

(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2017-507962

(P2017-507962A)

(43) 公表日 平成29年3月23日(2017.3.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 223/26 (2006.01)	C O 7 D 223/26	4 C O 3 4
C07D 223/28 (2006.01)	C O 7 D 223/28	4 C O 3 6
A61K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	4 C O 8 4
A61K 31/5415 (2006.01)	A 6 1 K 31/5415	4 C O 8 6
A61K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全 67 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-556776 (P2016-556776)
 (86) (22) 出願日 平成27年3月10日 (2015. 3. 10)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年11月9日 (2016. 11. 9)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/019764
 (87) 国際公開番号 W02015/138496
 (87) 国際公開日 平成27年9月17日 (2015. 9. 17)
 (31) 優先権主張番号 61/951, 186
 (32) 優先日 平成26年3月11日 (2014. 3. 11)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

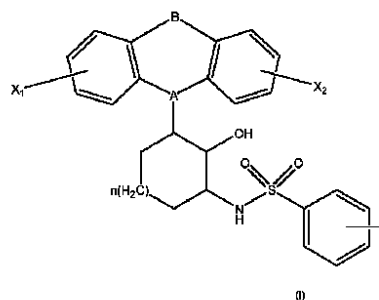
(71) 出願人 514038856
 アイカーン スクール オブ メディシン
 アット マウント サイナイ
 Icahn School of Med
 icine at Mt. Sinai
 アメリカ合衆国, ニューヨーク州 100
 29, ニューヨーク, ワン ギュスターウ
 エル, レヴィ プレイス, ボックス
 1 6 7 5
 (74) 代理人 100090251
 弁理士 森田 憲一
 (74) 代理人 100139594
 弁理士 山口 健次郎
 (74) 代理人 100185915
 弁理士 長山 弘典

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 限定された三環式スルホンアミド

(57) 【要約】

プロテインホスファターゼ2 Aの三環式化学モジュールが開示される。本化合物は、腫瘍、加齢発症タンパク質毒性、ストレス誘発性のうつ病、炎症、アクネの治療に有効である。本化合物は、以下のフェノチアジン、ジベンゾアゼピン化合物及び類似の属である。

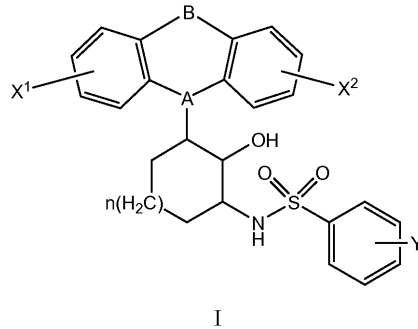


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

{ 式中、

B は、 $-S-$ 、 $-(CH_2-CH_2)-$ 、及び $-CH=CH-$ からなる群から選択され；

A は、N 及び CH から選択され；

n は、0、1、又は 2 であり；

 X^1 は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CN$ から選択され； X^2 は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CN$ から選択され；そして

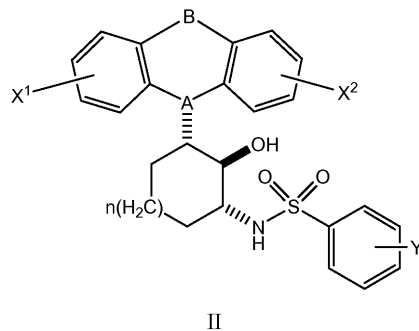
Y は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-(C_1-C_3)$ ハロアルキル基、 $-(C_1-C_3)$ ハロアルコキシ基、 $-(C_1-C_3)$ アルコキシ基、 $-C(=O)(C_1-C_3)$ アルキル基、 $-C(=O)H$ 、 $-(C_1-C_3)$ ヒドロキシアルキル基、 $-(C_1-C_3)$ ハロアルキルチオ基、 $-N_3$ 、及び $-CN$ からそれぞれ独立して選択される置換基 1 つ又は 2 つである }
 で表される化合物。

20

【請求項 2】

式 (II) :

【化 2】



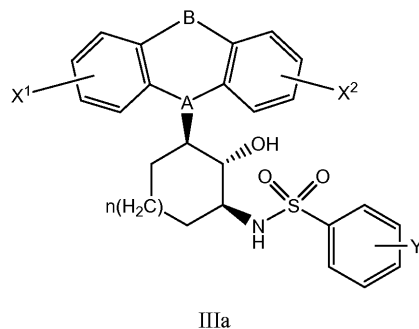
30

で表される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式 (III a) :

【化 3】



40

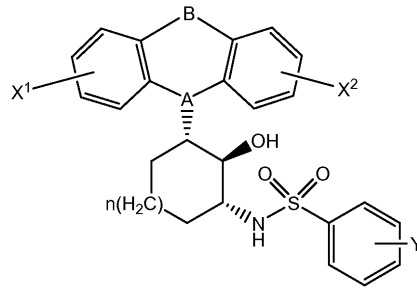
で表される請求項 1 に記載の化合物。

50

【請求項 4】

式 (I I I b) :

【化 4】



IIIb

10

で表される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

B が、 $-(CH_2 - CH_2)-$ である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

B が、 $-S-$ である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

B が、 $-CH=CH-$ である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

A が、N である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 9】

B が $-(CH_2 - CH_2)-$ であり、そして、A が N である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

A が、CH である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

n が、1 である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

n が、0 である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

n が、2 である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 14】

X^1 及び X^2 が、ともに H である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

Y が、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-(C_1 - C_3)$ ハロアルキル基、 $-(C_1 - C_3)$ ハロアルコキシ基、 $-(C_1 - C_3)$ アルコキシ基、 $-C(=O)(C_1 - C_3)$ アルキル基、 $-C(=O)H$ 、 $-(C_1 - C_3)$ ヒドロキシアルキル基、 $-(C_1 - C_3)$ ハロアルキルチオ基、 $-N_3$ 、及び $-CN$ から、それぞれ独立して選択される置換基 1 つを示す、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

Y が、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-SCF_3$ 、 $-N_3$ 、及び $-CN$ から選択される置換基 1 つを示す、請求項 15 に記載の化合物。

40

【請求項 17】

Y の一方の事例は H 又は Cl であり、そして Y の他方の事例は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-(C_1 - C_3)$ ハロアルキル基、 $-(C_1 - C_3)$ ハロアルコキシ基、 $-(C_1 - C_3)$ アルコキシ基、 $-C(=O)(C_1 - C_3)$ アルキル基、 $-C(=O)H$ 、 $-(C_1 - C_3)$ ヒドロキシアルキル基、 $-(C_1 - C_3)$ ハロアルキルチオ基、 $-N_3$ 、及び $-CN$ から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 18】

Y の一方の事例が H 又は Cl であり、そして Y の他方の事例が $-OCF_3$ である、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

Y が、 $-OCF_3$ である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

B が、 $-(CH_2 - CH_2)_n-$ であり、そして、n が 1 である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 21】

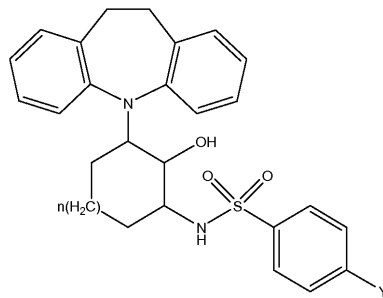
A が、N である、請求項 20 に記載の化合物。

10

【請求項 22】

式：

【化 5】



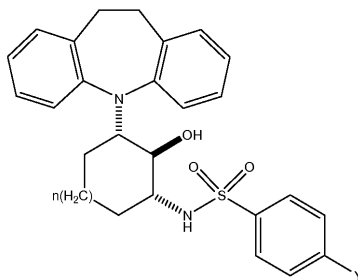
20

で表される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 23】

式：

【化 6】



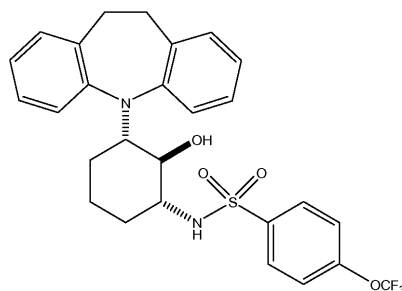
30

で表される、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 24】

式：

【化 7】



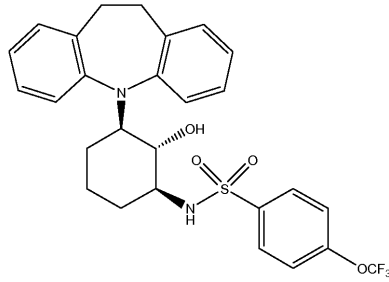
40

で表される、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

式：

【化 8】



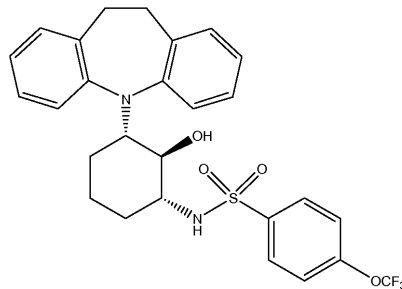
で表される、請求項 2 4 に記載の化合物。

10

【請求項 2 6】

式：

【化 9】



20

で表される請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を患者に投与することを含む

- (a) 腫瘍
- (b) 糖尿病
- (c) 自己免疫疾患
- (d) 加齢発症タンパク質毒性疾患
- (e) 気分障害
- (f) 尋常性座瘡
- (g) 固形臓器移植拒絶
- (h) 移植片対宿主病
- (i) 心臓肥大
- (j) ウイルス感染
- (k) パラサイト感染、及び
- (l) 精神刺激薬乱用

30

から選択される患者における疾患の治療方法。

【請求項 2 8】

前記腫瘍が、卵巣癌、膵臓癌、腎細胞癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、肝細胞癌、神経膠腫、白血病、リンパ腫、結腸直腸癌、及び肉腫からなる群から選択される、請求項 2 7 に記載の方法。

40

【請求項 2 9】

前記腫瘍が、化学療法抵抗性腫瘍である、請求項 2 7 に記載の腫瘍治療方法。

【請求項 3 0】

腫瘍化学療法剤 1 種以上を投与することをさらに含む、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記腫瘍化学療法剤 1 種以上が、EGFR 阻害剤である、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記腫瘍化学療法剤が、エルロチニブ又はゲフィチニブから選択される、請求項 3 1 に

50

記載の方法。

【請求項 33】

前記加齢発症タンパク質毒性疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、及び筋萎縮性側索硬化症疾患からなる群から選択される、加齢発症タンパク質毒性疾患治療用の請求項 27 に記載の方法。

【請求項 34】

ウイルス感染治療用の請求項 27 に記載の方法。

【請求項 35】

前記ウイルス感染が、インフルエンザ、HIV-1、HPV、アデノウイルス、BKV、EBV、JCV、HCV、MCV、ポリオマウイルス、SV40、HTLV-1、HSV-1、CMV、B型肝炎ウイルス、BPV-1、ヒトT細胞リンパ球向性ウイルス1型、日本脳炎ウイルス、RSV、及び西ナイルウイルスからなる群から選択されるウイルスにより引き起こされる、請求項 34 に記載の方法。

10

【請求項 36】

パラサイト感染治療用の請求項 27 に記載の方法。

【請求項 37】

前記パラサイト感染が、プラスモジウム及びタイレリアからなる群から選択されるパラサイトにより引き起こされる、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

請求項 1~4 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、腫瘍の治療における化学療法剤 1 種以上に対する感受性回復方法。

20

【請求項 39】

請求項 1~4 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を患者に投与することを含む、患者におけるPI3K-AKT-FOXO経路の調節不全に係る疾患又は障害の治療方法。

【請求項 40】

薬学的に許容可能な担体及び請求項 1~4 のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 41】

表 I の化合物から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

30

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

本出願は、米国仮出願第 61/951,186 号(2014年3月11日出願)の優先権を主張する。前記出願の全開示は参照することにより本明細書に組み込まれる。

【発明の分野】

【0002】

本発明は、腫瘍、タンパク質毒性誘発性神経変性、ストレス誘発性のうつ病、炎症、アクネ、及びウイルス感染を治療するためのPPA2及びFOXO転写因子タンパク質の三環式化学モジュレーターの使用に関する。

40

【発明の背景】

【0003】

プロテインキナーゼは、治療標的としての承認が得られており、そしてパイプライン段階にある又はすでに臨床段階にあるいずれかの何百もの阻害剤とともに、腫瘍学における薬剤開発の努力の主要な焦点となっている。プロテインホスファターゼは、一方では、有名な気質特異性の欠乏及び強力な活性部位阻害剤として発見された天然物に関連する毒性のために、薬剤開発に関して無視されてきた。プロテインキナーゼの狭い基質特異性とは対照的に、PPA2は、複数の基質と相互作用し、したがって、その活性化が、腫瘍形成シグナル伝達経路を含む複数のシグナル伝達経路を協調的に阻害する併用療法において有効である。ABCサブユニットからなるプロテインホスファターゼ2A(PP2A)は、

50

腫瘍抑制因子として機能する主要な腫瘍形成シグナル伝達タンパク質を脱リン酸化する。

【0004】

プロテインホスファターゼ2Aは、4種の主要なセリンスレオニンホスファターゼの1つであり、細胞の成長及び分裂の負の制御に関与している。プロテインホスファターゼ2Aホロ酵素は、構造的サブユニットA、触媒サブユニットC、及び調節サブユニットBから構成されるヘテロ三量体タンパク質である。PP2Aヘテロ三量体タンパク質ホスファターゼは、広い基質特異性及び多様な細胞機能を備えたユビキタスでありそして保存されたホスファターゼである。PP2Aの標的は、様々なシグナル伝達カスケードのタンパク質、例えば、Raf、MEK、AKT、ERK、及びFOXOである。

【0005】

PP2Aは、FOXO1と直接相互作用し、そしてFOXO1を脱リン酸化する。PP2Aホスファターゼの阻害は、プロアポトーシスタンパク質BIMのレベルを調節することにより、FOXO1媒介細胞死を救出する。また、PP2Aは、FOXO3aの細胞内局在及び転写活性化を直接調節する。任意の特定の理論に拘束されることを望まないが、本明細書に記載の化合物は、PP2Aの活性化を介してFOXO転写因子に作用することによってアポトーシスを促進することができる。

【0006】

FOXO(フォークヘッド転写因子、クラスO)タンパク質は、生理的、代謝的、及び発達の経路の様々な制御に関与する転写因子の一群である。それらは、インスリン及び増殖因子シグナルを含む、多くのシグナル伝達経路の下流エフェクターであり、それらはまた、酸化ストレス及び栄養欠乏によって調節される。FOXOの活動によって影響を受ける細胞プロセスには、細胞周期の制御、分化、増殖、及びアポトーシスが含まれる。FOXO媒介プロセスの異常は、腫瘍形成、炎症、糖尿病、及び神経変性状態などを含む、多くの病状に関与している。FOXO転写因子の活性は、それらの細胞内局在、特に細胞質から核への局在化、及びそれらのその後の転写活性化によって、部分的に制御されている。

【0007】

FOXO1、FOXO3a、FOXO4、及びFOXO6と命名されたFOXOタンパク質4種がヒトの細胞に存在し、それらの活性は、安定性(タンパク質分解切断)、細胞内局在、及び転写活性化を含む、様々なメカニズムによって制御されている。ファミリーメンバーの最初の3つの活性は、細胞質核間移行により制御される。

【0008】

FOXO1は、細胞周期及びアポトーシスにおいて重要な役割を果たしている多くの遺伝子の発現を調節する。FOXOの極めて重要な調節機構は、キナーゼ及びホスファターゼによって触媒される可逆的リン酸化である。脱リン酸化FOXO1は核に移行し、そして転写活性であるのに対し、FOXO1のリン酸化は、14-3-3結合及び細胞質局在化に関連している。

【発明の概要】

【0009】

三環系の属は、現在では、PPA2を活性化することが見出されている。本明細書に記載の化合物は、抗増殖効果を有するが、三環系神経抑制薬、例えば、クロミプラミン及びクロルプロマジンのCNS及び心血管系への影響に関連しているアミントランスポーター阻害特性、GPCR媒介薬理学(ドーパミン、セロトニン及びアドレナリン受容体を含む)を欠いている。本明細書に記載される化合物は、三環式骨格を基礎としており、抗増殖効果を示し、そして腫瘍治療における単剤療法として有用である。さらに、それらは、抵抗性が発達した化学療法に対する感受性を回復させるために、他の薬剤と組み合わせて使用することができる。

【0010】

第一の観点においては、発明は、式(I)：

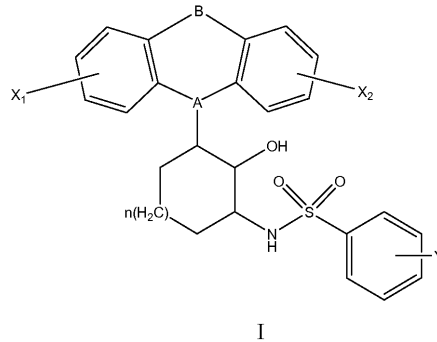
10

20

30

40

【化 1】



10

{ 式中、

B は、 $-S-$ 、 $-(CH_2-CH_2)-$ 、及び $-CH=CH-$ からなる群から選択され；

A は、N 及び CH から選択され；

n は、0、1、又は 2 であり；

X^1 は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CN$ から選択され；

X^2 は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CN$ から選択され；そして

Y は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-(C_1-C_3)$ ハロアルキル基、 $-(C_1-C_3)$ ハロアルコキシ基、 $-(C_1-C_3)$ アルコキシ基、 $-C(=O)(C_1-C_3)$ アルキル基、 $-C(=O)H$ 、 $-(C_1-C_3)$ ヒドロキシアルキル基、 $-(C_1-C_3)$ ハロアルキルチオ基、 $-N_3$ 、及び $-CN$ から、それぞれ独立して選択される置換基 1 つ又は 2 つである

20

} で表される化合物に関する。

【0011】

第二の観点においては、発明は、上記化合物の医薬分野における、特に (a) 腫瘍；(b) 糖尿病；(c) 自己免疫疾患 (autoimmune disease)；(d) 加齢発症タンパク質毒性疾患 (age onset proteotoxic disease)；(e) 気分障害 (mood disorder)；(f) 尋常性座瘡 (acne vulgaris)；(g) 固形臓器移植拒絶 (solid organ transplant rejection)；(h) 移植片対宿主病 (graft vs. host disease)；(i) 心臓肥大；(j) ウイルス感染；(k) パラサイト感染；及び (l) 精神刺激薬乱用 (psychostimulant abuse) から選択される疾患の治療のための方法及び使用に関する。これらの方法は、患者に前記化合物の治療有効量を投与することを含む。

30

【0012】

第三の観点において、本発明は、腫瘍の治療における化学療法剤 1 つ以上に対する感受性を回復するための方法に関する。この方法は、前記の化合物の有効量を投与することを含む。

【0013】

第四の観点において、本発明は、PP2A に影響されるシグナル伝達カスケード、例えば、PI3K-AKT、MAPキナーゼ、及び mTOR 経路の調節不全に関係する、患者における疾患又は障害の治療方法に関する。これらの方法は、患者に前記化合物の治療有効量を投与することを含む。

40

【0014】

第五の観点においては、本発明は、前記化合物を含む医薬組成物に関する。

【発明の詳細な説明】

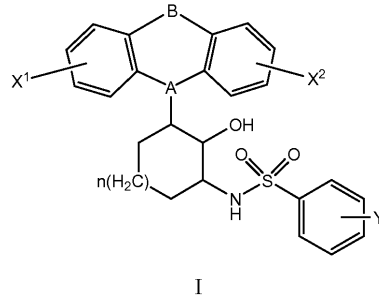
【0015】

置換基は、一般的に導入されたときに定義されており、明細書全体を通して、及び全ての独立請求項において、その定義を保持している。

【0016】

組成物の観点では、本発明は、上述したように、式 (I)：

【化2】



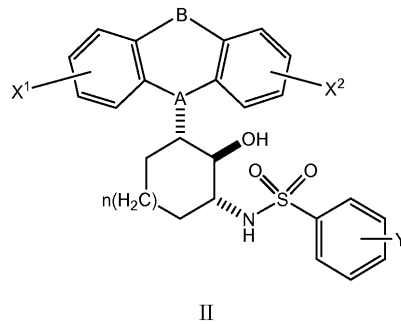
で表される化合物に関する。

10

【0017】

いくつかの実施態様では、本発明は、相対配置が、アミン及び三環がアルコールに対してもトランスであるようなものである式(II)：

【化3】



20

で表される化合物に関する。

【0018】

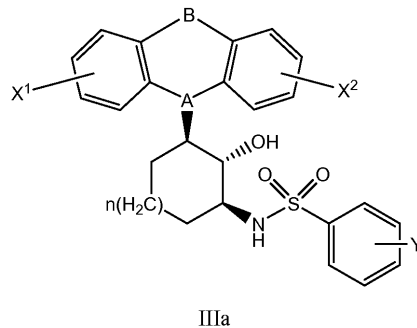
このトランス：トランスのサブグループでは、化合物は、単一のエナンチオマー III a 及び III b 又は2つの混合物のいずれかであることができる。混合物である場合、混合物は、最も一般的にはラセミ体になるが、そうである必要はない。生物学的に活性な化合物の実質的に純粋な単一のエナンチオマー、例えば本明細書に記載されたものは、しばしばラセミ混合物よりも利点を示す。

30

【0019】

いくつかの実施態様では、本発明は式(III a)：

【化4】



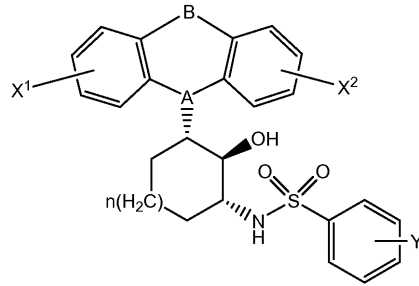
40

で表される化合物に関する。

【0020】

いくつかの実施態様では、本発明は式(III b)：

【化5】



IIIb

10

で表される化合物に関する。

【0021】

以下に説明する実施態様では、特に指定のない限り、化合物は、式 I、II、III a 又は III b であることができる。

【0022】

いくつかの実施態様では、B は、 $-(CH_2-CH_2)-$ である。いくつかの実施態様では、B は、 $-S-$ である。いくつかの実施態様では、B は、 $-CH=CH-$ である。

【0023】

いくつかの実施態様では、A は、N である。いくつかの実施態様では、A は CH である。

20

【0024】

いくつかの実施態様では、n は 0 である。いくつかの実施態様では、n は 1 である。いくつかの実施態様では、n は 2 である。

【0025】

いくつかの実施態様では、 X^1 は、 $-H$ である。いくつかの実施態様では、 X^1 は、 $-F$ である。いくつかの実施態様では、 X^1 は、 $-Cl$ である。いくつかの実施態様では、 X^1 は、 $-CF_3$ である。いくつかの実施態様では、 X^1 は、 $-CN$ である。

【0026】

いくつかの実施態様では、 X^2 は、 $-H$ である。いくつかの実施態様では、 X^2 は、 $-F$ である。いくつかの実施態様では、 X^2 は、 $-Cl$ である。いくつかの実施態様では、 X^2 は、 $-CF_3$ である。いくつかの実施態様では、 X^2 は、 $-CN$ である。

30

【0027】

いくつかの実施態様では、 X^1 及び X^2 は、ともに $-H$ である。

【0028】

いくつかの実施態様では、Y は、 $-H$ である。いくつかの実施態様では、Y は、 $-F$ である。いくつかの実施態様では、Y は、 $-Cl$ である。いくつかの実施態様では、Y は、 $-(C_1-C_3)$ ハロアルキル基である。いくつかの実施態様では、Y は、 $-CF_3$ である。いくつかの実施態様では、Y は、 $-CH_2CF_3$ 又は $-CF_2CF_3$ である。いくつかの実施態様では、Y は、 $-(C_1-C_3)$ ハロアルコキシ基である。いくつかの実施態様では、Y は、 $-OCF_3$ である。いくつかの実施態様では、Y は、 $-OCHF_2$ である。いくつかの実施態様では、Y は、 $-(C_1-C_3)$ アルコキシ基である。いくつかの実施態様では、Y は、 $-OCH_3$ である。いくつかの実施態様では、Y は、 $-C(=O)(C_1-C_3)$ アルキル基である。いくつかの実施態様では、Y は、 $-C(=O)CH_3$ である。いくつかの実施態様では、Y は、 $-C(=O)H$ である。いくつかの実施態様では、Y は、 $-(C_1-C_3)$ ヒドロキシアルキル基である。いくつかの実施態様では、Y は、 $-C(CH_3)_2OH$ である。いくつかの実施態様では、Y は、 $-(C_1-C_3)$ ハロアルキルチオ基である。いくつかの実施態様では、Y は、 $-SCF_3$ である。いくつかの実施態様では、Y は、 $-N_3$ である。いくつかの実施態様では、Y は、 $-CN$ である。いくつかの実施態様では、Y の一方の事例は H 又は Cl であり、そして Y の他方の事例は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-(C_1-C_3)$ ハロアルキル基、 $-(C_1-C_3)$ ハロアルコキシ基、

40

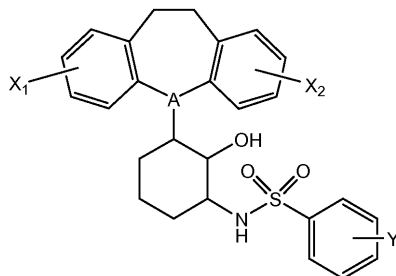
50

($C_1 - C_3$) アルコキシ基、 $-C(=O)(C_1 - C_3)$ アルキル基、 $-C(=O)H$ 、 $(C_1 - C_3)$ ヒドロキシアルキル基、 $-(C_1 - C_3)$ ハロアルキルチオ基、 $-N_3$ 、及び $-CN$ から選択される。いくつかの実施態様では、 Y の一方の事例は Cl であり、そして Y の他方の事例は、 $-OCF_3$ である。

【0029】

いくつかの実施態様では、 B は、 $-(CH_2 - CH_2)-$ であり、そして n は1である。そのような1つの例が以下：

【化6】



10

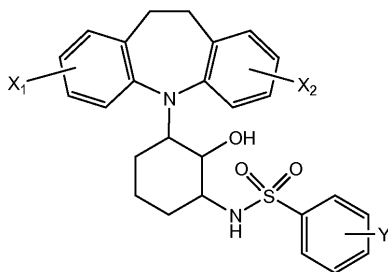
に示される。

【0030】

いくつかの実施態様では、 B は、 $-(CH_2 - CH_2)-$ であり、 A は N であり、そして n は1である。そのような1つの例が以下：

20

【化7】



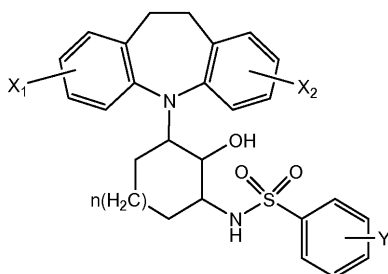
に示される。

30

【0031】

いくつかの実施態様では、 B は、 $-(CH_2 - CH_2)-$ であり、 A は N である。そのような1つの例が以下：

【化8】

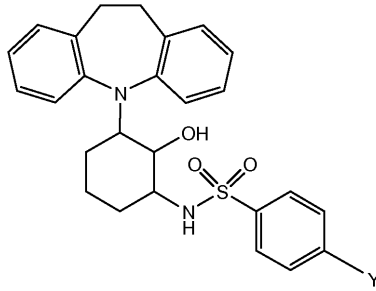


40

に示される。

これらのいくつかの実施態様では、 X^1 及び X^2 は、ともに $-H$ である。いくつかの実施態様では、 Y は、以下：

【化9】



に示すようにパラ位に位置する。

いくつかの実施態様では、Yは、-H、-F、-Cl、-(C₁-C₃)ハロアルキル基、-(C₁-C₃)ハロアルコキシ基、-(C₁-C₃)アルコキシ基、-C(=O)(C₁-C₃)アルキル基、-C(=O)H、-(C₁-C₃)ヒドロキシアルキル基、-(C₁-C₃)ハロアルキルチオ基、-N₃、及び-CNから選択される。いくつかの実施態様では、Yは、-H、-F、-Cl、-CF₃、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₃、-C(=O)CH₃、-C(=O)H、-C(CH₃)₂OH、-SCF₃、-N₃、及び-CNから選択される。いくつかの実施態様では、Yは、-OCF₃である。

【0032】

本明細書中に現れる任意の炭素-炭素二重結合の立体配置は便宜のためだけに選択されており、特定の立体配置を示そうとするものではなく；従って、本明細書中で任意にトランスとして表された炭素-炭素二重結合はシス、トランス、又は任意の割合のこれら2つの混合物であることができる。特に明記しない限り、本発明の化合物の全ての互変異性体は本発明の範囲内である。

【0033】

本明細書に記載される化合物は、1以上の不斉中心を含み、したがって、絶対立体化学の観点で(R)-又は(S)-として定義されることができる、エナンチオマー、ジアステレオマー及び他の立体異性型を生じることができる。本発明は、このような全ての可能な異性体を含むことを意味している。光学的に活性な(R)-及び(S)-異性体は、ホモキラルシントン又はホモキラル試薬を用いて調製されるか、あるいは、光学的に、従来の技術を使用して分離することができる。本明細書に記載される化合物がオレフィン二重結合又は他の幾何学的不斉中心を含む場合、特に指定のない限り、(E)-及び(Z)-の両方の幾何異性体を含むことを意図している。同様に、全ての互変異性体が含まれることが意図される。

【0034】

本明細書で用いられるラセミ化合物、アンビスケールミック(ambiscalemic)化合物及びスケールミック(scalemic)化合物、又はエナンチオマー的に純粋な化合物の図形表示は、Maehr J. Chem. Ed. 62, 114-120 (1985)を引用している。単一の線は、立体化学についての情報を提供せず、接続のみを伝える。実線及び破線のくさびはキラル要素の絶対配置を記すために用いられ、波線はそれが表している結合が作ることができる立体化学的意味合いを何も示さず、太い実線及び破線は相対配置を示すが必ずしもラセミ特性を記さない幾何学的記述子であり、そしてくさびの輪郭図及び点線又は破線は不確定な絶対配置を持つエナンチオマー的に純粋な化合物を示す。例えば、図形表示：

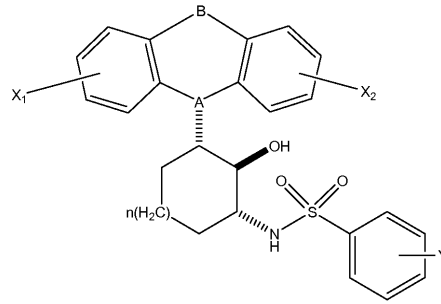
10

20

30

40

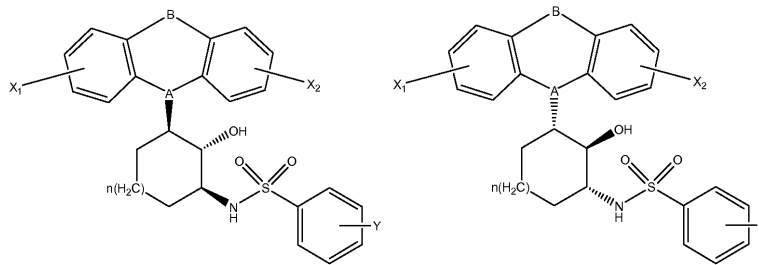
【化 1 0】



は、純粋なエナンチオマーからラセミ体までの、あらゆる比率の、2つのトランス体のトランスエナンチオマー：

10

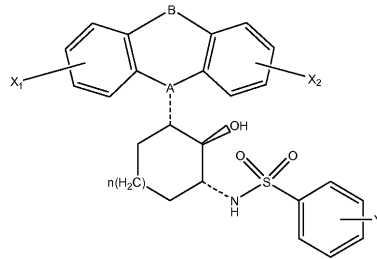
【化 1 1】



の一方又は両方を示す。図形表示：

20

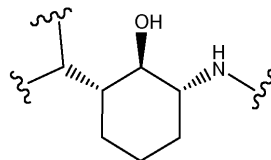
【化 1 2】



は、未知の絶対立体化学の単一のエナンチオマーを示しており、すなわち、それは実質的に純粋な単一のエナンチオマーとして、2つの先行する構造のいずれかであることができる。そして、最終的に、図形：

30

【化 1 3】



は、純粋な(1R, 2R, 6S)-2-アミノ-6-(C結合三環)シクロヘキサノールを示す。本開示の目的のために、「純粋な」又は「実質的に純粋な」エナンチオマーは、エナンチオマーの示される立体配置の少なくとも95%及び他のエナンチオマーの5%以下であることを意味することを意図している。同様に、「純粋な」又は「実質的に純粋な」ジアステレオマーは、ジアステレオマーの示される相対配置の少なくとも95%及び他のジアステレオマーの5%以下であることを意味することを意図している。立体化学の例を説明するテキストでは、ケミカルアブストラクト(Chemical Abstracts)の慣例が使用されている。すなわち、「(1R, 2R, 6S)-rel-」は、それらの相対的關係において構造式において太い実線及び破線で示される3つのキラル中心があり、一方で、「rel」のない「(1R, 2R, 6S)」は、構造式において実線及び破線のくさびで示される、その絶対配置の単一のエナンチオマーを示す。

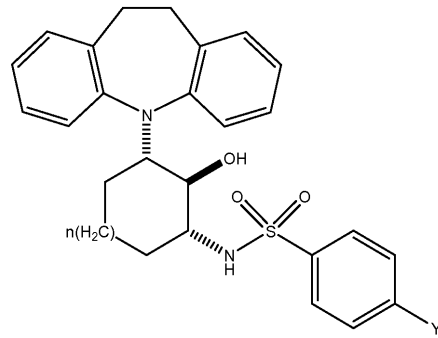
40

【0035】

いくつかの実施態様では、本発明は、式：

50

【化 1 4】



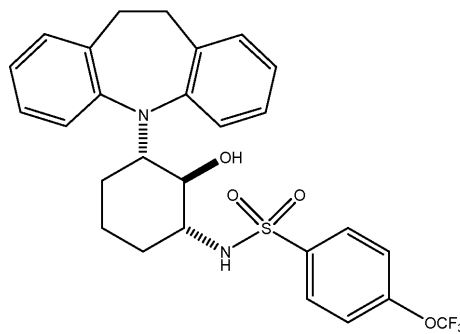
10

で表される化合物に関する。

【0036】

いくつかの実施態様では、本発明は、式：

【化 1 5】



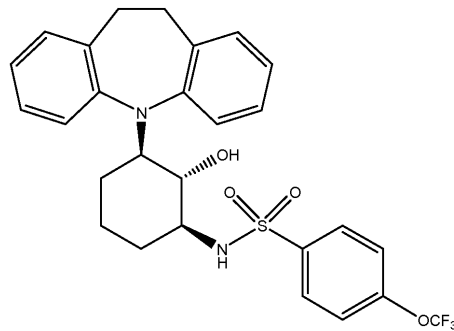
20

で表される化合物に関する。

【0037】

いくつかの実施態様では、本発明は、式：

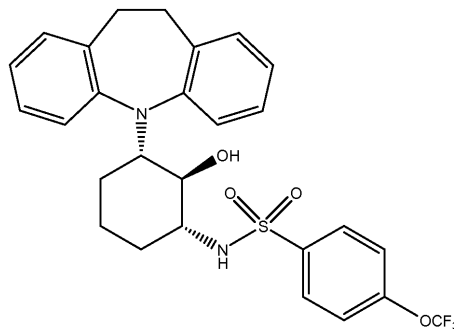
【化 1 6】



30

で表される化合物に関し、一方で、他の実施態様では、本発明は、式：

【化 1 7】



40

で表される化合物に関する。

【0038】

上記の属の全てのメンバーは、実用性予測のスクリーニングにおいて、生物学的活性を

50

示す。しかしながら、審査の際に、特定の種及び属が本出願の発明者に対して特許性が無いことが明らかになる可能性がある。この場合において、その結果生じた出願人の特許請求の範囲からの種や垂属の除外は、特許審査手続の人為的結果であり、公共の所有物でない属の全てのメンバーを包含するという、本件発明者の発明に対する概念や記載を反映したものと見なされるべきではない。

【0039】

本明細書で用いられる「化合物」の記載は、明示的にさらに限定しない限りは、その化合物の塩を含むことを意味することを、当業者は理解するであろう。特定の実施態様では、用語「式で表される化合物」は、化合物又は薬学的に許容されるその塩を意味する。

【0040】

用語「薬学的に許容可能な塩」は、無機酸及び塩基並びに有機酸及び塩基を含む、薬学的に許容可能な非毒性の酸又は塩基から調製された塩を指す。本発明の化合物が塩基性である場合、塩は、無機酸及び有機酸を含む薬学的に許容可能な非毒性の酸から調製することができる。本発明の化合物に適した薬学的に許容可能な酸付加塩は、酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸（ベシレート）、安息香酸、ホウ酸、酪酸、ショウノウ酸、カンファースルホン酸、炭酸、クエン酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、エチレンジアミン四酢酸、ギ酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフチレンスルホン酸、硝酸、オレイン酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、ピバル酸、ポリガラクトロン、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、テオクル酸、p-トルエンスルホン酸などが挙げられる。化合物が酸性の側鎖を含む場合は、本発明の化合物に適した薬学的に許容可能な塩基付加塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、及び亜鉛から製造される金属塩、又はリジン、アルギニン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）、及びプロカインから製造される有機塩を含むが、これらに限定されない。さらなる薬学的に許容可能な塩は、適切な場合、非毒性のアンモニウムカチオン及びカルボキシレート、スルホネート、及び1~20個の炭素原子を有するアルキル基が結合したホスホネートアニオンをさらに含む。

【0041】

また、本明細書で提供されるものは、上記に開示される化合物又は薬学的に許容可能なその塩の形態、及び薬学的に許容可能な担体又は希釈剤を含む医薬組成物である。

【0042】

式(I)で表される化合物が、未加工の化学物質として投与されることは可能であるが、医薬組成物としてそれらを提供することが好ましい。更なる実施態様では、本発明は、式(I)で表される化合物、又は薬学的に許容可能なその塩、薬学的に許容可能な担体1種以上、及び場合によっては、他の治療成分1種以上を含む医薬組成物を提供する。担体は、製剤の他成分と適合し、その受容者にとって有害ではないという意味で「許容可能」でなければならない。

【0043】

製剤は、経口又は非経口（皮下、皮内、筋肉内、静脈内及び関節内を含む）に適したものの、直腸又は局所（皮膚類、舌下及び眼内を含む）投与に適したものを含む。最も適した投与経路は、受容者の状態及び疾患に依存してもよい。剤形は、便利なことに、単位剤形で提供され、薬学の分野についての当業者にとって周知な方法で調製される。全ての方法は、1以上の補助成分を構成する担体と、式(I)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩（「活性成分」）とを混合する工程を含む。一般的には、活性成分を液体担体又は微粉個体担体と均一かつ十分に混合することにより剤形を製造し、次いで、必要であれば、望ましい剤形に形成する。

【0044】

10

20

30

40

50

本発明の経口投与に適した剤形は、それぞれが活性成分の規定量を含むカプセル剤、カシエ剤、又は錠剤のように分離した単位で、又は水中油型液体エマルジョン若しくは油中水型液体エマルジョンとして提供することができ；粉末又は顆粒として提供でき；水性液体若しくは非水性液体中の液剤又は懸濁液として提供することができる。活性成分は、ポラス、舐剤又はペーストとしても提供することができる。

【0045】

錠剤は、場合により、補助成分の1種以上とともに、圧縮又は成形によって調製することができる。圧縮錠は、場合により、結合剤、潤沢剤、不活性希釈剤、潤滑剤、表面活性剤若しくは分散剤と混合された流動型の粉剤又は顆粒剤を、適切な機械で圧縮することにより調製することができる。成形錠剤は、粉末化した化合物を不活性液体希釈剤で湿らせ、適切な機械において成形することにより調製することができる。錠剤は、場合により、その中の活性成分の放徐又は制御放出のために、コーティングし、又は割線を入れることができる。

10

【0046】

非経口投与用製剤は、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤及び意図されたレシピエントの血液と製剤を等張にする溶質を含むことができる水性及び非水性の滅菌注射剤、並びに、沈殿防止剤や増粘剤を含むことができる水性及び非水性の滅菌懸濁液を含むことができる。製剤は、単位用量又は複数回用量容器、例えば、密封アンプル及びバイアルに入れてもよく、滅菌液体担体、例えば、生理食塩液、リン酸緩衝水溶液（PBS）などを使用直前に加えるだけでよいフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存してもよい。即時調合注射溶液及び懸濁液は、前述の種類の無菌の粉末、顆粒及び錠剤から調製してもよい。

20

【0047】

本発明の化合物は、放射性同位体で標識された形で存在することができるものと理解されたい。すなわち、本発明の化合物は、通常天然で見出される原子量若しくは原子番号と異なる原子量若しくは原子番号を含む原子を1種以上含むことができる。水素、炭素、リン、フッ素、及び塩素には、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、及び ^{36}Cl がそれぞれ含まれる。これらの放射性同位体及び/又は他の原子の他の同位元素を含む化合物は、本発明の範囲内である。トリチウム、すなわち ^3H 及び炭素-14すなわち ^{14}C の放射性同位体を含む化合物は、それらの調製及び検出の容易さから、特に好ましい。 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、及び ^{18}F の同位体を含む化合物は、ポジトロン断層法に大変適している。本発明の式Iで表される放射標識化合物及びそのプロドラッグは、一般的に、当業者にとって周知の方法によって調製することができる。便利なことに、入手可能な放射標識された試薬を放射標識されていない試薬に代えて使用することで、そのような放射標識化合物は、開示された実施例及びスキームの手順を行うことにより、簡便に調製することができる。

30

【0048】

本明細書により提供される前記化合物は、患者における腫瘍治療用に使用され、前記方法は、式（I）で表される化合物又は薬学的に許容可能なその塩を、患者に対して治療有効量投与することを含んでいる。いくつかの実施態様では、腫瘍は、PI3K-AKT-FOXOシグナル伝達経路の調節不全を特徴としている。例えば、腫瘍は、卵巣癌、膵臓癌、腎細胞癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、肝細胞癌、神経膠腫、白血病、リンパ腫、結腸直腸癌、及び肉腫からなる群から選択することができる。

40

【0049】

いくつかの実施態様において、前記方法はさらなる腫瘍化学療法剤1種以上を投与することを、さらに含む。いくつかの実施態様では、さらなる腫瘍化学療法剤1種以上は、EGFR阻害剤である。例えば、さらなる化学療法剤は、エルロチニブ又はゲフィチニブであってもよい。

【0050】

いくつかの態様では、腫瘍は、化学療法抵抗性の腫瘍である。いくつかの実施態様では、前記方法は、腫瘍化学療法剤1種以上を投与することを含む。いくつかの実施態様では

50

、腫瘍化学療法剤1種以上は、EGFR阻害剤である。例えば、化学療法剤は、エルロチニブ又はゲフィチニブである。

【0051】

いくつかの実施態様では、式(I)又は薬学的に許容可能なその塩形態の化合物の投与により、化学療法剤1種以上に対する抵抗性が発達した患者において、患者における1つ以上の化学療法剤に対する感受性を回復することができる。

【0052】

また、本明細書において、糖尿病を治療する方法が提供されており、前記方法は、式(I)で表される化合物又は薬学的に許容可能なその塩形態を、患者に対して治療有効量投与することを含んでいる。

10

【0053】

また、本明細書において、患者における自己免疫疾患を治療する方法が、さらに提供されており、前記方法は、式(I)で表される化合物の治療有効量を患者に投与することを含んでいる。自己免疫疾患は、例えば、炎症性腸疾患(IBD)であることができる。免疫応答は、恒常的に及び厳密に制御され、そして、自己寛容(すなわち、自己免疫の防止)及び良性共生腸内細菌叢を維持する上で一つの重要な細胞成分は、制御性T細胞(Treg細胞)である。Treg細胞は、多数の表現型に細分することができるが、最も一般的には、転写因子のFoxp3を発現させるCD4+CD25+T細胞である。Foxp3はFOXOタンパク質、特にFOXO1とFOXO3の直接の転写標的である。このようにして、ナイーブT細胞におけるFOXOタンパク質の活性化は促進され、Treg細胞集団を維持するための分化が指示される。

20

【0054】

急性免疫介在拒絶反応及び慢性免疫介在拒絶反応は、固形臓器移植成功に対する主要な障害となっている。Treg細胞の数及び/又は機能を増幅することによって、拒絶反応のこれらの形態は克服/防止することができると考えられている。同様に、様々な悪性及び非悪性症状を治療するために使用される同種造血細胞移植(アロ-HCT)の一般的かつ病的な合併症は移植片対宿主病であり、移植片対宿主病患者においては、ドナーから移植された免疫細胞が、レシピエント中の複数の器官(皮膚、腸、及び肝臓が最も顕著である)を傷つける。増加する実験的及び臨床的データは、Treg細胞が、この疾患のプロセスを予防し、又は治療するために利用することができることを示している。

30

【0055】

従って、本発明の化合物は、FOXOタンパク質の活性化及びT細胞からTreg細胞への分化誘導により、自己免疫疾患及び関連疾患の治療に有用である。化合物は直接被験者に治療的に投与されるか、あるいは、Taylorらによる(Blood 99, 3493-3499(2002))に記載されているように、T細胞を被験者から採取し、そして、エクスピボにおいてTreg細胞に分化させることができる。本発明の化合物は、単独で、又はシクロスポリン、FK506若しくはラパマイシン及びその類似体などの従来の免疫抑制剤と組み合わせて使用することができる。さらに、本発明の化合物は、Foxp3のアセチル化及び活性を維持することによって、Treg細胞機能を増強することが示されているヒストンデアセチラーゼ阻害剤(HDACi)と同時に投与することができる。

40

【0056】

本発明の観点は、Treg細胞機能欠損を特徴とする自己免疫疾患の治療方法を含み、前記方法は、必要に応じてHDAC阻害剤と組み合わせて、式Iで表される化合物の治療的に有用な量を投与することを含んでいる。前記方法はまた、患者からナイーブT細胞を抽出すること、式Iの化合物を処理することによりエクスピボにおいてT細胞をTreg細胞に分化させること、必要に応じてHDACiを追加すること、その後、式Iで表される化合物の投与よりも優先して、式Iで表される化合物からTreg細胞を選択的に分離することによりTreg細胞を患者に投与することを含む。上述したように、そのように治療することができる自己免疫疾患は、IBD、固形臓器移植拒絶、及びアロHCTに

50

おける G v H D を含む。

【 0 0 5 7 】

幾つかの実施態様では、前記化合物は、自己免疫疾患、例えば、アジソン病、筋萎縮性側索硬化症、セリアック病、クローン病、糖尿病、好酸球性筋膜炎、ギラン・バレー症候群 (G B S)、グレーブス病、エリテマトーデス、ミラーフィッシャー症候群、乾癬、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎及び血管炎を治療するために、患者に投与することができる。

【 0 0 5 8 】

いくつかの実施態様では、本明細書で提供される化合物は、過剰な又は無秩序な細胞増殖を伴う患者における疾患又は障害の治療方法に使用することができる。前記方法は式 (I) で表される化合物の治療有効量を患者へ投与することを含む。本明細書において、 p i 3 K - A K T - F O X O シグナル伝達経路の調節不全に関係する疾患又は障害を治療する方法が提供されており、前記方法は式 (I) で表される化合物の治療有効量を患者へ投与することを含む。

10

【 0 0 5 9 】

本明細書でさらに提供されるものは、患者において疾患を治療するための方法であり、この疾患は、神経変性をもたらす加齢発症タンパク質毒性を含むタンパク質毒性であることを特徴とし、この方法は、式 I で表される化合物の治療有効量を患者に投与することを含む。過剰リン酸化した Tau は、いくつかの神経変性疾患における病原性タンパク質として関与していると考えられており、そしてさらに P P 2 A は、Tau の異常なリン酸化を逆転させるのに重要なホスファターゼであることが示されている。例えば、Ludovic Martin らによる Ageing Research Reviews 12 (2 0 1 3) 3 9 - 4 9 に記載の Tau protein phosphatases in Alzheimer's disease: The leading role of P P 2 A、Miguel Medina 及び Jesus Avila による Expert Rev. Neurotherapy, 15 (1), 115 - 112 (2 0 1 5) に記載の Further understanding of tau phosphorylation: implications for therapy、並びに Michael Voronkov らによる Future Med Chem. 2011 May, 3 (7) 821 - 833 に記載の Phosphoprotein phosphatase 2A: a novel druggable target for Alzheimer's disease 参照。高リン酸化 - シヌクレインは、毒性タンパク質の第二の例であり、そして再び P P 2 A は、その異常リン酸化状態を逆転することが示されている。Kang - Woo Lee らによる Neurobiology of Disease, May 11, 2011, 31 (19) 6963 - 6971 に記載の Enhanced Phosphatase Activity Attenuates alpha - Synucleinopathy in a Mouse Model 参照。いくつかの実施態様では、この疾患は、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症疾患、前頭側頭型認知症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、及びピック病からなる群から選択される。

20

30

【 0 0 6 0 】

本明細書において提供される化合物は、式 (I) で表される化合物の治療有効量を患者に投与することにより、患者における気分障害の治療方法にさらに使用されることができる。いくつかの実施態様では、気分障害は、ストレス誘発性のうつ病を含む。

40

【 0 0 6 1 】

本明細書において、式 (I) で表される化合物の治療有効量を患者に投与することによる、患者における尋常性座瘡の治療方法もまた、提供される。

【 0 0 6 2 】

本明細書において、式 (I) で表される化合物の治療有効量を患者に投与することによる、患者における心臓肥大の治療方法がさらに提供される。いくつかの実施態様では、心臓肥大は、高血圧、心筋梗塞、及び心臓弁膜症から選択される疾患に関連する。

50

【 0 0 6 3 】

PP2A 酵素は、細胞転写、細胞周期、及びウイルス形質転換の調節に関与している。サイトメガロウイルス、パラインフルエンザ、DNA 腫瘍ウイルス、及び HIV - 1 を含む多くのウイルスは、PPA2 を利用するための様々な手法を利用して、ホストの細胞活動を修正、制御又は不活化する[Garcia et al., *Microbes and Infection*, 2, 2000, 401?407]。したがって、本明細書で提供される化合物は、患者に式 (I) で表される化合物の治療有効量を投与することにより、患者におけるウイルス感染症を治療する方法においてさらに使用されることができる。治療されるべきウイルス感染を引き起こす可能性があるウイルスの例としては、これらに限定されないが、ポリオーマウイルス、例えば、ジョンカニンガムウイルス (JCV)、シミアンウイルス 40 (SV40)、又は BK ウイルス (BKV) ; インフルエンザ、ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV - 1)、ヒトパピローマウイルス (HPV)、アデノウイルス、エプスタイン - バーウイルス (EBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV)、伝染性軟属腫ウイルス (MCV) ; ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型 HTLV - 1)、単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV - 1)、サイトメガロウイルス (CMV)、B 型肝炎ウイルス、ウシパピローマウイルス (BPV - 1)、ヒト T 細胞リンパ球向性ウイルス 1 型、日本脳炎ウイルス、呼吸器合胞体ウイルス (RSV)、及び西ナイルウイルスが含まれる。

10

【 0 0 6 4 】

ウイルスに加え、パラサイトは、宿主細胞の PP2A 依存性調節経路と相互作用する方法を開発した[Garcia et al., *Microbes and Infection*, 2, 2000, 401?407]。本明細書でさらに提供されるものは、患者に、式 (I) で表される化合物の治療有効量を投与することによって、患者におけるパラサイト感染を治療するための方法である。治療されるべきウイルス感染症を引き起こす可能性のあるパラサイトの例としては、プラスモジウム (Plasmodium) 及びタイレリア (Thelazia) が含まれるが、これらに限定されない。

20

【 0 0 6 5 】

化合物は、腫瘍治療における単剤療法として含む、様々な障害の治療に有用であり、又は抵抗性が発達した化学療法に対する感受性を回復するための他の薬物と組み合わせて使用される。

【 0 0 6 6 】

より具体的には、本明細書に記載の化合物、組成物及び方法によって治療することができる腫瘍としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

30

肉腫 (例えば、血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫) ; 粘液腫 ; 横紋筋腫 ; 線維腫 ; 脂肪腫及び奇形腫 ; を含む噴門癌

気管支癌 (例えば、扁平上皮細胞癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、及び腺癌) ; 肺胞及び細気管支癌 ; 気管支腺腫 ; 肉腫 ; リンパ腫 ; 軟骨性過誤腫 ; 並びに中皮腫 ; を含む肺癌

例えば、食道癌 (例えば、扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、及びリンパ腫) ; 胃癌 (例えば、癌腫、リンパ腫、及び平滑筋肉腫) ; 膵臓癌 (例えば、乳管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、及びピポーマ) ; 小腸の癌 (例えば、腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、及び線維腫) ; 大腸の癌 (例えば、腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、及び平滑筋腫) ; を含む消化器癌

40

例えば、腎臓癌 (例えば、腺癌、ウィルムス腫瘍 (腎芽)、リンパ腫、及び白血病) ; 膀胱及び尿道の癌 (例えば、扁平上皮癌、移行上皮癌、及び腺癌) ; 前立腺癌 (例えば、腺癌及び肉腫) ; 精巣癌 (例えば、精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形腫瘍、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、及び脂肪腫) ; を含む泌尿生殖器系癌

例えば、ヘパトーマ (例えば、癌肝細胞癌) ; 胆管癌 ; 肝芽腫 ; 血管肉腫 ; 肝細胞腺腫 ; 及び血管腫 ; を含む肝臓癌

例えば、骨肉腫 (骨肉腫) 、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉

50

腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液繊維腫、類骨骨腫及び巨大細胞腫瘍；を含む骨の腫瘍

例えば、頭蓋骨の癌（例えば、骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、及び変形性骨炎）；髄膜の癌（例えば、髄膜腫、髄膜肉腫、及び神経膠腫）；脳の癌（例えば、星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、多形性膠芽腫、乏突起腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、及び先天性腫瘍）；並びに、脊髄の癌（例えば、神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、及び肉腫）；を含む神経系の癌

例えば、子宮癌（例えば、子宮内膜癌）；子宮頸部の癌（例えば、子宮頸癌、及び前腫瘍子宮頸部形成異常）；卵巣癌（例えば、漿液性嚢胞腺癌、ムチン性嚢胞腺癌、分類不能の癌、顆粒莢膜細胞腫、セルトリライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、及び悪性奇形腫などを含む卵巣の癌）；外陰部の癌（例えば、扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、及びメラノーマ）；膣癌（例えば、明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫、及び癌胎児性横紋筋肉腫）；卵管癌（例えば、癌腫）；を含む婦人科癌

例えば、血液の癌（例えば、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、及び骨髄異形成症候群、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫の癌）及びヴァルデンストレームマクログロブリン血症）；を含む血液癌

例えば、悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カボジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；を含む皮膚癌、そして

例えば、神経芽細胞腫を含む副腎癌。

【0067】

腫瘍は、転移性であってもなくてもよい固形腫瘍であることができる。腫瘍はまた、白血病のように、びまん性組織として生じることができる。

【0068】

PP2Aを含むセリン/スレオニンホスファターゼは、シナプス可塑性の調節に關与している(D. G. Winder and J. D. Sweatt, Nature Reviews Neuroscience, vol 2, July 2001, pages 461 - 474)。持続的に減少したPP2A活性は、シナプスの長期増強(Long Term Potentiation) (LTP)に關与しており、したがって、本明細書において記載されているような治療PP2A活性化剤は、シナプスLTPを逆転することができる。精神刺激薬、例えば、コカイン及びメタンフェタミンの乱用は、有害なシナプスLTPに關与しており(L. Mao et al, Neuron 67, September 9, 2010及びA. Stipanovich et al, Nature vol 453, 2008, pages 879 - 884)、これは、中毒と再発の病態の根拠となる可能性があり、したがって、本明細書に記載されているPP2Aの活性化剤は、精神刺激薬乱用の治療法として有用である可能性がある。

【0069】

シナプスの構造とシグナル伝達の異常は、自閉症スペクトラム障害と關連している。例えば、Molecular Biology of the Cell, 23, November 15, 2012, 4383 - 4392に記載されている、Y ChenらのCTTNBP2, but not CTTNBP2NL, regulates dendritic spinogenesis and synaptic distribution of the striatin-PP2A complex参照。PP2Aは、樹状突起棘の通常の発達において重要であることが示されており、そして本発明の化合物を用いた治療は、自閉症スペクトラム障害を改善又は逆転させることができる。

【0070】

本明細書に記載の化合物はまた、例えば、化学療法、照射、又は手術により腫瘍を治療する既存の方法と組み合わせて投与されることができる。したがって、追加の腫瘍化学療法の治療有効量薬剤1種以上が投与される患者に対して、式(I)で表される化合物又は

10

20

30

40

50

薬学的に許容されるその塩形態の有効量を投与することを含む、癌を治療する方法が、さらに提供される。適切な化学療法剤の例には、エルロチニブ又はゲフィチニブなどのEGFR阻害剤が含まれる。

【0071】

別途定義しない限り、本明細書において使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野における当業者によって理解される意味と同じ意味を有する。有機化学者（すなわち、当業者）により使用される略語の包括的なリストは、Journal of Organic Chemistryの各巻の第1号に現れている。典型的には、「略語の標準リスト」と題する表に提示されているリストは、参照により本明細書に組み込まれる。特に明記しない限り、本明細書に引用された用語について複数の定義が存在した場合には、この項のものが優先する。

10

【0072】

本明細書で使用される、用語「含む (comprising)」及び「含む (including)」又はその文法上の変化形は、記載された特徴、整数、ステップ又はコンポーネントを特定するものとして解釈されるべきであるが、特徴、整数、ステップ、コンポーネント又はグループの1種以上の追加を排除するものではない。この用語は、「からなる (consisting of)」及び「から実質的になる (consisting essentially of)」を包含する。

【0073】

本明細書に使用される、用語「から実質的になる (consisting essentially of)」又はそれらの文法上の変化形は、記載された特徴、整数、ステップ又はコンポーネントを特定するものとして解釈されるべきであるが、特徴、整数、ステップ、コンポーネント又はグループの1つ以上の追加を排除するものではない。しかし、これは、追加の特徴、整数、ステップ、コンポーネント又はグループが、その特許請求の範囲の組成物又は方法の基本的及び新規な特徴を変化させない場合に限られる。

20

【0074】

本明細書で使用される語句「患者 (patient)」には、人間と他の動物、特に哺乳類の両方が含まれる。従って、前記方法は、ヒトの治療及び獣医学的用途の両方に適用可能である。いくつかの実施態様では、患者は、哺乳類、例えば霊長類である。いくつかの実施態様では、患者はヒトである。

【0075】

治療は、病気と診断された患者に、本明細書に記載の化合物を投与することを含むことができ、アクティブな症状を有しない患者に化合物を投与することを含んでもよい。逆に言えば、治療は、特定の疾患を発症する危険性のある患者に組成物を投与することを含むことができるか、又はこの疾患の診断がなされていない場合でも、疾患の生理学的症状1種以上が報告される患者に投与することを含む。

30

【0076】

本発明の剤形に関する用語「投与する」、「投与すること」、又は「投与」は、治療を必要とする対象の系内に剤形を導入する行為を意味する。本発明の剤形が、他の活性剤の1つ又はそれ以上と組み合わせて（それぞれの剤形で）与えられる場合、「投与」及びその変形は、剤形及び他の活性剤の同時及び/又は逐次的導入を含むものと、それぞれ理解される。

40

【0077】

記載されたあらゆる剤形の投与は、並列投与、同時投与、又は連続投与を含む。いくつかの状況では、治療がほぼ同じ時間、例えばおおよそ数秒～数時間程度の範囲内に互いに投与される。

【0078】

本明細書に記載の、化合物の「治療有効 (therapeutically effective)」量は、典型的には、所望の効果を達成するのに十分であり、疾患状態の性質及び重症度に応じて変化することのあるものであり、そして、化合物の有効性である。これは、異なる濃度の活動性疾患の治療の目的よりも、予防の目的で使用される可能性があることが理解されるであ

50

ろう。治療的利益は、患者が依然として基礎疾患に罹患してもよいにもかかわらず、患者において観察されるような基礎疾患に関連する生理学的症状のうちの1種以上の改善で達成される。

【0079】

タンパク質(例えばFOXO転写因子タンパク質)に関する用語「調節する(modulate)」は、タンパク質及びタンパク質経路に関連するその生物学的活性の活性化を意味する。タンパク質の調節は、アップレギュレーション(すなわち、アゴナイズ、活性化、又は刺激)を含む。モジュレーター的作用様式は、例えば、タンパク質へのリガンドとしての結合を介して、直接的であってもよい。調節はまた、例えば、タンパク質と結合する及びタンパク質を活性化する別の分子への結合及び/又は修飾を通じて、間接的であることができる。

10

【0080】

化合物の調製は、様々な化学基の保護及び脱保護を含む。保護及び脱保護、並びに適当な保護基の選択の必要性は、当業者によって容易に決定することができる。その目的に適した基は、化学分野の標準的教科書、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis by T.W. Greene and P. G.M. Wuts [John Wiley & Sons, New York, 1999]、Protecting Group Chemistry, 1st Ed., Oxford University Press, 2000;及びMarch's Advanced Organic chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th Ed., Wiley-Interscience Publication, 2001などにおいて論じられている。

20

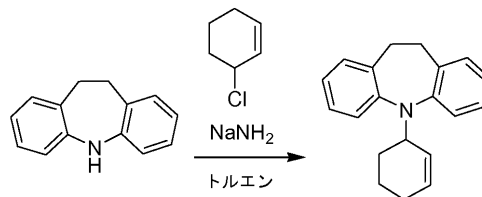
【0081】

一般に、式Iの化合物を以下の合成に示されるように調製することができる。

【0082】

実施例1の合成

【化18】



30

【0083】

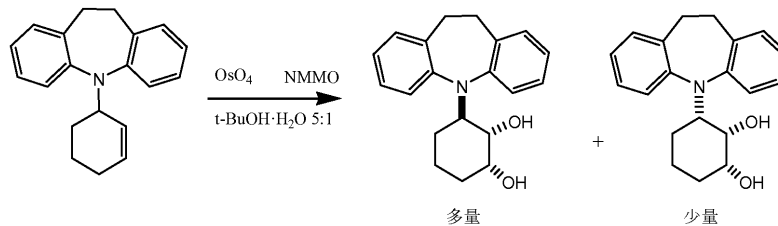
5-(シクロヘキサ-2-エン-1-イル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン。10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン(8.37g、42.9mmol)のトルエン(50.0mL)中溶液をナトリウムアミド(トルエン中50重量%懸濁液、5.03g、64.3mmol)及び3-クロロシクロヘキセン(5.0mL、45.0mmol)で処理し、3時間90℃に加熱した。混合物を25℃に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液(100mL)上に注ぎ入れた。有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (3×100mL)で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。残渣を最小量の CH_2Cl_2 に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、100%ヘキサン)によって精製した。精製した分画を合わせ、最小量のメタノールに懸濁し、攪拌しながら H_2O で処理した。形成した白色沈殿を濾過によって回収すると、標記化合物が白色固体(8.99g、76%)として得られた。 ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) 7.37(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.17(2H, t, $J=8.4$ Hz), 7.14(2H, d, $J=7.2$ Hz), 6.99(2H, t, $J=7.2$ Hz), 6.41(1H, d, $J=10.8$ Hz), 5.88-5.90(1H, m), 4.62-4.64(1H, m), 3.24(2H, d, $J=9.0$ Hz), 3.10(2H, d, $J=10.8$ Hz), 2.05-2.0

40

50

7 (2H, m), 1.94 - 1.98 (1H, m), 1.81 - 1.84 (1H, m), 1.69 - 1.75 (1H, m), 1.62 - 1.66 (1H, m); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 147.6, 132.8, 129.9, 129.1, 126.3, 126.1, 123.5, 122.8, 59.4, 33.0, 28.7, 25.2, 22.1; LCMS m/z 276.1936 ($[\text{M} + \text{H}^+]$, $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}$ は 276.1747 を必要とする)。

【化19】



10

【0084】

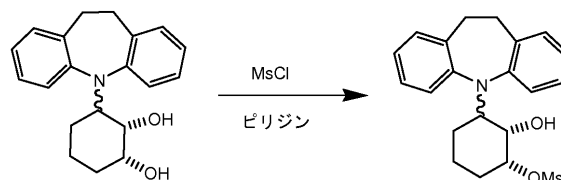
3-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)シクロヘキサン-1,2-ジオール(実施例10)。5-(シクロヘキサ-2-エン-1-イル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン(4.93g、17.9 mmol)のt-BuOH-H₂O 5:1(20.0 mL)中溶液を25℃で、OsO₄(t-BuOH中2.5重量%溶液、2.23 mL、0.178 mmol)及びN-メチルモルホリンN-オキシド(2.31g、19.7 mmol)で処理した。混合物を25℃

20

で14時間攪拌し、次亜硫酸ナトリウムの飽和水溶液(5 mL)で処理し、さらに1時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を最小量のCH₂Cl₂に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0~35%酢酸エチル-ヘキサン)によって精製すると、2つのジアステレオマーの混合物がベージュ色泡(4.05g、73%)として得られた。 ^1H NMR(600 MHz, CDCl_3) 7.30(2H, d, J=5.4 Hz), 7.16(2H, dd, J=8.4, 1.8 Hz), 7.13(2H, d, J=7.2 Hz), 7.00-7.04(2H, m), 4.24(1H, td, J=9.0, 3.6 Hz), 4.16(1H, br s), 3.64-3.76(1H, m), 3.20-3.70(2H, br m), 3.16(1H, s), 2.70-3.10(2H, br m), 2.76(1H, br s), 2.13-2.15(1H, m), 1.78-1.82(1H, m), 1.60-1.64(1H, m), 1.40-1.48(3H, m); ^{13}C NMR(150 MHz, CDCl_3) 142.9, 130.2, 126.6, 125.5, 124.0, 121.5, 118.8, 73.0, 69.6, 63.3, 32.8, 29.8, 28.2, 19.5; LCMS m/z 310.3236 ($[\text{M} + \text{H}^+]$, $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ は 310.1802 を必要とする)。

30

【化20】



40

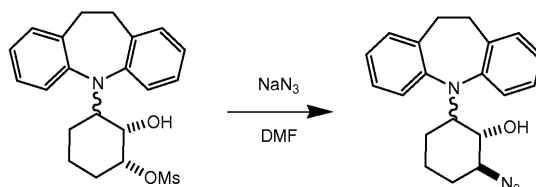
【0085】

3-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)-2-ヒドロキシシクロヘキシルメタンスルホネート。3-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)シクロヘキサン-1,2-ジオール(6.18g、20.0 mmol)のピリジン(10.0 mL)中溶液を0℃に冷却し、メタンスルホニルクロリド(1.55 mL、20.0 mmol)で液滴処理した。混合物を25℃に加熱し、3時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂(200 mL)に懸濁し、有機相を1M HCl(3×100 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣を最小量のCH₂Cl₂に溶解し、フラッシュクロマトグラフ

50

イ- (SiO_2 、0~35%酢酸エチル-ヘキサン)によって精製すると、ジアステレオマーの混合物が白色固体(6.32g、82%)として得られた。 $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) 7.27-7.38(2H, br m), 7.13-7.20(4H, br m), 7.02(2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.02-5.03(1H, m), 4.70(1H, br s), 3.35-3.71(2H, br m), 3.12(3H, s), 2.72-3.01(2H, br m), 2.54(2H, br s), 2.04(1H, br s), 1.93-1.97(2H, m), 1.85-1.90(1H, m), 1.56-1.62(1H, m), 1.51-1.55(1H, m); LCMS m/z 388.1527 ($[\text{M}+\text{H}^+]$, $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2$ は388.1577を必要とする)。

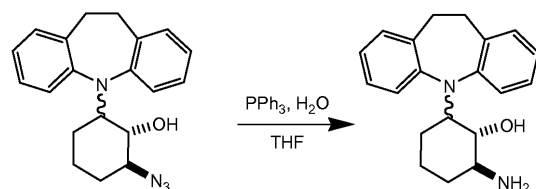
【化21】



【0086】

2-アジド-6-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)シクロヘキサノール。3-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)-2-ヒドロキシシクロヘキシルメタンスルホネート(6.32g、16.3mmol)のDMF(10.0mL)中溶液を NaN_3 (1.28g、19.6mmol)で処理し、14時間70℃に加熱した。混合物を25℃に冷却し、飽和NaCl水溶液(100mL)と CH_2Cl_2 (300mL)に分配した。有機層を飽和NaCl水溶液(3×100mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。 $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) 7.25-7.34(2H, m), 7.17(2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.07-7.13(2H, m), 6.95-7.06(2H, m), 3.70(2H, ddd, $J=13.2, 10.2, 3.6\text{ Hz}$), 3.49(1H, t, $J=9.6\text{ Hz}$), 3.44(1H, td, $J=9.1, 4.2\text{ Hz}$), 3.10-3.63(2H, br m), 2.96(1H, s), 2.64-3.10(2H, br m), 2.17-2.19(1H, m), 1.95-1.98(1H, m), 1.73(1H, dt, $J=10.2, 3.0\text{ Hz}$), 1.32(1H, qt, $J=13.3, 3.5\text{ Hz}$), 1.24(1H, qt, $J=12.2, 3.2\text{ Hz}$); LCMS m/z 335.2007 ($[\text{M}+\text{H}^+]$, $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$ は335.1866を必要とする)。

【化22】



【0087】

2-アミノ-6-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)シクロヘキサノール。2-アジド-6-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)シクロヘキサノール残渣をTHF(50mL)に溶解し、 PPh_3 (4.71g、18.0mmol)、 H_2O (0.5mL)で処理し、25℃で14時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、最小量の CH_2Cl_2 に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、0~50%酢酸エチル-ヘキサンで非極性不純物を除去し、引き続いて0~3%MeOH- CH_2Cl_2 で酸化トリフェニルホスフィンオキsidを除去し、引き続いて17:2:1 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH で生成物を溶出する)によって精製した。精製した分画を合わせ、トルエンと共沸乾燥させると、標

10

20

30

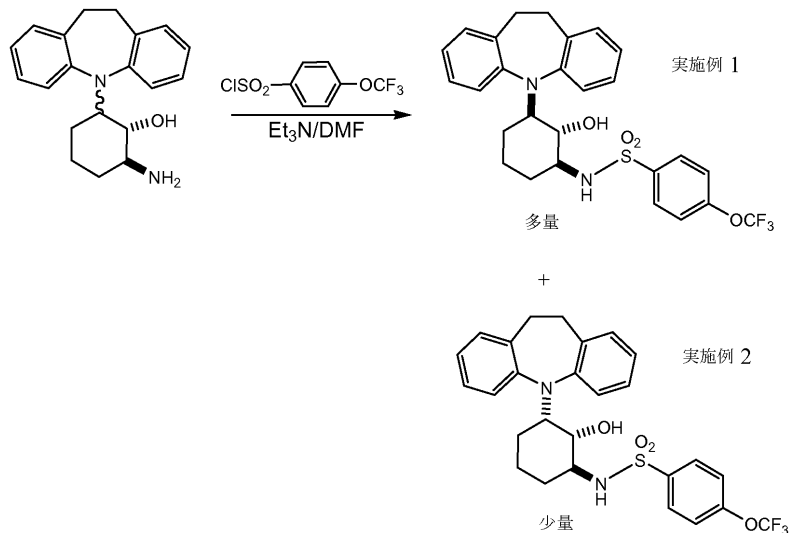
40

50

記化合物がベージュ色油 (3.14 g、62%) として得られた。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.22 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.15 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.08 - 7.13 (2H, br m), 6.95 - 7.05 (2H, br m), 3.71 (1H, td, J = 10.8, 3.0 Hz), 3.49 (2H, br s), 3.36 (1H, t, J = 9.6 Hz), 2.79 (1H, td, J = 12.6, 4.2 Hz), 2.55 - 3.10 (2H, br m), 2.40 (1H, s), 2.15 - 1.28 (1H, m), 1.83 - 1.85 (1H, m), 1.62 - 1.64 (1H, m), 1.23 - 1.34 (1H, m), 1.08 - 1.13 (1H, m); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 137.9, 132.8, 128.7, 128.6, 126.7, 125.4, 77.6, 69.9, 56.5, 33.2, 30.3, 23.1, 21.6; LCMS m/z 309.1982 ([M+H⁺], C₂₀H₂₄N₂Oは309.1961を必要とする)。

10

20



30

40

50

【0088】

N - ((1, 2 - トランス) - 3 - (10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンアミド。2 - アミノ - 6 - (10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサノール (3.14 g、10.2 mmol) の DMF (10.0 mL) 中溶液を 0 に冷却し、Et₃N (1.41 mL、10.2 mmol) 及び 4 - トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルクロリド (1.73 mL、10.2 mmol) で処理した。混合物を 25 に加温し、2 時間攪拌した。混合物を飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) と CH₂Cl₂ (300 mL) に分配した。有機層を飽和 NaCl 水溶液 (3 × 100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣を最小量の CH₂Cl₂ に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0 ~ 25% 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製した。純粋な分画を合わせ、最小量のエチルエーテルに溶解し、再結晶する、又はヘキサンを添加して沈殿させると、多量ジアステレオマー (実施例 1)、(1S, 2S, 3R) - rel、が白色固体 (3.01 g、55%) として得られた。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 7.93 (2H, t, J = 9.0 Hz), 7.41 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.32 - 7.41 (2H, br m), 7.06 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.02 - 7.08 (2H, br m), 6.93 (2H, br s), 3.65 (1H, td, J = 12.6, 3.6 Hz), 3.29 - 3.33 (2H, m), 3.17 - 3.57 (2H, br m), 3.11 (1H, ddd, J = 12.6, 10.8, 4.2 Hz), 2.48 - 2.95 (2H, br m), 2.08 - 2.10 (1H, m), 1.58 - 1.60 (1H, m), 1.51 (1H, dt, J = 13.2, 3.6 Hz), 1.27 (1H, qd, J = 14.4, 3.0 Hz), 1.17 (1H, qt, J = 12.6, 3.0 Hz)

, 1.08 (1H, qd, $J = 9.0, 3.6$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) 152.2, 141.1, 129.9, 129.6, 126.5, 126.4, 123.4, 121.7, 121.3, 120.0, 118.3, 74.4, 68.6, 59.3, 33.1, 31.8, 30.3, 22.1; LCMS m/z 533.3625 ($[\text{M} + \text{H}^+]$, $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ は533.1716を必要とする)。

【0089】

分画の第2のグループは、実施例2、少量ジアステレオマー、(1*S*, 2*S*, 3*S*)-relをもたらしした。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.74 (1H, s), 7.65 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.23 - 7.25 (2H, m), 7.16 (1H, br s), 7.08 - 7.15 (4H, m), 7.00 (2H, br s), 5.48 (1H, br s), 4.92 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.91 (1H, ddd, $J = 10.8, 8.4, 3.0$ Hz), 3.38 (1H, ddd, $J = 17.4, 9.0, 4.8$ Hz), 2.64 - 2.95 (2H, br m), 2.12 - 2.14 (1H, m), 1.86 - 1.91 (1H, m), 1.60 - 1.65 (1H, m), 1.52 - 1.58 (1H, m), 1.39 - 1.48 (1H, m), 1.26 - 1.31 (1H, m); LCMS m/z 533.3625 ($[\text{M} + \text{H}^+]$, $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ は533.1716を必要とする)。

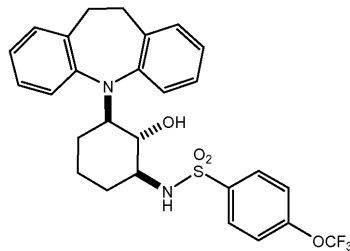
10

【0090】

次いで、キラルクロマトグラフィーを利用して実施例1のエナンチオマーを実施例3aと3bに分離した。実施例1のChiralcel OD-H Resolution (分取スケール80:20ヘキサン:イソ-プロパノール)及びChiralcel IB-3 (分析スケール、80:20ヘキサン:イソ-プロパノール)から純粋なエナンチオマーを得た。実施例3aについての保持時間は $t_R = 7.2$ 分であり、物質は比旋光度 $[\alpha]_D = +16$ ($c = 1.0$, EtOH)を有する。実施例3bについての保持時間は $t_R = 9.3$ 分であり、物質は比旋光度 $[\alpha]_D = -16$ ($c = 1.0$, EtOH)を有する。

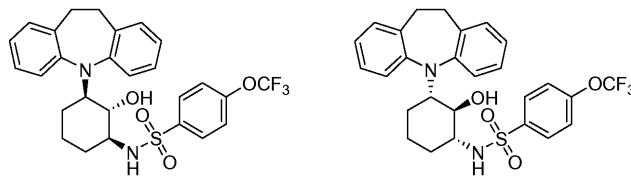
20

【化24】



実施例 1

30



実施例 3a (1*S*,2*S*,3*R*)

実施例 3b (1*R*,2*R*,3*S*)

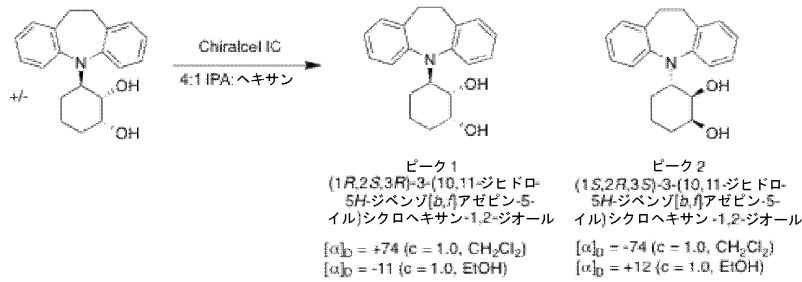
40

実施例10、3-(10, 11-ジヒドロ-5*H*-ジベンゾ[*b*, *f*]アゼピン-5-イル)シクロヘキサン-1, 2-ジオールの単一エナンチオマーの代替合成。

【0091】

実施例10の分離

【化 2 5】



【0092】

10

ラセミ物質をキラルHPLCによって分離した。CHIRALPAK (登録商標) ICカラム、4:1ヘキサン-IPA、保持時間:ピーク1、4.94分 $[\alpha]_D^{25} = -11$ ($c = 1.0, \text{EtOH}$)及び $[\alpha]_D^{25} = +74$ ($c = 1.0, \text{CH}_2\text{Cl}_2$)、ピーク2、7.92分 $[\alpha]_D^{25} = +12$ ($c = 1.0, \text{EtOH}$)及び $[\alpha]_D^{25} = -74$ ($c = 1.0, \text{CH}_2\text{Cl}_2$)。

【0093】

物質を(CHIRALCEL (登録商標) IC-3カラム、4.6mm×150mmL、3μm、4:1ヘキサン-IPA、1mL/分、保持時間:ピーク1:6.54分;ピーク2:8.52分)で分析した。

【0094】

20

実施例10の不斉合成

式Iの化合物を、立体選択的経路で既知のキラル出発材料を利用し、ラセミ体(又は他の混合物)の合成後のエナンチオマーのキラル分離の必要性を除去することによって合成することもできる。以下に示される合成は、キラルアリルアルコールを使用し、これは後にエポキシ化することができ、キラルエポキシドは三環式部分のアニオンで開いている。

【0095】

これらの化合物の絶対配置を確立するために、不斉合成を行った(スキーム1)。

【0096】

出発材料メチルシクロヘキサ-2-エンカルボキシレート(1)を、以下の文献の補足情報に詳述される方法にしたがって合成した: Timothy R. Ramadhar、Jun-ichi Kawakami、Alan J. Lough及びRobert A. Batey、Org. Lett.、2010、12(20)、4446~4449。

30

【0097】

この物質(1)を、Bernhard J. Lussem及びHans-Joachim Gais、J. Am. Chem. Soc. 2003、125、6066~6067に記載される手順にしたがって脱ラセミ化してキラル(S)-シクロヘキサ-2-エノール(2)を得た。文献 $[\alpha]_D^{25} = -42$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$)、実測 $[\alpha]_D^{25} = -39$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$)がS絶対立体化学を確立。

【0098】

(S)-シクロヘキサ-2-エノール(2)のエポキシ化を、Toshio Sato、Yoshihiko Gotoh、Makoto Watanabe及びTamotsu Fujisawa Chemistry Letters、1983、1533~1536の手順にしたがって行って、キラルエポキシド(1*S*, 2*S*, 3*R*)-シス-2,3-エポキシシクロヘキサン-1-オール(3)を得た。

40

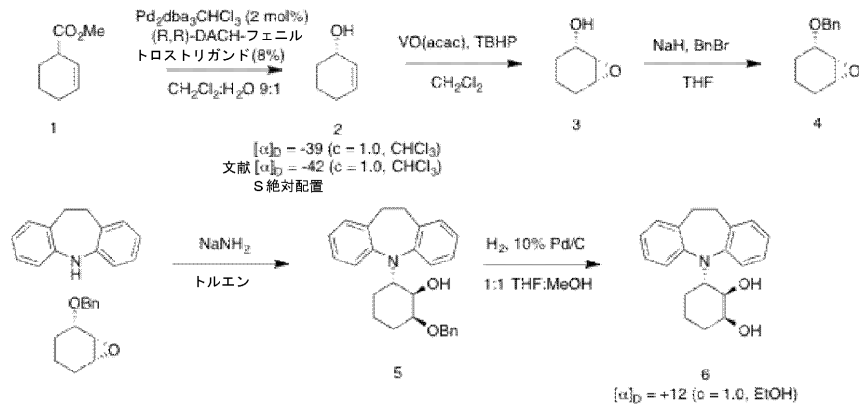
【0099】

(1*S*, 2*S*, 3*R*)-シス-2,3-エポキシシクロヘキサン-1-オール(3)のベンジル化を、Federico Calvani、Paolo Crotti、Cristina Gardelli、Mauro Pineschi、Tetrahedron、1994、50(45)、12999~13022の手順を用いて行って、スキーム1の(4)を得た。

50

スキーム 1

【化 2 6】



10

【 0 1 0 0】

スキーム 1 の手順

【化 2 7】



20

【 0 1 0 1】

(1R, 2S, 6S) - 2 - (ベンジルオキシ) - 6 - (10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサノール (5)。10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン (1.30 g、6.66 mmol) のトルエン (10.0 mL) 中溶液をナトリウムアミド (トルエン中 50 重量% 懸濁液、1.04 g、13.3 mmol) 及び (1R, 2S, 6R) - 2 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキサピシクロ [4.1.0] ヘプタン (1.13 g、5.55 mmol) で処理し、14 時間 100 に加熱した。混合物を 25 に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) 上に注ぎ入れた。有機層を分離し、水層をトルエン (3 × 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣を最小量のトルエンに溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0 ~ 10% 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製すると、標記化合物が白色泡 (1.10 g、42%) として得られた。

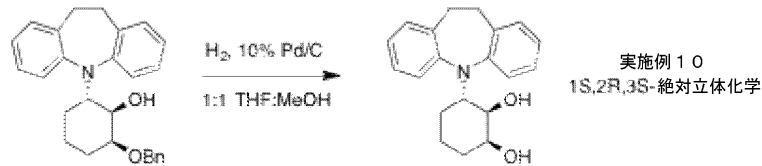
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.19 - 7.24 (3H, m), 7.15 - 7.17 (2H, m), 7.12 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.02 (2H, t, J = 7.8 Hz), 6.98 (2H, d, J = 7.2 Hz), 6.87 (2H, br s), 4.36 (2H, q, J = 12.0 Hz), 4.20 - 4.23 (1H, m), 3.86 (1H, br s), 3.70 - 3.72 (1H, m), 3.10 - 3.50 (2H, m), 2.55 - 2.75 (2H, br s), 1.95 - 1.98 (1H, m), 1.72 - 1.76 (1H, m), 1.48 - 1.54 (1H, m), 1.29 - 1.42 (3H, m);

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 147.0, 138.6, 130.2, 128.62, 128.60, 127.80, 127.78, 126.5, 124.6, 123.8, 76.4, 70.6, 61.1, 46.9, 32.3, 27.0, 26.9, 19.4; LCMS m/z 400.3173 ([M + H]⁺), C₂₇H₂₉NO₂ は 400.2271 を必要とする)。

30

40

【化 2 8】



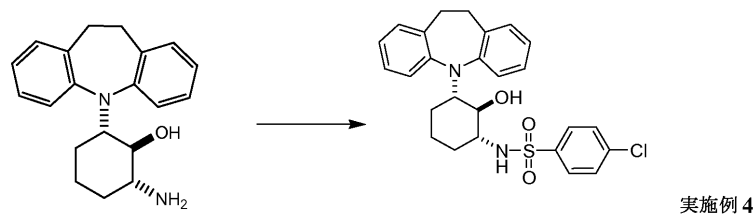
【 0 1 0 2】

(1S, 2R, 3S) - 3 - (10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサン - 1, 2 - ジオール ((1S, 2R, 3S) - 実施例 10)。 (1R, 2S, 6S) - 2 - (ベンジルオキシ) - 6 - (10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサノール (0.570 g、1.43 mmol) の THF : MeOH (1 : 1、6.0 mL) 中溶液を 10% Pd/C (0.152 g、0.143 mmol) で処理し、次いで、H₂ (気体) 雰囲気下に置いた。混合物を 25 で 2 時間攪拌し、Celite を通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣を最小量の CH₂Cl₂ に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0 ~ 35% 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製すると、標記化合物が透明な泡 (0.417 g、94%) として得られ、これを全分光法によって化合物実施例 10 と関連させた。このように生成した物質は [α]_D = +12 (c = 1.0、EtOH) を示し、絶対立体化学は立体特異的合成ステップ及び既知のキラル (S) - シクロヘキサ - 2 - エノール出発材料との相関によって (-) - (1S, 2R, 3S) として確立される。エナンチオマー同一性及び純度を分析キラル HPLC > 98% (CHIRALCEL (登録商標) IC - 3 カラム、4 : 1 ヘキサン - IPA、1 mL / 分、保持時間 : 8.62 分) によっても確認した。

【 0 1 0 3】

(1S, 2R, 3S) - 3 - (10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサン - 1, 2 - ジオールを上記の方法によって実施例 3 b に繰り越して、比旋光度 [α]_D = -16 (c = 1.0、EtOH) 及び上記のクロマトグラフ分離から得られた実施例 3 b と同一のキラル HPLC を有する物質を得た。これによって、実施例 3 b の 1R, 2R, 3S としての絶対配置が確立され、さらに、エナンチオマー実施例 3 a の絶対配置も 1S, 2S, 3R として確立される。

【化 2 9】



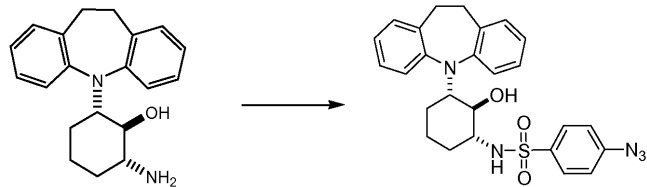
【 0 1 0 4】

N - (3 - (10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - (クロロ) ベンゼンスルホンアミド。2 - アミノ - 6 - (10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサノール (0.095 g、0.307 mmol) の DMF (1.0 mL) 中溶液を 0 に冷却し、Et₃N (43.0 μL、0.307 mmol) 及び 4 - クロロベンゼンスルホニルクロリド (0.065 g、0.307 mmol) で処理した。混合物を 25 に加温し、2 時間攪拌した。混合物を飽和 NaCl 水溶液 (50 mL) と CH₂Cl₂ (100 mL) に分配した。有機層を飽和 NaCl 水溶液 (3 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣を最小量の CH₂Cl₂ に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0 ~ 20% 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製した。純粋な分画を合わせ、最小量のエチルエーテルに溶解し、ヘキサンを添加して沈殿させると、標記化合物が白色固体 (0.0671 g、45%) として得られた。¹H N

MR (600 MHz, CDCl₃) 7.84 (2H, t, J = 9.0 Hz), 7.50 (2H, t, J = 9.0 Hz), 7.20 - 7.30 (1H, br m), 7.14 (3H, t, J = 7.2 Hz), 7.09 (2H, br s), 7.02 (2H, br s), 5.02 (1H, d, J = 4.8 Hz), 3.63 (1H, td, J = 9.6, 3.6 Hz), 3.20 - 3.55 (2H, br s), 3.36 (1H, td, J = 10.8, 1.2 Hz), 3.12 (1H, septet, J = 5.4 Hz), 2.70 - 3.00 (2H, br s), 2.93 (1H, s), 2.14 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.60 (1H, m), 1.16 - 1.26 (2H, m), 1.08 - 1.16 (1H, m); LCMS m/z 483.1665 ([M + H⁺], C₂₆H₂₇ClN₂O₃Sは483.1504を必要とする)。

10

【化30】



実施例5

【0105】

N-(3-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(アジド)ベンゼンスルホンアミド。2-アミノノ-6-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)シクロヘキサノール(0.0928g、0.301mmol)のDMF(1.0mL)中溶液を0℃に冷却し、Et₃N(42.0μL、0.301mmol)及び4-アジドベンゼンスルホンイルクロリド(基準)(0.065g、0.301mmol)で処理した。混合物を25℃に加温し、2時間攪拌した。混合物を飽和NaCl水溶液(50mL)とCH₂Cl₂(100mL)に分配した。有機層を飽和NaCl水溶液(3×50mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣を最小量のCH₂Cl₂に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0~20%酢酸エチル-ヘキサン)によって精製した。純粋な分画を合わせ、最小量のエチルエーテルに溶解し、ヘキサンを添加して沈殿させると、標記化合物が白色固体(0.0605g、41%)として得られた。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.88 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.20 - 7.40 (1H, br s), 7.14 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.12 (3H, t, J = 8.0 Hz), 7.09 (2H, br s), 6.89 - 7.05 (2H, br s), 4.97 (1H, d, J = 5.4 Hz), 3.63 (1H, td, J = 9.6, 3.6 Hz), 3.20 - 3.55 (2H, br s), 3.34 (1H, t, J = 9.0 Hz), 3.10 (1H, septet, J = 5.4 Hz), 2.70 - 3.00 (2H, br s), 2.90 (1H, s), 2.14 (1H, m), 1.87 (1H, m), 1.60 (1H, m), 1.16 - 1.26 (2H, m), 1.08 - 1.16 (1H, m); LCMS m/z 490.2198 ([M + H⁺], C₂₆H₂₇N₅O₃Sは490.1907を必要とする)。

20

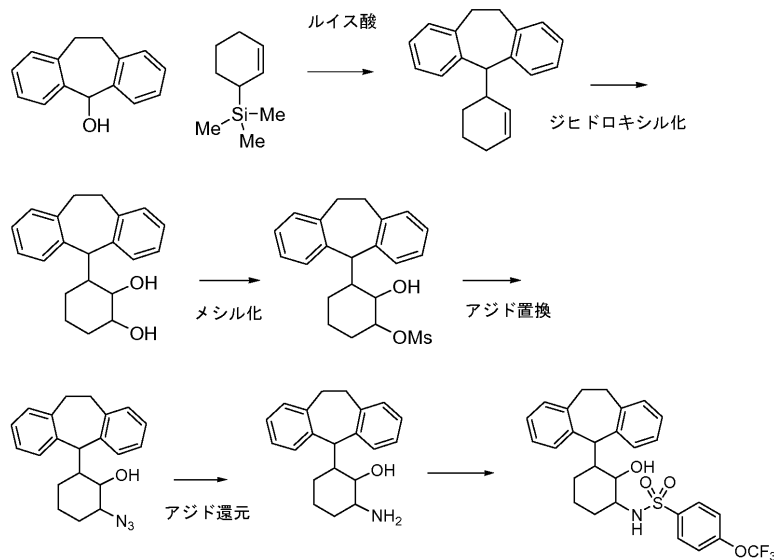
30

40

【0106】

本発明の炭素結合化合物を以下の一般的合成によって作成することができる：

【化 3 1】

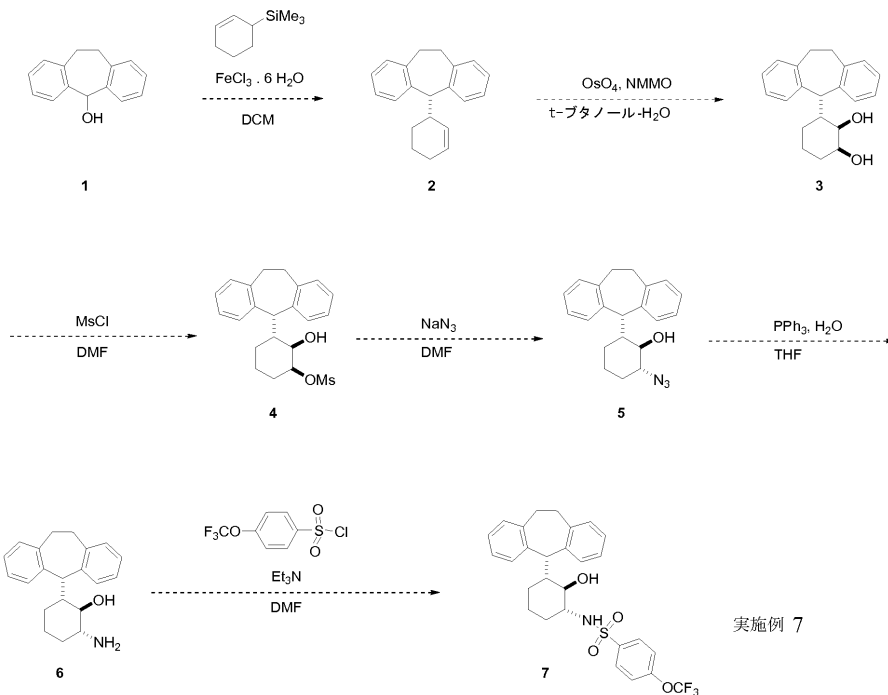


10

【 0 1 0 7】

より具体的な合成を以下に示す：

【化 3 2】



20

30

実施例 7

【 0 1 0 8】

合成を、商業的に入手可能な 10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [a , d] [7] アヌレン - 5 - オール 1 をシクロヘキサ - 2 - エン - 1 - イルトリメチルシランを用いて鉄触媒アリル化してアルケン 2 を得ることによって開始する (Synthetic Communications 2010, 2042 ~ 2046)。2 の四酸化オスmium によって触媒されたジヒドロキシル化によって、ジオール 3 が得られた。ジオール 3 をメタンシルホニルクロリドによって処理すると、メシレート 4 が得られる。4 のアジ化ナトリウムによって誘導されるアジド置換によってアジド 5 が得られる。シュタウディンガー反応を介して 5 からアミン 6 を合成する。6 を商業的に入手可能な 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリドで処理すると、標的スルホンアミド 7 が得られる。

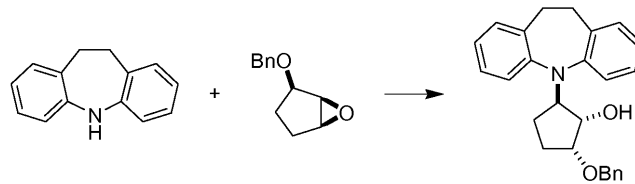
40

【 0 1 0 9】

5 員環化合物の合成

50

【化33】

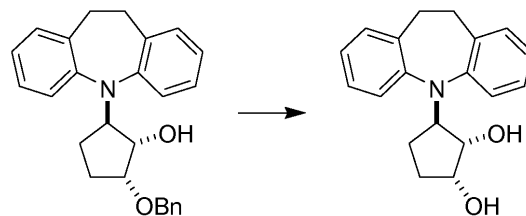


実施例12

【0110】

(1S, 2R, 5R) - rel - 2 - (ベンジルオキシ) - 5 - (10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) シクロペンタノール。10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン (1.00 g、5.12 mmol) のトルエン (10 mL) 中溶液を水素化ナトリウム (鉱物油中60%分散液 (0.286 g、7.17 mmol) 及び (1S, 2R, 5S) - rel - 2 - (ベンジルオキシ) - 6 - オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサンにより25 で処理し、0.5時間攪拌した。次いで、容器を密閉し、混合物を14時間90 に加熱した。容器を冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液 (50 mL) で処理し、次いで、トルエン (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣を最小量の CH₂Cl₂ に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0 ~ 10% 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製すると、標記化合物が透明な油 (1.00 g、51%) として得られた。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 7.23 - 7.26 (6H, m), 7.08 (3H, br s), 7.04 (2H, d, J = 7.2 Hz), 6.91 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.50 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.41 (1H, d, J = 11.9 Hz), 4.40 (1H, ddd, J = 7.0, 4.2, 2.0 Hz), 4.05 (1H, dd, J = 4.2, 2.0 Hz), 3.88 (1H, td, J = 8.4, 4.2 Hz), 3.22 - 3.45 (2H, br s), 2.56 - 2.76 (2H, br s), 2.14 - 2.20 (1H, m), 1.78 - 1.83 (2H, m), 1.42 - 1.48 (1H, m); ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) 149.6, 139.6, 130.7, 129.3, 129.1, 128.9, 128.74, 128.67, 127.2, 124.4, 80.9, 75.0, 72.5, 65.3, 32.7, 28.1, 24.6; LCMS m/z 386.3178 ([M + H⁺], C₂₆H₂₇NO₂ は 386.2115 を必要とする)。

【化34】



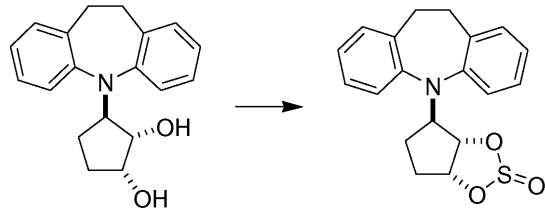
実施例13

【0111】

(1R, 2S, 3R) - rel - 3 - (10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) シクロペンタン - 1, 2 - ジオール。(1S, 2R, 5R) - rel - 2 - (ベンジルオキシ) - 5 - (10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) シクロペンタノール (1.00 g、2.59 mmol) の THF : MeOH (1 : 1、8.0 mL) 中溶液を 10% Pd/C (0.276 g) で処理し、H₂ (気体) 雰囲気下に置き、25 で6時間攪拌した。混合物を Celite を通して濾過し、真空中で濃縮すると、標記化合物が透明な油 (0.772 g、99%) として得られた。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.13 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.05 - 7.31 (2H, br s), 6.96 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.47 (1H, ddd, J = 7.8, 5.4, 3.6 Hz), 4.16 (1H, q, J = 6.0 Hz), 3.98 (1H, t

, $J = 3.6 \text{ Hz}$), $3.30 - 3.60$ (2H, br s), $2.60 - 2.90$ (2H, br s), 2.44 (1H, br s), 2.28 (1H, sextet, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 1.93 (1H, sextet, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 1.74 (1H, sextet, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.54 (1H, sextet, $J = 7.8 \text{ Hz}$); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 148.3 , 135.5 , 130.0 , 126.5 , 123.7 , 122.4 , 76.8 , 73.2 , 65.0 , 31.9 , 30.4 , 28.3 ; LCMS m/z 296.1851 ($[\text{M} + \text{H}^+]$, $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ は 296.1645 を必要とする)。

【化35】



実施例14

10

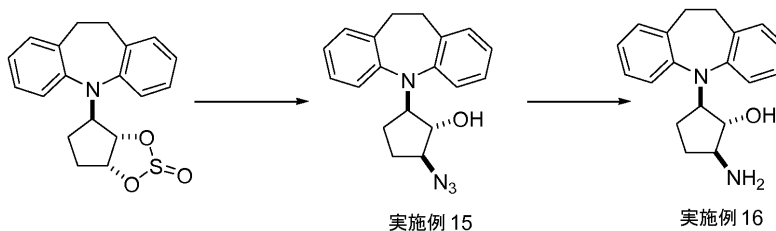
【0112】

(3aS, 4R, 6aR) - rel - 4 - (10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) テトラヒドロ - 3aH - シクロペンタ [d] [1, 3, 2] ジオキサチオール 2 - オキシド。 (1R, 2S, 3R) - rel - 3 - (10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) シクロペンタン - 1, 2 - ジオール (0.772 g、2.61 mmol) の CH_2Cl_2 (10.0 mL) 中溶液を 0 で、トリエチルアミン (2.90 mL、20.9 mmol) 及び SOCl_2 (0.57 mL、7.84 mmol) で液滴処理した。混合物を 25 に加温し、2時間攪拌し、飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL) 上に注ぎ入れ、次いで、 CH_2Cl_2 (3 × 100 mL) に抽出した。合わせた有機層を水 (2 × 100 mL)、飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空下で濃縮した。残渣を最小量の CH_2Cl_2 に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、0 ~ 10% 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製すると、標記化合物がベージュ色油 (0.782 g、84%) として得られた。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) (亜硫酸ジアステレオマーの混合物として) $7.21 - 7.24$ (1H, m), $7.12 - 7.20$ (3H, m), $7.07 - 7.10$ (1H, m), $6.96 - 7.04$ (3H, m), 1H [5.43 (t, $J = 5.4 \text{ Hz}$), 5.16 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$)], 1H [5.26 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 5.00 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$)], 1H [4.87 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$), 4.66 (d, $J = 3.6 \text{ Hz}$)], 2H [3.46 - 3.55 (m), 3.36 - 3.44 (m)], 2H [2.77 - 2.83 (m), 2.73 - 2.77 (m)], 2H [2.61 (sextet, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 2.05 - 2.17 (m)], $1.91 - 1.99$ (2H, m); LCMS m/z 357.3056 ($[\text{M} + \text{H}^+]$, $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ は 357.1267 を必要とする)。

20

30

【化36】



実施例15

実施例16

40

【0113】

(1R, 2S, 5R) - rel - 2 - アミノ - 5 - (10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) シクロペンタノール。 (3aS, 4R, 6aR) - rel - 4 - (10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル

50

テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1 , 3 , 2] ジオキサチオール 2 - オキシド (0 . 7 8 2 g , 2 . 1 9 m m o l) の DMF (5 . 0 m L) 中溶液をアジ化カリウム (0 . 4 0 4 g , 4 . 9 8 m m o l) で処理し、マイクロ波照射下で 1 4 時間 1 0 0 に加熱した。混合物を CH_2Cl_2 (2 0 0 m L) で希釈し、この有機層を飽和 NaCl 水溶液 (3 × 1 0 0 m L) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。少量の残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、0 ~ 7 5 % 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製すると、(1 S , 2 S , 5 R) - r e l - 2 - アジド - 5 - (1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) シクロペンタノールが粗油として得られた。¹H NMR (6 0 0 M H z , $CDCl_3$) 7 . 1 5 (4 H , t , $J = 6 . 6$ H z) , 7 . 0 0 (2 H , t , $J = 7 . 8$ H z) , 7 . 1 0 - 7 . 2 4 (2 H , b r m) , 4 . 4 0 (1 H , d t , $J = 4 . 8 , 2 . 4$ H z) , 3 . 9 7 (1 H , t , $J = 4 . 8$ H z) , 3 . 7 6 (1 H , q , $J = 7 . 2$ H z) , 3 . 4 2 - 3 . 6 6 (2 H , b r s) , 2 . 6 0 - 2 . 9 5 (2 H , b r s) , 2 . 2 6 - 2 . 3 6 (1 H , b r m) , 2 . 1 6 (1 H , d q , $J = 2 1 . 6 , 7 . 2$ H z) , 2 . 0 2 (1 H , d q , $J = 1 8 . 6 , 6 . 6$ H z) , 1 . 8 4 (1 H , d q , $J = 2 1 . 6 , 5 . 4$ H z) , 1 . 7 4 (1 H , s e x t e t , $J = 7 . 8$ H z) ; LCMS m/z 3 2 1 . 2 0 0 8 ([M + H ⁺] , $C_{19}H_{20}N_4O$ は 3 2 1 . 1 7 1 0 を必要とする)。

10

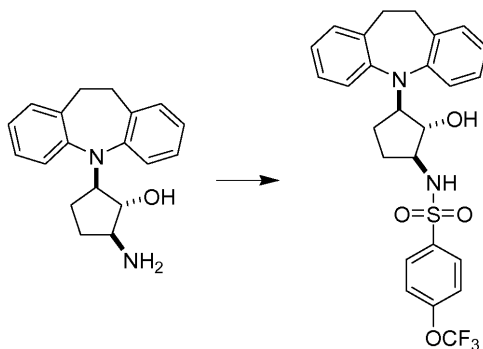
【 0 1 1 4 】

残渣を THF (2 0 . 0 m L) に溶解し、 PPh_3 (0 . 6 8 9 g , 2 . 6 3 m m o l)、 H_2O (0 . 5 m L) で処理し、2 5 で 1 4 時間攪拌した。溶液を濃縮乾固し、最小量の CH_2Cl_2 に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、0 ~ 5 0 % 酢酸エチル - ヘキサンで非極性不純物を除去し、引き続いて 1 7 : 2 : 1 CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH で生成物を溶出する) によって精製した。合わせた純粋な生成物の分画を濃縮し、トルエンと共沸乾燥させると、標記化合物がベージュ色泡 (2 ステップにわたって 0 . 4 0 1 g , 6 2 %) として得られた。¹H NMR (6 0 0 M H z , $CDCl_3$) 7 . 0 3 - 7 . 0 8 (2 H , m) , 6 . 9 4 - 6 . 9 8 (4 H , m) , 6 . 8 1 (2 H , t , $J = 7 . 2$ H z) , 4 . 1 1 (1 H , d t , $J = 7 . 8 , 4 . 8$ H z) , 3 . 4 1 (1 H , t , $J = 5 . 4$ H z) , 3 . 1 2 - 3 . 4 8 (2 H , b r s) , 2 . 7 6 (1 H , q , $J = 6 . 6$ H z) , 2 . 7 0 - 2 . 9 8 (2 H , b r s) , 2 . 5 5 - 2 . 7 0 (2 H , b r m) , 1 . 9 3 (1 H , s e x t e t , $J = 8 . 4$ H z) , 1 . 7 0 (1 H , s e x t e t , $J = 7 . 2$ H z) , 1 . 6 2 (1 H , d q , $J = 2 1 . 6 , 4 . 8$ H z) , 1 . 2 1 (1 H , d q , $J = 2 1 . 0 , 9 . 0$ H z) ; LCMS m/z 2 9 5 . 3 5 8 9 ([M + H ⁺] , $C_{19}H_{22}N_2O$ は 2 9 5 . 1 8 0 5 を必要とする)。

20

30

【 化 3 7 】



実施例 17

40

【 0 1 1 5 】

N - ((1 S , 2 S , 3 R) - r e l - 3 - (1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンアミド。 (1 R , 2 S , 5 R) - r e l - 2 - アミノ - 5 - (1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) シクロペン

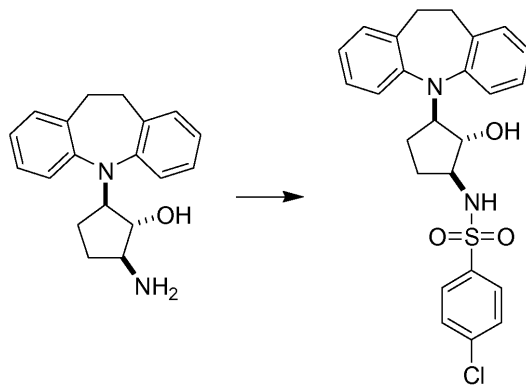
50

タノール (0.070 g、0.238 mmol) の DMF (1.0 mL) 中溶液を 0 に冷却し、Et₃N (32.0 μL、0.238 mmol) 及び 4 - トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルクロリド (40.0 μL、0.238 mmol) で処理した。混合物を 25 に加温し、2 時間攪拌した。混合物を飽和 NaCl 水溶液 (50 mL) と CH₂Cl₂ (100 mL) に分配した。有機層を飽和 NaCl 水溶液 (3 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣を最小量の CH₂Cl₂ に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0 ~ 50 % 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製した。純粋な分画を合わせ、濃縮し、残渣を最小量の酢酸エチルに溶解し、ヘキサンを添加して沈殿させると、標記化合物が白色固体 (0.081 g、65 %) として得られた。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.80 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.10 - 7.20 (1H, br m), 7.09 - 7.11 (4H, m), 7.03 - 7.08 (1H, br m), 6.95 - 7.02 (2H, br m), 4.94 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.33 (1H, quintet, J = 3.6 Hz), 3.84 (1H, dd, J = 7.2, 3.6 Hz), 3.44 - 3.56 (2H, br s), 3.48 (1H, dq, J = 12.0, 7.2 Hz), 2.82 (2H, br s), 2.28 (1H, d, J = 3.6 Hz), 2.00 - 2.05 (1H, m), 1.96 - 1.99 (1H, m), 1.74 (1H, dq, J = 21.6, 3.6 Hz), 1.62 (1H, dq, J = 21.0, 7.2 Hz); LCMS m/z 519.1812 ([M + H⁺], C₂₆H₂₅F₃N₂O₄S は 519.1560 を必要とする)。

10

20

【化 38】



実施例 18

30

【0116】

4 - クロロ - N - ((1S, 2S, 3R) - rel - 3 - (10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) ベンゼンスルホンアミド。 (1R, 2S, 5R) - 2 - アミノ - 5 - (10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) シクロペンタノール (0.070 g、0.238 mmol) の DMF (1.0 mL) 中溶液を 0 に冷却し、Et₃N (32.0 μL、0.238 mmol) 及び 4 - クロロベンゼンスルホニルクロリド (0.050 g、0.238 mmol) で処理した。混合物を 25 に加温し、2 時間攪拌した。混合物を飽和 NaCl 水溶液 (50 mL) と CH₂Cl₂ (100 mL) に分配した。有機層を飽和 NaCl 水溶液 (3 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣を最小量の CH₂Cl₂ に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0 ~ 50 % 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製すると、標記化合物が白色固体 (0.0855 g、77 %) として得られた。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.68 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.09 - 7.11 (4H, m), 7.02 - 7.20 (2H, br m), 6.98 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.24 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.31 (1H, quintet, J = 3.0 Hz), 3.83 (1H, t, J = 3.6 Hz), 3.42 - 3.56 (2H, br s), 3.45 (1H, dt, J = 12.0, 7.2 Hz),

40

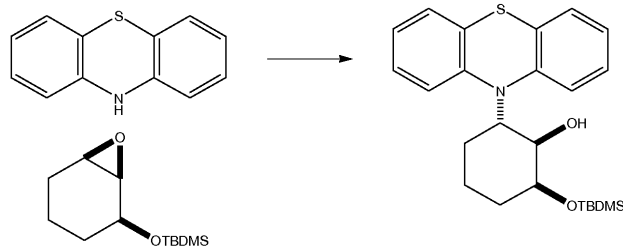
50

2.79 (2H, br s), 2.65 (1H, br s), 2.01 (1H, sextet, $J = 8.4$ Hz), 1.92 (1H, sextet, $J = 7.8$ Hz), 1.75 (1H, dq, $J = 22.2, 3.6$ Hz), 1.57 (1H, dq, $J = 21.0, 7.8$ Hz); LCMS m/z 469.1748 ($[M+H^+]$, $C_{25}H_{25}ClN_2O_3S$ は 469.1347 を必要とする)。

【0117】

フェノチアジンの合成

【化39】



実施例 20a

10

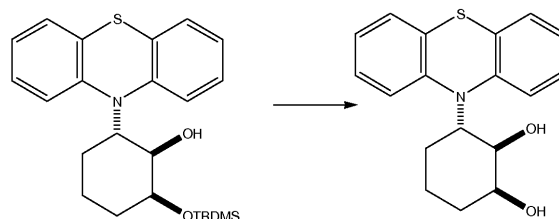
【0118】

(1R, 2S, 6S) - rel - 2 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ) - 6 - (10H - フェノチアジン - 10 - イル)シクロヘキサノール。フェノチアジン (1.00 g、5.02 mmol) のトルエン (10 mL) 中溶液を水素化ナトリウム (鉱物油中 60% 分散液、0.281 g、7.03 mmol) 及び ((1R, 2S, 6R) - rel - 7 - オキサビシクロ [4.1.0] ヘプタン - 2 - イルオキシ) (tert - ブチル) ジメチルシラン (1.26 g、5.52 mmol) により 25 で処理し、0.5 時間攪拌した。次いで、容器を密閉し、混合物を 14 時間 90 に加熱した。容器を冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液 (50 mL) で処理し、トルエン (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。残渣を最小量の CH_2Cl_2 に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、0 ~ 10% 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製すると、標記化合物がベージュ色油 (2.00 g、93%) として得られた。 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) 7.28 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.12 (2H, td, $J = 9.0, 1.8$ Hz), 7.06 (2H, dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 6.93 (2H, td, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 4.22 (1H, br s), 4.07 (1H, td, $J = 10.8, 3.6$ Hz), 3.85 (1H, dd, $J = 10.2, 2.4$ Hz), 2.04 - 2.07 (1H, m), 1.65 - 1.73 (3H, m), 1.37 - 1.44 (2H, m), 0.91 (9H, s), 0.15 (3H, s), 0.09 (3H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) 147.1, 131.1, 128.2, 127.8, 124.6, 123.5, 75.8, 73.4, 68.0, 33.2, 32.0, 26.5, 20.8, 19.1, -4.2, -4.6; LCMS m/z 428.2693 ($[M+H^+]$, $C_{24}H_{33}NO_2SSi$ は 428.2074 を必要とする)。

20

30

【化40】



実施例 20b

40

【0119】

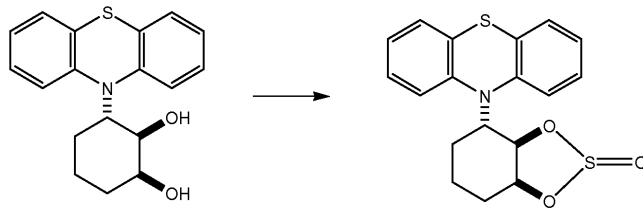
(1S, 2R, 3S) - rel - 3 - (10H - フェノチアジン - 10 - イル)シクロヘキサン - 1, 2 - ジオール。(1R, 2S, 6S) - rel - 2 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ) - 6 - (10H - フェノチアジン - 10 - イル)シクロヘキ

50

サノール (2.00 g、4.68 mmol) の THF (10 mL) 中溶液を 0 に冷却し、テトラブチルアンモニウムフルオリドの溶液 (1 M、5.14 mL、5.14 mmol) で処理し、25 に加温させ、6 時間攪拌した。混合物を飽和 NaCl 水溶液 (50 mL) 上に注ぎ入れ、CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣を最小量の CH₂Cl₂ に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0 ~ 50 % 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製すると、標記化合物がベージュ色膜 (1.74 g、99 %) として得られた。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 7.28 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.15 (2H, td, J = 9.0, 1.8 Hz), 7.07 (2H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 6.95 (2H, td, J = 7.2, 0.6 Hz), 4.15 (1H, br s), 3.98 (1H, td, J = 11.4, 3.6 Hz), 3.85 (1H, dd, J = 10.2, 2.4 Hz), 2.18 - 2.20 (1H, m), 1.79 - 1.82 (1H, m), 1.70 - 1.74 (2H, m), 1.43 - 1.48 (2H, m); ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) 147.0, 131.3, 128.3, 127.9, 124.7, 123.4, 74.4, 71.7, 68.3, 32.6, 32.0, 20.7; LCMS m/z 314.2188 ([M + H⁺], C₁₈H₁₉NO₂S は 314.1209 を必要とする。

10

20



実施例 20c

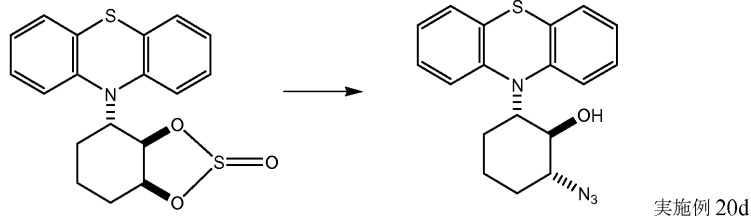
30

40

【0120】

(3aR, 4S, 7aS) - rel - 4 - (10H - フェノチアジン - 10 - イル) ヘキサヒドロベンゾ [d] [1, 3, 2] ジオキサチオール 2 - オキシド。 (1S, 2R, 3S) - rel - 3 - (10H - フェノチアジン - 10 - イル) シクロヘキサン - 1, 2 - ジオール (1.74 g、5.56 mmol) の CH₂Cl₂ (20.0 mL) 中溶液を 0 で、トリエチルアミン (6.17 mL、44.5 mmol) 及び SOCl₂ (1.21 mL、16.7 mmol) で液滴処理した。混合物を 25 に加温し、2 時間攪拌し、飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL) 上に注ぎ入れ、次いで、CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) に抽出した。合わせた有機層を水 (2 × 100 mL)、飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空下で濃縮した。残渣を最小量の CH₂Cl₂ に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0 ~ 10 % 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製すると、標記化合物が白色固体 (1.05 g、53 %) としての 2 つの接近して溶出する化合物 (亜硫酸ジアステレオ異性体) として得られた。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) (of the purified less polar isomer) 7.20 (2H, td, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.17 (2H, td, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.13 (2H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.00 (2H, td, J = 8.4, 1.2 Hz), 4.92 (1H, dd, J = 10.2, 5.4 Hz), 4.81 - 8.83 (1H, m), 4.36 - 4.41 (1H, m), 2.33 - 2.36 (1H, m), 2.24 - 2.27 (1H, m), 1.79 - 1.87 (1H, m), 1.71 - 1.77 (3H, m); ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) 146.0, 128.4, 128.2, 127.9, 125.3, 124.2, 85.0, 81.5, 70.4, 32.2, 27.8, 21.1; LCMS m/z 360.0725 ([M + H⁺], C₁₈H₁₇NO₃S₂ は 360.0723 を必要とする)。

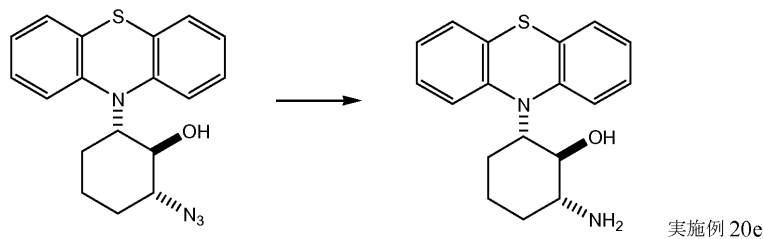
【化42】



【0121】

(1R, 2R, 6S) - rel - 2 - アジド - 6 - (10H - フェノチアジン - 10 - イル)シクロヘキサノール。(3aR, 4S, 7aS) - rel - 4 - (10H - フェノチアジン - 10 - イル)ヘキサヒドロベンゾ[d][1,3,2]ジオキサチオール2-オキシド(1.05g、2.92mmol)のDMF(5.0ml)中溶液をアジ化カリウム(0.711g、8.76mmol)で処理し、マイクロ波照射下で14時間100に加熱した。混合物をCH₂Cl₂(200ml)で希釈し、この有機層を飽和NaCl水溶液(3×100ml)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣を最小量のCH₂Cl₂に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0~20%酢酸エチル - ヘキサン)によって精製すると、標記化合物(0.630g、64%)が粗油として得られた。¹H NMR(600MHz, CD₃OD) 7.27(2H, dd, J=7.8, 1.2Hz), 7.16(2H, td, J=7.2, 1.2Hz), 7.07(2H, dd, J=7.8, 1.2Hz), 6.95(2H, td, J=7.8, 1.2Hz), 3.73(1H, t, J=9.0Hz), 3.48 - 3.52(1H, m), 3.28 - 3.33(1H, m), 2.16 - 2.20(1H, m), 1.89 - 1.93(1H, m), 1.68 - 1.73(2H, m), 1.36(1H, qt, J=13.8, 3.0Hz), 1.22(1H, qd, J=13.2, 3.6Hz); ¹³C NMR(150MHz, CD₃OD) 147.0, 131.5, 128.4, 128.0, 124.5, 123.5, 77.0, 73.0, 67.8, 32.4, 31.6, 23.5; LCMS m/z 339.1260([M+H⁺], C₁₈H₁₈N₄O₅は339.1274を必要とする)。

【化43】

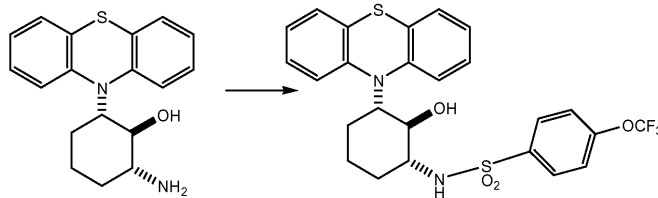


【0122】

(1S, 2R, 6S) - rel - 2 - アミノ - 6 - (10H - フェノチアジン - 10 - イル)シクロヘキサノール。(1R, 2R, 6S) - rel - 2 - アジド - 6 - (10H - フェノチアジン - 10 - イル)シクロヘキサノール(0.630g、1.87mmol)の溶液をTHF(10.0ml)に溶解し、PPh₃(0.586g、2.23mmol)、H₂O(0.5ml)で処理し、25で14時間撹拌した。溶液を濃縮乾固し、最小量のCH₂Cl₂に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0~50%酢酸エチル - ヘキサンで非極性不純物を除去し、引き続いて17:2:1CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OHで生成物を溶出する)によって精製した。合わせた純粋な生成物の分画を濃縮し、トルエンと共沸乾燥させると、標記化合物がベージュ色泡(0.464g、80%)として得られた。¹H NMR(600MHz, CD₃OD) 7.28(2H, d, J=8.4Hz), 7.15(2H, td, J=9.0, 1.2Hz), 7.09(2H, dd, J=7.8, 1.2Hz), 6.97(2H, td, J=7.8, 1.2Hz), 3.58(1H, t, J=10.2Hz), 3.46 - 3.51(1H, m

), 2.65 (1H, ddd, J = 13.2, 9.0, 4.2 Hz), 2.20 - 2.25 (1H, m), 1.84 - 1.87 (1H, m), 1.77 (1H, qd, J = 13.2, 3.6 Hz), 1.72 - 1.75 (1H, m), 1.39 (1H, qt, J = 13.2, 3.6 Hz), 1.21 (1H, qd, J = 13.2, 3.6 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) 146.9, 131.3, 128.4, 128.0, 124.9, 123.4, 78.0, 73.3, 57.4, 33.1, 32.9, 24.1; LCMS m/z 313.2201 ([M+H⁺], C₁₈H₂₀N₂O₂Sは313.1369を必要とする)。

【化44】



実施例 20

10

【0123】

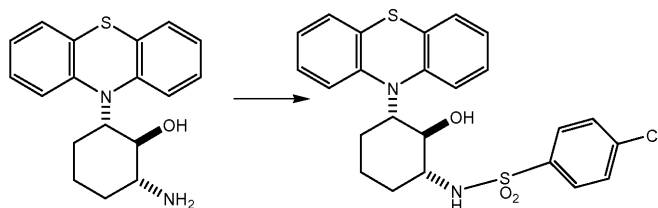
N - ((1R, 2R, 3S) - rel - 2 - ヒドロキシ - 3 - (10H - フェノチアジン - 10 - イル)シクロヘキシル) - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド。(1S, 2R, 6S) - rel - 2 - アミノ - 6 - (10H - フェノチアジン - 10 - イル)シクロヘキサノール (0.065 g、0.208 mmol) の DMF (1.0 mL) 中溶液を 0 に冷却し、Et₃N (29.0 μL、0.208 mmol) 及び 4 - トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルクロリド (35.0 μL、0.208 mmol) で処理した。混合物を 25 に加温し、2 時間攪拌した。混合物を飽和 NaCl 水溶液 (50 mL) と CH₂Cl₂ (100 mL) に分配した。有機層を飽和 NaCl 水溶液 (3 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣を最小量の CH₂Cl₂ に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0 ~ 20% 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製した。純粋な分画を合わせ、濃縮し、残渣を最小量の酢酸エチルに溶解し、ヘキサンを添加して沈殿させると、標記化合物が白色固体 (0.084 g、76%) として得られた。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 8.00 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (2H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.14 (2H, td, J = 7.2, 1.2 Hz), 7.06 (2H, dd, J = 7.2, 1.2 Hz), 6.96 (2H, td, J = 7.2, 1.2 Hz), 3.64 (1H, t, J = 9.6 Hz), 3.44 (1H, ddd, J = 12.6, 10.2, 4.2 Hz), 3.10 (1H, ddd, J = 11.4, 9.6, 4.8 Hz), 2.15 - 2.18 (1H, m), 1.75 - 1.79 (1H, m), 1.68 (1H, qd, J = 12.6, 3.6 Hz), 1.59 - 1.63 (1H, m), 1.21 - 1.31 (2H, m); ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) 152.9, 146.7, 142.2, 131.4, 130.5, 128.4, 127.9, 124.9, 123.5, 122.0, 120.9, 75.2, 73.4, 60.4, 33.7, 32.4, 23.7; LCMS m/z 537.1246 ([M+H⁺], C₂₅H₂₃F₃N₂O₄S₂は537.1124を必要とする)。

20

30

40

【化45】



実施例 21

【0124】

4 - クロロ - N - ((1R, 2R, 3S) - rel - 2 - ヒドロキシ - 3 - (10H -

50

フェノチアジン - 10 - イル)シクロヘキシル)ベンゼンスルホンアミド。(1S, 2R, 6S) - rel - 2 - アミノ - 6 - (10H - フェノチアジン - 10 - イル)シクロヘキサノール(0.065 g、0.208 mmol)のDMF(1.0 mL)中溶液を0に冷却し、Et₃N(29.0 μL、0.208 mmol)及び4 - クロロベンゼンスルホニルクロリド(0.044 g、0.208 mmol)で処理した。混合物を25に加熱し、2時間撹拌した。混合物を飽和NaCl水溶液(50 mL)とCH₂Cl₂(100 mL)に分配した。有機層を飽和NaCl水溶液(3 × 50 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣を最小量のCH₂Cl₂に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0 ~ 20%酢酸エチル - ヘキサン)によって精製した。純粋な分画を合わせ、濃縮し、残渣を最小量の酢酸エチルに溶解し、ヘキサンを添加して沈殿させると、標記化合物が白色固体(0.078 g、77%)として得られた。¹H NMR(600 MHz, CD₃OD) 7.87(2H, dt, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.53(2H, dt, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.22(2H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.14(2H, td, J = 7.2, 1.2 Hz), 7.06(2H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 6.96(2H, td, J = 7.8, 1.2 Hz), 3.64(1H, t, J = 9.6 Hz), 3.43(1H, ddd, J = 12.6, 10.2, 3.6 Hz), 3.07(1H, ddd, J = 11.4, 9.0, 4.2 Hz), 2.15 - 2.18(1H, m), 1.73 - 1.76(1H, m), 1.66(1H, qd, J = 9.0, 3.6 Hz), 1.60 - 1.64(1H, m), 1.18 - 1.30(2H, m); ¹³C NMR(150 MHz, CD₃OD) 146.7, 142.1, 139.5, 131.5, 130.2, 129.9, 128.4, 127.9, 125.0, 123.5, 75.3, 73.4, 60.4, 33.6, 32.4, 23.7; LCMS m/z 487.0894([M + H⁺], C₂₄H₂₃ClN₂O₃S₂は487.0911を必要とする。

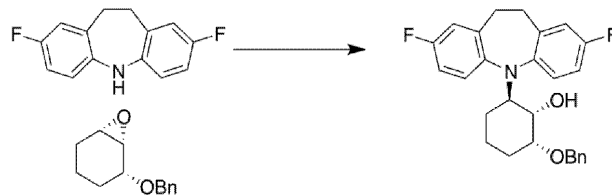
10

20

【0125】

実施例 22

【化46】



30

【0126】

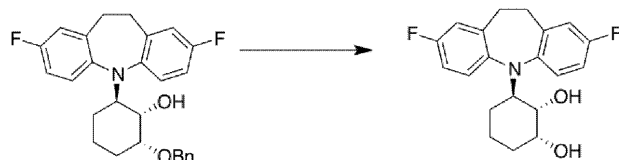
(1S, 2R, 6R) - 2 - (ベンジルオキシ) - 6 - (2, 8 - ジフルオロ - 10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ[b, f]アゼピン - 5 - イル)シクロヘキサノール。2, 8 - ジフルオロ - 10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ[b, f]アゼピン(1.00 g、4.32 mmol)のトルエン(5.0 mL)中溶液をNaH(鋳物油中60%分散液(0.345 g、0.865 mmol)により25で処理し、0.5時間撹拌した。次いで、混合物を(1S, 2R, 6S) - 2 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキサピシクロ[4.1.0]ヘプタン(0.882 g、4.32 mmol)で処理し、14時間100に加熱した。容器を冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液(50 mL)で処理し、次いで、トルエン(3 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和NaCl水溶液(100 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣を最小量のトルエンに溶解し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0 ~ 10%酢酸エチル - ヘキサン)によって精製すると、標記化合物が白色泡(1.59 g、85%)として得られた。¹H NMR(600 MHz, CDCl₃) 7.31 - 7.38(3H, m), 7.24(2H, d, J = 7.2 Hz), 7.22(1H, br s), 7.17(1H, br s), 6.78 - 6.81(2H, br m), 6.77(2H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 4.53(1H, d, J = 12.0 Hz), 4.42(1H, d,

40

50

$J = 12.0 \text{ Hz}$), $4.11 - 4.14$ (1H, m), $3.80 - 3.84$ (1H, br s), $3.77 - 3.78$ (1H, m), $3.48 - 3.50$ (1H, br s), $3.28 - 3.35$ (1H, br s), $2.59 - 2.71$ (2H, m), 2.50 (1H, d, $J = 4.8 \text{ Hz}$), $2.03 - 2.07$ (1H, m), $1.84 - 1.88$ (1H, m), $1.44 - 1.57$ (2H, m), $1.37 - 1.42$ (2H, m); LCMS m/z 436.2085 ($[M+H^+]$, $C_{27}H_{27}F_2NO_2$ は 436.2083 を必要とする)。

【化47】



10

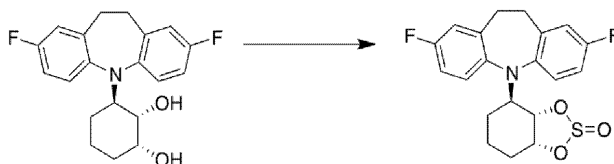
【0127】

(1R, 2S, 3R) - 3 - (2, 8 - ジフルオロ - 10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサン - 1, 2 - ジオール。 (1S, 2R, 6R) - 2 - (ベンジルオキシ) - 6 - (2, 8 - ジフルオロ - 10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサノール (1.57 g、3.60 mmol) の THF : MeOH (1 : 1、10.0 mL) 中溶液を 10% Pd/C (0.393 g、0.370 mmol) で処理し、次いで、 H_2 (気体) 雰囲気下に置いた。混合物を 25 で 14 時間攪拌し、Cellite を通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣を最小量の CH_2Cl_2 に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、0 ~ 50% 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製すると、標記化合物が白色固体 (1.28 g、99%) として得られた。 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 7.14 - 7.23 (2H, br s), 6.78 - 6.84 (4H, m), 4.13 - 4.15 (1H, m), 4.04 (1H, td, $J = 9.0, 3.0 \text{ Hz}$), 3.64 (1H, d, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 3.43 - 3.49 (1H, br s), 3.34 - 3.42 (1H, br s), 2.67 - 2.83 (3H, br m), 2.29 - 2.38 (1H, br m), 2.08 - 2.11 (1H, m), 1.78 - 1.80 (1H, m), 1.57 - 1.64 (1H, m), 1.43 - 1.46 (1H, m), 1.38 - 1.43 (1H, m), 1.32 - 1.36 (2H, m); LCMS m/z 346.1613 ($[M+H^+]$, $C_{20}H_{21}F_2NO_2$ は 346.1613 を必要とする)。

20

30

【化48】



【0128】

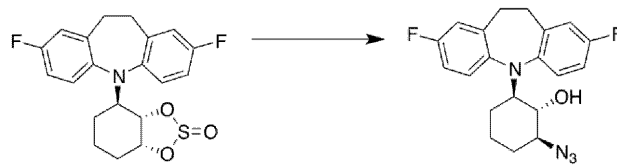
(3aS, 4R, 7aR) - 4 - (2, 8 - ジフルオロ - 10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) ヘキサヒドロベンゾ [d] [1, 3, 2] ジオキサチオール 2 - オキソド。 (1R, 2S, 3R) - 3 - (2, 8 - ジフルオロ - 10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサン - 1, 2 - ジオール (1.26 g、3.65 mmol) の CH_2Cl_2 (10.0 mL) 中溶液を 0 に冷却し、トリエチルアミン (4.05 mL、29.2 mmol) で処理し、次いで、塩化チオニル (0.80 mL、10.94 mmol) で液滴処理した。混合物を 25 に加温し、2 時間攪拌し、次いで、 H_2O (200 mL) 上に注ぎ入れた。水層を CH_2Cl_2 (2 x 100 mL) で抽出し、次いで、合わせた有機層を H_2O (2 x 100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。残渣を最小量の CH_2Cl_2 に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、0 ~ 15% 酢酸エチル - ヘ

40

50

キサソ)によって精製すると、標記化合物、亜硫酸ジアステレオ異性体の混合物が透明な泡(0.990 g、69%)として得られた。¹H NMR(600 MHz, CDCl₃) 7.12-7.15(1H, m), 7.07(1H, br s), 1H[5.08-5.09(m), 4.99(s), 4.76-4.78(m), 4.64-4.65(m)], 1H[4.52(dd, J=9.0, 4.8 Hz), 4.49(ddd, J=12.6, 9.0, 3.6 Hz), 4.31(dd, J=9.6, 5.4 Hz)], 1H[3.72-3.78(1H, br m), 3.62(1H, ddd, J=12.0, 9.0, 3.6 Hz), 3.53-3.57(m), 3.42(br s), 3.32-3.38(br m)], 2H[2.71-2.80(m), 2.65-2.70(m)], 2H[2.32-2.39(m), 2.24-2.30(m)], 6H[1.68-1.83(m), 1.60-1.66(m), 1.56-1.60(m), 1.47-1.55(m)]; LCMS m/z 392.1123([M+H⁺], C₂₀H₁₉F₂N₃O₃Sは392.1126を必要とする)。

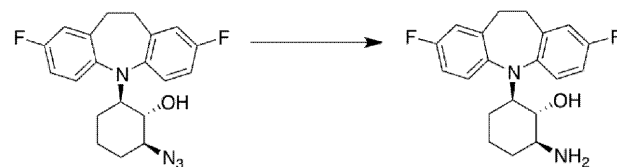
【化49】



【0129】

(1S, 2S, 6R)-2-アジド-6-(2,8-ジフルオロ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)シクロヘキサノール。(3aS, 4R, 7aR)-4-(2,8-ジフルオロ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)ヘキサヒドロベンゾ[d][1,3,2]ジオキサチオール 2-オキsid(0.990 g、2.53 mmol)のDMF(5.0 mL)中溶液をNaN₃(0.494 g、7.59 mmol)で処理し、マイクロ波照射下で14時間100に加熱した。混合物を25に冷却し、飽和NaCl水溶液(100 mL)上に注ぎ入れ、CH₂Cl₂(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(3×100 mL)、飽和NaCl水溶液(100 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣を最小量のCH₂Cl₂に懸濁し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0~10%酢酸エチル-ヘキサン)によって精製すると、標記化合物がベージュ色油(0.616 g、66%)として得られた。¹H NMR(600 MHz, CDCl₃) 7.48(1H, br s), 7.23(1H, br s), 6.81-6.90(3H, br m), 6.72(1H, br s), 3.56(1H, ddd, J=13.2, 9.6, 3.6 Hz), 3.46-3.53(1H, br m), 3.38-3.44(2H, m), 3.29(1H, br m), 2.86(1H, s), 2.77-2.83(1H, br m), 2.63-2.70(1H, br s), 2.12-2.15(1H, m), 1.97-2.01(1H, m), 1.75(1H, dt, J=13.8, 3.0 Hz), 1.33(1H, qt, J=13.2, 3.6 Hz), 1.25(2H, quintet of doublets, J=12.6, 3.6 Hz); LCMS m/z 371.1676([M+H⁺], C₂₀H₂₀F₂N₄Oは371.1678を必要とする)。

【化50】



【0130】

(1R, 2S, 6R)-2-アミノ-6-(2,8-ジフルオロ-10,11-ジヒド

10

20

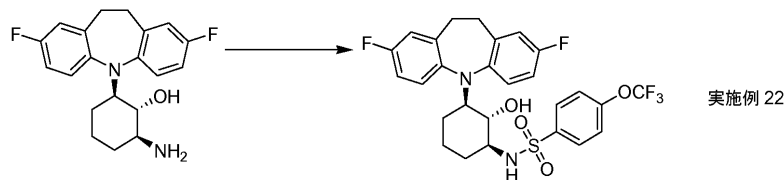
30

40

50

口 - 5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサノール。 (1 S , 2 S , 6 R) - 2 - アジド - 6 - (2 , 8 - ジフルオロ - 10 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサノール (0 . 616 g、1 . 66 mmol) の THF (10 . 0 mL) 中溶液を 0 に冷却し、PPh₃ (0 . 611 g、2 . 33 mmol)、H₂O (0 . 2 mL) で処理し、25 で 14 時間攪拌した。溶液を濃縮乾固し、最小量の CH₂Cl₂ に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0 ~ 20 % 酢酸エチル - ヘキサンで非極性不純物を除去し、引き続いて 3 % MeOH - CH₂Cl₂ で酸化トリフェニルホスフィンオキシドを除去し、次いで、17 : 2 : 1 CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH で生成物を溶出する) によって精製した。合わせた純粋な生成物の分画を濃縮し、トルエンと共沸乾燥させると、標記化合物がベージュ色油 (0 . 589 g、99 %) として得られた。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) (コンフォーマーの混合物として) 1H [8 . 24 (dd, J = 11 . 4, 7 . 8 Hz), 8 . 10 - 8 . 14 (m)], 1H [8 . 03 (td, J = 7 . 8, 2 . 4 Hz), 7 . 88 (br s), 7 . 84 (1H, t, J = 7 . 8 Hz), 1H [7 . 75 (d, J = 7 . 2 Hz), 7 . 40 (t, J = 7 . 2 Hz)], 7 . 37 (1H, td, J = 8 . 4, 2 . 4 Hz), 1H [7 . 42 (br s), 7 . 27 (br s)], 4 . 12 (1H, td, J = 12 . 6, 3 . 6 Hz), 4 . 04 - 4 . 09 (1H, br s), 3 . 83 - 3 . 92 (1H, br m), 3 . 76 (1H, t, J = 9 . 6 Hz), 3 . 31 - 3 . 40 (1H, br m), 3 . 25 (1H, td, J = 12 . 0, 3 . 6 Hz), 3 . 15 - 3 . 35 (H, br m), 2 . 94 (1H, s), 2 . 65 (1H, d, J = 12 . 0 Hz), 2 . 38 (1H, d, J = 12 . 0 Hz), 2 . 21 (1H, d, J = 10 . 8 Hz), 1 . 87 (1H, qt, J = 13 . 2, 3 . 6 Hz); 1 . 77 (1H, qd, J = 12 . 6, 3 . 6 Hz); 1 . 64 (1H, dd, J = 13 . 2, 7 . 8 Hz); LCMS m/z 345 . 1773 ([M + H⁺], C₂₀H₂₂F₂N₂O は 345 . 1773 を必要とする)。

【化 5 1】



【 0 1 3 1 】

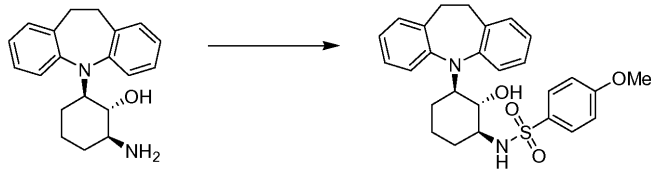
N - ((1 S , 2 S , 3 R) - 3 - (2 , 8 - ジフルオロ - 10 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンアミド。 (1 R , 2 S , 6 R) - 2 - アミノ - 6 - (2 , 8 - ジフルオロ - 10 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサノール (0 . 150 g、0 . 436 mmol) の DMF (1 . 0 mL) 中溶液を 0 に冷却し、Et₃N (60 . 0 μL、0 . 436 mmol) 及び 4 - トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルクロリド (74 . 0 μL、0 . 436 mmol) で処理した。混合物を 25 に加温し、2 時間攪拌した。混合物を飽和 NaCl 水溶液 (50 mL) と CH₂Cl₂ (100 mL) に分配した。有機層を飽和 NaCl 水溶液 (3 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣を最小量の CH₂Cl₂ に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0 ~ 35 % 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製すると、標記化合物実施例 22 が白色泡 (0 . 192 g、77 %) として得られた。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 7 . 95 (2H, d, J = 8 . 4 Hz), 7 . 37 (1H, br s), 7 . 34 (2H, d, J = 8 . 4 Hz), 7 . 16 (1H, br s), 6 . 82 (1H, br s), 6 . 77 (2H, br s), 6 . 69 (1H, br s), 5 . 05 (1H, d, J = 6 . 6 Hz), 3 . 48 (1H, td, J = 10 . 8, 3 . 6 Hz), 3 . 40 - 3 . 46 (1H, br m), 3 . 30 (1H, td, J = 9 . 6, 1 . 8 Hz), 3 . 26 (1H, b

r s), 3.10 - 3.16 (1H, m), 3.09 (1H, d, J = 1.8 Hz), 2.71 - 2.78 (1H, br m), 2.60 - 2.66 (1H, br s), 2.05 - 2.07 (1H, m), 1.70 - 1.72 (1H, m), 1.56 - 1.60 (1H, m), 1.22 - 1.27 (1H, m), 1.12 - 1.18 (2H, m), 1.00 - 1.08 (1H, m); LCMS m/z 569.1524 ([M+H⁺], C₂₇H₂₅F₅N₂O₄Sは569.1528を必要とする)。

【0132】

キラル物質からの、実施例23

【化52】



実施例23

10

【0133】

N - ((1S, 2S, 3R) - 3 - (10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド。(1R, 2S, 6R) - 2 - アミノ - 6 - (10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサノール (0.100 g、0.324 mmol) の DMF (1.0 mL) 中溶液を 0 に冷却し、Et₃N (45.0 μL、0.324 mmol) 及び 4 - メトキシベンゼンスルホニルクロリド (0.067 g、0.324 mmol) で処理した。混合物を 25 に加温し、2 時間攪拌した。混合物を飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) と CH₂Cl₂ (300 mL) に分配した。有機層を飽和 NaCl 水溶液 (3 × 100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣を最小量の CH₂Cl₂ に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0 ~ 25 % 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製した。純粋な分画を合わせ、最小量のエチルエーテルに溶解し、再結晶する、又はヘキサンを添加して沈殿させて、標記化合物を白色固体 (0.115 g、74 %) として得ることができた。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.84 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.32 - 7.52 (1H, br m), 7.13 (3H, t, J = 8.4 Hz), 7.02 - 7.12 (2H, br m), 7.00 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.88 - 7.02 (2H, br m), 4.91 (1H, d, J = 5.4 Hz), 3.89 (3H, s), 3.64 (1H, td, J = 10.8, 3.0 Hz), 3.36 (1H, td, J = 9.0, 1.2 Hz), 3.20 - 3.60 (2H, br m), 3.04 - 3.10 (1H, m), 3.04 (1H, s), 2.11 - 2.13 (1H, m), 1.78 - 1.81 (1H, m), 1.55 - 1.58 (1H, m), 1.12 - 1.25 (2H, m), 1.06 (1H, qd, J = 11.4, 3.6 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 152.2, 141.1, 129.9, 129.6, 126.5, 126.4, 123.4, 121.7, 121.3, 120.0, 118.3, 74.4, 68.6, 59.3, 33.1, 31.8, 30.3, 22.1; LCMS m/z 479.2350 ([M+H⁺], C₂₇H₃₀N₂O₄Sは479.1999を必要とする)。

20

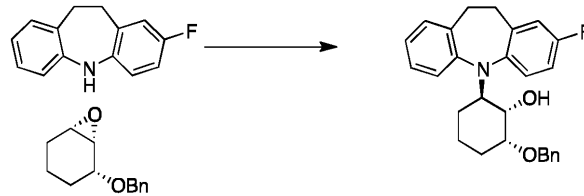
30

40

【0134】

実施例24

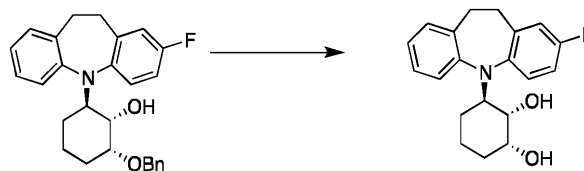
【化53】



【0135】

(1S, 2R, 6R) - 2 - (ベンジルオキシ) - 6 - (2 - フルオロ - 10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサノール。2 - フルオロ - 10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン (1.10 g、5.16 mmol) のトルエン (10.0 mL) 中溶液を NaH (鋳物油中60%分散液、0.410 g、10.32 mmol) により25 で処理し、0.5時間撹拌した。次いで、混合物を (1S, 2R, 6S) - 2 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキサビシクロ [4.1.0] ヘプタン (1.05 g、5.16 mmol) で処理し、14時間100 に加熱した。容器を冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液 (50 mL) で処理し、次いで、トルエン (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣を最小量のトルエンに溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0 ~ 10% 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製すると、標記化合物がベージュ色泡 (1.75 g、81%) として得られた。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.36 - 7.39 (1H, m), 7.30 - 7.34 (3H, m), 7.20 - 7.24 (3H, m), 7.11 - 7.15 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.91 - 7.00 (1H, m), 6.81 (2H, d, J = 7.8 Hz), 4.40 - 4.55 (2H, m), 4.24 (1H, br s), 3.88 (1H, br s), 3.80 (1H, br s), 2H [3.60 (br s), 3.40 (br s), 3.30 (br s)], 2.45 - 2.80 (3H, br m), 2.00 - 2.12 (1H, br m), 1.85 - 1.88 (1H, br s), 1.47 - 1.54 (2H, m), 1.38 - 1.43 (2H, m); LCMS m/z 418.2178 ([M + H⁺], C₂₇H₂₈FN₂O₂ は 418.2177 を必要とする)。

【化54】

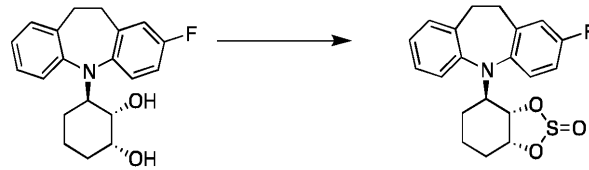


【0136】

(1R, 2S, 3R) - 3 - (2 - フルオロ - 10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサン - 1, 2 - ジオール。(1S, 2R, 6R) - 2 - (ベンジルオキシ) - 6 - (2 - フルオロ - 10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサノール (1.73 g、4.14 mmol) の THF : MeOH (1 : 1、15.0 mL) 中溶液を 10% Pd/C (0.433 g) で処理し、次いで、H₂ (気体) 雰囲気下に置いた。混合物を25 で14時間撹拌し、Celiteを通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣を最小量のCH₂Cl₂に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0 ~ 50% 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製すると、標記化合物が白色固体 (1.28 g、94%) として得られた。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.23 - 7.30 (1H, m), 7.16 - 7.22 (1H, m), 7.14 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.07 (1H, d, J = 6.6 Hz), 6.92 - 7.01 (1H, m), 6.81 (2H, td, J = 8.4, 2.4 Hz), 4.17 (1H, br s), 4.11 - 4.15 (1H, m)

, 3.65 (1H, d, J = 6.6 Hz), 3.25 - 3.55 (2H, br m), 2.63 - 2.91 (3H, br m), 2.38 (1H, br s), 2.12 (1H, br s), 1.17 - 1.83 (1H, m), 1.59 - 1.70 (1H, m), 1.44 - 1.47 (1H, m), 1.39 - 1.44 (1H, m); LCMS m/z 328.1711 ([M+H⁺], C₂₀H₂₂FNO₂は328.1707を必要とする)。

【化55】



10

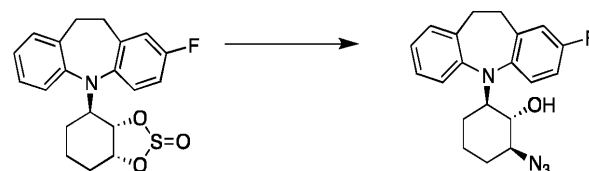
【0137】

(3aS, 4R, 7aR) - 4 - (2 - フルオロ - 10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) ヘキサヒドロベンゾ [d] [1, 3, 2] ジオキサチオール 2 - オキシド。 (1R, 2S, 3R) - 3 - (2 - フルオロ - 10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサン - 1, 2 - ジオール (1.26 g, 3.84 mmol) の CH₂Cl₂ (10.0 mL) 中溶液を 0 に冷却し、トリエチルアミン (4.26 mL, 30.7 mmol) で処理し、次いで、塩化チオニル (0.84 mL, 11.5 mmol) で液滴処理した。混合物を 25 に加温し、2 時間攪拌し、次いで、H₂O (200 mL) 上に注ぎ入れた。水層を CH₂Cl₂ (2 × 100 mL) で抽出し、次いで、合わせた有機層を H₂O (2 × 100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣を最小量の CH₂Cl₂ に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0 ~ 15% 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製すると、標記化合物、亜硫酸ジアステレオ異性体の混合物が茶色泡 (1.25 g, 87%) として得られた。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) (ジアステレオ異性体の混合物として) 7.03 - 7.23 (4H, m), 6.95 (1H, br s), 6.92 (1H, br s), 6.80 - 6.86 (2H, m), 1H [5.08 (br s), 4.64 (d, J = 4.2 Hz)], 1H [4.56 (td, J = 12.0, 9.0, 3.6 Hz), 3.72 (td, J = 12.0, 9.6, 3.0 Hz)], 1H [4.50 (1H, br s), 3.84 (1H, br s)], 1H [4.32 - 4.36 (m), 3.33 - 3.39 (m)], 2.74 - 2.85 (4H, m), 2.36 - 2.40 (1H, m), 2.28 (1H, t, J = 16.2 Hz), 1.53 - 1.84 (4H, m); LCMS m/z 374.1215 ([M+H⁺], C₂₀H₂₀FNO₃Sは374.1221を必要とする)。

20

30

【化56】



40

【0138】

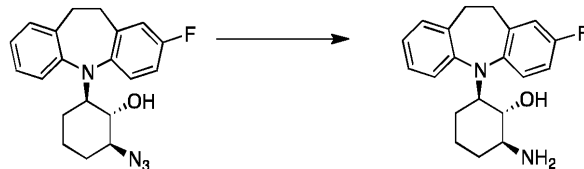
(1S, 2S, 6R) - 2 - アジド - 6 - (2 - フルオロ - 10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサノール。 (3aS, 4R, 7aR) - 4 - (2 - フルオロ - 10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) ヘキサヒドロベンゾ [d] [1, 3, 2] ジオキサチオール 2 - オキシド (1.25 g, 3.35 mmol) の DMF (5.0 mL) 中溶液を NaN₃ (0.654 g, 10.0 mmol) で処理し、マイクロ波照射下で 14 時間 100 に加熱した。混合物を 25 に冷却し、飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) 上に注ぎ入れ、CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を H₂O (3 × 100 mL)、飽和 N

50

a Cl 水溶液 (1 0 0 m L) で洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄)、真空中で濃縮した。残渣を最小量の C H ₂ C l ₂ に懸濁し、フラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂、0 ~ 1 0 % 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製すると、標記化合物がベージュ色油 (0 . 6 4 3 g、5 4 %) として得られた。¹ H N M R (6 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 3 5 - 7 . 5 7 (1 H , b r m) , 7 . 2 3 (1 H , b r s) , 7 . 1 7 (1 H , t , J = 7 . 2 H z) , 6 . 9 9 - 7 . 1 2 (1 H , b r m) , 6 . 9 0 (1 H , b r s) , 6 . 8 5 (1 H , t , J = 7 . 2 H z) , 6 . 7 5 - 7 . 8 3 (1 H , m) ; 3 . 6 6 (1 H , b r s) , 3 . 3 7 - 3 . 5 3 (2 H , m) , 3 . 2 7 (1 H , b r s) , 2 . 6 3 - 3 . 0 0 (3 H , m) , 2 . 1 6 (1 H , b r s) , 1 . 9 8 (1 H , d , J = 1 2 . 6 H z) , 1 . 7 4 (1 H , d , J = 1 2 . 6 H z) , 1 . 2 6 - 1 . 3 3 (2 H , m) , 1 . 2 0 - 1 . 2 6 (1 H , m) ; L C M S m / z 3 5 3 . 1 7 6 7 ([M + H ⁺] , C _{2 0} H _{2 1} F N ₄ O は 3 5 3 . 1 7 7 2 を必要とする)。

10

【化 5 7】



【 0 1 3 9】

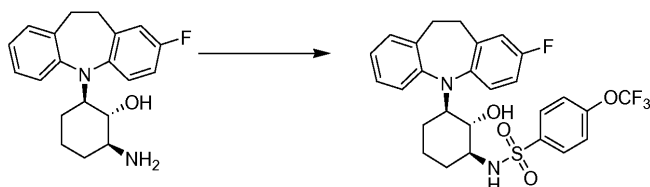
(1 R , 2 S , 6 R) - 2 - アミノ - 6 - (2 - フルオロ - 1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサノール。 (1 S , 2 S , 6 R) - 2 - アジド - 6 - (2 - フルオロ - 1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサノール (0 . 6 4 3 g、1 . 8 3 m m o l) の T H F (1 0 . 0 m L) 中溶液を 0 に冷却し、P P h ₃ (0 . 7 1 8 g、2 . 7 4 m m o l)、H ₂ O (0 . 2 5 m L) で処理し、2 5 で 1 4 時間攪拌した。溶液を濃縮乾固し、最小量の C H ₂ C l ₂ に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂、0 ~ 2 0 % 酢酸エチル - ヘキサンで非極性不純物を除去し、引き続いて 3 % M e O H - C H ₂ C l ₂ で酸化トリフェニルホスフィンオキシドを除去し、次いで、1 7 : 2 : 1 C H ₂ C l ₂ : M e O H : N H ₄ O H で生成物を溶出する) によって精製した。合わせた純粋な生成物の分画を濃縮し、トルエンと共沸乾燥させると、標記化合物がベージュ色泡 (0 . 6 2 7 g、9 9 %) として得られた。¹ H N M R (6 0 0 M H z , C D C l ₃) (コンフォーマーの混合物として) 1 H [7 . 9 1 - 7 . 9 4 (m) , 7 . 7 2 (m) , 7 . 6 2 - 7 . 6 6 (m)] , 1 H [7 . 6 9 (d , J = 1 2 . 0 H z) , 7 . 6 8 (d d , J = 1 2 . 0 , 1 . 1 H z)] , 7 . 5 6 (1 H , t d , J = 7 . 5 , 1 . 4 H z) , 7 . 4 7 (1 H , t d , J = 7 . 7 , 2 . 8 H z) , 1 H [7 . 2 9 - 7 . 3 7 (m) , 7 . 2 7 (t , J = 7 . 8 H z)] , 7 . 1 7 - 7 . 2 0 (1 H , m) , 7 . 1 5 (1 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 H [6 . 9 8 - 7 . 0 6 (b r m) , 6 . 8 4 - 6 . 9 2 (b r s)] , 6 . 8 2 (1 H , t d , J = 8 . 4 , 2 . 8 H z) , 3 . 6 4 (1 H , b r s) , 3 . 3 4 - 3 . 5 8 (1 H , m) , 3 . 1 9 (1 H , t , J = 9 . 6 H z) , 2 . 8 6 (1 H , b r s) , 2 . 6 5 - 2 . 7 3 (2 H , b r m) , 2 . 3 7 (1 H , s) , 2 . 1 0 (1 H , b r s) , 1 . 7 9 - 1 . 8 1 (1 H , m) , 1 . 6 2 - 1 . 6 4 (1 H , m) , 1 . 2 6 - 1 . 3 7 (1 H , m) , 1 . 1 0 - 1 . 2 5 (1 H , m) , 1 . 0 4 (1 H , q d , J = 1 3 . 2 , 4 . 2 H z) ; L C M S m / z 3 2 7 . 1 8 6 2 ([M + H ⁺] , C _{2 0} H _{2 3} F N ₂ O は 3 2 7 . 1 8 6 7 を必要とする)。

20

30

40

【化 5 8】



実施例 24

50

【0140】

N - ((1 S , 2 S , 3 R) - 3 - (2 - フルオロ - 1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンアミド。 (1 R , 2 S , 6 R) - 2 - アミノ - 6 - (2 - フルオロ - 1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサノール (0 . 1 5 0 g 、 0 . 4 6 0 m m o l) の DMF (1 . 0 m L) 中溶液を 0 に冷却し、Et₃N (6 4 . 0 μ L 、 0 . 4 6 0 m m o l) 及び 4 - トリフルオロメトキシベンゼンスルホンクロリド (7 8 . 0 μ L 、 0 . 4 6 0 m m o l) で処理した。混合物を 2 5 に加温し、2 時間攪拌した。混合物を飽和 NaCl 水溶液 (5 0 m L) と CH₂Cl₂ (1 0 0 m L) に分配した。有機層を飽和 NaCl 水溶液 (3 × 5 0 m L) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄) 、真空中で濃縮した。残渣を最小量の CH₂Cl₂ に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 、 0 ~ 3 5 % 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製すると、標記化合物実施例 2 4 が白色泡 (0 . 1 4 6 g 、 5 8 %) として得られた。¹H NMR (6 0 0 M H z , C D C l₃) 7 . 9 3 - 8 . 0 1 (2 H , m) , 7 . 3 6 (2 H , d , J = 8 . 4 H z) , 7 . 1 3 (3 H , t , J = 7 . 2 H z) , 6 . 9 7 - 7 . 1 0 (1 H , b r s) , 6 . 7 3 - 6 . 9 5 (3 H , m) , 5 . 0 2 (1 H , d , J = 6 . 0 H z) , 3 . 5 8 (1 H , b r s) , 3 . 3 8 - 3 . 5 2 (1 H , m) , 3 . 3 4 (1 H , t , J = 9 . 6 H z) , 2 H [3 . 2 7 (b r s) , 3 . 1 5 (b r s) , 3 . 0 6 (1 H , b r s)] , 2 . 6 7 - 2 . 9 5 (3 H , m) , 2 . 0 5 - 2 . 1 5 (1 H , b r m) , 1 . 8 3 (1 H , d , J = 1 2 . 6 H z) , 1 . 2 5 - 1 . 3 5 (1 H , m) , 1 . 1 5 - 1 . 2 5 (2 H , m) , 1 . 0 9 - 1 . 1 5 (1 H , m) ; LCMS m/z 5 5 1 . 1 6 1 1 ([M + H⁺] , C₂₇H₂₆F₄N₂O₄S は 5 5 1 . 1 6 2 2 を必要とする) 。

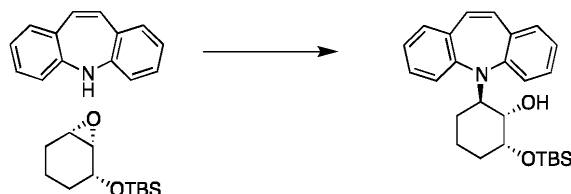
10

20

【0141】

実施例 2 5

【化 5 9】



30

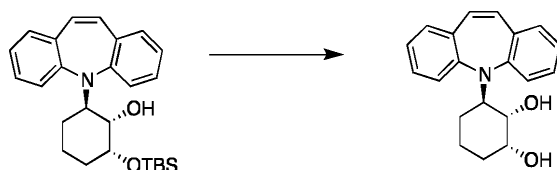
【0142】

r a c - (1 S , 2 R , 6 R) - 2 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 6 - (5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサノール。 5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン (1 . 5 0 g 、 7 . 7 6 m m o l) のトルエン (1 0 . 0 m L) 中溶液を NaH (鋇物油中 6 0 % 分散液 (0 . 6 2 1 g 、 1 5 . 5 m m o l)) により 2 5 で処理し、0 . 5 時間攪拌した。次いで、混合物を ((1 S , 2 R , 6 S) - 7 - オキサビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタン - 2 - イルオキシ) (t e r t - ブチル) ジメチルシラン (1 . 9 5 g 、 8 . 5 4 m m o l) で処理し、1 4 時間 1 0 0 に加熱した。容器を冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液 (5 0 m L) で処理し、次いで、トルエン (3 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液 (1 0 0 m L) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄) 、真空中で濃縮した。残渣を最小量のトルエンに溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 、 0 ~ 1 0 % 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製すると、標記化合物がベージュ色油 (2 . 5 0 g 、 7 6 %) として得られた。¹H NMR (6 0 0 M H z , C D C l₃) 7 . 2 9 - 7 . 3 3 (3 H , m) , 7 . 1 7 (2 H , d , J = 7 . 8 H z) , 7 . 1 6 (1 H , d , J = 7 . 8 H z) , 7 . 0 8 (2 H , t , J = 7 . 2 H z) , 6 . 8 5 (2 H , q , J = 1 1 . 4 H z) , 4 . 2 7 (1 H , b r s) , 3 . 9 2 - 3 . 9 4 (1 H , m) , 3 . 8 1 (1 H , b r s) , 2 . 4 8 (1 H , b r s) , 1 . 8 3 (1 H , t , J = 1 3 . 2 H z) , 1 . 6 0 - 1 . 6 6 (1 H ,

40

50

m), 1.51 - 1.58 (1H, m), 1.41 - 1.46 (1H, m), 1.35 - 1.38 (1H, m), 1.21 - 1.27 (1H, m), 0.79 (9H, s), -0.12 (3H, s), -0.20 (3H, s); LCMS m/z 422.3753 ([M+H⁺], C₂₆H₃₅NO₂Siは422.2510を必要とする)。
【化60】



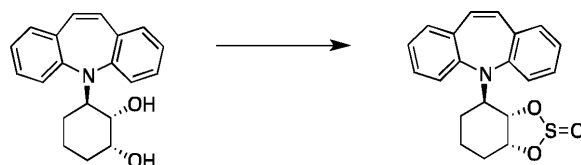
10

【0143】

rac - (1R, 2S, 3R) - 3 - (5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサン - 1, 2 - ジオール。rac - (1S, 2R, 6R) - 2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 6 - (5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサノール (2.50 g、5.93 mmol) の THF (2.0 mL) 中溶液を、テトラブチルアンモニウムフルオリドの溶液 (THF 中 1.0 M、7.11 mL) で処理し、25 °C で 14 時間攪拌した。溶液を CH₂Cl₂ (50 mL) に懸濁し、飽和塩化ナトリウム水溶液 (3 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣を最小量の CH₂Cl₂ に懸濁し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0 ~ 35 % 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製すると、標記化合物が茶色固体 (2.11 g、99 %) として得られた。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.32 (2H, tt, J = 7.8, 2.4 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.15 - 7.20 (3H, m), 7.13 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.84 (2H, q, J = 11.4 Hz), 4.10 (1H, q, J = 3.0 Hz), 3.70 (1H, t, J = 8.4 Hz), 3.52 - 3.66 (1H, br m), 3.26 (1H, d, J = 7.8 Hz), 2.32 - 2.38 (1H, br m), 1.81 - 1.84 (1H, m), 1.65 - 1.72 (2H, m), 1.52 - 1.56 (1H, m), 1.31 - 1.36 (1H, m); LCMS m/z 308.1663 ([M+H⁺], C₂₀H₂₁NO₂は308.1645を必要とする)。

20

【化61】



30

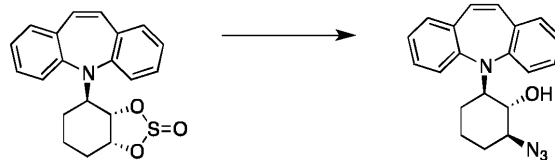
【0144】

rac - (3aS, 4R, 7aR) - 4 - (5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) ヘキサヒドロベンゾ [d] [1, 3, 2] ジオキサチオール 2 - オキシド。rac - (1R, 2S, 3R) - 3 - (5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサン - 1, 2 - ジオール (1.07 g、3.48 mmol) の CH₂Cl₂ (10.0 mL) 中溶液を 0 °C に冷却し、トリエチルアミン (3.86 mL、27.9 mmol) で処理し、次いで、塩化チオニル (0.76 mL、10.44 mmol) で液滴処理した。混合物を 25 °C に加温し、2 時間攪拌し、次いで、H₂O (200 mL) 上に注ぎ入れた。水層を CH₂Cl₂ (2 × 100 mL) で抽出し、次いで、合わせた有機層を H₂O (2 × 100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣を最小量の CH₂Cl₂ に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0 ~ 15 % 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製すると、標記化合物、亜硫酸ジアステレオ異性体の混合物がベージュ色油 (1.08 g、88 %) として得られた。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) (ジアステレオ異性体の混合物として) 7.29 - 7.36 (2H, m), 7.28 - 7.30 (2H, m), 7.21 - 7.25 (2H, m), 7.17 -

40

50

7.20 (2H, m), 2H [6.84 (d, J = 2.4 Hz), 6.82 (s)], 1H [5.01 (q, J = 4.2 Hz), 4.59 (q, J = 4.8 Hz)], 1H [4.77 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz), 4.59 (t, J = 6.6 Hz)], 1H [4.21 (ddd, J = 10.2, 9.6, 3.6 Hz), 3.56 (ddd, J = 9.6, 6.6, 3.6 Hz)], 1H [2.17 (dq, J = 15.0, 4.2 Hz), 2.01 (dq, J = 9.6, 3.6 Hz)], 2H [1.78 - 1.86 (m), 1.70 - 1.76 (m)], 1.49 - 1.53 (1H, m), 2H [1.34 - 1.38 (m), 1.22 - 1.28 (m)]; LCMS m/z 354.1158 ([M + H⁺], C₂₀H₁₉NO₃Sは354.1158を必要とする)。
【化62】



10

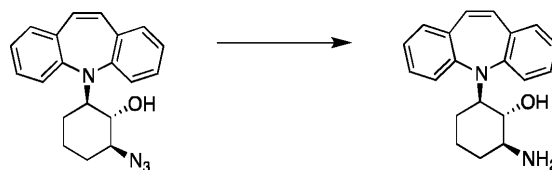
【0145】

rac - (1S, 2S, 6R) - 2 - アジド - 6 - (5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサノール。rac - (3aS, 4R, 7aR) - 4 - (5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) ヘキサヒドロベンゾ [d] [1, 3, 2] ジオキサチオール 2 - オキシド (1.06 g、2.99 mmol) の DMF (5.0 mL) 中溶液を KN₃ (0.730 g、8.99 mmol) で処理し、マイクロ波照射下で 14 時間 100 に加熱した。混合物を 25 に冷却し、飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) 上に注ぎ入れ、CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を H₂O (3 × 100 mL)、飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣を最小量の CH₂Cl₂ に懸濁し、フラッシュクロマトグラフィ (SiO₂、0 ~ 10% 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製すると、標記化合物が黄色泡 (0.753 g、76%) として得られた。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.32 - 7.35 (2H, m), 7.24 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.18 - 7.20 (2H, m), 7.14 - 7.18 (3H, m), 6.82 - 6.84 (2H, s), 3.75 (1H, s), 3.29 (1H, ddd, J = 12.6, 9.0, 4.8 Hz), 3.22 (1H, ddd, J = 13.2, 10.2, 3.6 Hz), 3.14 (1H, t, J = 9.0 Hz), 2.37 (1H, dt, J = 12.6, 2.4 Hz), 1.87 - 1.90 (1H, m), 1.78 (1H, doublet of quintets, J = 13.8, 3.6 Hz), 1.61 (1H, qd, J = 12.6, 3.6 Hz), 1.30 (1H, qt, J = 13.8, 3.6 Hz), 1.17 (1H, qd, J = 12.6, 3.6 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 148.7, 146.4, 137.6, 136.7, 132.7, 132.2, 130.2, 130.14, 130.07, 129.9, 129.5, 127.9, 126.2, 125.8, 75.4, 72.1, 65.7, 32.9, 30.0, 22.8; LCMS m/z 333.1708 ([M + H⁺], C₂₀H₂₀N₄Oは333.1710を必要とする)。
【化63】

20

30

40



【0146】

rac - (1R, 2S, 6R) - 2 - アミノ - 6 - (5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサノール。rac - (1S, 2S, 6R) - 2 - アジド - 6 -

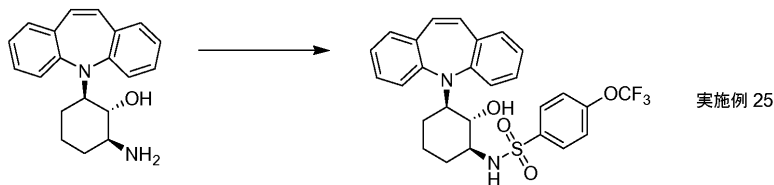
50

(5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)シクロヘキサノール(0.733g、2.21mmol)のTHF(10.0mL)中溶液を0 に冷却し、PPh₃(0.810g、3.09mmol)、H₂O(0.2mL)で処理し、25 で14時間撹拌した。溶液を濃縮乾固し、最小量のCH₂Cl₂に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0~20%酢酸エチル-ヘキサンで非極性不純物を除去し、引き続いて3%MeOH-CH₂Cl₂で酸化トリフェニルホスフィンオキシドを除去し、次いで、17:2:1CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OHで生成物を溶出する)によって精製した。合わせた純粋な生成物の分画を濃縮し、トルエンと共沸乾燥させると、標記化合物が黄色粉末(0.609g、90%)として得られた。¹H NMR(600MHz, CDCl₃) 7.28-7.32(2H, m), 7.24(1H, d, J=7.2Hz), 7.15-7.19(2H, m), 7.11-7.15(3H, m), 6.79(2H, s), 3.19(1H, ddd, J=12.0, 9.6, 3.6Hz), 2.87(1H, t, J=9.6Hz), 2.60(1H, ddd, J=12.0, 9.0, 4.2Hz), 2.34-2.37(1H, m), 2.05-2.50(2H, br m), 1.74-1.78(1H, m), 1.71(1H, doublet of quintets, J=13.8, 3.6Hz), 1.64(1H, qd, J=12.6, 3.6Hz), 1.31(1H, qt, J=13.2, 3.6Hz), 1.03(1H, qd, J=13.2, 3.6Hz); ¹³C NMR(150MHz, CDCl₃) 149.2, 146.8, 137.6, 136.6, 132.8, 132.1, 130.12, 130.08, 130.0, 129.9, 129.6, 127.9, 126.0, 125.5, 77.1, 72.1, 56.0, 33.6, 32.7, 23.4; LCMS m/z 307.1807([M+H⁺], C₂₀H₂₂N₂Oは307.1805を必要とする)。

10

20

【化64】



【0147】

rac-N-((1S, 2S, 3R)-3-(5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド。rac-(1R, 2S, 6R)-2-アミノ-6-(5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)シクロヘキサノール(0.200g、0.653mmol)のDMF(2.0mL)中溶液を0 に冷却し、Et₃N(90.0μL、0.653mmol)及び4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルクロリド(110.0μL、0.653mmol)で処理した。混合物を25 に加温し、2時間撹拌した。混合物を飽和NaCl水溶液(50mL)とCH₂Cl₂(100mL)に分配した。有機層を飽和NaCl水溶液(3×50mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣を最小量のCH₂Cl₂に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0~35%酢酸エチル-ヘキサン)によって精製すると、標記化合物実施例25が黄色泡(0.322g、93%)として得られた。¹H NMR(600MHz, CDCl₃) 7.88(2H, d, J=9.0Hz), 7.18-7.25(4H, m), 7.07-7.11(4H, m), 7.04-7.07(2H, m), 6.75(2H, s), 5.09(1H, br s), 3.32(1H, br s), 3.14-3.20(1H, br m), 2.95(1H, t, J=8.4Hz), 2.84-2.88(1H, m), 2.21-2.23(1H, m), 1.97-2.00(1H, m), 1.56-1.60(2H, m), 1.11(2H, q, J=12.0Hz); ¹³C NMR(150MHz, CDCl₃) 152.1, 149.2, 145.7, 139.0, 137.3, 136.1, 132.8, 132.1, 130.2, 130.1, 130.0, 129.8, 129.5, 128.9, 126.8, 126.1, 125.6, 120.

30

40

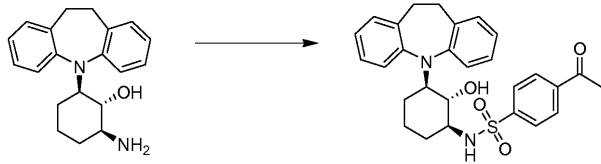
50

9, 119.6, 73.0, 58.3, 31.8, 30.9, 29.3, 22.9; LCMS m/z 531.1549 ([M+H⁺], C₂₇H₂₅F₃N₂O₄Sは531.1560を必要とする)。

【0148】

キラル物質からの、実施例26

【化65】



実施例 26

10

【0149】

4-アセチル-N-((1S, 2S, 3R)-3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン-5-イル)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンゼンスルホンアミド。(1R, 2S, 6R)-2-アミノ-6-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン-5-イル)シクロヘキサノール(0.200g、0.648mmol)のDMF(1.0mL)中溶液を0 に冷却し、Et₃N(89.0μL、0.648mmol)及び4-アセチルベンゼンスルホンクロリド(0.142g、0.648mmol)で処理した。混合物を25 に加温し、2時間攪拌した。混合物を飽和NaCl水溶液(100mL)とCH₂Cl₂(300mL)に分配した。有機層を飽和NaCl水溶液(3×100mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣を最小量のCH₂Cl₂に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0~25%酢酸エチル-ヘキサン)によって精製すると、標記化合物実施例26が黄色泡(0.241g、76%)として得られた。¹H NMR(600MHz, CDCl₃) 8.06(2H, d, J=8.4Hz), 8.00(2H, d, J=8.4Hz), 7.15-7.45(2H, br m), 7.10(2H, d, J=6.6Hz), 6.85-7.15(4H, m), 5.41(1H, d, J=6.0Hz), 3.64(1H, td, J=10.8, 3.0Hz), 3.38(1H, t, J=9.6Hz), 3.20-3.55(2H, br m), 3.16(1H, heptet, J=5.4Hz), 3.12(1H, br s), 2.68-2.90(2H, br m), 2.65(3H, s), 2.10-2.14(1H, m), 1.79-1.83(1H, m), 1.55-1.59(1H, m), 1.15-1.23(2H, m), 1.07-1.13(1H, m); LCMS m/z 491.1992 ([M+H⁺], C₂₈H₃₀N₂O₄Sは491.1999を必要とする)。

20

30

【0150】

実施例27

【化66】



実施例 27

40

【0151】

N-((1S, 2S, 3R)-3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン-5-イル)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド。4-アセチル-N-((1S, 2S, 3R)-3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン-5-イル)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンゼンスルホンアミド(0.0600g、0.122mmol)のTHF(3.0mL)中溶液を0 に冷却し、MeMgBr(Et₂O中3M、41.0μL、1.22mmol)で処理した。

50

【0152】

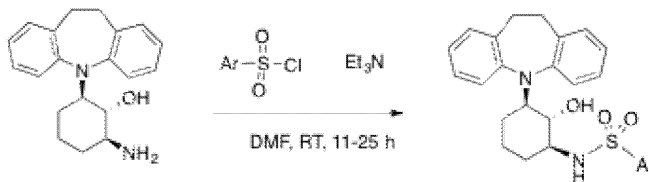
混合物を0 で30分間攪拌し、次いで、25 に加温し、2時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl(100mL)水溶液上に注ぎ入れ、CH₂Cl₂(3×100mL)で抽出した。有機層を飽和NaCl水溶液(3×100mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣を最小量のCH₂Cl₂に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0~50%酢酸エチル-ヘキサン)によって精製すると、標記化合物実施例27が白色粉末(0.0442g、72%)として得られた。¹H NMR(600MHz, CDCl₃) 7.85(2H, d, J=8.4Hz), 7.64(2H, d, J=8.4Hz), 7.15-7.45(2H, br m), 7.12(2H, d, J=7.2Hz), 6.85-7.15(4H, m), 5.13(1H, d, J=5.4Hz), 3.63(1H, td, J=10.8, 3.0Hz), 3.38(1H, t, J=9.6Hz), 3.20-3.55(2H, br m), 3.12-3.16(1H, m), 3.12(1H, br s), 2.60-2.95(2H, br m), 2.10-2.14(1H, m), 1.79-1.84(1H, m), 1.61(6H, s), 1.55-1.57(1H, m), 1.13-1.23(2H, m), 1.05-1.11(1H, m); LCMS m/z 507.2305([M+H⁺], C₂₉H₃₄N₂O₄Sは507.2312を必要とする)。

10

【0153】

実施例28

【化67】



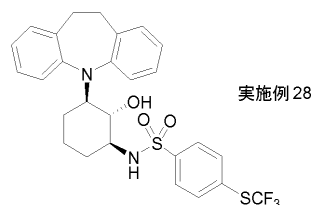
20

【0154】

合成の一般的手順：2-アミノ-6-(三環系)シクロヘキサノール(1当量)のDMF中溶液を0 に冷却し、Et₃N(4当量)、及び置換フェニル(又は)ピラゾリルスルホニルクロリド(1.1当量)で処理した。混合物を室温に加温し、11~25時間攪拌した。混合物を水(10mL)とCH₂Cl₂(10mL)に分配した。有機層を飽和NaCl水溶液(30mL×5)で洗浄してDMFを除去し、真空中で濃縮した。残渣を最小量のCH₂Cl₂に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂)によって精製すると、N-(2-ヒドロキシ-3-(三環系)シクロヘキシル)置換アリールスルホンアミドが得られた。

30

【化68】



40

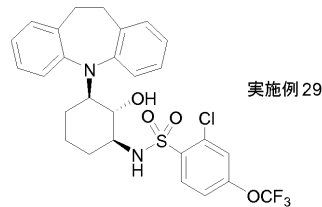
【0155】

N-(3-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-((トリフルオロメチル)チオ)ベンゼンスルホンアミド。一般的手順を用いて、DMF(1.0mL)中2-アミノ-6-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)シクロヘキサノール(0.070g、0.227mmol)をEt₃N(0.126mL、0.908mmol)及び4-((トリフルオロメチル)チオ)ベンゼン-1-スルホニルクロリド(0.053mL、0.249mmol)と11時間反応させた。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、10%~25%酢酸エチル-ヘキサン)によって、N-(3-(10,11-

50

ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - ((トリフルオロメチル)チオ)ベンゼンスルホンアミド (実施例 28、0.052 g、42%) が得られた。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.94 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.80 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.37 - 7.35 (1H, bs), 7.13 - 7.04 (6H, m), 6.93 (1H, bs), 5.12 (1H, bs), 3.64 (1H, bs), 3.44 (2H, bs), 3.29 (1H, bs), 3.14 (1H, bs), 2.83 - 2.75 (2H, m), 2.08 (1H, bs), 1.89 - 1.87 (1H, m), 1.65 - 1.59 (5H, m); ESI-HRMS m/z 549.1482 ([M + H⁺], C₂₇H₂₈F₃N₂O₃S₂ は 549.1488 を必要とする)。

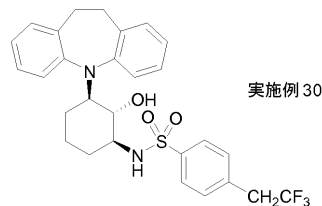
【化 69】



【0156】

2-クロロ-N-(3-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド。一般的手順を用いて、DMF (1.0 mL) 中 2-アミノ-6-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル)シクロヘキサノール (0.070 g、0.027 mmol) を Et₃N (0.126 mL、0.908 mmol) 及び 2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニルクロリド (0.053 mL、0.249 mmol) と 11 時間反応させた。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、10% ~ 25% 酢酸エチル - ヘキサン) によって、2-クロロ-N-(3-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド (実施例 29、0.088 g、69%) が得られた。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 8.18 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.41 (2H, bs), 7.29 - 7.28 (1H, m), 7.20 - 7.12 (5H, m), 7.03 (1H, bs), 6.91 (1H, bs), 5.39 (1H, bs), 3.61 (1H, bs), 3.43 - 3.42 (1H, m), 3.33 - 3.27 (1H, m), 3.07 - 3.06 (1H, m), 2.82 - 2.73 (2H, m), 2.08 (1H, bs), 1.81 (1H, bs), 1.64 (3H, bs), 1.15 (3H, bs); ESI-HRMS m/z 567.1328 ([M + H⁺], C₂₇H₂₇ClF₃N₂O₄S は 567.1327 を必要とする)。

【化 70】



【0157】

N-(3-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - (2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゼンスルホンアミド：一般的手順を用いて、DMF (1.0 mL) 中 2-アミノ-6-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル)シクロヘキサノール (0.070 g、0.227 mmol) を Et₃N (0.126 mL、0.908 mmol)

10

20

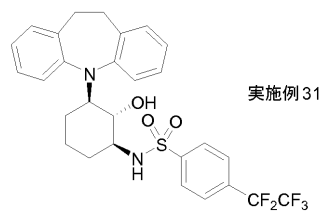
30

40

50

1) 及び 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (0.064 g、0.249 mmol) と 15 時間反応させた。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、10% ~ 25% 酢酸エチル - ヘキサン) によって、N - (3 - (10, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ベンゼンスルホンアミド (実施例 30、0.069 g、58%) が得られた。¹H NMR (600 MHz, MeOD) 7.81 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.49 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.38 (2H, bs), 7.06 - 7.04 (4H, m), 6.92 (2H, bs), 3.64 - 3.55 (3H, m), 3.38 - 3.30 (3H, m), 3.11 - 3.07 (1H, m), 2.70 (2H, bs), 2.07 - 2.05 (1H, m), 1.51 - 1.45 (2H, m), 1.27 - 1.21 (1H, m), 1.14 - 1.00 (2H, m); LCMS m/z 531.2170 ([M + H⁺], C₂₈H₃₀F₃N₂O₃S は 531.1924 を必要とする)。

【化 7 1】



10

20

30

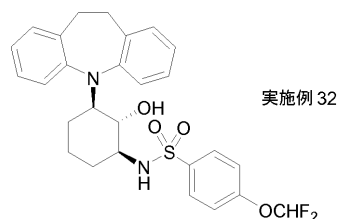
40

50

【0158】

N - (3 - (10, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - (ペルフルオロエチル) ベンゼンスルホンアミド：一般的手順を用いて、DMF (1.0 mL) 中 2 - アミノ - 6 - (10, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサノール (0.070 g、0.227 mmol) を Et₃N (0.126 mL、0.908 mmol) 及び 4 - (ペルフルオロエチル) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (0.073 g、0.249 mmol) と 15 時間反応させた。混合物を室温に加温し、15 時間撹拌した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、10 ~ 25% 酢酸エチル - ヘキサン) によって、N - (3 - (10, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - (ペルフルオロエチル) ベンゼンスルホンアミド (実施例 31、0.081 g、63%) が得られた。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 8.04 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 - 7.10 (8H, m), 5.19 (1H, bs), 3.64 - 3.62 (1H, m), 3.39 - 3.36 (2H, m), 3.20 - 3.16 (2H, m), 2.94 - 2.81 (3H, m), 2.14 - 2.12 (1H, m), 1.93 - 1.90 (1H, m), 1.61 - 1.59 (1H, m), 1.25 - 1.10 (3H, m); LCMS m/z 567.1947 ([M + H⁺], C₂₈H₂₈F₅N₂O₃S は 567.1736 を必要とする)。

【化 7 2】



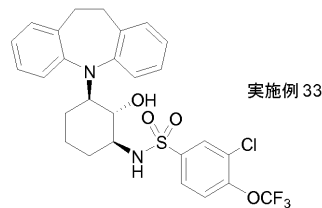
【0159】

4 - (ジフルオロメトキシ) - N - (3 - (10, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) ベンゼンスルホンアミド：一般的手順を用いて、DMF (1.0 mL) 中 2 - アミノ - 6 - (10, 11 - ジヒ

ドロ - 5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサノール (0 . 0 7 0 g 、 0 . 2 2 7 m m o l) を Et_3N (0 . 1 2 6 m L 、 0 . 9 0 8 m m o l) 及び 4 - (ジフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (0 . 0 3 9 m L 、 0 . 2 4 9 m m o l) と 2 5 時間反応させた。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、 1 0 % ~ 2 5 % 酢酸エチル - ヘキサン) によって、 4 - (ジフルオロメトキシ) - N - (3 - (1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) ベンゼンスルホンアミド (実施例 3 2 、 0 . 0 7 3 g 、 6 3 %) が得られた。 ^1H NMR (6 0 0 M H z , M e O D) 7 . 8 5 (2 H , d , J = 8 . 4 H z) , 7 . 3 7 (2 H , b s) , 7 . 2 5 (2 H , d , J = 8 . 4 H z) , 7 . 0 9 - 7 . 0 5 (4 H , m) , 6 . 9 2 (2 H , b s) , 3 . 6 6 - 3 . 6 3 (1 H , m) , 3 . 4 2 (1 H , b s) , 3 . 3 4 - 3 . 2 9 (3 H , m) , 3 . 0 9 - 3 . 0 5 (1 H , m) , 2 . 7 2 (2 H , b s) , 2 . 0 9 - 2 . 0 7 (1 H , m) , 1 . 5 6 - 1 . 5 4 (1 H , m) , 1 . 5 1 - 1 . 4 8 (1 H , m) , 1 . 2 9 - 1 . 2 4 (1 H , m) , 1 . 1 7 - 1 . 0 2 (2 H , m) ; L C M S m / z 5 1 5 . 1 8 4 6 ([M + H ^ +] , $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ は 5 1 5 . 1 8 1 1 を必要とする) 。

10

【化 7 3】



実施例 33

20

【 0 1 6 0】

3 - クロロ - N - (3 - (1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンアミド : 一般的手順を用いて、 DMF (1 . 0 m L) 中 2 - アミノ - 6 - (1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) シクロヘキサノール (0 . 0 4 7 g 、 0 . 1 5 4 m m o l) を Et_3N (0 . 0 8 5 m L 、 0 . 6 1 6 m m o l) 及び 3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (0 . 0 3 1 m L 、 0 . 1 6 9 m m o l) と 2 5 時間反応させた。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、 1 0 % ~ 2 5 % 酢酸エチル - ヘキサン) によって、 3 - クロロ - N - (3 - (1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンアミド (実施例 3 3 、 0 . 0 5 7 g 、 6 6 %) が得られた。 ^1H NMR (6 0 0 M H z , M e O D) 8 . 0 7 (1 H , d , J = 1 . 8 H z) , 7 . 8 6 (1 H , d , J = 8 . 4 H z) , 7 . 5 7 (1 H , d , J = 8 . 4 H z) , 7 . 3 5 (2 H , b s) , 7 . 0 6 - 7 . 0 1 (4 H , m) , 6 . 9 0 (2 H , b s) , 3 . 6 3 - 3 . 6 0 (1 H , m) , 3 . 3 0 - 3 . 2 6 (3 H , m) , 3 . 1 5 - 3 . 1 1 (1 H , m) , 2 . 7 1 (2 H , b s) , 2 . 0 8 (1 H , d , J = 1 2 . 0 H z) , 1 . 6 6 (1 H , d , J = 1 0 . 8 H z) , 1 . 5 2 - 1 . 5 0 (1 H , m) , 1 . 2 7 - 1 . 0 6 (3 H , m) ; L C M S m / z 5 6 7 . 1 3 7 1 ([M + H ^ +] , $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ は 5 6 7 . 1 3 2 7 を必要とする) 。

30

40

【 0 1 6 1】

H 1 6 5 0 細胞生存率アッセイ (GI_{50} 決定)

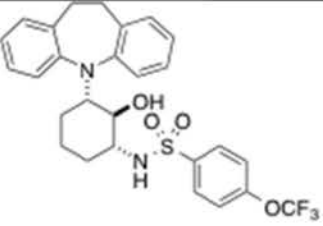
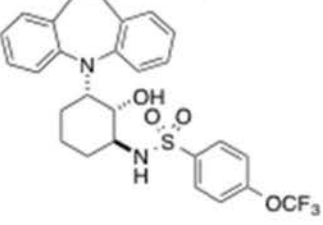
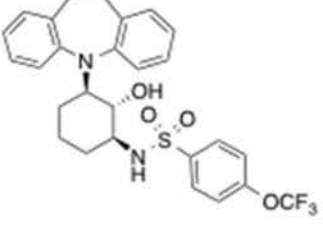
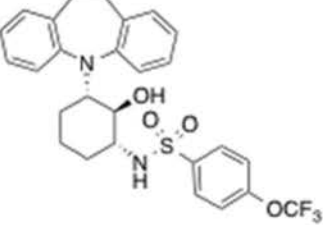
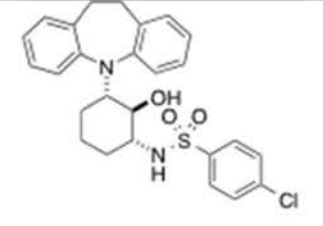
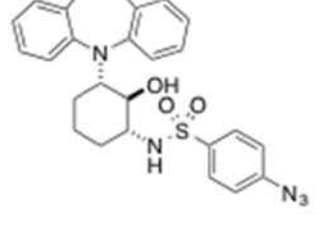
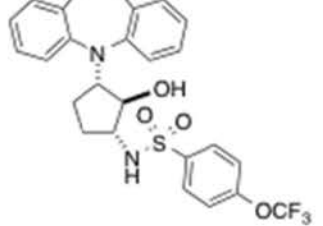
細胞生存率アッセイを、 Denizot , F . 及び R . Lang 、 Rapid colorimetric assay for cell growth and survival : Modifications to the tetrazolium dye procedure giving improved sensitivity and reliability Journal of Immunological Methods 、 1 9 8 6 . 8 9 (2 2) : 2 7 1 ~ 2 7 7 にしたがって行った。

50

【 0 1 6 2 】

細胞を、12ウェルプレート中150000個細胞/ウェルで蒔いた。蒔いた24時間後に、細胞を増加する濃度の薬物及び対照で記載されるように処理した。薬物処理の48時間後に、細胞を3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド(MTT)100 μ Lで処理し、37Cで2時間インキュベートした。その後、MTT溶液をn-プロピルアルコール300 μ Lと交換し、96ウェルプレートに再分割した。3連で600nmにおける96ウェルプレートリーダーを用いて、各溶液の分光光度分析を行った。結果を表Iで以下に示す：

【表 I】

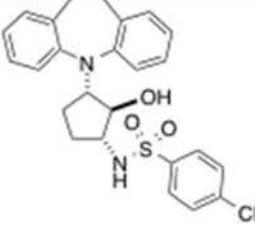
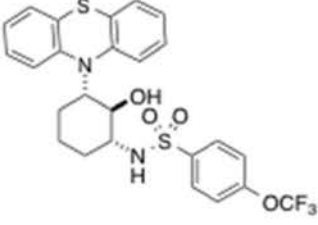
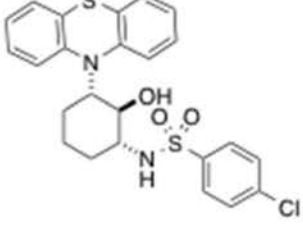
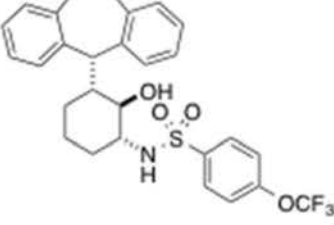
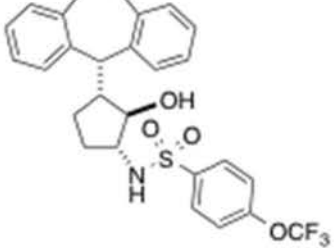
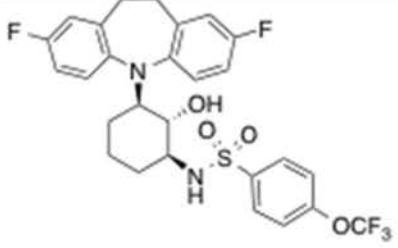
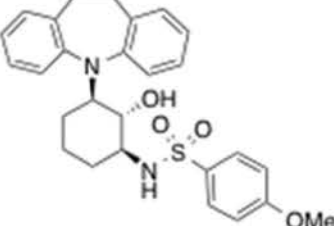
実施例番号	構造	H1650 GI50
実施例 1		5 uM
実施例 2		15 uM
実施例 3a		5 uM
実施例 3b		5 uM
実施例 4		10 uM
実施例 5		15 uM
実施例 17		15 uM

10

20

30

40

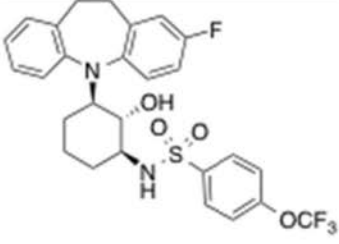
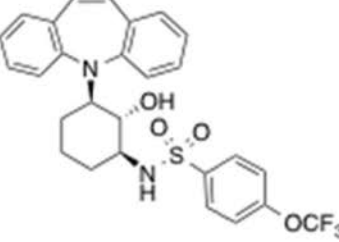
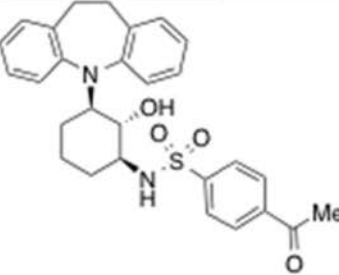
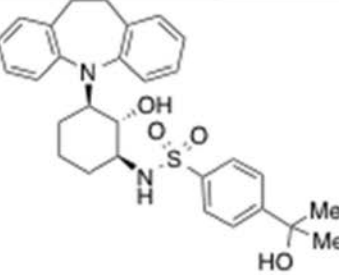
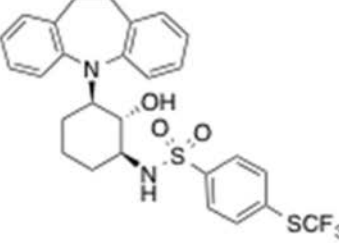
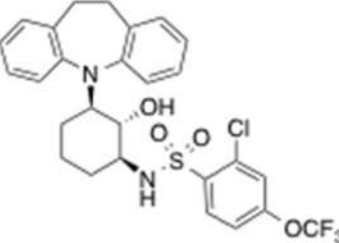
実施例番号	構造	H1650 GI50
実施例 18		20 μ M
実施例 20		5 μ M
実施例 21		10 μ M
実施例 7		
実施例 19		.
実施例 22		7 μ M
実施例 23		20 μ M

10

20

30

40

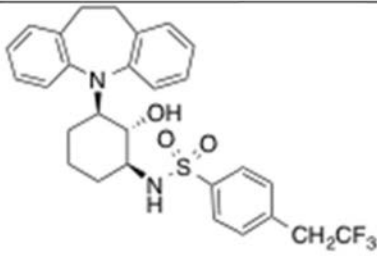
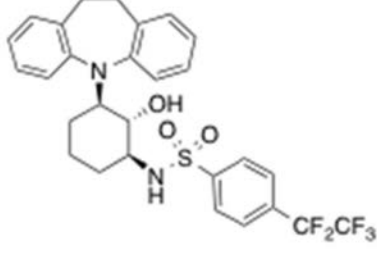
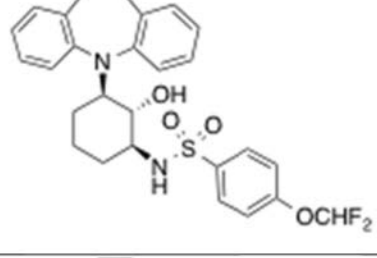
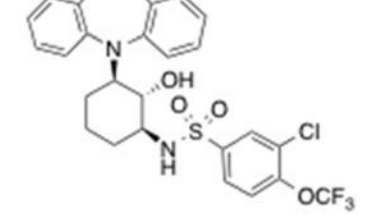
実施例番号	構造	H1650 GI50
実施例 24		5 uM
実施例 25		10 uM
実施例 26		20 uM
実施例 27		15 uM
実施例 28		5 uM
実施例 29		5 uM

10

20

30

40

実施例番号	構造	H1650 GI50
実施例 30		5 μ M
実施例 31		5 μ M
実施例 32		10 μ M
実施例 33		5 μ M

10

20

30

40

【 0 1 6 3 】

マウス腫瘍アッセイ

化合物のインビボ効果を評価するために、前立腺がん細胞株 LNCaP の皮下異種移植片を作製した。細胞 (5×10^6 個、1 : 1 Matrigel : 培地中 0.1 mL) を 8 週齢の雄 SCID ノード去勢マウス (NCI) の右側腹部に注射した。腫瘍体積をノギス測定によって 1 週間に 3 回評価した。マウスを、初期腫瘍体積平均 247 mm^3 / 群に基づいて処理群にランダム化した。マウスに、水中 0.1% Tween 80 / 0.5% カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC) 中懸濁液として、1 日 2 回 (BID)、100 mg / kg の実施例 3 a を経口胃管栄養法によって投与した。マウス腫瘍を 31 日間、1 週間に 3 回測定すると、実施例 3 a で処理した動物は、実験の最後で対照に対して 35% の腫瘍を示した。マウス体重を毎週記録し、処理中のマウス体重の百分率を以下のように計算した：各時点での体重 / 初期体重 $\times 100$ 。毒性の徴候 (粘液性下痢、腹部硬直及び体重減少) について動物を観察したが、有害な徴候は観察されなかった。マウスは 31 日間処理を受け、マウスを最後の投与の 2 時間後に屠殺した。次いで、腫瘍を切除し、ホルマリン固定と液体窒素中での瞬間凍結の両方のために切断した。化合物は、以下の表に示されるように、ピヒクル対照 (C) に対する統計学的に有意な腫瘍 (T) 成長の阻害を示した。ピヒクル対照群に対する化合物処理群の動物体重から判断されるように、統計学的に有意な毒性は観察されなかった。

化合物；用量；頻度	平均腫瘍体積 (T)	%T/C
ビヒクル 水中0.1% Tween: 0.5% CMC	1402	100.00
実施例3a; 100mg/kg; BID	485	34.6

【0164】

MTS細胞増殖アッセイ

Cell Titer 96 Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega) を用いて、Molt 4 細胞についての実施例3a及び3bのGI₅₀を測定した。手短に言えば、各条件について96ウェルプレートに1ウェル当たり、50μL RPMI-1640培地に懸濁した1×10⁵個の細胞の技術的2連をピペットで入れた。最終濃度0、5、10、15、20、30、40又は80μMの3a又は3bのために、等体積の実施例3a又は3bを培地に溶解、又はビヒクル対照(DMSO)を各ウェルに添加した。細胞を5%CO₂を用いて37℃で48時間増殖させ、その後、MTS/PMS溶液20μLを各ウェルに添加し、細胞をさらに4時間インキュベートした。インキュベーション期間の最後に、BioTek uQuant分光光度計でA490を読み取って、ホルマゼン生成を測定した。各薬物条件について、ビヒクル単独に対して相対生存率をA490として計算した。生物学的3連の平均は、実施例3aについて6μMのGI₅₀及び実施例3bについて8μMのGI₅₀を示した。

10

20

【0165】

要約すると、本発明は、以下に関する：

【0166】

[1] . 式I、II、IIIa又はIIIbで表される化合物。

【0167】

[2] . Bが-(CH₂-CH₂)-である、上記の[1]に記載の化合物。

【0168】

[3] . Bが-S-である、上記の[1]に記載の化合物。

30

【0169】

[4] . Bが-CH=CH-である、上記の[1]に記載の化合物。

【0170】

[5] . AがNである、上記の[1]～[4]のいずれかに記載の化合物。

【0171】

[6] . Aが-CHである、上記の[1]～[4]のいずれかに記載の化合物。

【0172】

[7] . nが1である、上記の[1]～[6]のいずれかに記載の化合物。

【0173】

[8] . nが0である、上記の[1]～[6]のいずれかに記載の化合物。

40

【0174】

[9] . nが2である、上記の[1]～[6]のいずれかに記載の化合物。

【0175】

[10] . X¹及びX²が共に-Hである、上記の[1]～[9]のいずれかに記載の化合物。

【0176】

[11] . Yが-H、-F、-Cl、-(C₁-C₃)ハロアルキル基、-(C₁-C₃)ハロアルコキシ基、-(C₁-C₃)アルコキシ基、-C(=O)(C₁-C₃)アルキル基、-C(=O)H、-(C₁-C₃)ヒドロキシアルキル基、-(C₁-C₃)ハロアルキルチオ基、-N₃及びCNから選択される1つの置換基を表す、上記の[1]

50

～ [1 0] のいずれかに記載の化合物。

【 0 1 7 7 】

[1 2] . Y が - H、 - F、 - Cl、 - CF₃、 - CH₂CF₃、 - CF₂CF₃、 - OCF₃、 - OCHF₂、 - OCH₃、 - C(=O)CH₃、 - C(=O)H、 - C(CH₃)₂OH、 - SCF₃、 - N₃ 及び CN から選択される 1 つの置換基を表す、上記の [1] ~ [1 0] のいずれかに記載の化合物。

【 0 1 7 8 】

[1 3] . Y の一方の事例が H 又は Cl であり、Y の他方の事例が - H、 - F、 - Cl、 - (C₁ - C₃) ハロアルキル基、 - (C₁ - C₃) ハロアルコキシ基、 - (C₁ - C₃) アルコキシ基、 - C(=O)(C₁ - C₃) アルキル基、 - C(=O)H、 - (C₁ - C₃) ヒドロキシアルキル基、 - (C₁ - C₃) ハロアルキルチオ基、 - N₃ 及び CN から選択される、上記の [1] ~ [1 0] のいずれかに記載の化合物。

10

【 0 1 7 9 】

[1 4] . Y の一方の事例が H 又は Cl であり、Y の他方の事例が - OCF₃ である、上記の [1] ~ [1 0] のいずれかに記載の化合物。

【 0 1 8 0 】

[1 5] . Y が - OCF₃ である、上記の [1] ~ [1 0] のいずれかに記載の化合物

。

【 0 1 8 1 】

典型的な実施形態を例示の目的のために示してきたが、前記の説明及び実施例を本発明の範囲に対する限定とみなすべきでない。したがって、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、種々の修正、適合及び代替が当業者の頭に浮かび得る。

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2015/019764

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D223/26	A61K31/18	A61K31/5415
C07D223/32	C07C311/29	C07D279/36
A61P37/00	A61P17/10	A61P31/12
		A61K31/55
		A61P35/00
		A61P33/00
		C07D223/28
		A61P3/10
		A61P25/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K C07C		
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 practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/025882 A2 (MT SINAI SCHOOL OF MEDICINE [US]; OHLMEYER MICHAEL [US]; NARLA GOUTHAM) 21 February 2013 (2013-02-21) Formula (I); claims; examples 57-60,73-76,84-85 -----	1-41
A	WO 2014/031986 A1 (UNIV TEXAS [US]) 27 February 2014 (2014-02-27) Formula (II); claims; compounds P7C3-152 -----	1-41
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 application or patent but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 29 April 2015		Date of mailing of the international search report 08/05/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kirsch, Cécile

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/019764

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013025882 A2	21-02-2013	AU 2012296528 A1	20-03-2014
		CA 2844985 A1	21-02-2013
		CN 103889981 A	25-06-2014
		EP 2744808 A2	25-06-2014
		HK 1198384 A1	17-04-2015
		JP 2014524441 A	22-09-2014
		KR 20140070550 A	10-06-2014
		US 2014213578 A1	31-07-2014
		WO 2013025882 A2	21-02-2013
		-----	-----
WO 2014031986 A1	27-02-2014	AU 2013305591 A1	19-03-2015
		CA 2882826 A1	27-02-2014
		US 2014057900 A1	27-02-2014
		WO 2014031986 A1	27-02-2014
-----	-----	-----	-----

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	17/10 (2006.01)	A 6 1 P	17/10
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	25/36 (2006.01)	A 6 1 P	25/36
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 K	31/18 (2006.01)	A 6 1 K	31/18
C 0 7 D	279/26 (2006.01)	C 0 7 D	279/26
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	31/14 (2006.01)	A 6 1 P	31/14
A 6 1 P	31/16 (2006.01)	A 6 1 P	31/16
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P	31/18
A 6 1 P	31/20 (2006.01)	A 6 1 P	31/20
A 6 1 P	31/22 (2006.01)	A 6 1 P	31/22

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

(74)代理人 100194973

弁理士 尾崎 祐朗

(72)発明者 オールメイヤー, マイケル

アメリカ合衆国, 0 8 5 3 6 ニュージャージー州, プレインズボロ, ビーチツリー レーン 6

(72)発明者 カストリンスキー, デイビッド

アメリカ合衆国, 0 7 4 1 0 ニュージャージー州, フェア ローン, ランドゼッテル ウェイ
1 5 - 1 1

Fターム(参考) 4C034 DU01 DU11 DU12

4C036 AA02 AA14 AA17 AA20

4C084 AA19 NA05 ZA021 ZA121 ZA161 ZA221 ZA361 ZA751 ZA891 ZA941

ZB081 ZB261 ZB262 ZB271 ZB331 ZB351 ZC201 ZC202 ZC351 ZC391

ZC551

4C086 AA01 AA02 AA03 BC32 BC46 BC73 BC89 MA01 MA02 MA04

NA05 NA14 ZA02 ZA12 ZA16 ZA22 ZA36 ZA75 ZA89 ZA94

ZB08 ZB26 ZB27 ZB33 ZC20 ZC25 ZC35 ZC39 ZC55

4C206	AA01	AA02	AA03	JA13	KA05	MA01	MA02	MA04	NA05	NA14
	ZA02	ZA12	ZA16	ZA22	ZA36	ZA75	ZA89	ZB08	ZB26	ZB27
	ZB33	ZB35	ZC20	ZC35	ZC39	ZC55				