

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年8月17日(2006.8.17)

【公表番号】特表2004-517090(P2004-517090A)

【公表日】平成16年6月10日(2004.6.10)

【年通号数】公開・登録公報2004-022

【出願番号】特願2002-549245(P2002-549245)

【国際特許分類】

C 07 D 223/16 (2006.01)

A 61 K 31/55 (2006.01)

A 61 P 25/28 (2006.01)

【F I】

C 07 D 223/16 Z

A 61 K 31/55

A 61 P 25/28

C 07 M 7:00

【手続補正書】

【提出日】平成18年6月29日(2006.6.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0003】

本発明の化合物である (N)-((S)-2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチリル)-1-(L-アラニニル)-(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンは、-アミロイドペプチドの放出および/またはその合成の阻害に有用であり、それゆえ、アルツハイマー病の治療に有用であって、有利な効力および安全特性を有する。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0004】

本発明は、化合物(N)-((S)-2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチリル)-1-(L-アラニニル)-(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンを提供する。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0005

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0005】

方法に関する1つの側面として、本発明は-アミロイドペプチドの放出および/またはその合成を阻害する方法に関し、この方法は、阻害を必要とする患者に有効量の(N)-((S)-2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチリル)-1-(L-アラニニル)-(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンを投与することを含む。方法の特定の実施態様において、本発明はアルツハイマー病を治療する方法を提供し、この方法は治療を必要とする患者に有効量の(N)-((S)-2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチリル)-1-(L-アラニニル)-

(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンを投与することを含む。また、本発明は、アルツハイマー病の進行を予防または阻害する方法を提供し、この方法は予防または阻害を必要とする患者に有効量の(N)-((S)-2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチリル)-1-(L-アラニニル)-(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンを投与することを含む。

#### 【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正の内容】

#### 【0006】

別の実施態様において、本発明は(N)-((S)-2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチリル)-1-(L-アラニニル)-(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンおよび製薬上許容される希釈剤を含有する医薬組成物を提供する。このような組成物は、-アミロイドペプチドの放出および/または合成の阻害に有用であり、これにはアルツハイマー病の治療を含む。

#### 【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

#### 【0024】

(N)-((S)-2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチリル)-1-(L-アラニニル)-(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンの製造方法を反応式Aに記載する。

#### 【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0026

【補正方法】変更

【補正の内容】

#### 【0026】

反応式A、工程1は、式(10)のラクタム(すなわち、実質的に純粋な(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オン)を得るための適切な式(4)のラクタムの立体化学分割を記載する。本明細書中で用いる場合、用語「実質的に純粋」とは、(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンのエナンチオマー的な純度を意味する。本発明に従い、実質的に純粋な(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンを製造することができ、これは(S)-エナンチオマーを80%より多く、好ましくは90%より多く、より好ましくは95%より多く、最も好ましくは97%より多く含有する。

#### 【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0031

【補正方法】変更

【補正の内容】

#### 【0031】

好ましい方法は、芳香族アルデヒドの存在下での動力学的反応(dynamic process)として、1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンを、ジ-p-トルイル-L-酒石酸、(R)-(-)-d-カンファースルホン酸および(D)-(-)-マンデル酸からなる群から選択される酸の酸付加塩として結晶化することにより、実質的にエナンチオマー的に純粋な(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オン

を与える。この動力学的反応は、1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンが結晶化の間にただ1つの異性体へ変換を受けるという点で利点を有しており、従って、収率を改善し、望ましくない異性体を含有する廃棄物(waste stream)を避ける。

#### 【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0033

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0033】

従って、本発明の製造方法を動力学的分割で行う場合、1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンを芳香族アルデヒドの存在下で選択した酸と接触させる。一般的に、動力学的分割のために、約0.9~1.2モル濃度当量の酸を用い、約1モル濃度当量を用いることが好ましい。通常、芳香族アルデヒドを触媒的な量で用いる。代表的には、約0.5~0.001モル濃度当量の芳香族アルデヒドを用い、約0.1~約0.01モル濃度当量を用いることが好ましい。

#### 【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0034

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0034】

代表的には、動力学的方法を、上記の貧溶媒を用いない溶媒中で行う。1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オン、選択した酸および芳香族アルデヒドの混合物を攪拌して所望の異性体へと変換させる。一般的に、この変換は、周囲温度~溶媒の還流温度の温度で行われる。通常、変換には6~48時間を必要とする。

#### 【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0035

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0035】

当業者であれば理解するように、本発明の方法が動力学的分割法として行われる場合、(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンの酸付加塩の使用は、単離した生成物中の少量の芳香族アルデヒドの存在により達成され得る。従って、動力学的分割の後、好ましくは、(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンを、その使用前、または塩基形成の前に、塩交換(好ましくは塩酸塩として)により単離してもよい。

#### 【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0042

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0042】

式Iの化合物を、結晶化を含む多数の技術により単離および精製することができる。溶液からの結晶化およびスラリー化技術を用いることができる。特に、本発明の化合物は、種々の無水および水性の溶媒からの結晶化により製造することができる。適切な溶媒としては、アセトン、低級アルコール(メタノール、エタノールおよびイソプロパノールなど)、酢酸、水および酢酸エチルを含有するおよび含有しないアセトニトリル、ジエチルエーテル、およびメチルt-ブチルエーテルが挙げられる。実際には、水性アセトンが好ま

しいことが見出されている。所定の水性溶媒に関しては、用いる水の量は、溶媒中の(N)-((S)-2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチリル)-1-(L-アラニニル)-(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンの水に対する相対的溶解度に依存し、ここでは結晶化またはスラリー化技術のいずれかが使用される。

## 【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0043

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0043】

一般的に、結晶化は、(N)-((S)-2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチリル)-1-(L-アラニニル)-(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンを水性媒体中に溶解し、次いで、さらなる水を添加して、または添加せずに、溶液を冷却させて固体を得ることにより行う。代表的には、結晶化は約40℃～選択した水性媒体の還流温度の初期温度で行う。次いで、混合物を冷却して2水和物結晶を得る。種結晶添加が有利かもしれない。好ましくは、結晶化溶液をゆっくりと冷却する。結晶化は、最も都合良くは、周囲温度～約-20℃の温度まで冷却する。

## 【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0046

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0046】

## 実施例1

1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンの合成

乾燥DMF(15mL)中の水素化ナトリウム(1.1当量)のスラリーに2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オン(0.0042mol)をDMF(10mL)溶液として加えた。次いで、ヨウ化メチル(約2当量)を加えた。TLCにより完了を確認した時点で、反応混合物を氷に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、繰り返しブランクで洗浄した。次いで、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をHPLC(LC 2000)により精製し、酢酸エチル/ヘキサン系を用いて溶離して3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンを得た。

## 【手続補正14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0047

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0047】

3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オン(1当量)をTHFに溶解し、イソアミルニトライド(1.2当量)を加えた。混合物を氷浴中で0℃まで冷却した。NaHMS(1.1当量、THF中1M)を滴下した。1時間攪拌した後、または反応が完了した後、混合物を濃縮し、次いで1N塩酸水溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機部分を乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して1-ヒドロキシイミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンを得た：質量分析(M+H)<sup>+</sup>、205.1。

## 【手続補正15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0048

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0048】

1-ヒドロキシイミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンをEtOH/NH<sub>3</sub> (20:1)に溶解し、ラネーニッケルおよび水素 (500 psi/3447kPa) を用いて、100 度で10時間の間、ボンベ (bomb) 中で水素化した。得られた混合物をろ過し、濃縮して油状物を得、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た。

## 【手続補正16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0049

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0049】

実施例2

1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンの合成

モルトン (Morton) フラスコ (20L) に、MTBE (5.52 L、7容量) および (N-メチルアミノ)アセトアルデヒドジメチルアセタール (614 g, 5 mol) を加えて室温で溶液を形成した。重炭酸ナトリウム (546g, 6.5 mol) と水 (6.31 L, 8容量) とを合わせることにより製造した重炭酸ナトリウム溶液を、モルトン反応フラスコに加えた。混合物を10 未満に冷却し、塩化フェニルアセチル (789 g, 5 mol) の MTBE (789 mL) 溶液を、冷却した反応混合物に1時間かけて滴下した。添加後、反応混合物を室温で1時間、攪拌した。この段階で、HPLC分析は反応が完了したことを示した。MTBE (4容量) での抽出処理、無水硫酸マグネシウム乾燥、続いてロータリーエバポレーターでの濃縮により、N-メチル-N-(2,2-ジメトキシエチル)フェニルアセトアミドを液体として得た (1.187kg, 98%)。 (M+H)<sup>+</sup> = 237.9。強窒素 (strong nitrogen) 雰囲気下でモルトンフラスコ (5L) に H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.42 L) を添加し、N-メチル-N-(2,2-ジメトキシエチル)フェニルアセトアミド (712g, 3mol) を反応フラスコに滴下すると発熱した (22~78)。次いで、得られた反応物を110 まで3時間、加熱し、次いで室温まで冷却してモルトンフラスコ (20L) に移した。10 未満で、反応混合物を水性水酸化ナトリウムを用いてクエンチした (9.18 L, 5 N)。酢酸エチルでの抽出後処理 (2 × 2.85 L)、硫酸ナトリウムでの乾燥、続いて固体になるまでの濃縮により、3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンを固体として得た (520g, 73.5%)。さらなる純度のために、この物質をMTBEから再結晶させて固体を得た。mp = 81~82; (M+H)<sup>+</sup> = 174.2。

## 【手続補正17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0050

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0050】

3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オン (113.8 g, 0.657 mol) の THF (0.5L) 溶液を0 まで冷却し、亜硝酸イソアミル (100.75 g, 0.86 mol) を滴下した。得られた混合物にLiHMDS (1 N THF溶液、854 mL、0.854 mol) を、温度が10 未満に保たれるような速度で加えた。添加後、反応物を室温で2~3時間攪拌しながら、HPLCにより反応の進行をモニターした。反応の完了の際に、混合物を0 まで冷却し、水性HCl (2 N) を用いてpHを12から2~3へと調整した。得られた析出物を12~16時間、攪拌した後、ろ過により単離し、乾燥させて1-ヒドロキシイミノ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンを得た (86.3g, 64.9%)。mp = 225~226; (M+H)<sup>+</sup> = 203.0。

## 【手続補正18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0051

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0051】

1-ヒドロキシイミノ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オン (35 g、0.173 mol) のエタノール (525mL) 溶液を希HCl (濃縮水 (17mL) 溶液17.5 g)スラリーとしてのパラジウム / 炭素 (10%、3.5g)とともにオートクレーブに入れた。得られた混合物を、反応が完了するまで50 度、250psi (1723 kPa) で水素化した。溶媒としてエタノールを用いて反応混合物をセライトのパッドでろ過し、ろ液を90 mLまで濃縮する。水 (350 mL) を濃縮液に加え、得られた溶液を、約200mLまでさらに濃縮した。ジクロロメタン (350mL) を水溶液に加えた後、水性水酸化ナトリウム (1 N) を用いてpHを11~11.5に調整した。有機部分を分離し、水性部分をジクロロメタン(175 mL)で抽出した。合わせた抽出物を濃縮して残渣を得た。この残渣を放置すると結晶化し、表題化合物を得た。mp = 69 ~ 81 ; (M+H)<sup>+</sup> = 191.0。

## 【手続補正19】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0052

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0052】

実施例3

1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンの合成

モルトンフラスコ (22L) にジクロロメタン (4.73L、8 容量)、N-メチルフェネチルアミン (591g、4.33 mol) および水性重炭酸ナトリウム (水4.73 L中436.7g、5.2mol) を加えた。混合物を5 未満に冷却し、塩化クロロアセチル(513.7g、4.55mol)のジクロロメタン (887mL) 溶液を、冷却した反応混合物に70分間かけて滴下した。滴下の後、HPLC分析は反応が完了していることを示した。層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーターで濃縮してN-メチル-N-(2-フェニルエチル)-1-クロロアセトアミドを得た (915.7g、99.8%) : (M+H) = 212.1。

## 【手続補正20】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0053

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0053】

窒素雰囲気下でフラスコ (12L) にN-メチル-N-(2-フェニルエチル)-1-クロロアセトアミド (883.3 g、4.17 mol) およびオルト-ジクロロベンゼン(6.18L)を加えた。塩化アルミニウム (1319 g、10.13 mol)を加えると、発熱した (22~50 )。次いで、得られた反応物を165 度まで2.5時間、加熱した後、室温まで約14時間かけて冷却した。反応混合物を約0 度まで冷却し、発熱を約40 度に保つために4 回に分けて冷水を加えた (8.86L、約5 )。層を分離し、水層をジクロロメタン(7.07L)で抽出し、層を分離した。有機層を合わせ、水性塩酸 (8.83L、1 N)、次いで、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (7.07 L)で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、シリカゲル(883g)を加え、シリカゲルのカラム(焼結ガラスろうと中3.53 kg、ジクロロメタン中のスラリーとしてパックした)にかけた。25L回収するまでカラムをジクロロメタンで溶離し、次いで酢酸エチルを用いて生成物を得た。生成物を含む画分をエバボレートして3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンを褐色固体として得た (608g、83% )。

## 【手続補正21】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0054

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0054】

フラスコ(22L)に、窒素下で、3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オン(606g、3.46mol)および亜硝酸イソアミル(543g、4.5mol)を加えた(THF、7.88L中)。混合物を約0まで冷却した後、LiHMDS(1N THF溶液、4.5L、04.5mol)を、温度が約7未満であるような速度で加えた。添加後、HPLCにより反応の進行をモニターしながら、反応物を室温で約2時間、攪拌した。反応の完了の際には、混合物を約0まで冷却し、水性HCl(2N)を用いてpHを12から約2~1に調節した。得られた析出物を約6時間攪拌した後、ろ過により単離し、乾燥させて1-ヒドロキシイミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンを得た(604.7g、85.6%)。

## 【手続補正22】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0055

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0055】

1-ヒドロキシイミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オン(625g、3.06mol)および3Aエタノール(15.6L)。得られた混合物を、50および250psi(1723kPa)で、反応が完了するまで(約4時間)激しく攪拌しながら水素化した。反応混合物を溶媒としてエタノールを用いてセライトパッドでろ過し、ろ液を濃縮して固体を得た。固体をジクロロメタン(6L)で処理し、水層のpHが11~11.5の間になるまで1N水酸化ナトリウム水溶液を加えた。混合物を激しく攪拌し、層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した(2L)。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリーエバポレーターでエバボレートして表題化合物を得た(477g、81.9%)。

## 【手続補正23】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0056

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0056】

実施例4

(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンの合成

-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オン(1.544g、8.12mmol)をメタノール(15mL)中で穏やかに加熱して溶液を形成した。別のフラスコ中で、ジ-p-トルオイル-1-酒石酸(3.12g、8.08mmol)をメタノール(15mL)中に溶解し、ピペットを介して温アミン溶液に添加した。固体が析出するので混合物を加熱した。さらにメタノール(30mL)を加えて溶液にし、これを30~40分間還流した後、ゆっくりと周囲温度まで冷却して固体を得た。約18時間攪拌した後、ろ過により固体を回収し、少量の冷メタノールでリーンスして(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンジ-p-トルオイル-L-酒石酸塩を得た(2.24g、96%収率、94.7%ee)。

## 【手続補正24】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0057

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0057】

(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンジ-p-トルオイル-L-酒石酸塩(11.83g、20.5mmol)を1.0N水酸化ナトリウム水溶液(45mL)に溶解し、塩化メチレン(3×25mL)で抽出した。合わせた塩化メチレン層を1.0N水酸化ナトリウム水溶液(35mL)、次いでブライン溶液で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。減圧下で溶媒を除去し、表題化合物を無色の油状物として得た(3.38g、87%収率、93.2%ee)

)。

**【手続補正25】**

**【補正対象書類名】明細書**

**【補正対象項目名】0058**

**【補正方法】変更**

**【補正の内容】**

**【0058】**

**実施例5**

(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンの合成

1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オン(6.0g、31.5mmol)を、メタノール(75mL)中で穏やかに加熱して溶液を形成し、ジ-p-トルオイル-L-酒石酸(12.2g、31.5mmol)の温メタノール(75mL)溶液を合わせた。液体に種結晶を添加すると、固体が生じた。追加のメタノール(100mL)を加え、混合物を攪拌した。約18時間攪拌した後、ろ過により固体を回収して、少量の冷却メタノールによりリーンスして固体を得た(6.7g)。固体をメタノール(200mL)と合わせ、攪拌した。18時間後、固体を回収して(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンジ-p-トルオイル-L-酒石酸塩を得た(4.4g)。実施例4に記載の方法により塩基を単離して表題化合物を得た(96% ee)。

**【手続補正26】**

**【補正対象書類名】明細書**

**【補正対象項目名】0059**

**【補正方法】変更**

**【補正の内容】**

**【0059】**

**実施例6**

(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンの合成

22 Lの容器中で、窒素下で1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オン(438g、2.3mol)を加熱(約40 )してメタノール(4.38mL)溶液を得た。別のフラスコに、ジ-p-トルオイル-1-酒石酸(889.7g、2.3mol)をメタノール(4.38L)中に溶解し、約40まで加熱した後、1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンの溶液を加えた。加熱を継続し、追加のメタノール(6.13L)を加えた後、混合物を約45分間還流し、次いでゆっくりと周囲温度まで冷却して固体を得た。約18時間の攪拌後、ろ過により固体を回収し、少量の母液でリーンスし、風乾させた後、酢酸エチル(約2L)を用いて、(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンジ-p-トルオイル-L-酒石酸塩を得た(561.6g)。(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンジ-p-トルオイル-L-酒石酸塩、ジクロロメタン(6.57L)および1N水酸化ナトリウム水溶液(6.57L)を合わせ、攪拌する。層を分離し、有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液(3.28L)で2回、ブライン(2.46 L)で1回抽出した後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリーエバポレーターでエバボレートさせて表題化合物を得た(250g、57.4%、94.1% ee)。

**【手続補正27】**

**【補正対象書類名】明細書**

**【補正対象項目名】0060**

**【補正方法】変更**

**【補正の内容】**

**【0060】**

**実施例7**

(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オン塩酸塩の合成

1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オン(31.9g、168m

mol)を、酢酸イソプロピル(約300mL)中でスラリー化し、45まで加熱した。別のフラスコ中で、(R)-(-)-D-マンデル酸(25.0g、164mmol)を、溶液が形成されるまでイソプロピルアルコール(約130mL)中で加熱し、1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オン/酢酸イソプロピルスラリー(上記より得たもの)に加えて液体を得、そこから迅速に析出物が形成された。混合物を45で、約3時間、攪拌した。5-二トロサリチルアルデヒド(2-ヒドロキシ-5-ニトロベンゾアルデヒド)(1.40g、8.38mmol、5mol%)を温溶液に加え、混合物を45で攪拌した。約14時間後、スラリーを周囲温度まで冷却し、2時間、攪拌した後、固体をろ過により回収して冷酢酸イソプロピル(70mL)でリンスし、減圧オーブン中で40で乾燥させて(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オン(R)-マンデル酸塩を得た(46.62g、82.9%収率、98.4% ee)。

## 【手続補正28】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0061

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0061】

(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オン(R)-マンデル酸塩(2.42g、7.06mmol、98.4% ee)を、周囲温度で、酢酸エチル(25mL)中でスラリー化した。水性濃塩酸(1.1mL、約11.2mmol)を加え、混合物を激しく攪拌しながら3.5時間、50まで加熱した。スラリーを周囲温度まで冷却し、ろ過し、メチルt-ブチルエーテル(約10mL)でリンスして表題化合物を得た(1.48g、92.5%収率、97.9% ee)。

## 【手続補正29】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0062

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0062】

## 実施例8

(N)-((S)-2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチリル)-1-(L-アラニニル)-(S)-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンの合成

丸底フラスコに、N-t-Boc-L-アラニン(1.0当量)、ヒドロキシベンゾトリアゾール水素化物(約1.1当量)および(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オン(1.0当量)(THF中)を窒素雰囲気下で入れた。ヒューニッヒ塩基(Hunig's base)(N,N-ジイソプロピルエチルアミン、1.1当量)をよく攪拌した混合物に加え、続いてEDC(1.1当量)を加えた。4~17時間、周囲温度で攪拌した後、減圧下で溶媒を取り除き、残渣を酢酸エチルおよび水の中に採取し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、1N水性HCl、ブラインド洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で溶媒を除去して、1-(N-t-Boc-L-アラニニル)アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンを得た：質量分光法(M+H)<sup>+</sup>、362.3。

## 【手続補正30】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0063

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0063】

1-(N-t-Boc-L-アラニニル)アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンの1,4-ジオキサン(0.03~0.09M)中の攪拌溶液に無水HClガス流を通し、N<sub>2</sub>下、約10まで冰浴中で10~15分、冷やした。溶液にふたをし、次いで冷却浴を取り外し、溶液を2~8時間攪拌しながら周囲温度まで昇温させ、出発物質の消費をTLCによりモニタ

ーした。溶液を濃縮して1-(L-アラニニル)-(S)-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンを得、これをさらに精製することなく用いた。

【手続補正31】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0064

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0064】

窒素雰囲気下、THF中1-(L-アラニニル)-(S)-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-3-メチル-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オン(1.0当量)、ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(1.1当量)および(S)-2-ヒドロキシ-3-メチル-酪酸(1.0当量)。ヒューニッヒ塩基(N,N-ジイソプロピルエチルアミン、1.1当量)をよく攪拌した混合物に加え、続いてEDC(1.1当量)を加えた。周囲温度で4~17時間、攪拌した後、減圧下で溶媒を取り除き、残渣を酢酸エチル(または類似の溶媒)および水に採取し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、1N HCl、ブライインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を除去して表題化合物を得た。

【手続補正32】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0065

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0065】

実施例9

(N)-((S)-2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチリル)-1-(L-アラニニル)-(S)-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンの合成

丸底フラスコに、窒素雰囲気下でTHF(3.76L)中N-t-Boc-L-アラニン(249.5g、1.32mol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(232.2g、1.52mol)および(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オン(250.8g、1.32mol)を入れた。混合物を5未満に冷却した後、ヒューニッヒ塩基(N,N-ジイソプロピルエチルアミン、188.4g、1.45mol)、続いてEDC(283.7g、1.45mol)を添加した。6時間攪拌した後、反応混合物を周囲温度まで加温し、約14時間攪拌した。溶媒を減圧下で取り除き、残渣を酢酸エチル(3.76L)および水(1.76L)中に採取し、層を分離し、有機層を水(1.76L)で抽出し、水層を合わせ、酢酸エチル(1.76L)で抽出した。有機層を合わせ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(1.76L)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリー-エバポレーターでエバボレートして1-(N-t-Boc-L-アラニニル)アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンを得た(463g、97.2%)。

【手続補正33】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0066

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0066】

表面下分散チューブ(subsurface dispersion tube)を用いて約0に冷却した酢酸エチル(1.76L)に無水HClガスを通すことにより、HClの酢酸溶液を調製した。上記で調製したHClの酢酸エチル溶液を、激しく攪拌した1-(N-t-Boc-L-アラニニル)アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オン(462g、1.28mol)の酢酸エチル(3.7L)中のスラリーに加えた。追加量の酢酸エチル(1L)を加え、反応混合物を室温まで昇温させ、22時間攪拌した。反応混合物をろ過して固体を得た。固体をアセトニトリル(5L)を用いてスラリー化し、還流するまで加熱し、次いで約60まで冷却した後、ろ過し、乾燥させて1-(L-アラニニル)-(S)-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベン

ゾアゼピン-2-オンを得た(389.8g、94.7%)。

【手続補正34】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0067

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0067】

THF(4.8L)中の1-(L-アラニニル)-(S)-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-3-メチル-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オン(369.5g、1.18mol)、ヒドロキシベンゾトリニアゾール水和物(207.6g、1.36mol)、ヒューニッヒ塩基(N,N-ジイソプロピルエチルアミン、352.2g、2.71mol)および(S)-2-ヒドロキシ-3-メチル-酪酸(140.6g、1.18mol)を窒素雰囲気下で合わせ、5未満に冷却した。EDC(253.7g、1.3mol)を加え、反応混合物を周囲温度まで加温し、攪拌した。約25時間後、反応混合物をジクロロメタン(5.54L)で希釈し、水(2.22L)で抽出した。有機層を水(2.22L)で抽出し、水層を合わせ、ジクロロメタン(5.54L)で抽出した。有機層を合わせ、水(2.22L)で2回抽出し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(2.22L)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリーエバポレーターでエバポレートして固体を得た(428g、100%)。固体を、わずかに加温(40)しながらアセトン(3.42L)および水(0.856L)を含有する溶媒混合物に採取した。溶液を2L分に分け、それぞれに水(7.19L)を加えると同時に、濁った溶液を50まで加温した。水の添加が完了したら、濁った溶液を周囲温度まで冷却して固体を得、これを約14時間周囲温度でスラリーとして攪拌した後、ろ過し、乾燥させて表題化合物を2水和物として得た(310.6g、66.2%)。

【手続補正35】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0068

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0068】

医薬として用いる場合、通常、本発明は医薬組成物の形態で投与される。したがって、別の実施態様では、本発明は有効量のN-((S)-2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチリル)-1-(L-アラニニル)-(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンおよび製薬上許容される希釈剤を含有する医薬組成物を提供する。このような組成物は、

-アミロイドペプチドの放出および/またはその合成を阻害するために使用され、これはアルツハイマー病の治療を含む。したがって、本発明は、特にアルツハイマー病の治療等において、-アミロイドペプチドの放出および/またはその合成を阻害するための医薬の製造における-((S)-2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチリル)-1-(L-アラニニル)-(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンの使用を包含する。

【手続補正36】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0069

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0069】

(N)-((S)-2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチリル)-1-(L-アラニニル)-(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンは種々の経路により投与することができる。本発明の化合物は、有効量で生物学的に利用可能な化合物を作製する任意の形態または様態で投与され得、これには経口および非経口経路が含まれる。例えば、本発明の化合物は、経口、吸入、皮下、筋肉内、静脈内、経皮的、鼻内、経直腸、眼内(ocularly)、局所的、舌下、経頬粘膜などにより投与することができる。

【手続補正37】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0088

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0088】

方法に関する1つの側面で、本発明は -アミロイドペプチドの放出および／またはその合成を阻害する方法に関し、この方法は、そのような阻害を必要とする患者に有効量の -((S)-2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチリル)-1-(L-アラニニル)-(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンを投与することを含む。特定の方法の実施態様において、本発明はアルツハイマー病を治療する方法を提供し、この方法は、そのような治療を必要とする患者に有効量の(N)-((S)-2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチリル)-1-(L-アラニニル)-(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンを投与することを含む。

【手続補正38】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0092

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0092】

有効量は、当業者としての担当医師により、通常の技術の使用および同様の状況下で得られた結果を観察することにより、簡単に決定され得る。有効量であるN-((S)-2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチリル)-1-(L-アラニニル)-(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンの用量を決定する際に、以下を含む（しかし、これらに限定されるわけではない）多数の因子が担当医師により考慮される。N-((S)-2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチリル)-1-(L-アラニニル)-(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンの効力および特性、患者の種、サイズ、年齢および全体的な健康、疾患の関与および重篤度の程度、患者特有の反応、投与態様、投与した製剤のバイオアベイラビリティ特性、選択した投薬レジメ、付随の他の薬物療法の使用、および他の関連した環境。

【手続補正39】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0093

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0093】

N-((S)-2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチリル)-1-(L-アラニニル)-(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オンの有効量は、1日あたり体重1kgあたり約0.1mg(0.1mg/kg/日)～約100mg/kg/日で変動することが予測される。好ましい量は、当業者により決定され得る。

【手続補正40】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0094

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0094】

テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オン無水物は1日あたり体重1kgあたり約0.1mg(0.1mg/kg/日)～約100mg/kg/日で変動することが予測される。好ましい量は、当業者により決定され得る。

【手続補正41】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 9 5

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 9 5 】

本発明のN-((S)-2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチリル)-1-(L-アラニニル)-(S)-1-アミノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-オン無水物は、以下に記載のものを含む種々の生物系で試験され得る。