にある。一般に、該液体組成物は、1～100mg/mlの単位投与量範囲にある。投与量の例は、1mg/ml、10mg/ml、25mg/ml、50mg/ml、および100mg/mlである。一般に、他の薬剤は、臨床的に使用されるそのクラス（class）の薬剤と同様な単位範囲（unit range）で存在する

50

。典型的には、これは、1～100mg/mLである。

【0072】

本発明は、全ての通常の投与様式を包含し；その中でも経口および非経口の方法が好ましい。一般に、その投与方式は、臨床的に用いられる他の薬剤と同様である。典型的に、その1日用量は、1日当たり1～100mg/体重kgである。一般に、経口的にはより多くの化合物が必要とされ、非経口的にはより少ない。しかしながら、具体的な投与方式は、正常な医学的な判断を用いて医師によって決定される。

【0073】

本発明はまた、該化合物が併用療法として用いられる方法も包含する。すなわち、該化合物を、肝炎およびHCV感染の治療に有用な他の薬剤と組み合わせて（但し、別々にする）用いることができる。これらの併用方法において、該化合物は一般に、他の薬剤と組み合わせて毎日、1～100mg/体重kgの1日用量を与えられる。他の薬剤は通常、治療上用いられる量で与えられる。しかしながら、具体的な投与方式は、正常な医学的な判断を用いて医師によって決定される。10

【0074】

組成物および方法に適した化合物のいくつかの例を表2に記載する。

【表2-1】

表2

商品名	阻害剤またはターゲットの型	供給元
オメガ IFN	IFN- ω	インターチア・セラピューティクス (Intarcia Therapeutics)
BILN-2061	セリンプロテアーゼ阻害剤	ベーリンガーインゲルハイムファーマ KG、インゲルハイム、ドイツ
スンメトレル (Summetrel)	抗ウイルス剤	エンド・ファーマシューティカルズ・ホールディングス社、チャップズ・フォード、PA
ロフェロン A	IFN- α 2a	F.ホフマン・ラ・ロシュ社、バーゼル、スイス
ペガシス	ペグ化 IFN- α 2a	F.ホフマン・ラ・ロシュ社、バーゼル、スイス
ペガシスおよびリバビリン	ペグ化 IFN- α 2a/リバビリン	F.ホフマン・ラ・ロシュ社、バーゼル、スイス
セルセプト	HCV IgG 免疫抑制剤	F.ホフマン・ラ・ロシュ社、バーゼル、スイス
ウェルフェロン (Wellferon)	リンパ芽球 IFN- α n1	グラクソ・スミスクライン社、アクスブリッジ、UK
アルブフェロン- α	アルブミン IFN- α 2b	ヒューマン・ゲノム・サイエンシズ社、ロックヴィル、MD
レボビリン	リバビリン	ICN ファーマシューティカルズ、コスタメサ、CA
IDN-6556	カスパーーゼ阻害剤	イドゥン・ファーマシューティカルズ社、サンディエゴ、CA
IP-501	抗纖維化 (antifibrotic)	インデバス・ファーマシューティカルズ社、レキントン、MA
アクチムネ (Actimmune)	INF- γ	インターミューン社、ブリズベーン、CA
インファゲン A	IFN アルファコン-1	インターミューンファーマシューティカルズ社、ブリズベーン、CA
ISIS 14803	アンチセンス	ISIS ファーマシューティカルズ社、カールズバッド、CA/エラン・ファーマシューティカルズ社、ニューヨーク、NY
JTK-003	RdRp 阻害剤	日本たばこ産業、東京、日本
ペガシスおよびセプレン	ペグ化 IFN- α 2a/ 免疫調節剤	マキシム・ファーマシューティカルズ社、サンディエゴ、CA
セプレン	免疫調節剤	マキシム・ファーマシューティカルズ社、サンディエゴ、CA
サイバシア (Civacir)	HCV IgG 免疫抑制剤	ナビ・バイオファーマシューティカルズ社、ボカラトン、FL
イントロン A および ザダキシン	IFN- α 2b/ α 1-チモシン	リジーン Rx バイオファーマシューティカルズ社、ベテスダ、MD/ サイクロン・ファーマシューティカルズ社、サンマテオ、CA

10

20

30

40

【表2-2】

商品名	阻害剤またはターゲットの型	供給元
レボビリン	IMPDH 阻害剤	ライバファーム (Ribapharm) 社、コスタメサ、CA
ビラミジン (Viramidine)	リバビリンプロドラッグ	ライバファーム (Ribapharm) 社、コスタメサ、CA
ヘプタザイム (Heptazyme)	リボザイム	リボザイムファーマシューティカルズ社、ボールダー、CO
イントロン A	IFN- α 2b	シェリング・ブラウ社、ケニルワース、NJ
PEG-イントロン	ペグ化 IFN- α 2b	シェリング・ブラウ社、ケニルワース、NJ
レベトロン	IFN- α 2b/リバビリン	シェリング・ブラウ社、ケニルワース、NJ
リバビリン	リバビリン	シェリング・ブラウ社、ケニルワース、NJ
PEG-イントロン/リバビリン	ペグ化 IFN- α 2b/リバビリン	シェリング・ブラウ社、ケニルワース、NJ
ザダジム (Zadazim)	免疫調節剤	サイクロン・ファーマシューティカルズ社、サンマテオ、CA
レビフ	IFN- β 1a	セロノ、ジュネーブ、スイス
IFN- β および EMZ701	IFN- β および EMZ701	トランジション・セラピューティクス社、オンタリオ、カナダ
バタブリン (Batabulin) (T67)	β -tubulin 阻害剤	テュラリック (Tularik) 社、サウスサンフランシスコ、CA
メリメポディブ (Merimepodib) (VX-497)	IMPDH 阻害剤	バーティックス・ファーマシューティカルズ社、ケンブリッジ、MA
テラプレビル (Telaprevir) (VX-950, LY-570310)	NS3 セリンプロテアーゼ阻害剤	バーティックス・ファーマシューティカルズ社、ケンブリッジ、MA/イーライリリー社、インディアナポリス、IN
オムニフェロン (OmniFeron)	天然 IFN- α	ビラジェン (Viragen) 社、プランテーション、FL
XTL-6865 (XTL-002)	モノクローナル抗体	XTL バイオファーマシューティカルズ社、レホヴォト、イスラエル
HCV-796	NS5B レプリカーゼ阻害剤	ワイズ/バイロファーマ
NM-283	NS5B レプリカーゼ阻害剤	イデニクス (Idenix) /ノバルティス
GL-59728	NS5B レプリカーゼ阻害剤	ジーン・ラブズ (Gene Labs) /ノバルティス
GL-60667	NS5B レプリカーゼ阻害剤	ジーン・ラブズ (Gene Labs) /ノバルティス
2' C MeA	NS5B レプリカーゼ阻害剤	ギリアード (Gilead)
PSI 6130	NS5B レプリカーゼ阻害剤	ロシュ
R1626	NS5B レプリカーゼ阻害剤	ロシュ
SCH 503034	セリンプロテアーゼ阻害剤	シェリング・ブラウ

10

20

30

40

【表2-3】

商品名	阻害剤またはターゲットの型	供給元
NIM811	シクロフィリン阻害剤	ノバルティス
スブス (Suvus)	メチレンブルー	バイオエンビジョン
マルチフェロン (Multiferon)	持続性 IFN	ビラジェン (Viragen) /バレンティス (Valantis)
アクチロン (Actilon) (CPG10101)	TLR9 アゴニスト	コーリー (Coley)
インターフェロン-β	インターフェロン-β-1a	セロノ
ザダキシン	免疫調節剤	サイクロン
W02005047288 からピ ラゾロピリミジン化合 物および塩	HCV 阻害剤	アロー・セラピューティクス社
2' C メチルアデノシ ン	NS5B レプリカーゼ阻害剤	メルク
GS-9132 (ACH-806)	HCV 阻害剤	アチリオン (Achillion) /ギリア ード (Gilead)

【0075】

10

20

30

40

(具体的な説明)

特に断りがなければ、以下の中間体および実施例について、分析LCMSデータを以下のカラムおよび条件を用いて得た。

停止時間：グラジエント時間 + 1 分；

開始濃度：特に断りがなければ、0 % B；

溶離液A：5 % CH₃CN / 95 % H₂O、10 mMのNH₄OAc（カラムA、DおよびEについて）；10 % MeOH / 90 % H₂O、0.1 % TFA（カラムBおよびCについて）；

溶離液B：95 % CH₃CN / 5 % H₂O、10 mMのNH₄OAc（カラムA、DおよびEについて）；90 % MeOH / 10 % H₂O、0.1 % TFA（カラムBおよびCについて）；

カラムA：Phenomenex 10 μm 4.6 × 50 mm C18；

カラムB：Phenomenex C18 10 μm 3.0 × 50 mm；

カラムC：Phenomenex 4.6 × 50 mm C18 10 μm；

カラムD：Phenomenex Lina C18 5 μm 3.0 × 50 mm；

カラムE：Phenomenex 5 μ 4.6 × 50 mm C18。

【0076】

プレパラティブHPLCデータ。

グラジエント：特に断りがなければ、20分間の直線的グラジエント；

開始濃度：特に断りがなければ、15 % B；

最終濃度：100 % B；

溶離液A：5 % CH₃CN / 95 % H₂O、10 mMのNH₄OAc；

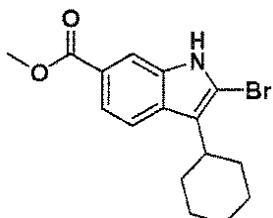
溶離液B：95 % CH₃CN / 5 % H₂O、10 mMのNH₄OAc；

カラム：Sunfire Prep C18 OBD 5 μm 30 × 100 mm。

【0077】

中間体1

【化21】

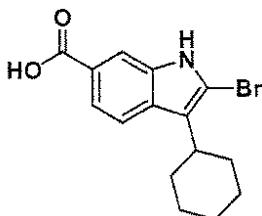
1H - インドール - 6 - カルボン酸 , 2 - プロモ - 3 - シクロヘキシリ - , メチルエステル

新たに再結晶したピリジニウムトリプロミド（熱AcOH（5 mL / g）から再結晶化し、冷AcOHですすぎ、高減圧下、KOHで乾燥）を、3 - シクロヘキシリ - 1H - インドール - 6 - カルボン酸メチル（6.0 g、23.3 mmol）（WO2004/065367に記載されている手順を用いて製造）のCHCl₃ / THF攪拌溶液（1 : 1、1.25 L）に、2で何回かに分けて（10分かけて）加えた。反応溶液を0 ~ 5で2.5時間攪拌し、飽和NaHSO₃水溶液（1 L）、HCl（1 N、1 L）および食塩水（1 L）で洗浄した。有機層を乾燥し（MgSO₄）、濃縮した。得られた褐色の油状物をEt₂Oで希釈し、濃縮した。得られた桃色の固体物をEt₂O（200 mL）に溶解し、ヘキサン（300 mL）で処理し、部分的に濃縮した。固体物を濾過により回収し、ヘキサンですすいだ。母液を乾固するまで濃縮し、この手順を繰り返した。固体物を合わせて、1H - インドール - 6 - カルボン酸 , 2 - プロモ - 3 - シクロヘキシリ - , メチルエステルを、綿状の桃色の固体物として得て（6.4 g、19.0 mmol、82%）、それをさらなる精製をせずに用いた。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 8.47 (br s, 1 H)、8.03 (d, J = 1.4 Hz, 1 H)、7.74 (dd, J = 1.4, 8.8 Hz, 1 H)、7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1 H)、3.92 (s, 3 H)、2.82 (tt, J = 3.7, 11.7 Hz, 1 H)、1.98 - 1.72 (m, 7 H)、1.50 - 1.27 (m, 3 H)。¹³C NMR（75 MHz, CDCl₃）δ 168.2、135.6、130.2、123.1、120.8、120.3、118.7、112.8、110.7、52.1、37.0、32.2 (2)、27.0 (2)、26.1。LCMS: m/e 334 (M - H)⁻、保持時間3.34分、カラムA、4分間グラジェント。

【0078】

中間体2

【化22】

1H - インドール - 6 - カルボン酸 , 2 - プロモ - 3 - シクロヘキシリ -

2 - プロモ - 3 - シクロヘキシリ - 1H - インドール - 6 - カルボン酸メチル（2.0 g、6.0 mmol）およびLiOH（3.8 g、16.0 mmol）のMeOH / THF / H₂O（1 : 1 : 1、300 mL）溶液を、90で2時間加熱した。反応混合物を冰 / H₂O浴内で冷却し、HCl（1 M、~160 mL）で中和し、H₂O（250 mL）で希釈し、室温で1時間攪拌した。沈殿物を濾過により回収し、H₂Oですすぎ、乾燥して、1H - インドール - 6 - カルボン酸 , 2 - プロモ - 3 - シクロヘキシリ - を得て（定量）、それをさらなる精製をせずに用いた。

【0079】

1H - インドール - 6 - カルボン酸 , 2 - プロモ - 3 - シクロヘキシリ - を提供するために用いることができる別 の方法を以下に記載する。

【0080】

10

20

30

40

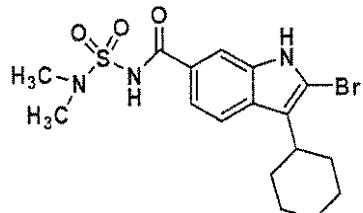
50

2 - ブロモ - 3 - シクロヘキシリル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチル (117 g、349 mmol) および LiOH · H₂O (26.4 g、629 mmol) の MeOH / THF / H₂O (1 : 1 : 1、1.8 L) 溶液を、還流下で 3 時間加熱した。反応混合物を氷 / H₂O 沸内で ~ 2 まで冷却し、HCl (1 M、~ 650 mL) で中和し (温度が 5 を超えない速度で加え)、H₂O (1 L) で希釈し、攪拌し、同時に周囲温度まで加温した。沈殿物を濾過により回収し、H₂O ですすぎ、乾燥し、1 H - インドール - 6 - カルボン酸、2 - ブロモ - 3 - シクロヘキシリル - のモノ (mono) THF 溶媒物を黄色の固体として得て (135.5 g、345 mmol、99%)、それをさらなる精製をせずに用いた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.01 (br s, 1 H)、8.77 (s, 1 H)、8.07 (d, J = 1.5 Hz, 1 H)、7.82 (dd, J = 1.5, 8.8 Hz, 1 H)、7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1 H)、3.84 - 3.74 (m, 4 H)、2.89 (m, 1 H)、1.98 - 1.72 (m, 11 H)、1.50 - 1.24 (m, 3 H)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.7、135.5、130.7、122.3、120.9 (2)、118.8、113.3、111.1、67.9 (2)、37.0、32.2 (2)、27.0 (2)、26.1、25.5 (2)。LCM S : m / e 320 (M - H)⁻、保持時間 2.21 分、カラム A、4 分間グラジエント。

【0081】

中間体 3

【化23】

1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、2 - ブロモ - 3 - シクロヘキシリル - N - [(ジメチルアミノ)スルホニル] -

1,1' - カルボニルジイミダゾール (1.17 g、7.2 mmol) を、2 - ブロモ - 3 - シクロヘキシリル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 (2.03 g、6.3 mmol) の THF 攪拌溶液 (6 mL) に 22 で加えた。瞬間に CO₂ が発生し、それがゆっくりになると、溶液を 50 で 1 時間加熱し、次いで 22 まで冷却した。N,N - ジメチルスルファミド (0.94 g、7.56 mmol) を加え、続いて DBU (1.34 g、8.8 mmol) の THF 溶液 (4 mL) を滴下して加えた。攪拌を 24 時間継続した。混合物を、酢酸エチルおよび希 HCl で分液処理した。酢酸エチル層を水で洗浄し、続いて食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。抽出物を乾固するまで濃縮し、表題生成物を淡黄色のもろい (friable) 発泡体として得た (2.0 g、74%、> 90% 純度、NMR から測定)。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.28 - 1.49 (m, 3 H) 1.59 - 2.04 (m, 7 H) 2.74 - 2.82 (m, 1 H) 2.88 (s, 6 H) 7.57 (dd, J = 8.42, 1.46 Hz, 1 H) 7.74 (d, J = 8.78 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 11.71 (s, 1 H) 12.08 (s, 1 H)。

【0082】

1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、2 - ブロモ - 3 - シクロヘキシリル - N - [(ジメチルアミノ)スルホニル] - の製造に関する別の方法を、以下に記載した。

【0083】

機械攪拌機、温度調節器、N₂ 注入口、および冷却器を備えた、1 L の 4 つ口丸底フラスコに、N₂ 下で、2 - ブロモ - 3 - シクロヘキシリル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 (102.0 g、0.259 mol) および乾燥 THF (300 mL) を加えた。10 分間攪拌した後、CDI (50.3 g、0.31 mol) を少量ずつ加えた。次いで、反応混合物を 50 で 2 時間加熱した。30 まで冷却した後、N,N - ジメチルアミノスルホニアミド (41.7 g、0.336 mol) を一度に加え、続いて DBU (54.1 mL、

10

20

30

40

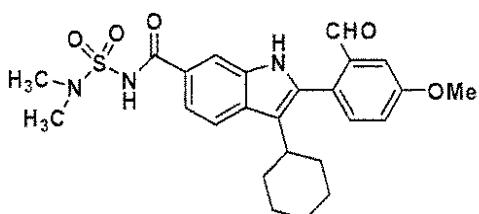
50

0.362 mol) を 1 時間にわたり滴下して加えた。次いで、反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を EtOAc および 1 N の HCl (1 : 1, 2 L) で分液処理した。有機層を分離し、水層を EtOAc (500 mL) で抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し (1.5 L)、MgSO₄ で乾燥した。溶液を濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た (111.0 g)。粗生成物を、60 °C の EtOAc (400 mL) 中で懸濁した。懸濁液にヘプタン (2 L) をゆっくり加えた。得られた懸濁液を攪拌し、0 °C まで冷却した。次いで、それを濾過した。濾過ケーキを少量のヘプタンですすぎ、家庭用真空装置で 2 日間乾燥した。生成物を白色の固体として回収した (92.0 g, 83 %)。¹H NMR (MeOD, 300 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4 および 1.8 Hz, 1H), 3.01 (s, 6H), 2.73 - 2.95 (m, 1H), 1.81 - 2.05 (m, 8H), 1.39 - 1.50 (m, 2H); m/z 429 (M + H)⁺.

【0084】

中間体 4

【化24】



10

20

30

40

50

1H-インドール-6-カルボキサミド, 3-シクロヘキシリ-N-[ジメチルアミノ]スルホニル] - 2 - (2 - ホルミル - 4 - メトキシフェニル) -

2 - ブロモ - 3 - シクロヘキシリ - N - [(ジメチルアミノ)スルホニル] - 1H - インドール - 6 - カルボキサミド (4.28 g, 0.01 mol)、4 - メトキシ - 2 - ホルミルフェニルボロン酸 (2.7 g, 0.015 mol)、2 - ジシクロヘキシリホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシ - ビフェニル (41 mg, 0.0001 mol)、酢酸パラジウム (11.2 mg)、および炭酸カリウムの細かい粉末 (finely ground) (4.24 g, 0.02 mol) のトルエン混合液 (30 mL) を還流下および窒素下で 30 分間攪拌し、そのとき LC / MS 分析は反応が完了していることを示した。次いで、反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、次いで過剰の希 HCl で酸性化した。次いで、酢酸エチル層を回収し、希 HCl、水および食塩水で洗浄した。次いで、有機溶液を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮してゴム状物を得た。該ゴム状物をヘキサン (250 mL) および酢酸エチル (25 mL) で希釈し、混合物を 22 °C で 20 時間攪拌し、その間に該生成物は鮮黄色の粒状固体に変換され (4.8 g)、それをさらなる精製をせずにそのまま用いた。

【0085】

1H-インドール-6-カルボキサミド, 3-シクロヘキシリ-N-[ジメチルアミノ]スルホニル] - 2 - (2 - ホルミル - 4 - メトキシフェニル) - の製造に関する別 の方法を、以下で提供する。

【0086】

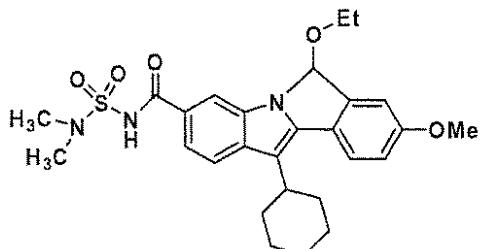
2 - ブロモ - 3 - シクロヘキシリ - N - [(ジメチルアミノ)スルホニル] - インドール - 6 - カルボキサミド (54.0 g, 126 mmol)、4 - メトキシ - 2 - ホルミルフェニルボロン酸 (29.5 g, 164 mmol) および LiCl (13.3 g, 315 mmol) の EtOH / トルエン (1 : 1, 1 L) スラリー溶液に、Na₂CO₃ (40.1 g, 379 mmol) の水溶液 (380 mL) を加えた。反応混合物を 10 分攪拌し、次いで Pd (PPh₃)₄ (11.3 g, 10.0 mmol) を加えた。反応溶液を窒素でフラッシュし、70 °C で終夜加熱し (内部モニタリング)、次いで室温まで冷却した。反応液を EtOAc (1 L) および EtOH (100 mL) で希釈し、HCl 水 (1 N, 1 L) および食塩水 (500 mL) で注意深く洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃

縮した。残留物を Et_2O (600 mL) で 1 時間攪拌し、濾過により回収して、1H-インドール-6-カルボキサミド、3-シクロヘキシリ-N-[ジメチルアミノ]スルホニル]-2-(2-ホルミル-4-メトキシフェニル)-を黄色の粉末として得て (52.8 g, 109 mmol, 87%)、それをさらなる精製をせずに用いた。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d₆-DMSO) 11.66 (s, 1H)、8.17 (s, 1H)、7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.59 (d, J = 1.4, 8.4 Hz, 1H)、7.23 - 7.16 (m, 2H)、7.08 (dd, J = 2.6, 8.4 Hz, 1H)、6.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、3.86 (s, 3H)、3.22 - 3.08 (m, 1H)、2.91 (s, 6H)、2.00 - 1.74 (m, 7H)、1.60 - 1.38 (m, 3H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl₃) 165.7、158.8、147.2、139.1、134.3、132.0、123.4、122.0、119.2、118.2、114.8、112.3、110.4、109.8、79.6、45.9、37.2 (2)、34.7、32.0 (2)、25.9 (2)、24.9。LC MS: m/e 482 (M-H)⁻、保持時間 2.56 分、カラム A、4 分間グラジエント。

【0087】

中間体 5

【化 25】



6H-イソインドロ[2,1-a]インドール-3-カルボキサミド, 11-シクロヘキシリ-N-[ジメチルアミノ]スルホニル]-6-エトキシ-8-メトキシ-

温度調節器、冷却器、N₂ 注入口および機械攪拌機を備えた、5 L の 4 つ口丸底フラスコに、トルエン (900 mL)、EtOH (900 mL)、2-ブロモ-3-シクロヘキシリ-N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-1H-インドール-6-カルボキサミド (90 g, 0.21 mol)、2-ホルミル-4-メトキシフェニルボロン酸 (49.2 g, 0.273 mol) および LiCl (22.1 g, 0.525 mol) を満たした。得られた溶液を N₂ で 15 分間バーピングした。Na₂CO₃ (66.8 g, 0.63 mol) の水溶液 (675 mL) を加え、反応混合物を N₂ でさらに (10 分間) バーピングした。Pd (PPh₃)₄ (7.0 g, 6.3 mmol) を加え、反応混合物を 70 °C で 20 時間加熱した。35 °C まで冷却後、HCl 溶液 (1 N, 1.5 L) をゆっくり加えた。得られた混合物を 6 L の分液漏斗で移し、EtOAc (1.5 L) で 2 回抽出した。有機抽出物を合わせて、食塩水 (2 L) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して黄色の固体を得て、それを 20% EtOAc のヘキサン溶液 (450 mL, 50 ~ 0 °C) でトリチュレートし、3-シクロヘキシリ-N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-2-(2-ホルミル-4-メトキシフェニル)-1H-インドール-6-カルボキサミドを黄色の固体として得た (65.9 g)。HPLC 純度、98%。

【0088】

トリチュレーションからの母液を、減圧下で濃縮した。残渣を EtOH (50 mL) で 3 時間還流させた。次いで、溶液を 0 °C まで冷却した。沈殿物を濾過し、冷 TBMF (5 °C) (20 mL) で洗浄した。濾過ケーキを家庭用真空装置で乾燥し、表題化合物のさらなる量を、白色の固体として得た (16.0 g)。HPLC 純度、99%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 300 MHz) 8.75 (s, 1H)、7.96 (s, 1H)、7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.45 (dd, J = 8.4 および 1.4 Hz, 1H)、7.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、6.98 (d,

10

20

30

40

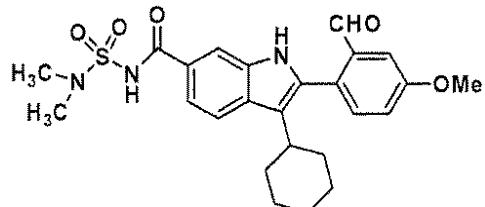
50

d, J = 8.4 および 2.2 Hz, 1 H)、6.50 (s, 1 H)、3.86 (s, 3 H)、3.05 (s, 6 H)、2.92 - 3.13 (m, 3 H)、1.85 - 1.93 (m, 7 H)、1.40 - 1.42 (m, 3 H)、1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)。m/z 512 (M + H)⁺。

【0089】

中間体6

【化26】



10

1 H - インドール - 6 - カルボキサミド, 3 - シクロヘキシリ - N - [(ジメチルアミノ)スルホニル] - 2 - (2 - ホルミル - 4 - メトキシフェニル) -

11 - シクロヘキシリ - N - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 6 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 H - イソインドロ [2, 1 - a] インドール - 3 - カルボキサミドを、T HF (75 mL) に溶解した。該溶液に、HCl 溶液 (2 N, 300 mL) を加えた。混合物を、N₂ 下の室温で 16 時間激しく攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、冷 T BME (30 mL) で 2 回洗浄した。濾過ケーキを減圧下で終夜乾燥し、表題化合物を黄色の固体として得た。HPLC 純度、99%。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz)

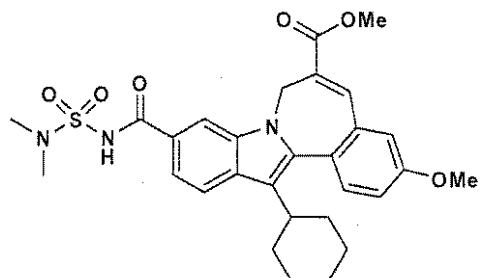
20

11.65 (s, 1 H)、8.16 (s, 1 H)、7.76 (d, J = 5.9 Hz, 1 H)、7.73 (d, J = 5.9 Hz, 1 H)、7.58 (dd, J = 8.5 および 1.5 Hz, 1 H)、7.17 - 7.20 (m, 2 H)、7.08 (dd, J = 8.5 および 1.4 Hz, 1 H)、6.55 (d, J = 8.6 Hz, 1 H)、3.86 (s, 3 H)、3.14 - 3.18 (m, 1 H)、2.91 (s, 6 H)、1.75 - 1.99 (m, 7 H)、1.48 - 1.60 (m, 3 H)；m/z 484 (M + H)⁺。

【0090】

中間体7

【化27】



30

7 H - インドロ [2, 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 6 - カルボン酸, 13 - シクロヘキシリ - 10 - [[[(ジメチルアミノ)スルホニル]アミノ]カルボニル] - 3 - メトキシ - , メチルエステル

40

3 - シクロヘキシリ - N - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 2 - (2 - ホルミル - 4 - メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド (4.8 g, 0.01 mol)、2 - (ジメトキシホスホリル)アクリル酸メチル (9.7 g, 0.02 mol) および炭酸セシウム (7.1 g, 0.02 mol) の DMF 混合液 (28 mL) を 55 °C の温度の油浴で 20 時間攪拌した。混合物を氷 - 水の中に注ぎ、希 HCl で酸性化して、粗生成物を沈殿させた。固体を回収し、乾燥し、酢酸エチルおよび塩化メチレン (1 : 1) 溶液 (2 % 酢酸が含まれる) を用いて、SiO₂ (110 g) でフラッシュ・クロマトグラフィーした。均一なフラクションを合わせ、蒸発させて、表題化合物を淡黄色の固

50

形物として得た(3.9 g、収率71%)。MS: 552(M = H+).

【0091】

7H-インドロ[2,1-a][2]ベンズアゼピン-6-カルボン酸, 13-シクロヘキシリ-10-[[(ジメチルアミノ)スルホニル]アミノ]カルボニル]-3-メトキシ-, メチルエステルの製造に関する別の方針を、以下で提供する。

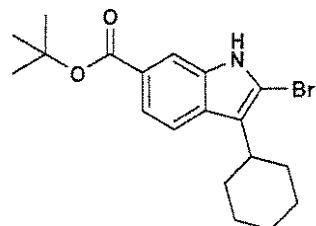
【0092】

11-シクロヘキシリ-N-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-6-ヒドロキシ-8-メトキシ-6H-イソインドロ[2,1-a]インドール-3-カルボキサミド(環状ヘミアミナール(cyclic hemiaminal))(63.0 g、130 mmol)、2-(ジメトキシホスホリル)アクリル酸メチル(60 g、261 mmol)、炭酸セシウム(106 g、326 mmol)のDMF溶液(400 mL)を、60°(浴の温度)4.5時間加熱した。さらに2-(ジメトキシホスホリル)アクリル酸メチル(15 g、65 mmol)および炭酸セシウム(21.2 g、65 mmol)を加え、反応液を60°で終夜加熱し、次いで室温まで冷却した。攪拌反応混合物をH₂O(1 L)で希釈し、HCl水(1 N、800 mL)でゆっくり中和し、3時間攪拌し、次いで沈殿物を濾過により回収した。固体をEt₂O(800 mL)でトリチュレートし、乾燥して、メチル7H-インドロ[2,1-a][2]ベンズアゼピン-6-カルボン酸, 13-シクロヘキシリ-10-[[(ジメチルアミノ)スルホニル]アミノ]カルボニル]-3-メトキシ-, メチルエステル(70.2 g、127 mmol、98%)を黄色の固体として得て、それをさらなる精製をせずに用いた。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.67(s, 1 H)、8.09(s, 1 H)、7.86(d, J = 8.4 Hz, 1 H)、7.80(s, 1 H)、7.50(d, J = 8.4 Hz, 1 H)、7.42(d, J = 8.8 Hz, 1 H)、7.08(dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1 H)、6.98(d, J = 2.6 Hz, 1 H)、5.75-5.51(m, 1 H)、4.29-4.01(m, 1 H)、3.89(s, 3 H)、3.82(s, 3 H)、3.05(s, 6 H)、2.87-2.73(m, 1 H)、2.11-1.12(m, 10 H)。LCMS: m/e 550(M-H)⁻、保持時間3.2分、カラムA、4分間グラジェント。

【0093】

中間体8

【化28】



1H-インドール-6-カルボン酸, 2-ブロモ-3-シクロヘキシリ-, 1,1-ジメチルエチルエステル

2-ブロモ-3-シクロヘキシリ-1H-インドール-6-カルボン酸(80 g、0.24 mol)の、乾燥二塩化メチレン(1.2 L)およびTHF(100 mL)機械的攪拌溶液に、活性モレキュラ・シーブス(4 A、80 g)および炭酸銀(275 g、0.99 mol)を加えた。反応混合物を0まで冷却し、臭化t-ブチル(142 g、1.04 mol)を滴下して加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、TLC(ヘキサン-酢酸エチル80:20、Rf(生成物)=0.7)によりモニターした。ブロモ酸が少しでも変換されずに残つていれば、さらに炭酸銀を10%加え、攪拌をさらに2~4時間継続した。完了後、反応混合物をセライト(celite)の薄層を通して濾過した。該濾取を二塩化メチレン(500 mL)で洗浄した。濾液を合わせて、減圧下で濃縮し、そのように得た粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した(230~400メッシュ、petエーテル0~2%溶液中、酢酸エチルのグラジェントで溶離)。均一なフラクションを合わせ、減圧下で蒸発させて、表題化合物を得た(80 g、85%)。HPLC: 90.1%(保持時間=6.

10

20

30

40

50

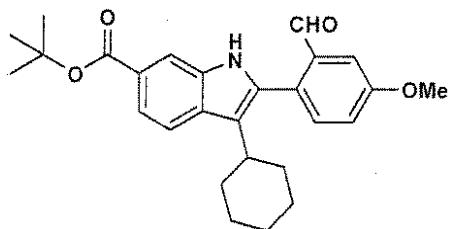
56分)、カラム: C18 BDS、(50×4.6mm)、移動相: 0.1%TFA水溶液のグラジエント: ACN(30 100 30)、流速0.8mL/分。LCMS: 99.8% (保持時間=4.44分)、カラム: Geneis、C18 50×4.6mm移動相: 0.1%ギ酸水溶液のグラジエント: ACN(70 95 70)、流速: 0.8mL/分; M-1 = 376.5; ¹H NMR CDCl₃) (400MHz) 1.37-1.40 (m, 3H, シクロヘキシル)、1.62 (s, 9H, t-Bu)、1.80-1.94 (mを2セット、それぞれ3H & 4H、シクロヘキシル部分)、2.81 (m, 1H, シクロヘキシルベンジルのCH)、7.70-7.75 (m, 2H, インドール-H₄ & ₅)、8.04 (s, 1H, インドール-H₇)、8.52 (s, 1H, インドール-NH)。

【0094】

10

中間体9

【化29】



1H - インドール - 6 - カルボン酸, 3 - シクロヘキシル - 2 - (2 - ホルミル - 4 - メトキシフェニル) - , 1 , 1 - ジメチルエチルエステル

20

tert-ブチル2-ブロモ-3-シクロヘキシル-1H-インドール-6-カルボキシレート(72g、0.19m)を、トルエンおよびエタノール(720mL)の1:1混合物に溶解し、脱気した。次いでLiCl(23.9g、0.51m)を加え、続いて炭酸ナトリウム(720mL、1.0M溶液を別々に脱気)およびPd-テトラキス(13.1g、0.011m)を加えた。0.25時間攪拌した後、2-ホルミル-4-メトキシフェニルボロン酸(41.1g、0.22m)を加え、反応混合物を85°で4時間加熱した。次いで、反応液をTLCでモニターした(ヘキサン-酢酸エチル80:20、Rf(生成物)=0.55)。完了後、反応混合物を室温まで冷却し、水(1.0L)を加え、続いて酢酸エチル(1.0L)を加えた。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮して、表題化合物を黄色の固体として得た。収率75g(74%)。HPLC: 99.7% (保持時間=6.30分)、カラム: C18 BDS (4.6×50mm)、SC-307、移動相: 0.1%TFA水溶液のグラジエント: ACN(30 100 30)、流速0.8mL/分。LCMS: 98.0% (保持時間=5.28分)、カラム: Geneis、C18 (50×4.6mm)、移動相: 0.1%ギ酸水溶液のグラジエント: ACN(70 95 70)、流速: 0.8mL/分; M-1 = 432.2; ¹H NMR (DMSO-d₆) (400MHz) 1.40-1.48 (m, 3H, シクロヘキシル)、1.57 (s, 9H, t-Bu)、1.84-1.90 (m, 7H, シクロヘキシル部分)、3.09 (m, 1H, シクロヘキシル-ベンジルのCH)、3.84 (s, 3H, OCH₃)、6.55 (d, J=4Hz, 1H, アリールH₂)、7.06 (d, 1H, アリールH₃)、7.08 (s, 1H, アリールH₆)、7.23 (d, 1H, インドール-H₅)、7.53 (d, J=8Hz, 1H, インドール-H₄)、7.70-7.75 (m, 2H, NH+インドール-H₇)、8.06 (s, 1H, CHO)。

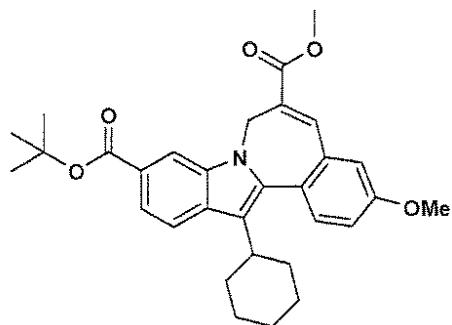
30

【0095】

40

中間体10

【化 3 0】



10

7H - インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 6 , 10 - ジカルボン酸 , 13 - シクロヘキシリル - , 10 - (1 , 1 - デミチルエチル) 6 - メチルエステル

t e r t - ブチル 3 - シクロヘキシリル - 2 - (2 - ホルミル - 4 - メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート (62.5 g, 0.144 m) を乾燥 D M F (1.2 L) に溶解し、機械的に攪拌した。次いで、炭酸セシウム (84 g, 0.17 m) および 2 - (デメトキシホスホリル) アクリル酸メチル (65 ~ 70 % G C 純粋、56.2 g, 0.18 m) を加え、反応混合物を 65 °C で 4 時間加熱し、反応液を T L C (ヘキサン - 酢酸エチル 80 : 20, R_f (生成物) = 0.7) によりモニターした。完了後、混合物を室温まで冷却し、次いで水 (1.0 L) でクエンチした。黄色の固体を沈殿させ、それを濾過により回収し、空気乾燥した。次いで、この物質をメタノール中でスラリーし、濾過し、減圧下で乾燥して、黄色の粉末を生産物として得た (70 g, 90 %)。H P L C : 99.1 % (保持時間 = 6.45 分)、カラム : C 18 B D S (4.6 × 50 mm)、移動相 : 0.1 % T F A 水溶液のグラジエント : A C N (30 100 30)、流速 0.8 mL / 分。L C M S : 100 % (保持時間 = 7.00 分)、カラム : Geneis C 18 (50 × 4.6 mm)、移動相 : 0.1 % ギ酸水溶液のグラジエント : A C N (70 95 70)、流速 : 0.8 mL / 分 ; M + 1 = 502.2 ; ¹ H N M R (C D C l₃) (400 MHz) 1.10 ~ 1.30 (m , 3 H , シクロヘキシリル)、1.64 (s , 9 H , t - B u)、1.77 ~ 2.07 (m , 7 H , シクロヘキシリル部分)、2.80 (m , 1 H , シクロヘキシリル - ベンジルの C H)、3.84 (s , 3 H , O C H₃)、3.93 (s , 3 H , C O O C H₃)、4.15 & 5.65 (2 つの b r ピーク、それぞれ 1 時間、アリルの C H₂)、6.95 (s , 1 H , アリール H₆)、7.01 (d , 1 H , アリール H₂)、7.53 (d , J = 8 Hz , 1 H , アリール H₃)、7.70 (d , J = 4 Hz , 1 H , インドール - H₅)、7.84 (s + d , 2 H , オレフィンの H + インドール - H₄)、8.24 (s , 1 H , インドール - H₇) ; ¹³ C N M R (C D C l₃) (100.0 MHz) 166.92、165.71、158.96、142.28、136.47、135.0、134.61、132.43、132.01、129.73、124.78、124.68、120.33、119.39、119.04、115.62、115.05、111.27、80.27、55.49、52.50、39.09、36.81、33.40、28.38、27.15、26.28。

20

30

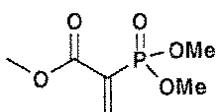
30

40

【0096】

中間体 11

【化 3 1】

2 - プロペン酸 , 2 - (デメトキシホスフィニル) - , メチルエステル

機械攪拌機、冷却器、温度調節器および N₂ 注入口を備えた、5 L の 4 つ口丸底フラスコに、パラホルムアルデヒド (40.5 g, 1.35 mol)、M e O H (2 L) および ピペリジン (2 mL) を満たした。反応混合物を N₂ 下で 3 時間加熱還流した。50 °C まで

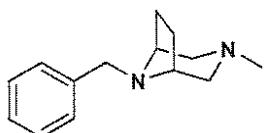
50

冷却後、2-(ジメトキシホスホリル)アセテート(150g、0.824mol)を一度に加えた。反応混合物を18時間継続して還流した。室温まで冷却後、反応溶液を減圧下で濃縮して、透明無色の油状物を得た。この油状物を、温度調節器、N₂注入口、磁気攪拌器およびディーン・スターク装置を備えた、3Lの4つ口丸底フラスコ内で乾燥トルエン(1L)に溶解した。溶液にT_sO_H·H₂O(5.2g)を加えた。次いで、反応混合物を共沸騰的に18時間還流して、メタノールを除去した。室温まで冷却後、溶液を減圧下で濃縮し、黄色の油状物を得て、それを減圧蒸留(150~155/0.2mmHg)して、生成物を無色の油状物として得た(135.0g)。純度、90%(¹H NMRに基づく)。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 7.0 (dd, J = 42.4および1.5Hz, 1H)、6.73 (dd, J = 20.5および1.8Hz, 1H)、3.80 (s, 6H)、3.76 (s, 3H)。

【0097】

中間体12

【化32】

3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン, 3-メチル-8-(フェニルメチル)

20

シス-1-ベンジル-2,5-ビス(クロロメチル)ピロリジン塩酸塩(37.5g、0.13mol)(PCT公開特許出願:WO 200232902に記述されているように製造した)を、機械攪拌機、還流冷却器、および温度計が備えられた、5Lの3口丸底フラスコ内で、CH₃CN(900mL)中で懸濁した。攪拌懸濁液を50℃に加温し、NaHCO₃(97g、1.1mol)を加え、懸濁液を70℃に加温した。NaI(50g、0.33mol)を加え、70℃で5分間攪拌し、そして滴下ロートを冷却器の上に装着した。滴下ロートに、40%のMeNH₂水(48mL、0.55mol)を、CH₃CN(850mL)中で加え、この溶液を滴下して加えた(加える速度は、10~15mL/分の間で維持した)。添加は75分後に完了し、その時点で反応液を室温まで冷却し、固体物を濾去し、溶媒を~800mLまで濃縮した。反応液をEtOAc(800mL)の中へ注ぎ、NaOH(1N、100mL)で2回洗浄した。水相をEtOAc(100mL)で2回、再び抽出し、有機相を合わせて、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲル(620g)上に移し、2.8%MeOH/0.4%濃NH₄OHのCHCl₃溶液(総量6L)で溶離した。純粋なフラクションを回収した(2L~4L)。濃縮物から、表題化合物を茶色の油状物として得た(8.76g、收率32%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) ppm 1.79~1.87 (m, 2H) 1.92~1.99 (m, 2H) 2.23 (s, 3H) 2.27~2.37 (m, 2H) 2.54~2.63 (m, 2H) 3.10 (s, 2H) 3.52 (s, 2H) 7.20~7.26 (m, 1H) 7.30 (t, J = 7.30Hz, 2H) 7.36~7.42 (m, 2H)。

LC方法:

30

溶媒A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、溶媒B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始% B = 0%、

最終% B = 100%、

流速 = 4mL/分、

グラジエント時間 = 2分、

ランタイム(Run time) = 3分、

カラム: Phenomenex-Luna 10 μm C18 50mm × 3.0mm、

室温 = 0.23分;

MS: (ES+) m/z (M+H)⁺ = 217.3。

40

50

さらに 6.1 g の混合フラクションを、カラムから得た (¹H NMR 積分 (integraiton) により、> 80% 純粹)。

【0098】

中間体 13

【化33】



*2HCl

3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン, 3-メチル-, 二塩酸塩

10

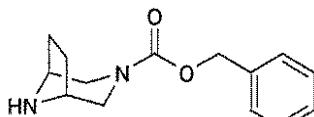
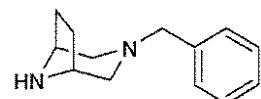
N-メチル-N-ベンジルビシクロジアミン (14.22 g, 65.7 mmol) をメタノール (650 mL) に溶解し、塩酸水 (17 mL, 12 M) を加えた。溶液を窒素下で 2 L のパールボトル (Parr bottle) に移し、20% 水酸化パラジウム炭素 (3.66 g) を反応液に加えた。混合物を、水素 (60 psig) 下で、17 時間パールシェイカー (Parr shaker) にかけた。反応液を、TLC 分析 (90 容量部のクロロホルムに溶解した 10 容量部の 2 M アンモニアメタノール溶液による、シリカゲルプレートで溶離) によって全部評価した。反応液をセライトのプラグ (plug) を通して濾過し、次いでそれを連続して水およびメタノールですすいだ。濾液を合わせて、減圧下で濃縮し、メタノールおよびベンゼンを加え、均一溶液を得た。次いで、塩酸 (75 mL, 2.0 M) を、ジエチルエーテル中で加えた。揮発物を、減圧下で生産物溶液から除去した。最終的に淡黄色の固体を、メタノール/ベンゼン混合物を用いて、生産物溶液から、水の共沸を繰り返すことにより、得た。固体生産物、3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタンを減圧下で終夜乾燥し、吸湿性の固体を得た (11.98 g (91%))。該生産物をフラスコから除去し、それが吸湿性であることから、窒素下でグローブバッグ (glove bag) 中瓶詰めした。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.96-2.14 (m, 2 H) 2.34 (d, J = 8.24 Hz, 2 H) 2.66 (s, 3 H) 3.46 (d, J = 11.90 Hz, 2 H) 3.58 (s, 3 H, H₂Oを含む) 4.17 (s, 2 H) 9.92 (s, 1 H) 10.21 (s, 1 H) 11.39 (s, 1 H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) ppm 24.04 (s, 1 C) 43.49 (s, 1 C) 52.50 (s, 1 C) 54.47 (s, 1 C)。

20

【0099】

中間体 14 および 15

【化34】



3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸, フェニルメチルエストルおよび 3-(フェニルメチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン

30

トリエチルアミン (1.44 mL, 10.363 mmol) を 8-booc-3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン (2.0 g, 9.421 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (20 mL) に加えた。クロロギ酸ベンジル (1.46 mL, 10.363 mmol) を 0 度滴下して加え、反応混合物を 0 度で 0.5 時間攪拌し、次いで室温に加温し、攪拌を 3 日間継続した。次いで、反応混合物を水でクエンチし、HCl 溶液 (1N) で酸性化した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮して、無色の濃い (thick) 油状物を粗生成物として得た。次いで、この物質 (70 mg) を 1,2-ジクロロエタン (2 mL) に溶解し、TFA (0.5 mL) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、溶媒および TFA を蒸発させ、二つの表題化合物の混合物を無色の濃い (thick) 油状物として得た。

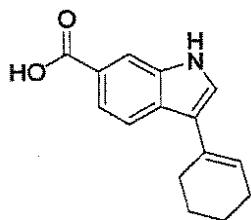
40

【0100】

50

中間体 1 6

【化 3 5】

3 - シクロヘキセニル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸

シクロヘキサン (9 6 m L 、 0 . 9 2 6 m o l) を、メチルインドール - 6 - カルボン酸 (5 0 . 0 g 、 0 . 3 3 5 m o l) のメタノール攪拌溶液 (9 2 0 m L) に、 2 2 °C で加えた。メタノール性 (methanolic) ナトリウムメトキシド (2 5 % w / w の 4 1 6 m L 、 1 . 8 2 m o l) を、何回かに分けて 1 0 分かけて加えた。混合物を還流下で 1 8 時間攪拌し、室温まで冷却し、濃縮し、冷水で希釈し、 3 6 % H C l 溶液で酸性化した。得られた沈殿物を濾過により回収し、冷水で洗浄し、五酸化リン (0 . 1 m m) で乾燥し、表題化合物を黄褐色の固体として得た (8 0 . 9 g 、 収率 9 7 . 5 %) 。

【 0 1 0 1 】

中間体 1 7

【化 3 6】

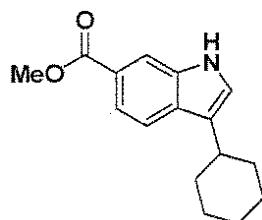
3 - シクロヘキシル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸

3 - シクロヘキセニル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 (3 8 g) を、パールボトル (Parr bottle) に加え、続いてメタノール (1 0 0 m L) および T H F (1 0 0 m L) を加えた。該ボトルをアルゴンでフラッシュし、 1 0 % パラジウム炭素 (1 . 2 g) を加えた。次いで、フラスコを真空にし (evacuated) 、続いて 5 5 p s i の圧力で H₂ を満たし、得られた混合物を室温で 1 8 時間振盪した。次いで、セライト (celite) を通して触媒を濾過により除去した。濾液を濃縮して、目的生成物を薄紫色の固体として得た (3 0 . 6 g 、 7 9 %) 。 E S I - M S m / z 2 4 4 (M H⁺) 。

【 0 1 0 2 】

中間体 1 8

【化 3 7】

3 - シクロヘキシル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチル

塩化チオニル (1 m L) を、3 - シクロヘキシル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 (3 0 . 4 g 、 0 . 1 2 5 m o l) のメタノール攪拌混合液 (3 0 0 m L) に加えた。混合物を還流下で 1 8 時間攪拌し、脱色炭素で処理し、濾過した。濾液を、結晶化が起こる約 1 5 0 m L まで濃縮した。濾液を室温まで冷却し、濾過した。固体を冷メタノールで洗浄し、続いてジエチルエーテルで洗浄し、目的生成物を薄紫色の固体として得た (2 2 . 2 g 、 収率 6 9 %) 。 E S I - M S m / z 2 5 8 (M H⁺) ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z)

10

20

30

40

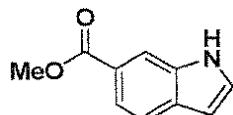
50

^z, C D C l₃) 1.35 (m, 4 H)、1.63 (s, 1 H)、1.78 (m, 3 H)、2.06 (d, J = 8.05 Hz, 2 H, 3.90 (m, 1 H)、7.08 (d, J = 1.83 Hz, 1 H)、7.62 (s, 1 H)、7.65 (s, 1 H)、7.74 (d, J = 1.46 Hz, 1 H)、7.77 (d, J = 1.46 Hz, 1 H)、8.08 (s, 1 H)。

【0103】

中間体 19

【化38】



10

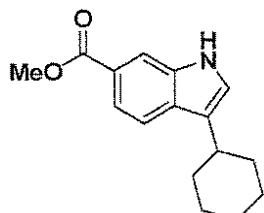
1H - インドール - 6 - カルボン酸メチル

ジアゾメタンのエーテル溶液 (620 mL) を、冷却下で (-15)、6 - インドールカルボン酸 (4.5 g, 0.27 mol) のジエチルエーテル攪拌懸濁液 (250 mL) にゆっくり加えた。加えた後、酢酸 (50 mL) をゆっくり加えることにより反応液をクエンチした後、反応混合物をさらに1時間 -15 で攪拌した。次いで、得られた混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、溶離液としてMDCを用いてシリカ上の (60~120) フラッシュ・クロマトグラフィーで精製した。

【0104】

中間体 20

【化39】



20

3 - シクロヘキシル - 1H - インドール - 6 - カルボン酸メチル

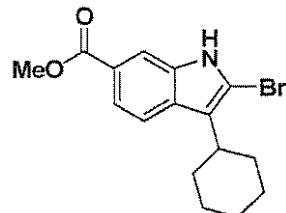
シクロヘキサン (42.46 mL, 0.40 mol) を一回で、インドール - 6 - カルボン酸メチル (47.8 g, 0.27 mol) の乾燥ジクロロメタン攪拌溶液 (500 mL) に加えた。次いで、反応混合物を 10 まで冷却し、トリフルオロ酢酸 (63.13 mL, 0.8 mol) を滴下して加え、続いてトリエチルシラン (174.5 mL, 1.09 mol) を加えた。加えた後、それをさらに 12 時間攪拌し、温度を室温に戻した。次いで、ジクロロメタン (200 mL) を加え、反応混合物を 10 % 炭酸水素ナトリウム溶液および食塩水で連続して洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、ヘキサン - 酢酸エチル (9.5 : 0.5) 混合物を溶離液として用いて、シリカ (60~120) 上のフラッシュ・クロマトグラフィーで精製した。均一なフラクションを合わせ、蒸発させ、目的生成物を得た (60 g, 85 %)。この物質の解析データは、上述した別のルートにより製造したサンプルで確認されたものと一致している。

30

【0105】

中間体 21

【化40】



40

2 - ブロモ - 3 - シクロヘキシル - 2 - 1H - インドール - 6 - カルボン酸メチル

乾燥ピリジニウムトリプロミド (12.0 g, 38 mmol) を、3 - シクロヘキシル

50

- 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチル (7.71 g、30 mmol) の、T H F (80 mL) およびクロロホルム (80 mL) の混合で、攪拌し、冷却した (氷 / 水浴) 溶液に一度に加えた。冷却浴からフラスコを除去し、攪拌を室温で 2 時間継続した。混合物を連続して、N a H S O ₃ (1 M、50 mL) で 2 回洗浄し、H C l (1 N、50 mL) で洗浄した。次いで、それを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。濃縮物をヘキサンで処理し、得られた沈殿物を濾過により回収し、目的生成物をオフ・ホワイトの固体物として得た (5.8 g、58%)。¹ H N M R (300 MHz, C D C l ₃) 1.38 (m, 3 H)、1.85 (m, 7 H)、2.81 (m, 1 H)、7.71 (m, 2 H)、8.03 (s, 1 H)、8.47 (s, 1 H)。

【 0106 】

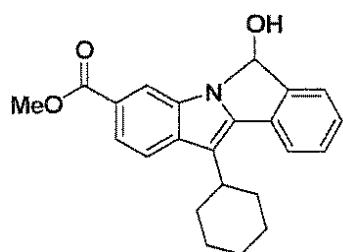
10

ヘキサン母液を濃縮し、残渣をヘキサン / �酢酸エチル (5 : 1) に溶解した。溶液を、同じ溶媒でシリカゲルのパッド (pad) に通過させた。溶離液を濃縮し、続いてヘキサン (10 mL) を加えて付加生成物を沈殿させ、それを濾過により回収して、目的生成物を得た (2.8 g、28%)。

【 0107 】

中間体 2 2

【 化 4 1 】



20

11 - シクロヘキシル - 6 - ヒドロキシ - 6 H - イソインドロ [2 , 1 - a] インドール
- 3 - カルボン酸メチル

2 - プロモ - 3 - シクロヘキシル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチル (10.1 g、30 mmol)、2 - ホルミルフェニルボロン酸 (5.4 g、36 mmol)、L i C l (3.8 g (90 mmol) および P d (P P h ₃) ₄ (1.6 g、1.38 mmol) の N a ₂ C O ₃ (1 M、40 mL) および E t O H - トルエン (1 : 1、180 mL) 攪拌混合液を、85°の窒素下で 3 時間加熱した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、E t O A c で 2 回抽出した (100 mL)。抽出物を水および食塩水で連続して洗浄し、次いで乾燥し (M g S O ₄)、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た (13.3 g)。この物質を D C M およびヘキサンでトリチュレートし、純粋な目的生成物を得た (7.52 g、70%)。L C - M S : m / e 360 (M - H) ; 344 (M - 17)⁺。¹ H N M R (400 MHz, クロロホルム - D) p p m 1.33 - 1.60 (m, 4 H) 1.77 - 2.01 (m, 6 H) 2.80 (d, J = 11.83 Hz, 1 H) 3.02 - 3.18 (m, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 6.49 (d, J = 11.33 Hz, 1 H) 7.34 (t, J = 7.55 Hz, 1 H) 7.46 (t, J = 7.55 Hz, 1 H) 7.62 (d, J = 7.30 Hz, 1 H) 7.66 - 7.74 (m, 2 H) 7.77 (d, J = 7.81 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H)。

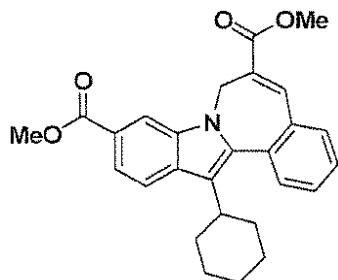
30

【 0108 】

40

中間体 2 3

【化42】



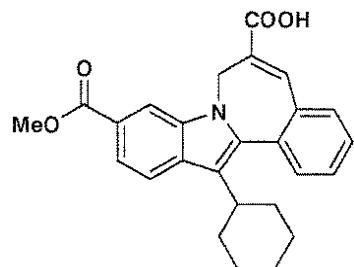
13 - シクロヘキシリル - 6 - (メトキシカルボニル) - 7H - インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸メチル

11 - シクロヘキシリル - 6 - ヒドロキシ - 6H - イソインドロ [2 , 1 - a] インドール - 3 - カルボン酸メチル (3.61 g, 10 mmol) 、 Cs_2CO_3 (3.91 g, 12 mmol) および 2 - ホスホノ酢酸トリメチル (2.86 g, 14 mmol) の DMF 搅拌懸濁液 (40 mL) を、 60 の窒素下で 3 時間加熱した。得られた黄色の懸濁液を室温まで冷却し、激しく搅拌しながら水を加えた。黄色の沈殿物を形成させ、それを濾過により回収した。固体物を水で洗浄し、次いで空気で終夜乾燥し、表題化合物を黄色の粉末として得た (4.124 g, 96 %) 。 LC / MS : m / e 430 ($\text{M} \text{H}^+$) ; ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - D) ppm 1.30 - 1.46 (m, $J = 14.8$ 6 Hz, 2 H) 1.55 (s, 2 H) 1.77 (s, 2 H) 1.85 - 2.18 (m, 4 H) 2.76 - 2.89 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 4.19 (s, 1 H) 5.68 (s, 1 H) 7.38 - 7.63 (m, 4 H) 7.74 (dd, $J = 8.44$, 1.39 Hz, 1 H) 7.81 - 7.98 (m, 2 H) 8.29 (d, $J = 1.01$ Hz, 1 H)。

【0109】

中間体 24

【化43】



13 - シクロヘキシリル - 6 - (カルボキシ) - 5H - インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸メチル

13 - シクロヘキシリル - 6 - (メトキシカルボニル) - 7H - インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 10 - カルボン酸メチル (308 mg, 0.72 mmol) を、 N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、 LiOH (173 mg, 7.2 mmol) で処理した。混合物を 50 で 4 時間加熱し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を H_2O (5 mL) に溶解し、得られた混合物に 10 % HCl 水溶液を加えて酸性化した。沈殿物が形成し、それを濾過により回収し、空気乾燥して、表題化合物を鮮黄色の固体物として得た (290 mg, 97 %) 。 ESI - MS m / z [M + 1] = 415 。

【0110】

特に断りがなければ、以下の一般的な方法を、以下の実験手順で用いた。LCMSデータ：

停止時間：グラジエント時間 + 1 分；

開始濃度：特に断りがなければ、0 % B；

溶離液 A : 5 % CH_3CN / 95 % H_2O 、10 mM の NH_4OAc (カラム A および

10

20

30

40

50

D) ; 10% MeOH / 90% H₂O、0.1% TFA (カラムBおよびC) ;
 溶離液B : 95% CH₃CN / 5% H₂O、10 mMのNH₄OAc (カラムAおよびD) ; 90% MeOH / 10% H₂O、0.1% TFA (カラムBおよびC) ;
 カラムA : Phenomenex 10 μ 4.6 × 50 mm C18 ;
 カラムB : Phenomenex C18 10 μ 3.0 × 50 mm ;
 カラムC : Phenomenex 4.6 × 50 mm C18 10 μ ;
 カラムD : Phenomenex Lina C18 5 μ 3.0 × 50 mm ;
 カラムE : Phenomenex 5 μ 4.6 × 5.0 mm C18。

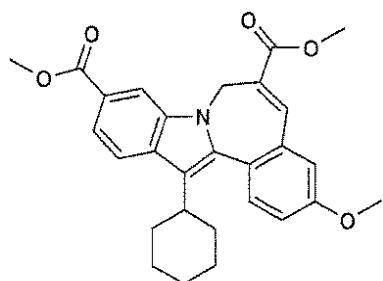
【0111】

2 - ブロモ - 3 - シクロヘキシル - 1H - インドール - 6 - カルボン酸メチル (4.3 g、13 mmol)、4 - メトキシ - 2 - ホルミルフェニルボロン酸 (3.0 g、17 mol) およびLiCl (2.2 g、51 mmol) のEtOH / トルエンスラリー溶液 (1:1、100 mL) に、Pd(PPh₃)₄ (1.4 g、1.3 mmol)、次いでNa₂CO₃水 (1M、32 mL、32 mmol) を加えた。反応溶液を窒素でフラッシュし、100 °C で3時間加熱し、室温まで冷却した。反応液を濃縮してEtOHを除去し、H₂O (200 mL) で希釈し、EtOAc (150 mL) で2回抽出した。有機物を合わせて、食塩水 (100 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、乾固するまで濃縮した。残渣をCH₂Cl₂でトリチュレートし、固体物を濾過により回収し、Et₂OおよびCH₂Cl₂で洗浄し、11 - シクロヘキシル - 6 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6H - イソインドロ [2,1-a] インドール - 3 - カルボン酸メチルを黄色の固体物として得て (3.0 g、8.0 mmol、63%)、それをさらなる精製をせずに用いた。
 LCMS : m/e 374 (M + H)⁺、保持時間3.09分、カラムB、3分間グラジエント。

【0112】

中間体25

【化44】



30

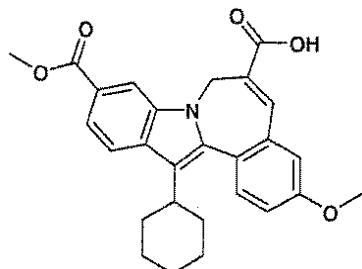
11 - シクロヘキシル - 6 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6H - イソインドロ [2,1-a] インドール - 3 - カルボン酸メチル (2.9 g、7.4 mmol)、2 - (ジメトキシホスホリル) アクリル酸メチル (2.6 g、11 mmol)、炭酸セシウム (3.6 g、11 mmol) のDMF溶液 (20 mL) を60 °C で2時間加熱し、室温まで冷却した。攪拌反応混合物をH₂O (50 mL) で希釈し、沈殿物を濾過により回収し、ジメチル 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 7H - インドロ [2,1-a] [2] ベンズアゼピン - 6,10 - ジカルボキシレートを黄色の固体物として得て (3.3 g、7.1 mmol、97%)、それをさらなる精製をせずに用いた。LCMS : m/e 460 (M + H)⁺、保持時間3.35分、カラムB、3分間グラジエント。

40

【0113】

中間体26

【化45】

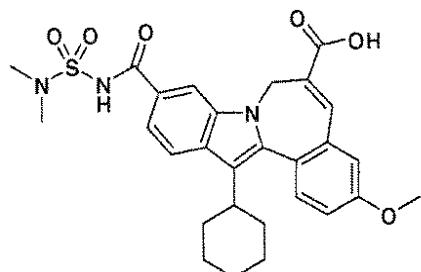


テトラブチル水酸化アンモニウム溶液（1MのMeOH溶液、2.2mL、2.2mmol）を、ジメチル13-シクロヘキシリ-3-メトキシ-7H-インドロ[2,1-a][2]ベンズアゼピン-6,10-ジカルボキシレート（1.0g、2.2mmol）のTHF攪拌溶液（75mL）に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を～30mLまで濃縮し、EtOAc（120mL）で希釈し、HCl水（0.5M、50mL）で2回洗浄し、食塩水（40mL）で洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、濾過し、乾固するまで濃縮し、メチル7H-インドロ[2,1-a][2]ベンズアゼピン-10-カルボキシレート，13-シクロヘキシリ-3-メトキシ，6-カルボン酸を黄色の固体として得て（1.0g、2.2mmol、定量）、それをさらなる精製をせずに用いた。LCMS: m/e 446 (M+H)⁺、保持時間1.54分、カラムA、2分間グラジエント。

【0114】

中間体27

【化46】



NaOH水（1M、5mL、5mmol）を、メチル13-シクロヘキシリ-N-[（ジメチルアミノ）スルホニル]-3-メトキシ-7H-インドロ[2,1-a][2]ベンズアゼピン-6-カルボキシレート-10-カルボキサミド（900mg、1.6mmol）のTHF/MeOH溶液（1:1、14mL）に加え、反応混合物をマイクロ波照射により85°のシールド管内で30分間加熱した。反応液を冷却し、HCl水（1M、5mL、5.0mmol）で中和し、濃縮して有機溶媒を除去した。残渣をH₂Oでスライリーし、固体を濾過により回収し、H₂Oでフラッシュし、乾燥し、13-シクロヘキシリ-N-[（ジメチルアミノ）スルホニル]-3-メトキシ-7H-インドロ[2,1-a][2]ベンズアゼピン-10-カルボキサミド-6-カルボン酸を黄色の固体として得た（807mg、1.5mmol、92%）。LCMS: m/e 536 (M-H)⁻、保持時間2.18分、カラムA、4分間グラジエント。

【0115】

下記の一般的な方法は、表3の化合物の実験データに関する。LCMSデータ：

グラジエント時間：2分；

流速：4mL/分；

停止時間：グラジエント時間+2分；

開始濃度：0% B；

溶離液A：10% MeOH / 90% H₂O、0.1% TFA；

溶離液B：90% MeOH / 10% H₂O、0.1% TFA；

カラム1：Phenomenex 10μ C18 4.6×50mm。

10

20

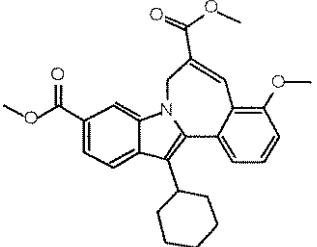
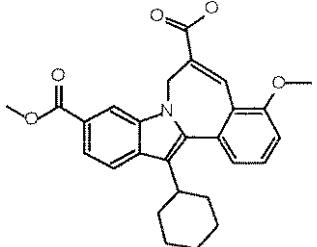
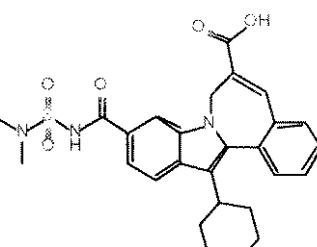
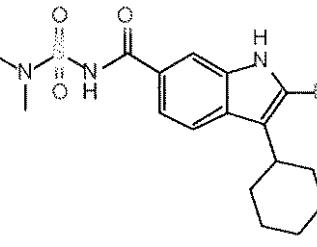
30

40

50

【表 3 - 1】

表 3

化合物	分析データ
	LCMS: m/z 460 (MH^+), 保持時間 3.05 分 10
	LCMS: m/z 446 (MH^+), 保持時間 2.89 分 20
	LCMS: m/z 508 (MH^+), 保持時間 2.08 分 30
	LCMS: m/z 429 (MH^+), 保持時間 2.34 分 40

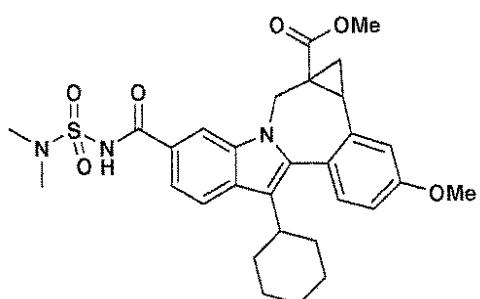
【表 3 - 2】

化合物	分析データ
	LCMS: m/z 522 (MH^+), 保持時間 2.49 分 10
	LCMS: m/z 538 (MH^+), 保持時間 2.13 分 20
	LCMS: m/z 540 (MH^+), 保持時間 2.12 分 30

【0116】

中間体 28

【化47】



(+/-) シクロプロパ [d] インドロ [2, 1-a] [2] ベンズアゼピン - 5 - カルボン酸, 8 - シクロヘキシリ - 1, 1a, 2, 12b - テトラヒドロ - 11 - メトキシ - 1a - [(4 - モルホリニルカルボニル) アミノ] - メチルエステル

DMSO (5 mL) を、トリメチルスルホキソニウムアイオダイド (199 mg, 0.906 mmol) および NaH (38 mg の 60 % 油分散液、0.953 mmol) の混

10

20

30

40

50

合物に、丸底フラスコ内で加えた。反応混合物を室温で0.5時間攪拌した。次いで、7H-インドロ[2,1-a][2]ベンズアゼピン-6-カルボン酸、13-シクロヘキシル-10-[[(ジメチルアミノ)スルホニル]アミノ]カルボニル]-3-(メトキシ)-, メチルエステル(125mg、0.227mmol)を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで50でさらに3時間攪拌した。次いで、反応液を水でクエンチし、HCl溶液(1N)で酸性化した。次いで、粗生成物を淡黄色の固体物として沈殿させ、それを濾過により回収し、空気乾燥した(106mg、収率83%)。次いで、この物質(6mg)をPrep. HPLCで精製し、表題化合物を淡黄色の固体物として得た(1.8mg)。MS m/z 566(MH⁺)、保持時間：3.850分、¹H NMR(500MHz, MeOD) ppm 0.28(m, 0.36H) 1.19-2.20(m, 11.64H) 2.70-3.02(m, 2H) 3.03(s, 2.16H) 3.05(s, 3.84H) 3.49(d, J = 15.26Hz, 0.64H) 3.54(s, 1.92H) 3.83(s, 1.08H) 3.91(s, 3H) 4.08(d, J = 15.26Hz, 0.36H) 5.29(d, J = 15.26Hz, 0.36H) 5.50(d, J = 14.95Hz, 0.64H) 6.98-7.06(m, 1H) 7.16(d, J = 2.44Hz, 0.36H) 7.23(d, J = 2.44Hz, 0.64H) 7.30(d, J = 8.55Hz, 0.64H) 7.34(d, J = 8.55Hz, 0.36H) 7.56(dd, J = 8.55, 1.53Hz, 0.36H) 7.88(d, J = 8.55Hz, 0.64H) 7.91(d, J = 8.55Hz, 0.36H) 8.12(s, 0.36H) 8.33(d, J = 1.53Hz, 0.64H)。

10

20

30

40

50

【0117】

別の手順

トリメチルスルホキソニウムアイオダイド(6.85g、31mmol)のDMSO混合液(35mL)に、N₂下の室温でNaH(1.37g、34mmol、60%油溶液(in oil))を3回に分けて加え、混合物を室温で40分間攪拌した。次いで、この混合物に、オレフィン(7.82g、14.2mmol)のDMSO溶液(35mL、次いで30mL、さらに35mL洗浄)を、N₂流の下で漏斗により加えた。次いで、褐色の混合物を55で2時間45分攪拌した。混合物を室温まで冷却し、次いで氷-水浴で冷却し、ゆっくり塩酸(150mL、1N)を加え、さらに水(100mL)で希釈した。黄色の沈殿物を濾過し、塩酸(50mL、1N)で洗浄し、水(50mL)で2回洗浄し、次いで乾燥した。粗物質をBiotope Horizonクロマトグラフィー(0~70%EtOAc/ヘキサン)で精製し、シクロプロパン化生成物をオフ・ホワイトの固体物として得た(4.25g、53%)。LC/MSは、220nmでのUV検出による Shimadzu-VP instrument、およびWaters Micromassを用いて行った。HPLC方法：

溶媒A = 10%MeOH / 90%H₂O / 0.1%TFA、

溶媒B = 90%MeOH / 10%H₂O / 0.1%TFA、

開始% B = 0、

最終% B = 100、

グラジエント時間 = 2分、

停止時間 = 3分、

流速 = 5 mL / 分、

カラム: Xterra MS C18 S7 3.0 × 50 mm;

(ES+) m/z (M+H)⁺ = 566.41、

HPLC保持時間 = 1.985分。

HPLC方法：

溶媒A = 5%MeCN / 95%H₂O / 10 mM NH₄OAc、

溶媒B = 95%MeCN / 5%H₂O / 10 mM NH₄OAc、

開始% B = 0、

最終% B = 100、

グラジエント時間 = 2 分、

停止時間 = 3 分、

流速 = 5 ml / 分、

カラム : Phenomenex Linda C18、5 μm、3.0 × 50 mm;

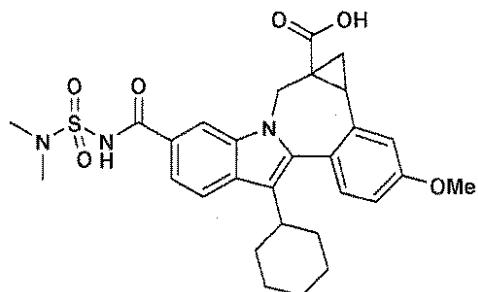
(ES+) m/z (M+H)⁺ = 566.21、

HPLC 保持時間 = 1.568 分。

【0118】

中間体 29

【化48】



10

(+/-)シクロプロパ[d]インドロ[2,1-a][2]ベンズアゼピン-1a(2H)-カルボン酸, 8-シクロヘキシリ-5-[[(ジメチルアミノ)スルホニル]アミノ]カルボニル]-1,12b-ジヒドロ-11-メトキシ-

20

(+/-)シクロプロパ[d]インドロ[2,1-a][2]ベンズアゼピン-5-カルボン酸, 8-シクロヘキシリ-1,1a,2,12b-テトラヒドロ-11-メトキシ-1a-[(4-モルホリニルカルボニル)アミノ]-メチルエステル (100 mg、0.177 mmol) の THF / メタノール混合溶液 (2.0 mL / 2.0 mL) に、NaOH 溶液 (2 N、1.0 mL) を加えた。反応混合物を 90 のマイクロ波条件下で 5 分間加熱した。次いで、それを濃縮し、HCl 溶液 (1 N) で酸性化し、酢酸エチル (20 mL) で 2 回抽出した。有機層を合わせて、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣を Prep. HPLC で精製し、目的生成物を淡黄色の固体として得た (59 mg、収率 60%)。MS m/z 552 (MH⁺)、保持時間 : 3.850 分。¹H NMR (300 MHz, MeOD) ppm 0.25 (m, 0.38 H) 1.14 - 2.22 (m, 1.62 H) 2.69 - 2.98 (m, 2 H) 3.02 (s, 2.28 H) 3.02 (s, 3.72 H) 3.41 (d, J = 15.00 Hz, 0.62 H) 3.88 (s, 3 H) 4.01 (d, J = 15.00 Hz, 0.38 H) 5.26 (d, J = 15.00 Hz, 0.38 H) 5.45 (d, J = 14.64 Hz, 0.62 H) 6.94 - 7.02 (m, 1 H) 7.13 (d, J = 2.56 Hz, 0.38 H) 7.21 (d, J = 2.20 Hz, 0.62 H) 7.26 (d, J = 8.42 Hz, 0.62 H) 7.30 (d, J = 8.78 Hz, 0.38 H) 7.53 (dd, J = 8.42, 1.46 Hz, 0.62 H) 7.61 (dd, J = 8.60, 1.65 Hz, 0.38 H) 7.85 (d, J = 8.42 Hz, 0.62 H) 7.89 (d, J = 8.42 Hz, 0.38 H) 8.10 (s, 0.38 H) 8.28 (d, J = 1.46 Hz, 0.62 H)。

30

【0119】

別の手順

8-シクロヘキシリ-5-((ジメチルスルファモイル)カルバモイル)-11-メトキシ-1,12b-ジヒドロシクロプロパ[d]インドロ[2,1-a][2]ベンズアゼピン-1a (2H)-カルボン酸メチル (0.61 g、1.08 mmol) の THF / MeOH 混合液 (1:1、4.5 mL / 4.5 mL) に、N₂ 下の室温で水酸化ナトリウム水 (3.4 mL、3.4 mmol、1 N) を加え、混合物を室温で 6 時間 15 分攪拌した。混合物を塩酸 (4 mL、4 mmol、1 N) でクエンチし、乾固するまで蒸発させた。残渣に水 (10 mL) を加え、回した。半固体を濾過し、水で 2 回洗浄し (10 mL)、固体を得て、次いでそれを乾燥させた。酸生成物を、さらなる精製をせずに用いた。LC

40

50

/ M S は、220 nmでのUV検出によるShimadzu-V P i n s t r u m e n t、およびW a t e r s M i c r o m a s s を用いて行った。H P L C方法：

溶媒A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始% B = 0、

最終% B = 100、

グラジエント時間 = 2分、

停止時間 = 3分、

流速 = 5 ml / 分、

カラム：X t e r r a M S C 1 8 S 7 3.0 × 50 mm；

(E S +) m / z (M + H)⁺ = 552.07、

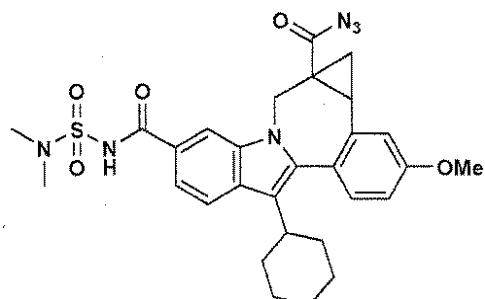
H P L C 保持時間 = 1.922分。

10

【0120】

中間体30

【化49】



20

8 - シクロヘキシリ - 5 - (((ジメチルアミノ)スルホニル)カルバモイル) - 11 - メトキシ - 1 , 12 b - ジヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 1 a (2 H) - カルボニルアジド

酸化合物、8 - シクロヘキシリ - 5 - (((ジメチルアミノ)スルホニル)カルバモイル) - 11 - メトキシ - 1 , 12 b - ジヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 1 a (2 H) - カルボン酸 (1 g、1.81 mmol) の Ph Me 混合液 (18 mL) に、N₂ 下の室温で、トリエチルアミン (0.38 mL、2.73 mmol)、続いてジフェニルリン酸アジド (D P P A) (0.59 mL、2.73 mmol) を加えた。混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。次いで、揮発物を蒸発させ、残渣を Bi o t a g e フラッシュ・クロマトグラフィー (グラジエント溶離、0 ~ 60% E t O Ac / ヘキサン) で精製し、アシリルアジド化合物、8 - シクロヘキシリ - 5 - (((ジメチルアミノ)スルホニル)カルバモイル) - 11 - メトキシ - 1 , 12 b - ジヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 1 a (2 H) - カルボニルアジド (725.4 mg) を得た。H P L C 分析方法：

30

溶媒A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始% B = 0、

最終% B = 100、

グラジエント時間 = 2分、

流速 = 5 ml / 分、

カラム：X t e r r a M S C 1 8 S 7 3.0 × 50 mm；

L C / M S : (E S +) m / z (M + H)⁺ = 577.29、

H P L C 保持時間 = 2.015分。

40

H P L C 分析方法：

溶媒A = 5% MeCN / 95% H₂O / 10 mM NH₄OAc、

溶媒B = 95% MeCN / 5% H₂O / 10 mM NH₄OAc、

開始% B = 0、

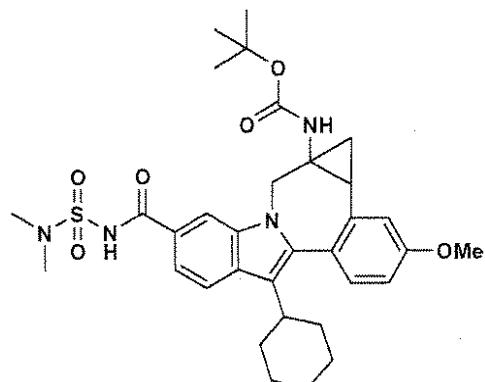
50

最終 % B = 100、
 グラジエント時間 = 2 分、
 流速 = 5 ml / 分、
 カラム : Phenomenex Linda C 18 5 μm 3.0 × 50 mm;
 LC/MS : (ES+) m/z (M+H)⁺ = 577.18、
 HPLC 保持時間 = 1.633 分。

【0121】

中間体 31

【化 50】



10

20

1,1-ジメチルエチル(8-シクロヘキシリ-5-(((ジメチルアミノ)スルホニル)アミノ)カルボニル)-11-(メチルオキシ)-1,12b-ジヒドロシクロプロパ[d]インドロ[2,1-a][2]ベンズアゼピン-1a(2H)-イル)カルバメート

アジド化合物、8-シクロヘキシリ-5-(((ジメチルアミノ)スルホニル)カルバモイル)-11-メトキシ-1,12b-ジヒドロシクロプロパ[d]インドロ[2,1-a][2]ベンズアゼピン-1a(2H)-カルボニルアジド(102mg)のPhMe混合液(2mL)を、N₂下の120で1時間35分攪拌し、室温まで冷却し、次いで濃縮した。残渣にtert-ブタノール(2mL)を加え、120で1時間45分攪拌し、次いで蒸発させた。粗生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し(グラジエント溶離0~60% EtOAc/ヘキサン)、1,1-ジメチルエチル(8-シクロヘキシリ-5-(((ジメチルアミノ)スルホニル)アミノ)カルボニル)-11-(メチルオキシ)-1,12b-ジヒドロシクロプロパ[d]インドロ[2,1-a][2]ベンズアゼピン-1a(2H)-イル)カルバメートを淡黄色の固体として得た。HPLC分析方法：

溶媒A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始 % B = 0、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 2 分、

30

流速 = 5 ml / 分、

カラム : Xterra MS C 18 S7 3.0 × 50 mm;

LC/MS : (ES+) m/z (M+H)⁺ = 623.45、

HPLC 保持時間 = 1.957 分。

HPLC分析方法：

溶媒A = 5% MeCN / 95% H₂O / 10 mM NH₄OAc、

溶媒B = 95% MeCN / 5% H₂O / 10 mM NH₄OAc、

開始 % B = 0、

最終 % B = 100、

40

グラジエント時間 = 2 分、

50

流速 = 5 ml / 分、

カラム : Phenomenex Linda C 18 5 μm 3.0 × 50 mm ;

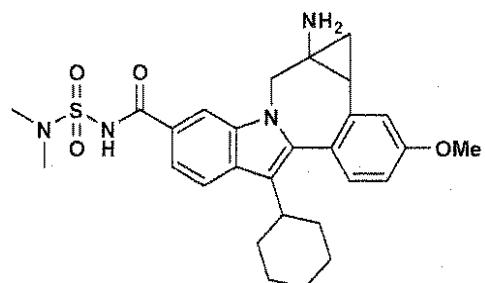
L C / M S : (E S +) m / z (M + H) + = 623.37、

H P L C 保持時間 = 1.628 分。

【0122】

中間体 32

【化 51】



10

1a - アミノ - 8 - シクロヘキシリ - N - ((ジメチルアミノ)スルホニル) - 11 - (メチルオキシ) - 1 , 1a , 2 , 12b - テトラヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 5 - カルボキサミド

1 , 1 - デミチルエチル (8 - シクロヘキシリ - 5 - ((((デミチルアミノ) スルホニル) アミノ) カルボニル) - 11 - (メチルオキシ) - 1 , 1a , 2 , 12b - デヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 1a (2H) - イル) カルバメート (75.3 mg) に、 N₂ 下の室温で HCl の 1 , 4 - デオキサン溶液 (0.5 mL 、 4 M) を加えた。混合物を 3 時間 35 分間攪拌し、蒸発させて、アミン化合物、 1a - アミノ - 8 - シクロヘキシリ - N - ((デミチルアミノ) スルホニル) - 11 - (メチルオキシ) - 1 , 1a , 2 , 12b - テトラヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 5 - カルボキサミドの塩酸塩を得て、それをさらなる精製をせずに用いた。 HPLC 分析方法 :

溶媒 A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒 B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始 % B = 0 、

20

最終 % B = 100 、

グラジエント時間 = 2 分、

流速 = 5 ml / 分、

カラム : Terra MS C 18 S7 3.0 × 50 mm ;

L C / M S : (E S +) m / z (M + H) + = 523.39、

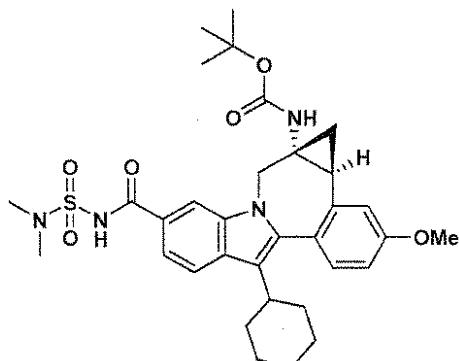
HPLC 保持時間 = 1.632 分。

30

【0123】

中間体 33

【化 52】



40

tert - ブチル ((1aR , 12bS) - 8 - シクロヘキシリ - 5 - ((デミチルスル

50

ファモイル)カルバモイル) - 11 - メトキシ - 1 , 12b - ジヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 1 a (2 H) - イル)カルバメート

tert - ブチル ((1 a R , 12 b S) - 8 - シクロヘキシリ - 5 - ((ジメチルスルファモイル)カルバモイル) - 11 - メトキシ - 1 , 12b - ジヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 1 a (2 H) - イル)カルバメートを、対応するキラル酸化合物、(1 a R , 12 b S) - 8 - シクロヘキシリ - 5 - ((ジメチルスルファモイル)カルバモイル) - 11 - メトキシ - 1 , 12b - ジヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 1 a (2 H) - カルボン酸から、上述したのと同じような方法で製造した。HPLC分析方法：

溶媒 A = 10 % MeOH / 90 % H₂O / 0.1 % TFA、

10

溶媒 B = 90 % MeOH / 10 % H₂O / 0.1 % TFA、

開始 % B = 0 、

最終 % B = 100 、

グラジエント時間 = 2 分、

流速 = 5 ml / 分、

カラム : X terra MS C 18 S 7 3.0 × 50 mm ;

L C / M S : (E S +) m / z (M + H)⁺ = 623.16 、

HPLC保持時間 = 1.980 分。

HPLC分析方法 :

20

溶媒 A = 5 % MeCN / 95 % H₂O / 10 mM NH₄OAc、

溶媒 B = 95 % MeCN / 5 % H₂O / 10 mM NH₄OAc、

開始 % B = 0 、

最終 % B = 100 、

グラジエント時間 = 2 分、

流速 = 5 ml / 分、

カラム : Phenomenex Linda C 18 5 μm 3.0 × 50 mm ;

L C / M S : (E S +) m / z (M + H)⁺ = 623.48 、

HPLC保持時間 = 1.600 分。

平均比旋光度 = -56.55° (1.29 mg / ml の MeOH 溶液 ; 波長 589 nm ;

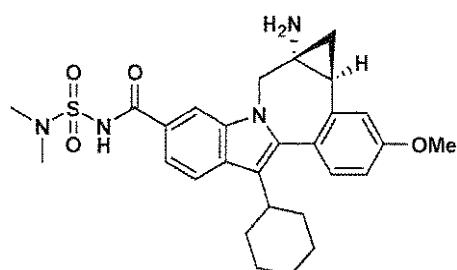
30

100 mm / セル) 。

【 0124 】

中間体 34

【 化 53 】



40

(1 a R , 12 b S) - 1 a - アミノ - 8 - シクロヘキシリ - N - (ジメチルスルファモイル) - 11 - メトキシ - 1 , 1 a , 2 , 12 b - テトラヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 5 - カルボキサミド

(1 a R , 12 b S) - 1 a - アミノ - 8 - シクロヘキシリ - N - (ジメチルスルファモイル) - 11 - メトキシ - 1 , 1 a , 2 , 12 b - テトラヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 5 - カルボキサミドの塩酸塩を、tert - ブチル ((1 a R , 12 b S) - 8 - シクロヘキシリ - 5 - ((ジメチルスルファモイル)カルバモイル) - 11 - メトキシ - 1 , 12b - ジヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 1 a (2 H) - イル)カルバメートから、上述

50

したのと同じような方法で製造した。HPLC分析方法：

溶媒A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始% B = 0、

最終% B = 100、

グラジエント時間 = 2分、

流速 = 5 ml / 分、

カラム：Xterra MS C18 S7 3.0 × 50 mm；

LC/MS：(ES+) m/z (M + H)⁺ = 523.26、

HPLC保持時間 = 1.640分。

10

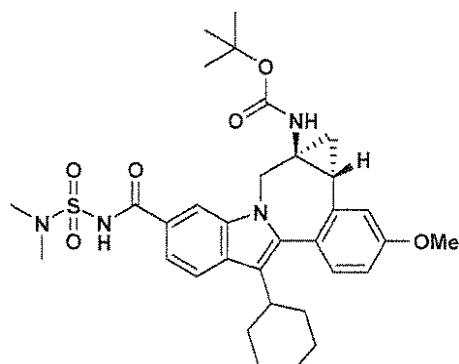
平均比旋光度 = -36.95° (1.19 mg / ml のMeOH溶液；波長 589 nm；

50 mm / セル)。

【0125】

中間体35

【化54】



20

tert-ブチル((1aS,12bR)-8-シクロヘキシリ-5-((ジメチルスルファモイル)カルバモイル)-11-メトキシ-1,12b-ジヒドロシクロプロパ[d]インドロ[2,1-a][2]ベンズアゼピン-1a(2H)-イル)カルバメート

tert-ブチル((1aS,12bR)-8-シクロヘキシリ-5-((ジメチルスルファモイル)カルバモイル)-11-メトキシ-1,12b-ジヒドロシクロプロパ[d]インドロ[2,1-a][2]ベンズアゼピン-1a(2H)-イル)カルバメートを、対応するキラル酸化合物、(1aS,12bR)-8-シクロヘキシリ-5-((ジメチルスルファモイル)カルバモイル)-11-メトキシ-1,12b-ジヒドロシクロプロパ[d]インドロ[2,1-a][2]ベンズアゼピン-1a(2H)-カルボン酸から、上述したのと同じような方法で製造した。HPLC分析方法：

30

溶媒A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始% B = 0、

最終% B = 100、

グラジエント時間 = 2分、

40

流速 = 5 ml / 分、

カラム：Xterra MS C18 S7 3.0 × 50 mm；

LC/MS：(ES+) m/z (M + H)⁺ = 623.10、

HPLC保持時間 = 1.935分。

HPLC分析方法：

溶媒A = 5% MeCN / 95% H₂O / 10 mM NH₄OAc、

溶媒B = 95% MeCN / 5% H₂O / 10 mM NH₄OAc、

開始% B = 0、

最終% B = 100、

グラジエント時間 = 2分、

50

流速 = 5 ml / 分、

カラム : Phenomenex Linda C 18 5 μm 3.0 × 50 mm;

LC/MS : (ES-) m/z (M-H)⁺ = 621.26、

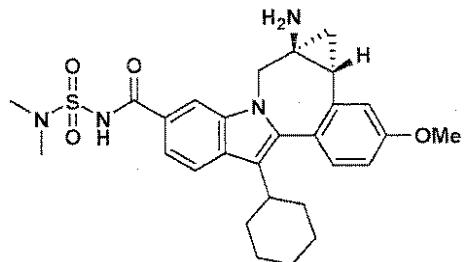
HPLC 保持時間 = 1.653 分。

平均比旋光度 = 56.07° (2.57 mg/ml の MeOH 溶液; 波長 589 nm; 50 mm / セル)。

【0126】

中間体 36

【化55】



(1aS,12bR)-1a-amino-8-sikroheksil-N-(ジメチルスルファモイル)-11-metoksi-1,1a,2,12b-tetrahydroxikropropan[d]indol-2,1-a][2]benzazepin-5-kalbukisamido

(1aS,12bR)-1a-amino-8-sikroheksil-N-(ジメチルスルファモイル)-11-metoksi-1,1a,2,12b-tetrahydroxikropropan[d]indol-2,1-a][2]benzazepin-5-kalbukisamidoの塩酸塩を、tert-ブチル((1aS,12bR)-8-sikroheksil-5-(ジメチルスルファモイル)カルバモイル)-11-metoksi-1,12b-ジヒドロxikropropan[d]indol-2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-イルカルバメートから、上述したのと同じような方法で製造した。HPLC 分析方法 :

溶媒 A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒 B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始 % B = 0、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 2 分、

流速 = 5 ml / 分、

カラム : Xterra MS C 18 S7 3.0 × 50 mm;

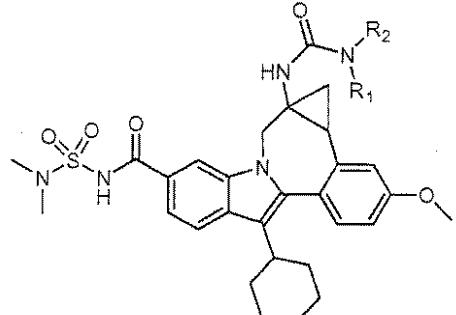
LC/MS : (ES+) m/z (M+H)⁺ = 523.32、

HPLC 保持時間 = 1.603 分。

【0127】

中間体 37

【化56】



一般的な手順

セプタムを備えた、100 mL の丸底フラスコ (RBF) 内のカルボン酸 (1.0 g)

10

20

30

40

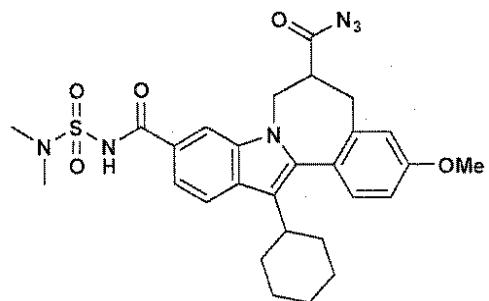
50

に窒素下で、乾燥ジクロロエタン（DCE）（20 mL）を加えた。次いでこの溶液に、ジフェニルリン酸アジド（DPPA）（1.2当量）を一度に加え、続いてトリエチルアミン（3当量）を加えた。溶液を室温で終夜攪拌した。反応の進行を、分析的 Shimadzu LC/MSにより行った。粗混合物をDCEで、24 gのSilicycle-Isco（登録商標）シリカゲル・カートリッジに通過させて、溶媒除去後に、アシルアジドを橙色の発泡体として得た（収率50～65%）。アシルアジドは3ヶ月間までは、減圧デシケーター内の室温で、安定であることが分かった。RBF（50 mL）に、アシルアジド（0.2 mmol）の乾燥トルエン溶液（5.0 mL）を加えた。混合物を120 °Cの油浴で15分間加熱し、次いで急速に室温まで冷却した。次いで、この混合物にアミン（3.0当量）を加え、フラスコを油浴に戻し、120 °Cで60分間加熱した。次いで、粗反応混合物をほとんど乾固するまで排除し、メタノール（1.2 mL）に取り、ShimadzuプレパラティブHPLCを用いて精製し、メタノール／水および0.1%トリフルオロ酢酸緩衝液を用い、Phenomenex Luna C18 21 mm × 100 mm 10 μmカラムで、40～100% B（ここで、A = 10% HPLCグレードメタノール／0.1%トリフルオロ酢酸／90% HPLCグレード水およびB = 90% HPLCグレードメタノール／0.1%トリフルオロ酢酸／10% HPLCグレード水）のグラジェント、25 mL／分の流速で、5～10分ホールド（hold）を伴い10分かけて行い、ジメチルアミノスルファミド尿素を黄色のアモルファス固体物として得た（収率35～50%）。後精製LC/MSデータを、220 nmで、Shimadzu分析的LC/Micromass Platform LC（ESI+）により得て、それには以下の一連の条件を用いた：カラムI（Phenomenex 10 μm C18、4.6 × 30 mm）、溶媒系I（0～100% Bのグラジェント、ここでA = 10% HPLCグレードメタノール／0.1%トリフルオロ酢酸／90% HPLCグレード水、およびB = 90% HPLCグレードメタノール／0.1%トリフルオロ酢酸／10% HPLCグレード水）、5 mL／分の流速で、1分ホールド（hold）を伴い2分間行った。

【 0 1 2 8 】

中間体 3 8

【化 5 7】



13 - シクロヘキシル - 10 - (((ジメチルアミノ)スルホニル)アミノ)カルボニル - 3 - (メチルオキシ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - インドロ [2, 1-a] [2]ベンズアゼピン - 6 - カルボニルアジド

酸化合物、13-シクロヘキシリ-10-(((ジメチルアミノ)スルホニル)アミノ)カルボニル)-3-(メチルオキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-インドロ[2,1-a][2]ベンズアゼピン-6-カルボン酸(427.2mg、0.79mmol)の、PhMe/CH₂Cl₂混合液(6mL/2mL)に、N₂下の室温で、トリエチルアミン(117mg、1.16mmol)、続いてジフェニルリン酸アジド(DPPA)(320mg、1.16mmol)を加えた。混合物を室温で4時間攪拌した。次いで揮発物を蒸発させた。残渣を塩酸(10mL、1N)で3回トリチュレートし、乾燥し、粗アジド化合物、13-シクロヘキシリ-10-(((ジメチルアミノ)スルホニル)アミノ)カルボニル)-3-(メチルオキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-インドロ[2,1-a][2]ベンズアゼピン-6-カルボニルアジドを、さらなる精製をせずに用

いた。HPLC 分析方法：

溶媒 A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、
 溶媒 B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、
 開始 % B = 0、
 最終 % B = 100、
 グラジエント時間 = 2 分、
 流速 = 5 ml / 分、
 カラム：X terra MS C18 S7 3.0 × 50 mm；
 LC/MS：(ES+) m/z (M + H)⁺ = 565.21、
 HPLC 保持時間 = 1.988 分。

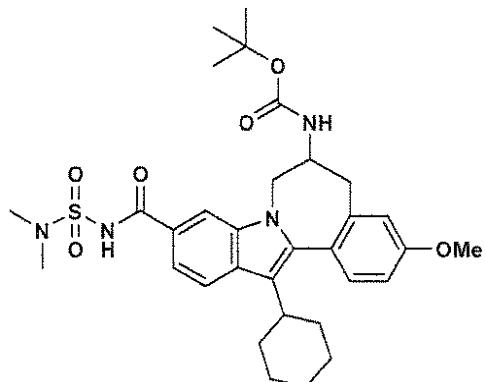
10

20

【0129】

中間体 39

【化 58】



30

1,1-ジメチルエチル (13-シクロヘキシリ-10-(((ジメチルアミノ)スルホニル)アミノ)カルボニル) - 3 - (メチルオキシ) - 6,7 - デヒドロ - 5H - インドロ [2,1-a] [2] ベンズアゼピン - 6 - イル)カルバメート

粗アジド化合物、13-シクロヘキシリ-10-(((ジメチルアミノ)スルホニル)アミノ)カルボニル) - 3 - (メチルオキシ) - 6,7 - デヒドロ - 5H - インドロ [2,1-a] [2] ベンズアゼピン - 6 - カルボニルアジド (約 0.79 mmol) の、tert-ブタノール混合液 (10 mL) を、N₂ 下でマイクロ波反応管内に入れ、100 の Emrys Optimizer (Personal Chemistry) 内でマイクロ波照射下に置き、吸収レベルを通常の 20 分間に設定した。次いで混合物を蒸発させ、水でトリチュレートし、残渣を乾燥させた。次いで、残渣を Biotage フラッシュ・クロマトグラフィー (グラジエント溶離、0 ~ 50% EtOAc / ヘキサン) で精製して、1,1-ジメチルエチル (13-シクロヘキシリ-10-(((ジメチルアミノ)スルホニル)アミノ)カルボニル) - 3 - (メチルオキシ) - 6,7 - デヒドロ - 5H - インドロ [2,1-a] [2] ベンズアゼピン - 6 - イル)カルバメートを得た。

HPLC 分析方法：

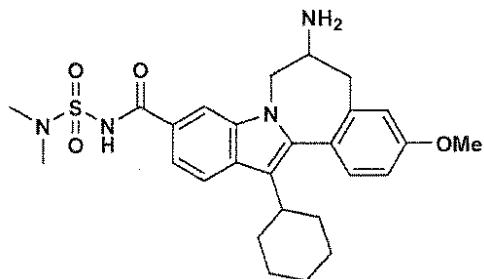
溶媒 A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、
 溶媒 B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、
 開始 % B = 0、
 最終 % B = 100、
 グラジエント時間 = 2 分、
 流速 = 5 ml / 分、
 カラム：X terra MS C18 S7 3.0 × 50 mm；
 LC/MS：(ES+) m/z (M + Na)⁺ = 633.23、
 HPLC 保持時間 = 2.018 分。

40

【0130】

中間体 40

【化59】



6 - アミノ - 13 - シクロヘキシリル - N - ((ジメチルアミノ) スルホニル) - 3 - (メチルオキシ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 10 - カルボキサミド

6 - アミノ - 13 - シクロヘキシリル - N - ((ジメチルアミノ) スルホニル) - 3 - (メチルオキシ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 10 - カルボキサミドの塩酸塩を、HCl (4 N) の 1 , 4 - ジオキサン溶液を用いて、1 , 1 - ジメチルエチル (13 - シクロヘキシリル - 10 - (((ジメチルアミノ) スルホニル) アミノ) カルボニル) - 3 - (メチルオキシ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 6 - イル) カルバメートの脱保護から製造した。

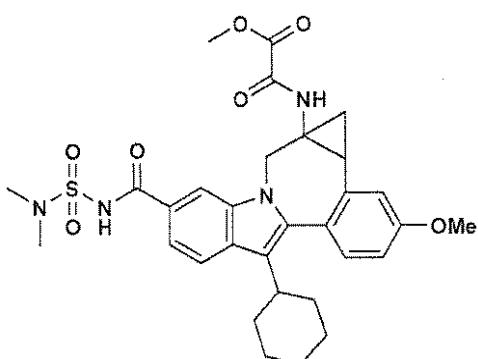
HPLC 分析方法 :

溶媒 A = 10 % MeOH / 90 % H₂O / 0.1 % TFA、
溶媒 B = 90 % MeOH / 10 % H₂O / 0.1 % TFA、
開始 % B = 0 、
最終 % B = 100 、
グラジエント時間 = 2 分、
流速 = 5 ml / 分、
カラム : Xterra MS C18 S7 3.0 × 50 mm ;
LC / MS : (ES+) m/z (M + H)⁺ = 511.22 、
HPLC 保持時間 = 1.658 分。

【0131】

実施例 1

【化60】



((8 - シクロヘキシリル - 5 - (((ジメチルアミノ) スルホニル) アミノ) カルボニル) - 11 - (メチルオキシ) - 1 , 12 b - ジヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 1 a (2 H) - イル) アミノ) (オキソ) 酢酸メチル ((8 - シクロヘキシリル - 5 - (((ジメチルアミノ) スルホニル) アミノ) カルボニル) - 11 - (メチルオキシ) - 1 , 12 b - ジヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 1 a (2 H) - イル) アミノ) (オキソ) 酢酸メチルを記述したのと同じような方法で、但し 2 - メトキシ - 2 - オキソ酢酸を用いて製造し、以下の分離方法を用いてプレパラティブ逆相 HPLC で精製した：

10

20

30

40

50

溶媒 A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、
 溶媒 B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、
 開始 % B = 50、
 最終 % B = 100、
 グラジエント時間 = 6 分、
 流速 = 3.0 mL / 分、
 カラム : Phenomenex - Luna S 10 30 × 50 mm、
 フラクション・コレクション : 6.14 ~ 6.81 分 (220 nm で UV 検出) ;
 HPLC 分析方法 :

溶媒 A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、
 溶媒 B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、
 開始 % B = 0、
 最終 % B = 100、
 グラジエント時間 = 2 分、
 流速 = 5 mL / 分、
 カラム : Xterra MS C 18 S 7 3.0 × 50 mm ;
 LC/MS : (ES+) m/z (M + H)⁺ = 609.12、
 HPLC 保持時間 = 1.845 分。

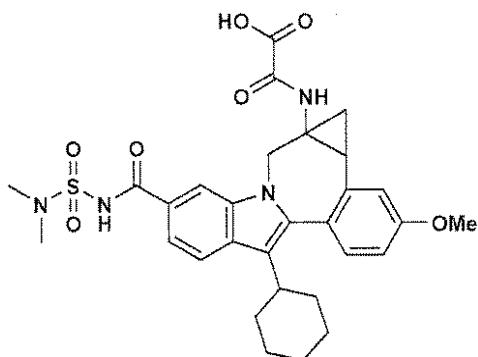
HPLC 分析方法 :

溶媒 A = 5% MeCN / 95% H₂O / 10 mM NH₄OAc、
 溶媒 B = 95% MeCN / 5% H₂O / 10 mM NH₄OAc、
 開始 % B = 0、
 最終 % B = 100、
 グラジエント時間 = 2 分、
 流速 = 5 mL / 分、
 カラム : Phenomenex Lina C 18 5 μm 3.0 × 50 mm ;
 LC/MS : (ES+) m/z (M + H)⁺ = 609.39、
 HPLC 保持時間 = 1.103 分。

【0132】

実施例 2

【化61】



((8-シクロヘキシリ-5-(((ジメチルアミノ)スルホニル)アミノ)カルボニル)-11-(メチルオキシ)-1,12b-ジヒドロシクロプロパ[d]インドロ[2,1-a][2]ベンズアゼピン-1a(2H)-イル)アミノ)(オキソ)酢酸

酸化合物、((8-シクロヘキシリ-5-(((ジメチルアミノ)スルホニル)アミノ)カルボニル)-11-(メチルオキシ)-1,12b-ジヒドロシクロプロパ[d]インドロ[2,1-a][2]ベンズアゼピン-1a(2H)-イル)アミノ)(オキソ)酢酸について、((8-シクロヘキシリ-5-(((ジメチルアミノ)スルホニル)アミノ)カルボニル)-11-(メチルオキシ)-1,12b-ジヒドロシクロプロパ[d]インドロ[2,1-a][2]ベンズアゼピン-1a(2H)-イル)アミノ)(オキ

10

20

30

40

50

ソ) 酢酸メチルの MeOH / THF (1 : 1) 混合液を、NaOH (1N) で加水分解することにより得た。

HPLC 分析方法 :

溶媒 A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒 B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始 % B = 0、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 2 分、

流速 = 5 mL / 分、

カラム : Xterra MS C18 S7 3.0 × 50 mm;

10

LC / MS : (ES+) m/z (M + H)⁺ = 595.06、

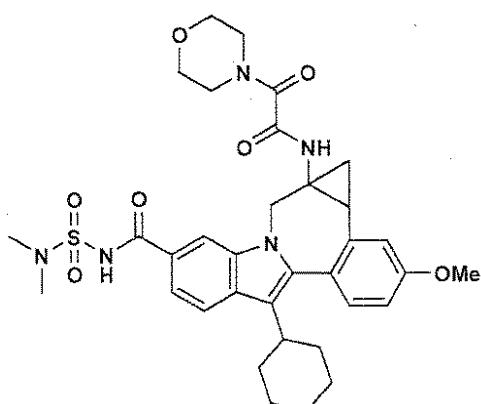
HPLC 保持時間 = 1.832 分。

11

【0133】

実施例 3

【化62】



20

8 - シクロヘキシル - N - ((ジメチルアミノ)スルホニル) - 11 - (メチルオキシ) - 1 a - ((4 - モルホリニル(オキソ)アセチル)アミノ) - 1 , 1 a , 2 , 1 2 b - テトラヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 5 - カルボキサミド

30

アミンの塩酸塩である、1a - アミノ - 8 - シクロヘキシル - N - ((ジメチルアミノ)スルホニル) - 11 - (メチルオキシ) - 1 , 1 a , 2 , 1 2 b - テトラヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 5 - カルボキサミド (40 mg、71.5 μmol) に、N₂下の室温で、O - ベンゾトリアゾ - 1 - イル - N , N , N' , N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸 (TBTU、105.5 mg、0.333 mmol) および 2 - モルホリノ - 2 - オキソ酢酸 (17.1 mg、0.11 mmol) の DMF 溶液 (1 mL) を加え、次いで N , N - デイソプロピルエチルアミン (75 μL、0.43 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間 15 分間攪拌し、次いで濃縮した。残渣を MeOH (6 mL) で希釈し、以下の分離方法を用いて、Shimadzu - VP プレパラティブ逆相 HPLC で精製し：

40

溶媒 A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒 B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始 % B = 50、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 6 分、

流速 = 30 mL / 分、

カラム : Phenomenex - Luna S10 30 × 50 mm、

フラクション・コレクション : 6.10 ~ 6.77 分 (220 nm で UV 検出)、

8 - シクロヘキシル - N - ((ジメチルアミノ)スルホニル) - 11 - (メチルオキシ) - 1 a - ((4 - モルホリニル(オキソ)アセチル)アミノ) - 1 , 1 a , 2 , 1 2 b -

50

テトラヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 5 - カルボキサミドを得た。

H P L C 分析方法 :

溶媒 A = 10 % Me OH / 90 % H₂O / 0.1 % TFA、

溶媒 B = 90 % Me OH / 10 % H₂O / 0.1 % TFA、

開始 % B = 0 、

最終 % B = 100 、

グラジエント時間 = 2 分、

流速 = 5 mL / 分、

カラム : X terra MS C 18 S 7 3.0 × 50 mm ;

10

L C / M S : (E S +) m / z (M + H)⁺ = 664.54 、

H P L C 保持時間 = 1.837 分。

H P L C 分析方法 :

溶媒 A = 5 % Me CN / 95 % H₂O / 10 mM NH₄OAc、

溶媒 B = 95 % Me CN / 5 % H₂O / 10 mM NH₄OAc、

開始 % B = 0 、

最終 % B = 100 、

グラジエント時間 = 2 分、

流速 = 5 mL / 分、

カラム : Phenomenex Linda C 18 5 μm 3.0 × 50 mm ;

20

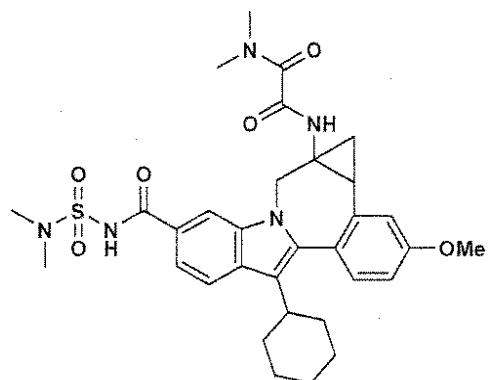
L C / M S : (E S +) m / z (M + H)⁺ = 664.35 、

H P L C 保持時間 = 1.352 分。

【 0134 】

実施例 4

【 化 63 】



30

N' - (8 - シクロヘキシリ - 5 - (((ジメチルアミノ) スルホニル) アミノ) カルボニル) - 11 - (メチルオキシ) - 1 , 12 b - ジヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 1 a (2 H) - イル) - N , N - ジメチルエタンジアミド

N' - (8 - シクロヘキシリ - 5 - (((ジメチルアミノ) スルホニル) アミノ) カルボニル) - 11 - (メチルオキシ) - 1 , 12 b - ジヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 1 a (2 H) - イル) - N , N - ジメチルエタンジアミドを記述したのと同じような方法で、但し 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソ酢酸を用いて製造し、以下の分離方法を用いてプレパラティブ逆相 H P L C で精製した：

40

溶媒 A = 10 % Me OH / 90 % H₂O / 0.1 % TFA、

溶媒 B = 90 % Me OH / 10 % H₂O / 0.1 % TFA、

開始 % B = 0 、

最終 % B = 100 、

グラジエント時間 = 6 分、

流速 = 30 mL / 分、

50

カラム : X terra Prep MS C 18 5 μm 30 × 50 mm、
フラクション・コレクション : 6.94 ~ 7.37 分 (220 nm で UV 検出) ;

HPLC 分析方法 :

溶媒 A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒 B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始 % B = 0、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 2 分、

流速 = 5 ml / 分、

カラム : X terra MS C 18 S7 3.0 × 50 mm;

10

L C / MS : (ES+) m/z (M + H)⁺ = 622.51、

HPLC 保持時間 = 1.855 分。

HPLC 分析方法 :

溶媒 A = 5% MeCN / 95% H₂O / 10 mM NH₄OAc、

溶媒 B = 95% MeCN / 5% H₂O / 10 mM NH₄OAc、

開始 % B = 0、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 2 分、

流速 = 5 ml / 分、

カラム : Phenomenex Linda C 18 5 μm 3.0 × 50 mm;

20

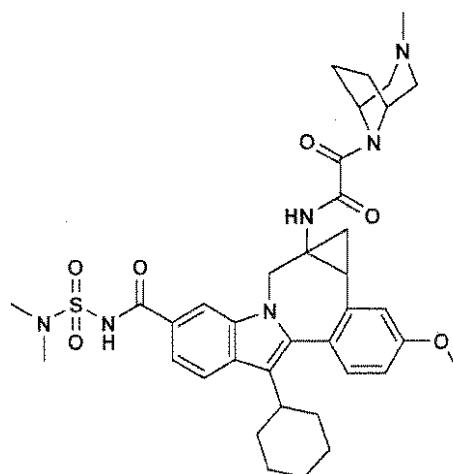
L C / MS : (ES+) m/z (M + H)⁺ = 622.31、

HPLC 保持時間 = 1.362 分。

【0135】

実施例 5

【化64】



30

8 - シクロヘキシリ - N - ((ジメチルアミノ) スルホニル) - 1 a - (((3 - メチル - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) (オキソ) アセチル) アミノ) - 1 1 - (メチルオキシ) - 1 , 1 a , 2 , 1 2 b - テトラヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 5 - カルボキサミド

40

8 - シクロヘキシリ - N - ((ジメチルアミノ) スルホニル) - 1 a - (((3 - メチル - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) (オキソ) アセチル) アミノ) - 1 1 - (メチルオキシ) - 1 , 1 a , 2 , 1 2 b - テトラヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 5 - カルボキサミドについて、酸化化合物、((8 - シクロヘキシリ - 5 - (((ジメチルアミノ) スルホニル) アミノ) カルボニル) - 1 1 - (メチルオキシ) - 1 , 1 2 b - ジヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 1 a (2 H) - イル) アミノ) (オキソ) 酢酸とともに、3 - メチル - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンニ塩酸塩を、室

50

温のD M F 溶液中で、N , N - ジイソプロピルエチルアミンおよびT B T Uをカップリング試薬として用いてカップリングすることにより製造した。Shimadzu - VP プレパラティブ逆相H P L Cにより精製し、以下の分離方法を用いた：

溶媒A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始% B = 0、

最終% B = 100、

グラジエント時間 = 6分、

流速 = 30 mL / 分、

カラム：Phenomenex - Luna S 10 30 × 50 mm、

10

フラクション・コレクション：6.55 ~ 6.72分(220 nmでUV検出)；

H P L C 分析方法：

溶媒A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始% B = 0、

最終% B = 100、

グラジエント時間 = 2分、

流速 = 5 mL / 分、

カラム：Xterra MS C 18 S 7 3.0 × 50 mm；

20

L C / M S : (ES+) m/z (M + H)⁺ = 703.26、

H P L C 保持時間 = 1.685分。

H P L C 分析方法：

溶媒A = 5% MeCN / 95% H₂O / 10 mM NH₄OAc、

溶媒B = 95% MeCN / 5% H₂O / 10 mM NH₄OAc、

開始% B = 0、

最終% B = 100、

グラジエント時間 = 2分、

流速 = 5 mL / 分、

カラム：Phenomenex Lina C 18 5 μm 3.0 × 50 mm；

30

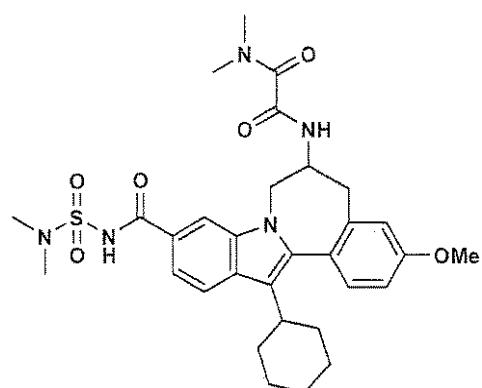
L C / M S : (ES+) m/z (M + H)⁺ = 703.53、

H P L C 保持時間 = 1.085分。

【0136】

実施例6

【化65】



40

N'-(13-シクロヘキシル-10-(((ジメチルアミノ)スルホニル)アミノ)カルボニル)-3-(メチルオキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-インドロ[2,1-a]

] [2]ベンズアゼピン-6-イル)-N,N-ジメチルエタンジアミド

N'-(13-シクロヘキシル-10-(((ジメチルアミノ)スルホニル)アミノ)カルボニル)-3-(メチルオキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-インドロ[2,1-

50

a] [2] ベンズアゼピン - 6 - イル) - N, N - ジメチルエタンジアミドを、記述したシクロプロピル類似体と類似する方法で製造した。

HPLC 分析方法 :

溶媒 A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒 B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始 % B = 0、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 2 分、

流速 = 5 mL / 分、

カラム : X terra MS C18 S7 3.0 × 50 mm;

10

L C / M S : (ES+) m/z (M + H)⁺ = 610.47、

HPLC 保持時間 = 1.873 分。

HPLC 分析方法 :

溶媒 A = 5% MeCN / 95% H₂O / 10 mM NH₄OAc、

溶媒 B = 95% MeCN / 5% H₂O / 10 mM NH₄OAc、

開始 % B = 0、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 2 分、

流速 = 5 mL / 分、

カラム : Phenomenex Linda C18 5 μm 3.0 × 50 mm;

20

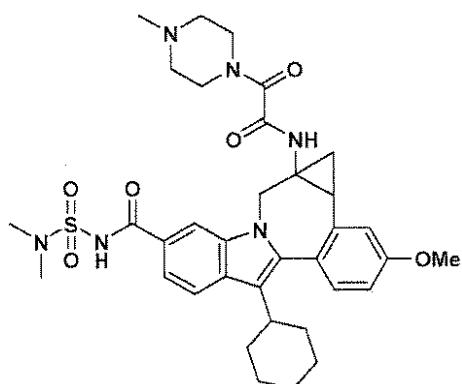
L C / M S : (ES+) m/z (M + H)⁺ = 610.28、

HPLC 保持時間 = 1.427 分。

【0137】

実施例 8

【化66】



30

8 - シクロヘキシリ - N - (ジメチルスルファモイル) - 11 - メトキシ - 1 a - ((((4 - メチル - 1 - ピペラジニル) (オキソ) アセチル) アミノ) - 1 , 1 a , 2 , 1 2 b - テトラヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 5 - カルボキサミド

実施例 3 と同じような方法で、TFA 塩として製造した。Shimadzu - VP プレパラティブ逆相 HPLC により精製し、以下の分離方法を用いた：

40

溶媒 A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒 B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始 % B = 0、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 6 分、

停止時間 = 8 分、

流速 = 30 mL / 分、

カラム : X terra Prep MS C18 5 μm 3.0 × 50 mm (220 nm で UV 検出)。

50

実施例 3 と同じような方法で製造した。Shimadzu - VP プレパラティブ逆相 HPLC により精製し、以下の分離方法を用いた：

溶媒 A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒 B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始 % B = 0、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 6 分、

停止時間 = 8 分、

流速 = 30 mL / 分、

カラム : Xterra Prep MS C18 5 μm 3.0 × 50 mm (220 nmで UV 検出)。 10

LC/MS は、220 nmでのUV検出による Shimadzu - VP instrument、および Waters Micromass を用いて行った。

HPLC 方法：

溶媒 A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒 B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始 % B = 0、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 2 分、

停止時間 = 3 分、

流速 = 5 mL / 分、

カラム : Xterra MS C18 S7 3.0 × 50 mm；

(ES+) m/z (M + H)⁺ = 648.22、

HPLC 保持時間 = 1.883 分。 20

HPLC 方法：

溶媒 A = 5% MeCN / 95% H₂O / 10 mM NH₄OAc、

溶媒 B = 95% MeCN / 5% H₂O / 10 mM NH₄OAc、

開始 % B = 0、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 2 分、

停止時間 = 3 分、

流速 = 5 mL / 分、

カラム : Phenomenex Lina C18 5 μm 3.0 × 50 mm；

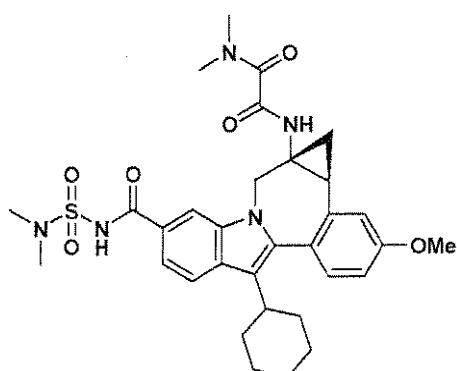
(ES+) m/z (M + H)⁺ = 648.58、

HPLC 保持時間 = 1.428 分。 30

【0139】

実施例 10

【化68】



N'-(1aR,12bS)-8-シクロヘキシリル-5-((ジメチルスルファモイル)カルバモイル)-11-メトキシ-1,12b-ジヒドロシクロプロパ[d]インドロ 50

[2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 1 a (2 H) - イル) - N , N - ジメチルエタンジアミド

キラルシクロプロピル酸化合物、(1 a R , 1 2 b S) - 8 - シクロヘキシリ - 5 - ((ジメチルスルファモイル)カルバモイル) - 1 1 - メトキシ - 1 , 1 2 b - ジヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 1 a (2 H) - カルボン酸から、ラセミである N ' - (8 - シクロヘキシリ - 5 - ((((ジメチルアミノ)スルホニル)アミノ)カルボニル) - 1 1 - (メチルオキシ) - 1 , 1 2 b - ジヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 1 a (2 H) - イル) - N , N - ジメチルエタンジアミドと同じような方法で、製造した。LC / MS は、220 nmでのUV検出による Shimadzu - VP instrument、および Waters Micro mass を用いて行った。

HPLC 方法 :

溶媒 A = 10 % MeOH / 90 % H₂O / 0.1 % TFA,

溶媒 B = 90 % MeOH / 10 % H₂O / 0.1 % TFA,

開始 % B = 0 ,

最終 % B = 100 ,

グラジエント時間 = 2 分、

停止時間 = 3 分、

流速 = 5 ml / 分、

カラム : X terra MS C 18 S 7 3.0 × 50 mm ;

(E S +) m / z (M + H)⁺ = 622.18 ,

HPLC 保持時間 = 1.860 分。

分析 HPLC を、254 nm および 256 nm での UV 検出による Shimadzu - VP instrument を用いて行った。

HPLC 分析方法 :

溶媒 A = 5 % MeCN / 95 % H₂O / 0.1 % TFA,

溶媒 B = 95 % MeCN / 5 % H₂O / 0.1 % TFA,

開始 % B = 10 ,

最終 % B = 100 ,

グラジエント時間 = 10 分、

20

停止時間 = 20 分、

流速 = 1 ml / 分、

30

カラム : Waters Sunfire C - 18 4.6 × 150 mm 3.5 μm ,

保持時間 = 11.48 分 ;

カラム : Waters Xbridge フェニルカラム 4.6 × 150 mm 3.5 μm

,

保持時間 = 10.27 分。

¹ H NMR (500 MHz , CD₃OD , 2 つの異性体の混合物 (約 88 : 12 の比) として) 主要な異性体 7.97 (s , 1 H) 、 7.90 (d , J = 8.5 , 1 H) 、 7.54 (dd , J = 8.0 , 1.5 , 1 H) 、 7.33 (d , J = 8.5 , 1 H) 、 7.17 (ブロード d , 1 H) 、 7.02 (dd , J = 8.5 , 2.8 , 1 H) 、 5.21 (d , J = 15 , 1 H) 、 3.90 (s , 3 H) 、 3.57 (d , J = 15.5 , 1 H) 、 3.03 (s , 6 H) 、 2.99 (m , 1 H) 、 2.91 (d , J = 2.1 , 3 H) 、 2.84 (s , 3 H) 、 2.37 (ブロード t , 1 H) 、 2.20 - 1.91 (ブロードにオーバーラップした m , 4 H) 、 1.87 - 1.75 (ブロードにオーバーラップした m , 2 H) 、 1.70 (ブロード d , 1 H) 、 1.55 - 1.42 (ブロード m , 3 H) 、 1.38 (t , J = 5.8 , 1 H) 、 1.36 - 1.23 (m , 1 H) 。旋光度 [] = -37.71 、 c = 1.41 mg / ml (MeOH) 、 589 nm 、 100 mm / セル。

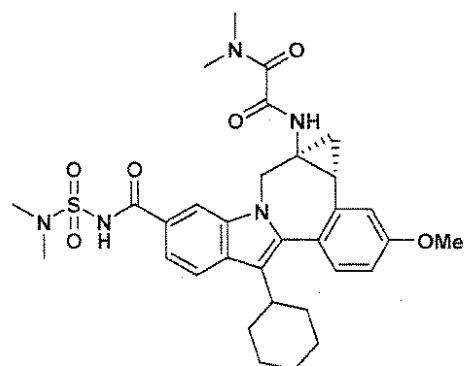
40

【 0140 】

実施例 1 1

50

【化69】



10

N' - ((1aS, 12bR) - 8 - シクロヘキシリ - 5 - ((ジメチルスルファモイル)カルバモイル) - 11 - メトキシ - 1, 12b - ジヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2, 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 1a (2H) - イル) - N, N - ジメチルエタジアミド

正反対のキラルシクロプロピル酸化合物、(1aS, 12bR) - 8 - シクロヘキシリ - 5 - ((ジメチルスルファモイル)カルバモイル) - 11 - メトキシ - 1, 12b - ジヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2, 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 1a (2H) - カルボン酸から、上述したのと同じような方法で製造した。LC / MS は、220 nm でのUV検出による Shimadzu - VP instrument、および Waters Micromass を用いて行った。

20

HPLC方法：

溶媒A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始% B = 0、

最終% B = 100、

グラジエント時間 = 2分、

停止時間 = 3分、

流速 = 5 ml / 分、

30

カラム : Xterra MS C 18 S 7 3.0 × 50 mm;

(ES+) m/z (M + H)⁺ = 622.49、

HPLC保持時間 = 1.847分。

分析HPLCを、254 nm および 256 nm でのUV検出による Shimadzu - VP instrument を用いて行った。

30

HPLC分析方法：

溶媒A = 5% MeCN / 95% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒B = 95% MeCN / 5% H₂O / 0.1% TFA、

開始% B = 10、

40

最終% B = 100、

グラジエント時間 = 10分、

停止時間 = 20分、

流速 = 1 ml / 分、

カラム : Waters Sunfire C - 18 4.6 × 150 mm 3.5 μm、

保持時間 = 11.11分；

カラム : Waters Xbridgeフェニルカラム 4.6 × 150 mm 3.5 μm

40

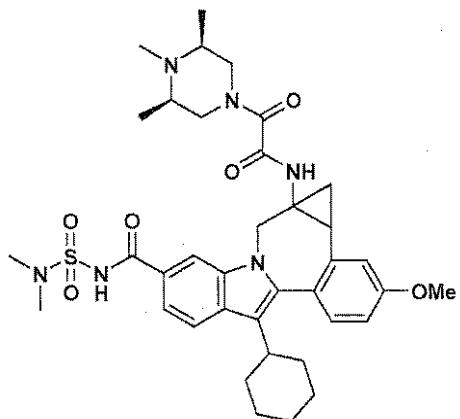
、
保持時間 = 10.01分。
旋光度 [] = +42.39、c = 2.57 mg / ml (MeOH)、589 nm、50 mm / セル。

50

【0141】

実施例 12

【化70】



10

8 - シクロヘキシリ - N - (ジメチルスルファモイル) - 11 - メトキシ - 1 a - ((オキソ ((3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチル - 1 - ピペラジニル) アセチル) アミノ) - 1 , 1 a , 2 , 1 2 b - テトラヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 5 - カルボキサミド

実施例 5 と同じような方法で、TFA 塩として製造した。Shimadzu - VP プレ 20
パラティブ逆相 HPLC により精製し、以下の分離方法を用いた：

溶媒 A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒 B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始 % B = 0、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 6 分、

停止時間 = 8 分、

流速 = 3.0 mL / 分、

カラム : Xterra Prep MS C18 5 μm 30 × 50 mm (220 nm で UV 検出)。

30

L C / M S は、220 nm での UV 検出による Shimadzu - VP instrument、および Waters Micromass を用いて行った。

HPLC 方法 :

溶媒 A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒 B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始 % B = 0、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 2 分、

停止時間 = 3 分、

流速 = 5 mL / 分、

40

カラム : Xterra MS C18 S7 3.0 × 50 mm;

(ES+) m/z (M + H)⁺ = 705.18、

HPLC 保持時間 = 1.717 分。

分析 HPLC を、254 nm および 256 nm での UV 検出による Shimadzu - VP instrument を用いて行った。

HPLC 分析方法 :

溶媒 A = 5% MeCN / 95% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒 B = 95% MeCN / 5% H₂O / 0.1% TFA、

開始 % B = 10、

最終 % B = 100、

50

グラジエント時間 = 10 分、

停止時間 = 20 分、

流速 = 1 mL / 分、

カラム : Waters Sunfire C - 18 4.6 × 150 mm 3.5 μm、

保持時間 = 8.96 分；

カラム : Waters Xbridgeフェニルカラム 4.6 × 150 mm 3.5 μm

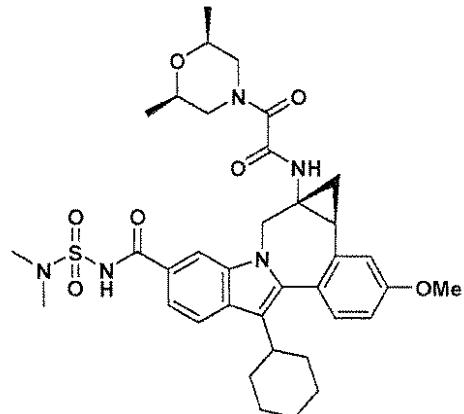
、
保持時間 = 9.13 分。

【0142】

実施例 13

10

【化71】



20

(1aR, 12bS) - 8 - シクロヘキシリル - 1a - (((2, 6 - シス - ジメチル - 4 - モルホリニル) (オキソ) アセチル) アミノ) - N - (ジメチルスルファモイル) - 1 1 - メトキシ - 1, 1a, 2, 12b - テトラヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2, 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 5 - カルボキサミド

既に記述したのと同じような方法で、但し 2 - (2, 6 - シス - ジメチルモルホリノ) - 2 - オキソ酢酸 (2, 6 - シス - ジメチルモルホリン (morpholine) をクロロオキソ酢酸メチルとカップリングし、続いて加水分解 (1N の NaOH、H₂O / MeOH) することにより製造し；他の、市販されていない 2 - オキソ酢酸も同じように製造した) を用いて製造した。 Shimadzu - VP プレパラティブ逆相 HPLC により精製し、以下の分離方法を用いた：

30

溶媒 A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒 B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始 % B = 0、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 6 分、

40

停止時間 = 8 分、

流速 = 3.0 mL / 分、

カラム : Xterra Prep MS C18 5 μm 30 × 50 mm (220 nm で UV 検出)。

L C / M S は、220 nm での UV 検出による Shimadzu - VP instrument、および Waters Micromass を用いて行った。

HPLC 方法：

溶媒 A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒 B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始 % B = 0、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 2 分、

50

停止時間 = 3 分、
 流速 = 5 ml / 分、
 カラム : X terra MS C 18 S 7 3.0 × 50 mm ;
 (ES+) m/z (M + H)⁺ = 692.24,
 HPLC 保持時間 = 1.908 分。

HPLC 方法 :

溶媒 A = 5 % MeCN / 95 % H₂O / 10 mM NH₄OAc,
 溶媒 B = 95 % MeCN / 5 % H₂O / 10 mM NH₄OAc,
 開始 % B = 0,
 最終 % B = 100,
 グラジエント時間 = 2 分、
 停止時間 = 3 分、
 流速 = 5 ml / 分、
 カラム : Phenomenex Linda C 18 5 μm 3.0 × 50 mm ;
 (ES+) m/z (M + H)⁺ = 692.32,
 HPLC 保持時間 = 1.518 分。

10

20

30

分析 HPLC を、254 nm および 256 nm での UV 検出による Shimadzu - VP instrument を用いて行った。

HPLC 分析方法 :

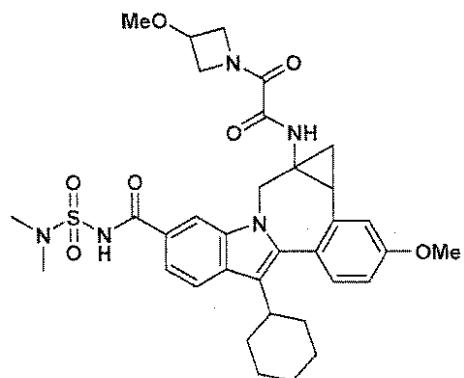
溶媒 A = 5 % MeCN / 95 % H₂O / 0.1 % TFA,
 溶媒 B = 95 % MeCN / 5 % H₂O / 0.1 % TFA,
 開始 % B = 10,
 最終 % B = 100,
 グラジエント時間 = 10 分、
 停止時間 = 20 分、
 流速 = 1 ml / 分、
 カラム : Waters Sunfire C - 18 4.6 × 150 mm 3.5 μm,
 保持時間 = 12.27 分 ;
 カラム : Waters Xbridge フェニルカラム 4.6 × 150 mm 3.5 μm
 、
 保持時間 = 10.99 分。

40

【0143】

実施例 14

【化72】



8 - シクロヘキシル - N - (ジメチルスルファモイル) - 11 - メトキシ - 1a - ((
 3 - メトキシ - 1 - アゼチジニル) (オキソ) アセチル) アミノ) - 1 , 1a , 2 , 12
 b - テトラヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 5
 - カルボキサミド

実施例 3 と同じような方法で製造した。Shimadzu - VP プレパラティブ逆相 H

50

P L C により精製し、以下の分離方法を用いた：

溶媒 A = 1 0 % M e O H / 9 0 % H₂O / 0 . 1 % T F A 、

溶媒 B = 9 0 % M e O H / 1 0 % H₂O / 0 . 1 % T F A 、

開始 % B = 0 、

最終 % B = 1 0 0 、

グラジエント時間 = 6 分、

停止時間 = 8 分、

流速 = 3 0 m L / 分、

カラム : X t e r r a P r e p M S C 1 8 5 μ m 3 0 × 5 0 m m (2 2 0 n m で
U V 検出) 。 10

L C / M S は、 2 2 0 n m での U V 検出による Shimadzu - V P i n s t r u m e n t 、 および Waters M i c r o m a s s を用いて行った。

H P L C 方法 :

溶媒 A = 1 0 % M e O H / 9 0 % H₂O / 0 . 1 % T F A 、

溶媒 B = 9 0 % M e O H / 1 0 % H₂O / 0 . 1 % T F A 、

開始 % B = 0 、

最終 % B = 1 0 0 、

グラジエント時間 = 2 分、

停止時間 = 3 分、

流速 = 5 m l / 分、 20

カラム : X t e r r a M S C 1 8 S 7 3 . 0 × 5 0 m m ;

(E S +) m / z (M + H)⁺ = 6 6 4 . 1 3 、

H P L C 保持時間 = 1 . 8 6 8 分。

H P L C 方法 :

溶媒 A = 5 % M e C N / 9 5 % H₂O / 1 0 m M N H₄ O A c 、

溶媒 B = 9 5 % M e C N / 5 % H₂O / 1 0 m M N H₄ O A c 、

開始 % B = 0 、

最終 % B = 1 0 0 、

グラジエント時間 = 2 分、 30

停止時間 = 3 分、

流速 = 5 m l / 分、

カラム : P h e n o m e n e x L i n a C 1 8 5 μ m 3 . 0 × 5 0 m m ;

(E S -) m / z (M - H)⁻ = 6 6 2 . 2 8 、

H P L C 保持時間 = 1 . 4 7 2 分。

分析 H P L C を、 2 5 4 n m および 2 5 6 n m での U V 検出による Shimadzu - V P i n s t r u m e n t を用いて行った。

H P L C 分析方法 :

溶媒 A = 5 % M e C N / 9 5 % H₂O / 0 . 1 % T F A 、

溶媒 B = 9 5 % M e C N / 5 % H₂O / 0 . 1 % T F A 、

開始 % B = 1 0 、 40

最終 % B = 1 0 0 、

グラジエント時間 = 1 0 分、

停止時間 = 2 0 分、

流速 = 1 m l / 分、

カラム : W a t e r s S u n f i r e C - 1 8 4 . 6 × 1 5 0 m m 3 . 5 μ m 、

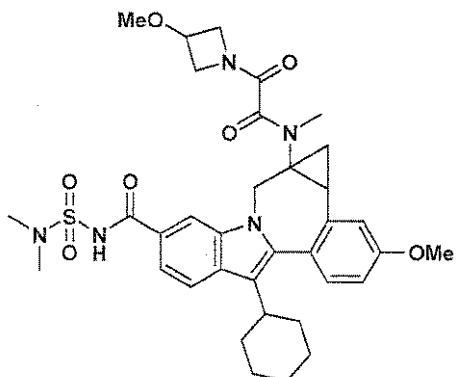
保持時間 = 1 1 . 5 5 分；

カラム : W a t e r s X b r i d g e フェニルカラム 4 . 6 × 1 5 0 m m 3 . 5 μ m

、 保持時間 = 1 0 . 3 6 分。

実施例 15

【化 73】



10

8 - シクロヘキシル - N - (ジメチルスルファモイル) - 11 - メトキシ - 1a - ((((3 - メトキシ - 1 - アセチジニル) (オキソ) アセチル) (メチル) アミノ) - 1 , 1 a , 2 , 1 2 b - テトラヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 5 - カルボキサミド

8 - シクロヘキシル - N - (ジメチルスルファモイル) - 11 - メトキシ - 1a - (((3 - メトキシ - 1 - アセチジニル) (オキソ) アセチル) アミノ) - 1 , 1 a , 2 , 1 2 b - テトラヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 5 - カルボキサミド (3 0 m g 、 4 5 . 2 μ m o l) の D M F 混合溶液 (1 m L) に、 N₂ 下の室温で、 N a H (9 m g 、 2 2 5 μ m o l 、 6 0 % 油溶液 (in oil)) を加え、 約 10 分間攪拌し、全ての固体物を溶解した。次いで、 M e I (1 3 m g 、 9 1 . 6 μ m o l) の D M F 溶液 (0 . 2 m L) を該混合物に加え、次いでそれを 2 時間攪拌した。 L C / M S は、出発物質が該生成物に完全に変換したことを示した。混合物を塩酸 (0 . 4 m L 、 1 N) でクエンチし、蒸発させ、次いで過剰の水を加えた。淡橙色の固体物を濾過し、水で 3 回洗浄し (2 m L) 、ヘキサンで 3 回洗浄し (2 m L) 、次いで乾燥して生成物を得た (2 2 . 1 m g 、 7 2 %) 。 L C / M S は、 2 2 0 n m での U V 検出による S h i m a d z u - V P i n s t r u m e n t 、および W a t e r s M i c r o m a s s を用いて行った。

20

H P L C 方法 :

溶媒 A = 1 0 % M e O H / 9 0 % H₂O / 0 . 1 % T F A 、

溶媒 B = 9 0 % M e O H / 1 0 % H₂O / 0 . 1 % T F A 、

開始 % B = 0 、

最終 % B = 1 0 0 、

グラジエント時間 = 2 分、

停止時間 = 3 分、

流速 = 5 m l / 分、

カラム : X t e r r a M S C 1 8 S 7 3 . 0 \times 5 0 m m ;

(E S +) m / z (M + H)⁺ = 6 7 8 . 1 4 、

H P L C 保持時間 = 1 . 7 3 2 分。

30

H P L C 方法 :

溶媒 A = 5 % M e C N / 9 5 % H₂O / 1 0 m M N H₄O A c 、

溶媒 B = 9 5 % M e C N / 5 % H₂O / 1 0 m M N H₄O A c 、

開始 % B = 0 、

最終 % B = 1 0 0 、

グラジエント時間 = 2 分、

停止時間 = 3 分、

流速 = 5 m l / 分、

カラム : P h e n o m e n e x L i n a C 1 8 5 μ m 3 . 0 \times 5 0 m m ;

40

50

(E S -) m / z (M - H) ⁻ = 676.26、

H P L C 保持時間 = 1.463分。

分析 H P L C を、254 nm および 256 nm での U V 検出による Shimadzu - V P i n s t r u m e n t を用いて行った。

H P L C 分析方法：

溶媒 A = 5 % M e C N / 95 % H ₂ O / 0.1 % T F A、

溶媒 B = 95 % M e C N / 5 % H ₂ O / 0.1 % T F A、

開始 % B = 10、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 10分、

10

停止時間 = 20分、

流速 = 1 mL / 分、

カラム：W a t e r s S u n f i r e C - 1 8 4.6 × 150 mm 3.5 μm、

保持時間 = 11.75分；

カラム：W a t e r s X b r i d g e フェニルカラム 4.6 × 150 mm 3.5 μm

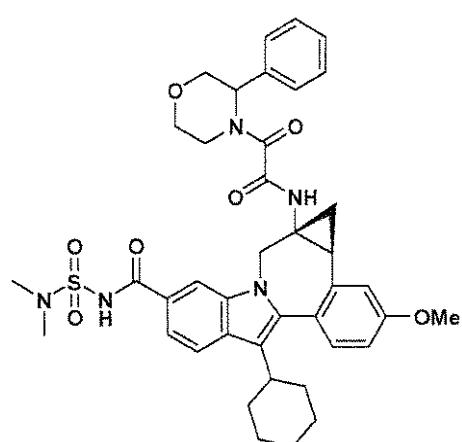
、
保持時間 = 10.44分。

【0145】

実施例 16

20

【化74】



30

(1aR, 12bS)-8-シクロヘキシリ - N - (ジメチルスルファモイル) - 11 - メトキシ - 1a - ((オキソ(3 - フェニル - 4 - モルホリニル)アセチル)アミノ) - 1, 1a, 2, 12b - テトラヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2, 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 5 - カルボキサミド

既に記述したのと同じような方法で、製造した。Shimadzu - V P プレパラティブ逆相 H P L C により精製し、以下の分離方法を用いた：

溶媒 A = 10 % M e O H / 90 % H ₂ O / 0.1 % T F A、

溶媒 B = 90 % M e O H / 10 % H ₂ O / 0.1 % T F A、

40

開始 % B = 30、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 6分、

停止時間 = 8分、

流速 = 30 mL / 分、

カラム：X t e r r a P r e p M S C 1 8 5 μm 30 × 50 mm (220 nm で U V 検出)。

L C / M S は、220 nm での U V 検出による Shimadzu - V P i n s t r u m e n t 、および Waters M i c r o m a s s を用いて行った。

H P L C 方法：

50

溶媒 A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、
 溶媒 B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、
 開始 % B = 0、
 最終 % B = 100、
 グラジエント時間 = 2 分、
 停止時間 = 3 分、
 流速 = 5 ml / 分、
 カラム : X terra MS C 18 S 7 3.0 × 50 mm ;
 (ES+) m/z (M + H)⁺ = 740.01、
 HPLC 保持時間 = 1.932 分。

10

HPLC 方法 :

溶媒 A = 5% MeCN / 95% H₂O / 10 mM NH₄OAc、
 溶媒 B = 95% MeCN / 5% H₂O / 10 mM NH₄OAc、
 開始 % B = 0、
 最終 % B = 100、
 グラジエント時間 = 2 分、
 停止時間 = 3 分、
 流速 = 5 ml / 分、
 カラム : Phenomenex Linda C 18 5 μm 3.0 × 50 mm ;
 (ES-) m/z (M - H)⁻ = 738.22、
 HPLC 保持時間 = 1.588 分。

20

分析 HPLC を、254 nm および 256 nm での UV 検出による Shimadzu - V P instrument を用いて行った。

HPLC 分析方法 :

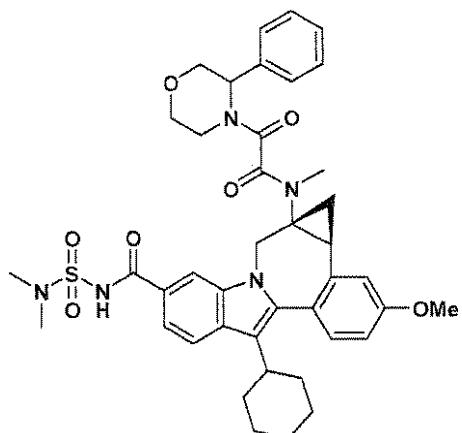
溶媒 A = 5% MeCN / 95% H₂O / 0.1% TFA、
 溶媒 B = 95% MeCN / 5% H₂O / 0.1% TFA、
 開始 % B = 10、
 最終 % B = 100、
 グラジエント時間 = 10 分、
 停止時間 = 20 分、
 流速 = 1 ml / 分、
 カラム : Waters Sunfire C - 18 4.6 × 150 mm 3.5 μm、
 保持時間 = 12.34 分；
 カラム : Waters Xbridge フェニルカラム 4.6 × 150 mm 3.5 μm
 、
 保持時間 = 11.14 分。

30

【0146】

実施例 17

【化75】



10

(1aR, 12bS)-8-シクロヘキシリ - N - (ジメチルスルファモイル) - 11 - メトキシ - 1a - (メチル(オキソ(3-フェニル - 4-モルホリニル)アセチル)アミノ) - 1, 1a, 2, 12b - テトラヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2, 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 5 - カルボキサミド

8 - シクロヘキシリ - N - (ジメチルスルファモイル) - 11 - メトキシ - 1a - ((3 - メトキシ - 1 - アゼチジニル)(オキソ)アセチル)(メチル)アミノ) - 1, 1a, 2, 12b - テトラヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2, 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 5 - カルボキサミドについて記述したのと同じような方法で製造した。LC / MS は、220 nm での UV 検出による Shimadzu - VP instrument および Waters Micromass を用いて行った。

20

HPLC 方法：

溶媒 A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒 B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始 % B = 0、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 2 分、

停止時間 = 3 分、

30

流速 = 5 ml / 分、

カラム : Xterra MS C18 S7 3.0 × 50 mm；

(ES+) m/z (M + H)⁺ = 754.14、

HPLC 保持時間 = 1.963 分。

HPLC 方法：

溶媒 A = 5% MeCN / 95% H₂O / 10 mM NH₄OAc、

溶媒 B = 95% MeCN / 5% H₂O / 10 mM NH₄OAc、

開始 % B = 0、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 2 分、

40

停止時間 = 3 分、

流速 = 5 ml / 分、

カラム : Phenomenex Linda C18 5 μm 3.0 × 50 mm；

(ES-) m/z (M - H)⁻ = 752.21、

HPLC 保持時間 = 1.633 分。

【0147】

実施例 18

(E S -) m / z (M - H) ⁻ = 770.02、

H P L C 保持時間 = 1.543 分。

分析 H P L C を、254 nm および 256 nm での U V 検出による Shimadzu - V P i n s t r u m e n t を用いて行った。

H P L C 分析方法：

溶媒 A = 5 % MeCN / 95 % H₂O / 0.1 % TFA、

溶媒 B = 95 % MeCN / 5 % H₂O / 0.1 % TFA、

開始 % B = 10、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 10 分、

10

停止時間 = 20 分、

流速 = 1 mL / 分、

カラム : Waters Sunfire C - 18 4.6 × 150 mm 3.5 μm、

保持時間 = 11.83 分；

カラム : Waters Xbridge フェニルカラム 4.6 × 150 mm 3.5 μm

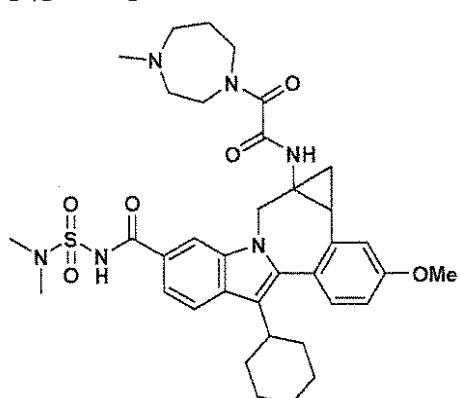
、
保持時間 = 10.77 分。

【0148】

実施例 19

【化77】

20



30

8 - シクロヘキシル - N - (ジメチルスルファモイル) - 11 - メトキシ - 1a - ((((4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) (オキソ) アセチル) アミノ) - 1 , 1a , 2 , 12b - テトラヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 5 - カルボキサミド

実施例 3 と同じような方法で、TFA 塩として製造した。Shimadzu - VP プレパラティブ逆相 H P L C により精製し、以下の分離方法を用いた：

溶媒 A = 10 % MeOH / 90 % H₂O / 0.1 % TFA、

溶媒 B = 90 % MeOH / 10 % H₂O / 0.1 % TFA、

開始 % B = 0、

40

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 6 分、

停止時間 = 8 分、

流速 = 30 mL / 分、

カラム : Xterra Prep MS C18 5 μm 30 × 50 mm (220 nm で U V 検出)。

L C / M S は、220 nm での U V 検出による Shimadzu - VP i n s t r u m e n t 、および Waters Micro mass を用いて行った。

H P L C 方法：

溶媒 A = 10 % MeOH / 90 % H₂O / 0.1 % TFA、

50

溶媒 B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始 % B = 0、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 2 分、

停止時間 = 3 分、

流速 = 5 ml / 分、

カラム : X terra MS C 18 S 7 3.0 × 50 mm;

(ES+) m/z (M + H)⁺ = 691.15、

HPLC 保持時間 = 1.678 分。

HPLC 方法 :

10

溶媒 A = 5% MeCN / 95% H₂O / 10 mM NH₄OAc、

溶媒 B = 95% MeCN / 5% H₂O / 10 mM NH₄OAc、

開始 % B = 0、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 2 分、

停止時間 = 3 分、

流速 = 5 ml / 分、

カラム : Phenomenex Linda C 18 5 μm 3.0 × 50 mm;

(ES+) m/z (M + H)⁺ = 691.08、

HPLC 保持時間 = 1.318 分。

20

分析 HPLC を、254 nm および 256 nm での UV 検出による Shimadzu - V P instrument を用いて行った。

HPLC 分析方法 :

溶媒 A = 5% MeCN / 95% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒 B = 95% MeCN / 5% H₂O / 0.1% TFA、

開始 % B = 10、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 10 分、

停止時間 = 20 分、

流速 = 1 ml / 分、

30

カラム : Waters Sunfire C - 18 4.6 × 150 mm 3.5 μm、

保持時間 = 8.49 分;

カラム : Waters Xbridge フェニルカラム 4.6 × 150 mm 3.5 μm

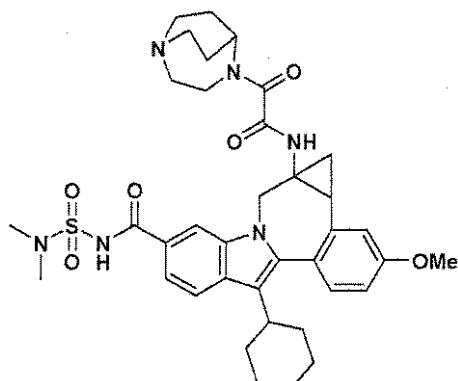
、

保持時間 = 8.66 分。

【0149】

実施例 20

【化78】



40

8 - シクロヘキシリ - 1a - ((1, 4 - ディアザビシクロ [3.2.2] ノン - 4 - イル (

50

オキソ)アセチル)アミノ)-N-(ジメチルスルファモイル)-11-メトキシ-1,
1a, 2, 12b-テトラヒドロシクロプロパ[d]インドロ[2,1-a][2]ベン
ズアゼピン-5-カルボキサミド

実施例3と同じような方法で、TFA塩として製造した。Shimadzu-VPプレ
パラティブ逆相HPLCにより精製し、以下の分離方法を用いた：

溶媒A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始% B = 30、

最終% B = 100、

グラジエント時間 = 6分、

停止時間 = 8分、

流速 = 3.0 mL / 分、

カラム：Xterra Prep MS C18 5 μm 3.0 × 50 mm (220 nmで
UV検出)。

L C / M S は、220 nmでのUV検出によるShimadzu-VP instrument、およびWaters Micromassを用いて行った。

HPLC方法：

溶媒A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始% B = 0、

最終% B = 100、

グラジエント時間 = 2分、

停止時間 = 3分、

流速 = 5 mL / 分、

カラム：Xterra MS C18 S7 3.0 × 50 mm；

(ES+) m/z (M + H)⁺ = 703.14、

HPLC保持時間 = 1.673分。

HPLC方法：

溶媒A = 5% MeCN / 95% H₂O / 10 mM NH₄OAc、

溶媒B = 95% MeCN / 5% H₂O / 10 mM NH₄OAc、

開始% B = 0、

最終% B = 100、

グラジエント時間 = 2分、

停止時間 = 3分、

流速 = 5 mL / 分、

カラム：Phenomenex Lina C18 5 μm 3.0 × 50 mm；

(ES+) m/z (M + H)⁺ = 703.13、

HPLC保持時間 = 1.283分。

分析HPLCを、254 nmおよび256 nmでのUV検出によるShimadzu-V
P instrumentを用いて行った。

HPLC分析方法：

溶媒A = 5% MeCN / 95% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒B = 95% MeCN / 5% H₂O / 0.1% TFA、

開始% B = 10、

最終% B = 100、

グラジエント時間 = 10分、

停止時間 = 20分、

流速 = 1 mL / 分、

カラム：Waters Sunfire C-18 4.6 × 150 mm 3.5 μm、

保持時間 = 7.86分；

10

20

30

40

50

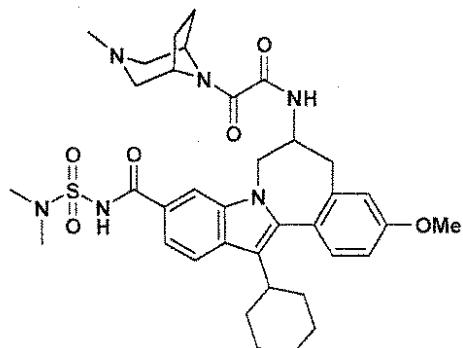
カラム : Waters Xbridge フェニルカラム 4.6 × 150 mm 3.5 μm

保持時間 = 8.54 分。

【0150】

実施例 21

【化79】



10

20

30

40

50

13 - シクロヘキシリ - N - (ジメチルスルファモイル) - 3 - メトキシ - 6 - (((3 - メチル - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) (オキソ) アセチル) アミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 10 - カルボキサミド

N' - (13 - シクロヘキシリ - 10 - ((((ジメチルアミノ) スルホニル) アミノ) カルボニル) - 3 - (メチルオキシ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 6 - イル) - N , N - ジメチルエタンジアミドについて記述したのと同じような方法で、TFA 塩として製造した。Shimadzu - VP プレパラティブ逆相 HPLC により精製し、以下の分離方法を用いた：

溶媒 A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒 B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始 % B = 0、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 10 分、

停止時間 = 12 分、

流速 = 30 mL / 分、

カラム : Xterra Prep MS C18 5 μm 3.0 × 50 mm (220 nm で UV 検出)。

L C / M S は、220 nm での UV 検出による Shimadzu - VP instrument、および Waters Micromass を用いて行った。

HPLC 方法 :

溶媒 A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒 B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始 % B = 0、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 2 分、

停止時間 = 3 分、

流速 = 5 mL / 分、

カラム : Xterra MS C18 S7 3.0 × 50 mm；

(E S +) m / z (M + H)⁺ = 691.52、

HPLC 保持時間 = 1.682 分。

HPLC 方法 :

溶媒 A = 5% MeCN / 95% H₂O / 10 mM NH₄OAc、

溶媒 B = 95% MeCN / 5% H₂O / 10 mM NH₄OAc、

開始 % B = 0、
 最終 % B = 100、
 グラジエント時間 = 2 分、
 停止時間 = 3 分、
 流速 = 5 mL / 分、
 カラム : Phenomenex Linea C18 5 µm 3.0 × 50 mm;
 (ES+) m/z (M + H)⁺ = 691.50、
 HPLC 保持時間 = 1.443 分。

分析HPLCを、254 nmおよび256 nmでのUV検出によるShimadzu-V
Instrumentを用いて行った。 10

HPLC分析方法 :

溶媒A = 5% MeCN / 95% H₂O / 0.1% TFA、
 溶媒B = 95% MeCN / 5% H₂O / 0.1% TFA、
 開始 % B = 10、
 最終 % B = 100、
 グラジエント時間 = 10 分、
 停止時間 = 20 分、
 流速 = 1 mL / 分、
 カラム : Waters Sunfire C - 18 4.6 × 150 mm 3.5 µm、
 保持時間 = 8.88 分； 20
 カラム : Waters Xbridgeフェニルカラム 4.6 × 150 mm 3.5 µm
 、
 保持時間 = 8.96 分。

【0151】

以下のスルホンアミド類似体を、7H-インドロ[2,1-a][2]ベンズアゼピン-6,10-ジカルボン酸, 13-シクロヘキシリ-, 10-(1,1-ジメチルエチル)6-メチルエステルから、上で示した反応式に従って製造した。Shimadzu-V
Pプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、以下の分離方法を用いた：

溶媒A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、
 溶媒B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、 30
 開始 % B = 30 (または10)、
 最終 % B = 100、
 グラジエント時間 = 10 分、
 停止時間 = 12 分、
 流速 = 3.0 mL / 分、
 カラム : Xterra Prep MS C18 5 µm 3.0 × 50 mm (220 nmで
 UV検出)。

LC/MSは、220 nmでのUV検出によるShimadzu-V P instrument、およびWaters Micromass、並びに以下で示すHPLC方法AおよびBを用いて行った。 40

方法A :

溶媒A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、
 溶媒B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、
 開始 % B = 0、
 最終 % B = 100、
 グラジエント時間 = 2 分、
 停止時間 = 3 分、
 流速 = 5 mL / 分、
 カラム : Xterra MS C18 S7 3.0 × 50 mm；

方法B :

10

20

20

30

40

50

溶媒 A = 5 % M e C N / 9 5 % H₂O / 1 0 m M N H₄O A c、
溶媒 B = 9 5 % M e C N / 5 % H₂O / 1 0 m M N H₄O A c、

開始 % B = 0 、

最終 % B = 1 0 0 、

グラジエント時間 = 2 分、

停止時間 = 3 分、

流速 = 5 m l / 分 (または、述べているように 4 m l / 分) 、

カラム : Phenomenex Linda C 18 5 μm 3.0 × 50 mm。

分析 H P L C を、254 nm および 256 nm での U V 検出による Shimadzu - V P i n s t r u m e n t を用いて行った。 10

H P L C 分析方法 :

溶媒 A = 5 % M e C N / 9 5 % H₂O / 0.1 % T F A 、

溶媒 B = 9 5 % M e C N / 5 % H₂O / 0.1 % T F A 、

開始 % B = 1 0 、

最終 % B = 1 0 0 、

グラジエント時間 = 1 0 分、

停止時間 = 2 0 分、

流速 = 1 m l / 分、

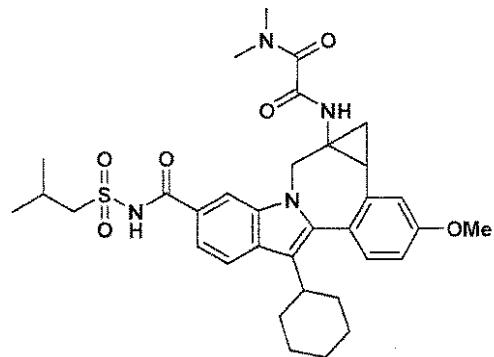
カラム A : Waters Sunfire C - 18 4.6 × 150 mm 3.5 μm、

カラム B : Waters X bridge フェニルカラム 4.6 × 150 mm 3.5 μ 20
m。 20

【 0 1 5 2 】

実施例 2 2

【 化 8 0 】



N'-(8 - シクロヘキシル - 5 - ((イソブチルスルホニル)カルバモイル) - 1 1 -
メトキシ - 1 , 1 2 b - ジヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベン
ズアゼピン - 1 a (2 H) - イル) - N , N - ジメチルエタンジアミド

方法 A : (E S +) m / z (M + H)⁺ = 635.40 、

H P L C 保持時間 = 1.895 分。

方法 B : (E S +) m / z (M + H)⁺ = 635.42 、

H P L C 保持時間 = 1.238 分。 40

分析 H P L C

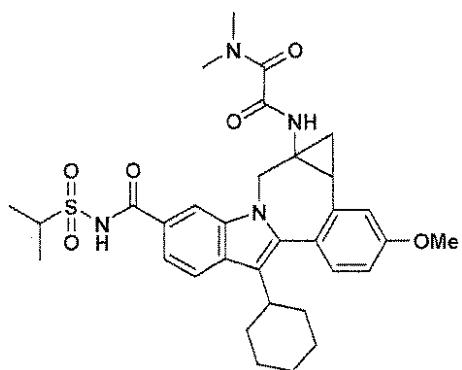
カラム A : 保持時間 = 1 1 . 4 5 分 ;

カラム B : 保持時間 = 1 0 . 2 7 分。

【 0 1 5 3 】

実施例 2 3

【化 8 1】



10

N' - (8 - シクロヘキシリル - 5 - ((イソプロピルスルホニル)カルバモイル) - 11
- メトキシ - 1 , 12 b - ジヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベ
ンズアゼピン - 1 a (2 H) - イル) - N , N - ジメチルエタンジアミド

方法 A : (E S +) m / z (M + H) ⁺ = 621.31、

H P L C 保持時間 = 1.820 分。

方法 B : (E S +) m / z (M + H) ⁺ = 621.37、

H P L C 保持時間 = 1.213 分。

分析 H P L C

カラム A : 保持時間 = 11.00 分；

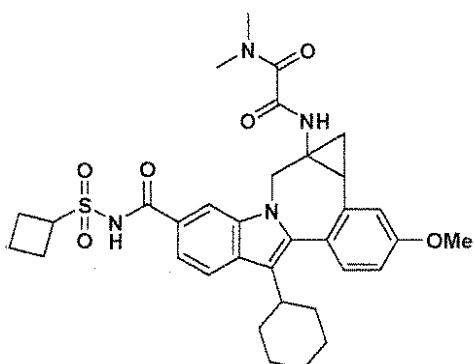
カラム B : 保持時間 = 9.93 分。

20

【0154】

実施例 24

【化 8 2】



30

N' - (5 - ((シクロブチルスルホニル)カルバモイル) - 8 - シクロヘキシリル - 11
- メトキシ - 1 , 12 b - ジヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベ
ンズアゼピン - 1 a (2 H) - イル) - N , N - ジメチルエタンジアミド

方法 A : (E S +) m / z (M + H) ⁺ = 633.26、

H P L C 保持時間 = 1.857 分。

方法 B : (E S +) m / z (M + H) ⁺ = 633.41、

H P L C 保持時間 = 1.183 分。

40

分析 H P L C

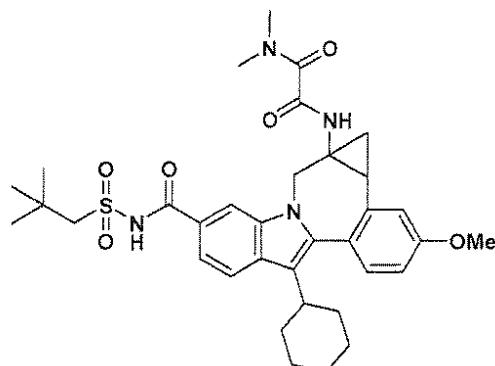
カラム A : 保持時間 = 11.35 分；

カラム B : 保持時間 = 10.18 分。

【0155】

実施例 25

【化83】



10

N'-(8-シクロヘキシリル-5-((2,2-ジメチルプロピル)スルホニル)カルバモイル)-11-メトキシ-1,12b-ジヒドロシクロプロパ[d]インドロ[2,1-a][2]ベンズアゼピン-1a(2H)-イル)-N,N-ジメチルエタンジアミド

方法A: (ES+) m/z (M+H)⁺ = 649.32、
HPLC保持時間 = 1.940分

方法B: (ES+) m/z (M+H)⁺ = 649.42、
HPLC保持時間 = 1.348分(流速 = 4ml/分)。

20

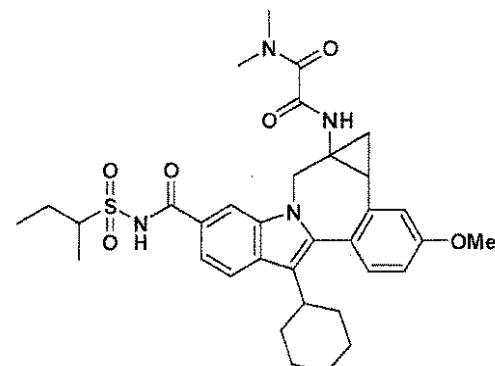
分析HPLC

カラムA: 保持時間 = 11.86分;
カラムB: 保持時間 = 10.55分。

【0156】

実施例26

【化84】



30

N'-(5-((sec-butylsulfonyl) carbonyl)-1,12b-dihydrocyclopenta[b]indole-1a(2H)-yl)-8-cyclohexyl-11-metoxi-1,12b-dihydrocyclopenta[b]indole-1a(2H)-イル)-N,N-ジメチルエタンジアミド

方法A: (ES+) m/z (M+H)⁺ = 635.45、
HPLC保持時間 = 1.847分

40

方法B: (ES+) m/z (M+H)⁺ = 635.42、
HPLC保持時間 = 1.218分(流速 = 4ml/分)。

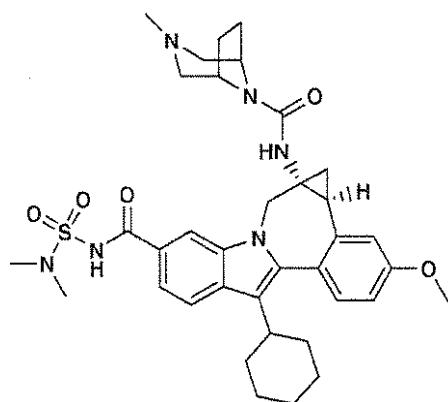
分析HPLC

カラムA: 保持時間 = 11.36分;
カラムB: 保持時間 = 10.19分。

【0157】

実施例27

【化 8 5】



10

(1aR, 12bS) - 8 - シクロヘキシリ - N - (ジメチルスルファモイル) - 11 - メトキシ - 1a - ((3 - メチル - 3,8 - ディアザビシクロ [3.2.1] オクト - 8 - イル) カルボニル) アミノ) - 1, 1a, 2, 12b - テトラヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2,1-a] [2] ベンズアゼピン - 5 - カルボキサミド

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) ppm: 1.19 - 1.28 (m, 3H)、1.35 - 1.44 (m, 2H)、1.61 (m, 1H)、1.71 - 1.80 (m, 5H)、1.86 - 1.96 (m, 2H)、1.99 - 2.08 (m, 3H)、2.23 (m, 1H)、2.55 (d, J = 12.21 Hz, 1H)、2.73 (s, 3H)、2.81 - 2.84 (m, 1H)、2.94 (s, 6H)、3.13 (d, J = 12.21 Hz, 1H)、3.22 (m, 1H)、3.33 (d, J = 12.21 Hz, 1H)、3.37 - 3.43 (d, J = 14.95 Hz, 1H)、3.81 (s, 3H)、4.28 (t, J = 6.56 Hz, 2H)、5.15 (d, J = 14.04 Hz, 1H)、6.94 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H)、7.08 (d, J = 2.44 Hz, 1H)、7.25 (d, J = 8.55 Hz, 1H)、7.48 (dd, J = 8.39, 1.53 Hz, 1H)、7.84 (d, J = 8.39 Hz, 1H)、7.91 (d, J = 1.53 Hz, 1H)。LC/MS: m/z 675.18 (M⁺)、保持時間 1.82 分、98.0% 純度。

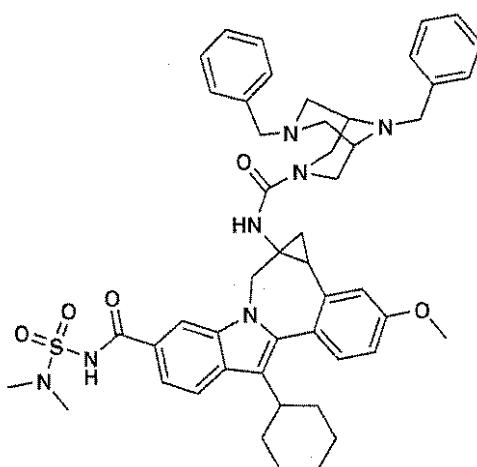
20

【0158】

実施例 28

30

【化 8 6】



40

8 - シクロヘキシリ - 1a - ((7,9 - ディベンジル - 3,7,9 - トリアザビシクロ [3.3.1] ノン - 3 - イル) カルボニル) アミノ) - N - (ジメチルスルファモイル) - 11 - メトキシ - 1a, 1a, 2, 12b - テトラヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2,1-a] [2] ベンズアゼピン - 5 - カルボキサミド

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) ppm: 0.16 (m, 0.20 H)、0.84 (m, 0.20 H)、1.19 - 1.29 (m, 2.80 H)、1.33 - 1.43 (m,

50

2.80 H)、1.45 (m, 1H)、1.64 (m, 1H)、1.75 (m, 2H)、1.93 (m, 2H)、2.06 (m, 2H)、2.24 (m, 0.80 H)、2.31 (m, 0.20 H)、2.64 (m, 2H)、2.77 (m, 1H)、2.93 (m, 6H)、3.11 (m, 2H)、3.22 (m, 4H)、3.41 (d, J = 14.95 Hz, 1H)、3.48 (m, 1H)、3.74 (m, 2H)、3.83 (m, 3H)、3.92 (m, 1H)、5.24 (d, J = 14.95 Hz, 1H)、6.90 (dd, J = 8.55, 2.74 Hz, 0.20 H)、6.96 (dd, J = 8.55, 2.74 Hz, 0.80 H)、7.09 (d, J = 2.74 Hz, 0.20 H)、7.11 (d, J = 2.74 Hz, 0.80 H)、7.17 (m, 1H)、7.22 - 7.29 (m, 9H)、7.35 (m, 1H)、7.52 - 7.57 (m, 1H)、7.82 - 7.87 (m, 1H)、7.93 (s, 0.80 H)、8.07 (s, 0.20 H)。LC/MS: m/z 857.12 (MH⁺)、保持時間 1.96 分、94.0% 純度。
10

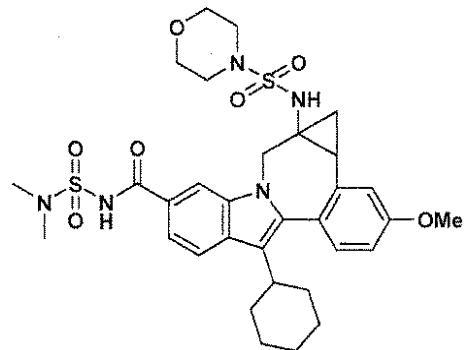
【0159】

実施例 29 ~ 31 では、以下の手順を用いる。分析 HPLC および LC/MS は、220 nm での UV 検出による Shimadzu - VP instrument、および Waters Micromass を用いて行った。

【0160】

実施例 29

【化 87】



20

8 - シクロヘキシリ - N - (ジメチルスルファモイル) - 11 - メトキシ - 1 a - ((4 - モルホリニルスルホニル)アミノ) - 1 , 1 a , 2 , 1 2 b - テトラヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 5 - カルボキサミド

1 a - アミノ - 8 - シクロヘキシリ - N - ((ジメチルアミノ)スルホニル) - 11 - (メチルオキシ) - 1 , 1 a , 2 , 1 2 b - テトラヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 5 - カルボキサミド (30 mg、53.7 μmol) の塩酸塩に、N₂ 下の室温で、モルホリン - 4 - スルホニルクロリド (32 mg、17.2 μmol) の DMF 溶液 (総量 1 mL) を加え、次いでトリエチルアミン (41 μL、294 μmol) を加えた。混合物を室温で 19.5 時間攪拌した。次いで、混合物を濃縮し、MeOH で希釈し、Shimadzu - VP プレパラティブ逆相 HPLC により精製し、以下の分離方法を用いた：

30

溶媒 A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA、

溶媒 B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、

開始 % B = 0、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 6 分、

流速 = 30 mL / 分、

カラム : Xterra Prep MS C18 5 μm 30 × 50 mm、

フラクション・コレクション : 6.99 ~ 7.58 分 (220 nm で UV 検出)。

8 - シクロヘキシリ - N - (ジメチルスルファモイル) - 11 - メトキシ - 1 a - ((4 - モルホリニルスルホニル)アミノ) - 1 , 1 a , 2 , 1 2 b - テトラヒドロシクロプロ

40

50

パ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 5 - カルボキサミドを得た。

H P L C 分析方法 :

溶媒 A = 10 % MeOH / 90 % H₂O / 0.1 % TFA、

溶媒 B = 90 % MeOH / 10 % H₂O / 0.1 % TFA、

開始 % B = 0 、

最終 % B = 100 、

グラジエント時間 = 2 分、

流速 = 5 mL / 分、

カラム : X terra MS C 18 S7 3.0 × 50 mm ;

L C / M S : (E S +) m / z (M + H)⁺ = 672.12 、

H P L C 保持時間 = 1.892 分。

10

20

30

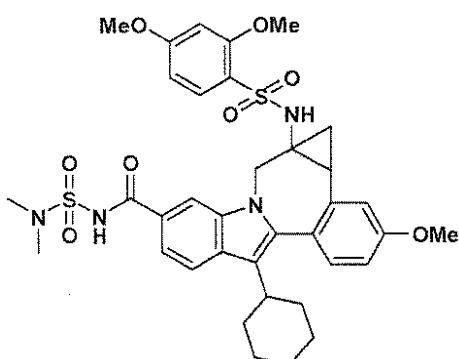
40

50

【 0161 】

実施例 30

【 化 88 】



8 - シクロヘキシリル - 1 a - (((2 , 4 - ジメトキシフェニル) スルホニル) アミノ)

- N - (ジメチルスルファモイル) - 11 - メトキシ - 1 , 1 a , 2 , 1 2 b - テトラヒ

ドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 5 - カルボキサ
ミド

8 - シクロヘキシリル - 1 a - (((2 , 4 - ジメトキシフェニル) スルホニル) アミノ) - N - (ジメチルスルファモイル) - 11 - メトキシ - 1 , 1 a , 2 , 1 2 b - テトラヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 5 - カルボキサミドを、8 - シクロヘキシリル - N - (ジメチルスルファモイル) - 11 - メトキシ - 1 a - ((4 - モルホリニルスルホニル) アミノ) - 1 , 1 a , 2 , 1 2 b - テトラヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 5 - カルボキサミドと同じような方法で製造した。 Shimadzu - VP プレパラティブ逆相 H P L C により精製し、以下の分離方法を用いた：

溶媒 A = 10 % MeOH / 90 % H₂O / 0.1 % TFA、

溶媒 B = 90 % MeOH / 10 % H₂O / 0.1 % TFA、

開始 % B = 0 、

最終 % B = 100 、

グラジエント時間 = 6 分、

流速 = 3.0 mL / 分、

カラム : X terra Prep MS C 18 5 μm 3.0 × 50 mm 、

フラクション・コレクション : 7.06 ~ 7.66 分 (220 nm で UV 検出) 。

H P L C 分析方法 :

溶媒 A = 10 % MeOH / 90 % H₂O / 0.1 % TFA、

溶媒 B = 90 % MeOH / 10 % H₂O / 0.1 % TFA、

開始 % B = 0 、

最終 % B = 100 、

グラジエント時間 = 2 分、

流速 = 5 ml / 分、

カラム : X terra MS C 18 S 7 3.0 × 50 mm ;

L C / M S : (E S +) m / z (M + H) + = 723.07、

H P L C 保持時間 = 1.948 分。

H P L C 分析方法 :

溶媒 A = 5 % M e C N / 95 % H₂O / 10 mM NH₄OAc、

溶媒 B = 95 % M e C N / 5 % H₂O / 10 mM NH₄OAc、

開始 % B = 0、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 2 分、

流速 = 5 ml / 分、

10

カラム : Phenomenex Linda C 18 5 μm 3.0 × 50 mm ;

L C / M S : (E S +) m / z (M + H) + = 723.17、

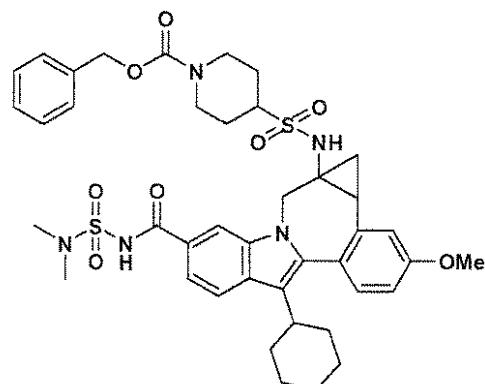
H P L C 保持時間 = 1.592 分。

20

【0162】

実施例 31

【化 89】



30

4 - ((8 - シクロヘキシル - 5 - ((デミチルスルファモイル) カルバモイル) - 11
- メトキシ - 1 , 12 b - ジヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベ
ンズアゼピン - 1 a (2 H) - イル) スルファモイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸ベン
ジル

4 - ((8 - シクロヘキシル - 5 - ((デミチルスルファモイル) カルバモイル) - 1
1 - メトキシ - 1 , 12 b - ジヒドロシクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベ
ンズアゼピン - 1 a (2 H) - イル) スルファモイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸ベ
ンジルを、8 - シクロヘキシル - N - (デミチルスルファモイル) - 11 - メトキシ - 1
a - ((4 - モルホリニルスルホニル) アミノ) - 1 , 1 a , 2 , 12 b - テトラヒドロ
シクロプロパ [d] インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンズアゼピン - 5 - カルボキサミド
と同じような方法で製造した。Shimadzu - VP プレパラティブ逆相 H P L C によ
り精製し、以下の分離方法を用いた：

40

溶媒 A = 10 % M e O H / 90 % H₂O / 0.1 % TFA、

溶媒 B = 90 % M e O H / 10 % H₂O / 0.1 % TFA、

開始 % B = 30、

最終 % B = 100、

グラジエント時間 = 6 分、

流速 = 3.0 mL / 分、

カラム : X terra Prep M S C 18 5 μm 3.0 × 50 mm、

フラクション・コレクション : 7.04 ~ 7.64 分 (220 nm で U V 検出)。

50

H P L C 分析方法 :

溶媒 A = 10 % M e O H / 90 % H₂O / 0.1 % TFA、

溶媒 B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA、
 開始 % B = 0、
 最終 % B = 100、
 グラジエント時間 = 2分、
 流速 = 5 ml / 分、
 カラム : X terra MS C 18 S7 3.0 × 50 mm;
 LC/MS : (ES+) m/z (M + H)⁺ = 804.10、
 HPLC 保持時間 = 1.990 分。

10

HPLC 分析方法 :

溶媒 A = 5% MeCN / 95% H₂O / 10 mM NH₄OAc、
 溶媒 B = 95% MeCN / 5% H₂O / 10 mM NH₄OAc、
 開始 % B = 0、
 最終 % B = 100、
 グラジエント時間 = 2分、
 流速 = 5 ml / 分、
 カラム : Phenomenex Linda C 18 5 μm 3.0 × 50 mm;
 LC/MS : (ES-) m/z (M - H)⁺ = 802.27、
 HPLC 保持時間 = 1.658 分。

【手続補正書】

【提出日】平成21年10月9日(2009.10.9)

【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

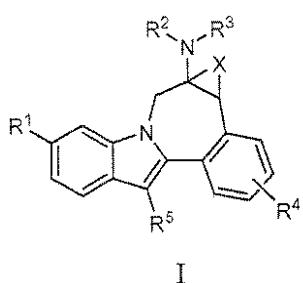
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



[式中]

R¹ は、CO₂R⁶ またはCONR⁷R⁸ であり；
 R² は、COR¹²、COCOR¹³、SO₂N(R¹⁴)(R¹⁵)、またはSO₂R¹⁶ であり；
 R³ は、水素またはアルキルであり；
 R⁴ は、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、ベンジルオキシ、またはアルコキシであり；
 R⁵ は、シクロアルキルであり；
 R⁶ は、水素またはアルキルであり；
 R⁷ は、水素、アルキル、アルキルSO₂、シクロアルキルSO₂、ハロアルキルSO₂、(R⁹)₂NSO₂、または(R¹⁰)SO₂ であり；
 R⁸ は、水素またはアルキルであり；
 R⁹ は、水素またはアルキルであり；

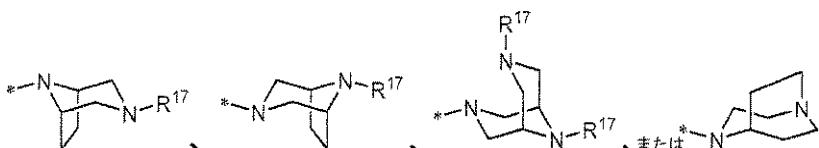
R^{10} は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、 $N-(R^{11})$ ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペリジニル、 $N-(R^{11})$ ホモピペラジニル、またはホモモルホリニルであり；

R^{11} は、水素またはアルキルであり；並びに

R^{12} は、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノであるか；あるいは R^{12} は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、またはホモモルホリニルであり、そしてそれはアルキル、アルコキシ、およびフェニル（フェニルはシアノ、ハロ、アルキル、およびアルコキシから選択される 0 ~ 3 つの置換基で置換される）から選択される 0 ~ 3 つの置換基で置換されるか；

あるいは R^{12} は、

【化 2】



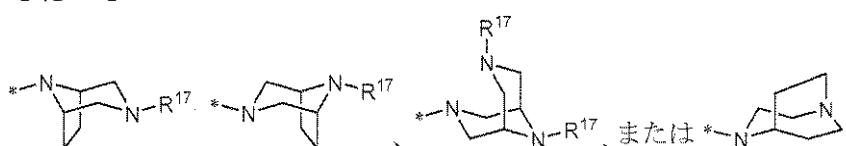
であり；

R^{13} は、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノであるか；

あるいは R^{13} は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、またはホモモルホリニルであり、そしてそれは、アルキル、アルコキシ、およびフェニル（フェニルはシアノ、ハロ、アルキル、およびアルコキシから選択される 0 ~ 3 つの置換基で置換される）から選択される 0 ~ 3 つの置換基で置換されるか；

あるいは R^{13} は、

【化 3】



であり；

R^{14} は、水素、またはアルキルであり；

R^{15} は、水素、またはアルキルであり；

R^{16} は、アルキル、シクロアルキル、またはハロアルキルであるか；

あるいは R^{16} は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、またはホモモルホリニルであり、そしてそれは、アルキル、アルキルカルボニル、アルコキカルボニル、ベンジル、およびベンジルオキカルボニルから選択される 0 ~ 3 つの置換基で置換されるか；

あるいは R^{16} は、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択される 0 ~ 3 つの置換基で置換される、フェニルであり；

R^{17} は、水素、アルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ベンジル、アルキルカルボニル、アルコキカルボニル、ベンジルオキカルボニル、アルキル $S O_2$ 、またはピリジニルであり；並びに

X は、存在しないか、結合か、またはメチレンである】
の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

R^1 が $C O N R^7 R^8$ であり；

R^7 がアルキル $S O_2$ 、シクロアルキル $S O_2$ 、ハロアルキル $S O_2$ 、 $(R^9)_2 N S O_2$ 、または $(R^{10}) SO_2$ であり；並びに

R^8 が水素である、請求項 1 の化合物。

【請求項 3】

R^2 が COR^{1-2} である、請求項 1 の化合物。

【請求項 4】

R^2 が $COCOR^{1-3}$ である、請求項 1 の化合物。

【請求項 5】

R^2 が $SO_2N(R^{1-4})(R^{1-5})$ または SO_2R^{1-6} である、請求項 1 の化合物。

【請求項 6】

R^4 が水素である、請求項 1 の化合物。

【請求項 7】

R^4 がメトキシである、請求項 1 の化合物。

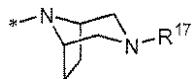
【請求項 8】

R^5 がシクロヘキシリである、請求項 1 の化合物。

【請求項 9】

R^{1-2} または R^{1-3} がジメチルアミノ、ピロリジニル、モルホリニル、ジメチルモルホリニル、ピペラジニル、トリメチルピペラジニルであるか、あるいは

【化 4】



で R^{1-7} がアルキルである、請求項 1 の化合物。

【請求項 10】

X が存在しない、請求項 1 の化合物。

【請求項 11】

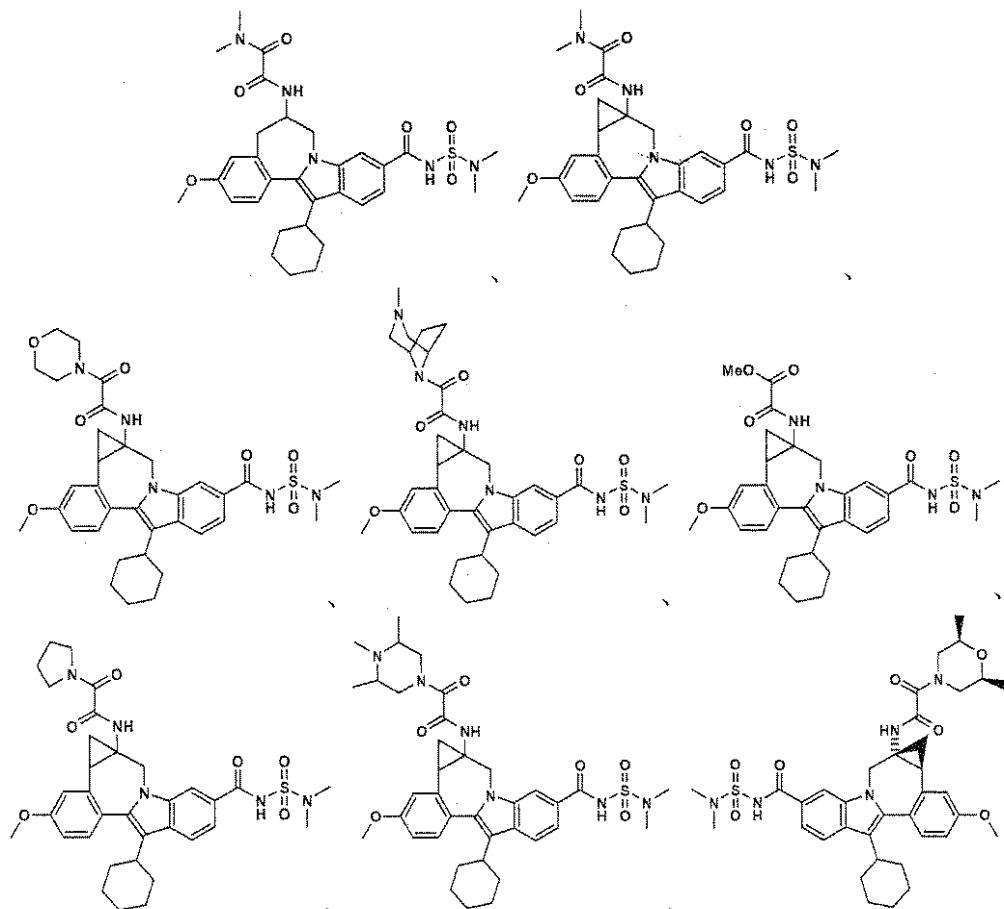
X が結合である、請求項 1 の化合物。

【請求項 12】

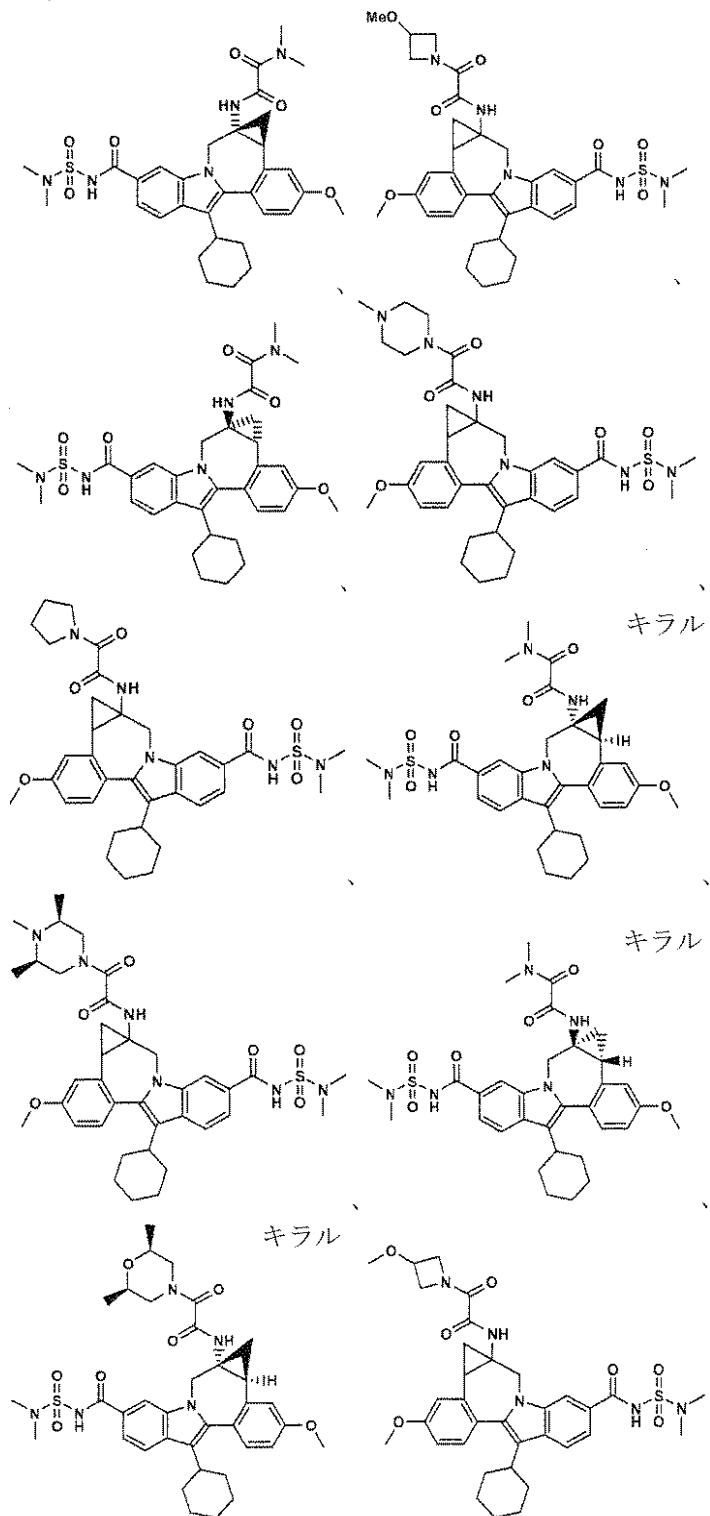
X がメチレンである、請求項 1 の化合物。

【請求項 13】

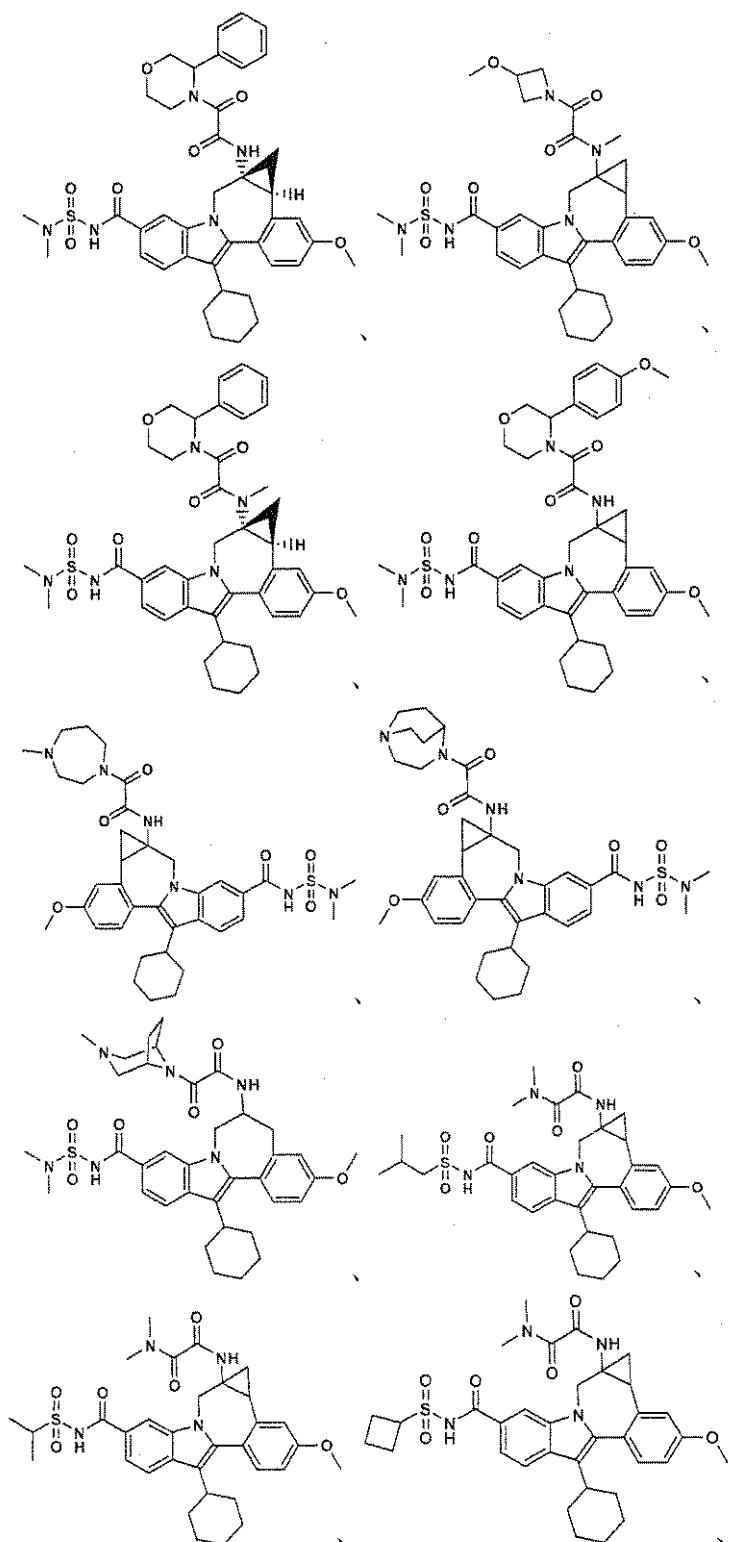
【化 5】



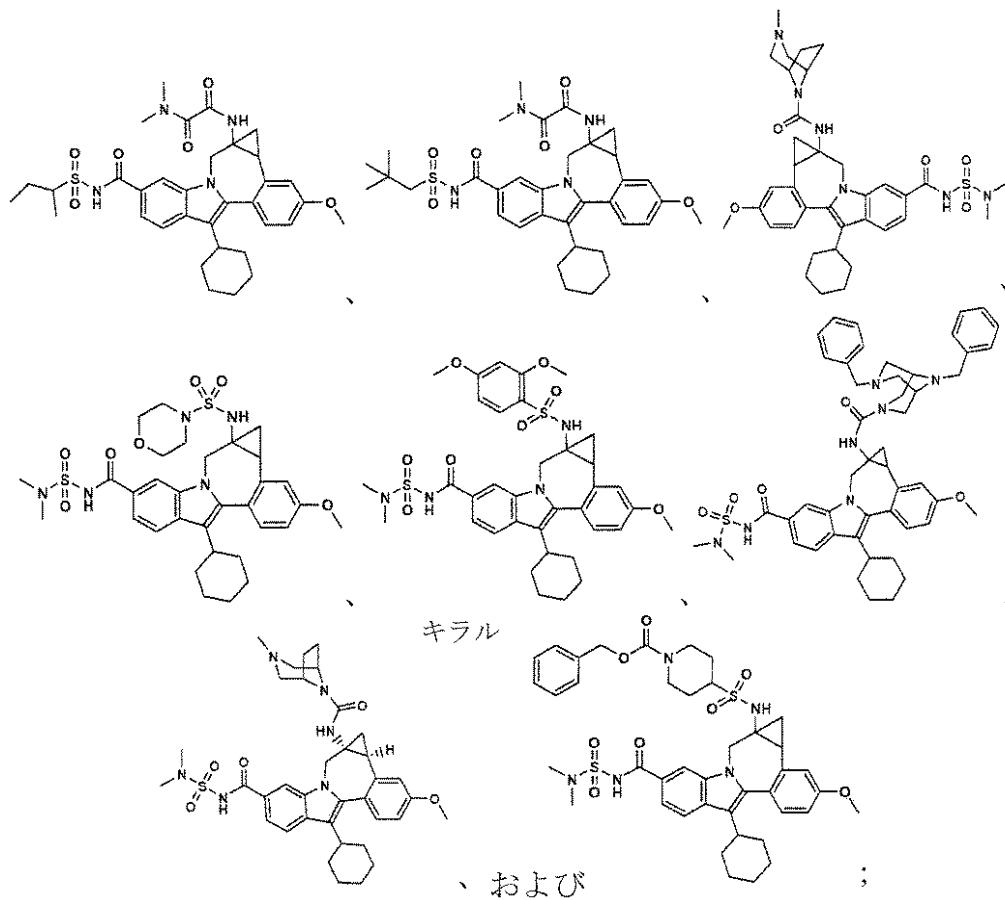
【化6】



【化 7】



【化 8】



からなる群より選択される請求項 1 の化合物、またはそれの医薬的に許容される塩。

【請求項 1 4】

請求項 1 の化合物またはそれの医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体を含む組成物。

【請求項 1 5】

患者に請求項 1 の化合物の治療上の有効量を投与することを特徴とする、C型肝炎感染症の治療方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/052573

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 C07D519/00 A61K31/55 A61P31/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2007/143521 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; YEUNG KAP-SUN [US]; GRANT-YOUNG KATHARIN) 13 December 2007 (2007-12-13) examples; table 1	1-18
P, X	WO 2007/033175 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; BERGSTROM CARL P [US]; BENDER JOHN A [US] 22 March 2007 (2007-03-22) examples	1-18
X	WO 2006/046039 A (ANGELETTI P IST RICHERCHE BIO [IT]; ERCOLANI CATERINA [IT]; HABERMANN) 4 May 2006 (2006-05-04) examples	1-18
X	WO 2006/020082 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; HUDYMA THOMAS W [US]; ZHENG XIAOFAN [US]) 23 February 2006 (2006-02-23) examples	1-18

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

8 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 June 2008	03/07/2008
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 Fazzi, Raffaella

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/052573

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 17-18 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the Invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2008/052573

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2007143521 A	13-12-2007	US	2007287694 A1	13-12-2007
WO 2007033175 A	22-03-2007	AR	055165 A1	08-08-2007
WO 2006046039 A	04-05-2006	AR	051469 A1	17-01-2007
		AU	2005298403 A1	04-05-2006
		AU	2005298412 A1	04-05-2006
		CA	2585084 A1	04-05-2006
		CA	2585113 A1	04-05-2006
		EP	1807403 A2	18-07-2007
		EP	1807397 A2	18-07-2007
		WO	2006046030 A2	04-05-2006
		KR	20070068427 A	29-06-2007
WO 2006020082 A	23-02-2006	AU	2005274959 A1	23-02-2006
		BR	PI0514176 A	03-06-2008
		CA	2576421 A1	23-02-2006
		EP	1776368 A1	25-04-2007
		JP	2008509218 T	27-03-2008
		KR	20070049635 A	11-05-2007
		US	2006046983 A1	02-03-2006
		US	2006166964 A1	27-07-2006

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

C 0 7 D 519/00 3 1 1

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74) 代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(74) 代理人 100156111

弁理士 山中 伸一郎

(72) 発明者 カブ - サン・ユン

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72) 発明者 ジョン・エフ・カドウ

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72) 発明者 キャサリン・エイ・グラント - ヤング

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB04 CC09 EE01 FF04 GG04 HH04

4C072 MM01 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC54 CB11 MA01 MA04 NA14 ZB33