

(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2011-520810

(P2011-520810A)

(43) 公表日 平成23年7月21日 (2011.7.21)

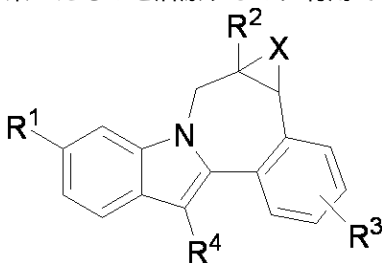
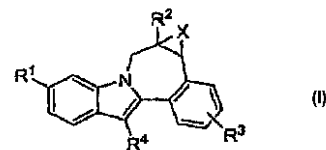
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 487/04</b> (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 5 0	4 C O 5 0
<b>A61K 31/55</b> (2006.01)	C O 7 D 487/04 C S P	4 C O 7 2
<b>C07D 519/00</b> (2006.01)	A 6 1 K 31/55	4 C O 8 6
<b>A61K 31/553</b> (2006.01)	C O 7 D 519/00 3 1 1	
<b>A61K 31/551</b> (2006.01)	C O 7 D 519/00 3 0 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 207 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-508593 (P2011-508593)	(71) 出願人	391015708
(86) (22) 出願日	平成21年5月5日 (2009.5.5)		ブリistol-マイヤーズ スクイブ カン
(85) 翻訳文提出日	平成22年12月7日 (2010.12.7)		パニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/042805		BRISTOL-MYERS SQUIB
(87) 国際公開番号	W02009/137454		B COMPANY
(87) 国際公開日	平成21年11月12日 (2009.11.12)		アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015
(31) 優先権主張番号	61/050,743		4 ニューヨーク パーク アベニュー
(32) 優先日	平成20年5月6日 (2008.5.6)		345
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100068526
			弁理士 田村 恭生
		(74) 代理人	100100158
			弁理士 鮫島 睦
		(74) 代理人	100126778
			弁理士 品川 永敏
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 C型肝炎の治療のための7H-インドロ [2, 1-A] [2] ベンゾアゼピノー 10-カルボン酸誘導体

## (57) 【要約】

本発明には、式 I の化合物、並びに該化合物を用いた組成物および方法が含まれる。該化合物は、C型肝炎ウイルス (HCV) に対して活性を有しており、HCVに感染したものを治療するのに有用である。

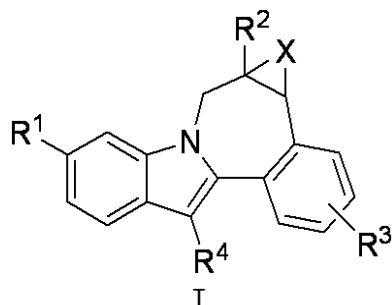


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】



10

[ 式中、

 $R^1$ は、 $CO_2R^5$ または $CONR^6R^7$ であり；

$R^2$ は、フラニル、ピロリル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、またはテトラゾリルであり；並びに $R^2$ は、シクロアルキル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、フェニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジノニル、ベンゾイミダゾリル、0～1個のアルキル置換基で置換されたピペリジニル、および0～1個のアルキル置換基で置換されたピリジニルからなる群から選択される1つの置換基で置換されており；並びに $R^2$ は、 $CO_2R^5$ 、 $CON(R^{12})_2$ 、および $COR^{13}$ から選択される1つの置換基で置換されており；並びに $R^2$ は、オキソ、アミノ、アルキル、およびハロアルキルから選択される0～1個の置換基で置換されており；

20

$R^3$ は、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、ベンジルオキシ、またはアルコキシであり；

 $R^4$ はシクロアルキルであり； $R^5$ は、水素またはアルキルであり；

$R^6$ は、水素、アルキル、アルキル $SO_2$ 、シクロアルキル $SO_2$ 、ハロアルキル $SO_2$ 、 $(R^9)(R^{10})NSO_2$ 、または $(R^{11})SO_2$ であり；

 $R^7$ は、水素またはアルキルであり；

30

$R^8$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル $SO_2$ 、シクロアルキル $SO_2$ 、ハロアルキル $SO_2$ 、アミノカルボニル、(アルキルアミノ)カルボニル、(ジアルキルアミノ)カルボニル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、またはピリジニルであり；

 $R^9$ は、水素またはアルキルであり； $R^{10}$ は、水素またはアルキルであり；

$R^{11}$ は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、またはホモモルホリニルであり、かつ0～1個のアルキル置換基で置換されており；

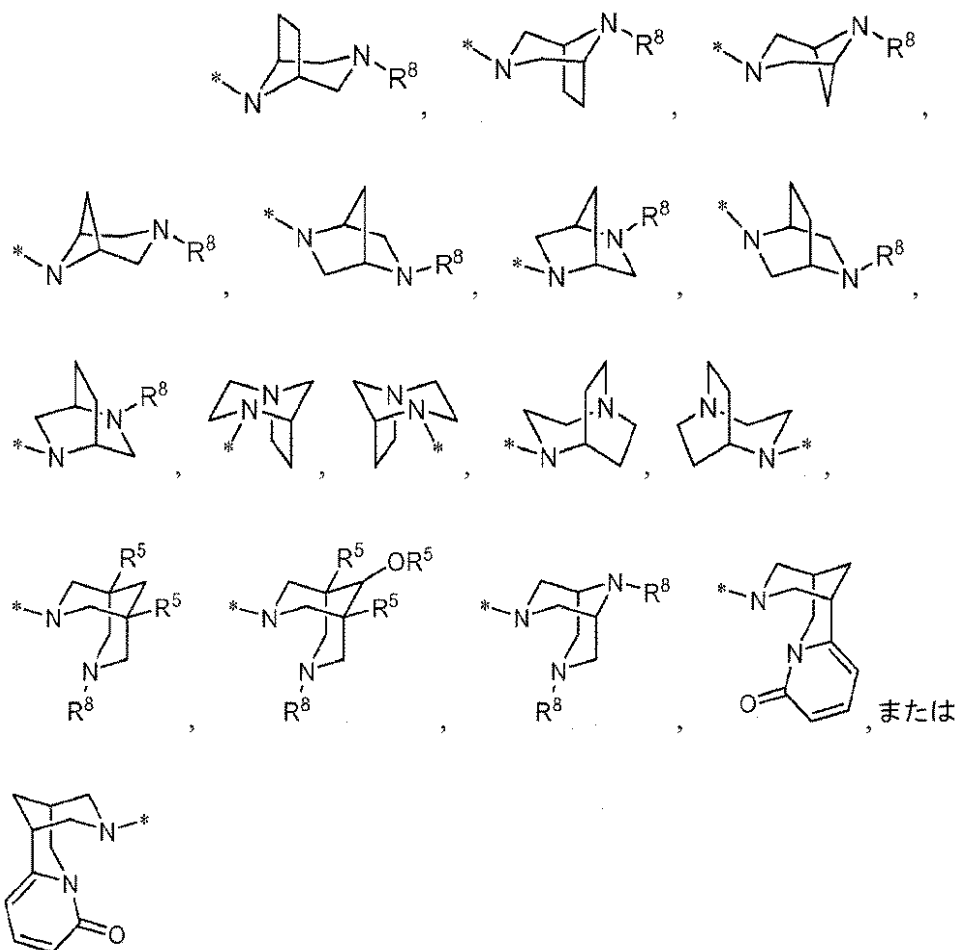
40

$R^{12}$ は、水素、アルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、または $(R^{11})$ アルキルであり；

$R^{13}$ は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、またはホモモルホリニルであり、かつハロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $R^{11}$ 、アミノアルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、 $(R^{11})$ アルキル、または $CO_2R^5$ から選択される0～3個の置換基で置換されており；あるいは

 $R^{13}$ は、

## 【化 2】



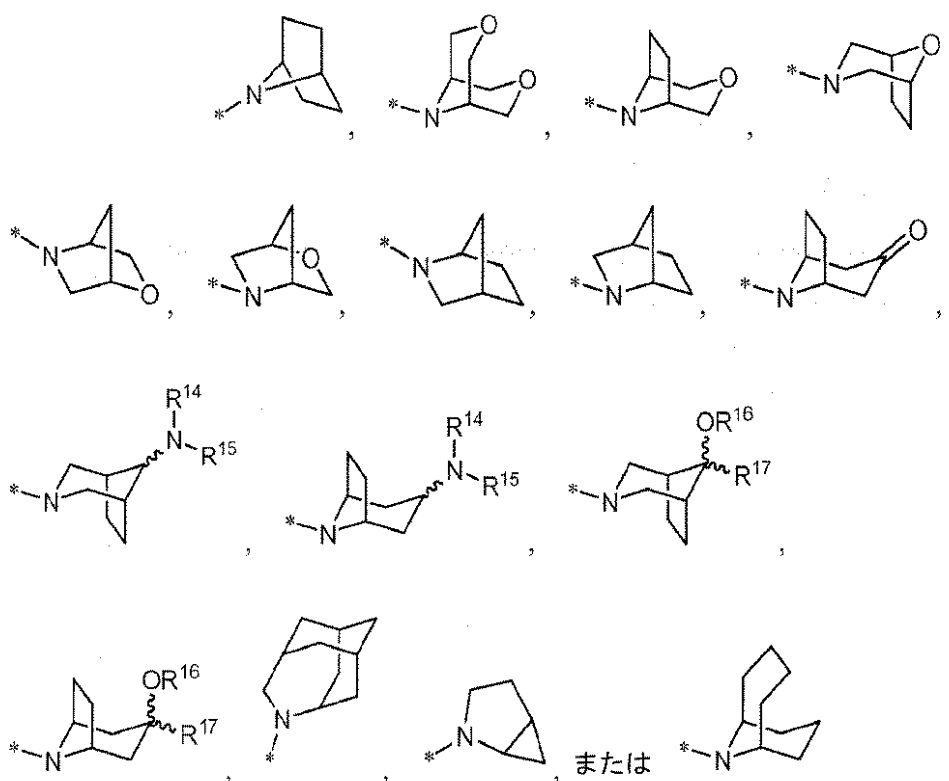
10

20

30

であり ; あるいは  
R<sup>13</sup>は、

## 【化 3】



10

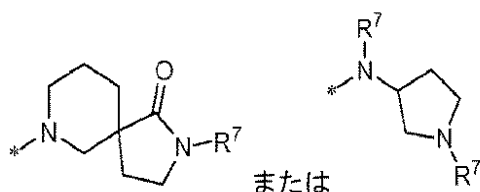
20

であり；あるいは

$R^{13}$ は、1つの窒素を通してカルボニルに結合した[4.3.0]または[3.3.0]二環式ジアミンであり、かつ0～2個の $R^8$ 置換基で置換されており；あるいは

$R^{13}$ は、

## 【化 4】



30

であり；

$R^{14}$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アミノアルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、またはベンジルであり；

$R^{15}$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アミノアルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、またはベンジルであり；あるいは一緒になって、

$N R^{14} R^{15}$ は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、N-(アルキル)ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペリジニル、またはホモモルホリニルであり；

40

$R^{16}$ は、水素またはアルキルであり；

$R^{17}$ は、水素、アルキル、またはシクロアルキルであり；並びに

Xは、メチレン、結合、または不存在である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 2】

50

$R^1$ が、 $CO_2R^5$ または $CONR^6R^7$ であり；

$R^2$ が、ピラゾリル、イソオキサゾリル、またはイミダゾリルであり、かつシクロアルキル、テトラヒドロピラニル、フェニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジノニル、ベンゾイミダゾリル、1つのアルキル置換基で置換されたピペリジニル、および0～1個のアルキル置換基で置換されたピリジニルからなる群から選択される1つの置換基で置換されており；並びに $R^2$ が、 $CO_2R^5$ 、 $CON(R^{12})_2$ 、および $COR^{13}$ から選択される1つの置換基で置換されており；並びに $R^2$ が、0～1個のアルキル置換基で置換されてお

り；  
 $R^3$ がアルコキシであり；

$R^4$ がシクロアルキルであり；

$R^5$ が、水素またはアルキルであり；

$R^6$ が、アルキル $SO_2$ 、シクロアルキル $SO_2$ 、または $(R^9)(R^{10})NSO_2$ であり；

$R^7$ が水素であり；

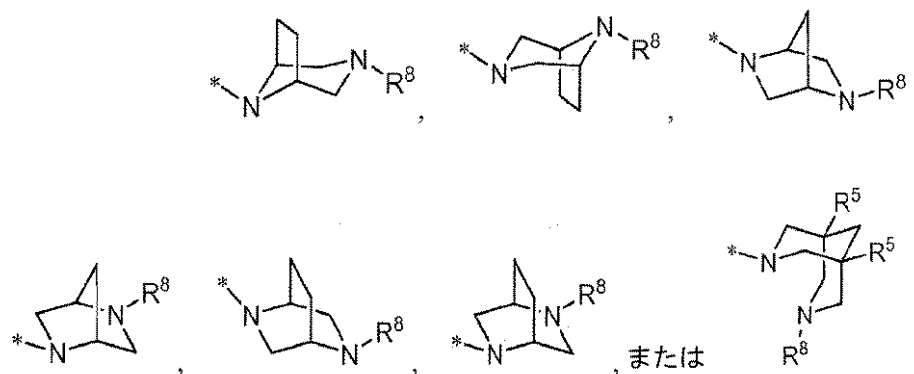
$R^8$ が、水素、アルキル、または(シクロアルキル)アルキルであり；

$R^{12}$ が、アルキルまたはアルコシアルキルであり；

$R^{13}$ が、アゼチジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペラジニル、またはホモモルホリニルであり、かつハロ、アルキル、シクロアルキル、またはアルコシアルキルから選択される0～3個の置換基で置換されており；あるいは

$R^{13}$ が、

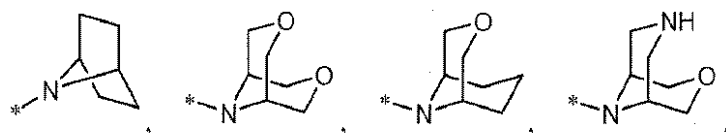
【化5】



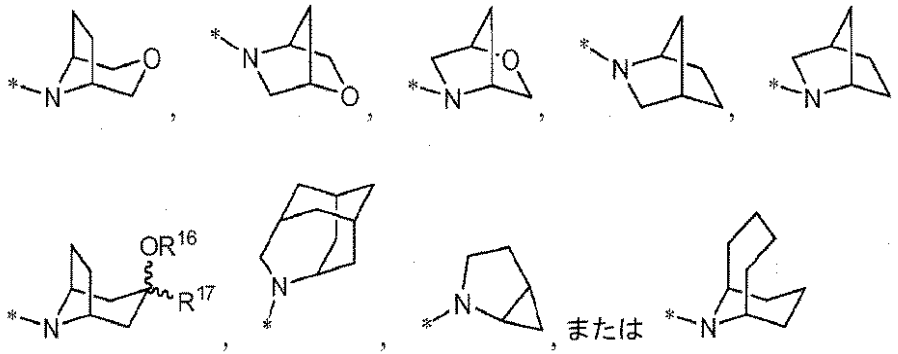
であり；あるいは

$R^{13}$ が、

【化6-1】



## 【化 6 - 2】

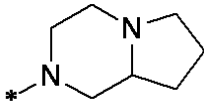


10

であり ; あるいは

$R^{13}$  が、

## 【化 7】



20

であり ;

$R^{16}$  が水素であり ;

$R^{17}$  がアルキルであり ; 並びに

X が結合である、請求項 1 の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 3】

$R^1$  が、 $CO_2R^5$  または  $CONR^6R^7$  であり ;

$R^2$  が、ピラゾリル、イソオキサゾリル、またはイミダゾリルであり、かつシクロプロピル、シクロブチル、テトラヒドロピラニル、フェニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジノニル、ベンゾイミダゾリル、N - メチルピペリジニル、ピリジニルまたはメチルピリジニルから選択される 1 つの置換基で置換されており ; 並びに  $R^2$  が、 $CO_2R^5$ 、 $CON(R^{12})_2$ 、および  $COR^{13}$  から選択される 1 つの置換基で置換されており ; 並びに  $R^2$  が、0 ~ 1 個のメチル置換基で置換されており ;

30

$R^3$  がメトキシであり ;

$R^4$  がシクロヘキシルであり ;

$R^5$  が、水素またはアルキルであり ;

$R^6$  が、イソプロピル  $SO_2$ 、イソブチル  $SO_2$ 、シクロプロピル  $SO_2$ 、または  $Me_2N$   $SO_2$  ;

$R^7$  が水素であり ;

$R^8$  が、水素、メチル、エチル、または (シクロプロピル) メチルであり ;

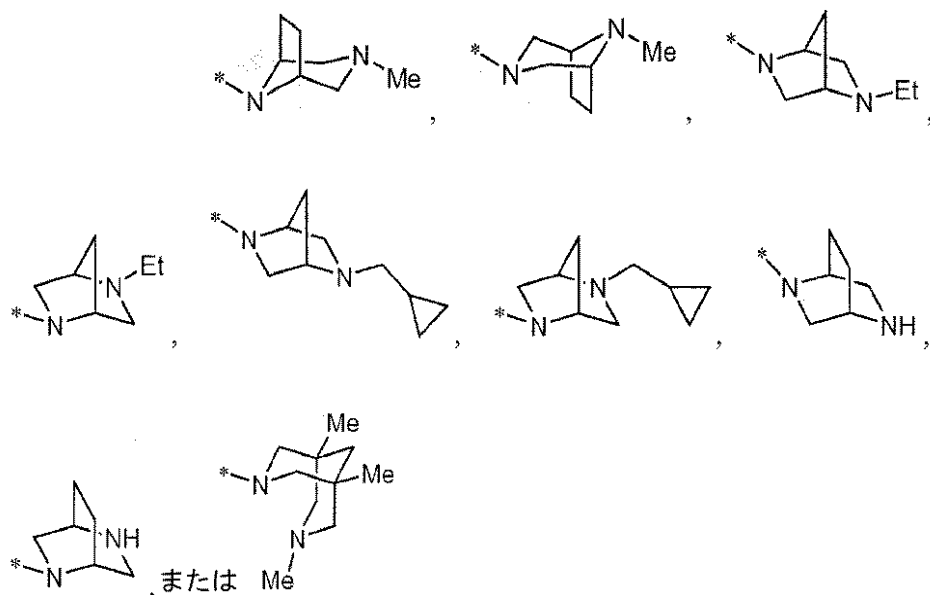
$R^{12}$  が、イソプロピルまたはメトキシエチルであり ;

40

$R^{13}$  が、ジフルオロアゼチジニル、ジフルオロピペリジニル、メチルピペラジニル、シクロペンチルピペラジニル、トリメチルピペラジニル、モルホリニル、ジメチルモルホリニル、(メトキシメチル) モルホリニル、N - メチルホモピペラジニル、またはホモモルホリニルであり ; あるいは

$R^{13}$  が、

## 【化 8】



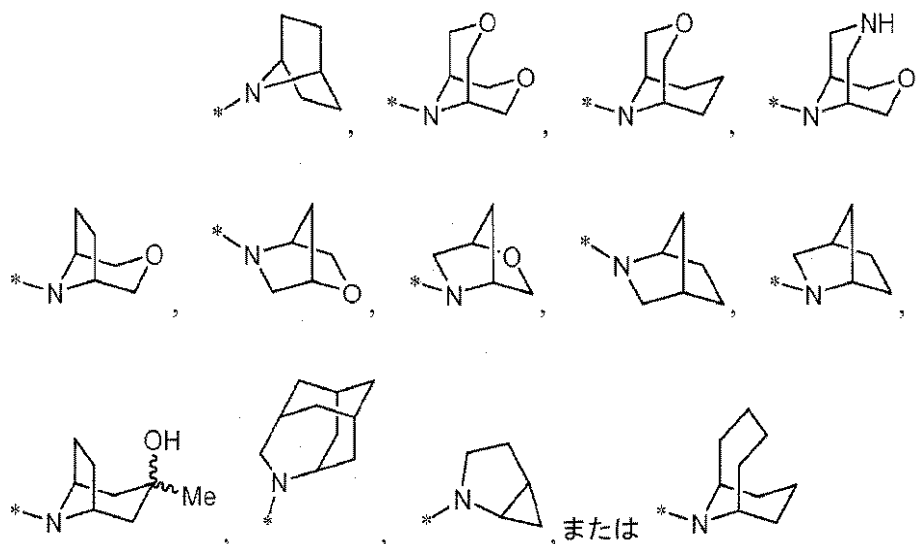
10

であり；あるいは

 $R^{13}$ が、

20

## 【化 9】



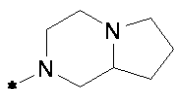
30

であり；あるいは

 $R^{13}$ が、

40

## 【化 10】



であり；並びに

X が結合である、請求項 2 の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 4】

 $R^1$ が、 $CO_2R^5$ または $CONR^6R^7$ であり；

$R^2$ が、フラニル、ピロリル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、またはテトラゾリルであり；並びに  $R^2$ が、シクロアルキル、テトラヒドロフラニル、テト

50

ラヒドロピラニル、0～1個のアルキル置換基で置換されたピペリジニル、および0～1個のアルキル置換基で置換されたピリジニルから選択される1つの置換基で置換されており；並びに $R^2$ が、 $CO_2R^5$ 、 $CON(R^{12})_2$ 、および $COR^{13}$ から選択される1つの置換基で置換されており；並びに $R^2$ が、オキソ、アミノ、アルキル、およびハロアルキルから選択される0～1個の置換基で置換されており；

$R^3$ が、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、ベンジルオキシ、またはアルコキシであり；

$R^4$ がシクロアルキルであり；

$R^5$ が、水素またはアルキルであり；

$R^6$ が、水素、アルキル、アルキル $SO_2$ 、シクロアルキル $SO_2$ 、ハロアルキル $SO_2$ 、 $(R^9)(R^{10})NSO_2$ 、または $(R^{11})SO_2$ であり；

10

$R^7$ が、水素またはアルキルであり；

$R^8$ が、水素、アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル $SO_2$ 、シクロアルキル $SO_2$ 、ハロアルキル $SO_2$ 、アミノカルボニル、(アルキルアミノ)カルボニル、(ジアルキルアミノ)カルボニル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、またはピリジニルであり；

$R^9$ が、水素またはアルキルであり；

$R^{10}$ が、水素またはアルキルであり；

$R^{11}$ が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、またはホモモルホリニルであり、かつ0～1個のアルキル置換基で置換されており；

20

$R^{12}$ が、水素、アルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、または $(R^{11})$ アルキルであり；

$R^{13}$ が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、またはホモモルホリニルであり、かつアルキル、アルコキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $R^{11}$ 、アミノアルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、 $(R^{11})$ アルキル、または $CO_2R^5$ から選択される0～3個の置換基で置換されており；

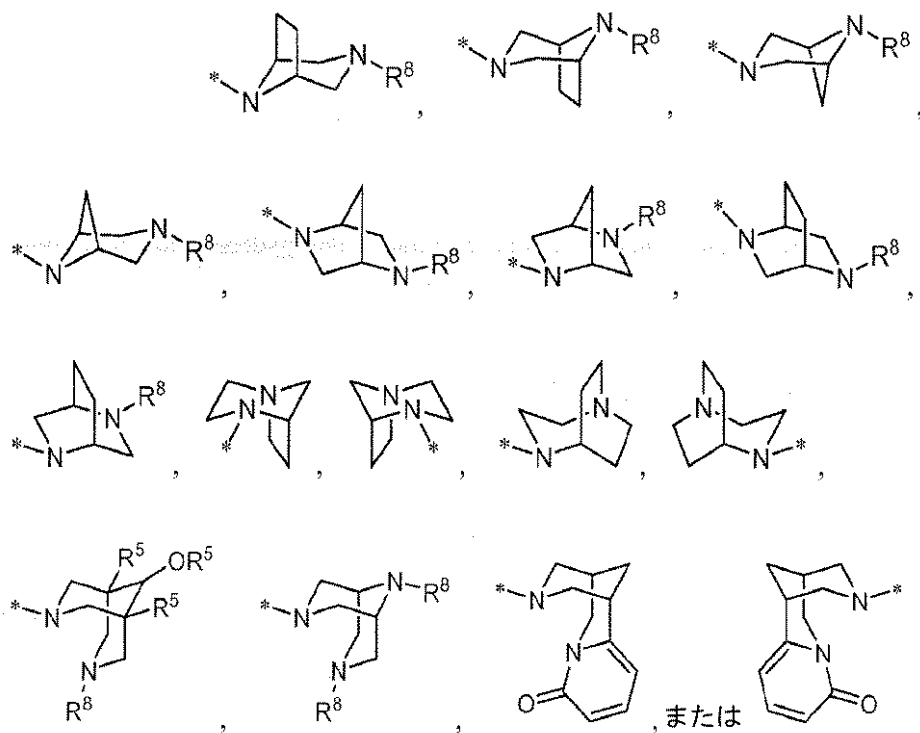
30

あるいは

$R^{13}$ が、



## 【化 1 1】



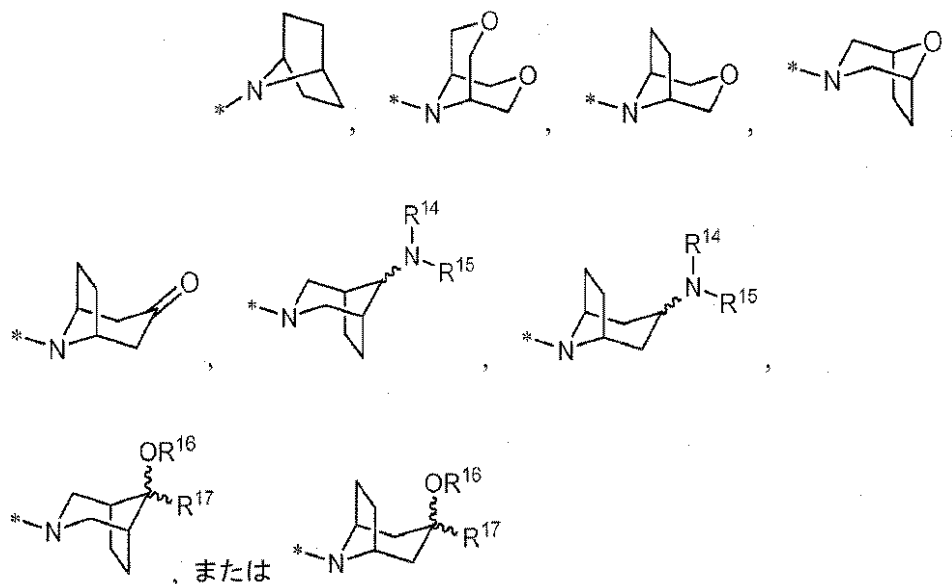
10

20

であり；あるいは

 $R^{13}$ が、

## 【化 1 2】



30

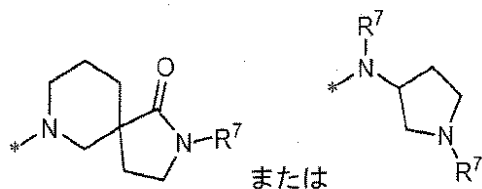
40

であり；あるいは

$R^{13}$ が、1つの窒素を通してカルボニルに結合した[4.3.0]または[3.3.0]二環式ジアミンであり、かつ0～2個の $R^8$ 置換基で置換されており；あるいは

 $R^{13}$ が、

## 【化 1 3】



であり；

$R^{14}$ が、水素、アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アミノアルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、またはベンジルであり；

10

$R^{15}$ が、水素、アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アミノアルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、またはベンジルであり；あるいは一緒になって

$N R^{14} R^{15}$ が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、N-(アルキル)ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペリジニル、またはホモモルホリニルであり；

$R^{16}$ が、水素またはアルキルであり；

$R^{17}$ が、水素、アルキル、またはシクロアルキルであり；並びに

20

Xが、メチレン、結合、または不存在である、請求項1の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

## 【請求項5】

$R^1$ が $CONR^6R^7$ であり； $R^6$ が、アルキル $SO_2$ 、シクロアルキル $SO_2$ 、ハロアルキル $SO_2$ 、( $R^9$ ) $_2NSO_2$ 、または( $R^{10}$ ) $SO_2$ であり；並びに $R^7$ が水素である、請求項1の化合物。

## 【請求項6】

$R^2$ が、

シクロプロピル、シクロブチル、N-アルキルピペリジン-4-イル、3-アルキルピペリジン-4-イル、およびテトラヒドロピラン-4-イルから選択される1つの置換基；

30

$CON(R^{12})_2$ および $COR^{13}$ から選択される1つの置換基；並びに

0~1個のアルキル置換基；

で置換されたピラゾリルである、請求項1の化合物。

## 【請求項7】

$R^3$ が水素である、請求項1の化合物。

## 【請求項8】

$R^3$ がメトキシである、請求項1の化合物。

## 【請求項9】

$R^4$ がシクロヘキシルである、請求項1の化合物。

## 【請求項10】

Xが結合である、請求項1の化合物。

40

## 【請求項11】

7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミド, 6-[1-シクロブチル-4-[[ (2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]カルボニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-13-シクロヘキシル-3-メトキシ-N-[(1-メチルエチル)スルホニル]-；

7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミド, 6-[1-シクロブチル-4-[[ (2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]カルボニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-13-シクロヘキシル-3-メトキシ-N-[(1-メチルエチル)スルホニル]-；

50

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 -  
[ 1 - シクロブチル - 4 - [ [ ( 2 R , 6 S ) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - モルホリニル ]  
カルボニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ -  
N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] - ;

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 -  
[ 1 - シクロブチル - 4 - [ [ ( 2 S ) - 2 - ( メトキシメチル ) - 4 - モルホリニル ]  
カルボニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ -  
N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] - ;

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 -  
[ 1 - シクロブチル - 4 - ( 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 3 - イ  
ルカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ  
- N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] - ;

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 -  
[ 1 - シクロブチル - 4 - [ [ ( 2 R , 6 S ) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - モルホリニル ]  
カルボニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - N - [ ( ジメチ  
ルアミノ ) スルホニル ] - 3 - メトキシ - ;

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 -  
[ 1 - シクロブチル - 4 - [ [ ( 2 R , 6 S ) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - モルホリニル ]  
カルボニル ] - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - N  
- [ ( ジメチルアミノ ) スルホニル ] - 3 - メトキシ - ;

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 -  
[ 1 - シクロブチル - 3 - メチル - 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) - 1 H - ピラゾ  
ール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル )  
スルホニル ] - ;

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 1 3  
- シクロヘキシル - 6 - [ 1 - シクロプロピル - 3 - ( 1 - メチルエチル ) - 4 - [ [ ( 3  
R , 5 S ) - 3 , 4 , 5 - トリメチル - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] - 1 H - ピラ  
ゾール - 5 - イル ] - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] - ;

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 -  
[ 1 - シクロブチル - 4 - [ [ ( 2 R ) - 2 - ( メトキシメチル ) - 4 - モルホリニル ]  
カルボニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ -  
N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] - ;

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 -  
[ 1 - シクロブチル - 4 - [ [ ( 1 S , 4 S ) - 5 - エチル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ]  
ヘプト - 2 - イル ] カルボニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シ  
クロヘキシル - N - [ ( ジメチルアミノ ) スルホニル ] - 3 - メトキシ - ;

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 -  
[ 1 - シクロブチル - 4 - [ [ ( 1 S , 4 S ) - 5 - エチル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ]  
ヘプト - 2 - イル ] カルボニル ] - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル  
] - 1 3 - シクロヘキシル - N - [ ( ジメチルアミノ ) スルホニル ] - 3 - メトキシ - ;

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 -  
[ 1 - シクロブチル - 4 - [ [ ( 1 S , 4 S ) - 5 - エチル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ]  
ヘプト - 2 - イル ] カルボニル ] - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル  
] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -  
;

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 -  
[ 1 - シクロブチル - 4 - [ ( 3 - メチル - 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト  
- 8 - イル ) カルボニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - N  
- [ ( ジメチルアミノ ) スルホニル ] - 3 - メトキシ - ;

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 -

10

20

30

40

50

[ 1 - シクロブチル - 3 - メチル - 4 - [ ( 3 - メチル - 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 8 - イル ) カルボニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - N - [ ( ジメチルアミノ ) スルホニル ] - 3 - メトキシ - ;

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 - [ 1 - シクロブチル - 3 - メチル - 4 - [ ( 3 - メチル - 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 8 - イル ) カルボニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] - ; および

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 - [ 1 - シクロブチル - 3 - メチル - 4 - [ [ ( 1 S , 4 S ) - 5 - メチル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプト - 2 - イル ] カルボニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] - ;

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

#### 【請求項 1 2】

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

#### 【請求項 1 3】

H C V に治療効果を有する少なくとも 1 つの別の化合物をさらに含み、その中で、該化合物は、インターフェロン、サイクロスポリン、インターロイキン、H C V メタロプロテアーゼ阻害剤、H C V セリンプロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤、H C V ヘリカーゼ阻害剤、H C V N S 4 B タンパク質阻害剤、H C V エントリー阻害剤、H C V アセンブリー阻害剤、H C V イグレス阻害剤、H C V N S 5 A タンパク質阻害剤、H C V N S 5 B タンパク質阻害剤、および H C V レプリコン阻害剤からなる群から選択される、請求項 1 2 の組成物。

#### 【請求項 1 4】

治療有効量の請求項 1 の化合物を患者に投与することを特徴とする、C 型肝炎感染症の治療方法。

#### 【請求項 1 5】

H C V に治療効果を有する少なくとも 1 つの別の化合物を投与することをさらに特徴とし、その中で、該化合物は、インターフェロン、サイクロスポリン、インターロイキン、H C V メタロプロテアーゼ阻害剤、H C V セリンプロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤、H C V ヘリカーゼ阻害剤、H C V N S 4 B タンパク質阻害剤、H C V エントリー阻害剤、H C V アセンブリー阻害剤、H C V イグレス阻害剤、H C V N S 5 A タンパク質阻害剤、H C V N S 5 B タンパク質阻害剤、および H C V レプリコン阻害剤からなる群から選択される、請求項 1 4 の方法。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

( 関連出願の相互参照 )

本願は、2008 年 5 月 6 日に出願された米国仮特許出願第 61 / 050 , 743 号の優先権を主張する。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

本開示は、一般に、C 型肝炎ウイルス ( H C V ) に対して活性を有しており、かつ H C V に感染したものを治療するのに有用である、式 I の新規化合物 ( その塩を含む ) に関する。本開示はまた、これらの化合物を用いた組成物および方法にも関する。

#### 【0003】

C 型肝炎ウイルス ( H C V ) は重大なヒトでの病原体であり、全世界で推定 170 , 000 , 000 人が感染しており、ヒト免疫不全ウイルス 1 型の感染者数のおおよそ 5 倍である。これらの H C V 感染者の相当な割合は、重篤な進行性肝疾患、例えば肝硬変および

10

20

30

40

50

肝細胞癌へと進行する (Lauer, G.M. et al., N. Engl. J. Med., 345:41-52 (2001))。

【0004】

HCVはプラス鎖RNAウイルスである。推定されるアミノ酸配列の比較および5'-非翻訳領域における広範囲な類似性に基づき、HCVはフラビウイルス科ファミリーにおける分離した属として分類されている。フラビウイルス科ファミリーのすべてのメンバーは、単一の中断されていない翻訳領域の翻訳を介してすべて公知のウイルス特異的タンパク質をコードするプラス鎖RNAゲノムを含むビリオンを包んでいる。

【0005】

HCVゲノムのいたるところで、ヌクレオチドおよびコードされたアミノ酸配列中にかなりの不均一性が見つかっている。少なくとも6つの主要な遺伝子型が特徴付けられており、50以上のサブタイプが記述されている。HCVの主要な遺伝子型は国際分類において異なり、HCVの遺伝子の不均一性の臨床上の意義は、病原における遺伝子型の可能な効果および治療の非常に多くの研究にもかかわらず、わかりにくいままである。

10

【0006】

一本鎖のHCV RNAゲノムは、長さが約9500ヌクレオチドであり、約3000アミノ酸の単一の長鎖ポリタンパク質をコードする単一の読み取り枠(ORF)を有する。感染細胞において、このポリタンパク質は、細胞のおよびウイルスのプロテアーゼによって、多様な部位で開裂し、構造的なおよび非構造的な(NS)タンパク質を産生する。HCVの場合、成熟した非構造的なタンパク質(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、およびNS5B)の生成は、2つのウイルスのプロテアーゼによってもたらされる。第1のプロテアーゼはメタロプロテアーゼであると信じられており、NS2-NS3接合部で開裂し；第2のプロテアーゼはNS3のN末端領域(NS3プロテアーゼとして本明細書ではまた言及される)内に含まれるセリンプロテアーゼであり、すべての後に続くNS3の下流の開裂を、シス(NS3-NS4A開裂部位)、およびトランス(残るNS4A-NS4B、NS4B-NS5A、NS5A-NS5B部位)の両方において媒介する。NS4Aタンパク質は、多様な機能を提供するために現れ、NS3プロテアーゼの補因子として作用し、NS3および他のウイルスのレプリカーゼ構成成分の膜局在化に可能な補助を行う。NS4AとのNS3タンパク質の複合体の形成は、プロセッシングイベントに必要と思われ、すべての部位においてタンパク質分解の効率を高める。NS3タンパク質はまた、ヌクレオシドトリホスファターゼおよびRNAヘリカーゼ活性を示す。NS5B(HCVポリメラーゼとして本明細書ではまた言及される)は、HCVの複製に含まれるRNA依存性RNAポリメラーゼである。HCV NS5Bタンパク質は、「Structural Analysis of the Hepatitis C Virus RNA Polymerase in Complex with Ribonucleotides」(Bressanelli, S. et al., J. Virology, 3482-3492 (2002); および Defrancesco et al., Clinics in Liver Disease, 7:211-242 (2003))に記載されている。

20

30

【0007】

現在、最も効果的なHCV療法は、Ⅰ型インターフェロンとリバビリンとの併用が用いられ、40%の患者で持続性の効力がもたらされている(Poynard, T. et al., Lancet, 352:1426-1432 (1998))。最近の臨床結果では、ペグ化Ⅰ型インターフェロンが、単剤療法としての未修飾のⅠ型インターフェロンよりも優れることを示している(Zeuzem, S. et al., N. Engl. J. Med., 343:1666-1672 (2000))。しかしながら、ペグ化Ⅰ型インターフェロンとリバビリンの併用を含む実験的な治療投与計画をもってさえ、患者の実質的な分画はウイルスの負荷における持続的な減少を有さない。このように、HCV感染の治療のための効果的な治療剤を開発するのに、明確かつ重要な必要性がある。

40

【0008】

本発明は、技術的な利点を与え、例えば、該化合物は新規であり、かつC型肝炎に対して有効である。また、該化合物は、医薬用途、例えば、その作用機序、結合、阻害効果、標的選択性、溶解度、安全性プロファイル、またはバイオアベイラビリティの一つ以上について、利点を与える。

【0009】

50

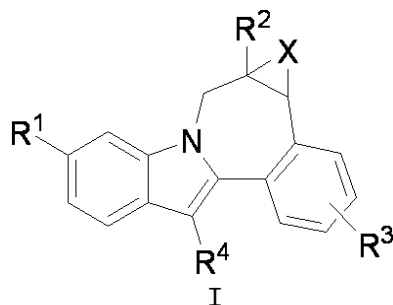
## (発明の説明)

本発明には、式 I の化合物（医薬的に許容される塩を含む）、並びにこれらの化合物を用いた組成物および治療方法が含まれる。

## 【0010】

本発明の一つの態様は、式 I :

## 【化 1】



10

[ 式中、

$R^1$  は、 $CO_2R^5$  または  $CONR^6R^7$  であり；

$R^2$  は、フラニル、ピロリル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、またはテトラゾリルであり；並びに  $R^2$  は、シクロアルキル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、フェニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジノニル、ベンゾイミダゾリル、0 ~ 1 個のアルキル置換基で置換されたピペリジニル、および 0 ~ 1 個のアルキル置換基で置換されたピリジニルからなる群から選択される 1 つの置換基で置換されており；並びに  $R^2$  は、 $CO_2R^5$ 、 $CON(R^{12})_2$ 、および  $COR^{13}$  から選択される 1 つの置換基で置換されており；並びに  $R^2$  は、オキソ、アミノ、アルキル、およびハロアルキルから選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換されており；

20

$R^3$  は、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、ベンジルオキシ、またはアルコキシであり；

$R^4$  はシクロアルキルであり；

$R^5$  は、水素またはアルキルであり；

$R^6$  は、水素、アルキル、アルキル  $SO_2$ 、シクロアルキル  $SO_2$ 、ハロアルキル  $SO_2$ 、 $(R^9)(R^{10})NSO_2$ 、または  $(R^{11})SO_2$  であり；

30

$R^7$  は、水素またはアルキルであり；

$R^8$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル  $SO_2$ 、シクロアルキル  $SO_2$ 、ハロアルキル  $SO_2$ 、アミノカルボニル、(アルキルアミノ)カルボニル、(ジアルキルアミノ)カルボニル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、またはピリジニルであり；

$R^9$  は、水素またはアルキルであり；

$R^{10}$  は、水素またはアルキルであり；

$R^{11}$  は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、またはホモモルホリニルであり、かつ 0 ~ 1 個のアルキル置換基で置換されており；

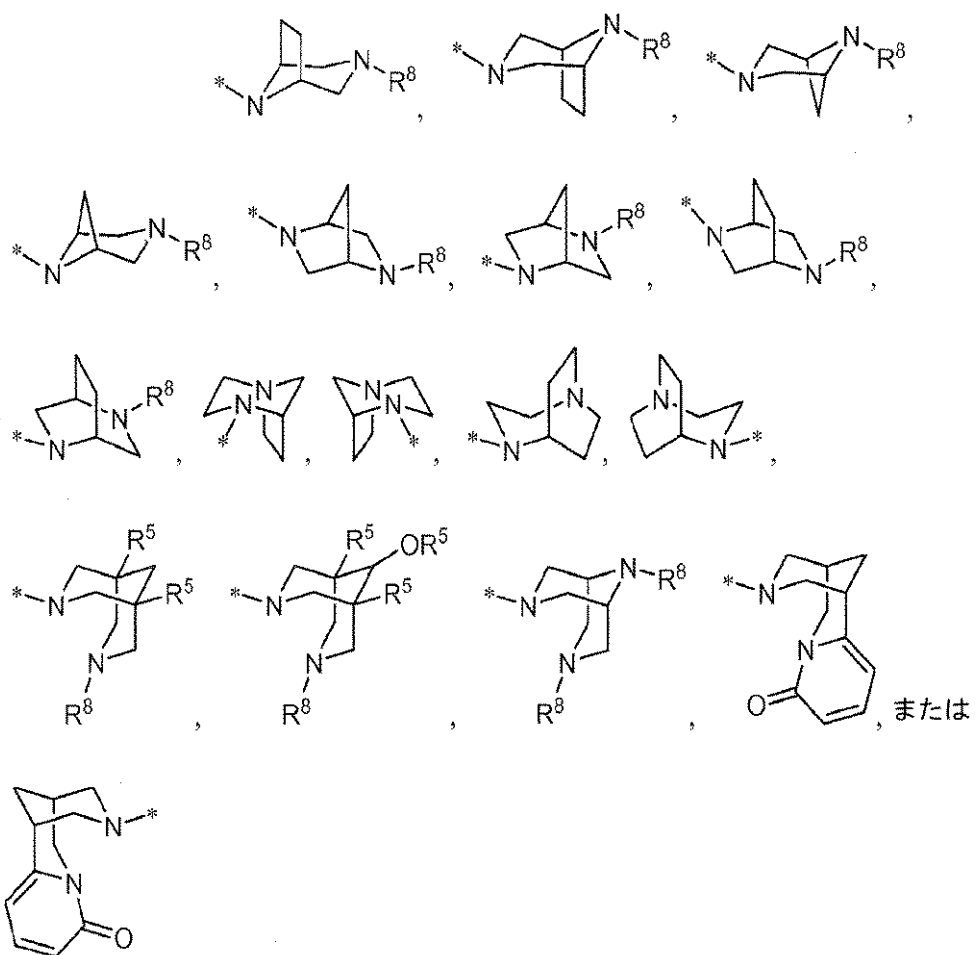
40

$R^{12}$  は、水素、アルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、または  $(R^{11})$  アルキルであり；

$R^{13}$  は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、またはホモモルホリニルであり、かつハロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $R^{11}$ 、アミノアルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、 $(R^{11})$  アルキル、または  $CO_2R^5$  から選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されており；あるいは

50

R<sup>13</sup>は、  
【化2】

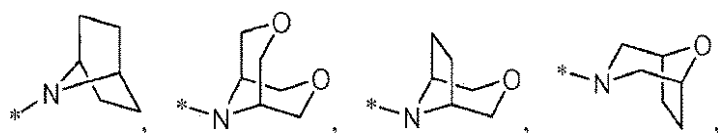


10

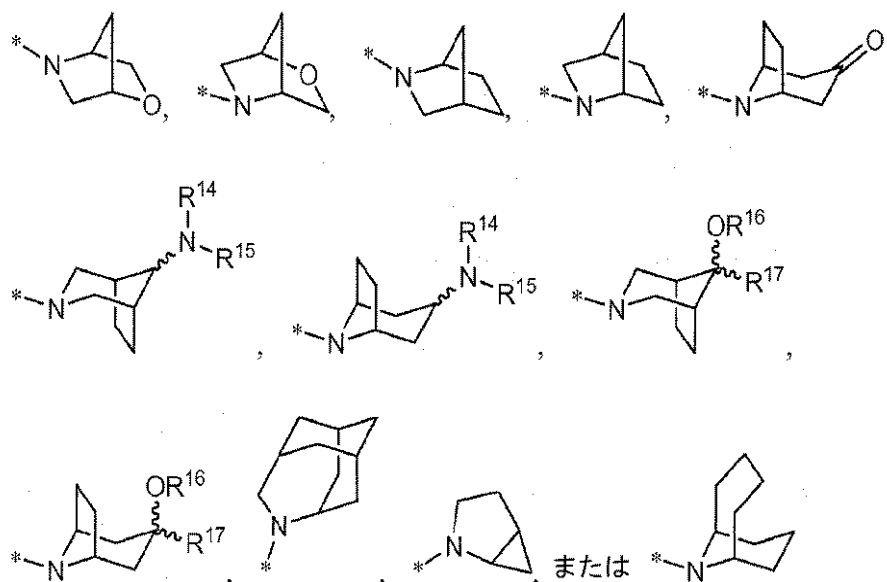
20

30

であり；あるいは  
R<sup>13</sup>は、  
【化3-1】



## 【化 3 - 2】



10

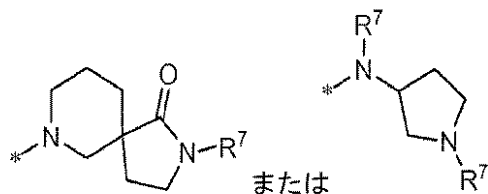
であり；あるいは

$R^{13}$ は、1つの窒素を通してカルボニルに結合した[4.3.0]または[3.3.0]二環式ジアミンであり、かつ0～2個の $R^8$ 置換基で置換されており；あるいは

20

$R^{13}$ は、

## 【化 4】



30

であり；

$R^{14}$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アミノアルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、またはベンジルであり；

$R^{15}$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アミノアルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、またはベンジルであり；あるいは一緒になって、

$N R^{14} R^{15}$ は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、N-(アルキル)ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペリジニル、またはホモモルホリニルであり；

40

$R^{16}$ は、水素またはアルキルであり；

$R^{17}$ は、水素、アルキル、またはシクロアルキルであり；並びに

Xは、メチレン、結合、または不存在である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

## 【0011】

本発明の別の態様は、

$R^1$ が、 $CO_2 R^5$ または $CON R^6 R^7$ であり；

$R^2$ が、ピラゾリル、イソオキサゾリル、またはイミダゾリルであり、かつシクロアルキル、テトラヒドロピラニル、フェニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジノニル、ベンゾイミダゾリル、1つのアルキル置換基で置換されたピペリジニル、および0～1個の

50



アルキル置換基で置換されたピリジニルからなる群から選択される 1 つの置換基で置換されており；並びに  $R^2$  が、 $CO_2R^5$ 、 $CON(R^{12})_2$ 、および  $COR^{13}$  から選択される 1 つの置換基で置換されており；並びに  $R^2$  が、0 ~ 1 個のアルキル置換基で置換されており；

$R^3$  がアルコキシであり；

$R^4$  がシクロアルキルであり；

$R^5$  が、水素またはアルキルであり；

$R^6$  が、アルキル  $SO_2$ 、シクロアルキル  $SO_2$ 、または  $(R^9)(R^{10})NSO_2$  であり；

$R^7$  が水素であり；

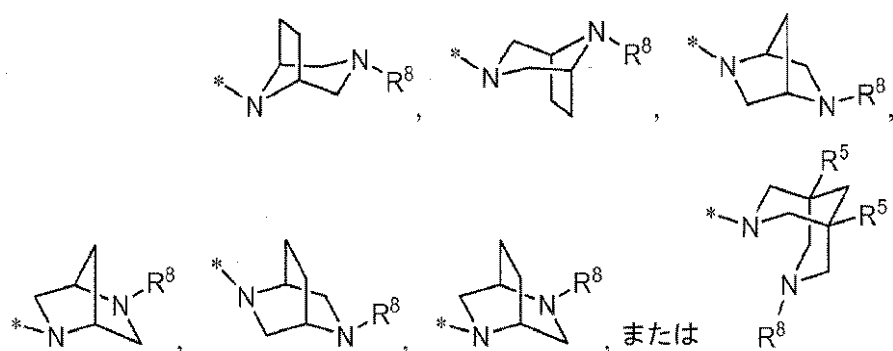
$R^8$  が、水素、アルキル、または（シクロアルキル）アルキルであり；

$R^{12}$  が、アルキルまたはアルコキシアルキルであり；

$R^{13}$  が、アゼチジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペラジニル、またはホモモルホリニルであり、かつ八口、アルキル、シクロアルキル、またはアルコキシアルキルから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されており；あるいは

$R^{13}$  が、

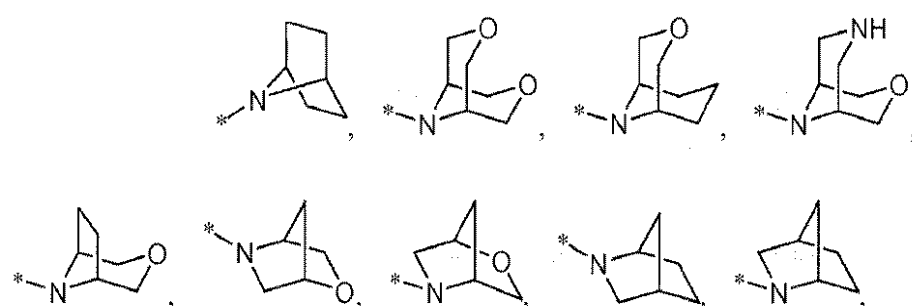
【化 5】



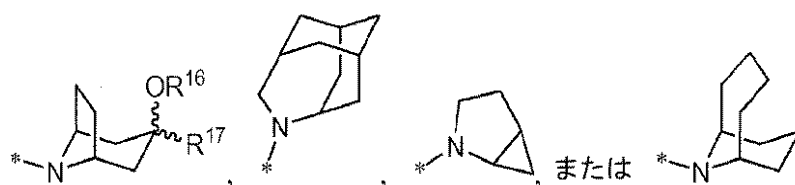
であり；あるいは

$R^{13}$  が、

【化 6 - 1】



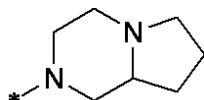
【化 6 - 2】



であり；あるいは

$R^{13}$ が、

【化 7】



であり；

$R^{16}$ が水素であり；

$R^{17}$ がアルキルであり；並びに

Xが結合である、式 I の化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

【0012】

本発明の別の態様は、

$R^1$ が、 $CO_2R^5$ または $CONR^6R^7$ であり；

$R^2$ が、ピラゾリル、イソオキサゾリル、またはイミダゾリルであり、かつシクロプロピル、シクロブチル、テトラヒドロピラニル、フェニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジノニル、ベンゾイミダゾリル、N - メチルピペリジニル、ピリジニルまたはメチルピリジニルから選択される 1 つの置換基で置換されており；並びに  $R^2$ が、 $CO_2R^5$ 、 $CON(R^{12})_2$ 、および  $COR^{13}$  から選択される 1 つの置換基で置換されており；並びに  $R^2$ が、0 ~ 1 個のメチル置換基で置換されており；

$R^3$ がメトキシであり；

$R^4$ がシクロヘキシルであり；

$R^5$ が、水素またはアルキルであり；

$R^6$ が、イソプロピル  $SO_2$ 、イソブチル  $SO_2$ 、シクロプロピル  $SO_2$ 、または  $Me_2N$   $SO_2$ ；

$R^7$ が水素であり；

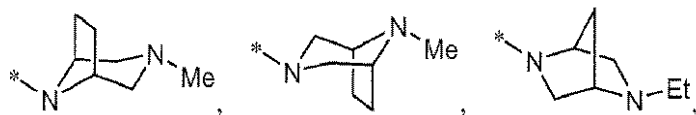
$R^8$ が、水素、メチル、エチル、または (シクロプロピル) メチルであり；

$R^{12}$ が、イソプロピルまたはメトキシエチルであり；

$R^{13}$ が、ジフルオロアゼチニル、ジフルオロピペリジニル、メチルピペラジニル、シクロペンチルピペラジニル、トリメチルピペラジニル、モルホリニル、ジメチルモルホリニル、(メトキシメチル)モルホリニル、N - メチルホモピペラジニル、またはホモモルホリニルであり；あるいは

$R^{13}$ が、

【化 8 - 1】

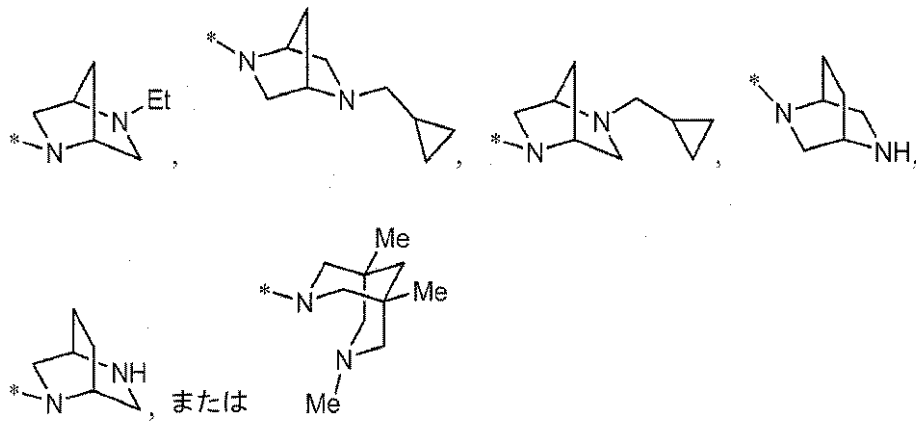


10

20

30

## 【化 8 - 2】

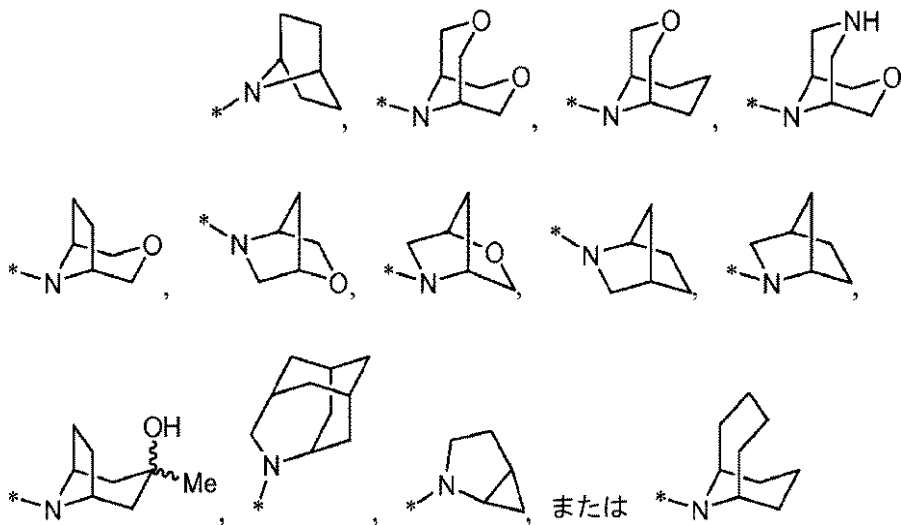


10

であり；あるいは

 $R^{13}$ が、

## 【化 9】



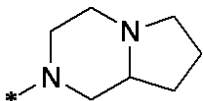
20

30

であり；あるいは

 $R^{13}$ が、

## 【化 10】



40

であり；並びに

X が結合である、式 I の化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

## 【0013】

本発明の別の態様は、

 $R^1$ が、 $CO_2R^5$ または $CONR^6R^7$ であり；

$R^2$ が、フラニル、ピロリル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、またはテトラゾリルであり；並びに  $R^2$ が、シクロアルキル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、0 ~ 1 個のアルキル置換基で置換されたピペリジニル、および 0 ~ 1 個のアルキル置換基で置換されたピリジニルから選択される 1 つの置換基で置換されてお

50

り；並びに $R^2$ が、 $CO_2R^5$ 、 $CON(R^{12})_2$ 、および $COR^{13}$ から選択される1つの置換基で置換されており；並びに $R^2$ が、オキソ、アミノ、アルキル、およびハロアルキルから選択される0～1個の置換基で置換されており；

$R^3$ が、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、ベンジルオキシ、またはアルコキシであり；

$R^4$ がシクロアルキルであり；

$R^5$ が、水素またはアルキルであり；

$R^6$ が、水素、アルキル、アルキル $SO_2$ 、シクロアルキル $SO_2$ 、ハロアルキル $SO_2$ 、 $(R^9)(R^{10})NSO_2$ 、または $(R^{11})SO_2$ であり；

$R^7$ が、水素またはアルキルであり；

$R^8$ が、水素、アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル $SO_2$ 、シクロアルキル $SO_2$ 、ハロアルキル $SO_2$ 、アミノカルボニル、(アルキルアミノ)カルボニル、(ジアルキルアミノ)カルボニル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、またはピリジニルであり；

$R^9$ が、水素またはアルキルであり；

$R^{10}$ が、水素またはアルキルであり；

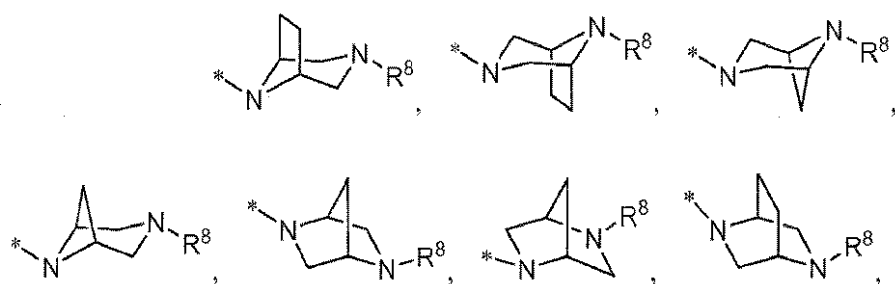
$R^{11}$ が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、またはホモモルホリニルであり、かつ0～1個のアルキル置換基で置換されており；

$R^{12}$ が、水素、アルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、または $(R^{11})$ アルキルであり；

$R^{13}$ が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、またはホモモルホリニルであり、かつアルキル、アルコキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $R^{11}$ 、アミノアルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、 $(R^{11})$ アルキル、または $CO_2R^5$ から選択される0～3個の置換基で置換されており；  
あるいは

$R^{13}$ が、

【化11-1】

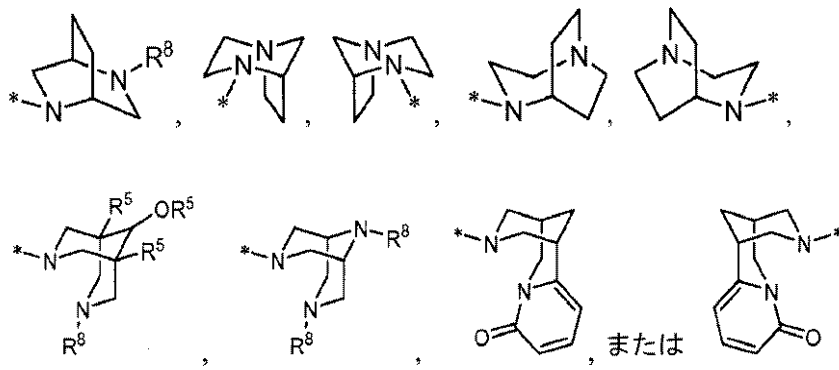


10

20

30

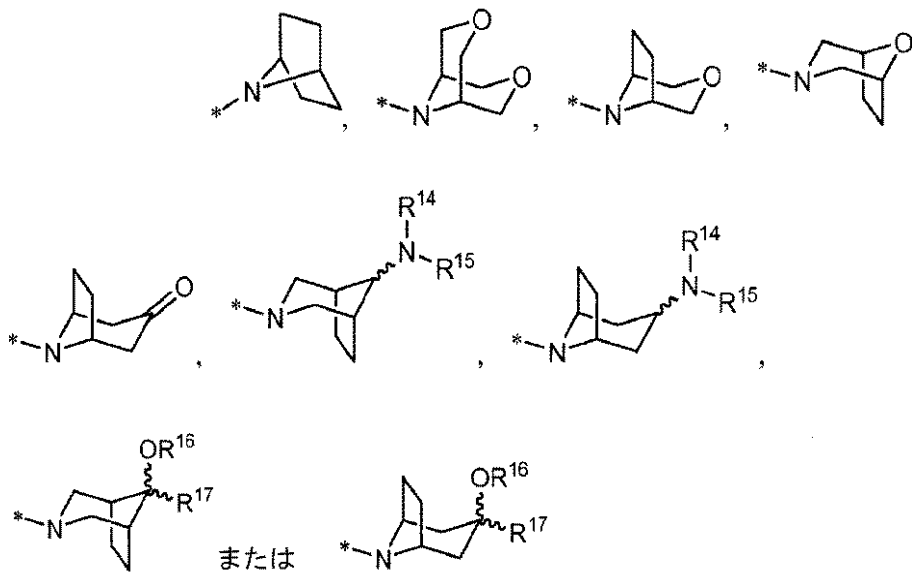
## 【化 1 1 - 2】



10

であり；あるいは  
R<sup>13</sup>が、

## 【化 1 2】



20

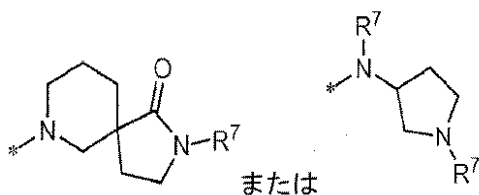
30

であり；あるいは

R<sup>13</sup>が、1つの窒素を通してカルボニルに結合した[4.3.0]または[3.3.0]二環式ジアミンであり、かつ0～2個のR<sup>8</sup>置換基で置換されており；あるいは

R<sup>13</sup>が、

## 【化 1 3】



40

であり；

R<sup>14</sup>が、水素、アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アミノアルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、またはベンジルであり；

R<sup>15</sup>が、水素、アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アミノアル

50

キル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、またはベンジルであり；あるいは一緒になって

$\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、N-(アルキル)ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペリジニル、またはホモモルホリニルであり；

$\text{R}^{16}$ が、水素またはアルキルであり；

$\text{R}^{17}$ が、水素、アルキル、またはシクロアルキルであり；並びに

Xが、メチレン、結合、または不存在である、式Iの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

【0014】

本発明の別の態様は、 $\text{R}^1$ が $\text{CONR}^6\text{R}^7$ であり； $\text{R}^6$ が、アルキル $\text{SO}_2$ 、シクロアルキル $\text{SO}_2$ 、ハロアルキル $\text{SO}_2$ 、 $(\text{R}^9)_2\text{NSO}_2$ 、または $(\text{R}^{10})\text{SO}_2$ であり；並びに $\text{R}^7$ が水素である、式Iの化合物である。

【0015】

本発明の別の態様は、 $\text{R}^2$ が、

シクロプロピル、シクロブチル、N-アルキルピペリジン-4-イル、3-アルキルピペリジン-4-イル、およびテトラヒドロピラン-4-イルから選択される1つの置換基；

$\text{CON}(\text{R}^{12})_2$ および $\text{COR}^{13}$ から選択される1つの置換基；並びに

0~1個のアルキル置換基；

で置換されたピラゾリルである、式Iの化合物である。

【0016】

本発明の別の態様は、 $\text{R}^3$ が水素である、式Iの化合物である。

【0017】

本発明の別の態様は、 $\text{R}^3$ がメトキシである、式Iの化合物である。

【0018】

本発明の別の態様は、 $\text{R}^4$ がシクロヘキシルである、式Iの化合物である。

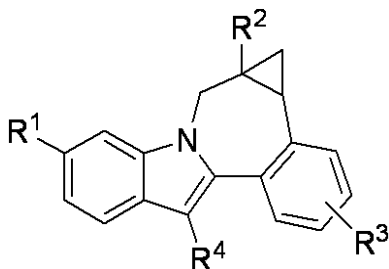
【0019】

本発明の別の態様は、 $\text{R}^6$ が、 $(\text{R}^9)(\text{R}^{10})\text{NSO}_2$ または $(\text{R}^{11})\text{SO}_2$ である、式Iの化合物である。

【0020】

本発明の別の態様は、Xがメチレンである、式Iの化合物である。

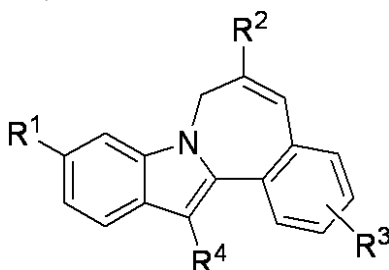
【化14】



【0021】

本発明の別の態様は、Xが結合である、式Iの化合物である。

【化15】



【0022】

10

20

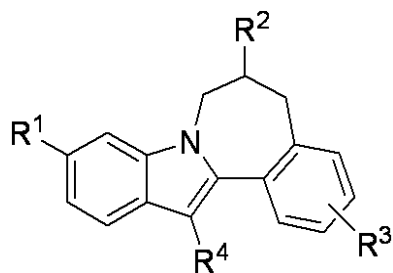
30

40

50

本発明の別の態様は、Xが存在しない、式Iの化合物である。

【化16】

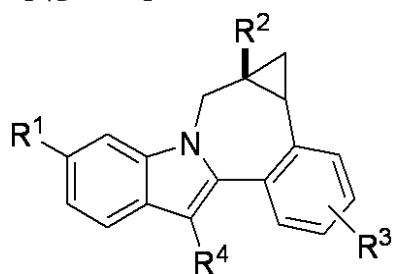


【0023】

10

本発明の別の態様は、以下の立体化学に従う式Iの化合物である。

【化17】

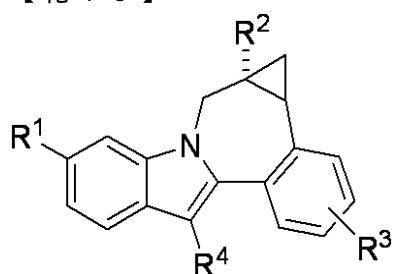


【0024】

20

本発明の別の態様は、以下の立体化学に従う式Iの化合物である。

【化18】

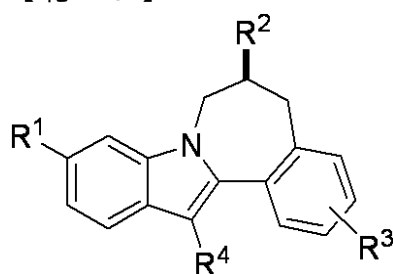


【0025】

30

本発明の別の態様は、以下の立体化学に従う式Iの化合物である。

【化19】

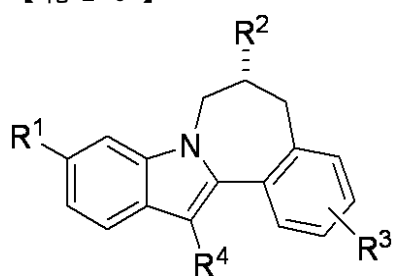


【0026】

40

本発明の別の態様は、以下の立体化学に従う式Iの化合物である。

【化20】



【0027】

50

式 I の化合物について、いずれの例の変性置換基、例えば、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、および X の範囲は、いずれの他の例の変性置換基の範囲と独立して用いられる。本発明には、それ自体、異なる態様の組合せが含まれる。

#### 【0028】

特に断りがなければ、これらの用語は以下の意味を有する。「アルキル」とは、1～6個の炭素で構成される直鎖または分枝鎖のアルキル基を意味する。「アルケニル」とは、少なくとも一つの二重結合を有しており、2～6個の炭素で構成される直鎖または分枝鎖のアルキル基を意味する。「アルキニル」は、少なくとも一つの三重結合を有しており、2～6個の炭素で構成される直鎖または分枝鎖のアルキル基を意味する。「シクロアルキル」とは、3～7個の炭素で構成される単環式環化合物を意味する。「ハロアルキル」および「ハロアルコキシ」には、モノハロからペルハロまでのすべてのハロゲン化異性体が含まれる。炭化水素基（例えば、アルコキシ）を用いた用語には、炭化水素部分についての直鎖および分枝鎖の異性体が含まれる。括弧でくくられた用語(Parenthetical term)、および複数の括弧でくくられた用語(multiparenthetical term)は、当業者に対して結合関係を明確化するように意図されている。例えば、((R)アルキル)のような用語は、置換基 R でさらに置換されたアルキル置換基を意味する。

10

#### 【0029】

本発明は、該化合物の全ての医薬的に許容し得る塩形態を含む。医薬的に許容し得る塩とは、対イオンが該化合物の生理学的な活性または毒性に有意に寄与せず、例えば薬理学的な等価物として機能する塩である。これらの塩は、商業的に入手可能な試薬を使用する通常の有機化学的な技術に従って製造することができる。アニオン性塩形態は、酢酸塩、アシストラート(acistrate)、ベシル酸塩、臭化物塩、塩化物塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルクロン酸塩(glucuronate)、臭化水素塩、塩酸塩、ヨウ化水素塩、ヨウ化物塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシレート、硝酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシレート、およびキシノフォエート(xinofoate)を含む。カチオン性塩形態は、アンモニウム、アルミニウム、ベンザチン、ビスマス、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、リチウム、マグネシウム、メグルミン、4-フェニルシクロヘキシルアミン、ピペラジン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン(tromethamine)および亜鉛の塩を含む。

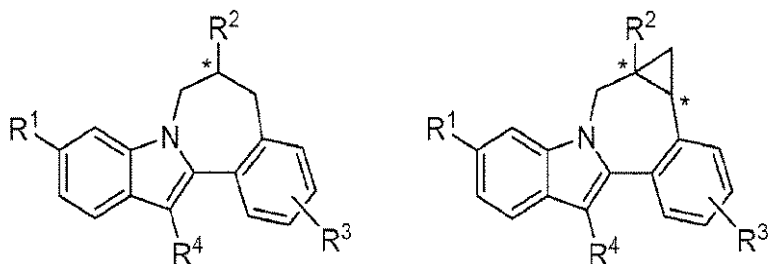
20

30

#### 【0030】

本発明の化合物のいくつかは、不斉炭素原子（例えば、以下の化合物を参照）を有する。本発明には、エナンチオマーおよびジアステレオマー、並びにラセミ体のような立体異性体の混合物を含むすべての立体異性体が含まれる。いくつかの立体異性体は、当該技術分野で公知の方法を用いて製造され得る。化合物および関連中間体の立体異性体の混合物は、当該技術分野で一般に知られている方法に従って個々の異性体に分離され得る。

#### 【化21】



40

#### 【0031】

##### 合成方法

該化合物は、当該技術分野で公知の方法、例えば下記のもの、例えば当該技術の範囲内の変形によって製造される。いくつかの試薬および中間体は、当該技術分野で公知であ

50



る。他の試薬および中間体は、容易に入手可能な物質を用いて、当該技術分野で公知の方法によって製造されうる。該化合物の合成を記載するために用いられる変数（記号）（例えば、番号付けされた「R」置換基）は、該化合物の製造方法を説明するためにのみ意図され、特許請求の範囲において、または明細書の他の節において用いられる記号（変数）と混同すべきでない。以下の方法は説明のためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

#### 【0032】

反応式で用いられる略語は、一般に当該技術分野で用いられる慣例に従う。本明細書および実施例に用いられる化学的な略語は、以下のように規定される：

「NaHMDs」：ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド；

10

「DMF」：N，N - ジメチルホルムアミド；

「MeOH」：メタノール；

「NBS」：N - ブロモコハク酸イミド；

「Ar」：アリアル；

「TFA」：トリフルオロ酢酸；

「LAH」：水素化アルミニウムリチウム；

「BOC」，

「DMSO」：ジメチルスルホキシド；

「h」：時間；

「rt」：室温または保持時間（文脈によって決まる）；

20

「min」：分；

「EtOAc」：酢酸エチル；

「THF」：テトラヒドロフラン；

「EDTA」：エチレンジアミン四酢酸；

「Et<sub>2</sub>O」：ジエチルエーテル；

「DMAP」：4 - ジメチルアミノピリジン；

「DCE」：1，2 - ジクロロエタン；

「ACN」：アセトニトリル；

「DME」：1，2 - ジメトキシエタン；

「HOBt」：1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物；

30

「DIEA」：ジイソプロピルエチルアミン，

「Nf」：CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-；および

「TMOF」：オルトギ酸トリメチル。

#### 【0033】

反応式で用いられる略語は、以下のように規定される：

「1x」：1回、

「2x」：2回、

「3x」：3回、

「」：摂氏度、

「eq」：当量、

40

「g」：グラム、

「mg」：ミリグラム、

「L」：リットル、

「mL」：ミリリットル、

「μL」：マイクロリットル、

「N」：規定、

「M」：モラー、

「mmol」：ミリモル、

「min」：分、

「h」：時間、

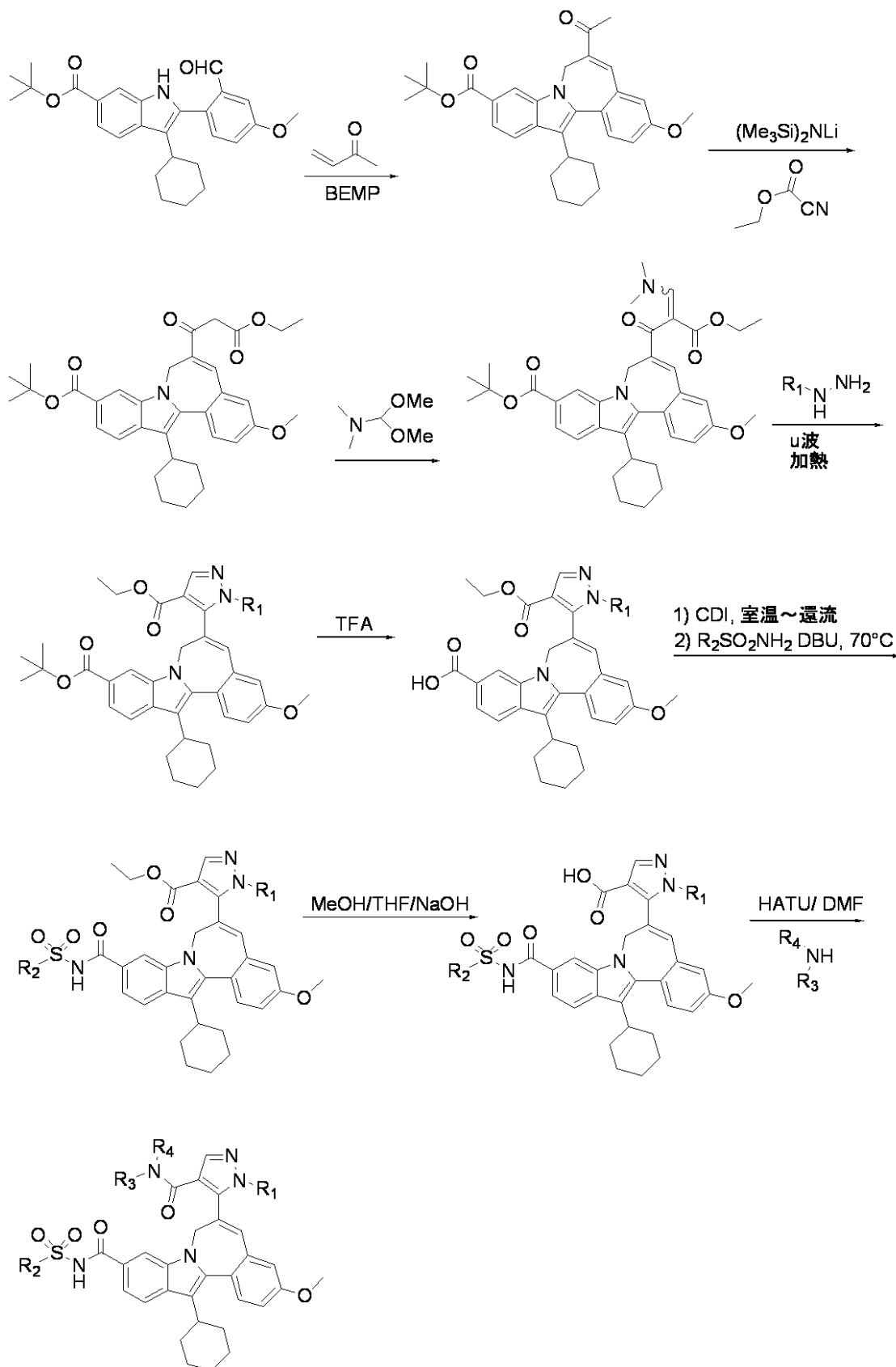
50

「r t」：室温、  
「R T」：保持時間、  
「a t m」：気圧、  
「p s i」：ポンド毎平方インチ、  
「c o n c .」：濃、  
「s a t」または「s a t ' d」：飽和、  
「M W」：分子量、  
「m p」：融点、  
「e e」：鏡像体過剰率、  
「M S」または「M a s s S p e c」：質量分析、  
「E S I」：エレクトロスプレーイオン化質量分析、  
「H R」：高分解能、  
「H R M S」：高分解能質量分析、  
「L C M S」：液体クロマトグラフィ質量分析、  
「H P L C」：高圧液体クロマトグラフィ、  
「R P H P L C」：逆相H P L C、  
「T L C」または「t l c」：薄層クロマトグラフィ、  
「N M R」：核磁気共鳴分光法、  
「<sup>1</sup>H」：プロトン、  
「 $\delta$ 」：デルタ、  
「s」：一重線、  
「d」：二重線、  
「t」：三重線、  
「q」：四重線、  
「m」：多重線、  
「b r」：幅広、  
「H z」：ヘルツ、並びに  
「 $\wedge$ 」、「 $\vee$ 」、「R」、「S」、「E」、および「Z」は、当業者によく知られている  
立体化学記号表示である。

10

20

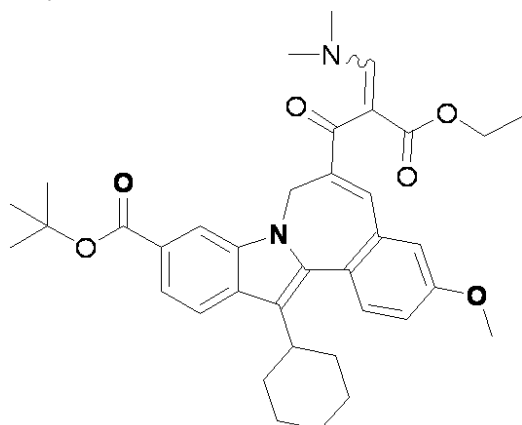
## 【化 2 2】



## 【0034】

13-シクロヘキシル-6-((2E,Z)-3-(ジメチルアミノ)-2-(エトキシカルボニル)-2-プロペノイル)-3-メトキシ-7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボン酸tert-ブチル

## 【化 2 3】



10

13 - シクロヘキシル - 6 - ( 3 - エトキシ - 3 - オキソプロパノイル ) - 3 - メトキシ - 7H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸 tert - ブチル ( 1.63 g、2.92 mmol ) を、50 ml 丸底フラスコ中、N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール ( 7.0 ml、52.7 mmol ) に溶解した。反応液を窒素雰囲気下に置き、還流するまで 2.75 時間油浴中で加熱した ( 110 )。反応液を窒素雰囲気下で冷却し、次いでロータリーエバポレーターを用いて揮発物を減圧留去して、橙色泡を得た。TLC 分析 ( SiO<sub>2</sub> プレート、溶離 - 50 % ジエチルエーテルのヘキサン溶液 ) によって、反応が完了したことが確認された。サンプルを室温で終夜減圧乾燥して、橙琥珀色泡のエナミン中間体 ( 1.87 g ) を得て、それをさらに精製することなく次の段階に用いた。

20

## 【 0 0 3 5 】

中間体エナミンの LC - MS :

LC-MS 保持時間 2.81 分; 613 m/z (MH<sup>+</sup>).

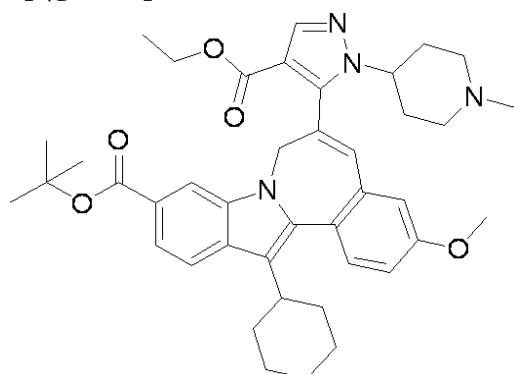
220 nm の検出器の波長で SPD - 10A V UV - Vis 検出器を用いて、PHENOMENEX (登録商標) Luna 10u C18 3.0 x 50 mm カラムを備えた島津 LC - 10AS 液体クロマトグラフにおいて、LC データを記録した。溶離条件には、流速 5 mL / 分、100 % 溶媒 A / 0 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 100 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 2 分、保持時間 1 分、および分析時間 3 分を用い、ここで、溶媒 A は 10 % MeOH / 90 % H<sub>2</sub>O / 0.1 % トリフルオロ酢酸であり、溶媒 B は 10 % H<sub>2</sub>O / 90 % MeOH / 0.1 % トリフルオロ酢酸であった。エレクトロスプレーモードにおける LC についての MICROMASS (登録商標) プラットフォームを用いて、MS データを測定した。

30

## 【 0 0 3 6 】

7H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸 , 13 - シクロヘキシル - 6 - [ 4 - ( エトキシカルボニル ) - 1 - ( 1 - メチル - 4 - ピペリジニル ) - 1H - ピラゾール - 5 - イル ] - 3 - メトキシ - , 1,1 - ジメチルエチルエステル

## 【化 2 4】



40

50

5 mL マイクロ波容器中、13-シクロヘキシル-6-((2E,Z)-3-(ジメチルアミノ)-2-(エトキシカルボニル)-2-プロペノイル)-3-メトキシ-7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボン酸tert-ブチル(500 mg、0.816 mmol)のエタノール(2.5 mL)および1,4-ジオキサン(0.65 mL)溶液を懸濁した。反応液に、4-ヒドラジニル-1-メチルピペリジン二塩酸塩(173.6 mg、0.859 mmol)およびトリエチルアミン(0.341 mL、2.448 mmol)を加えた。窒素の不活性雰囲気下でマイクロ波容器をキャップし、反応液を40分間160℃で加熱した。該反応液を、同一の実験条件下で実行した先の実験と混合した。混合液を酢酸エチルで希釈し、塩酸水(1.0 N)で洗浄した。酸性水相を合わせて、酢酸エチルを用いて1回逆抽出した。酢酸エチル画分を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水および食塩水で連続して洗浄した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧留去して、橙琥珀色泡を得た。ジクロロメタンを用いて粗生成物をシリカゲル(3.1 g)上に吸着させ、次いで2%メタノールのジクロロメタン溶液の溶媒混合物に充填したシリカゲルスラリー(34.7 g)においてクロマトグラフィーに供した。2%メタノールのジクロロメタン溶液~5%メタノールのジクロロメタン溶液のグラジエントを用いて、生成物を溶離した。

10

## 【0037】

純粋な生成物画分を合わせて、ロータリーエバポレーターを用いて溶媒を減圧留去した。生成物を次いで室温で減圧乾燥して、黄色非晶質固形物として、標題の化合物(753 mg、62%)を得た。

20

## 【0038】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.23 - 1.30 (m, 1 H) 1.31 - 1.36 (m, 3 H) 1.36 - 1.53 (m, 5 H) 1.56 (s, 9 H) 1.58 - 1.74 (m, 4 H) 1.78 (d, J=10.99 Hz, 2 H) 1.91 - 2.00 (m, 5 H) 2.00 - 2.14 (m, 4 H) 2.18 (d, J=10.99 Hz, 1 H) 2.61 (d, J=10.68 Hz, 1 H) 2.83 - 2.92 (m, 1 H) 2.97 (t, J=11.60 Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 4.30 (d, J=5.80 Hz, 2 H) 4.68 (d, J=14.65 Hz, 1 H) 4.92 (d, J=14.95 Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 6.93 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.07 (dd, J=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=8.55, 1.22 Hz, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.82 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H).

30

## 【0039】

LC-MS 保持時間 2.77 分; 679m/z (MH<sup>+</sup>).

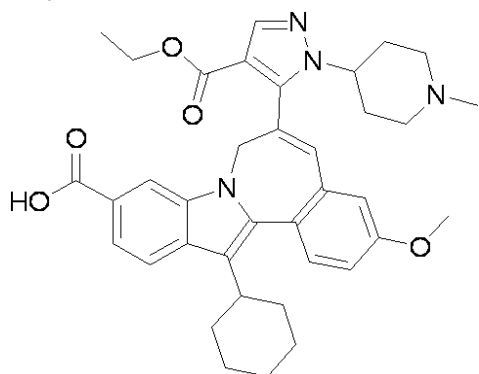
220 nmの検出器の波長でSPD-10AV UV-VIS検出器を用いて、PHENOMENEX(登録商標) Luna 10u C18 3.0 x 50 mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフにおいて、LCデータを記録した。溶離条件には、流速5 mL/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間3分、保持時間1分、および分析時間4分を用い、ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H<sub>2</sub>O/10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H<sub>2</sub>O/95%アセトニトリル/10 mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおけるLCについてのMICROMASS(登録商標)プラットフォームを用いて、MSデータを測定した。

40

## 【0040】

7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボン酸, 13-シクロヘキシル-6-[4-(エトキシカルボニル)-1-(1-メチル-4-ピペリジニル)]-1H-ピラゾール-5-イル]-3-メトキシ-

## 【化 2 5】



10

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸 , 13 - シクロヘキシル - 6 - [ 4 - ( エトキシカルボニル ) - 1 - ( 1 - メチル - 4 - ピペリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 3 - メトキシ - , 1 , 1 - ジメチルエチルエステル ( 744 mg、1.096 mmol ) の 1 , 2 - ジクロロエタン溶液 ( 5.5 ml ) に、次いで TFA ( 5.50 ml ) を反応液に加える。反応液を窒素雰囲気下、室温で 2 時間撹拌した。ロータリーエバポレーターを用いて、反応液から揮発物を減圧留去した。琥珀色泡として生じた生成物をジクロロメタンに溶解し、ベンゼンを加えた。ロータリーエバポレーターを用いて揮発物を減圧留去した。ジクロロメタン / ベンゼン中の溶解および除去の工程を繰り返して、反応液中の遊離の TFA の除去を促進した。琥珀色泡としての生成物を室温で終夜減圧乾燥して、非晶質黄色固形物として、標題の化合物 ( 920 mg ) を得た。

20

## 【 0 0 4 1 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 0.58 - 0.68 (m, 0.4 H) 0.75 (d,  $J=14.04$  Hz, 0.6 H) 1.03 - 1.14 (m, 1.0 H) 1.16 - 1.27 (m, 0.8 H) 1.28 - 1.41 (m, 4.6 H) 1.42 - 1.54 (m, 2.4 H) 1.64 (d,  $J=14.04$  Hz, 0.6 H) 1.73 - 1.87 (m, 2.2 H) 1.88 - 2.25 (m, 6.5 H) 2.26 - 2.39 (m, 0.6 H) 2.43 - 2.56 (m, 2.1 H) 2.69 (s, 1.2 H) 2.82 (t,  $J=12.36$  Hz, 0.5 H) 2.94 (q,  $J=11.90$  Hz, 1.6 H) 3.06 (d,  $J=10.07$  Hz, 0.6 H) 3.26 (d,  $J=9.77$  Hz, 0.4 H) 3.51 (d,  $J=10.99$  Hz, 1.1 H) 3.64 (s, 0.4 H) 3.85 - 3.98 (m, 3.2 H) 4.25 - 4.40 (m, 2.0 H) 4.73 (d,  $J=14.95$  Hz, 0.9 H) 4.95 (d,  $J=15.26$  Hz, 0.9 H) 5.98 TFA/ $\text{H}_2\text{O}$  (s, 4.3 H) 6.67 - 6.76 (m, 1.0 H) 6.94 (d,  $J=2.14$  Hz, 0.4 H) 6.97 (d,  $J=2.44$  Hz, 0.6 H) 7.06 - 7.13 (m, 1.0 H) 7.52 (dd,  $J=8.70$ , 3.20 Hz, 1.0 H) 7.75 (d,  $J=8.85$  Hz, 0.5 H) 7.81 (d,  $J=8.55$  Hz, 0.6 H) 7.85 (s, 0.5 H) 7.88 - 7.94 (m, 1.4 H) 7.96 (d,  $J=6.41$  Hz, 1.2 H) 11.20 (s, 0.4 H) 11.60 (s, 0.5 H) .

30

## 【 0 0 4 2 】

LC-MS 保持時間 1.57分; 621m/z ( $\text{MH}^+$ ) .

220 nm の検出器の波長で SPD - 10AV UV - Vis 検出器を用いて、Waters XTERRA (登録商標) MS 7u C18 3.0 x 50 mm カラムを備えた島津 LC - 10AS 液体クロマトグラフにおいて、LC データを記録した。溶離条件には、流速 5 mL / 分、100% 溶媒 A / 0% 溶媒 B ~ 0% 溶媒 A / 100% 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 3 分、保持時間 1 分、および分析時間 4 分を用い、ここで、溶媒 A は 5% アセトニトリル / 95%  $\text{H}_2\text{O}$  / 10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒 B は 5%  $\text{H}_2\text{O}$  / 95% アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおける LC についての MICRO MASS (登録商標) プラットフォームを用いて、MS データを測定した。

40

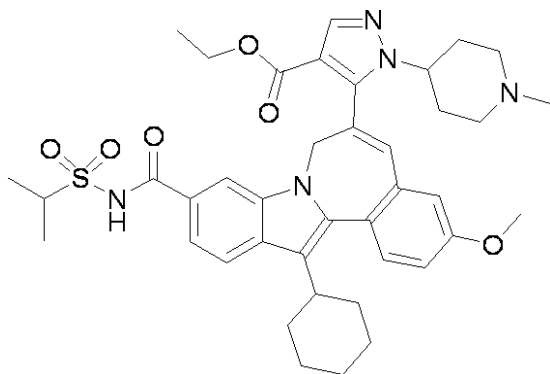
## 【 0 0 4 3 】

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 5 - [ 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - 1 - ( 1 - メチル - 4 - ピペリジニル

50

) - , エチルエステル

【化 2 6】



10

50 ml 丸底フラスコ中、7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボン酸, 13-シクロヘキシル-6-[4-(エトキシカルボニル)-1-(1-メチル-4-ピペリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-3-メトキシ-TFA (730 mg、0.991 mmol) を、THF (10 ml) に溶解した。反応液に、CDI (406 mg、2.507 mmol) を加え、反応液を窒素雰囲気下室温で1時間撹拌した。反応液を窒素雰囲気下で1時間還流するまで加熱し、冷却し、プロパン-2-スルホンアミド (648 mg、5.26 mmol) を加え、続いてDBU (450  $\mu$ L、2.99 mmol) を加えた。反応液を再び窒素雰囲気下に置き、終夜70 で加熱した。

20

【0044】

反応液を酢酸エチル (約150 ml) で希釈し、塩酸水 (1.0 N、2 x 50 ml) および食塩水で連続して洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濾過した。十分な塩酸塩の形成を確実にするため、2.0 N 塩化水素のジエチルエーテル溶液 (約100 ml) を濾液に加え、次いでロータリーエバポレーターを用いて揮発物を減圧留去した。残渣をベンゼンに溶解し、揮発物を減圧留去した。粗生成物を減圧乾燥して、黄色泡/非晶質膜として、生成物 (1.07 g) を得た。粗生成物をさらなる合成にそのまま用いた。

30

【0045】

LC-MS 保持時間 1.68 分; 726 m/z ( $MH^+$ ).

220 nmの検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis 検出器を用いて、PHENOMENEX (登録商標) Luna 10u C18 3.0 x 50 mmカラムを備えた島津 LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、LCデータを記録した。溶離条件には、流速5 mL/分、100% 溶媒A / 0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A / 100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間3分、保持時間1分、および分析時間4分を用い、ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル / 95%  $H_2O$  / 10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5%  $H_2O$  / 95% アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおけるLCについてのMICROMASS (登録商標) プラットフォームを用いて、MSデータを測定した。サンプルは220 nmで $m/e = 744$  ( $MH^+$ ) を有する小さなピーク (~6%) を示し、これは酸化不純物 (親 MW + 16 質量単位) であるかもしれない (保持時間 = 1.50 分)。

40

【0046】

上記に類似する条件下で実行した小規模反応から単離した標題の化合物の評価:  
逆相HPLCによる単離: SCL-10A コントローラ、SIL-10A オートサンプラーおよびFRC-10A フラクションコレクターとインターフェイスで接続したDISCOVERY VP (登録商標) ソフトウェアを用いた島津 高圧液体クロマトグラフィシステムで精製した。サンプルをアセトニトリル / DMF (1:1) (4 ml) に溶解し、PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 30 x 100 mm 10u カラムを用いて精製し、220 nmの検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis 検出器

50

を用いてモニターした。溶離条件には、流速 40 mL / 分、80 % 溶媒 A / 20 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 100 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 20 分と実行時間 20 分を用い、% A = 10 mM 酢酸アンモニウムを含有する 95 : 5 水 / アセトニトリル溶媒系、% B = 10 mM 酢酸アンモニウムを含有する 5 : 95 水 / アセトニトリル溶媒系を用いた。標題の化合物を 10.4 と 11.4 分の間で集めた。生成物画分を合わせて、揮発物を減圧留去した。生成物をジクロロメタン ( ~ 12 mL ) に溶解し、ワットマン オートバイアル 0.45  $\mu$ M フィルターを用いて濾過し、次いで TFA ( 35  $\mu$ L、0.454 mmol ) を加え、次いでロータリーエバポレーターを用いて揮発物を減圧留去することによって、トリフルオロ酢酸塩が形成された。最終生成物を室温で減圧乾燥した。<sup>1</sup>H NMR は、スペクトルピークの広がりおよび分裂によって、制限された回転および / または塩形成の特徴を示した。

10

## 【 0047 】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 0.43 - 0.65 (m, 1.4 H) 0.75 - 0.98 (m, 1.5 H) 1.02 - 1.32 (m, 6.2 H) 1.30 - 1.57 (m, 12.8 H) 1.59 - 1.87 (m, 2.7 H) 1.89 - 2.19 (m, 6.3 H) 2.34 - 2.58 (m, 2.4 H) 2.68 (s, 1.7 H) 2.74 - 3.09 (m, 2.7 H) 3.23 (d, J=8.55 Hz, 0.8 H) 3.53 (m, 1.8 H) 3.66 - 3.87 (m, 2.8 H) 3.88 - 3.93 (m, 3.8 H) 3.94 - 4.04 (m, 1.6 H) 4.22 - 4.41 (m, 2.0 H) 4.72 (d, J=14.95 Hz, 1.0 H) 4.94 (dd, J=14.65, 5.80 Hz, 1.0 H) 6.70 (d, J=7.63 Hz, 1.1 H) 6.88 - 7.01 (m, 1.1 H) 7.04 - 7.15 (m, 1.1 H) 7.37 (d, J=8.24 Hz, 0.6 H) 7.48 - 7.59 (m, 1.5 H) 7.73 (s, 0.6 H) 7.85 - 7.94 (m, 2.6 H) 8.87 (s, 0.5 H) 11.13 - 12.06 (m, 0.9 H ) .

20

## 【 0048 】

LC-MS 保持時間 1.71分; 726m/z (MH<sup>+</sup>) .

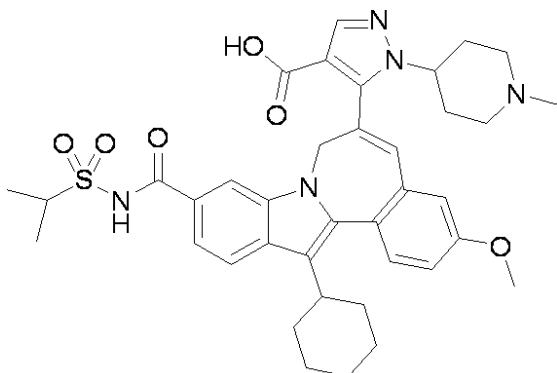
220 nm の検出器の波長で SPD - 10A V UV - Vis 検出器を用いて、PHENOMENEX (登録商標) Luna 10  $\mu$ C18 3.0 x 50 mm カラムを備えた島津 LC - 10AS 液体クロマトグラフにおいて、LC データを記録した。溶離条件には、流速 5 mL / 分、100 % 溶媒 A / 0 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 100 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 3 分、保持時間 1 分、および分析時間 4 分を用い、ここで、溶媒 A は 5 % アセトニトリル / 95 % H<sub>2</sub>O / 10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒 B は 5 % H<sub>2</sub>O / 95 % アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウムであった。エレ

30

## 【 0049 】

1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸, 5 - [ 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [ [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - 1 - ( 1 - メチル - 4 - ピペリジニル ) -

## 【 化 27 】



40

1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸, 5 - [ 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [ [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7H - インドロ

50



[ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - 1 - ( 1 - メチル - 4 - ピペリジニル ) - , エチルエステル\*塩酸塩 ( 0 . 8 7 g 、 1 . 1 3 8 m m o l ) を T H F ( 1 2 m l ) に溶解し、メタノール ( 1 2 m l ) を反応液に加え、続いて 1 N 水酸化ナトリウム水 ( 1 2 m l 、 1 2 . 0 0 m m o l ) を加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で 1 9 時間撹拌した。反応液を酢酸エチル ( 4 0 0 m l ) で希釈し、塩酸水 ( 1 . 0 N 、 2 × 6 0 m l ) で洗浄した。水層を合わせて、酢酸エチル ( 2 × 7 5 m l ) で逆抽出した。有機相を合わせて、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。黄色濾液に、2 . 0 M 塩化水素のジエチルエーテル溶液 ( 1 0 m l ) を加え、次いでロータリーエバポレーターを用いて揮発物を減圧留去した。生成物をジクロロメタンおよびベンゼンに溶解し、次いで揮発物を減圧留去して、赤橙色油を得た。生成物を再びジクロロメタンに溶解し、溶媒を減圧留去して、橙色泡を得て、それを室温で減圧乾燥した後、7 9 9 m g を得た。

【 0 0 5 0 】

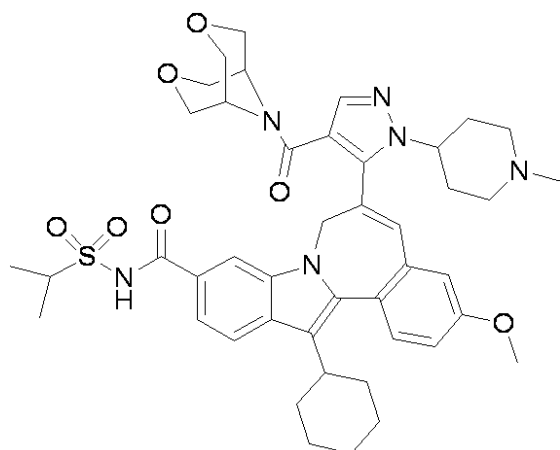
LC-MS 保持時間 1.14 分; 698m/z (MH<sup>+</sup>).

2 2 0 n M の検出器の波長で S P D - 1 0 A V U V - V i s 検出器を用いて、[ L C カラム ] カラムを備えた島津 L C - 1 0 A S 液体クロマトグラフにおいて、L C データを記録した。溶離条件には、流速 5 m l / 分、1 0 0 % 溶媒 A / 0 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 1 0 0 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 3 分、保持時間 1 分、および分析時間 4 分を用い、ここで、溶媒 A は 5 % アセトニトリル / 9 5 % H<sub>2</sub>O / 1 0 m M 酢酸アンモニウムであり、溶媒 B は 5 % H<sub>2</sub>O / 9 5 % アセトニトリル / 1 0 m M 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおける L C についての M I C R O M A S S ( 登録商標 ) プラットフォームを用いて、M S データを測定した。

【 0 0 5 1 】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 1 3 - シクロヘキシル - 6 - [ 4 - ( 3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノン - 9 - イルカルボニル ) - 1 - ( 1 - メチル - 4 - ピペリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

【 化 2 8 】



1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - 1 - ( 1 - メチル - 4 - ピペリジニル ) - \* H C l 塩 ( 6 4 m g 、 0 . 0 8 7 m m o l ) を D M F ( 8 6 9 μ L ) に溶解し、H A T U ( 1 1 1 m g 、 0 . 2 9 2 m m o l ) を反応液に加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で 1 . 3 時間撹拌した。D M A P ( 5 5 . 9 m g 、 0 . 4 5 8 m m o l ) を反応液に加え、続いてアミン試薬である 3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン塩酸塩 ( 3 7 . 5 m g 、 0 . 2 2 6 m m o l ) を加えた。反応液を再び窒素雰囲気下でキャップし、室温で終夜 ( 1 6 時間 ) 撹拌した。

【 0 0 5 2 】

SCL-10A コントローラ、SIL-10A オートサンプラーおよびFRC-10A フラクションコレクターとインターフェイスで接続したDISCOVERY VP (登録商標) ソフトウェアを用いた島津 高圧液体クロマトグラフィシステムで、生成物を精製した。反応混合物をアセトニトリル/DMF 混合物 (全容積 = 4 mL) に溶解し、Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5  $\mu$ M 19 mm  $\times$  100 mm カラムを用いて精製し、220 nM の検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis 検出器を用いてモニターした。溶離条件には、流速 25 mL / 分、80 % 溶媒 A / 20 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 100 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 15 分と実行時間 20 分を用い、% A = 10 % アセトニトリル、90 % 水、0.1 % TFA 溶媒系、% B = 90 % アセトニトリル、10 % 水、0.1 % TFA 溶媒系を用いた。生成物の保持時間 = 6.5 分。揮発物を生成物画分から減圧留去し、ジクロロメタンを用いてサンプルをバイアルに移し、揮発物を窒素スweep (nitrogen sweep) 下で除去した。生成物を室温で減圧乾燥して、黄色非晶質固形物を得た。予備的なHPLC分析によって、さらなる精製が望ましいことが示された。SCL-10A コントローラ、SIL-10A オートサンプラーおよびFRC-10A フラクションコレクターとインターフェイスで接続したDISCOVERY VP (登録商標) ソフトウェアを用いた島津 高圧液体クロマトグラフィシステムでサンプルをさらに精製した。サンプルをアセトニトリル/DMF (1 : 1) (2 mL) に溶解し、PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 30  $\times$  100 mm 10  $\mu$  カラムを用いて精製し、220 nM の検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis 検出器を用いてモニターした。溶離条件には、流速 40 mL / 分、80 % 溶媒 A / 20 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 100 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 20 分と実行時間 20 分を用い、% A = 10 mM 酢酸アンモニウムを含有する 95 : 5 水 / アセトニトリル溶媒系、% B = 10 mM 酢酸アンモニウムを含有する 5 : 95 水 / アセトニトリル溶媒系を用いた。生成物は、保持時間 8.5 分および 8.9 分でのショルダーピーク (shoulder peak) を有する回転異性体のピーク (rotameric peak) を示した。生成物画分を合わせて、ロータリーエバポレーターを用いて揮発物を減圧留去した。オフホワイトの淡黄色生成物を真空ポンプに取り付け、約 1 時間減圧乾燥し、次いでジクロロメタンに溶解し、25 mL ナシフラスコに移し、TFA (30  $\mu$ L、0.389 mmol) を加え、次いでロータリーエバポレーターを用いて揮発物を減圧留去した。生成物をジクロロメタンを用いてCMDバイアルに移し、次いで窒素スweepを用いて濃縮し、最終に、ロータリーエバポレーターを用いて溶媒の残渣を減圧留去した。サンプルを室温で減圧乾燥して、黄色非晶質膜として、32.4 mg (40 %) を得た。

10

20

30

40

50

**【0053】**

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.13 - 1.30 (m, 1.4 H) 1.33 - 1.47 (m, 5.9 H) 1.50 (d,  $J=6.41$  Hz, 2.7 H) 1.69 - 1.86 (m, 2.4 H) 1.89 - 2.02 (m, 2.6 H) 2.02 - 2.17 (m, 2.6 H) 2.24 - 2.77 (m, 4.5 H) 2.77 - 3.04 (m, 3.8 H) 3.09 - 3.54 (m,  $J=110.48$  Hz, 5.5 H) 3.64 (d,  $J=46.08$  Hz, 4.7 H) 3.93 (s, 3.0 H) 3.96 - 4.21 (m, 3.3 H) 4.43 (s, 4.7 H) 4.55 - 4.73 (m, 1.9 H) 4.75 - 4.94 (m, 1.7 H) 5.05 (s, 0.8 H) 6.81 (s, 1.0 H) 6.87 - 6.96 (m, 1.1 H) 7.09 - 7.17 (m, 1.1 H) 7.50 - 7.64 (m, 2.2 H) 7.64 - 7.78 (m, 1.6 H) 7.88 - 7.99 (m, 1.1 H) 10.20 (s, 0.8 H) 11.46 (s, 1.1 H).

**【0054】**

LC-MS 保持時間 1.46 分; 809 m/z ( $\text{MH}^+$ ).

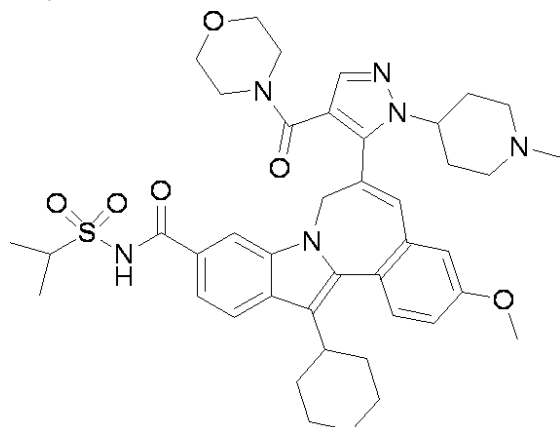
220 nM の検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis 検出器を用いて、PHENOMENEX (登録商標) Luna 10  $\mu$  C18 3.0  $\times$  50 mm カラムを備えた島津 LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、LCデータを記録した。溶離条件には、流速 5 mL / 分、100 % 溶媒 A / 0 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 100 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 3 分、保持時間 1 分、および分析時間 4 分を用い、ここで、溶媒 A は 5 % アセトニトリル / 95 %  $\text{H}_2\text{O}$  / 10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒 B は 5 %  $\text{H}_2\text{O}$  / 95 % アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウムであった。エレ

クトロスプレーモードにおけるLCについてのMICROMASS（登録商標）プラットフォームを用いて、MSデータを測定した。

【0055】

7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミド, 13-シクロヘキシル-3-メトキシ-N-[(1-メチルエチル)スルホニル]-6-[1-(1-メチル-4-ピペリジニル)-4-(4-モルホリニルカルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-

【化29】



1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 5-[13-シクロヘキシル-3-メトキシ-10-[[[(1-メチルエチル)スルホニル]アミノ]カルボニル]-7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-6-イル]-1-(1-メチル-4-ピペリジニル)-HCl塩(68mg、0.092mmol)をDMF(924μL)に溶解し、HATU(72.7mg、0.191mmol)を反応液に加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で1時間撹拌した。DMAP(45.9mg、0.376mmol)を反応液に加え、続いてアミン試薬であるモルホリン(24.2μL、0.277mmol)を加えた。反応液を再び窒素雰囲気下でキャップし、室温で終夜(18時間)撹拌した。SCL-10Aコントローラ、SIL-10AオートサンプラーおよびFRC-10Aフラクションコレクターとインターフェイスで接続したDISCOVERY VP（登録商標）ソフトウェアを用いた島津 高圧液体クロマトグラフィシステムで、反応液を精製した。サンプルをアセトニトリル/DMF(1:1)(2mL)に溶解し、PHENOMENEX（登録商標）Luna C18 30×100mm 10μmカラムを用いて精製し、220nmの検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis検出器を用いてモニターした。分離条件には、流速40mL/分、80%溶媒A/20%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間20分と実行時間20分を用い、%A=10mM酢酸アンモニウムを含有する95:5水/アセトニトリル溶媒系、%B=10mM酢酸アンモニウムを含有する5:95水/アセトニトリル溶媒系を用いた。生成物の保持時間は8.8分である。生成物画分を合わせて、真空ポンプに接続したロータリーエバポレーターを用いて揮発物を減圧留去した。

【0056】

生成物を室温で約45分間減圧乾燥し、次いでジクロロメタンを用いて25mLナシフラスコに移し、TFA(60μL、0.779mmol)を加えた。次いでロータリーエバポレーターで揮発物を減圧留去し、室温で約1時間減圧乾燥し、次いで約3mLのジクロロメタン(濁った)に再溶解し、次いで0.45μMシリンジフィルターを通して濾過し、バイアルに移した。窒素スリーブを用いて溶液を濃縮し、TFA(15μL、0.195mmol)を加え、次いでロータリーエバポレーターで揮発物を減圧留去して、橙色固形物を得て、それを室温で終夜減圧乾燥して、標題の化合物(34.9mg、55%)を得た。標題の化合物のプロトンNMRは、ピークの広がり、並びに制限された回転/コンフォメーションの特徴を示す。

【0057】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.11 - 1.30 (m, 2.4 H) 1.32 - 1.54 (m, 1.0 H) 1.79 (d,  $J=9.77$  Hz, 2.4 H) 1.87 - 2.18 (m, 6.5 H) 2.78 - 2.98 (m, 5.3 H) 3.05 - 3.21 (m, 1.6 H) 3.43 (s, 2.2 H) 3.59 (s, 2.5 H) 3.90 - 3.95 (m, 4.1 H) 3.96 - 4.14 (m, 5.4 H) 4.60 (d,  $J=14.95$  Hz, 1.0 H) 4.87 (d,  $J=17.09$  Hz, 0.9 H) 5.02 (s, 0.2 H) 6.71 - 6.85 (m, 1.0 H) 6.90 - 6.97 (m, 1.0 H) 7.08 - 7.16 (m, 1.0 H) 7.50 - 7.63 (m, 2.2 H) 7.67 (d,  $J=6.10$  Hz, 1.5 H) 7.94 (d,  $J=8.24$  Hz, 0.3 H) 10.13 (s, 1 H) 11.41 (s, 0.6 H).

【0058】

LC-MS 保持時間 1.49 分; 767m/z ( $\text{MH}^+$ ).

220nmの検出器の波長でSPD-10AV UV-VIS検出器を用いて、PHENOMENEX（登録商標）Luna 10u C18  $3.0 \times 50$  mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフにおいて、LCデータを記録した。溶離条件には、流速5mL/分、100% 溶媒A / 0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A / 100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間3分、保持時間1分、および分析時間4分を用い、ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル / 95%  $\text{H}_2\text{O}$  / 10mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5%  $\text{H}_2\text{O}$  / 95% アセトニトリル / 10mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおけるLCについてのMICROMASS（登録商標）プラットフォームを用いて、MSデータを測定した。

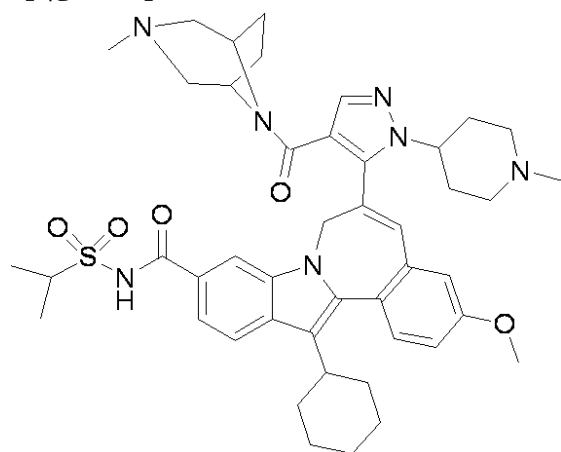
10

【0059】

7H-インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミド, 13-シクロヘキシル-3-メトキシ-6-[4-[(3-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル)カルボニル]-1-(1-メチル-4-ピペリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N-[(1-メチルエチル)スルホニル]-

20

【化30】



30

1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 5-[13-シクロヘキシル-3-メトキシ-10-[[[(1-メチルエチル)スルホニル]アミノ]カルボニル]-7H-インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン-6-イル]-1-(1-メチル-4-ピペリジニル)-HCl塩(71.2mg, 0.097mmol)をDMF(967μL)に溶解し、HATU(82.2mg, 0.216mmol)を反応液に加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で1時間撹拌した。DMAP(64.5mg, 0.528mmol)を反応液に加え、続いてアミン試薬である3-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン二塩酸塩(82.4mg, 0.414mmol)を加えた。注：過剰なアミンを反応液に加えたので、追加量のDMAP(50mg, 0.409mmol)を加えて、該アミンの二塩酸塩を補った。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で撹拌した(17時間)。

40

【0060】

SCL-10A コントローラ、SIL-10A オートサンプラーおよびFRC-10A フラクションコレクターとインターフェイスで接続したDISCOVERY VP（登

50

録商標) ソフトウェアを用いた島津 高圧液体クロマトグラフィシステムで、反応液を精製した。サンプルをアセトニトリル / DMF (3 : 1) (4 mL) に溶解し、PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 30 x 100 mm 10 u カラムを用いて精製し、220 nM の検出器の波長で SPD - 10 AV UV - Vis 検出器を用いてモニターした。溶離条件には、流速 40 mL / 分、80 % 溶媒 A / 20 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 100 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 20 分と実行時間 20 分を用い、% A = 10 mM 酢酸アンモニウムを含有する 95 : 5 水 / アセトニトリル溶媒系、% B = 10 mM 酢酸アンモニウムを含有する 5 : 95 水 / アセトニトリル溶媒系を用いた。生成物の保持時間は 9.3 分である。生成物画分を合わせて、真空ポンプを用いたロータリーエバポレーターを用いて、揮発物を減圧留去した。生成物を簡単に室温で減圧乾燥し、ジクロロメタン中に溶解し、TFA (60 µL、0.779 mmol) を加えることによって、該 TFA 塩を製造した。揮発物を減圧留去し、サンプルをジクロロメタンに再溶解し、0.45 µM シリンジフィルターを通して濾過し、溶液を濃縮した。追加量の TFA (15.0 µL、0.195 mmol) を生成物の溶液に加え、ロータリーエバポレーターを用いて揮発物を減圧留去して、橙色固形物を得た。標題の化合物を室温で終夜減圧乾燥して、非晶質橙色固形物として、35.8 mg (34 %) を得た。

10

## 【0061】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 0.68 - 1.29 (m, 3.6 H) 1.28 - 1.53 (m, 9.3 H) 1.61 (s, 1.2 H) 1.79 (d, J=11.29 Hz, 2.2 H) 1.87 - 2.35 (m, 8.4 H) 2.38 - 2.74 (m, 4.1 H) 2.75 - 3.48 (m, 9.1 H) 3.73 (d, J=54.32 Hz, 2.6 H) 3.85 - 4.03 (m, 3.7 H) 4.46 - 4.98 (m, 3.3 H) 4.97 - 5.52 (m, 3.2 H) 6.75 (s, 0.6 H) 6.89 - 6.98 (m, 1.2 H) 7.06 - 7.16 (m, 1.0 H) 7.37 - 7.81 (m, 3.4 H) 7.94 (dd, J=25.48, 8.09 Hz, 1.0 H) 8.10 (s, 0.4 H) 10.16 (s, 0.7 H) 11.53 (s, 0.9 H) 11.73 (s, 0.9 H).

20

## 【0062】

LC-MS 保持時間 1.59 分; 806 m/z (MH<sup>+</sup>).

220 nM の検出器の波長で SPD - 10 AV UV - Vis 検出器を用いて、PHENOMENEX (登録商標) Luna 10 u C18 3.0 x 50 mm カラムを備えた島津 LC - 10 AS 液体クロマトグラフにおいて、LC データを記録した。溶離条件には、流速 5 mL / 分、100 % 溶媒 A / 0 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 100 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 3 分、保持時間 1 分、および分析時間 4 分を用い、ここで、溶媒 A は 5 % アセトニトリル / 95 % H<sub>2</sub>O / 10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒 B は 5 % H<sub>2</sub>O / 95 % アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおける LC についての MICROMASS (登録商標) プラットフォームを用いて、MS データを測定した。

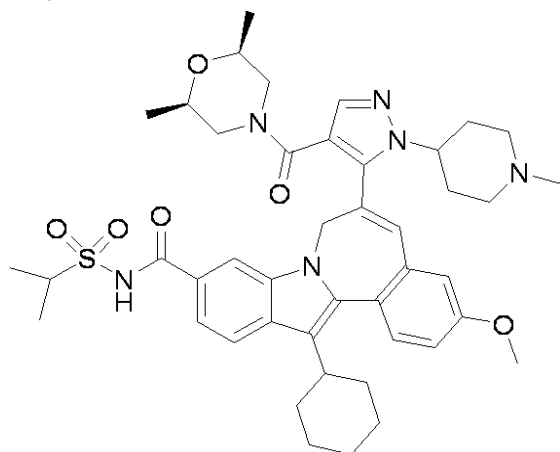
30

## 【0063】

7H - インドロ [2, 1 - a] [2] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド, 13 - シクロヘキシル - 6 - [4 - [ (2R, 6S) - 2, 6 - ジメチル - 4 - モルホリニル ] カルボニル ] - 1 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル ] - 3 - メトキシ - N - [ (1 - メチルエチル) スルホニル ] -

40

## 【化 3 1】



10

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 5 - [ 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - 1 - ( 1 - メチル - 4 - ピペリジニル ) - <sup>\*</sup> HCl 塩 ( 73.6 mg、0.100 mmol ) を DMF ( 1.000 ml ) に溶解し、HATU ( 84 mg、0.220 mmol ) を反応液に加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で 1.3 時間撹拌した。DMA P ( 50.3 mg、0.412 mmol ) を反応液に加え、続いてアミン試薬である ( 2 R , 6 S ) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン ( 37.1 μL、0.300 mmol ) を加えた。反応液を再び窒素雰囲気下でキャップし、室温で終夜 ( 16 時間 ) 撹拌した。

20

## 【 0064】

SCL - 10A コントローラ、SIL - 10A オートサンプラーおよび FRC - 10A フラクションコレクターとインターフェイスで接続した DISCOVERY VP ( 登録商標 ) ソフトウェアを用いた島津 高圧液体クロマトグラフィシステムで、反応液を精製した。反応液をアセトニトリル / DMF ( 1 : 1 ) ( 2 ml ) に希釈し、PHENOMENEX ( 登録商標 ) Luna C18 30 x 100 mm 10 μ カラムを用いて精製し、220 nm の検出器の波長で SPD - 10AV UV - Vis 検出器を用いてモニターした。分離条件には、流速 40 mL / 分、80 % 溶媒 A / 20 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 100 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 20 分と実行時間 20 分を用い、% A = 10 mM 酢酸アンモニウムを含有する 95 : 5 水 / アセトニトリル溶媒系、% B = 10 mM 酢酸アンモニウムを含有する 5 : 95 水 / アセトニトリル溶媒系を用いた。生成物画分を合わせて、ロータリーエバポレーターを用いて揮発物を減圧留去した。生成物を簡単に減圧乾燥し、次いでジクロロメタンに溶解し、TFA ( 30 μL、0.389 mmol ) を加えた。ロータリーエバポレーターを用いて揮発物を減圧留去した。サンプルをジクロロメタン ( 約 2 ml ) に再溶解し、0.45 μM シリンジフィルターを通してバイアル中に濾過した。生成物の溶液を窒素スリーブ下で濃縮し、次いで TFA ( 15 μL、0.195 mmol ) を加え、ロータリーエバポレーターを用いて揮発物を減圧留去して、橙色泡を得た。標題の化合物を室温で減圧乾燥して、橙色固形物 ( 33.1 mg ) を得た。

30

40

## 【 0065】

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, クロロホルム - D ) ppm 0.47 - 1.01 ( m, 4.5 H ) 1.00 - 1.33 ( m, 3.5 H ) 1.33 - 1.63 ( m, 8.0 H ) 1.79 ( d, J=10.68 Hz, 1.9 H ) 1.85 - 2.19 ( m, 5.5 H ) 2.20 ( s, 1.0 H ) 2.38 ( s, 1.1 H ) 2.58 ( s, 1.4 H ) 2.69 - 3.02 ( m, 4.8 H ) 3.14 ( s, 2.1 H ) 3.52 ( d, J=75.38 Hz, 3.8 H ) 3.84 - 3.98 ( m, 2.7 H ) 3.98 - 4.15 ( m, 1.7 H ) 4.21 - 4.71 ( m, 5.1 H ) 4.72 - 5.19 ( m, 2.0 H ) 6.78 ( s, 1.0 H ) 6.85 - 6.97 ( m, 0.9 H ) 7.07 - 7.19 ( m, 0.9 H ) 7.49 - 7.75 ( m, 3.2 H ) 7.92 ( d, J=8.24 Hz, 1.0 H ) 10.40 ( s, 0.8 H ) 11.66 ( s, 1.0 H ) .

## 【 0066】

50

LC-MS 保持時間 1.65 分; 795 m/z (MH<sup>+</sup>).

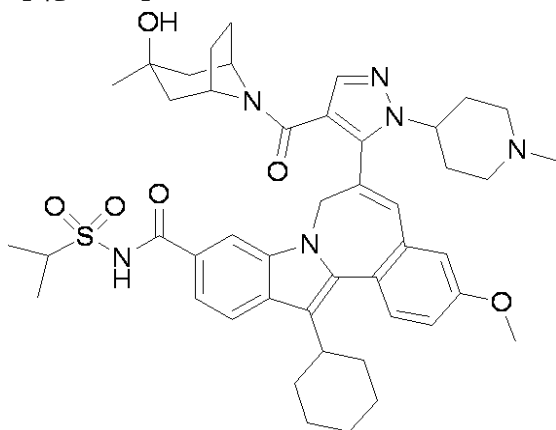
220 nmの検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX(登録商標) Luna 10u C18 3.0 x 50 mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフにおいて、LCデータを記録した。溶離条件には、流速5 mL/分、100% 溶媒A / 0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A / 100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間3分、保持時間1分、および分析時間4分を用い、ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H<sub>2</sub>O / 95% アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおけるLCについてのMICROMASS(登録商標) プラットフォームを用いて、MSデータを測定した。

10

【0067】

13-シクロヘキシル-6-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル)カルボニル)-1-(1-メチル-4-ピペリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)-3-メトキシ-7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミド

【化32】



20

【0068】

1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 5-[13-シクロヘキシル-3-メトキシ-10-[[[(1-メチルエチル)スルホニル]アミノ]カルボニル]-7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-6-イル]-1-(1-メチル-4-ピペリジニル)-HCl塩(72 mg、0.098 mmol)をDMF(0.5 mL)に溶解し、HATU(82 mg、0.215 mmol)を反応液に加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で1時間撹拌した。DMAP(49.7 mg、0.407 mmol)を反応液に加え、続いてDMF(0.5 mL)に溶解したアミン試薬である3-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール(37.7 mg、0.267 mmol)を加えた。反応液を再び窒素雰囲気下でキャップし、室温で終夜撹拌した(16時間)。SCL-10Aコントローラ、SIL-10AオートサンプラーおよびFRC-10Aフラクションコレクターとインターフェイスで接続したDISCOVERY VP(登録商標)ソフトウェアを用いた島津 高圧液体クロマトグラフィシステムで、生成物を精製した。反応混合物をアセトニトリルおよび少量の水と希釈し、全容積2 mLになるまでサンプルの可溶化を行い、Waters XTERRA(登録商標) Prep MS C18 OBD、5 μM、30 mm x 100 mmカラムを用いて精製し、220 nmの検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis検出器を用いてモニターした。溶離条件には、流速40 mL/分、80% 溶媒A / 20% 溶媒B ~ 0% 溶媒A / 100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間20分と実行時間20分を用い、%A = 10 mM 酢酸アンモニウムを含有する95:5 水/アセトニトリル溶媒系、%B = 10 mM 酢酸アンモニウムを含有する5:95 水/アセトニトリル溶媒系を用いた。生成物は、保持時間9.2および9.4分で分裂している回転異性体様のピークを示した。生成物画分を合わせて、ロータリーエバポレーターを用いて揮発物を減圧留去した。生成物を~1時間減圧乾燥し、

30

40

50

次いでジクロロメタン ( ~ 3 m l ) に溶解し、標準ジェットシリンジを用いた A C R O D I S C ( 登録商標 ) 0 . 4 5 u M シリンジフィルターを通して濾過し、ジクロロメタンを用いてそれを 3 5 m l フラスコ中にあらかじめすすいだ。T F A ( 3 0 μ L 、 0 . 3 8 9 m m o l ) を溶液に加え、ロータリーエバポレーターを用いて揮発物を減圧留去した。サンプルをジクロロメタンに再溶解し、バイアル中に移した。窒素スリーブを用いて溶液を濃縮し、ロータリーエバポレーターを用いて最終の揮発物を減圧留去した。標題の化合物を減圧乾燥して、非晶質橙色固形物として、4 0 . 0 m g ( 単離収率 4 3 . 7 % ) を得た。

【 0 0 6 9 】

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, クロロホルム-D ) ppm -0.25 ( s, 0.6 H) 0.51 ( s, 0.7 H) 1.04 ( s, 2.7 H) 1.11 - 1.30 ( m, 2.5 H) 1.30 - 1.60 ( m, 13.1 H) 1.68 - 2.04 ( m, 7.5 H) 2.03 - 2.13 ( m, 2.3 H) 2.41 - 2.58 ( m, 1.7 H) 2.76 ( d, J=21.67 Hz, 1.2 H) 2.81 - 2.89 ( m, 1.3 H) 2.93 ( s, 1.9 H) 3.17 - 3.31 ( m, J=9.16 Hz, 0.9 H) 3.42 ( d, J=10.68 Hz, 0.8 H) 3.46 - 3.56 ( m, 1.1 H) 3.62 ( d, J=23.19 Hz, 1.4 H) 3.87 - 3.96 ( m, 3.1 H) 3.97 - 4.11 ( m, 1.6 H) 4.51 - 4.75 ( m, 1.2 H) 4.84 ( s, 0.8 H) 4.94 ( d, J=15.56 Hz, 0.8 H) 4.98 - 5.17 ( m, 1.3 H) 5.18 - 5.50 ( m, 3.6 H) 6.65 - 6.90 ( m, 1.0 H) 6.92 ( d, J=2.14 Hz, 1.0 H) 7.03 - 7.16 ( m, 1.0 H) 7.44 - 7.60 ( m, 1.3 H) 7.61 - 7.80 ( m, 2.5 H) 7.90 ( d, J=8.24 Hz, 1.2 H) 10.45 ( s, 0.5 H) 11.21 ( s, 0.6 H) .

10

【 0 0 7 0 】

LC-MS 保持時間 1.59 分; 821 m/z (MH<sup>+</sup>).

2 2 0 n M の検出器の波長で S P D - 1 0 A V U V - V i s 検出器を用いて、P H E N O M E N E X ( 登録商標 ) L u n a 1 0 u C 1 8 3 . 0 x 5 0 m m カラムを備えた島津 L C - 1 0 A S 液体クロマトグラフにおいて、L C データを記録した。溶離条件には、流速 5 m L / 分、1 0 0 % 溶媒 A / 0 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 1 0 0 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 3 分、保持時間 1 分、および分析時間 4 分を用い、ここで、溶媒 A は 5 % アセトニトリル / 9 5 % H<sub>2</sub>O / 1 0 m M 酢酸アンモニウムであり、溶媒 B は 5 % H<sub>2</sub>O / 9 5 % アセトニトリル / 1 0 m M 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおける L C についての M I C R O M A S S ( 登録商標 ) プラットフォームを用いて、M S データを測定した。

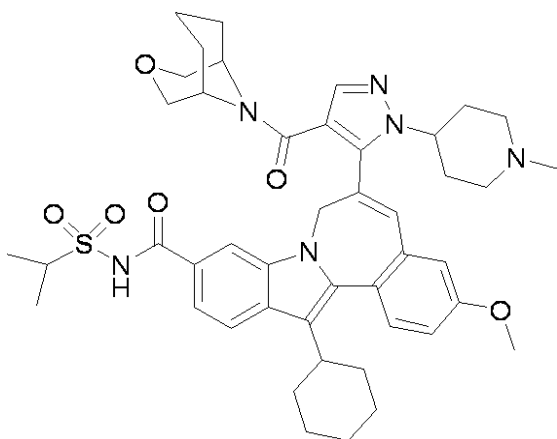
20

30

【 0 0 7 1 】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] - 6 - [ 1 - ( 1 - メチル - 4 - ピペリジニル ) - 4 - ( 3 - オキサ - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノン - 9 - イルカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] -

【化 3 3】



40

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ

50



[ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - 1 - ( 1 - メチル - 4 - ピペリジニル ) - HCl 塩 ( 71.9 mg、0.098 mmol ) を DMF ( 1.0 ml ) に溶解し、HATU ( 82 mg、0.215 mmol ) を反応液に加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で 2 時間撹拌した。DMAP ( 49.7 mg、0.407 mmol ) を反応液に加え、続いてアミン試薬である 3 - オキサ - 9 - アザビシクロ [ 3.3.1 ] ノナン塩酸塩 ( 35.2 mg、0.215 mmol ) を加えた。反応液を再び窒素雰囲気下でキャップし、室温で終夜撹拌した ( 16 時間 ) 。

#### 【 0072 】

SCL - 10A コントローラ、SIL - 10A オートサンプラーおよび FRC - 10A フラクションコレクターとインターフェイスで接続した DISCOVERY VP ( 登録商標 ) ソフトウェアを用いた島津 高圧液体クロマトグラフィシステムで、生成物を精製した。反応混合物をアセトニトリルで 2 ml に希釈し、Waters XTERRA ( 登録商標 ) Prep MS C18 OBD、5 μm、30 mm x 100 mm カラムを用いて精製し、220 nM の検出器の波長で SPD - 10AV UV - Vis 検出器を用いてモニターした。溶離条件には、流速 40 mL / 分、80 % 溶媒 A / 20 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 100 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 20 分と実行時間 20 分を用い、% A = 10 mM 酢酸アンモニウムを含有する 95 : 5 水 / アセトニトリル溶媒系、% B = 10 mM 酢酸アンモニウムを含有する 5 : 95 水 / アセトニトリル溶媒系を用いた。生成物は、保持時間 10.5 および 10.8 分で回転異性体様の分裂を示した。生成物画分を合わせて、ロータリーエバポレーターを用いて揮発物を減圧留去した。ジクロロメタンを用いて生成物を 25 ml フラスコに移し、次いで TFA ( 30 μL、0.389 mmol ) をピペットで加えた。生成物の溶液は黄色からより暗い橙赤色となった。揮発物を減圧留去し、生成物をジクロロメタンでバイアルに移した。窒素スリーブを用いて生成物の溶液を濃縮し、次いでロータリーエバポレーターを用いて残存する揮発物を減圧留去した。標題の化合物を室温で減圧乾燥して、赤橙色非晶質固形物として、46.7 mg ( 51.8 % ) を得た。HPLC 分析によって、さらなる精製が望ましいことが示された。

#### 【 0073 】

SCL - 10A コントローラ、SIL - 10A オートサンプラーおよび FRC - 10A フラクションコレクターとインターフェイスで接続した DISCOVERY VP ( 登録商標 ) ソフトウェアを用いた島津 高圧液体クロマトグラフィシステムで、サンプルをさらに精製した。サンプルをアセトニトリル ( 1 ml ) に溶解し、Waters Sunfire Prep C18 OBD、5 μm 19 mm x 100 mm カラムを用いて精製し、220 nM の検出器の波長で SPD - 10AV UV - Vis 検出器を用いてモニターした。溶離条件には、流速 25 mL / 分、80 % 溶媒 A / 20 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 100 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 15 分と実行時間 20 分を用い、% A = 10 % アセトニトリル、90 % 水、0.1 % TFA 溶媒系、% B = 90 % アセトニトリル、10 % 水、0.1 % TFA 溶媒系を用いた。生成物の保持時間は 8.4 分である。ロータリーエバポレーターを用いて、揮発物を生成物画分から減圧留去した。ジクロロメタンを用いて生成物をバイアルに移し、窒素スリーブを用いて濃縮し、ロータリーエバポレーターを用いて揮発性溶媒の残りを減圧留去した。標題の化合物を室温で減圧乾燥して、淡黄色非晶質固形物として、26.0 mg ( 29 % ) を得た。

#### 【 0074 】

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, クロロホルム -D ) ppm 1.09 - 1.28 ( m, 2.7 H ) 1.29 - 1.40 ( m, 3.2 H ) 1.45 ( d, J=7.02 Hz, 5.5 H ) 1.47 - 1.55 ( m, 3.8 H ) 1.77 ( d, J=9.16 Hz, 3.0 H ) 1.87 ( d, J=15.87 Hz, 1.0 H ) 1.97 ( dd, J=10.99, 8.85 Hz, 2.4 H ) 2.01 - 2.14 ( m, 2.7 H ) 2.21 ( s, 1.0 H ) 2.39 ( d, J=26.55 Hz, 1.6 H ) 2.56 ( s, 1.4 H ) 2.68 - 2.98 ( m, 4.7 H ) 3.05 ( d, J=7.32 Hz, 0.9 H ) 3.18 ( d, J=28.08 Hz, 1.5 H ) 3.38 ( dd, J=5.39, 11.14 Hz, 2.4 H ) 3.58 ( s, 2.6 H ) 3.94 ( s, 3.4 H ) 3.97 - 4.13 ( m, 1.9 H ) 4.44 - 5.19 ( m, 6.5 H ) 6.75 - 6.84 ( m, 1.0 H ) 6.86 - 6.96 ( m, 1.0 H ) 7.13 ( d, J=8.

24 Hz, 1.0 H) 7.50 - 7.78 (m, 4.0 H) 7.91 (d, J=8.24 Hz, 1.2 H) 10.50 (s, 0.6 H) 11.72 (s, 0.7 H).

【0075】

LC-MS 保持時間 1.71 分; 807m/z (MH<sup>+</sup>).

220nmの検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX（登録商標）Luna 10u C18 3.0×50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフにおいて、LCデータを記録した。溶離条件には、流速5mL/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B～0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間3分、保持時間1分、および分析時間4分を用い、ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル/95% H<sub>2</sub>O/10mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H<sub>2</sub>O/95% アセトニトリル/10mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおけるLCについてのMICROMASS（登録商標）プラットフォームを用いて、MSデータを測定した。

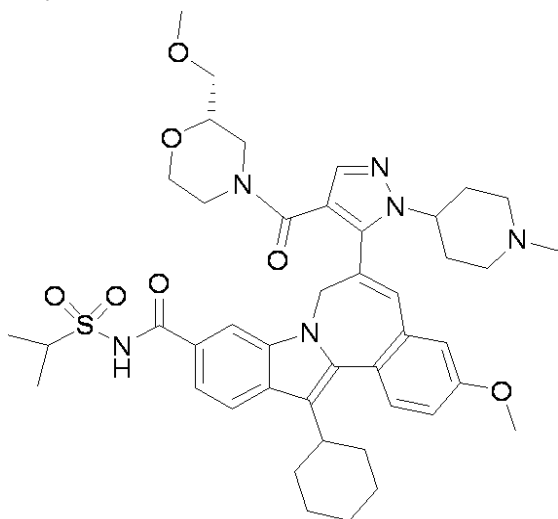
10

【0076】

7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミド, 13-シクロヘキシル-3-メトキシ-6-[4-[(2S)-2-(メトキシメチル)-4-モルホリニル]カルボニル]-1-(1-メチル-4-ピペリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N-[(1-メチルエチル)スルホニル]-

【化34】

20



30

1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 5-[13-シクロヘキシル-3-メトキシ-10-[[[(1-メチルエチル)スルホニル]アミノ]カルボニル]-7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-6-イル]-1-(1-メチル-4-ピペリジニル)-HCl塩(71.9mg、0.098mmol)をDMF(1.0ml)に溶解し、HATU(82mg、0.215mmol)を反応液に加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で2時間撹拌した。DMAP(46.6mg、0.381mmol)を反応液に加え、続いてアミン試薬である(S)-2-(メトキシメチル)モルホリン塩酸塩(35.4mg、0.211mmol)を加えた。反応液を再び窒素雰囲気下でキャップし、室温で終夜撹拌した(16時間)。

40

【0077】

SCL-10A コントローラ、SIL-10A オートサンプラーおよびFRC-10A フラクションコレクターとインターフェイスで接続したDISCOVERY VP（登録商標）ソフトウェアを用いた島津 高圧液体クロマトグラフィシステムで、生成物を精製した。反応混合物をアセトニトリルで2mlに希釈し、Waters XTERRA（登録商標）Prep MS C18 OBD、5μm、30mm×100mmカラムを用いて精製し、220nmの検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis検出器を用いてモニターした。溶離条件には、流速40mL/分、80% 溶媒A/20% 溶媒B～0%

50

溶媒 A / 100% 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 20 分と実行時間 20 分を用い、% A = 10 mM 酢酸アンモニウムを含有する 95 : 5 水 / アセトニトリル溶媒系、% B = 10 mM 酢酸アンモニウムを含有する 5 : 95 水 / アセトニトリル溶媒系を用いた。生成物は保持時間 9.3 および 9.6 分、で回転異性体様の分裂を示した。生成物画分を合わせて、ロータリーエバポレーターを用いて揮発物を減圧留去した。生成物を約 1 時間減圧乾燥し、次いでジクロロメタン ( ~ 4 mL ) に溶解し、標準ジェットシリンジを用いた ACRODISC ( 登録商標 ) 0.45  $\mu$ M シリンジフィルターを通して濾過し、ジクロロメタンを用いてそれをあらかじめすすいだ。TFA ( 30  $\mu$ L、0.389 mmol ) を溶液に加え、ロータリーエバポレーターを用いて揮発物を減圧留去した。生成物を室温で減圧乾燥して、非晶質橙色固形物として、40.9 mg ( 45.2% ) を得た。

10

【0078】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.00 - 1.30 (m, 2.7 H) 1.30 - 1.61 (m, 8.9 H) 1.79 (d, J=9.16 Hz, 2.3 H) 1.88 - 2.16 (m, 5.8 H) 2.24 - 2.65 (m, 3.9 H) 2.66 - 2.99 (m, 6.3 H) 2.98 - 3.53 (m, 9.3 H) 3.61 (s, 3.0 H) 3.90 - 3.95 (m, 3.0 H) 3.96 - 4.14 (m, 2.1 H) 4.59 (d, J=18.62 Hz, 2.0 H) 4.68 - 5.09 (m, 6.1 H) 6.75 - 6.85 (m, 1.1 H) 6.87 - 6.99 (m, 1.2 H) 7.12 (t, J=7.02 Hz, 1.1 H) 7.46 - 7.77 (m, 3.9 H) 7.82 - 8.01 (m, 1.3 H) 10.24 (s, 0.8 H) 11.30 (s, 1.1 H).

【0079】

LC-MS 保持時間 1.60 分; 811m/z ( $\text{MH}^+$ ).

220 nm の検出器の波長で SPD-10AV UV-Vis 検出器を用いて、PHENOMENEX ( 登録商標 ) Luna 10  $\mu$ C18 3.0  $\times$  50 mm カラムを備えた島津 LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、LC データを記録した。溶離条件には、流速 5 mL / 分、100% 溶媒 A / 0% 溶媒 B ~ 0% 溶媒 A / 100% 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 3 分、保持時間 1 分、および分析時間 4 分を用い、ここで、溶媒 A は 5% アセトニトリル / 95%  $\text{H}_2\text{O}$  / 10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒 B は 5%  $\text{H}_2\text{O}$  / 95% アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおける LC についての MICROMASS ( 登録商標 ) プラットフォームを用いて、MS データを測定した。

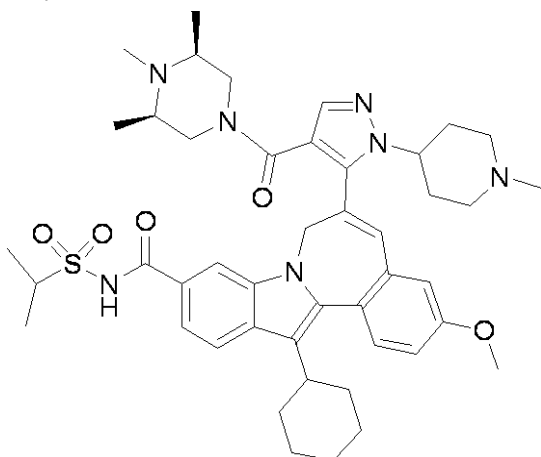
20

【0080】

7H-インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミド, 13-シクロヘキシル-3-メトキシ-N-[(1-メチルエチル)スルホニル]-6-[1-(1-メチル-4-ピペリジニル)-4-[[ (3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチル-1-ピペラジニル]カルボニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-

30

【化35】



40

1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 5-[13-シクロヘキシル-3-メトキシ-10-[[[ (1-メチルエチル)スルホニル]アミノ]カルボニル]-7H-インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン-6-イル]-1-(1-メチル-4-ピペリジニル)- $^+$ HCl 塩 ( 71.7 mg、0.097 mmol ) を DMF ( 1.0 mL ) に溶解し

50

、HATU (82 mg、0.215 mmol) を反応液に加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で2時間撹拌した。DMAP (64.3 mg、0.526 mmol) を反応液に加え、続いてアミン試薬である(2R, 6S) - 1, 2, 6 - トリメチルピペラジン二塩酸塩 (42 mg、0.209 mmol) を加えた。透明な橙色反応溶液を窒素雰囲気下でキャップし、反応液を室温で終夜撹拌した (16時間)。

#### 【0081】

SCL-10A コントローラ、SIL-10A オートサンプラーおよびFRC-10A フラクションコレクターとインターフェイスで接続したDISCOVERY VP (登録商標) ソフトウェアを用いた島津 高圧液体クロマトグラフィシステムで、生成物を精製した。反応混合物をアセトニトリルで2mlに希釈し、Waters XTERRA (登録商標) Prep MS C18 OBD、5 μM、30 mm × 100 mm カラムを用いて精製し、220 nm の検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis 検出器を用いてモニターした。溶離条件には、流速40 mL / 分、80% 溶媒A / 20% 溶媒B ~ 0% 溶媒A / 100% 溶媒B のグラジエント、グラジエント時間20分と実行時間20分を用い、% A = 10 mM 酢酸アンモニウムを含有する95 : 5 水 / アセトニトリル溶媒系、% B = 10 mM 酢酸アンモニウムを含有する5 : 95 水 / アセトニトリル溶媒系を用いた。生成物は、保持時間9.0分で非対称ピークを示した。生成物画分を合わせて、ロータリーエバポレーターを用いて揮発物を減圧留去した。生成物を~1時間減圧乾燥し、次いでジクロロメタン (~3 ml) に溶解し、標準ジェットシリンジを用いたACRODISC (登録商標) 0.45 μM シリンジフィルターを通して濾過し、ジクロロメタンを用いてそれを35 ml フラスコ中にあらかじめすすいだ。TFA (60 μL、0.779 mmol) を溶液に加え、ロータリーエバポレーターを用いて揮発物を減圧留去した。標題の化合物を室温で減圧乾燥して、非晶質黄橙色固形物 (41.4 mg、41%) を得た。

#### 【0082】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 0.79 - 1.19 (m, 1 H) 1.24 (s, 1 H) 1.28 - 1.73 (m, 11 H) 1.81 (s, 2 H) 1.90 - 2.18 (m, 5 H) 2.20 - 2.71 (m, 5 H) 2.78 - 2.99 (m, 3 H) 2.98 - 3.79 (m, 7 H) 3.87 - 3.97 (m, 3 H) 4.00 (s, 1 H) 4.54 - 4.73 (m, 2 H) 4.92 (s, 4 H) 5.10 (d, J=15.26 Hz, 1 H) 6.74 - 6.89 (m, 1 H) 6.94 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 6.98 - 7.17 (m, 2 H) 7.39 - 7.63 (m, 2 H) 7.69 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 7.82 - 8.14 (m, 2 H) 11.12 (s, 1 H) 11.45 (s, 1 H).

#### 【0083】

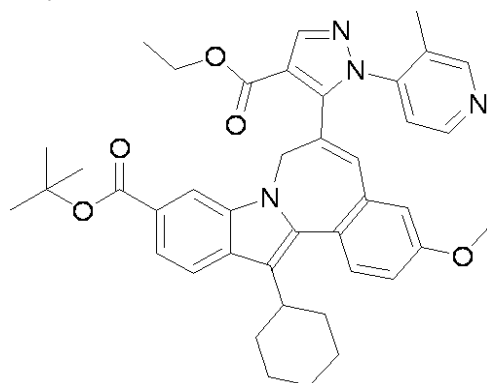
LC-MS 保持時間 1.74 分; 808m/z (MH<sup>+</sup>).

220 nm の検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis 検出器を用いて、PHENOMENEX (登録商標) Luna 10 μ C18 3.0 × 50 mm カラムを備えた島津 LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、LCデータを記録した。溶離条件には、流速5 mL / 分、100% 溶媒A / 0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A / 100% 溶媒B のグラジエント、グラジエント時間3分、保持時間1分、および分析時間4分を用い、ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H<sub>2</sub>O / 95% アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおけるLCについてのMICROMASS (登録商標) プラットフォームを用いて、MSデータを測定した。

#### 【0084】

7H - インドロ [2, 1 - a] [2] ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸, 13 - シクロヘキシル - 6 - [4 - (エトキシカルボニル) - 1 - (3 - メチル - 4 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - 3 - メトキシ -, 1, 1 - ジメチルエチルエステル

## 【化 3 6】



10

13 - シクロヘキシル - 6 - ( ( 2 E , Z ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) - 2 - ( エトキシカルボニル ) - 2 - プロペノイル ) - 3 - メトキシ - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸 tert - ブチル ( 98.5 mg、0.161 mmol ) を、エタノール ( 504  $\mu$  L ) およびジオキサン ( 126  $\mu$  L ) に懸濁した。トリエチルアミン ( 68.2  $\mu$  L、0.489 mmol ) を反応液に加え、続いて 4 - ヒドラジニル - 3 - メチルピリジン塩酸塩、0.4 H<sub>2</sub>O ( 27.6 mg、0.165 mmol ) を加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、マイクロ波中 40 分間 140  $^{\circ}$ C に加熱した。反応液を酢酸エチルで希釈し、塩酸水 ( 1.0 N ) で洗浄した。酢酸エチルを用いて水相を 1 回逆抽出した。有機相を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で連続して

20

## 【 0 0 8 5 】

ジクロロメタンを用いて生成物をバイアルに移し、窒素スリーブを用いて溶媒を除去した。生成物を室温で減圧乾燥して、橙色非晶質膜 ( 0.114 g ) を得た。

## 【 0 0 8 6 】

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, クロロホルム - D ) ppm 1.18 ( d, J=11.29 Hz, 1 H ) 1.25 ( t, J=7.17 Hz, 2 H ) 1.39 ( t, J=7.02 Hz, 5 H ) 1.45 - 1.58 ( m, 3 H ) 1.60 ( s, 9 H ) 1.62 - 1.66 ( m, 1 H ) 1.69 - 1.86 ( m, 3 H ) 1.86 - 2.02 ( m, 3 H ) 2.02 - 2.08 ( m, 5 H ) 2.09 ( s, 1 H ) 2.68 - 2.77 ( m, 1 H ) 3.83 ( s, 3 H ) 4.37 ( q, J=7.02 Hz, 2 H ) 4.67 ( d, J=14.95 Hz, 1 H ) 5.17 ( d, J=14.65 Hz, 1 H ) 5.67 ( d, J=4.58 Hz, 1 H ) 6.29 ( s, 1 H ) 6.73 ( d, J=2.44 Hz, 1 H ) 6.98 ( dd, J=8.55, 2.75 Hz, 1 H ) 7.41 ( d, J=8.85 Hz, 1 H ) 7.54 ( d, J=5.19 Hz, 1 H ) 7.71 ( dd, J=8.39, 1.37 Hz, 1 H ) 7.89 ( d, J=8.55 Hz, 1 H ) 7.95 ( s, 1 H ) 8.16 ( s, 1 H ) 8.30 ( s, 1 H ) .

30

## 【 0 0 8 7 】

LC-MS 保持時間 2.75 分; 673m/z ( MH<sup>+</sup> ) .

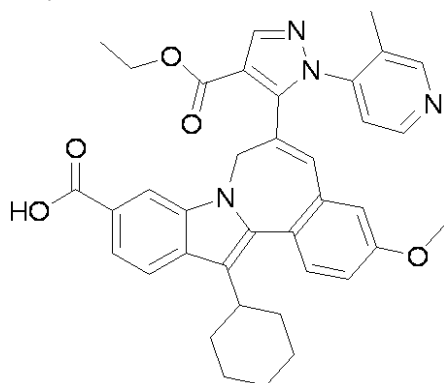
220 nm の検出器の波長で SPD - 10 A V UV - V i s 検出器を用いて、P H E N O M E N E X ( 登録商標 ) L u n a 10 u C 18 3.0 x 50 mm カラムを備えた島津 LC - 10 A S 液体クロマトグラフにおいて、LC データを記録した。溶離条件には、流速 5 mL / 分、100 % 溶媒 A / 0 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 100 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 3 分、保持時間 1 分、および分析時間 4 分を用い、ここで

40

## 【 0 0 8 8 】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸 , 13 - シクロヘキシル - 6 - [ 4 - ( エトキシカルボニル ) - 1 - ( 3 - メチル - 4 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 3 - メトキシ -

## 【化 3 7】



10

7H - インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸, 13 - シクロヘキシル - 6 - [4 - (エトキシカルボニル) - 1 - (3 - メチル - 4 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - 3 - メトキシ -, 1, 1 - ジメチルエチルエステル (1.233 g, 1.833 mmol) を、1, 2 - ジクロロエタン (10 ml) に溶解し、次いでトリフルオロ酢酸 (10.00 ml) を加えた。反応液を不活性窒素雰囲気下に置き、室温で2時間撹拌した。ロータリーエバポレーターを用いて揮発物を反応液から減圧留去した。生成物を酢酸エチル (約125 ml) に溶解し、塩酸水 (1.0 N、75 ml) で2回洗浄した。水層を合わせて、酢酸エチルで逆抽出した。有機抽出物を合わせて、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧留去して、非晶質橙色固形物を得た。微量の水の除去を促進するため、生成物をジクロロメタンに溶解し、ベンゼンを溶液に加えた。ロータリーエバポレーターを用いて揮発物を減圧留去した。生成物をジクロロメタンに再溶解し、溶媒を減圧留去して、非晶質橙色泡 (1.28 g) を得た。

20

## 【0089】

分析グレードサンプルを逆相HPLCで精製し：SCL - 10A コントローラ、SIL - 10A オートサンプラーおよびFRC - 10A フラクションコレクターとインターフェイスで接続したDISCOVERY VP (登録商標) ソフトウェアを用いた島津 高圧液体クロマトグラフィシステムで、サンプルを精製した。サンプル (40 mg) をアセトニトリル / DMF (1 : 1) (2 ml) に溶解し、Waters Sunfire Prep C18 OBD、5 μm 19 mm × 100 mm カラムを用いて精製し、220 nm の検出器の波長でSPD - 10AV UV - Vis 検出器を用いてモニターした。溶離条件には、流速25 mL / 分、80 % 溶媒A / 20 % 溶媒B ~ 0 % 溶媒A / 100 % 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間20分と実行時間25分を用い、% A = 10 % アセトニトリル、90 % 水、0.1 % TFA 溶媒系、% B = 90 % アセトニトリル、10 % 水、0.1 % TFA 溶媒系を用いた。

30

## 【0090】

生成物の保持時間は11.5分である。ロータリーエバポレーターを用いて揮発物を生成物から減圧留去し、次いでジクロロメタンでバイアルに移した。窒素スリーブを用いてジクロロメタンを除去した。黄色非晶質固形物を室温で終夜減圧乾燥して、標題の化合物 (24.7 mg) を得た。

40

## 【0091】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.10 - 1.23 (m, 1 H) 1.34 - 1.48 (m, 6 H) 1.77 (d,  $J=6.71$  Hz, 1 H) 1.82 (d,  $J=13.12$  Hz, 1 H) 1.88 - 2.01 (m, 2 H) 2.01 - 2.15 (m, 2 H) 2.36 (s, 3 H) 2.71 - 2.80 (m, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 4.41 (q,  $J=7.12$  Hz, 2 H) 4.72 (d,  $J=15.56$  Hz, 1 H) 5.05 (d,  $J=15.26$  Hz, 1 H) 6.14 (d,  $J=5.80$  Hz, 1 H) 6.55 (s, 1 H) 6.84 (d,  $J=2.44$  Hz, 1 H) 7.05 (dd,  $J=8.55, 2.75$  Hz, 1 H) 7.44 (d,  $J=8.55$  Hz, 1 H) 7.54 (d,  $J=5.80$  Hz, 1 H) 7.83 (dd,  $J=8.39, 1.37$  Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.94 (d,  $J=8.54$  Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.56 (s, 1 H).

## 【0092】

50

LC-MS 保持時間 1.90 分; 615m/z (MH<sup>+</sup>).

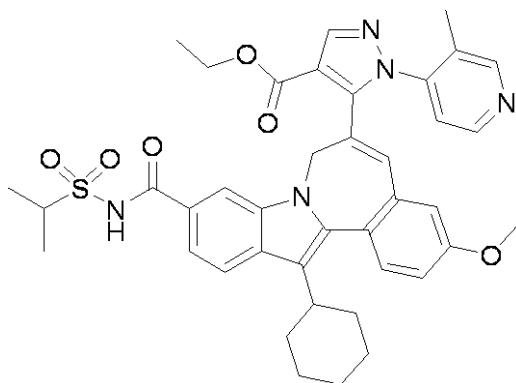
220nmの検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX(登録商標) Luna 10uC18 3.0×50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフにおいて、LCデータを記録した。溶離条件には、流速5mL/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B~0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間3分、保持時間1分、および分析時間4分を用い、ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル/95% H<sub>2</sub>O/10mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H<sub>2</sub>O/95% アセトニトリル/10mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおけるLCについてのMICROMASS(登録商標) プラットフォームを用いて、MSデータを測定した。

10

【0093】

1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 5-[13-シクロヘキシル-3-メトキシ-10-[[[(1-メチルエチル)スルホニル]アミノ]カルボニル]-7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-6-イル]-1-(3-メチル-4-ピリジニル)-, エチルエステル

【化38】



20

50mL 丸底フラスコ中、出発の酸である7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボン酸, 13-シクロヘキシル-6-[4-(エトキシカルボニル)-1-(3-メチル-4-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-3-メトキシ-<sup>\*</sup>HCl(776mg、1.188mmol)を、THF(11.9mL)に溶解した。反応液に、CDI(487mg、3.01mmol)を加え、次いで反応液を窒素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。反応液を次いで45分間加熱還流した。反応液を窒素雰囲気下で冷却し、プロパン-2-スルホンアミド(766mg、6.22mmol)を加え、続いてDBU(0.537mL、3.56mmol)を加え、反応液を再び窒素雰囲気下で17時間70℃に加熱した。反応液を冷却し、酢酸エチルで希釈し、塩酸水(1.0N)で洗浄した。静置すると、有機相から物質が沈澱している。水層を排水し、大部分の固形物を分液漏斗からデカントする。ジクロロメタンおよびTHFを加えることによって物質を十分に可溶化する試みは成功しなかった。有機層を合わせて、溶媒を減圧留去して、糊状の黄褐色固形物として、1.25gを得た。トリチュレーションによって物質を精製した。固形物の反応残渣を、メタノール(20mL)中で還流するまで加熱し、次いで脱イオン水(7mL)を加えた。物質を冷却し、1.5時間静置し、次いで濾過した。からし色の沈澱を少量の15% 水のメタノール溶液(%v/v)ですすいだ。生成物を室温で減圧乾燥して、からし色の黄色固形物(445mg)を得た。メタノールの添加によって溶解し、続いてロータリーエバポレーターを用いて減圧濃縮することによって、母液から第2クロップ(second crop)の生成物を得た。形成されたからし色の黄色沈澱を濾過し、少量の30% メタノール/70% 水(v/v)混合液ですすぎ、次いで室温で減圧乾燥して、第2クロップの生成物(238mg)を得た。

30

40

【0094】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.66 - 0.90 (m, 1 H) 0.92 - 1.18 (m, 3 H) 1.18 - 1.27 (m, 5 H) 1.27 - 1.46 (m, 10 H) 1.65 - 1.78 (m, 3 H) 1.81 - 1.91 (m, 2 H)

50

1.93 - 2.09 (m, 6 H) 2.60 - 2.70 (m, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 3.84 - 3.91 (m, 1 H) 4.10 - 4.35 (m, 2 H) 4.50 (d, J=14.65 Hz, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 5.22 (d, J=14.34 Hz, 2 H) 6.26 (s, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 7.14 (dd, J=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.55 Hz, 2 H) 7.89 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.28 (s, 2 H) 11.62 (s, 1 H).

【 0 0 9 5 】

LC-MS 保持時間 1.95 分; 720m/z (MH<sup>+</sup>).

220nmの検出器の波長でSPD-10AV UV-VIS検出器を用いて、PHENOMENEX（登録商標）Luna 10u C18 3.0×50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフにおいて、LCデータを記録した。溶離条件には、流速5mL/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B～0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間3分、保持時間1分、および分析時間4分を用い、ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル/95% H<sub>2</sub>O/10mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H<sub>2</sub>O/95% アセトニトリル/10mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおけるLCについてのMICROMASS（登録商標）プラットフォームを用いて、MSデータを測定した。

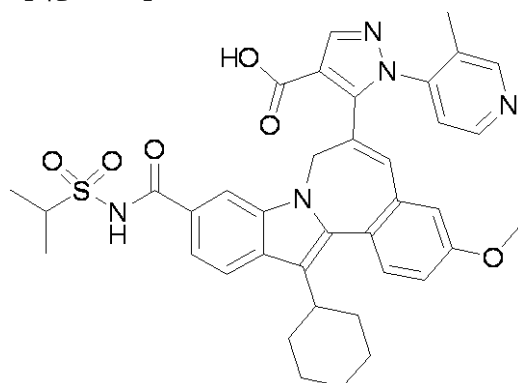
10

【 0 0 9 6 】

1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 5-[13-シクロヘキシル-3-メトキシ-10-[[[(1-メチルエチル)スルホニル]アミノ]カルボニル]-7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-6-イル]-1-(3-メチル-4-ピリジニル)-

20

【化39】



30

1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 5-[13-シクロヘキシル-3-メトキシ-10-[[[(1-メチルエチル)スルホニル]アミノ]カルボニル]-7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-6-イル]-1-(3-メチル-4-ピリジニル)-, エチルエステル<sup>+</sup>HCl (238mg, 0.314mmol)をTHF (3.3mL)に溶解し、次いでメタノール (3.3mL) および水酸化ナトリウム (3.3mL, 3.30mmol)を反応液に加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で19時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (125mL)で希釈し、塩酸水 (1.0N)で洗浄した。水層を合わせて、酢酸エチルで逆抽出した (1×)。有機層を合わせて、塩酸水 (1.0N) および食塩水で連続して洗浄した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧留去した。サンプルを室温で減圧乾燥して、非晶質橙色/琥珀色の固形物として、生成物 (232mg)を得た。

40

【 0 0 9 7 】

小さな分析グレードサンプルを逆相HPLCで精製した。SCL-10A コントローラ、SIL-10A オートサンプラーおよびFRC-10A フラクションコレクターとインターフェイスで接続したDISCOVERY VP（登録商標）ソフトウェアを用いた島津 高圧液体クロマトグラフィシステムで、生成物 (89mg)を精製した。サンプルをアセトニトリル/DMF (1:1) (2mL)に溶解し、Waters Sunfire Prep C18 OBD、5uM 19mm×100mmカラムを用いて精製し、2

50



20 nMの検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis検出器を用いてモニターした。溶離条件には、流速25 mL/分、80% 溶媒A / 20% 溶媒B ~ 0% 溶媒A / 100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間20分と実行時間20分を用い、%A = 10% アセトニトリル、90% 水、0.1% TFA溶媒系、%B = 90% アセトニトリル、10% 水、0.1% TFA溶媒系を用いた。幅広いピークとして溶離した生成物ピークを、9.97分~11.18分で集めた。熱を低く設定したSPEED VAC（登録商標）を用いて、生成物画分についての揮発物を減圧留去した。非晶質黄色固形物として、精製した標題の化合物（49.8 mg）を単離した。反応生成物の残りを、さらに精製することなくアミドカップリング反応に用いた。CDCl<sub>3</sub>（1.5 mL）に溶解し、次いでCD<sub>3</sub>OD（6滴）を加えて、十分な可溶化を達成することによって、<sup>1</sup>H NMRサンプルを製造した。

10

## 【0098】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-D/CD<sub>3</sub>OD) ppm 1.06 - 1.20 (m, 1 H) 1.27 - 1.36 (m, 2 H) 1.36 - 1.44 (m, 7 H) 1.65 - 1.77 (m, 2 H) 1.81 - 1.94 (m, 2 H) 1.95 - 2.07 (m, 5 H) 2.60 - 2.73 (m, 1 H) 3.31 - 3.48 (m, 9 H) 3.78 (s, 3 H) 3.92 - 4.01 (m, 1 H) 4.60 (d, J=14.95 Hz, 1 H) 5.12 (d, J=14.65 Hz, 1 H) 5.74 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 6.32 (s, 1 H) 6.71 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 6.94 (dd, J=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 7.54 (dd, J=8.55, 1.22 Hz, 1 H) 7.83 - 7.89 (m, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H).

20

## 【0099】

LC-MS 保持時間 1.23 分; 692m/z (MH<sup>+</sup>).

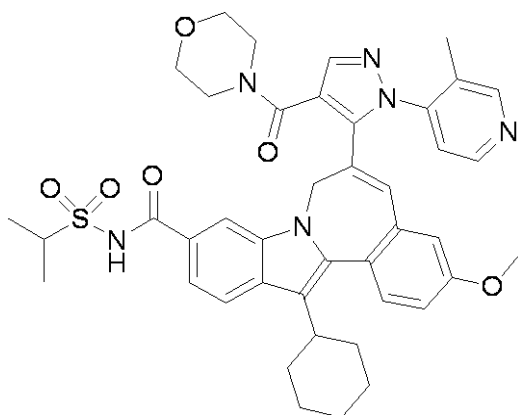
220 nMの検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX（登録商標）Luna 10u C18 3.0 x 50 mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフにおいて、LCデータを記録した。溶離条件には、流速5 mL/分、100% 溶媒A / 0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A / 100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間3分、保持時間1分、および分析時間4分を用い、ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H<sub>2</sub>O / 95% アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおけるLCについてのMICROMASS（登録商標）プラットフォームを用いて、MSデータを測定した。

30

## 【0100】

7H-インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミド, 13-シクロヘキシル-3-メトキシ-N-[(1-メチルエチル)スルホニル]-6-[1-(3-メチル-4-ピリジニル)-4-(4-モルホリニルカルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-

## 【化40】



40

1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 5-[13-シクロヘキシル-3-メトキシ-10-[[[(1-メチルエチル)スルホニル]アミノ]カルボニル]-7H-インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン-6-イル]-1-(3-メチル-4-ピリジニル

50

)-HCl (69.1 mg、0.095 mmol)をDMF (946  $\mu$ L)に溶解し、HATU (81 mg、0.213 mmol)を反応液に加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で1時間攪拌した。DMAP (48.5 mg、0.397 mmol)を反応液に加え、続いてアミン試薬であるモルホリン (25.0  $\mu$ L、0.287 mmol)を加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で36時間攪拌した。SCL-10Aコントローラ、SIL-10AオートサンプラーおよびFRC-10Aフラクションコレクターとインターフェイスで接続したDISCOVERY VP (登録商標)ソフトウェアを用いた島津 高圧液体クロマトグラフィシステムで、生成物を精製した。アセトニトリルを用いて反応液を2 mlに希釈し、Waters Sunfire Prep C18 OBD、5  $\mu$ M 19 mm  $\times$  100 mmカラムを用いて精製し、220 nMの検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis検出器を用いてモニターした。溶離条件には、流速25 mL/分、80% 溶媒A / 20% 溶媒B ~ 0% 溶媒A / 100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間20分と実行時間20分を用い、%A = 10% アセトニトリル、90% 水、0.1% TFA溶媒系、%B = 90% アセトニトリル、10% 水、0.1% TFA溶媒系を用いた。保持時間は10.2分である。熱を低く設定したSPEED VAC (登録商標)を用いて、生成物画分についての揮発物を減圧留去した。非晶質黄色固形物のトリフルオロ酢酸塩として、標題の化合物 (48.9 mg)を単離した。

10

## 【0101】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.15 - 1.29 (m, 1 H) 1.33 - 1.45 (m, 2 H) 1.50 (d, J=6.71 Hz, 3 H) 1.54 (d, J=6.71 Hz, 3 H) 1.72 - 1.87 (m, 2 H) 1.88 - 2.11 (m, 4 H) 2.77 - 2.87 (m, 1 H) 3.33 (s, 6 H) 3.53 (s, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 3.99 - 4.07 (m, 1 H) 4.49 (d, J=15.26 Hz, 1 H) 4.80 (d, J=14.95 Hz, 1 H) 6.25 (s, 2 H, TFA/H<sub>2</sub>O) 6.71 (s, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 6.97 (d, J=4.88 Hz, 1 H) 7.07 (dd, J=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.40 - 7.51 (m, 3 H) 7.84 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.87 - 7.95 (m, 2 H) 8.55 (s, 1 H) 9.86 (s, 1 H).

20

## 【0102】

LC-MS 保持時間 1.19 分;761 m/z ( $\text{MH}^+$ ).

220 nMの検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX (登録商標) Luna 10  $\mu$ C18 3.0  $\times$  50 mmカラムを備えた島津 LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、LCデータを記録した。溶離条件には、流速5 mL/分、100% 溶媒A / 0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A / 100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間3分、保持時間1分、および分析時間4分を用い、ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H<sub>2</sub>O / 95% アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおけるLCについてのMICROMASS (登録商標) プラットフォームを用いて、MSデータを測定した。

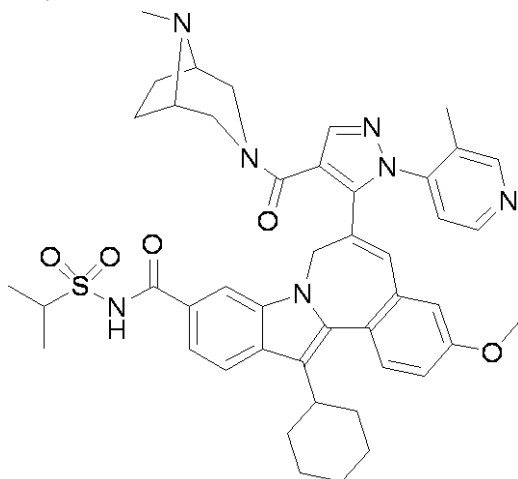
30

## 【0103】

7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミド, 13-シクロヘキシル-3-メトキシ-6-[4-[(8-メチル-3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)カルボニル]-1-(3-メチル-4-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N-[(1-メチルエチル)スルホニル]-

40

## 【化 4 1】



10

20

30

40

50

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 5 - [ 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - 1 - ( 3 - メチル - 4 - ピリジニル ) - \* HCl ( 71.0 mg、0.097 mmol ) を DMF ( 972  $\mu$  L ) に溶解し、HATU ( 81.5 mg、0.214 mmol ) を反応液に加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で1時間撹拌した。DMAP ( 62.0 mg、0.507 mmol ) を反応液に加え、続いてアミン試薬である 8 - メチル - 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3.2.1 ] オクタン二塩酸塩 ( 40.1 mg、0.201 mmol ) を加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で36時間撹拌した。SCL - 10A コントローラ、SIL - 10A オートサンプラーおよび FRC - 10A フラクションコレクターとインターフェイスで接続した DISCOVERY VP ( 登録商標 ) ソフトウェアを用いた島津 高圧液体クロマトグラフィシステムで、生成物を精製した。アセトニトリルを用いて反応液を 2 ml に希釈し、Waters Sunfire Prep C18 OBD、5  $\mu$  M 19 mm  $\times$  100 mm カラムを用いて精製し、220 nm の検出器の波長で SPD - 10A V UV - Vis 検出器を用いてモニターした。溶離条件には、流速 25 mL / 分、80 % 溶媒 A / 20 % 溶媒 B  $\sim$  0 % 溶媒 A / 100 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 20 分と実行時間 20 分を用い、% A = 10 % アセトニトリル、90 % 水、0.1 % TFA 溶媒系、% B = 90 % アセトニトリル、10 % 水、0.1 % TFA 溶媒系を用いた。生成物のピークは、分裂および広がりをもつ回転異性体のように見え、保持時間は 6.18  $\sim$  7.33 分である。熱を低く設定した SPEED VAC ( 登録商標 ) を用いて、生成物画分についての揮発物を減圧留去した。非晶質黄色固形物のトリフルオロ酢酸塩として、標題の化合物 ( 61.9 mg ) を単離した。

## 【 0 1 0 4 】

$^1\text{H}$  NMR ( 500 MHz, クロロホルム-D ) ppm 1.07 - 1.28 ( m, 2 H ) 1.37 ( s, 3 H ) 1.44 - 1.64 ( m, 6 H ) 1.79 ( d,  $J=17.40$  Hz, 3 H ) 1.85 - 2.23 ( m, 6 H ) 2.47 ( s, 3 H ) 2.66 - 3.16 ( m, 4 H ) 3.49 ( s, 3 H ) 3.85 ( s, 3 H ) 3.94 ( s, 1 H ) 4.39 ( s, 2 H ) 4.91 ( s, 2 H ) 6.86 ( s, 2 H ) 6.94 - 7.19 ( m, 2 H ) 7.29 - 7.49 ( m, 2 H ) 7.64 - 8.13 ( m, 3 H ) 8.29 ( s, 1 H ) .

## 【 0 1 0 5 】

LC-MS 保持時間 1.26 分 ; 800 m/z (  $\text{MH}^+$  ) .

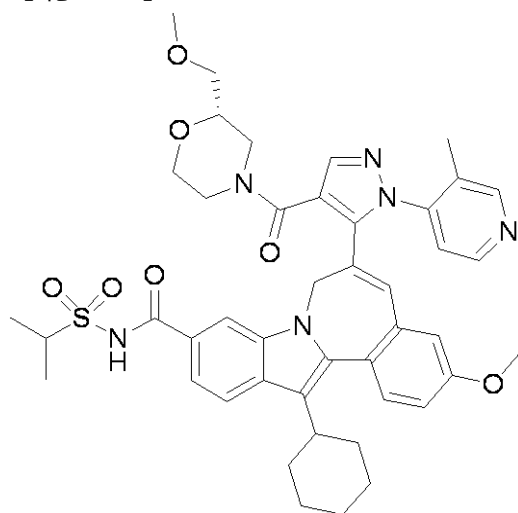
220 nm の検出器の波長で SPD - 10A V UV - Vis 検出器を用いて、PHENOMENEX ( 登録商標 ) Luna 10  $\mu$  C18 3.0  $\times$  50 mm カラムを備えた島津 LC - 10AS 液体クロマトグラフにおいて、LC データを記録した。溶離条件には、流速 5 mL / 分、100 % 溶媒 A / 0 % 溶媒 B  $\sim$  0 % 溶媒 A / 100 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 3 分、保持時間 1 分、および分析時間 4 分を用い、ここで、溶媒 A は 5 % アセトニトリル / 95 %  $\text{H}_2\text{O}$  / 10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶

媒 B は 5 % H<sub>2</sub>O / 95 % アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおける LC についての MICRO MASS (登録商標) プラットフォームを用いて、MS データを測定した。

【0106】

7H - インドロ [2, 1-a] [2] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド, 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 6 - [4 - [ (2S) - 2 - (メトキシメチル) - 4 - モルホリル ] カルボニル] - 1 - (3 - メチル - 4 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - N - [ (1 - メチルエチル) スルホニル] -

【化42】



10

20

1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸, 5 - [13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [ [ (1 - メチルエチル) スルホニル ] アミノ ] カルボニル] - 7H - インドロ [2, 1-a] [2] ベンゾアゼピン - 6 - イル] - 1 - (3 - メチル - 4 - ピリジニル) - <sup>\*</sup>HCl (65.0 mg, 0.089 mmol) を DMF (890 μL) に溶解し、HATU (77 mg, 0.203 mmol) を反応液に加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で2時間撹拌した。DMAP (49.4 mg, 0.404 mmol) を反応液に加え、続いてアミン試薬である (S) - 2 - (メトキシメチル) モルホリン塩酸塩 (34.7 mg, 0.207 mmol) を加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で週末にかけて撹拌した (65時間)。SCL - 10A コントローラ、SIL - 10A オートサンプラーおよび FRC - 10A フラクションコレクターとインターフェイスで接続した DISCOVERY VP (登録商標) ソフトウェアを用いた島津 高圧液体クロマトグラフィシステムで、生成物を精製した。アセトニトリルを用いて反応液を 2 mL に希釈し、Waters Sunfire Prep C18 OBD、5 μM 19 mm × 100 mm カラムを用いて精製し、220 nM の検出器の波長で SPD - 10A V UV - Vis 検出器を用いてモニターした。溶離条件には、流速 25 mL / 分、80 % 溶媒 A / 20 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 100 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 20 分と実行時間 20 分を用い、% A = 10 % アセトニトリル、90 % 水、0.1 % TFA 溶媒系、% B = 90 % アセトニトリル、10 % 水、0.1 % TFA 溶媒系を用いた。生成物の保持時間は 10.4 分であった。熱を低く設定した SPEED VAC (登録商標) を用いて、生成物画分についての揮発物を減圧留去した。非晶質黄色固形物のトリフルオロ酢酸塩として、標題の化合物 (56.2 mg) を単離した。

30

40

50

【0107】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.10 - 1.29 (m, 1 H) 1.32 - 1.44 (m, 2 H) 1.52 (dd, J=21.82, 6.87 Hz, 6 H) 1.73 - 1.87 (m, 2 H) 1.88 - 2.12 (m, 4 H) 2.32 - 2.45 (m, 3 H) 2.82 (t, J=11.75 Hz, 2 H) 3.12 - 3.42 (m, 5 H) 3.50 (s, 1 H) 3.68 (s, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 3.99 - 4.12 (m, 1 H) 4.48 (d, J=14.95 Hz, 1 H) 4.72 - 4.92 (m, 1 H) 5.66 (d, J=1.53 Hz, 2 H) 6.41 - 6.89 (m, 2 H) 6.96 (s, 1 H) 7.05

(dd,  $J=8.70$ ,  $2.59$  Hz,  $1$  H)  $7.45$  (d,  $J=8.55$  Hz,  $2$  H)  $7.53$  (s,  $1$  H)  $7.80 - 7.92$  (m,  $2$  H)  $8.56$  (s,  $1$  H)  $9.90$  (s,  $1$  H).

【0108】

LC-MS 保持時間  $1.61$ 分;  $805m/z$  ( $MH^+$ ).

$220nm$ の検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX (登録商標) Luna 10u C18  $3.0 \times 50mm$ カラムを備えた島津 LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、LCデータを記録した。溶離条件には、流速  $5mL/分$ 、 $100\%$  溶媒A /  $0\%$  溶媒B  $\sim 0\%$  溶媒A /  $100\%$  溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間  $3$ 分、保持時間  $1$ 分、および分析時間  $4$ 分を用い、ここで、溶媒Aは  $5\%$  アセトニトリル /  $95\%$   $H_2O$  /  $10mM$  酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは  $5\%$   $H_2O$  /  $95\%$  アセトニトリル /  $10mM$  酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおけるLCについてのMICROMASS (登録商標) プラットフォームを用いて、MSデータを測定した。

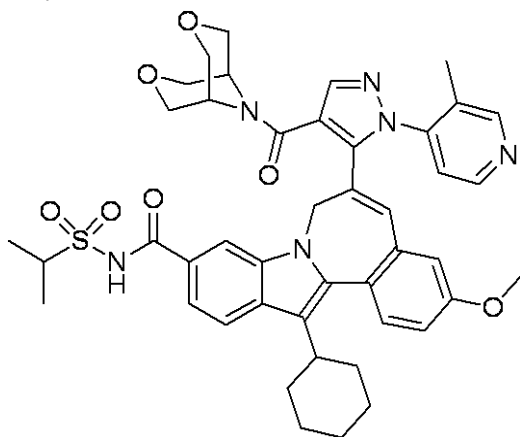
10

【0109】

7H-インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミド, 13-シクロヘキシル-6-[4-(3, 7-ジオキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-9-イルカルボニル)-1-(3-メチル-4-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-3-メトキシ-N-[(1-メチルエチル)スルホニル]-

【化43】

20



30

1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 5-[13-シクロヘキシル-3-メトキシ-10-[[[(1-メチルエチル)スルホニル]アミノ]カルボニル]-7H-インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン-6-イル]-1-(3-メチル-4-ピリジニル)-HCl ( $66.9mg$ ,  $0.092mmol$ )をDMF ( $916\mu L$ )に溶解し、HATU ( $103mg$ ,  $0.271mmol$ )を反応液に加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で2時間撹拌した。DMAP ( $46.1mg$ ,  $0.377mmol$ )を反応液に加え、続いてアミン試薬である3, 7-ジオキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン塩酸塩 ( $38.0mg$ ,  $0.229mmol$ )を加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で週末にかけて撹拌した ( $65$ 時間)。反応液は不均一に見え、反応のLCMSアッセイによって不十分な反応が示された。HATU ( $70mg$ ,  $0.184mmol$ )を加え、反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で24時間撹拌した。LCMSを用いて反応を再びアッセイし、酸出発物質のヒドロキシアザベンゾトリアゾール付加物が観察された。DMF ( $100\mu L$ )を反応液に加え、続いて3, 7-ジオキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン塩酸塩 ( $16.4mg$ ,  $0.099mmol$ )を加え、次いでDMAP ( $14.6mg$ ,  $0.120mmol$ )を加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で42時間撹拌した。SCL-10A コントローラ、SIL-10A オートサンプラーおよびFRC-10A フラクションコレクターとインターフェイスで接続したDISCOVERY VP (登録商標) ソフトウェアを用いた島津 高圧液体クロマトグラフィシステムで、生成物を精製した。アセトニトリルを用いて反応液を  $4mL$  に希釈

40

50

し、数滴の水を加えて、混合液を十分に可溶化した。反応溶液を0.45 μM シリンジフィルターを通して濾過し、濾液の溶液をWaters Sunfire Prep C18 OBD、5 μM 19 mm × 100 mmカラムを用いて精製し、220 nmの検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis検出器を用いてモニターした。溶離条件には、流速25 mL/分、80% 溶媒A / 20% 溶媒B ~ 0% 溶媒A / 100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間20分と実行時間20分を用い、%A = 10% アセトニトリル、90% 水、0.1% TFA溶媒系、%B = 90% アセトニトリル、10% 水、0.1% TFA溶媒系を用いた。熱を中位に設定したSPEED VAC（登録商標）を用いて、生成物画分からの溶媒揮発物を減圧留去した。非晶質黄色固形物のトリフルオロ酢酸塩として、標題の化合物（51.6 mg）を単離した。

10

## 【0110】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.13 - 1.30 (m, 1 H) 1.32 - 1.45 (m, 2 H) 1.51 (dd, J=20.91, 6.87 Hz, 6 H) 1.73 - 1.86 (m, 2 H) 1.89 - 2.09 (m, 4 H) 2.44 (s, 3 H) 2.77 - 2.86 (m, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 3.91 - 4.11 (m, 5 H) 4.34 (s, 1 H) 4.51 (d, J=14.95 Hz, 1 H) 4.81 (d, J=14.95 Hz, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 6.86 - 6.99 (m, 2 H) 7.08 (dd, J=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.39 - 7.49 (m, 3 H) 7.78 (s, 1 H) 7.83 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 9.80 (s, 1 H).

## 【0111】

LC-MS 保持時間 1.55 分; 803 m/z (MH<sup>+</sup>).

220 nmの検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX（登録商標）Luna 10 μ C18 3.0 × 50 mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフにおいて、LCデータを記録した。溶離条件には、流速5 mL/分、100% 溶媒A / 0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A / 100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間3分、保持時間1分、および分析時間4分を用い、ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H<sub>2</sub>O / 95% アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおけるLCについてのMICROMASS（登録商標）プラットフォームを用いて、MSデータを測定した。

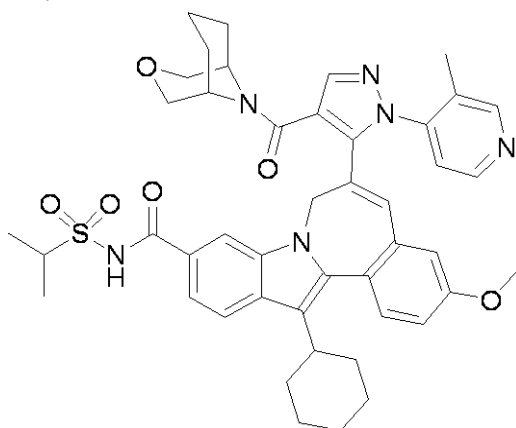
20

## 【0112】

13 - シクロヘキシル - N - (イソプロピルスルホニル) - 3 - メトキシ - 6 - (1 - (3 - メチル - 4 - ピリジニル) - 4 - (3 - オキサ - 9 - アザビシクロ[3.3.1]ノン - 9 - イルカルボニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 H - インドロ[2, 1-a]

30

## 【化44】



40

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸, 5 - [13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [[[(1 - メチルエチル)スルホニル]アミノ]カルボニル] - 7 H - インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン - 6 - イル] - 1 - (3 - メチル - 4 - ピリジニル) - \*HCl (65.6 mg, 0.090 mmol) を DMF (898 μL) に溶解し、HATU (76.4 mg, 0.201 mmol) を反応液に加えた。反応液を窒素雰囲気下で

50

キャップし、室温で2時間撹拌した。DMA P ( 5 1 . 5 m g 、 0 . 4 2 2 m m o l ) を反応液に加え、続いてアミン試薬である3 - オキサ - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン塩酸塩 ( 3 2 . 8 m g 、 0 . 2 0 0 m m o l ) を加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で週末にかけて撹拌した ( 6 5 時間 ) 。 S C L - 1 0 A コントローラ、S I L - 1 0 A オートサンプラーおよびF R C - 1 0 A フラクションコレクターとインターフェイスで接続したD I S C O V E R Y V P ( 登録商標 ) ソフトウェアを用いた島津 高圧液体クロマトグラフィシステムで、生成物を精製した。アセトニトリルを用いて反応液を2 m l に希釈し、W a t e r s S u n f i r e P r e p C 1 8 O B D 、 5 μ M 1 9 m m × 1 0 0 m m カラムを用いて精製し、2 2 0 n M の検出器の波長でS P D - 1 0 A V U V - V i s 検出器を用いてモニターした。溶離条件には、流速2 5 m L / 分、8 0 % 溶媒 A / 2 0 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 1 0 0 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間2 0 分と実行時間2 0 分を用い、% A = 1 0 % アセトニトリル、9 0 % 水、0 . 1 % T F A 溶媒系、% B = 9 0 % アセトニトリル、1 0 % 水、0 . 1 % T F A 溶媒系を用いた。生成物の保持時間は約1 2 . 0 分であった。熱を低く設定したS P E E D V A C ( 登録商標 ) を用いて、生成物画分からの揮発物を減圧留去した。非晶質黄色固形物のトリフルオロ酢酸塩として、標題の化合物 ( 5 8 . 2 m g ) を単離した。<sup>1</sup>H N M R スペクトルは、ピークの広がりおよびピークの分裂によって、制限された回転の特徴を示す。

10

## 【 0 1 1 3 】

<sup>1</sup>H N M R ( 500 M H z , クロロホルム-D ) ppm 1.12 - 1.30 ( m , 1 H ) 1.29 - 1.67 ( m , 11 H ) 1.79 ( s , 4 H ) 1.86 - 2.13 ( m , 5 H ) 2.41 ( d , J=16.48 H z , 4 H ) 2.77 - 2.89 ( m , 1 H ) 3.31 - 3.81 ( m , 4 H ) 3.86 ( d , J=12.82 H z , 3 H ) 3.92 ( d , J=11.90 H z , 0.6 H ) 4.01 - 4.09 ( m , 1 H ) 4.37 - 4.56 ( m , 1 H ) 4.87 ( d d , J=32.96 , 14.65 H z , 1 H ) 5.82 ( s , 2 H ) 6.42 - 6.78 ( m , 1 H ) 6.83 - 6.97 ( m , 1 H ) 7.02 - 7.10 ( m , 1 H ) 7.41 - 7.62 ( m , 3 H ) 7.79 - 7.90 ( m , 2 H ) 8.55 ( d , J=30.21 H z , 1 H ) 9.95 ( s , 0.3 H ) 10.21 ( s , 0.4 H ) .

20

## 【 0 1 1 4 】

LC-MS 保持時間 1.80分; 801 m/z ( M H <sup>+</sup> ) .

2 2 0 n M の検出器の波長でS P D - 1 0 A V U V - V i s 検出器を用いて、P H E N O M E N E X ( 登録商標 ) L u n a 1 0 u C 1 8 3 . 0 × 5 0 m m カラムを備えた島津 L C - 1 0 A S 液体クロマトグラフにおいて、L C データを記録した。溶離条件には、流速5 m L / 分、1 0 0 % 溶媒 A / 0 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 1 0 0 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間3 分、保持時間1 分、および分析時間4 分を用い、ここで、溶媒 A は5 % アセトニトリル / 9 5 % H <sub>2</sub> O / 1 0 m M 酢酸アンモニウムであり、溶媒 B は5 % H <sub>2</sub> O / 9 5 % アセトニトリル / 1 0 m M 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおけるL C についてのM I C R O M A S S ( 登録商標 ) プラットフォームを用いて、M S データを測定した。

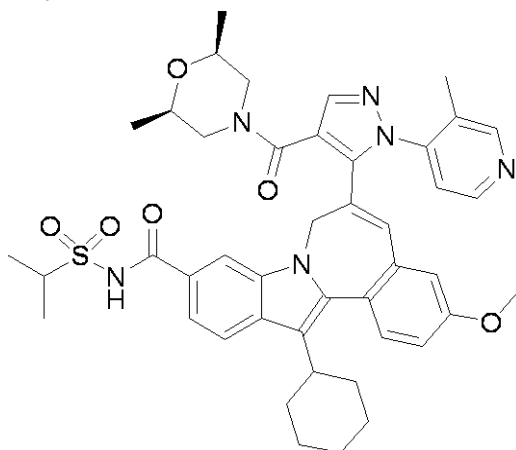
30

## 【 0 1 1 5 】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 1 3 - シクロヘキシル - 6 - [ 4 - [ [ ( 2 R , 6 S ) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - モルホリニル ] カルボニル ] - 1 - ( 3 - メチル - 4 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

40

## 【化 4 5】



10

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - 1 - ( 3 - メチル - 4 - ピリジニル ) - <sup>\*</sup> H C l ( 6 5 . 5 m g , 0 . 0 9 0 m m o l ) を D M F ( 8 9 7 μ L ) に溶解し、H A T U ( 7 7 . 3 m g , 0 . 2 0 3 m m o l ) を反応液に加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で 2 時間撹拌した。D M A P ( 4 3 . 5 m g , 0 . 3 5 6 m m o l ) を反応液に加え、続いてアミン試薬である ( 2 R , 6 S ) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン ( 3 3 . 3 μ L , 0 . 2 6 9 m m o l ) を加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で週末にかけて撹拌した ( 6 5 時間 ) 。 S C L - 1 0 A コントローラ、S I L - 1 0 A オートサンプラーおよび F R C - 1 0 A フラクションコレクターとインターフェイスで接続した D I S C O V E R Y V P ( 登録商標 ) ソフトウェアを用いた島津 高圧液体クロマトグラフィシステムで、生成物を精製した。アセトニトリルを用いて反応液を 2 m l に希釈し、W a t e r s S u n f i r e P r e p C 1 8 O B D、5 μ M 1 9 m m × 1 0 0 m m カラムを用いて精製し、2 2 0 n M の検出器の波長で S P D - 1 0 A V U V - V i s 検出器を用いてモニターした。溶離条件には、流速 2 5 m L / 分、8 0 % 溶媒 A / 2 0 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 1 0 0 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 2 0 分と実行時間 2 0 分を用い、% A = 1 0 % アセトニトリル、9 0 % 水、0 . 1 % T F A 溶媒系、% B = 9 0 % アセトニトリル、1 0 % 水、0 . 1 % T F A 溶媒系を用いた。生成物の保持時間は 1 1 . 8 分であった。

20

30

## 【 0 1 1 6 】

熱を低く設定した S P E E D V A C ( 登録商標 ) を用いて、生成物画分からの揮発物を減圧留去した。非晶質黄色固形物のトリフルオロ酢酸塩として、標題の化合物 ( 5 6 . 9 m g ) を単離した。<sup>1</sup> H N M R スペクトルは、ピークの広がりおよびピークの分裂によって、制限された回転の特徴を示す。

## 【 0 1 1 7 】

<sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , クロロホルム - D ) ppm 0.79 - 0.98 ( m , 2 H ) 1.07 ( s , 3 H ) 1.14 - 1.30 ( m , 2 H ) 1.32 - 1.46 ( m , 2 H ) 1.52 ( d d , J = 21.67 , 6.71 H z , 6 H ) 1.73 - 1.8 7 ( m , 2 H ) 1.88 - 2.12 ( m , 4 H ) 2.33 ( s , 1 H ) 2.50 ( s , 3 H ) 2.78 - 2.90 ( m , 1 H ) 3.39 ( s , 1 H ) 3.56 ( s , 1 H ) 3.88 ( s , 3 H ) 3.98 - 4.10 ( m , 1 H ) 4.48 ( s , 1 H ) 4. 76 ( s , 1 H ) 6.40 ( s , 3 H ) 6.70 ( s , 1 H ) 6.80 ( s , 1 H ) 6.97 ( s , 1 H ) 7.08 ( d d , J = 8.85 , 2.75 H z , 1 H ) 7.35 - 7.50 ( m , 2 H ) 7.53 ( s , 0.5 H ) 7.69 ( s , 0.4 H ) 7.83 ( d , J = 5.19 H z , 1 H ) 7.88 ( s , 1 H ) 8.56 ( d , J = 48.83 H z , 1 H ) 9.82 ( s , 1 H ) .

40

## 【 0 1 1 8 】

LC-MS 保持時間 1.75 分 ; 789 m / z ( M H <sup>+</sup> ) .

2 2 0 n M の検出器の波長で S P D - 1 0 A V U V - V i s 検出器を用いて、P H E N O M E N E X ( 登録商標 ) L u n a 1 0 u C 1 8 3 . 0 × 5 0 m m カラムを備えた島津 L C - 1 0 A S 液体クロマトグラフにおいて、L C データを記録した。溶離条件には

50



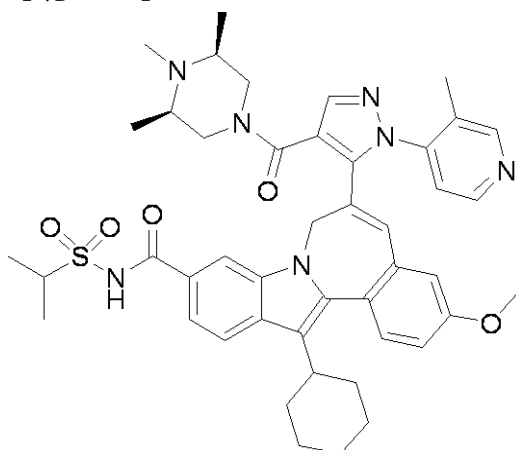
、流速 5 mL / 分、100% 溶媒 A / 0% 溶媒 B ~ 0% 溶媒 A / 100% 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 3 分、保持時間 1 分、および分析時間 4 分を用い、ここで、溶媒 A は 5% アセトニトリル / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒 B は 5% H<sub>2</sub>O / 95% アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおける LC についての MICROMASS (登録商標) プラットフォームを用いて、MS データを測定した。

【0119】

7H - インドロ [2, 1 - a] [2] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド, 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ (1 - メチルエチル) スルホニル ] - 6 - [ 1 - (3 - メチル - 4 - ピリジニル) - 4 - [ [ (3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチル - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] - 1H - ピラゾール - 5 - イル ] -

10

【化 46】



20

1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸, 5 - [ 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [ [ [ (1 - メチルエチル) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7H - インドロ [2, 1 - a] [2] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - 1 - (3 - メチル - 4 - ピリジニル) - HCl (66.4 mg、0.091 mmol) を DMF (909 μL) に溶解し、HATU (78.4 mg、0.206 mmol) を反応液に加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で 2 時間撹拌した。DMAP (61.4 mg、0.503 mmol) を反応液に加え、続いてアミン試薬である (2R, 6S) - 1, 2, 6 - トリメチルピペラジン二塩酸塩 (40.4 mg、0.201 mmol) を加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で週末にかけて撹拌した (65 時間)。SCL - 10A コントローラ、SIL - 10A オートサンプラーおよび FRC - 10A フラクションコレクターとインターフェイスで接続した DISCOVERY VP (登録商標) ソフトウェアを用いた島津高圧液体クロマトグラフィシステムで、生成物を精製した。塩酸水 (1.0 N) を加えたアセトニトリルを用いて、反応液を 4 mL に希釈した。反応溶液を 0.45 μM シリンジフィルターを通して濾過し、Waters Sunfire Prep C18 OBD、5 μM 19 mm x 100 mm カラムを用いて精製し、220 nm の検出器の波長で SPD - 10AV UV - Vis 検出器を用いてモニターした。溶離条件には、流速 25 mL / 分、80% 溶媒 A / 20% 溶媒 B ~ 0% 溶媒 A / 100% 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 20 分と実行時間 20 分を用い、% A = 10% アセトニトリル、90% 水、0.1% TFA 溶媒系、% B = 90% アセトニトリル、10% 水、0.1% TFA 溶媒系を用いた。

30

40

【0120】

精製するために、2 回の 2 mL 注射を行った。生成物の保持時間は 6.0 分であった。熱を低く設定した SPEED VAC (登録商標) を用いて、生成物画分からの揮発物を減圧留去した。非晶質黄色固形物のトリフルオロ酢酸塩として、標題の化合物 (60.4 mg) を単離した。<sup>1</sup>H NMR スペクトルは、ピークの広がりおよびピークの分裂によって、制限された回転 / 塩形成の特徴を示す。

50

## 【 0 1 2 1 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.12 - 1.29 (m, 1 H) 1.29 - 1.67 (m, 9 H) 1.72 - 1.87 (m, 1 H) 1.87 - 2.10 (m, 3 H) 2.31 (s, 2 H) 2.68 - 2.85 (m, 1 H) 2.91 (s, 2 H) 3.14 (s, 1 H) 3.42 (s, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 3.92 - 4.09 (m, 1 H) 4.47 (d,  $J=13.73$  Hz, 1 H) 4.72 - 4.91 (m, 1 H) 6.58 - 6.93 (m, 2 H) 7.03 (d,  $J=8.24$  Hz, 1 H) 7.33 - 7.72 (m, 4 H) 7.82 (d,  $J=7.93$  Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 9.72 (s, 1 H) 11.69 (s, 2 H).

## 【 0 1 2 2 】

LC-MS 保持時間 1.61 分; 802m/z ( $\text{MH}^+$ ).

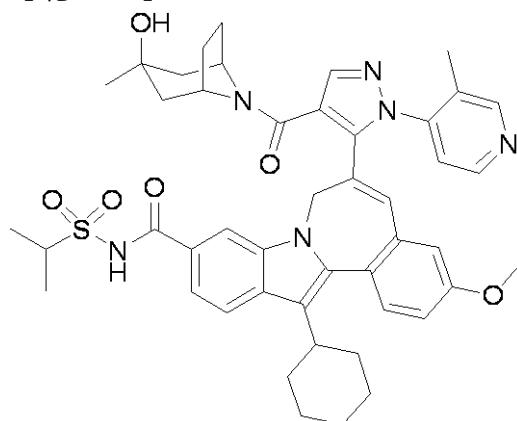
220nmの検出器の波長でSPD-10AV UV-VIS検出器を用いて、PHENOMENEX (登録商標) Luna 10u C18 3.0×50mmカラムを備えた島津 LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、LCデータを記録した。溶離条件には、流速5mL/分、100% 溶媒A / 0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A / 100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間3分、保持時間1分、および分析時間4分を用い、ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル / 95%  $\text{H}_2\text{O}$  / 10mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5%  $\text{H}_2\text{O}$  / 95% アセトニトリル / 10mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおけるLCについてのMICROMASS (登録商標) プラットフォームを用いて、MSデータを測定した。

10

## 【 0 1 2 3 】

7H-インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミド, 13-シクロヘキシル-6-[4-[(3-ヒドロキシ-3-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル)カルボニル]-1-(3-メチル-4-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-3-メトキシ-N-[(1-メチルエチル)スルホニル]-【化47】

20



30

1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 5-[13-シクロヘキシル-3-メトキシ-10-[[[(1-メチルエチル)スルホニル]アミノ]カルボニル]-7H-インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン-6-イル]-1-(3-メチル-4-ピリジニル)-HCl (69.2mg、0.095mmol)をDMF (474μL)に溶解し、HATU (90mg、0.237mmol)を反応液に加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で2時間攪拌した。DMAP (52.8mg、0.432mmol)を反応液に加え、続いてDMF (474μL)に溶解したアミン試薬である3-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール塩酸塩 (44mg、0.248mmol)を加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で45時間攪拌した。反応は不均一となった。アセトニトリルおよび少量の水を反応液に加えて、可溶化を達成した。2mL 反応混合物を0.45μM シリンジフィルターに通して濾過し、生成物の濾液の溶液を逆相HPLCで精製した。SCL-10A コントローラ、SIL-10A オートサンプラーおよびFRC-10A フラクションコレクターとインターフェイスで接続したDISCOVERY VP (登録商標) ソフトウェアを用いた島津 高圧液体クロマトグラフィシステムで、生成物を精製した。Waters Sunfire Prep C18 OBD

40

50

、5  $\mu$ M 19 mm  $\times$  100 mmカラムを用いて生成物の精製を達成し、220 nMの検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis検出器を用いてモニターした。溶離条件には、流速25 mL/分、80% 溶媒A / 20% 溶媒B ~ 0% 溶媒A / 100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間15分と実行時間20分を用い、%A = 10% アセトニトリル、90% 水、0.1% TFA溶媒系、%B = 90% アセトニトリル、10% 水、0.1% TFA溶媒系を用いた。生成物の保持時間は8.63分であった。熱を中位に設定したSPEED VAC（登録商標）を用いて、生成物画分からの溶媒揮発物を減圧留去した。非晶質黄色固形物のトリフルオロ酢酸塩として、標題の化合物（42.8 mg）を単離した。<sup>1</sup>H NMRスペクトルのピーク形状はかなり幅広く、制限された回転および/または塩形成のピーク特徴の分裂を示している。

10

## 【0124】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.04 (s, 2 H) 1.08 - 1.30 (m, 3 H) 1.31 - 1.47 (m, 3 H) 1.45 - 1.66 (m, 7 H) 1.77 (d, J=10.68 Hz, 4 H) 1.87 - 2.15 (m, 5 H) 2.27 (s, 1 H) 2.37 (s, 2 H) 2.74 - 2.87 (m, 1 H) 3.77 - 3.91 (m, 3 H) 3.98 - 4.19 (m, 2 H) 4.41 - 4.83 (m, 3 H) 4.95 (s, 2 H) 6.22 - 6.85 (m, 3 H) 6.99 - 7.10 (m, 1 H) 7.40 - 7.49 (m, 1 H) 7.52 - 7.73 (m, 2 H) 7.77 - 7.91 (m, 1 H) 7.92 - 8.01 (m, 1 H) 8.39 - 8.78 (m, 2 H) 9.82 (s, 1 H) 10.55 (s, 1 H).

## 【0125】

LC-MS 保持時間 1.68 分; 815 m/z (MH<sup>+</sup>).

220 nMの検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX（登録商標）Luna 10  $\mu$ C18 3.0  $\times$  50 mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフにおいて、LCデータを記録した。溶離条件には、流速5 mL/分、100% 溶媒A / 0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A / 100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間3分、保持時間1分、および分析時間4分を用い、ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H<sub>2</sub>O / 95% アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおけるLCについてのMICROMASS（登録商標）プラットフォームを用いて、MSデータを測定した。

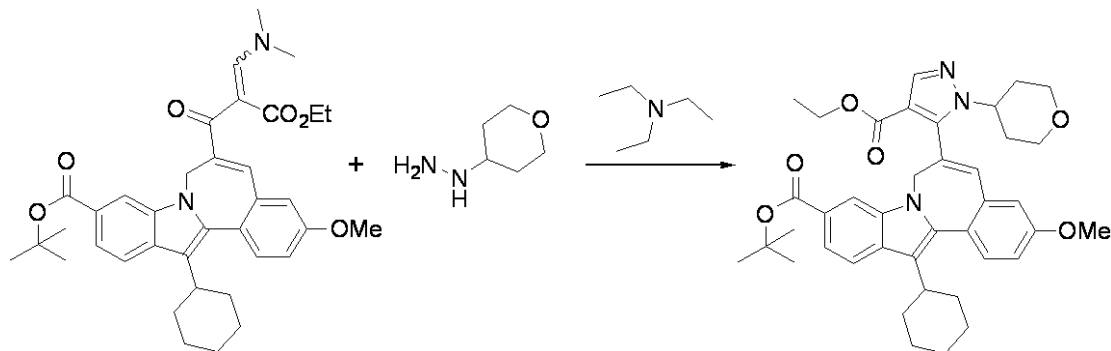
20

## 【0126】

7H-インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボン酸, 13-シクロヘキシル-6-[4-(エトキシカルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]-3-メトキシ-, 1,1-ジメチルエチルエステル

30

## 【化48】



40

TEA (0.136 mL、0.979 mmol) および (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ヒドラジン, HCl (49.8 mg、0.326 mmol) を、マイクロ波処理管中、出発化合物 (200 mg、0.326 mmol) の EtOH (1 mL) および 1,4-ジオキサン (0.25 mL) 混合溶液に連続して加えた。生じた懸濁液を60分間160  $^{\circ}$ C で加熱した。反応をLC/MSでモニターした。クルードをEtOAcで希釈し、H<sub>2</sub>Oで洗浄した。水層をEtOAc (20 mL  $\times$  2) で抽出し、有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。濃縮し、残渣をバイオタージ（登録商標）(4 :

50

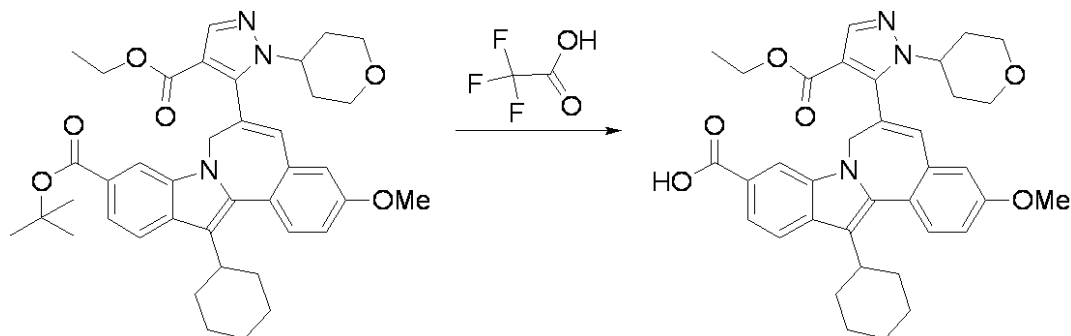
1 Hex / EtOAc ; 25 + M カラム) で精製して、明黄色固形物として、標題の化合物 (0.56 g、86%) を得た。

ESI-MS  $m/e$  666 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.20 - 1.86 (m, 24 H) 1.91 - 2.15 (m, 2 H) 2.75 - 2.94 (m, 2 H) 3.14 - 3.25 (m, 1 H) 3.28 - 3.39 (m, 1 H) 3.70 - 3.80 (m, 1 H) 3.88 - 3.94 (m, 3 H) 4.12 (q,  $J=7.02$  Hz, 1 H) 4.31 (d,  $J=4.58$  Hz, 2 H) 4.70 (d,  $J=14.65$  Hz, 1 H) 4.93 (d,  $J=14.65$  Hz, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 6.94 (d,  $J=2.75$  Hz, 1 H) 7.08 (dd,  $J=8.70, 2.59$  Hz, 1 H) 7.53 (d,  $J=8.54$  Hz, 1 H) 7.63 (dd,  $J=8.39, 1.37$  Hz, 1 H) 7.77 - 7.86 (m, 2 H) 7.94 (s, 1 H).

【0127】

7H - インドロ [2, 1-a] [2] ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸, 13 - シクロヘキシル - 6 - [4 - (エトキシカルボニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - 3 - メトキシ -

【化49】



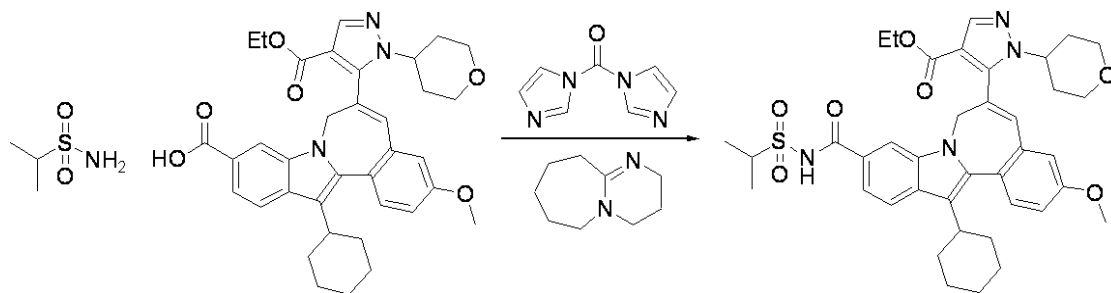
7H - インドロ [2, 1-a] [2] ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸, 13 - シクロヘキシル - 6 - [4 - (エトキシカルボニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - 3 - メトキシ -, 1, 1 - ジメチルエチルエステル (1.12 g、1.682 mmol) の  $CH_2Cl_2$  溶液 (10 ml) に TFA (8 mL、104 mmol) を加え、室温で2時間撹拌した。反応を LC/MS でモニターした。溶媒を減圧留去して、明黄色粉末として、標題の化合物を得た。

ESI-MS  $m/e$  610 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $D_6$ ) ppm 1.12 - 1.59 (m, 9 H) 1.68 - 2.15 (m, 8 H) 2.64 (d,  $J=1.83$  Hz, 1 H) 2.78 - 2.88 (m, 1 H) 2.99 - 3.13 (m, 2 H) 3.14 - 3.24 (m, 1 H) 3.62 - 3.70 (m, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 4.51 (d,  $J=14.65$  Hz, 1 H) 5.22 (d,  $J=15.56$  Hz, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.13 (d,  $J=2.44$  Hz, 1 H) 7.22 (dd,  $J=8.55, 2.44$  Hz, 1 H) 7.54 - 7.62 (m, 2 H) 7.90 (d,  $J=8.55$  Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.01 (s, 1 H).

【0128】

1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸, 5 - [13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [[[(1 - メチルエチル)スルホニル]アミノ]カルボニル] - 7H - インドロ [2, 1-a] [2] ベンゾアゼピン - 6 - イル] - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) -, エチルエステル

【化50】



7H - インドロ [2, 1-a] [2] ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸, 13 - シクロヘキシル - 6 - [4 - (エトキシカルボニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン

10

20

30

40

50

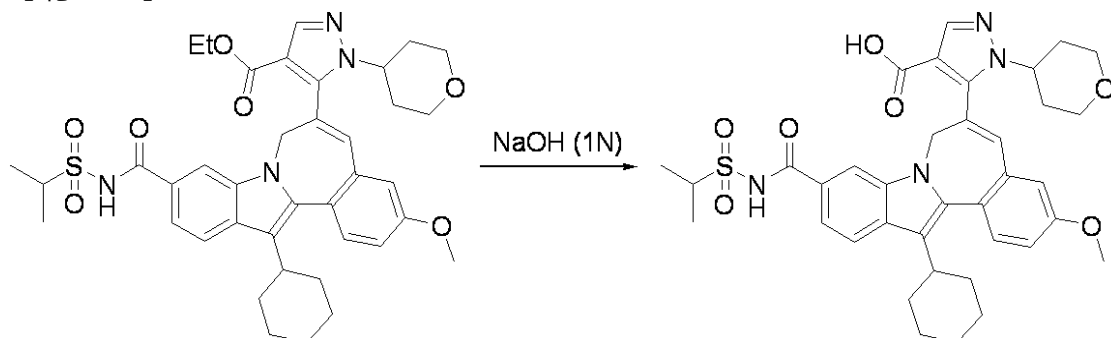
- 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - 3 - メトキシ - ( 4 5 0 m g、0.7 3 8 m m o l ) の T H F 溶液 ( 8 m l ) に C D I ( 2 3 9 m g、1.4 7 6 m m o l ) を加え、6 0 で 1 時間 攪拌した。室温に冷却し、プロパン - 2 - スルホンアミド ( 2 7 3 m g、2.2 1 4 m m o l ) および D B U ( 0.2 2 2 m l、1.4 7 6 m m o l ) を加えた。3 時間 6 0 で加熱した。反応を L C / M S でモニターした。溶媒を除去し、残渣を E t O A c に再溶解した。有機層を H C l ( 1 N ) ( 2 0 m l × 3 )、食塩水 ( 2 0 m l × 3 ) で洗浄し、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を減圧留去し、X T E R R A ( 登録商標 ) カラム、3 0 m m × 1 0 0 m m、1 5 分間のグラジエント ; 出発濃度 : 1 0 % B ; 終了濃度 : 1 0 0 % B で、A C N / 水および 0.1 % T F A 緩衝液を用いた島津 分取 H P L C を用いてクルードを精製した。S P E E D V A C ( 登録商標 ) で溶媒を除去して、明黄色固形物として、標題の化合物 ( 3 5 0 m g、6 6 % ) を得た。

ESI-MS m/e 715 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.19 - 1.89 (m, 15 H) 1.25 (t, J=7.02 Hz, 3 H) 1.44 (d, J=7.02 Hz, 6 H) 1.93 - 2.25 (m, 2 H) 2.83 - 2.95 (m, 2 H) 3.21 - 3.55 (m, 2 H) 3.76 - 3.85 (m, 1 H) 3.98 - 4.17 (m, 4 H) 4.66 - 4.75 (m, 1 H) 4.96 (d, J=14.95 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 6.96 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.09 (dd, J=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.39 - 7.44 (m, 1 H) 7.52 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.90 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.47 - 8.61 (m, 1 H).

【 0 1 2 9 】

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸, 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2, 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) -

【 化 5 1 】



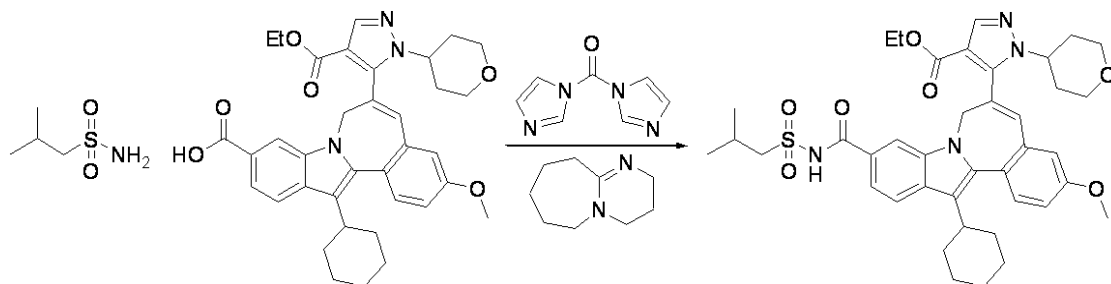
1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸, 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2, 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) -, エチルエステル ( 3 5 0 m g、0.4 9 0 m m o l ) の E t O H / T H F 溶液に、N a O H ( 1 N、5 m l ) を加え、室温で終夜振とうした。反応を L C / M S でモニターした。H C l ( 1 N、4 m l ) を加え、溶媒を減圧留去した。残渣を E t O A c に再溶解し、食塩水 ( 2 0 m l × 3 ) で洗浄し、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を減圧留去して、黄色固形物として、標題の生成物 ( 1 7 5 m g、5 2 % ) を得た。

ESI-MS m/e 687 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.21 - 1.87 (m, 12 H) 1.45 (d, J=6.71 Hz, 6 H) 1.91 - 2.17 (m, 2 H) 2.82 - 2.95 (m, 2 H) 3.18 - 3.28 (m, 1 H) 3.34 (d, J=10.68 Hz, 1 H) 3.80 (d, J=12.21 Hz, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 3.97 - 4.07 (m, 1 H) 4.32 (d, J=6.71 Hz, 1 H) 4.73 (d, J=14.65 Hz, 1 H) 4.95 (d, J=14.34 Hz, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 6.96 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.10 (dd, J=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.38 (dd, J=8.55, 1.22 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.32 (s, 1 H).

【 0 1 3 0 】

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸, 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ [ ( 1 - メチルプロピル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ

[ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - , エチルエステル  
【化 5 2】



10

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸 , 13 - シクロヘキシル - 6 - [ 4 - ( エトキシカルボニル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 3 - メトキシ - ( 700 mg , 1.148 mmol ) の THF ( 10 ml ) / EtOH ( 10.00 ml ) 溶液に、CDI ( 372 mg , 2.296 mmol ) を加え、60 で 1 時間 攪拌 した。室温に冷却し、2 - メチルプロパン - 1 - スルホンアミド ( 473 mg , 3.44 mmol ) および DBU ( 0.346 mL , 2.296 mmol ) を加えた。終夜 60 で加熱した。LC/MS でモニターして、反応は完了した。溶媒を除去し、EtOAc に再溶解した。有機層を HCl ( 1 N ) ( 20 ml × 3 )、食塩水 ( 20 ml × 3 ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を減圧留去し、X TERRA ( 登録商標 ) カラム , 30 mm × 100 mm、20 分間のグラジエント ; 出発濃度 : 20 % B ; 終了濃度 : 100 % B で、ACN / 水および 0.1 % TFA 緩衝液を用いた島津 分取 HPLC を用いてクルードを精製した。溶媒を SPE EDVAC ( 登録商標 ) で除去して、明黄色固形物として、標題の化合物 ( 750 mg , 90 % ) を得た。

20

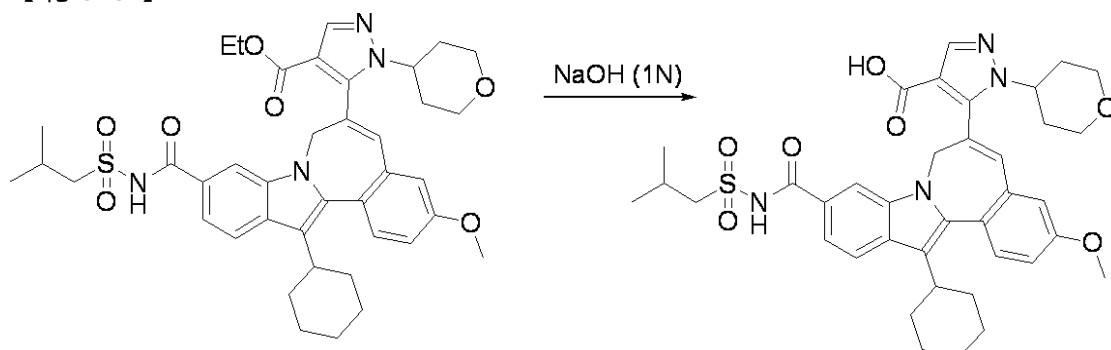
ESI-MS m/e 729 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.12 (d, J=6.71 Hz, 6 H) 1.24 (t, J=7.02 Hz, 3 H) 1.33 - 1.86 (m, 11 H) 1.93 - 2.15 (m, 2 H) 2.33 - 2.40 (m, 1 H) 2.85 - 2.93 (m, 2 H) 3.19 - 3.36 (m, 2 H) 3.51 (d, J=6.41 Hz, 2 H) 3.73 (q, J=7.02 Hz, 2 H) 3.76 - 3.83 (m, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 4.32 (d, J=7.63 Hz, 2 H) 4.74 (d, J=14.65 Hz, 1 H) 4.94 (d, J=14.34 Hz, 1 H) 6.70 (s, 1 H) 6.96 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.10 (dd, J=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.32 - 7.37 (m, 1 H) 7.53 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 7.90 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.30 - 8.38 (m, 1 H).

30

【 0 1 3 1 】

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 5 - [ 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [ [ [ ( 2 - メチルプロピル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) -

【化 5 3】



40

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 5 - [ 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [ [ [ ( 1 - メチルプロピル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インド

50

ロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン-6-イル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-, エチルエステル(750 mg、1.029 mmol)のEtOH/THF溶液にNaOH(1N、5 ml)を加え、室温で終夜振とうした。反応をLC/MSでモニターした。HCl(1N、5 ml)を加え、溶媒を減圧留去した。残渣をEtOAcに再溶解し、HCl、食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を減圧留去して、黄色固形物として、標題の生成物(670 mg、93%)を得た。

ESI-MS m/e 701 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.10 (d, J=6.71 Hz, 6 H) 1.19 - 1.87 (m, 12 H) 1.92 - 2.18 (m, 2 H) 2.29 - 2.40 (m, 1 H) 2.82 - 2.94 (m, 2 H) 3.18 - 3.42 (m, 2 H) 3.50 (dd, J=6.71, 2.44 Hz, 2 H) 3.75 - 3.85 (m, 2H) 3.91 (s, 3 H) 4.71 (d, J=14.95 Hz, 1 H) 4.96 (d, J=14.04 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 6.96 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.09 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=8.55, 1.53 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 7.90 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.74 (s, 1 H).

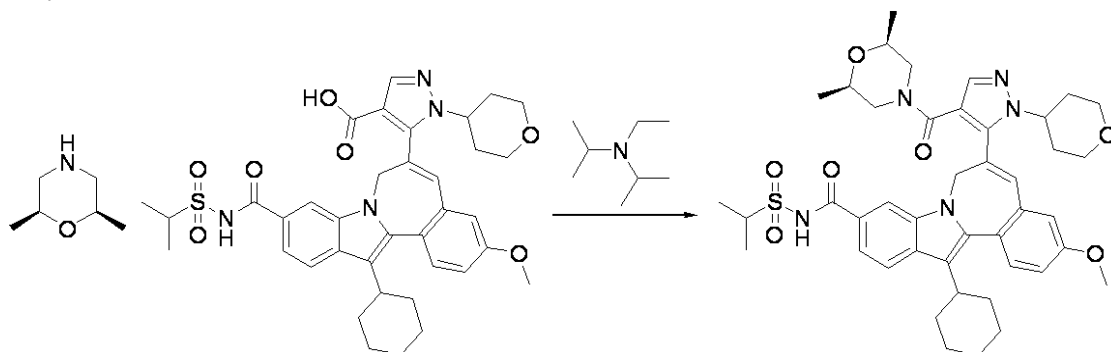
10

# 【0132】

7H-インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミド, 13-シクロヘキシル-6-[4-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチル-4-モルホリニル]カルボニル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]-3-メトキシ-N-[(1-メチルエチル)スルホニル]-

# 【化54】

20



74809-037(50 mg、0.073 mmol)のDMF溶液に、TBTU(46.7 mg、0.146 mmol)、DIPEA(0.038 mL、0.218 mmol)および(2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン(16.77 mg、0.146 mmol)を加えた。溶液を室温で1時間振とうした。反応をLC/MSでモニターした。XTE RRA(登録商標)カラム, 30 mm x 100 mm、15分間のグラジエント; 出発濃度: 10% B; 終了濃度: 90% Bで、ACN/水および0.1% TFA緩衝液を用いた島津 分取HPLCを用いて、分取HPLCでクルードを精製した。SPEEDVAC(登録商標)で溶媒を除去して、明黄色固形物として、標題の生成物(37 mg、62%)を得た。

30

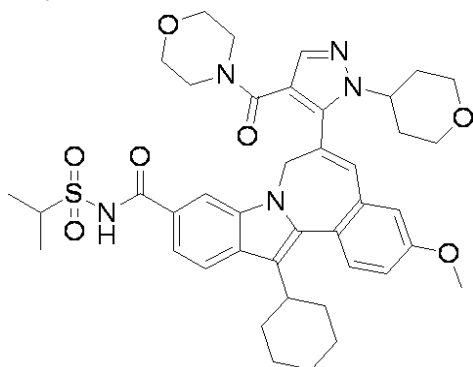
ESI-MS m/e 784 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-D) ppm 0.81 - 1.66 (m, 16 H) 1.68 - 2.54 (m, 16 H) 2.86 (dd, J=11.71, 7.32 Hz, 1 H) 3.09 - 3.61 (m, 3 H) 3.85 - 3.91 (m, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 3.96 - 4.14 (m, 2 H) 4.60 (d, J=15.37 Hz, 1 H) 4.91 (d, J=16.10 Hz, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 6.89 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.07 - 7.15 (m, 1 H) 7.51 - 7.62 (m, 2 H) 7.66 (s, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.90 (d, J=8.42 Hz, 1 H).

40

# 【0133】

7H-インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミド, 13-シクロヘキシル-3-メトキシ-N-[(1-メチルエチル)スルホニル]-6-[4-(4-モルホリニルカルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]-

## 【化 5 5】



10

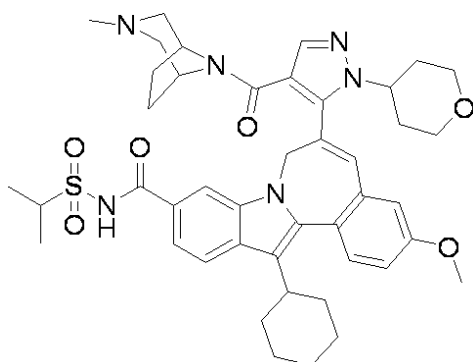
ESI-MS  $m/e$  756 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.11 - 2.38 (m, 20 H) 2.42 - 3.51 (m, 12 H) 3.80 - 4.12 (m, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 4.54 - 4.68 (m, 1 H) 4.86 - 5.00 (m, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.89 (s, 1 H) 7.10 (d,  $J=7.68$  Hz, 1 H) 7.55 (d,  $J=8.05$  Hz, 2 H) 7.67 (s, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 7.91 (d,  $J=8.42$  Hz, 1 H).

## 【 0 1 3 4】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド , 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 6 - [ 4 - [ ( 3 - メチル - 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3.2.1 ] オクト - 8 - イル ) カルボニル ] - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

20

## 【化 5 6】



30

ESI-MS  $m/e$  796 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.12 - 1.62 (m, 8 H) 1.46 (d,  $J=6.95$  Hz, 6 H) 1.62 - 2.28 (m, 11 H) 2.57 - 2.76 (m, 4 H) 2.78 - 3.00 (m, 3 H) 3.34 - 3.64 (m, 4 H) 3.71 - 3.88 (m, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 3.94 - 4.09 (m, 1 H) 4.54 - 5.01 (m, 2 H) 6.77 (s, 1 H) 6.87 - 6.93 (m, 1 H) 7.10 (dd,  $J=8.42$ , 2.20 Hz, 1 H) 7.46 - 7.61 (m, 2 H) 7.63 - 7.74 (m, 2 H) 7.90 (d,  $J=8.42$  Hz, 1 H).

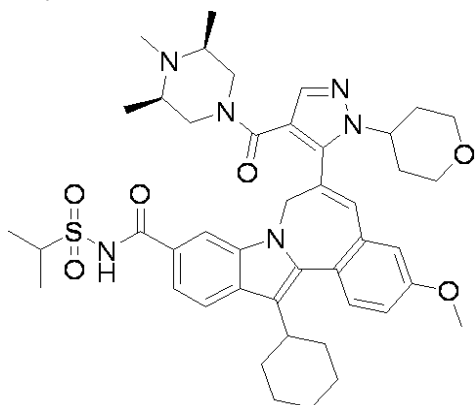
## 【 0 1 3 5】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド , 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] - 6 - [ 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 4 - [ [ ( 3 R , 5 S ) - 3 , 4 , 5 - トリメチル - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] -

40



## 【化 5 7】



10

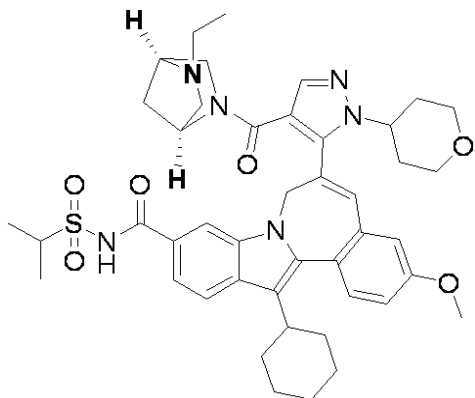
ESI-MS  $m/e$  798 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.13 - 1.66 (m, 18 H) 1.69 - 2.17 (m, 8 H) 2.54 - 2.66 (m, 1 H) 2.69 - 3.08 (m, 6 H) 3.32 - 3.65 (m, 3 H) 3.78 - 4.30 (m, 6 H) 3.89 (s, 3 H) 4.51 - 4.72 (m, 1 H) 4.84 - 5.06 (m, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 6.94 (d,  $J=2.56$  Hz, 1 H) 7.07 (dd,  $J=8.42, 2.56$  Hz, 1 H) 7.50 (d,  $J=8.78$  Hz, 2 H) 7.55 - 7.64 (m, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.90 (d,  $J=8.42$  Hz, 1 H).

## 【 0 1 3 6】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド , 1 3 - シクロヘキシル - 6 - [ 4 - [ ( 1 S , 4 S ) - 5 - エチル - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2.2.1 ] ヘプト - 2 - イル ] カルボニル ] - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

20

## 【化 5 8】



30

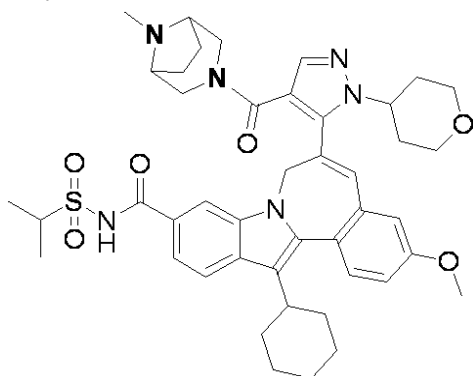
ESI-MS  $m/e$  796 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.09 - 1.49 (m, 16 H) 1.51 - 2.28 (m, 9 H) 2.80 - 3.49 (m, 14 H) 3.89 (s, 3 H) 3.91 - 4.04 (m, 1 H) 4.25 - 4.40 (m, 1 H) 4.65 - 4.87 (m, 1 H) 6.68 (d,  $J=2.20$  Hz, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.06 (dd,  $J=8.42, 2.20$  Hz, 1 H) 7.48 - 7.61 (m, 2 H) 7.62 - 7.93 (m, 3 H).

40

## 【 0 1 3 7】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド , 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 6 - [ 4 - [ ( 8 - メチル - 3 , 8 - ジアザピシクロ [ 3.2.1 ] オクト - 3 - イル ) カルボニル ] - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

## 【化 5 9】



10

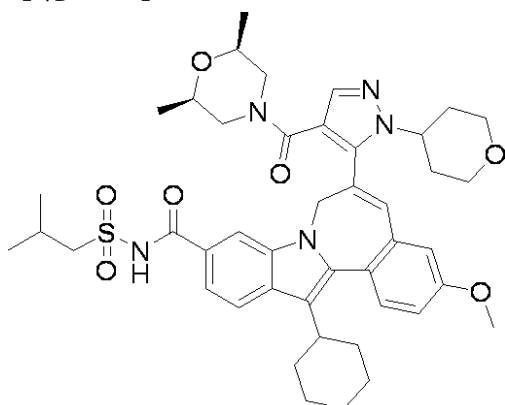
ESI-MS  $m/e$  796 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.02 - 1.57 (m, 15 H) 1.64 - 2.17 (m, 9 H) 2.48 - 3.10 (m, 7 H) 3.14 - 3.94 (m, 6 H) 3.87 - 3.93 (m, 3 H) 3.94 - 4.11 (m, 2 H) 4.52 - 4.72 (m, 2 H) 4.80 - 5.01 (m, 1 H) 6.69 - 6.85 (m, 1 H) 6.89 (d,  $J=2.56$  Hz, 1 H) 7.10 (dd,  $J=8.60, 2.01$  Hz, 1 H) 7.46 - 7.61 (m, 2 H) 7.62 - 7.82 (m, 2 H) 7.91 (d,  $J=8.78$  Hz, 1 H).

## 【 0 1 3 8】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド , 13 - シクロヘキシル - 6 - [ 4 - [ ( 2 R , 6 S ) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - モルホリニル ] カルボニル ] - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 3 - メトキシ - N - [ ( 2 - メチルプロピル ) スルホニル ] -

20

## 【化 6 0】



30

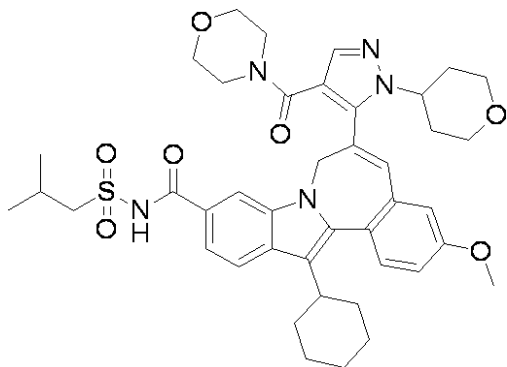
ESI-MS  $m/e$  799 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz, クロロホルム-D) ppm 0.45 - 1.44 (m, 12 H) 1.45 (d,  $J=6.95$  Hz, 6 H) 1.59 - 2.24 (m, 9 H) 2.51 - 3.02 (m, 6 H) 3.39 - 3.88 (m, 5 H) 3.91 (s, 3 H) 3.94 - 4.07 (m, 1 H) 4.35 - 5.08 (m, 4 H) 6.78 (s, 1 H) 6.90 (d,  $J=2.20$  Hz, 1 H) 7.10 (dd,  $J=8.78, 2.56$  Hz, 1 H) 7.54 (t,  $J=8.78$  Hz, 2 H) 7.69 (s, 2 H) 7.90 (d,  $J=8.42$  Hz, 1 H).

## 【 0 1 3 9】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド , 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 2 - メチルプロピル ) スルホニル ] - 6 - [ 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] -

40

## 【化 6 1】



10

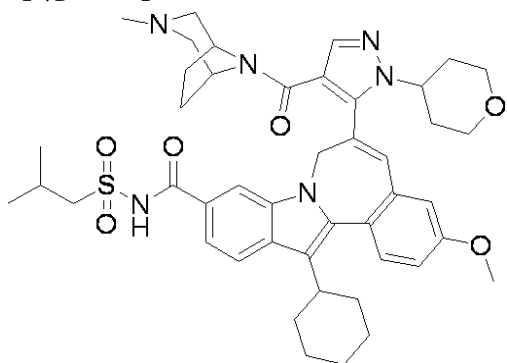
ESI-MS  $m/e$  770 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.13 (d,  $J=6.59$  Hz, 6 H) 1.17 - 1.68 (m, 6 H) 1.69 - 2.29 (m, 9 H) 2.31 - 2.47 (m, 1 H) 2.48 - 2.73 (m, 6 H) 2.80 - 2.97 (m, 1 H) 2.95 - 3.36 (m, 3 H) 3.50 (d,  $J=6.59$  Hz, 2 H) 3.82 - 4.07 (m, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 4.52 - 4.73 (m, 1 H) 4.83 - 5.02 (m, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.89 (t,  $J=3.11$  Hz, 1 H) 7.10 (dd,  $J=8.42, 2.56$  Hz, 1 H) 7.54 (t,  $J=8.78$  Hz, 2 H) 7.66 (s, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.91 (d,  $J=8.42$  Hz, 1 H).

## 【 0 1 4 0】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド , 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 6 - [ 4 - [ ( 3 - メチル - 3 , 8 - ジアザピシクロ [ 3.2.1 ] オクト - 8 - イル ) カルボニル ] - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - N - [ ( 2 - メチルプロピル ) スルホニル ] -

20

## 【化 6 2】



30

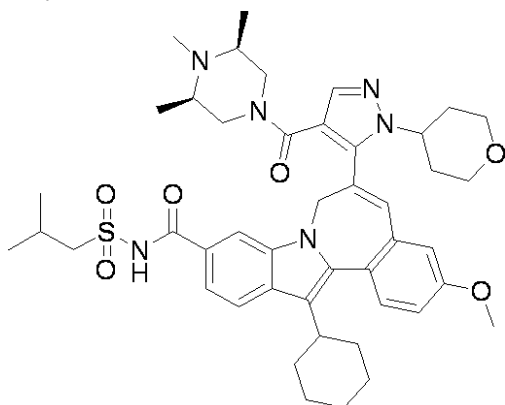
ESI-MS  $m/e$  810 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 0.85 - 1.19 (m, 8 H) 1.19 - 1.51 (m, 4 H) 1.51 - 1.62 (m, 1 H) 1.63 - 2.38 (m, 12 H) 2.39 - 2.80 (m, 2 H) 2.81 - 3.37 (m, 6 H) 3.37 - 3.65 (m, 4 H) 3.64 - 3.85 (m, 1 H) 3.86 - 4.00 (m, 3 H) 4.02 - 4.79 (m, 2 H) 4.80 - 5.73 (m, 4 H) 6.63 - 6.81 (m, 1 H) 6.85 - 6.98 (m, 1 H) 7.05 - 7.20 (m, 1 H) 7.48 - 7.63 (m, 2 H) 7.65 (d,  $J=8.55$  Hz, 1 H) 7.74 - 7.91 (m, 1 H) 7.94 (d,  $J=8.55$  Hz, 1 H).

40

## 【 0 1 4 1】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド , 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 2 - メチルプロピル ) スルホニル ] - 6 - [ 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 4 - [ [ ( 3 R , 5 S ) - 3 , 4 , 5 - トリメチル - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] -

## 【化 6 3】



10

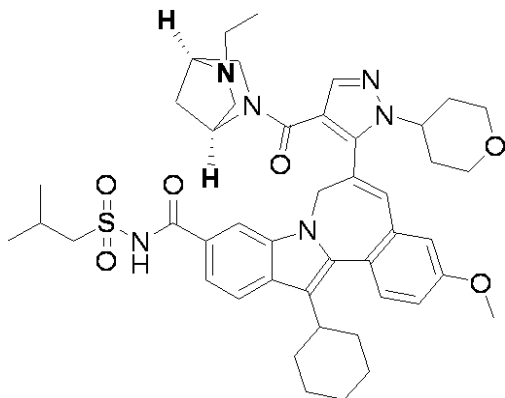
ESI-MS  $m/e$  812 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.03 - 1.17 (m, 7 H) 1.17 - 1.62 (m, 11 H) 1.65 - 2.14 (m, 8 H) 2.35 (d,  $J=7.02$  Hz, 1 H) 2.75 - 3.05 (m, 4 H) 3.15 - 3.66 (m, 6 H) 3.70 - 3.94 (m, 2 H) 3.87 - 3.93 (m, 3 H) 3.98 - 4.44 (m, 2 H) 4.61 (d,  $J=14.04$  Hz, 1 H) 5.03 - 5.68 (m, 4 H) 6.77 (s, 1 H) 6.88 - 7.16 (m, 2 H) 7.40 - 7.53 (m, 1 H) 7.55 - 7.80 (m, 2 H) 7.91 (d,  $J=8.55$  Hz, 1 H) 7.97 - 8.18 (m, 1 H) 9.50 - 9.76 (m, 1 H).

## 【 0 1 4 2】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド , 1 3 - シクロヘキシル - 6 - [ 4 - [ ( 1 S , 4 S ) - 5 - エチル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプト - 2 - イル ] カルボニル ] - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 3 - メトキシ - N - [ ( 2 - メチルプロピル ) スルホニル ] -

20

## 【化 6 4】



30

ESI-MS  $m/e$  810 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.10 (d,  $J=6.10$  Hz, 7 H) 1.19 - 1.64 (m, 8 H) 1.65 - 2.14 (m, 8 H) 2.15 - 2.51 (m, 3 H) 2.80 - 3.68 (m, 8 H) 3.69 - 3.85 (m, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 4.22 - 4.76 (m, 8 H) 4.88 - 4.98 (m, 1 H) 6.59 - 6.74 (m, 1 H) 6.90 - 7.18 (m, 2 H) 7.41 - 7.97 (m, 5 H).

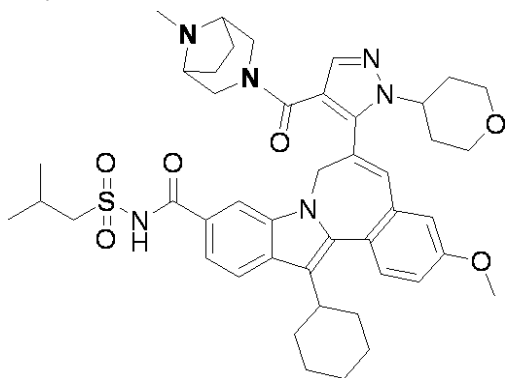
40

## 【 0 1 4 3】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド , 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 6 - [ 4 - [ ( 8 - メチル - 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 3 - イル ) カルボニル ] - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - N - [ ( 2 - メチルプロピル ) スルホニル ] -

-

## 【化 6 5】

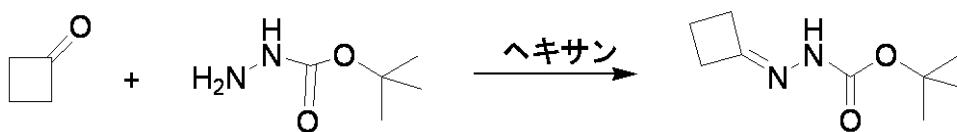


10

ESI-MS  $m/e$  810 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.05 - 1.20 (m, 7 H) 1.20 - 1.63 (m, 6 H) 1.65 - 2.13 (m, 9 H) 2.28 - 2.68 (m, 3 H) 2.81 - 2.97 (m, 2 H) 3.02 - 3.31 (m, 4 H) 3.36 - 3.64 (m, , 4 H) 3.69 - 4.31 (m, 10 H) 4.57 - 4.75 (m, 1 H) 4.79 - 5.10 (m, 1 H) 6.61 - 6.80 (m, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.06 - 7.18 (m, 1 H) 7.49 - 7.71 (m, 3 H) 7.77 - 7.88 (m, 1 H) 7.94 (d,  $J=8.85$  Hz, 1 H).

## 【 0 1 4 4】

## 【化 6 6】



20

シクロブタノン (7.01 g、100 mmol) およびヒドラジンカルボン酸 tert - ブチル (13.22 g、100 mmol) のヘキサン溶液 (100 ml) の反応混合物を、還流下で2時間加熱した。冷ました後、沈澱が形成され、集めた。それを次いでイソプロパノール (5 mL) およびヘキサン (50 mL) でトリチュレートして、最終生成物として、白色固形物の 2 - シクロブチリデンヒドラジンカルボン酸 tert - ブチル (13.5 g、73.3 mmol、収率 73.3 %) を得た。

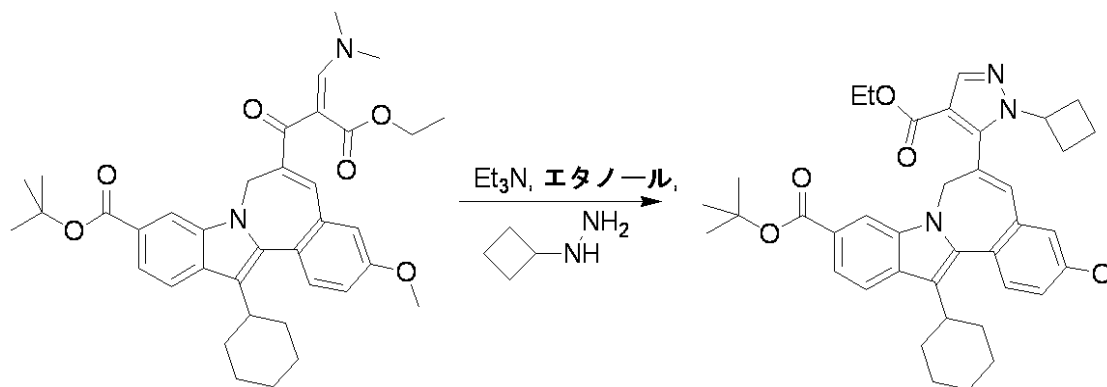
$^1H$  NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.50 (s, 9 H) 1.96 - 2.08 (m, 2 H) 2.75 - 2.84 (m, 2 H) 2.93 - 3.05 (m, 2 H). MS  $m/z$  207 ( $M+Na^+$ ), 保持時間 : 1.420 分. (酸).

30

## 【 0 1 4 5】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸 , 6 - [ 1 - シクロブチル - 4 - ( エトキシカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - , 1 , 1 - ジメチルエチルエステル

## 【化 6 7】



40

BH<sub>3</sub>·DMS (6.92 mL、13.84 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (2 M) を、2 - シクロブチリデンヒドラジンカルボン酸 tert - ブチル (1.5 g、8.14 mmol) に加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した。次いでそれを蒸発させ、シク

50

ロブチルヒドラジンとして、白色泡固形物 (0.45 g、5.22 mmol、収率 64.2%) を得た。それをさらに精製することなく次の段階に用いた。

【0146】

マイクロ波管中、13-シクロヘキシル-6-((2E, Z)-3-(ジメチルアミノ)-2-(エトキシカルボニル)-2-プロペノイル)-3-メトキシ-7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボン酸 tert-ブチル (1900 mg、3.10 mmol) をエタノール (20 ml) に溶解した。シクロブチルヒドラジン (267 mg、3.10 mmol) およびトリエチルアミン (1.426 mL、10.23 mmol) を加えた。反応混合物を次いでマイクロ波条件下 2 時間 160 ° で加熱した。すべての揮発物を蒸発させ、アセトニトリルおよび数滴の DMSO で残渣をトリチュレートした。標題の化合物として、明黄色固形物 (1.127 g、1.773 mmol、収率 57.2%) を集め、それは純粋であった。

10

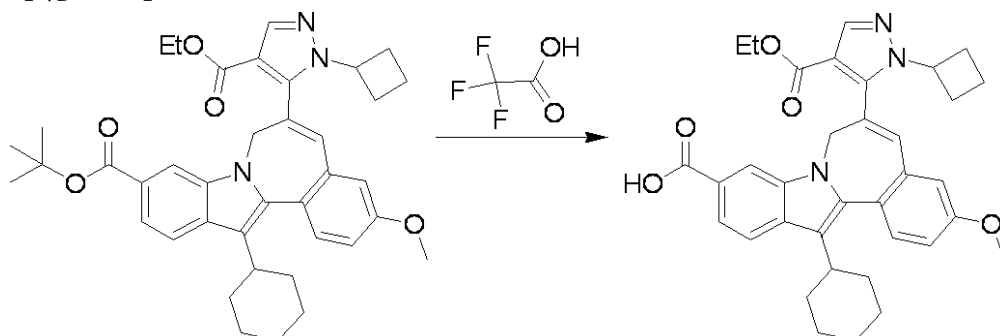
MS m/z 636(MH<sup>+</sup>), 保持時間 : 2.961 分. (塩基性). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.11 - 2.20 (m, 27 H) 2.48 (s, br, 1 H) 2.79 - 2.94 (m, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 3.92 - 4.03 (m, br, 1 H) 4.18 - 4.41 (m, br, 2 H) 4.61 - 4.75 (m, br, 1 H) 4.89 - 5.04 (m, br, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 6.93 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.06 (dd, J=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.82 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H).

【0147】

7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボン酸, 6-[1-シクロブチル-4-(エトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-13-シクロヘキシル-3-メトキシ-

20

【化68】



30

7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボン酸, 6-[1-シクロブチル-4-(エトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-13-シクロヘキシル-3-メトキシ-, 1,1-ジメチルエチルエステル (0.94 g、1.478 mmol) の C<sub>1</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>1</sub> 溶液 (10 ml) に、TFA (5 mL、64.9 mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒および TFA を蒸発させ、残渣にベンゼン (20 ml) を加えた。すべての揮発物を再び蒸発させ、残渣を減圧乾燥して、標題の化合物として、茶色がかった固形物 (0.97 g、1.673 mmol、収率 113%) を得た。それにはまだ TFA がいくらか含まれていた。それをさらに精製することなく次の段階に用いた。

40

MS m/z 580(MH<sup>+</sup>), 保持時間 : 3.263 分. (酸). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 1.07 - 2.23 (m, 18 H) 2.39 (s, br, 1 H) 2.84 - 2.97 (m, 1 H) 3.79 - 3.93 (m, 4 H) 4.15 - 4.38 (m, br, 2 H) 4.58 - 4.67 (m, 1 H) 4.94 - 5.03 (m, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 7.07 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=8.54, 2.75 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.67 (dd, J=8.55, 1.22 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.88 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H).

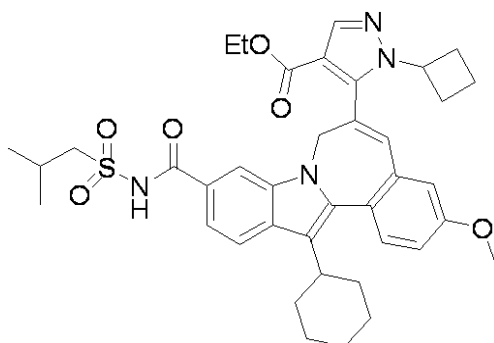
【0148】

1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 1-シクロブチル-5-[13-シクロヘキシル-3-メトキシ-10-[[[(2-メチルプロピル)スルホニル]アミノ]カルボニル

50

]-7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-6-イル]-, エチルエステル

【化69】



10

7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボン酸, 6-[1-シクロブチル-4-(エトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-13-シクロヘキシル-3-メトキシ-(480mg, 0.828mmol)のテトラヒドロフラン溶液(20ml)に、CDI(201mg, 1.242mmol)を加えた。反応混合物を1時間60℃で加熱した。次いでそれを冷ました。2-メチルプロパン-1-スルホンアミド(341mg, 2.484mmol)およびDBU(0.250mL, 1.656mmol)を加えた。反応混合物を次いで4時間60℃で加熱した。反応混合物をHCl溶液(1N)でクエンチし、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。有機層を合わせて、HCl溶液(1N)、食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)した。溶媒の蒸発によって、粗生成物として、橙色の濃厚な油を得た。それを次いでアセトニトリルおよびヘキサンでトリチュレートした。明黄色固形物を集め、それはかなり純粋であった(390mg)。上記からの濾液を濃縮し、溶媒系としてCH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFAを用いた分取HPLCカラムで残渣を精製した。画分を集め、濃縮して、標題の化合物として、黄色固形物(11.5mg)を得た。化合物の全重量は、(401.5mg、収率69.4%)であった。

20

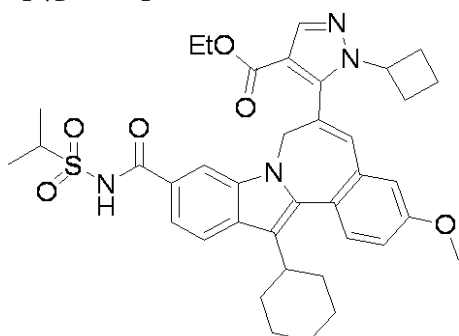
MS m/z 699(MH<sup>+</sup>), 保持時間: 3.250分.(塩基性). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.03 - 2.18 (m, 24 H) 2.28 - 2.42 (m, 1 H) 2.51 (s, br, 1 H) 2.81 - 2.95 (m, 1 H) 3.51 (d, J=5.80 Hz, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 3.93 - 4.04 (m, br, 1 H) 4.16 - 4.40 (m, br, 2 H) 4.62 - 4.78 (m, br, 1 H) 4.88 - 5.02 (m, br, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 6.94 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.08 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.37 (dd, J=8.55, 1.22 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.89 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.46 (s, 1 H).

30

【0149】

1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 1-シクロブチル-5-[13-シクロヘキシル-3-メトキシ-10-[[[(1-メチルエチル)スルホニル]アミノ]カルボニル]-7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-6-イル]-, エチルエステル

【化70】



40

7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボン酸, 6-[1

50

- シクロブチル - 4 - ( エトキシカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - ( 480 mg、0.828 mmol ) のテトラヒドロフラン溶液 ( 20 ml ) に、CDI ( 201 mg、1.242 mmol ) を加えた。反応混合物を 1 時間 60 で加熱した。次いでそれを冷ました。プロパン - 2 - スルホンアミド ( 306 mg、2.484 mmol ) および DBU ( 0.250 mL、1.656 mmol ) を加えた。反応混合物を次いで 4 時間 60 で加熱した。反応混合物を HCl 溶液 ( 1 N ) でクエンチし、酢酸エチル ( 2 × 50 ml ) で抽出した。有機層を合わせて、HCl 溶液 ( 1 N )、食塩水で洗浄し、乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) した。溶媒の蒸発によって、粗生成物として、橙色の濃厚な油を得た。それを次いでアセトニトリルおよびヘキサンでトリチュレートした。明黄色固形物を集め、それはかなり純粋であった ( 350 mg )。上記からの濾液を濃縮し、溶媒系として CH<sub>3</sub>CN - H<sub>2</sub>O - TFA を用いた分取 HPLC カラムで残渣を精製した。画分を集め、濃縮して、黄色固形物 ( 10 mg ) を得た。標題の化合物の全重量は、360 mg ( 収率 63.5% ) であった。

10

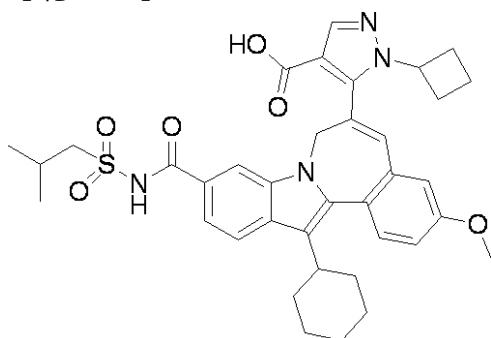
MS m/z 685(MH<sup>+</sup>), 保持時間 : 2.162 分. (塩基性). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.16 - 2.16 (m, 25 H) 2.52 (s, br, 1 H) 2.82 - 2.94 (m, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 3.93 - 4.09 (m, 2 H) 4.19 - 4.37 (m, br, 2 H) 4.65 - 4.77 (m, 1 H) 4.87 - 5.02 (m, 1 H) 6.70 (s, 1 H) 6.94 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.08 (dd, J=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.37 (dd, J=8.55, 1.53 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H).

20

【 0150】

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸, 1 - シクロブチル - 5 - [ 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [ [ ( 2 - メチルプロピル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2, 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] -

【化 71】



30

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸, 1 - シクロブチル - 5 - [ 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [ [ ( 2 - メチルプロピル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2, 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] -, エチルエステル ( 385 mg、0.551 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 10.00 ml ) およびエタノール ( 10 ml ) 溶液に、1 N 水酸化ナトリウム ( 4.41 mL、4.41 mmol ) 溶液を加えた。反応混合物を室温で 4 日間攪拌した。反応混合物を室温で濃縮し、残渣を HCl 溶液 ( 1 N ) で酸性化した。標題の化合物として、明黄色固形物 ( 360 mg、0.537 mmol、収率 97% ) を集めた。

40

MS m/z 671(MH<sup>+</sup>), 保持時間 : 1.535 分. (塩基性). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 1.12 (t, J=6.71 Hz, 6 H) 1.17 - 2.22 (m, 15 H) 2.22 - 2.33 (m, 1 H) 2.36 - 2.52 (m, 1 H) 2.87 - 3.01 (m, 1 H) 3.45 (dd, J=6.41, 1.22 Hz, 2 H) 3.82 - 3.99 (m, 4 H) 4.58 - 4.73 (m, 1 H) 5.02 - 5.17 (m, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 7.12 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.18 (dd, J=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.58 - 7.64 (m, 2 H) 7.90 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 7.94 - 7.99 (m, 2 H).

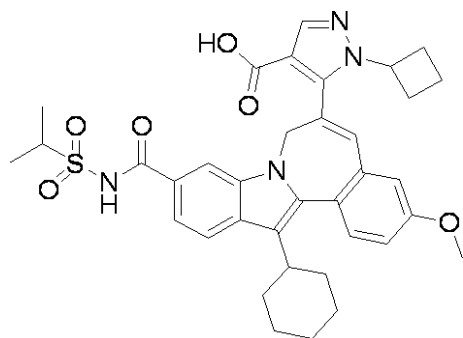
【 0151】

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸, 1 - シクロブチル - 5 - [ 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ]

50



- 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] -  
【化 7 2】



10

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロブチル - 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - , エチルエステル ( 3 5 0 m g 、 0 . 5 1 1 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 1 0 . 0 0 m l ) およびエタノール ( 1 0 m l ) 溶液に、1 N 水酸化ナトリウム ( 4 . 0 9 m L 、 4 . 0 9 m m o l ) 溶液を加えた。反応混合物を室温で3日間撹拌した。反応混合物を室温で濃縮し、残渣を H C l 溶液 ( 1 N ) で酸性化した。標題の化合物として、明黄色固形物 ( 3 3 0 m g 、 0 . 5 0 2 m m o l 、 収率 9 8 % ) を集めた。

MS m/z 657(MH<sup>+</sup>), 保持時間 : 1.467 分.(塩基性). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 1.14 - 2.25 (m, 21 H) 2.36 - 2.53 (m, 1 H) 2.85 - 3.03 (m, 1 H) 3.89 - 3.96 (m, 5 H) 4.67 (d, J=14.34 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=14.95 Hz, 1 H) 6.86 (s, 1 H) 7.12 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.18 (dd, J=8.54, 2.75 Hz, 1 H) 7.58 - 7.65 (m, 2 H) 7.90 (s, 1 H) 7.94 - 7.99 (m, 2 H).

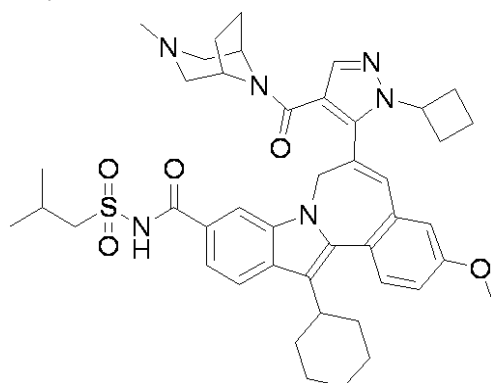
20

【 0 1 5 2 】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 - [ 1 - シクロブチル - 4 - [ ( 3 - メチル - 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 8 - イル ) カルボニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 2 - メチルプロピル ) スルホニル ] -

【化 7 3】

30



40

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロブチル - 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 2 - メチルプロピル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - ( 3 0 m g 、 0 . 0 4 5 m m o l ) の D M S O 溶液 ( 1 m L ) に、T B T U ( 2 1 . 5 4 m g 、 0 . 0 6 7 m m o l ) および D I P E A ( 0 . 0 3 9 m L 、 0 . 2 2 4 m m o l ) を加えた。反応混合物を室温で15分間撹拌した。次いで3 - メチル - 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン , 2 H C l ( 1 3 . 3 6 m g 、 0 . 0 6 7 m m o l ) を加えた。溶液を室温で終夜撹拌した。次いで溶媒系として C H <sub>3</sub> C N - H <sub>2</sub> O - T F A を用いた分取 H P L C カラムで、反応混合物を精製した。画分を集め、S P E E D V A C (登録商標) 下で終夜濃縮した。標題の化合物の T F A 塩として、黄色固形物 ( 2 8 . 3 m g 、 0 . 0 3 2 m m o l 、

50

収率 70.9%) を得た。

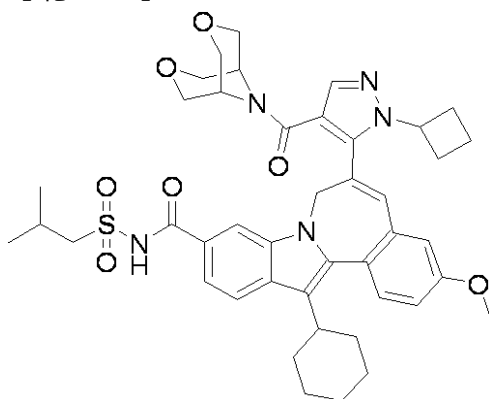
MS m/z 777 (M-H<sup>-</sup>), 保持時間 : 2.177 分.(塩基性). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm  
1.15 (d, J=6.71 Hz, 6 H) 1.21 - 2.39 (m, 20 H) 2.54 (s, br, 1 H) 2.75 - 3.02 (m,  
5 H) 3.15 - 3.59 (m, 7 H) 3.95 (s, 3 H) 4.56 - 4.66 (m, 2 H) 4.94 - 5.04 (m, 1  
H) 7.00 (s, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.21 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.57 - 7.63 (m, 2  
H) 7.81 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 7.97 (d, J=8.55 Hz, 1 H).

【0153】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド , 6 -  
[ 1 - シクロブチル - 4 - ( 3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザビシクロ [ 3.3.1 ] ノン - 9  
- イルカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 13 - シクロヘキシル - 3 - メト  
キシ - N - [ ( 2 - メチルプロピル ) スルホニル ] -

10

【化74】



20

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロブチル - 5 - [ 13 - シクロヘキシ  
ル - 3 - メトキシ - 10 - [ [ ( 2 - メチルプロピル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニ  
ル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - ( 30 mg 、  
0.045 mmol ) の DMSO 溶液 ( 1 mL ) に、TBTU ( 21.54 mg 、 0.067 mmol ) および DIPEA ( 0.039 mL 、 0.224 mmol ) を加えた。反応混  
合物を室温で 15 分間攪拌した。次いで 3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザビシクロ [ 3.3.1  
] ノナン ( 8.66 mg 、 0.067 mmol ) を加えた。溶液を室温で終夜攪拌した。L  
C / MS によって、反応が不十分であることが示される。さらに 1 当量の TBTU および  
DIPEA を加えた。反応混合物を室温で 2 日間攪拌し続けた。次いで溶媒系として CH  
<sub>3</sub> CN - H<sub>2</sub>O - TFA を用いた分取 HPLC カラムで、反応混合物を精製した。画分を集  
め、週末にかけて SPEED VAC ( 登録商標 ) 下で濃縮した。標題の化合物として、  
黄色固形物 ( 27.4 mg 、 0.032 mmol 、 収率 78% ) を得た。

30

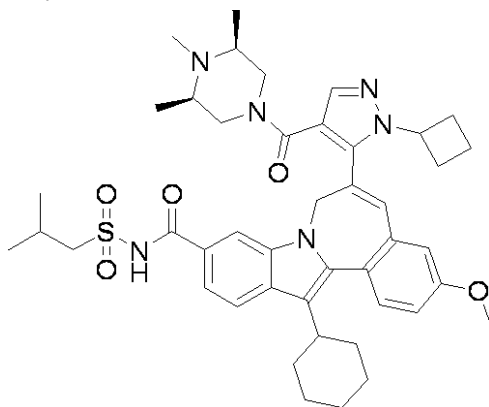
MS m/z 780 (M-H<sup>-</sup>), 保持時間 : 1.990 分.(塩基性). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm  
.14 (d, J=6.71 Hz, 6 H) 1.20 - 2.68 (m, 17 H) 2.87 - 3.00 (m, 1 H) 3.22 - 3.99 (m,  
16 H) 4.64 (d, J=14.95 Hz, 1 H) 5.00 (d, J=14.04 Hz, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 7.13  
(d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.21 (dd, J=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.55 - 7.65 (m, 2 H) 7.78 (s,  
1 H) 7.86 (s, 1 H) 7.97 (d, J=8.24 Hz, 1 H).

40

【0154】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド , 6 -  
[ 1 - シクロブチル - 4 - [ [ 3 , 5 - cis - 3 , 4 , 5 - トリメチル - 1 - ピペラジ  
ニル ] カルボニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 13 - シクロヘキシル - 3 - メト  
キシ - N - [ ( 2 - メチルプロピル ) スルホニル ] -

## 【化 7 5】



10

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロブチル - 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 2 - メチルプロピル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - ( 3 0 m g 、 0 . 0 4 5 m m o l ) の D M S O 溶液 ( 1 m L ) に、 T B T U ( 2 1 . 5 4 m g 、 0 . 0 6 7 m m o l ) および D I P E A ( 0 . 0 3 9 m L 、 0 . 2 2 4 m m o l ) を加えた。反応混合物を室温で 1 5 分間撹拌した。次いで ( 2 R , 6 S ) - 1 , 2 , 6 - トリメチルピペラジン , 2 H C l ( 1 3 . 4 9 m g 、 0 . 0 6 7 m m o l ) を加えた。溶液を室温で終夜撹拌した。次いで溶媒系として C H <sub>3</sub> C N - H <sub>2</sub> O - T F A を用いた分取 H P L C カラムで、反応混合物を精製した。画分を集め、 S P E E D V A C ( 登録商標 ) 下で終夜濃縮した。標題の化合物の T F A 塩として、黄色固形物 ( 3 2 . 7 m g 、 0 . 0 3 7 m m o l 、 収率 8 2 % ) を得た。

20

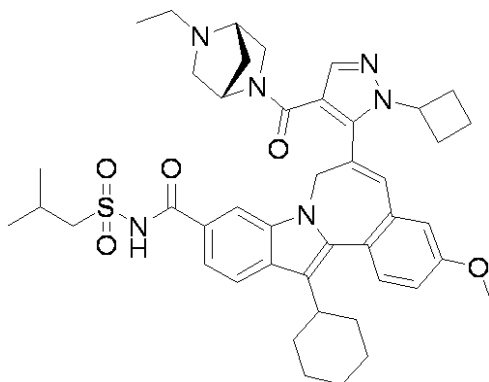
MS m/z 779 (M-H<sup>+</sup>) , 保持時間 : 2.080 分 . ( 塩基性 ) . <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , MeOD ) ppm 1 . 14 ( d , J=6.71 Hz , 6 H ) 1.19 - 2.38 ( m , 22 H ) 2.54 ( s , br , 1 H ) 2.70 - 3.19 ( m , 8 H ) 3.48 ( d , J=6.41 Hz , 2 H ) 3.95 ( s , 3 H ) 4.36 ( s , br , 3 H ) 4.53 - 4.66 ( m , 1 H ) 4.97 - 5.08 ( m , 1 H ) 6.97 ( s , 1 H ) 7.11 ( d , J=2.75 Hz , 1 H ) 7.20 ( dd , J=8.55 , 2.75 Hz , 1 H ) 7.54 - 7.64 ( m , 2 H ) 7.79 ( s , 1 H ) 7.86 ( s , 1 H ) 7.98 ( d , J=8.24 Hz , 1 H ) .

30

## 【 0 1 5 5 】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 - [ 1 - シクロブチル - 4 - [ [ ( 1 S , 4 S ) - 5 - エチル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプト - 2 - イル ] カルボニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 2 - メチルプロピル ) スルホニル ] -

## 【化 7 6】



40

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロブチル - 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 2 - メチルプロピル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - ( 3 0 m g 、 0 . 0 4 5 m m o l ) の D M S O 溶液 ( 1 m L ) に、 T B T U ( 2 1 . 5 4 m g 、 0 . 0 6 7 m m o l ) および D I P E A ( 0 . 0 3 9 m L 、 0 . 2 2 4 m m o l ) を加えた。反応混

50

合物を室温で15分間撹拌した。次いで(1S, 4S) - 2 - エチル - 2, 5 - ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン, TFA (23.76 mg、0.067 mmol)を加えた。溶液を室温で終夜撹拌した。次いで溶媒系としてCH<sub>3</sub>CN - H<sub>2</sub>O - TFAを用いた分取HPLCカラムで、反応混合物を精製した。画分を集め、SPEED VAC (登録商標) 下で終夜濃縮した。標題の化合物のTFA塩として、黄色固形物 (22.1 mg、0.025 mmol、収率55.3%)を得た。

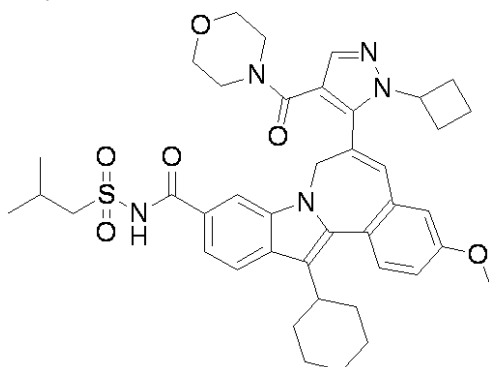
MS m/z 777(M-H<sup>-</sup>), 保持時間 : 1.960 分.(塩基性). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 1.13 (d, J=6.71 Hz, 6 H) 1.19 - 2.61 (m, 22 H) 2.87 - 3.03 (m, 1 H) 3.08 - 4.55 (m, 14 H) 4.57 - 4.69 (m, 1 H) 5.03 - 5.13 (m, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 7.04 - 7.15 (m, 1 H) 7.20 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.85 Hz, 2 H) 7.75 - 7.91 (m, 2 H) 7.97 (d, J=8.55 Hz, 1 H).

10

【0156】

7H - インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド, 6 - [1 - シクロブチル - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [(2 - メチルプロピル)スルホニル] -

【化77】



20

1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸, 1 - シクロブチル - 5 - [13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [[[(2 - メチルプロピル)スルホニル]アミノ]カルボニル] - 7H - インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン - 6 - イル] - (30 mg、0.045 mmol)のDMSO溶液(1 mL)に、TBTU (21.54 mg、0.067 mmol)およびDIPEA (0.039 mL、0.224 mmol)を加えた。反応混合物を室温で15分間撹拌した。次いでモルホリン (5.84 mg、0.067 mmol)を加えた。溶液を室温で終夜撹拌した。

30

【0157】

次いで溶媒系としてCH<sub>3</sub>CN - H<sub>2</sub>O - TFAを用いた分取HPLCカラムで、反応混合物を精製した。画分を集め、SPEED VAC (登録商標) 下で終夜濃縮した。標題の化合物として、黄色固形物 (26.8 mg、0.036 mmol、収率81%)を得た。

【0158】

MS m/z 738(M-H<sup>-</sup>), 保持時間 : 2.015 分.(塩基性).

40

【0159】

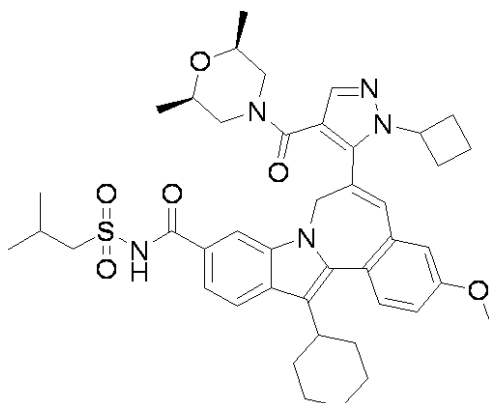
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 1.14 (d, J=6.71 Hz, 6 H) 1.19 - 2.69 (m, 17 H) 2.8 - 3.57 (m, 11 H) 3.95 (s, 3 H) 4.46 - 4.60 (m, br, 1 H) 4.65 (d, J=14.95 Hz, 1 H) 5.03 (d, J=14.95 Hz, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.13 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.20 (dd, J=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.58 - 7.64 (m, 2 H) 7.72 (s, 1 H) 7.86 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=8.55 Hz, 1 H).

【0160】

7H - インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド, 6 - [1 - シクロブチル - 4 - [cis - 2, 6 - ジメチル - 4 - モルホリニル]カルボニル] - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [(

50

2 - メチルプロピル) スルホニル] -  
【化 7 8】



10

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロブチル - 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 2 - メチルプロピル) スルホニル] アミノ] カルボニル] - 7 H - インドロ[ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル] - ( 3 0 m g 、 0 . 0 4 5 m m o l ) の D M S O 溶液 ( 1 m L ) に、 T B T U ( 2 1 . 5 4 m g 、 0 . 0 6 7 m m o l ) および D I P E A ( 0 . 0 3 9 m L 、 0 . 2 2 4 m m o l ) を加えた。反応混合物を室温で 1 5 分間撹拌した。次いで c i s - 2 , 6 - ジメチルモルホリン ( 7 . 7 3 m g 、 0 . 0 6 7 m m o l ) を加えた。溶液を室温で終夜撹拌した。次いで溶媒系として 20  
C H <sub>3</sub> C N - H <sub>2</sub> O - T F A を用いた分取 H P L C カラムで、反応混合物を精製した。画分を集め、 S P E E D V A C ( 登録商標 ) 下で終夜濃縮した。標題の化合物として、黄色固形物 ( 2 6 . 9 m g 、 0 . 0 3 5 m m o l 、 収率 7 8 % ) を得た。

20

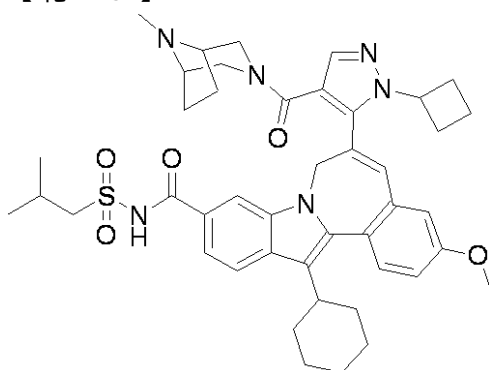
MS m/z 766(M-H<sup>+</sup>), 保持時間 : 2.270 分.(塩基性). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 0.51 - 2.76 (m, 29 H) 2.88 - 3.02 (m, 1 H) 3.22 - 3.67 (m, 9 H) 3.96 (s, 3 H) 4.63 (d, J=14.96 Hz, 1 H) 5.00 (d, J=15.26 Hz, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.14 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 7.20 (dd, 1 H) 7.57 - 7.63 (m, J=8.55, 1.53 Hz, 2 H) 7.70 (s, 1 H) 7.87 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=8.55 Hz, 1 H).

【 0 1 6 1】

7 H - インドロ[ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 -  
[ 1 - シクロブチル - 4 - [ ( 8 - メチル - 3 , 8 - ジアザビシクロ[ 3 . 2 . 1 ] オクト - 3 - イル) カルボニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 -  
- メトキシ - N - [ ( 2 - メチルプロピル) スルホニル] -

30

【化 7 9】



40

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロブチル - 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 2 - メチルプロピル) スルホニル] アミノ] カルボニル] - 7 H - インドロ[ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル] - ( 3 0 m g 、 0 . 0 4 5 m m o l ) の D M S O 溶液 ( 1 m L ) に、 T B T U ( 2 1 . 5 4 m g 、 0 . 0 6 7 m m o l ) および D I P E A ( 0 . 0 3 9 m L 、 0 . 2 2 4 m m o l ) を加えた。反応混合物を室温で 1 5 分間撹拌した。次いで 8 - メチル - 3 , 8 - ジアザビシクロ[ 3 . 2 . 1 ] 50

50

〕オクタン，2 HCl ( 13.36 mg、0.067 mmol ) を加えた。溶液を室温で終夜撹拌した。次いで溶媒系としてCH<sub>3</sub>CN - H<sub>2</sub>O - TFAを用いた分取HPLCカラムで、反応混合物を精製した。画分を集め、SPEED VAC (登録商標) 下で終夜濃縮した。標題の化合物のTFA塩として、黄色固形物 ( 31.5 mg、0.035 mmol、収率79% ) を得た。

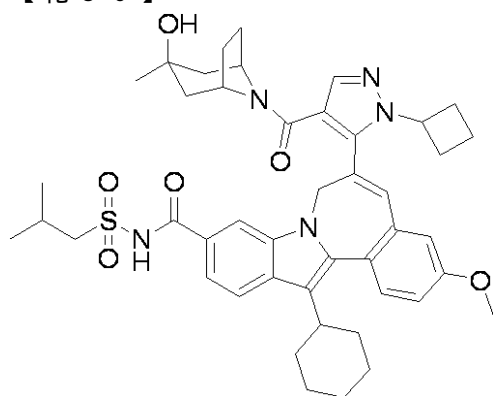
MS m/z 779(MH<sup>+</sup>)，保持時間：2.778 分。(酸)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 1.15 (d, J=6.71 Hz, 6 H) 1.20 - 2.41 (m, 20 H) 2.55 (s, br, 1 H) 2.71 - 3.05 (m, 5 H) 3.11 - 3.59 (m, 7 H) 3.96 (s, 3 H) 4.54 - 4.70 (m, 2 H) 4.95 - 5.04 (m, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.21 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.57 - 7.64 (m, 2 H) 7.81 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 7.97 (d, J=8.54 Hz, 1 H)。

10

【0162】

7H - インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド，6 - [1 - シクロブチル - 4 - [(3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクト - 8 - イル)カルボニル] - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [(2 - メチルプロピル)スルホニル] -

【化80】



20

1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸，1 - シクロブチル - 5 - [13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [[[(2 - メチルプロピル)スルホニル]アミノ]カルボニル] - 7H - インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン - 6 - イル] - (30 mg、0.045 mmol) のDMSO溶液 (1 mL) に、TBTU (28.7 mg、0.089 mmol) およびDIPEA (0.039 mL、0.224 mmol) を加えた。反応混合物を室温で15分間撹拌した。次いで3 - メチル - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - オール，HCl (11.92 mg、0.067 mmol) を加えた。溶液を室温で終夜撹拌した。次いで溶媒系としてCH<sub>3</sub>CN - H<sub>2</sub>O - TFAを用いた分取HPLCカラムで、反応混合物を精製した。画分を集め、SPEED VAC (登録商標) 下で終夜濃縮した。標題の化合物として、黄色固形物 (20.5 mg、0.025 mmol、収率56.6%) を得た。

30

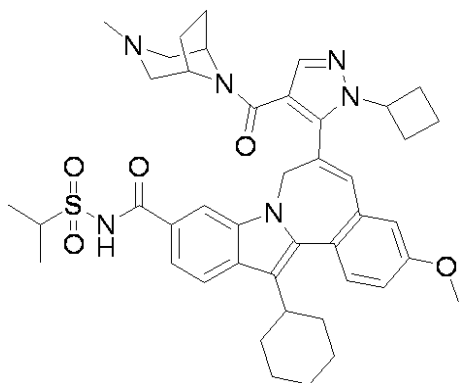
MS m/z 792(M-H<sup>-</sup>)，保持時間：2.152 分。(塩基性)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 0.95 - 2.72 (m, 34 H) 2.88 - 3.03 (m, 1 H) 3.43 - 3.65 (m, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 4.12 (s, br, 1 H) 4.51 - 4.70 (m, 2 H) 4.95 - 5.03 (m, 1 H) 6.87 - 7.15 (m, 2 H) 7.19 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 7.58 - 7.66 (m, 2 H) 7.78 (s, 1 H) 7.86 (m, 1 H) 7.96 (d, J=8.54 Hz, 1 H)。

40

【0163】

7H - インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド，6 - [1 - シクロブチル - 4 - [(3 - メチル - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクト - 8 - イル)カルボニル] - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [(1 - メチルエチル)スルホニル] -

## 【化 8 1】



10

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロブチル - 5 - [ 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - ( 30 mg , 0.046 mmol ) の DMSO 溶液 ( 1 mL ) に、TBTU ( 22.00 mg , 0.069 mmol ) および DIPEA ( 0.040 mL , 0.228 mmol ) を加えた。反応混合物を室温で 15 分間撹拌した。次いで 3 - メチル - 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3.2.1 ] オクタン , 2 HCl ( 13.64 mg , 0.069 mmol ) を加えた。溶液を室温で終夜撹拌した。次いで溶媒系として CH<sub>3</sub>CN - H<sub>2</sub>O - TFA を用いた分取 HPLC カラムで、反応混合物を精製した。画分を集め、SPEED VAC ( 登録商標 ) 下で終夜濃縮した。標題の化合物の TFA 塩として、黄色固形物 ( 34.6 mg , 0.039 mmol , 収率 86% ) を得た。

20

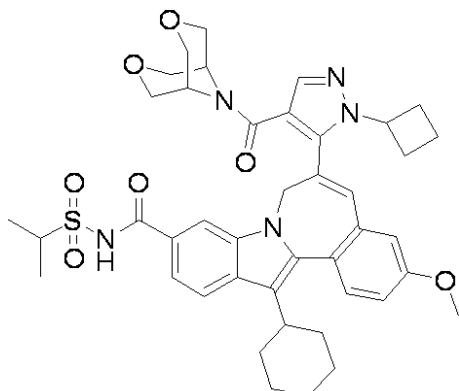
MS m/z 763 (M-H<sup>+</sup>) , 保持時間 : 2.125 分 . ( 塩基性 ) . <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , MeOD ) ppm 1.16 - 2.36 ( m , 25 H ) 2.41 - 2.65 ( m , br , 1H ) 2.70 - 3.65 ( m , 10 H ) 3.90 - 4.02 ( m , 5 H ) 4.60 ( d , J=14.65 Hz , 1 H ) 4.97 ( d , J=15.26 Hz , 1 H ) 7.00 ( s , br , 1 H ) 7.12 ( s , 1 H ) 7.20 ( dd , J=8.70 , 2.59 Hz , 1 H ) 7.60 ( d , J=8.85 Hz , 2 H ) 7.80 ( s , 1 H ) 7.89 ( s , 1 H ) 7.97 ( d , J=8.55 Hz , 1 H ) .

## 【 0 1 6 4 】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド , 6 - [ 1 - シクロブチル - 4 - ( 3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザビシクロ [ 3.3.1 ] ノン - 9 - イルカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

30

## 【化 8 2】



40

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロブチル - 5 - [ 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - ( 30 mg , 0.046 mmol ) の DMSO 溶液 ( 1 mL ) に、TBTU ( 22.00 mg , 0.069 mmol ) および DIPEA ( 0.040 mL , 0.228 mmol ) を加えた。反応混合物を室温で 15 分間撹拌した。次いで 3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザビシクロ [ 3.3.1 ]

50

ノナン ( 8.85 mg、0.069 mmol ) を加えた。溶液を室温で終夜撹拌した。LC / MS によって、反応が不十分であることが示される。さらに 1 当量の TBTU および DIPEA を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌し続けた。次いで溶媒系として  $\text{CH}_3\text{CN} - \text{H}_2\text{O} - \text{TFA}$  を用いた分取 HPLC カラムで、反応混合物を精製した。画分を集め、週末にかけて SPEED VAC (登録商標) 下で濃縮した。標題の化合物として、黄色固形物 ( 29.9 mg、0.039 mmol、収率 85% ) を得た。

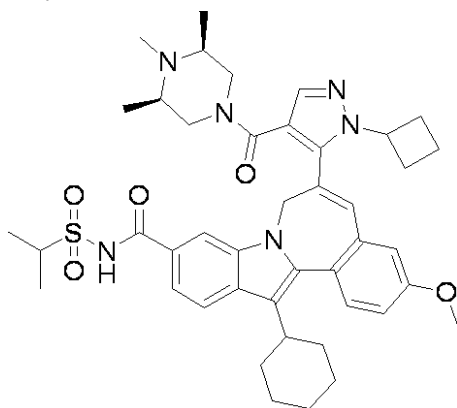
MS  $m/z$  766 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ), 保持時間 : 1.868 分. (塩基性).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOD) ppm 1.18 - 2.66 (m, 22 H) 2.90 - 3.05 (m, 1 H) 3.21 - 4.05 (m, 15 H) 4.60 - 4.71 (m, 1 H) 4.98 - 5.08 (m, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.13 (d,  $J=2.44$  Hz, 1 H) 7.22 (dd,  $J=8.5$  5, 2.75 Hz, 1 H) 7.56 - 7.71 (m, 2 H) 7.78 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.98 (d,  $J=8.2$  4 Hz, 1 H).

10

【 0 1 6 5 】

7H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド , 6 - [ 1 - シクロブチル - 4 - [ [ 3 , 5 - cis - 3 , 4 , 5 - トリメチル - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] - 1H - ピラゾール - 5 - イル ] - 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

【 化 8 3 】



20

1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロブチル - 5 - [ 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - ( 30 mg、0.046 mmol ) の DMSO 溶液 ( 1 mL ) に、TBTU ( 22.00 mg、0.069 mmol ) および DIPEA ( 0.040 mL、0.228 mmol ) を加えた。反応混合物を室温で 15 分間撹拌した。次いで cis - 1 , 2 , 6 - トリメチルピペラジン , 2 HCl ( 13.78 mg、0.069 mmol ) を加えた。溶液を室温で 3 時間撹拌した。次いで溶媒系として  $\text{CH}_3\text{CN} - \text{H}_2\text{O} - \text{TFA}$  を用いた分取 HPLC カラムで、反応混合物を精製した。画分を集め、SPEED VAC (登録商標) 下で終夜濃縮した。標題の化合物の TFA 塩として、黄色固形物 ( 34.5 mg、0.039 mmol、収率 86% ) を得た。

30

MS  $m/z$  765 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ), 保持時間 : 1.970 分. (塩基性).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOD) ppm 1.14 - 2.34 (m, 27 H) 2.54 (s, br, 1 H) 2.69 - 3.24 (m, 8 H) 3.87 - 3.99 (m, 4 H) 4.36 (s, br, 3 H) 4.51 - 4.66 (m, 1 H) 4.97 - 5.06 (m, br, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.11 (d,  $J=2.75$  Hz, 1 H) 7.19 (dd,  $J=8.55$ , 2.75 Hz, 1 H) 7.53 - 7.65 (m,  $J=10.68$ , 8.55 Hz, 2 H) 7.78 (s, 1 H) 7.82 - 7.87 (m, 1 H) 7.98 (d,  $J=8.55$  Hz, 1 H).

40

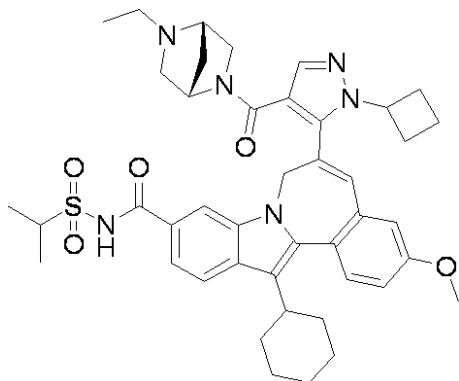
【 0 1 6 6 】

7H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド , 6 - [ 1 - シクロブチル - 4 - [ [ ( 1 S , 4 S ) - 5 - エチル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2.2.1 ] ヘプト - 2 - イル ] カルボニル ] - 1H - ピラゾール - 5 - イル ] - 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

50



## 【化 8 4】



10

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロブチル - 5 - [ 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - ( 30 mg 、 0.046 mmol ) の DMSO 溶液 ( 1 mL ) に、TBTU ( 22.00 mg 、 0.069 mmol ) および DIPEA ( 0.040 mL 、 0.228 mmol ) を加えた。反応混合物を室温で 15 分間撹拌した。次いで ( 1 S , 4 S ) - 2 - エチル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2.2.1 ] ヘプタン , TFA ( 24.27 mg 、 0.069 mmol ) を加えた。溶液を室温で 3 時間撹拌した。次いで溶媒系として CH<sub>3</sub>CN - H<sub>2</sub>O - TFA を用いた分取 HPLC カラムで、反応混合物を精製した。画分を集め、SPEED VAC ( 登録商標 ) 下で終夜濃縮した。

20

## 【 0 1 6 7 】

標題の化合物の TFA 塩として、黄色固形物 ( 33.9 mg 、 0.039 mmol 、 収率 84 % ) を得た。

## 【 0 1 6 8 】

MS m/z 763 (M-H<sup>-</sup>) , 保持時間 : 1.883 分 . ( 塩基性 ) .

## 【 0 1 6 9 】

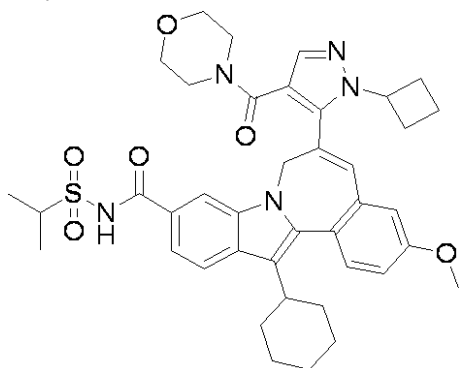
<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , MeOD ) ppm 1.15 - 2.62 ( m , 27 H ) 2.84 - 3.02 ( m , 1 H ) 3.07 - 4.69 ( m , 14 H ) 5.01 - 5.11 ( m , 1 H ) 6.84 ( s , 1 H ) 7.03 - 7.11 ( m , 1 H ) 7.19 ( dd , J=8.55 , 2.44 Hz , 1 H ) 7.59 ( d , J=8.55 Hz , 2 H ) 7.72 - 7.92 ( m , 2 H ) 7.97 ( d , J=8.24 Hz , 1 H ) .

30

## 【 0 1 7 0 】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド , 6 - [ 1 - シクロブチル - 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

## 【化 8 5】



40

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロブチル - 5 - [ 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - ( 30 mg 、 0

50

.046 mmol) の DMSO 溶液 (1 mL) に、TBTU (22.00 mg、0.069 mmol) および DIPEA (0.040 mL、0.228 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 15 分間撹拌した。次いでモルホリン (5.97 mg、0.069 mmol) を加えた。溶液を室温で 3 時間撹拌した。次いで溶媒系として CH<sub>3</sub>CN - H<sub>2</sub>O - TFA を用いた分取 HPLC カラムで、反応混合物を精製した。画分を集め、SPEED VAC (登録商標) 下で終夜濃縮した。標題の化合物として、黄色固形物 (27.4 mg、0.038 mmol、収率 83%) を得た。

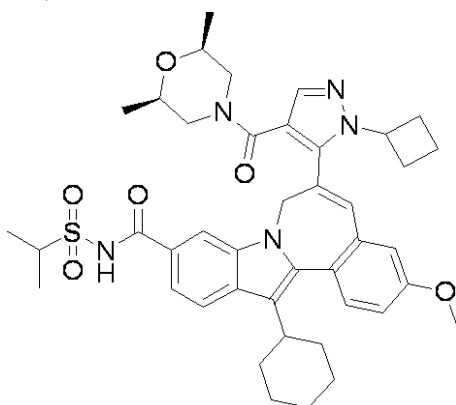
MS m/z 724(M-H<sup>-</sup>), 保持時間 : 1.937 分.(塩基性). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 1.21 - 2.70 (m, 22 H) 2.90 - 3.38 (m, 9 H) 3.91 - 4.01 (m, 4 H) 4.49 - 4.61 (m, br, 1 H) 4.64 (d, J=15.26 Hz, 1 H) 5.02 (d, J=14.65 Hz, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.13 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.20 (dd, J=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.58 - 7.63 (m, 2 H) 7.71 (s, 1 H) 7.87 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=8.55 Hz, 1 H).

10

【0171】

7H - インドロ [2, 1-a] [2] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド, 6 - [1 - シクロブチル - 4 - [cis - 2, 6 - ジメチル - 4 - モルホリニル] カルボニル] - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [(1 - メチルエチル) スルホニル] -

【化 86】



20

1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸, 1 - シクロブチル - 5 - [13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [[(1 - メチルエチル) スルホニル] アミノ] カルボニル] - 7H - インドロ [2, 1-a] [2] ベンゾアゼピン - 6 - イル] - (30 mg、0.046 mmol) の DMSO 溶液 (1 mL) に、TBTU (22.00 mg、0.069 mmol) および DIPEA (0.040 mL、0.228 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 15 分間撹拌した。次いで cis - 2, 6 - ジメチルモルホリン (7.89 mg、0.069 mmol) を加えた。溶液を室温で 3 時間撹拌した。次いで溶媒系として CH<sub>3</sub>CN - H<sub>2</sub>O - TFA を用いた分取 HPLC カラムで、反応混合物を精製した。画分を集め、SPEED VAC (登録商標) 下で終夜濃縮した。標題の化合物として、黄色固形物 (30.7 mg、0.041 mmol、収率 89%) を得た。

30

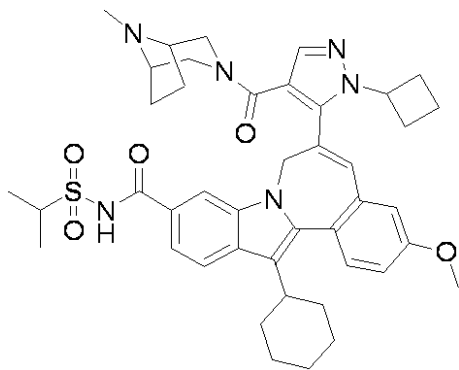
MS m/z 752(M-H<sup>-</sup>), 保持時間 : 2.125 分.(塩基性). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 0.47 - 2.77 (m, 29 H) 2.89 - 3.02 (m, 1 H) 3.19 - 3.72 (m, 5 H) 3.91 - 4.04 (m, 5 H) 4.63 (d, J=14.34 Hz, 1 H) 5.00 (d, J=15.26 Hz, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.14 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 7.21 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.58 - 7.64 (m, 2 H) 7.69 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.97 (d, J=8.55 Hz, 1 H).

40

【0172】

7H - インドロ [2, 1-a] [2] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド, 6 - [1 - シクロブチル - 4 - [(8 - メチル - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イル) カルボニル] - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [(1 - メチルエチル) スルホニル] -

## 【化 8 7】



10

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロブチル - 5 - [ 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - ( 30 mg , 0.046 mmol ) の DMSO 溶液 ( 1 mL ) に、TBTU ( 22.00 mg , 0.069 mmol ) および DIPEA ( 0.040 mL , 0.228 mmol ) を加えた。反応混合物を室温で 15 分間撹拌した。次いで 8 - メチル - 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3.2.1 ] オクタン , 2 HCl ( 13.64 mg , 0.069 mmol ) を加えた。溶液を室温で 3 時間撹拌した。次いで溶媒系として CH<sub>3</sub>CN - H<sub>2</sub>O - TFA を用いた分取 HPLC カラムで、反応混合物を精製した。画分を集め、SPEED VAC ( 登録商標 ) 下で終夜濃縮した。標題の化合物の TFA 塩として、黄色固形物 ( 31.7 mg , 0.036 mmol , 収率 79% ) を得た。

20

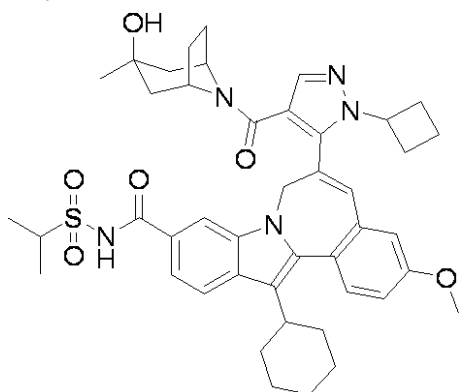
MS m/z 763 (M-H<sup>+</sup>) , 保持時間 : 2.083 分 . ( 塩基性 ) . <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , MeOD ) ppm 1.18 - 2.33 ( m , 25 H ) 2.54 ( s , br , 1 H ) 2.71 - 3.58 ( m , 10 H ) 3.84 - 4.05 ( m , 5 H ) 4.63 ( d , J=14.35 Hz , 1 H ) 4.94 - 5.02 ( m , 1 H ) 6.93 - 7.06 ( s , br , 1 H ) 7.12 ( s , 1 H ) 7.21 ( dd , J=8.55 , 2.44 Hz , 1 H ) 7.53 - 7.64 ( m , 2 H ) 7.81 ( s , 1 H ) 7.90 ( s , 1 H ) 7.97 ( d , J=8.24 Hz , 1 H ) .

## 【 0 1 7 3 】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド , 6 - [ 1 - シクロブチル - 4 - [ ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 8 - アザビシクロ [ 3.2.1 ] オクト - 8 - イル ) カルボニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

30

## 【化 8 8】



40

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロブチル - 5 - [ 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - ( 30 mg , 0.046 mmol ) の DMSO 溶液 ( 1 mL ) に、TBTU ( 29.3 mg , 0.091 mmol ) および DIPEA ( 0.040 mL , 0.228 mmol ) を加えた。反応混合物を室温で 15 分間撹拌した。次いで 3 - メチル - 8 - アザビシクロ [ 3.2.1 ] オクタン - 3 - オール , HCl ( 12.17 mg , 0.069 mmol ) を加えた。溶液を室温で終

50

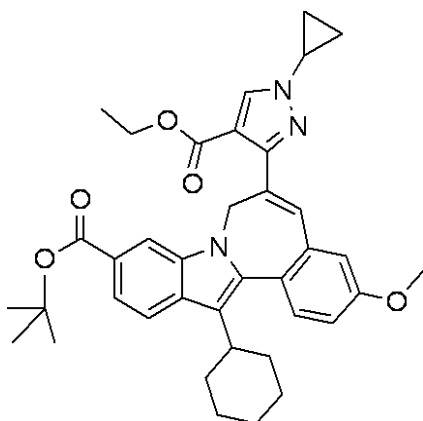
夜撈拌した。次いで溶媒系として $\text{CH}_3\text{CN} - \text{H}_2\text{O} - \text{TFA}$ を用いた分取HPLCカラムで、反応混合物を精製した。画分を集め、SPEED VAC（登録商標）下で終夜濃縮した。標題の化合物として、黄色固形物（22.5 mg、0.027 mmol、収率60.0%）を得た。

MS  $m/z$  778 ( $\text{M}^+ - \text{H}^+$ ), 保持時間 : 2.073分.(塩基性).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOD) ppm 0.94 - 2.68 (m, 34 H) 2.89 - 3.03 (m, 1 H) 3.88 - 4.04 (m, 5 H) 4.15 (s, br, 1 H) 4.53 - 4.71 (m, 2 H) 4.96 - 5.04 (m, 1 H) 6.85 - 7.16 (m, 2 H) 7.19 (d,  $J=7.63$  Hz, 1 H) 7.59 - 7.63 (m, 2 H) 7.78 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.97 (d,  $J=8.55$  Hz, 1 H).

【0174】

10

7H - インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸, 13 - シクロヘキシル - 6 - [1 - シクロプロピル - 4 - (エトキシカルボニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - 3 - メトキシ -, 1, 1 - ジメチルエチルエステル  
【化89】



20

13 - シクロヘキシル - 6 - ((2E, Z) - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - (エトキシカルボニル) - 2 - プロペノイル) - 3 - メトキシ - 7H - インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸 tert - ブチル (0.800 g、1.31 mmol) を、無水エタノール (13 ml) およびトリエチルアミン (0.264 mg、2.61 mmol) に溶解した。シクロプロピルヒドラジン塩酸塩 (0.283 mg、2.61 mmol) を反応液に加え、反応液を窒素雰囲気下に置いた。反応液をマイクロ波中2時間160 に加熱した。生じた溶液をクロロホルム (50 ml) で希釈し、HCl水溶液 (1 M、50 ml) で抽出した。ロータリーエバポレーターを用いて有機溶液を減圧濃縮して、黄色非晶質 (0.810 mg) を得た。LC - MS分析によって、2つの可能な異性体生成物が示された。この粗生成物を逆相分取HPLCで精製して、以下の方法で、異性体生成物 (400 mg および 192 mg) を得た：

30

【0175】

SCL - 10A コントローラ、SIL - 10A オートサンプラーおよびFRC - 10A フラクションコレクターとインターフェイスで接続したDISCOVERY VP（登録商標）ソフトウェアを用いた島津 高圧液体クロマトグラフィシステムで、サンプルを精製した。サンプルをアセトニトリル / DMF (1 : 1) (4 ml) に溶解し、Waters Sunfire Prep C18 OBD、5 μm 19 mm x 100 mmカラムを用いて精製し、220 nmの検出器の波長でSPD - 10AV UV - Vis検出器を用いてモニターした。溶離条件には、流速25 mL / 分、25% 溶媒A / 75% 溶媒B ~ 0% 溶媒A / 100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間10分と実行時間20分を用い、% A = 10% アセトニトリル、90% 水、0.1% TFA溶媒系、% B = 90% アセトニトリル、10% 水、0.1% TFA溶媒系を用いた。

40

【0176】

最初に溶離する生成物は、7H - インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸, 13 - シクロヘキシル - 6 - [1 - シクロプロピル - 4 - (エトキシカ

50

ルボニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - 3 - メトキシ - , 1 , 1 - ジメチルエチルエステル (保持時間 12.5 分) であり、マイナーな成分の生成物は、7 H - インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸 , 13 - シクロヘキシル - 6 - [1 - シクロプロピル - 4 - (エトキシカルボニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 3 - メトキシ - , 1 , 1 - ジメチルエチルエステル (保持時間 15.6 分) である。

【0177】

7 H - インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸 , 13 - シクロヘキシル - 6 - [1 - シクロプロピル - 4 - (エトキシカルボニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - 3 - メトキシ - , 1 , 1 - ジメチルエチルエステル

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 0.00 (m, 1H) 0.19 (m, 1H) 0.70 (m, 1H) 0.98 (m, 1H) 1.13 - 1.27 (m, 1 H) 1.30 (t, J=7.02 Hz, 3 H) 1.34 - 1.55 (m, 3 H) 1.58 (s, 9 H) 1.61 - 1.84 (m, 3 H) 1.85 - 2.00 (m, 1 H) 1.99 - 2.18 (m, 3 H) 2.86 (t, J=11.75 Hz, 1 H) 3.09 (m, 1H) 3.90 (s, 3 H) 4.27 (d, J=4.27 Hz, 2 H) 4.71 (s, 1 H) 5.02 (s, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 6.93 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.07 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.79 - 7.88 (m, 2 H) 7.97 (s, 1 H).

【0178】

LC-MS 保持時間 3.99分; 622 m/z (MH<sup>+</sup>).

220 nmの検出器の波長でSPD-10AV UV-VIS検出器を用いて、PHENOMENEX (登録商標) Luna 10u C18 3.0 x 50 mmカラムを備えた島津 LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、LCデータを記録した。溶離条件には、流速 5 mL / 分、70 % 溶媒 A / 30 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 100 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 5 分、保持時間 1 分、および分析時間 6 分を用い、ここで、溶媒 A は 5 % アセトニトリル / 95 % H<sub>2</sub>O / 10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒 B は 5 % H<sub>2</sub>O / 95 % アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおける LC についての MICROMASS (登録商標) プラットフォームを用いて、MS データを測定した。

【0179】

7 H - インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸 , 13 - シクロヘキシル - 6 - [1 - シクロプロピル - 4 - (エトキシカルボニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 3 - メトキシ - , 1 , 1 - ジメチルエチルエステル

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.13 - 1.26 (m, 2 H) 1.30 (t, J=7.17 Hz, 3 H) 1.33 - 1.60 (m, 4 H) 1.61 (s, 9 H) 1.64 - 1.91 (m, 5 H) 1.98 - 2.16 (m, 3 H) 2.82 - 2.91 (m, 1 H) 3.75 (m, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 4.20 - 4.30 (m, 2 H) 4.41 (d, J=14.04 Hz, 1 H) 5.76 (d, J=14.04 Hz, 1 H) 6.96 - 7.03 (m, 2 H) 7.49 - 7.54 (m, 1 H) 7.64 (dd, J=8.39, 1.37 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H).

【0180】

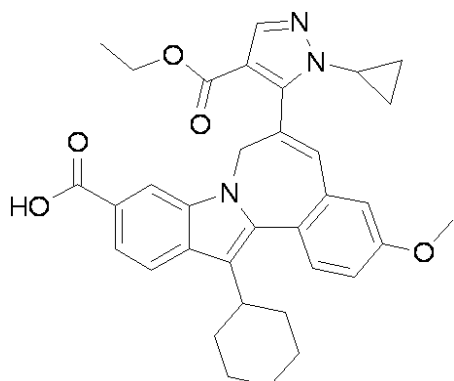
LC-MS 保持時間 4.38分; 622 m/z (MH<sup>+</sup>).

220 nmの検出器の波長でSPD-10AV UV-VIS検出器を用いて、PHENOMENEX (登録商標) Luna 10u C18 3.0 x 50 mmカラムを備えた島津 LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、LCデータを記録した。溶離条件には、流速 5 mL / 分、70 % 溶媒 A / 30 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 100 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 5 分、保持時間 1 分、および分析時間 6 分を用い、ここで、溶媒 A は 5 % アセトニトリル / 95 % H<sub>2</sub>O / 10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒 B は 5 % H<sub>2</sub>O / 95 % アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおける LC についての MICROMASS (登録商標) プラットフォームを用いて、MS データを測定した。

【0181】

7 H - インドロ [2 , 1 - a] [2] ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸 , 13 - シクロヘキシル - 6 - [1 - シクロプロピル - 4 - (エトキシカルボニル) - 1 H - ピラゾール

ル - 5 - イル ] - 3 - メトキシ -  
【化 9 0】



10

7H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸 , 13 - シクロヘキシル - 6 - [ 1 - シクロプロピル - 4 - ( エトキシカルボニル ) - 1H - ピラゾール - 5 - イル ] - 3 - メトキシ - , 1 , 1 - ジメチルエチルエステル ( 400 mg、0.643 mmol ) を 1 , 2 - ジクロロエタン ( 3.2 mL ) に溶解し、反応液を窒素雰囲気下に置き、次いでトリフルオロ酢酸 ( 3.2 mL、26.0 mmol ) を加えた。反応液を窒素雰囲気下、室温で 2 時間撹拌した。ロータリーエバポレーターを用いて揮発物を減圧留去し、反応生成物をベンゼンに溶解し、減圧留去して、微量の TFA の除去を促進した。ベンゼン中の溶解を繰り返し、減圧留去した。サンプルを室温で減圧乾燥して、黄色固形物として、標題の化合物 ( 364 mg ) を得た。

20

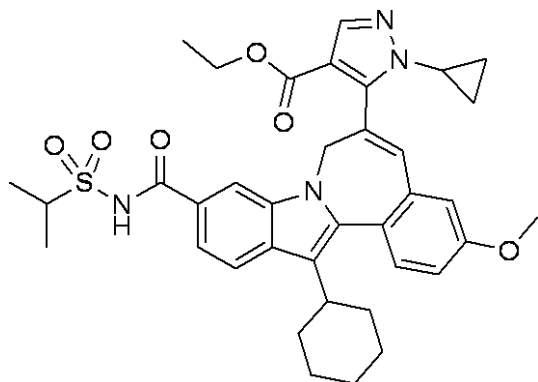
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm -0.09 (m, 1H) 0.19 (m, 1H) 0.69 (m, 1H) 0.99 (m, 1H) 1.12 - 1.26 (m, 1H) 1.31 (t,  $J=7.02$  Hz, 3H) 1.40 (s, 2H) 1.51 - 1.89 (m, 3H) 1.87 - 2.23 (m, 4H) 2.87 (t,  $J=11.29$  Hz, 1H) 3.10 (m, 1H) 3.91 (s, 3H) 4.27 (br.s, 2H) 4.73 (br.s, 1H) 4.97 (br.s, 1H) 6.78 (s, 1H) 6.94 (d,  $J=2.14$  Hz, 1H) 7.08 (dd,  $J=8.55, 2.44$  Hz, 1H) 7.54 (d,  $J=8.85$  Hz, 1H) 7.77 (d,  $J=8.24$  Hz, 1H) 7.86 - 7.95 (m, 2H) 7.98 (s, 1H). LC-MS 566 m/z ( $\text{MH}^+$ ).

【 0 1 8 2 】

1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 5 - [ 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - 1 - シクロプロピル - , エチルエステル

30

【化 9 1】



40

7H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸 , 13 - シクロヘキシル - 6 - [ 1 - シクロプロピル - 4 - ( エトキシカルボニル ) - 1H - ピラゾール - 5 - イル ] - 3 - メトキシ - ( 120 mg、0.212 mmol ) を、THF ( 0.700 mL ) に溶解した。カルボニルジイミダゾール ( 130 mg、0.636 mmol ) を反応液に加えた。反応液を窒素雰囲気下に置き、室温で 45 分間撹拌し、次いで 1 時間還流するまで加熱した。反応液を窒素雰囲気下で冷却し、プロパン - 2 - スルホンアミド ( 105 mg、0.636 mmol ) を反応液に加え、続いて DBU ( 0.096 mL、

50

0.636 mmol)を加えた。反応液を油浴に浸し、窒素雰囲気下で終夜加熱還流した。反応液を酢酸エチル(50 ml)で希釈し、有機層を、塩酸水(1.0 N、50 ml)および $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 水(0.1 M、50 ml)で連続して洗浄した。有機層を減圧乾燥して、黄色泡として、標題の生成物(124 mg)を得た。

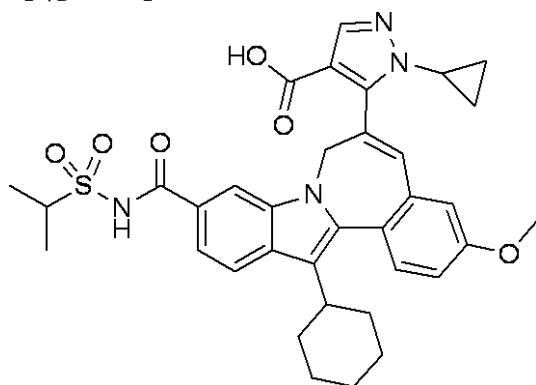
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm -0.10 (m, 1H) 0.18 (m, 1H) 0.69 (m, 1H) 1.00 (m, 1H) 1.20 - 1.27 (m, 2H) 1.32 - 1.52 (m, 4H) 1.46 (d,  $J=7.02$  Hz, 6H) 1.63 - 1.80 (m, 3H) 1.85 - 2.13 (m, 4H) 2.81 - 2.91 (m, 1H) 3.12 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 4.00 - 4.10 (m, 2H) 4.55 (m, 1H) 4.62 (幅広 d, 1H) 5.02 (幅広 d, 1H) 6.91 (s, 1H) 6.94 (d,  $J=2.44$  Hz, 1H) 7.08 (dd,  $J=8.55, 2.75$  Hz, 1H) 7.44 (d,  $J=8.85$  Hz, 1H) 7.48 (d,  $J=1.22$  Hz, 1H) 7.86 - 7.92 (m, 3H) 8.26 (br.s, 1H). LC-MS 671 m/z (MH).

10

# 【0183】

1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 5-[13-シクロヘキシル-3-メトキシ-10-[[[(1-メチルエチル)スルホニル]アミノ]カルボニル]-7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-6-イル]-1-シクロプロピル-

# 【化92】



20

1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 5-[13-シクロヘキシル-3-メトキシ-10-[[[(1-メチルエチル)スルホニル]アミノ]カルボニル]-7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-6-イル]-1-シクロプロピル-, エチルエステル(0.120 g、0.179 mmol)をTHF(0.500 ml)に溶解し、メタノール(0.500 ml)を反応液に加え、続いて水酸化ナトリウム水(1 N、1.80 ml)を加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で18時間撹拌した。反応液を酢酸エチル(50.0 ml)で希釈し、塩酸水(1.0 N、2×50 ml)で洗浄した。ロータリーエバポレーターを用いて有機層を減圧濃縮して、黄色固形物として、標題の化合物(113 mg)を得た。

30

# 【0184】

LC-MS 保持時間 1.55 分; 643 m/z (MH).

220 nmの検出器の波長でSPD-10AV UV-VIS検出器を用いて、PHENOMENEX(登録商標) Luna 10u C18 3.0×50 mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフにおいて、LCデータを記録した。溶離条件には、流速5 mL/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B~0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間3分、保持時間1分、および分析時間4分を用い、ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル/95%  $\text{H}_2\text{O}$ /10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5%  $\text{H}_2\text{O}$ /95% アセトニトリル/10 mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおけるLCについてのMICROMASS(登録商標)プラットフォームを用いて、MSデータを測定した。

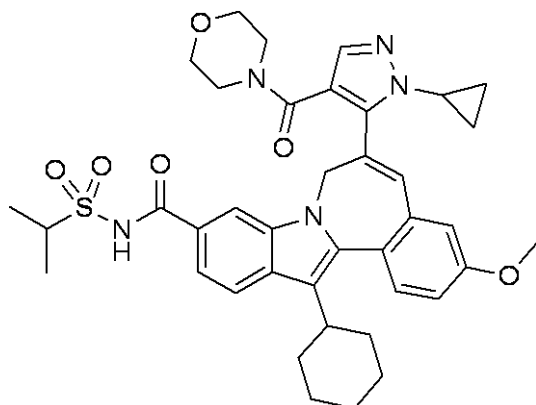
40

# 【0185】

7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミド, 13-シクロヘキシル-6-[1-シクロプロピル-4-(4-モルホリニルカルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-3-メトキシ-N-[(1-メチルエチル)スルホニル]

50

] -  
【化 9 3】



10

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - 1 - シクロプロピル - ( 7 0 m g 、 0 . 1 1 m m o l ) を D M F ( 1 . 0 m l ) に溶解し、T B T U ( 7 0 m g 、 0 . 2 2 m m o l ) 、および D I P E A ( 5 6 m g 、 0 . 4 4 m m o l ) を反応液に加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で 1 時間攪拌し、次いでモルホリン ( 3 8 μ L 、 0 . 4 4 m m o l ) を加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で終夜攪拌した。

20

【 0 1 8 6 】

反応液を酢酸エチル ( 5 0 m l ) で希釈し、塩酸水 ( 1 . 0 N 、 2 5 m l ) 、 N a H <sub>2</sub> P O <sub>4</sub> 水 ( 0 . 1 M 、 2 5 m l ) で連続して洗浄した。有機相を室温で終夜減圧濃縮して、黄色非晶質固形物 ( 7 8 m g ) を得た。S C L - 1 0 A コントローラ、S I L - 1 0 A オートサンプラーおよび F R C - 1 0 A フラクションコレクターとインターフェイスで接続した D I S C O V E R Y V P ( 登録商標 ) ソフトウェアを用いた島津 高圧液体クロマトグラフィシステムで、標題の化合物をさらに精製した。サンプルをアセトニトリル / D M F ( 1 : 1 ) ( 全容積 2 m l ) に溶解し、W a t e r s S u n f i r e P r e p C 1 8 O B D 、 5 μ M 1 9 m m × 1 0 0 m m カラムを用いて精製し、2 2 0 n M の検出器の波長で S P D - 1 0 A V U V - V i s 検出器を用いてモニターした。溶離条件には、流速 2 5 m L / 分、6 0 % 溶媒 A / 4 0 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 1 0 0 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 1 2 分と実行時間 2 5 分を用い、% A = 1 0 % アセトニトリル、9 0 % 水、0 . 1 % T F A 溶媒系、% B = 9 0 % アセトニトリル、1 0 % 水、0 . 1 % T F A 溶媒系を用いた。2 回の 1 m l 注射として、サンプルを実行した。第 2 の分取 H P L C の実行時間は、第 1 の実行からのデータに基づいて、1 5 分に短縮された。

30

【 0 1 8 7 】

生成物画分 ( 保持時間 = 9 . 2 0 分 ) を合わせて、溶媒を減圧留去した。化合物を室温で減圧乾燥して、黄色非晶質固形物として、標題の化合物 ( 6 7 m g ) を得た。

【 0 1 8 8 】

40

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, クロロホルム - D ) ppm 1.02 ( m, 3 H) 1.23 ( q, J=12.21 Hz, 1 H) 1.30 - 1.56 ( m, 7 H) 1.77 ( d, J=10.38 Hz, 2 H) 1.90 - 2.14 ( m, 4 H) 2.40 - 3.23 ( m, 12 H) 3.60 ( m, 1H) 3.97 ( s, 3 H) 4.05 ( m, 1H) 4.61 ( d, J=14.65 Hz, 1 H) 5.00 ( d, J=14.65 Hz, 1 H) 6.95 ( d, J=2.75 Hz, 1 H) 6.97 ( s, 1 H) 7.04 ( dd, J=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.46 ( dd, J=8.55, 1.53 Hz, 1 H) 7.52 ( d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.55 ( s, 1 H) 7.89 ( d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.94 ( d, J=1.22 Hz, 1 H) 9.75 ( br. s, 1 H) .

【 0 1 8 9 】

LC-MS 保持時間 1.94 分; 712 m/z (MH) .

2 2 0 n M の検出器の波長で S P D - 1 0 A V U V - V i s 検出器を用いて、P H E N O M E N E X ( 登録商標 ) L u n a 1 0 μ C 1 8 3 . 0 × 5 0 m m カラムを備えた島

50



津 LC - 10AS 液体クロマトグラフにおいて、LCデータを記録した。溶離条件には、流速5 mL / 分、100% 溶媒A / 0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A / 100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間3分、保持時間1分、および分析時間4分を用い、ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H<sub>2</sub>O / 95% アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおけるLCについてのMICROMASS（登録商標）プラットフォームを用いて、MSデータを測定した。

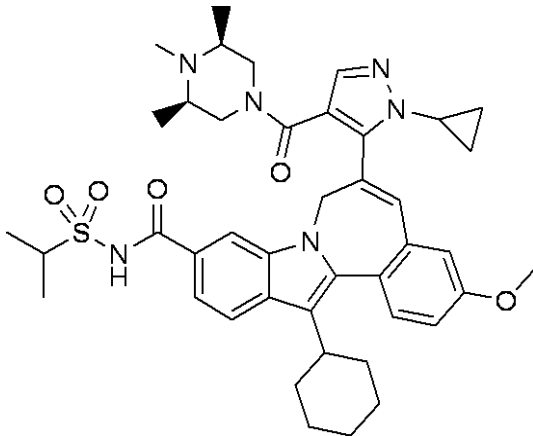
【0190】

上記の7H-インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミド, 13-シクロヘキシル-6-[1-シクロプロピル-4-(4-ホルホルニルカルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-3-メトキシ-N-[(1-メチルエチル)スルホニル]-に記載したものに類似する方法で、以下の化合物を合成した：

7H-インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミド, 13-シクロヘキシル-6-[1-シクロプロピル-4-[[ (3R, 5S) -3, 4, 5-トリメチル-1-ピペラジニル]カルボニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-3-メトキシ-N-[(1-メチルエチル)スルホニル]-

【0191】

【化94】

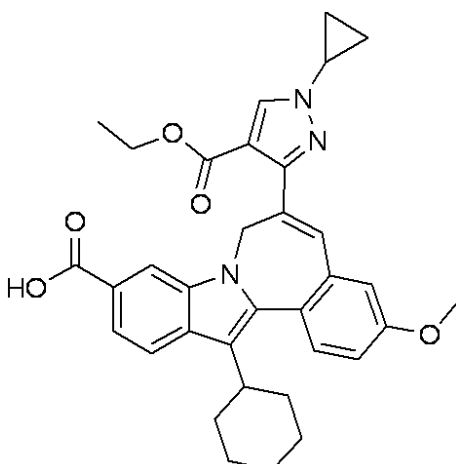


LCMS: m/e 753 (M+H), 保持時間 1.89 分.

【0192】

7H-インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボン酸, 13-シクロヘキシル-6-[1-シクロプロピル-4-(エトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3-メトキシ-

【化95】



7H-インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボン酸, 13-シクロヘキシル-6-[1-シクロプロピル-4-(エトキシカルボニル)-1H-ピラゾ

ール - 3 - イル] - 3 - メトキシ - , 1 , 1 - ジメチルエチルエステル ( 4 0 0 m g 、 0 . 6 4 3 m m o l ) を 1 , 2 - ジクロロエタン ( 3 . 2 m l ) に溶解し、反応液を窒素雰囲気下に置き、次いでトリフルオロ酢酸 ( 3 . 2 m l 、 2 6 . 0 m m o l ) を加えた。反応液を窒素雰囲気下、室温で 2 時間撹拌した。ロータリーエバポレーターを用いて揮発物を減圧留去し、反応生成物をベンゼンに溶解し、減圧留去して、微量の T F A の除去を促進した。ベンゼン中の溶解を繰り返し、減圧留去した。サンプルを室温で減圧乾燥して、黄色固形物として、標題の化合物 ( 3 6 4 m g ) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( 500 MHz, クロロホルム-D ) ppm 1.12 - 1.26 ( m , 3 H ) 1.31 ( t , J=7.02 Hz , 3 H ) 1.40 ( s , 2 H ) 1.51 - 1.89 ( m , 5 H ) 1.87 - 2.23 ( m , 4 H ) 2.87 ( t , J=11.29 Hz , 1 H ) 3.58 ( m , 1 H ) 3.91 ( s , 3 H ) 4.27 ( br.s , 2 H ) 4.73 ( br.s , 1 H ) 4.97 ( br.s , 1 H ) 6.78 ( s , 1 H ) 6.94 ( d , J=2.14 Hz , 1 H ) 7.08 ( dd , J=8.55 , 2.44 Hz , 1 H ) 7.54 ( d , J=8.85 Hz , 1 H ) 7.77 ( d , J=8.24 Hz , 1 H ) 7.86 - 7.95 ( m , 2 H ) 7.98 ( s , 1 H ) . LC-MS 566 m/z (MH<sup>+</sup>) .

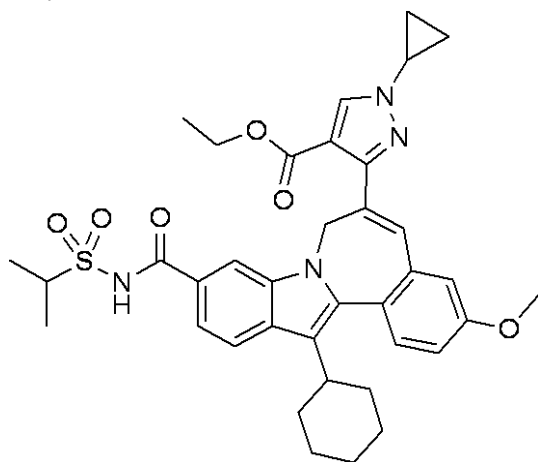
10

【 0 1 9 3 】

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 3 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - 1 - シクロプロピル - , エチルエステル

【化 9 6 】

20



30

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボン酸 , 1 3 - シクロヘキシル - 6 - [ 1 - シクロプロピル - 4 - ( エトキシカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] - 3 - メトキシ - ( 3 2 m g 、 0 . 0 6 m m o l ) を、T H F ( 0 . 3 0 m l ) に溶解した。カルボニルジイミダゾール ( 2 8 m g 、 0 . 1 7 m m o l ) を反応液に加えた。反応液を窒素雰囲気下に置き、室温で 4 5 分間撹拌し、次いで 1 時間還流するまで加熱した。反応液を窒素雰囲気下で冷却し、プロパン - 2 - スルホンアミド ( 2 8 m g 、 0 . 2 3 m m o l ) を反応液に加え、続いて D B U ( 0 . 2 6 m l 、 0 . 1 7 m m o l ) を加えた。反応液を油浴に浸し、窒素雰囲気下で終夜加熱還流した。反応液を酢酸エチル ( 5 0 m l ) で希釈し、有機層を、塩酸水 ( 1 . 0 N 、 5 0 m l ) および N a H <sub>2</sub> P O <sub>4</sub> 水 ( 0 . 1 M 、 5 0 m l ) で連続して洗浄した。有機層を減圧乾燥して、黄色泡として、標題の生成物 ( 3 1 m g ) を得た。

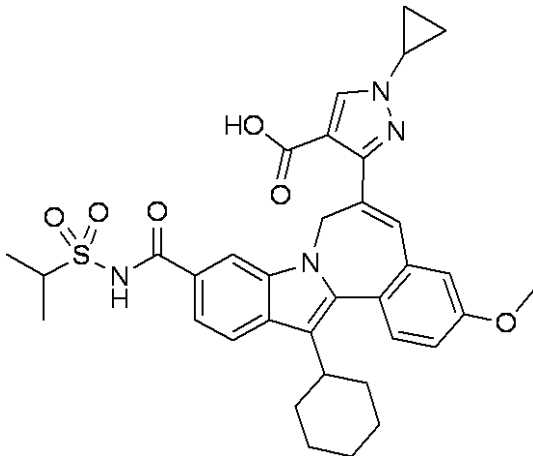
40

$^1\text{H}$  NMR ( 500 MHz, クロロホルム-D ) ppm 1.12 - 1.27 ( m , 3 H ) 1.30 ( t , J=7.02 Hz , 3 H ) 1.32 - 1.45 ( m , 3 H ) 1.46 ( d , J=9.77 Hz , 6 H ) 1.53 - 1.81 ( m , 3 H ) 1.88 - 2.13 ( m , 5 H ) 2.81 - 2.91 ( m , 1 H ) 3.29 ( m , 1 H ) 3.90 ( s , 3 H ) 4.00 - 4.10 ( m , 1 H ) 4.24 ( s , 2 H ) 4.71 ( d , J=12.21 Hz , 1 H ) 4.99 ( d , J=16.48 Hz , 1 H ) 6.77 ( s , 1 H ) 6.94 ( d , J=2.44 Hz , 1 H ) 7.08 ( dd , J=8.55 , 2.75 Hz , 1 H ) 7.38 ( dd , J=8.55 , 1.22 Hz , 1 H ) 7.52 ( d , J=8.85 Hz , 1 H ) 7.76 ( d , J=1.22 Hz , 1 H ) 7.86 - 7.92 ( m , 2 H ) 8.26 ( br.s , 1 H ) . LC-MS 671 m/z (MH<sup>+</sup>) .

【 0 1 9 4 】

50

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 3 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - 1 - シクロプロピル - 【化 9 7】



10

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 3 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - 1 - シクロプロピル - , エチルエステル ( 0.31 g , 0.050 mmol ) を THF ( 0.20 ml ) に溶解し、メタノール ( 0.20 ml ) を反応液に加え、続いて水酸化ナトリウム水 ( 1 N , 0.50 ml ) を加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で 18 時間撹拌した。反応液を酢酸エチル ( 50 ml ) で希釈し、塩酸水 ( 1.0 N , 2 x 50 ml ) で洗浄した。ロータリーエバポレーターを用いて有機層を減圧濃縮して、黄色固形物として、標題の化合物 ( 30 mg ) を得た。

20

【 0 1 9 5 】

LC-MS 保持時間 1.78 分 ; 643 m/z (MH).

220 nm の検出器の波長で SPD - 10 AV UV - Vis 検出器を用いて、PHENOMENEX (登録商標) Luna 10u C18 3.0 x 50 mm カラムを備えた島津 LC - 10 AS 液体クロマトグラフにおいて、LC データを記録した。溶離条件には、流速 5 mL / 分、100 % 溶媒 A / 0 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 100 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 3 分、保持時間 1 分、および分析時間 4 分を用い、ここで、溶媒 A は 5 % アセトニトリル / 95 % H<sub>2</sub>O / 10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒 B は 5 % H<sub>2</sub>O / 95 % アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおける LC についての MICRO MASS (登録商標) プラットフォームを用いて、MS データを測定した。

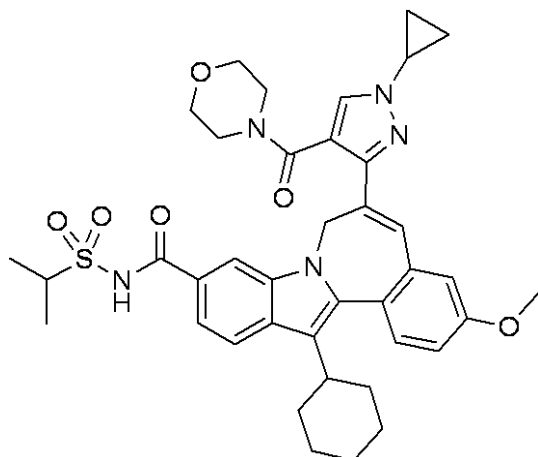
30

【 0 1 9 6 】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド , 1 3 - シクロヘキシル - 6 - [ 1 - シクロプロピル - 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

40

## 【化 9 8】



10

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 3 - [ 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - 1 - シクロプロピル - ( 30 mg 、 0.050 mmol ) を DMF ( 0.50 ml ) に溶解し、TBTU ( 35 mg 、 0.11 mmol ) 、および DIPEA ( 19 mg 、 0.22 mmol ) を反応液に加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で 1 時間攪拌し、次いでモルホリン ( 19  $\mu$ L 、 0.22 mmol ) を加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で終夜攪拌した。

20

## 【 0 1 9 7 】

反応液を酢酸エチル ( 50 ml ) で希釈し、塩酸水 ( 1.0 N 、 25 ml ) 、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  水 ( 0.1 M 、 25 ml ) で連続して洗浄した。有機相を室温で終夜減圧濃縮して、黄色非晶質固形物 ( 33 mg ) を得た。SCL - 10A コントローラ、SIL - 10A オートサンプラーおよび FRC - 10A フラクションコレクターとインターフェイスで接続した DISCOVERY VP ( 登録商標 ) ソフトウェアを用いた島津 高圧液体クロマトグラフィシステムで、標題の化合物をさらに精製した。サンプルをアセトニトリル / DMF ( 1 : 1 ) ( 全容積 2 ml ) に溶解し、Waters Sunfire Prep C18 OBD、5  $\mu$ M 19 mm  $\times$  100 mm カラムを用いて精製し、220 nM の検出器の波長で SPD - 10AV UV - Vis 検出器を用いてモニターした。溶離条件には、流速 25 mL / 分、60 % 溶媒 A / 40 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 100 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 12 分と実行時間 25 分を用い、% A = 10 % アセトニトリル、90 % 水、0.1 % TFA 溶媒系、% B = 90 % アセトニトリル、10 % 水、0.1 % TFA 溶媒系を用いた。2 回の 1 ml 注射として、サンプルを実行した。第 2 の分取 HPLC の実行時間は、第 1 の実行からのデータに基づいて、15 分に短縮された。

30

## 【 0 1 9 8 】

生成物画分 ( 保持時間 = 9.10 分 ) を合わせて、溶媒を減圧留去した。化合物を室温で減圧乾燥して、黄色非晶質固形物として、標題の化合物 ( 25 mg ) を得た。

## 【 0 1 9 9 】

$^1\text{H}$  NMR ( 500 MHz, クロロホルム - D ) ppm 1.23 ( m, 1 H ) 1.30 - 1.56 ( m, 9 H ) 1.77 ( m, 2 H ) 1.90 - 2.14 ( m, 5 H ) 2.54 - 3.39 ( m, 12 H ) 3.67 ( m, 1 H ) 3.97 ( s, 3 H ) 4.10 ( m, 1 H ) 4.48 ( d,  $J=14.65$  Hz, 1 H ) 5.45 ( d,  $J=14.65$  Hz, 1 H ) 6.95 ( d,  $J=2.75$  Hz, 1 H ) 6.97 ( s, 1 H ) 7.04 ( dd,  $J=8.70$ , 2.59 Hz, 1 H ) 7.46 ( dd,  $J=8.55$ , 1.53 Hz, 1 H ) 7.52 ( d,  $J=8.55$  Hz, 1 H ) 7.55 ( s, 1 H ) 7.89 ( d,  $J=8.55$  Hz, 1 H ) 7.94 ( d,  $J=1.22$  Hz, 1 H ) 9.13 ( br. s, 1 H ) .

40

## 【 0 2 0 0 】

LC-MS 保持時間 1.91 分 ; 712 m/z ( MH ) .

220 nM の検出器の波長で SPD - 10AV UV - Vis 検出器を用いて、PHENOMENEX ( 登録商標 ) Luna 10  $\mu$  C18 3.0  $\times$  50 mm カラムを備えた島

50

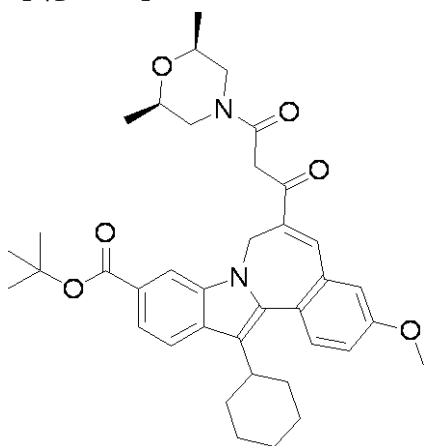
津 LC - 10AS 液体クロマトグラフにおいて、LCデータを記録した。溶離条件には、流速5 mL / 分、100% 溶媒A / 0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A / 100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間3分、保持時間1分、および分析時間4分を用い、ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H<sub>2</sub>O / 95% アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおけるLCについてのMICROMASS（登録商標）プラットフォームを用いて、MSデータを測定した。

【0201】

7H - インドロ[2, 1 - a][2]ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸, 13 - シクロヘキシル - 6 - [3 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチル - 4 - モルホリニル] - 1, 3 - ジオキソプロピル] - 3 - メトキシ -, 1, 1 - ジメチルエチルエステル

10

【化99】



20

250 mL 丸底フラスコ中、13 - シクロヘキシル - 6 - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロパノイル) - 3 - メトキシ - 7H - インドロ[2, 1 - a][2]ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸 tert - ブチル (3.13 g、5.61 mmol) をトルエン (56 mL) に溶解し、cis - 2, 6 - ジメチルモルホリン (2.6 mL、20.99 mmol) を反応液に加える。反応液を窒素雰囲気下に置き、還流するまで9時間加熱する。反応液を酢酸エチルとクエン酸水 (1.0 M) の間で分液した。有機層を、クエン酸水 (1.0 M)、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0.1 M)、および食塩水で連続して洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧留去して、橙琥珀色泡として、粗生成物 (3.01 g) を得た。粗生成物をジクロロメタンに溶解し、シリカゲル (8.2 g) に吸着させた。5% 酢酸エチルのジクロロメタン溶液に充填したシリカゲルスラリー (90 g) において、粗生成物をクロマトグラフィーに供し、5% 酢酸エチルのジクロロメタン溶液 ~ 10% 酢酸エチルのジクロロメタン溶液のグラジエントで溶離した。純粋な生成物画分を合わせて、ロータリーエバポレーターを用いて溶媒を減圧留去して、黄色非晶質固形物を得て、それを室温でさらに減圧乾燥して、標題の化合物 (1.28 g) を得た。低い純度の画分によって、さらに生成物 (0.48 g) を得た。LCMS分析によって、目的の生成物と等しい質量の2つのピークが得られた。以下の条件下での分取HPLCによる2つのピークの分割によって、単離後に分析すると相互変換されるピークが得られた：SCL - 10A コントローラ、SIL - 10A オートサンプラーおよびFRC - 10A フラクションコレクターとインターフェイスで接続したDISCOVERY VP（登録商標）ソフトウェアを用いた島津 高圧液体クロマトグラフィシステム。サンプル76816 - 035 - a (63 mg) をアセトニトリル / DMF 混合液 (2 : 1、2 mL) に溶解し、PHENOMENEX（登録商標）Luna C18 30 x 100 mm 10 u カラムを用いて精製し、220 nmの検出器の波長でSPD - 10AV UV - Vis 検出器を用いてモニターした。溶離条件には、流速40 mL / 分、60% 溶媒A / 40% 溶媒B ~ 0% 溶媒A / 100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間15分と実行時間25分を用い、% A = 10 mM 酢酸アンモニウムを含有する95 : 5 水 / アセトニ

30

40

50

トリル溶媒系、% B = 10 mM 酢酸アンモニウムを含有する 5 : 95 水 / アセトニトリル溶媒系を用いた。2つのピークをサンプルから単離した：室温での最初のピーク = 16.3分。単離後の同一の HPLC スペクトルが相互変換を示していることが、両方のサンプルによって示された。

【0202】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 0.89 (s, 2.0 H) 1.01 (s, 3.3 H) 1.19 (d, J=26.25 Hz, 3.5 H) 1.30 - 1.47 (m, 4.5 H) 1.55 (s, 4.2 H) 1.60 (s, 3.6 H) 1.63 (s, 9.0 H) 1.76 (d, J=8.24 Hz, 3.1 H) 1.93 (d, J=9.46 Hz, 1.9 H) 1.98 - 2.15 (m, 4.2 H) 2.23 (s, 1.2 H) 2.39 (s, 0.4 H) 2.56 - 2.72 (m, 1.6 H) 2.74 - 2.86 (m, 1.6 H) 2.91 (s, 0.8 H) 3.47 - 3.65 (m, 2.8 H) 3.74 - 3.85 (m, 1.6 H) 3.90 (s, 1.4 H) 3.91 (s, 3.1 H) 3.93 - 4.04 (m, 1.8 H) 4.19 (d, J=12.82 Hz, 0.5 H) 4.26 (d, J=14.65 Hz, 0.5 H) 4.39 (s, 0.5 H) 4.47 (d, J=11.29 Hz, 0.4 H) 5.18 (s, 0.3 H) 5.71 - 5.92 (m, 1.1 H) 7.01 (d, J=2.75 Hz, 0.4 H) 7.03 - 7.06 (m, 1.4 H) 7.11 (dd, J=8.70, 2.59 Hz, 1.0 H) 7.47 - 7.51 (m, 0.9 H) 7.52 (s, 0.5 H) 7.57 (s, 0.4 H) 7.65 (d, J=1.53 Hz, 0.2 H) 7.68 (dd, J=8.55, 1.22 Hz, 1.2 H) 7.80 (s, 0.6 H) 7.80 - 7.82 (m, 0.7 H) 7.84 (s, 0.2 H) 7.91 (s, 0.4 H) 8.04 (s, 0.5 H) 8.19 (s, 0.3 H) 8.21 (d, J=1.22 Hz, 1.0 H) 15.15 (d, J=23.80 Hz, 0.4 H).

10

【0203】

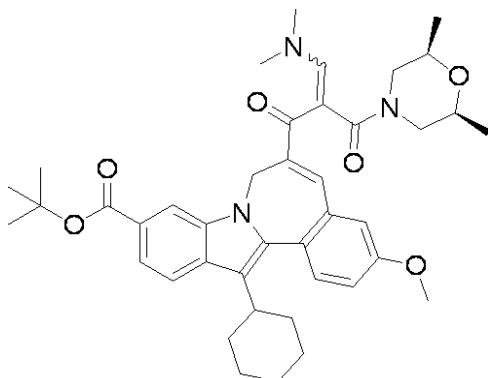
LC-MS 保持時間 4.21分 (88%); 625m/z (MH<sup>+</sup>) および 5.23分 (12%); 625m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nm の検出器の波長で SPD-10AV UV-Vis 検出器を用いて、PHENOMENEX (登録商標) Luna 10u C18 4.6 × 50 mm カラムを備えた島津 LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、LC データを記録した。溶離条件には、流速 5 mL / 分、70% 溶媒 A / 30% 溶媒 B ~ 0% 溶媒 A / 100% 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 5 分、保持時間 2 分、および分析時間 7 分を用い、ここで、溶媒 A は 5% アセトニトリル / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒 B は 5% H<sub>2</sub>O / 95% アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーにおける LC についての MICROMASS (登録商標) プラットフォームを用いて、MS データを測定した。

20

【0204】

7H - インドロ [2, 1-a] [2] ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸, 13 - シクロヘキシル - 6 - [(2E, Z) - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチル - 4 - モルホリニル]カルボニル] - 1 - オキソ - 2 - プロペニル] - 3 - メトキシ -, 1, 1 - ジメチルエチルエステル  
【化100】

30



40

7H - インドロ [2, 1-a] [2] ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸, 13 - シクロヘキシル - 6 - [3 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチル - 4 - モルホリニル] - 1, 3 - ジオキソプロピル] - 3 - メトキシ -, 1, 1 - ジメチルエチルエステルを、N, N - ジメチルホルムアミド / ジメチルアセタール (10 mL) に溶解した。反応液を冷却器に取り付け、窒素雰囲気下に置いた。反応液を 3 時間還流するまで加熱し、冷却し、次いでロータリーエバポレーターを用いて揮発物を減圧留去し、次いで室温で減圧乾燥し

50

て、非晶質橙色固形物として、生成物 ( 5 1 7 m g 、 8 6 % ) を得た。

【 0 2 0 5 】

LC-MS 保持時間 4.60分;682 m/z (MH<sup>+</sup>).

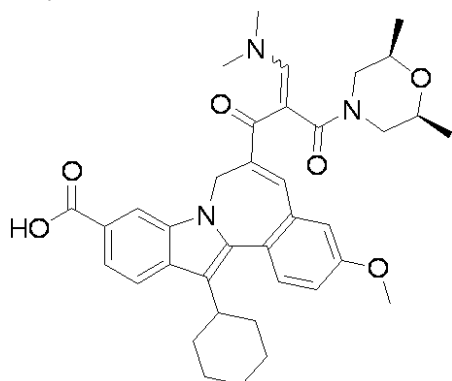
2 2 0 n M の検出器の波長で S P D - 1 0 A V U V - V i s 検出器を用いて、P H E N O M E N E X ( 登録商標 ) L u n a 1 0 u C 1 8 4.6 x 5 0 m m カラムを備えた島津 L C - 1 0 A S 液体クロマトグラフにおいて、L C データを記録した。溶離条件には、流速 4 m L / 分、1 0 0 % 溶媒 A / 0 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 1 0 0 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 5 分、保持時間 2 分、および分析時間 7 分を用い、ここで、溶媒 A は 5 % アセトニトリル / 9 5 % H<sub>2</sub>O / 1 0 m M 酢酸アンモニウムであり、溶媒 B は 5 % H<sub>2</sub>O / 9 5 % アセトニトリル / 1 0 m M 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおける L C についての M I C R O M A S S ( 登録商標 ) プラットフォームを用いて、M S データを測定した。該中間体をさらに精製することなく用いた。

10

【 0 2 0 6 】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボン酸 , 1 3 - シクロヘキシル - 6 - [ ( 2 E , Z ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) - 2 - [ [ ( 2 R , 6 S ) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - モルホリニル ] カルボニル ] - 1 - オキソ - 2 - プロペニル ] - 3 - メトキシ -

【 化 1 0 1 】



20

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボン酸 , 1 3 - シクロヘキシル - 6 - [ ( 2 E , Z ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) - 2 - [ [ ( 2 R , 6 S ) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - モルホリニル ] カルボニル ] - 1 - オキソ - 2 - プロペニル ] - 3 - メトキシ - , 1 , 1 - ジメチルエチルエステルを、1 , 2 - ジクロロエタン ( 5 m L ) に溶解し、T F A ( 5 m L ) を反応液に加えた。反応液を窒素雰囲気下に置き、2 . 5 時間攪拌した。ロータリーエバポレーターを用いて揮発物を反応液から減圧留去して、赤みを帯びた油を得た。生成物をベンゼン / ジクロロメタンに溶解し、揮発物を再び減圧留去して、赤色泡を得た。生成物を酢酸エチルに溶解し、塩酸水 ( 1 . 0 N ) で洗浄した。水層を酢酸エチルで逆抽出した。有機抽出物を合わせて、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機溶液を濾過し、ロータリーエバポレーターを用いて揮発物を減圧留去して、琥珀橙色泡を得た。生成物を室温で減圧乾燥して、非晶質琥珀橙色固形物 ( 3 8 8 m g ) を得た。

30

40

【 0 2 0 7 】

LC-MS 保持時間 2.83 分; 624 m/z (MH<sup>+</sup>).

2 2 0 n M の検出器の波長で S P D - 1 0 A V U V - V i s 検出器を用いて、P H E N O M E N E X ( 登録商標 ) L u n a 1 0 u C 1 8 4.6 x 5 0 m m カラムを備えた島津 L C - 1 0 A S 液体クロマトグラフにおいて、L C データを記録した。溶離条件には、流速 4 m L / 分、1 0 0 % 溶媒 A / 0 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 1 0 0 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 5 分、保持時間 2 分、および分析時間 7 分を用い、ここで、溶媒 A は 5 % アセトニトリル / 9 5 % H<sub>2</sub>O / 1 0 m M 酢酸アンモニウムであり、溶媒 B は 5 % H<sub>2</sub>O / 9 5 % アセトニトリル / 1 0 m M 酢酸アンモニウムであった。エ

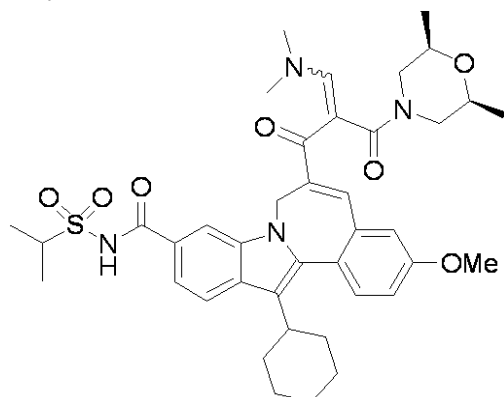
50

クトロスプレーモードにおけるLCについてのMICROMASS（登録商標）プラットフォームを用いて、MSデータを測定した。

【0208】

7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミド, 13-シクロヘキシル-6-[(2E,Z)-3-(ジメチルアミノ)-2-[[ (2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]カルボニル]-1-オキソ-2-プロペニル]-3-メトキシ-N-[(1-メチルエチル)スルホニル]-

【化102】



10

25ml r bフラスコ中、7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボン酸, 13-シクロヘキシル-6-[(2E,Z)-3-(ジメチルアミノ)-2-[[ (2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]カルボニル]-1-オキソ-2-プロペニル]-3-メトキシ-(385mg、0.616mmol)をジクロロメタン(6.2ml)に溶解し、プロパン-2-スルホンアミド(233mg、1.892mmol)およびDMA P(230mg、1.880mmol)を反応液に加え、続いてEDC(177mg、0.924mmol)を加えた。反応液を窒素雰囲気下に置き、室温で18.5時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、塩酸水(1.0N)で洗浄した。水相を合わせて、酢酸エチルで逆抽出した。有機層を合わせて、塩酸水(1.0N)および食塩水で連続して洗浄した。有機溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、ロータリーエバポレーターを用いて溶媒を減圧留去して、非晶質橙色固形物/泡を得て、それを減圧乾燥して、粗生成物(415mg)を得た。

20

30

【0209】

LC-MS 保持時間 3.00 分; 729m/z (MH<sup>+</sup>).

220nmの検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX（登録商標）Luna 10u C18 4.6 x 50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフにおいて、LCデータを記録した。溶離条件には、流速5mL/分、100% 溶媒A / 0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A / 100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間5分、保持時間2分、および分析時間7分を用い、ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル / 95% H<sub>2</sub>O / 10mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H<sub>2</sub>O / 95% アセトニトリル / 10mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおけるLCについてのMICROMASS（登録商標）プラットフォームを用いて、MSデータを測定した。

40

【0210】

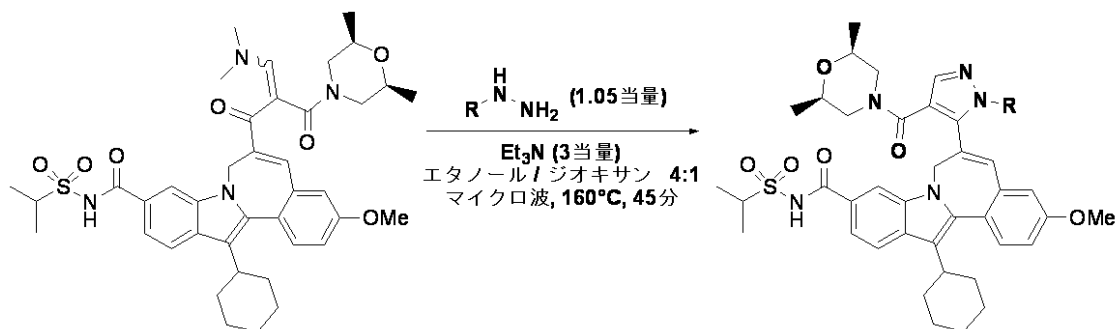
粗生成物をさらに精製することなく次のピラゾール合成に用いた。

【0211】

以下の類縁体は、下記の一般的な方法を用いて製造されうる。



## 【化 103】



10

## 【0212】

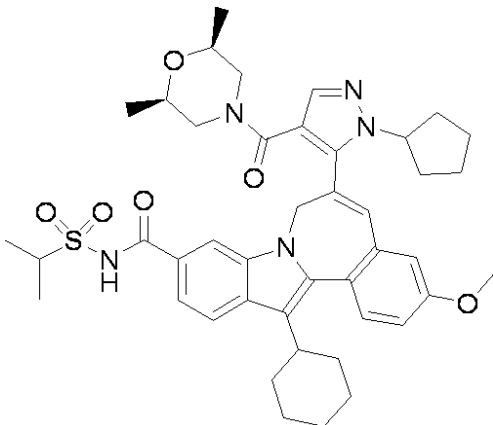
7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミド, 13-シクロヘキシル-6-[(2E,Z)-3-(ジメチルアミノ)-2-[[ (2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]カルボニル]-1-オキソ-2-プロペニル]-3-メトキシ-N-[(1-メチルエチル)スルホニル]-(100mg, 0.137mmol)のエタノール(547μL)およびジオキサン(137μL)溶液。0.5~2ml マイクロ波反応容器中、反応液にヒドラジン試薬(0.146mmol)を加え、続いてTEA(58.2μL, 0.417mmol)を加えた。容器を窒素雰囲気下でキャップし、45分間160℃で加熱した。反応液をDMF/アセトニトリルに希釈し、生成物の化合物を逆相HPLCで精製した。

20

## 【0213】

7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミド, 13-シクロヘキシル-6-[1-シクロペンチル-4-[[ (2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]カルボニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-3-メトキシ-N-[(1-メチルエチル)スルホニル]-

## 【化 104】



30

グラジエント法 Bin# 16.DIONEX (登録商標) APS-3000を用い、以下に列挙した器具類を有する逆相HPLCを用いて、この化合物を単離した:

CHROMELEON (登録商標) 6.70 sp1 LC ソフトウェア; Thermo-Finnigan XCALIBUR (登録商標) MS ソフトウェア; DIONEX (登録商標) 分析用P680 パイナリポンプ; DIONEX (登録商標) PP150 パイナリポンプ prep; DIONEX (登録商標) UVD340U UV分光計; Polymer Labs PL-ELS 1000 ELS検出器; Thermo-Finnigan MSQ Surveyor Plus 質量分析計。LC条件: カラム; Waters Xbridge 19x200mm 5um C18; ガードカラム; Waters Xbridge 19x10mm 5um C18; 移動相; A = 水、20mM NH<sub>4</sub>OH; B = アセトニトリル。

40

LC-MS 保持時間 6.05 分; 768.86m/z (MH<sup>+</sup>)。

以下を備えたシステムを有するMasslynx 4.0 SP4を用いて、LCデータを

50

記録した：

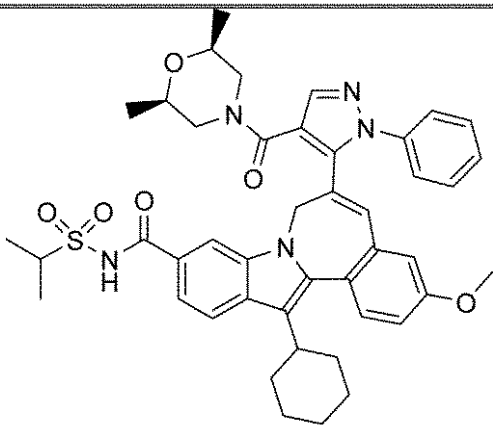
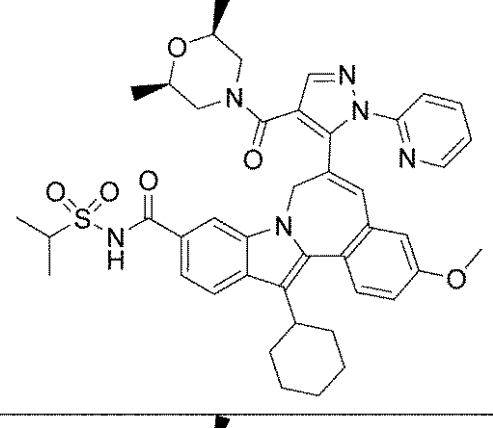
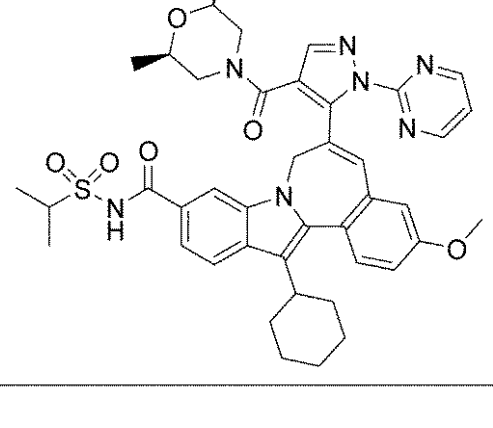
Harney 4ポートインジェクションモジュールを有するCTC-Leap HTS-PALオートサンプラー、Waters 1525バイナリポンプ、220nmでのWaters 2488 UV検出器、Polymer Lab 1000 ELS検出器(エバポレーター温度(evap. Temp.) = 90、ネブライザー温度(Neb. Temp.) = 80)および4方向MUXソースを有するWaters LCT質量分析計。Ascendents 4.6 × 50 mm 5 μM C18カラムを用いてサンプルを分析した。溶離条件には、流速2 mL/分、100% 溶媒A / 0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A / 100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間8分、保持時間1分、および分析時間9分を用い、ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H<sub>2</sub>O / 95% アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウムであった。ESIポジティブモードにおけるWaters LCT質量分析計を用いたMSイオン化。

10

【0214】

上記の一般的な方法の例によって、以下の化合物を合成した。

【表 1 - 1】

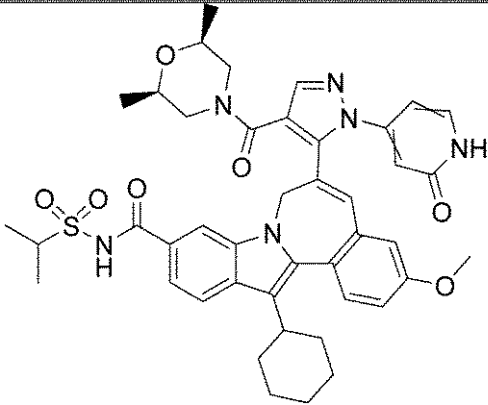
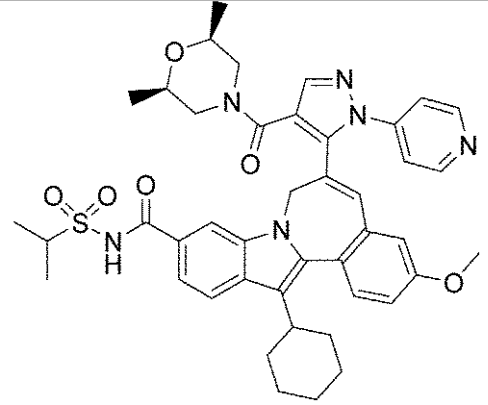
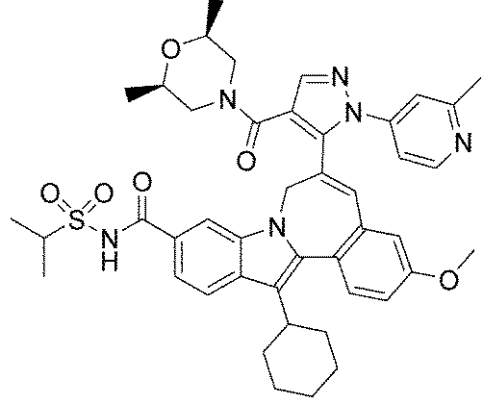
構造	分析法	保持時間 (分)	質量イオン 実測 (MH <sup>+</sup> )	精製法
	方法 A	5.39	776.85	ビン 14
	方法 A	5.00	777.83	ビン 12
	方法 A	4.54	778.86	ビン 10

10

20

30

【表 1 - 2】

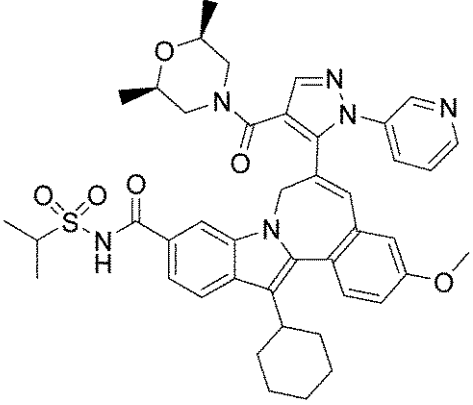
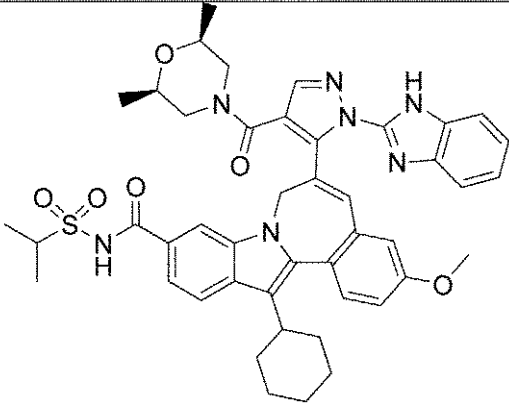
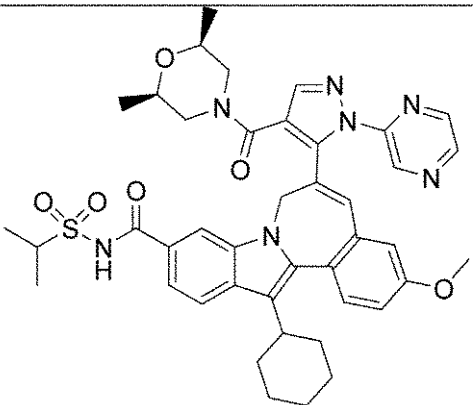
構造	分析法	保持時間 (分)	質量イオン 実測 (MH <sup>+</sup> )	精製法
	方法 A	4.01	793.86	ビン 08
	方法 A	4.53	777.83	ビン 10
	方法 A	4.61	791.85	ビン 10

10

20

30

【表 1 - 3】

構造	分析法	保持時間 (分)	質量イオン 実測 (MH <sup>+</sup> )	精製法
	方法 A	4.65	777.84	ビン 10
	方法 A	4.78	816.88	ビン 14
	方法 A	4.80	778.84	ビン 12

10

20

30

## 【0215】

分析 HPLC 方法 A : 以下を備えたシステムを有する Masslynx 4.0 SP4 を用いて LC データを記録した :

Harney 4ポート インジェクションモジュールを有する CTC - Leap HTS - PAL オートサンプラー、Waters 1525 バイナリポンプ、220nmでの Waters 2488 UV検出器、Polymer Lab 1000 ELS検出器 (エバポレーター温度 = 90 、ネブライザー温度 = 80 ) および 4方向 MUX ソースを有する Waters LCT 質量分析計。Ascentis 4.6 x 50mm 5uM C18 カラムを用いてサンプルを分析した。溶離条件には、流速 2 mL / 分、100 % 溶媒 A / 0 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 100 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 8 分、保持時間 1 分、および分析時間 9 分を用い、ここで、溶媒 A は 5 % アセトニトリル / 95 % H<sub>2</sub>O / 10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒 B は 5 % H<sub>2</sub>O / 95

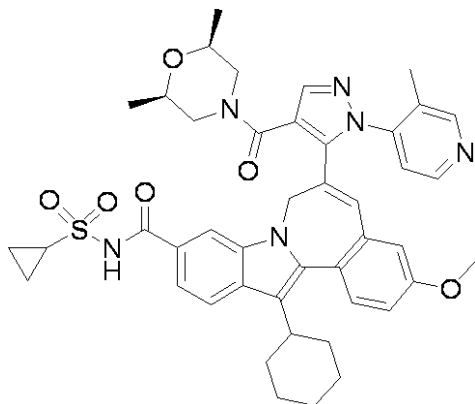
50

% アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウムであった。ESI ポジティブモードにおける Waters LC/MS 質量分析計を用いた MS イオン化。

【0216】

7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミド, 13-シクロヘキシル-N-(シクロプロピルスルホニル)-6-[4-[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-ホルホルニル]カルボニル]-1-(3-メチル-4-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-3-メトキシ-

【化105】



10

0.5 ~ 2.0 ml マイクロ波反応容器中、7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボン酸, 13-シクロヘキシル-6-[(2E,Z)-3-(ジメチルアミノ)-2-[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-ホルホルニル]カルボニル]-1-オキソ-2-プロペニル]-3-メトキシ-, 1,1-ジメチルエチルエステル (106 mg, 0.155 mmol) をエタノール (504  $\mu$ L) およびジオキサン (126  $\mu$ L) に懸濁した。トリエチルアミン (65.9  $\mu$ L, 0.473 mmol) を反応液に加え、続いて4-ヒドラジニル-3-メチルピリジン塩酸塩, 0.4 H<sub>2</sub>O (26.7 mg, 0.160 mmol) を加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、マイクロ波中40分間140 ° に加熱した。

20

【0217】

出発物質の存在から反応が不十分であることが、HPLC 分析によって示される。窒素雰囲気下で反応液を再びキャップし、反応液をさらに40分間140 ° で加熱する。反応液を酢酸エチルで希釈し、塩酸水 (1.0 N) で連続して洗浄した。水層を酢酸エチルで逆抽出し、有機相を合わせた。有機相を、塩酸水 (1.0 N)、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 水 (0.1 M) および食塩水で連続して洗浄した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧留去して、黄色膜を得た。粗生成物を室温で減圧乾燥して、黄色非晶質泡-膜として、生成物 (83 mg) を得た。

30

【0218】

t-ブチルエステルとしての中間体: LC-MS 保持時間 4.71 分; 742 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nm の検出器の波長で SPD-10AV UV-Vis 検出器を用いて、PHENOMENEX (登録商標) Luna 10u C18 4.6 x 50 mm カラムを備えた島津 LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、LC データを記録した。溶離条件には、流速 4 mL / 分、100 % 溶媒 A / 0 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 100 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 5 分、保持時間 2 分、および分析時間 7 分を用い、ここで、溶媒 A は 5 % アセトニトリル / 95 % H<sub>2</sub>O / 10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒 B は 5 % H<sub>2</sub>O / 95 % アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおける LC についての MICROMASS (登録商標) プラットフォームを用いて、MS データを測定した。

40

【0219】

粗生成物をさらに精製することなく用いた。tert-ブチルエステル中間体 (81 mg) を 1,2-ジクロロエタン (1 mL) に溶解し、TFA (1 mL) を加えた。反応液

50

を窒素雰囲気下、室温で2.5時間撹拌した。ロータリーエバポレーターを用いて反応揮発物を減圧留去した。次いで残渣をベンゼン-ジクロロメタン混合物に溶解し、揮発物を減圧留去した。生じたクルードの酸生成物を室温で終夜減圧乾燥して、橙色固形物(88 mg)を得た。中間体カルボン酸のLCMS: LC-MS 保持時間 2.61 分; 684 m/z (MH<sup>+</sup>)

220 nMの検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX(登録商標) Luna 10u C18 4.6 x 50 mmカラムを備えた島津 LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、LCデータを記録した。溶離条件には、流速4 mL/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間5分、保持時間2分、および分析時間7分を用い、ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル/95% H<sub>2</sub>O/10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H<sub>2</sub>O/95% アセトニトリル/10 mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおけるLCについてのMICROMASS(登録商標) プラットフォームを用いて、MSデータを測定した。カルボン酸中間体をさらに精製することなく用いた:

#### 【0220】

2ドラムバイアル中、TFA塩としての上記のカルボン酸(85.4 mg、0.107 mmol)をTHF(1 mL)に溶解した。カルボニルジイミダゾール(43.5 mg、0.268 mmol)を反応液に加え、次いで反応液を窒素雰囲気下でキャップし、室温で1時間撹拌し、次いで2時間70 °Cに加熱し、続いて室温に冷却した。シクロプロパンスルホンアミド(64.3 mg、0.531 mmol)を反応液に加え、続いて2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロピリミド[1, 2-a]アゼピン(DBU)(40 μL、0.268 mmol)を加えた。反応液を窒素雰囲気下でキャップし、18時間70 °Cで油浴に浸した。

#### 【0221】

SCL-10A コントローラ、SIL-10A オートサンプラーおよびFRC-10A フラクションコレクターとインターフェイスで接続したDISCOVERY VP(登録商標)ソフトウェアを用いた島津 高圧液体クロマトグラフィシステムで、生成物を精製した。数滴のTFAを加えながら、アセトニトリルを用いて反応液を2 mLに希釈した。Waters Sunfire Prep C18 OBD、5 μM 19 mm x 150 mmカラムを用いて精製し、220 nMの検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis検出器を用いてモニターした。溶離条件には、流速25 mL/分、70% 溶媒A/30% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間30分と実行時間40分を用い、% A = 10% アセトニトリル、90% 水、0.1% TFA溶媒系、% B = 90% アセトニトリル、10% 水、0.1% TFA溶媒系を用いた。生成物の保持時間は23.24分であった。揮発物を生成物画分から減圧留去して、標題の化合物(39.0 mg)を得た。

#### 【0222】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) ppm 0.87 (s, 2 H) 1.05 (s, 3 H) 1.10 - 1.31 (m, 4 H) 1.31 - 1.60 (m, 5 H) 1.80 (s, 2 H) 1.88 - 2.12 (m, 4 H) 2.13 - 2.37 (m, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.71 (s, 0.5 H) 2.78 - 2.88 (m, 1 H) 3.17 - 3.25 (m, 1 H) 3.37 (s, 1 H) 3.54 (s, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 3.97 - 4.64 (m, 6 H) 4.79 (s, 1 H) 6.57 - 6.84 (m, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.02 - 7.15 (m, 1 H) 7.35 - 7.51 (m, 2 H) 7.51 - 7.72 (m, 1 H) 7.78 - 7.95 (m, 2 H) 8.03 (s, 0.5 H) 8.53 (d, J=45.17 Hz, 1 H) 10.18 (s, 0.6 H).

#### 【0223】

LC-MS 保持時間 1.54 分; 787 m/z (MH<sup>+</sup>).

220 nMの検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX(登録商標) Luna 10u C18 3.0 x 50 mmカラムを備えた島津 LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、LCデータを記録した。溶離条件には

、流速 5 mL / 分、100% 溶媒 A / 0% 溶媒 B ~ 0% 溶媒 A / 100% 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 3 分、保持時間 1 分、および分析時間 4 分を用い、ここで、溶媒 A は 5% アセトニトリル / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒 B は 5% H<sub>2</sub>O / 95% アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおける LC についての MICRO MASS (登録商標) プラットフォームを用いて、MS データを測定した。

【0224】

この後の手順は、特に断りがなければ、以下の条件を用いて分析した：

【0225】

220 nm の波長で SPD - 10 AV UV - Vis 検出器を用い、PHENOMENEX (登録商標) 10 u C18 3.0 x 160 mm カラムを備えた LC - 10 AS 液体クロマトグラフにおいて、HPLC データを記録した。溶離条件には、流速 1 mL / 分、100% 溶媒 A / 0% 溶媒 B ~ 0% 溶媒 A / 100% 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 30 分を用い、ここで、溶媒 A は 10% アセトニトリル / 90% H<sub>2</sub>O / 10 mM TFA であり、溶媒 B は 10% H<sub>2</sub>O / 90% アセトニトリル / 10 mM TFA であった。

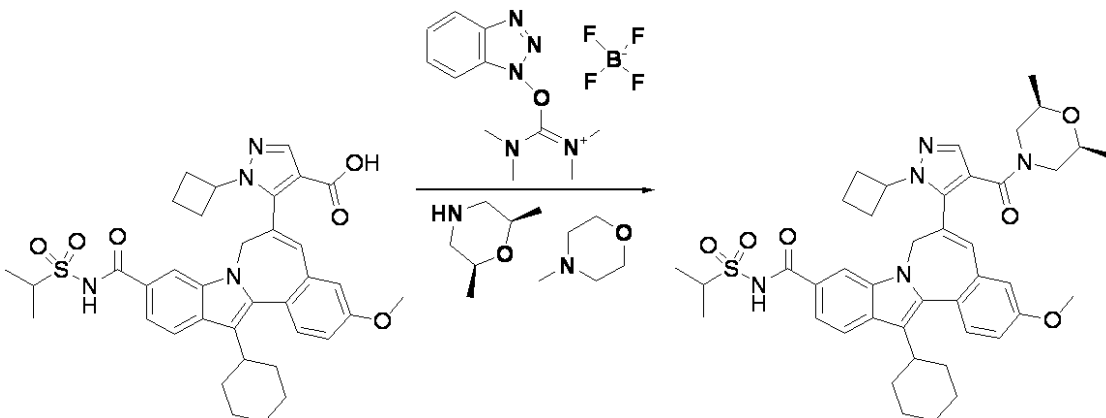
【0226】

220 nm の波長で SPD - 10 AV UV - Vis 検出器を用い、PHENOMENEX (登録商標) Luna 10 u C18 3.0 x 50 mm カラムを備えた島津 LC - 10 AS 液体クロマトグラフにおいて、LC データを記録した。溶離条件には、流速 5 mL / 分、100% 溶媒 A / 0% 溶媒 B ~ 0% 溶媒 A / 100% 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 3 分、保持時間 1 分、および分析時間 4 分を用い、ここで、溶媒 A は 5% アセトニトリル / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒 B は 5% H<sub>2</sub>O / 95% アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおける LC についての MICRO MASS (登録商標) プラットフォームを用いて、MS データを測定した。

【0227】

7H - インドロ [2, 1 - a] [2] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド, 6 - [1 - シクロブチル - 4 - [[ (2R, 6S) - 2, 6 - ジメチル - 4 - モルホリニル]カルボニル] - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [(1 - メチルエチル)スルホニル] -

【化106】



2 ドラムバイアルに、1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸, 1 - シクロブチル - 5 - [13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [[ (1 - メチルエチル)スルホニル]アミノ]カルボニル] - 7H - インドロ [2, 1 - a] [2] ベンゾアゼピン - 6 - イル] - (400 mg、0.609 mmol)、DMF (4 mL)、4 - メチルモルホリン (0.134 mL、1.218 mmol)、cis - 2, 6 - ジメチルモルホリン (0.090 mL、0.731 mmol) および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロホウ酸塩 (TBTU) (215 mg、0



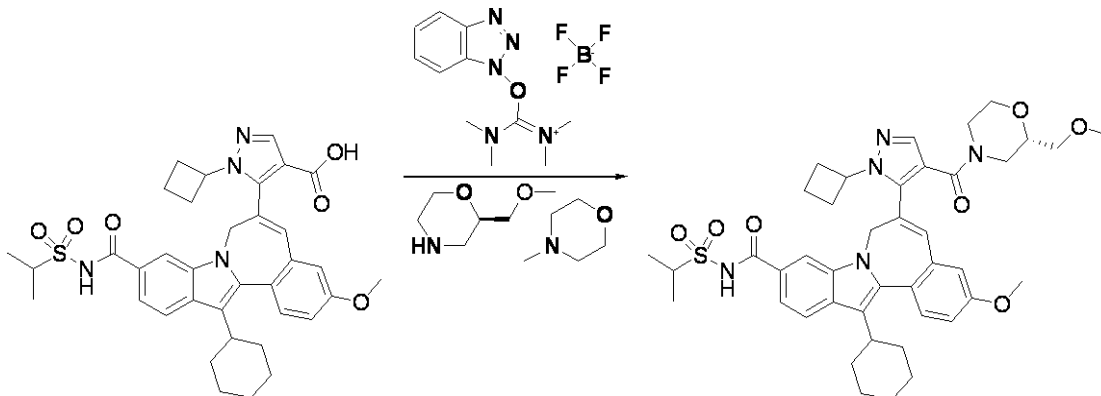
. 6 7 0 m m o l ) を入れた。反応液を 1 時間攪拌した。反応が行われたことが、L C M S によって示される ( 4 . 0 5 分 で、7 5 4 . 1 9 ) 。それをエーテルで希釈し、飽和塩化アンモニウム、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、蒸発させて、黄色泡を得た。泡を D C M に溶解し、溶液をトムソン (Thompson) シリカゲルカートリッジに加え、それを酢酸エチル / メタノール ( 0 % ~ 5 % ) で溶離した。適当な画分 ( T L C ) を合わせて、蒸発させて、明黄色泡を得た。泡をエーテルに溶解し、静置すると結晶が形成された。混合液を濾過して、わずかに黄色の粉末として、生成物 ( 3 4 1 m g 、 0 . 4 5 2 m m o l 、 収率 7 4 . 2 % ) を得た。

HPLC: 純度 99.9%, 23.32 分. LCMS: 754.19 4.05 分にて, mp: 217-219 . HRMS: 計算値 - 754.3633, 実測値 - 754.3633. <sup>1</sup>H NMR: (400Mz, CD<sub>3</sub>OD) 1.23 - 1.29 (m, 3 H), 1.37 - 1.43 (m, 3 H), 1.46 - 1.47 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1.53 - 1.54 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1.63 (s, 1 H), 1.77 - 1.80 (d, J = 11 Hz, 3 H), 1.84 (bs, 1 H), 1.96 (bs, 4 H), 2.03 (s, 1 H), 2.09 - 2.13 (m, 3 h), 2.21 (bs, 1 H), 2.29 (bs, 2 H), 2.45 (s, 1 H), 2.71 - 2.75 (t, J = 12 Hz, 1 H), 2.81 (bs, 1 H), 2.85 - 2.90 (t, J = 12 Hz, 1 H), 3.20 (bs, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.04 - 4.13 (spt, J = 7 Hz, 1 H), 4.55 - 4.58 (d, J = 16 Hz, 1 H), 4.79 (bs, 1 H), 4.84 - 4.87 (d, J = 16 Hz, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.11 - 7.13 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.58 - 7.63 (dd, J = 8 Hz & 13.5 Hz, 2 H), 7.68 - 7.71 (d, J = 13.5 Hz, 2 H), 7.90 - 7.92 (d, J = 8 Hz, 1 H) & 10.6 (bs, 1 H).

【 0 2 2 8 】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 - [ 1 - シクロブチル 4 - [ [ ( 2 S ) - 2 - ( メトキシメチル ) - 4 - モルホリニル ] カルボニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

【 化 1 0 7 】



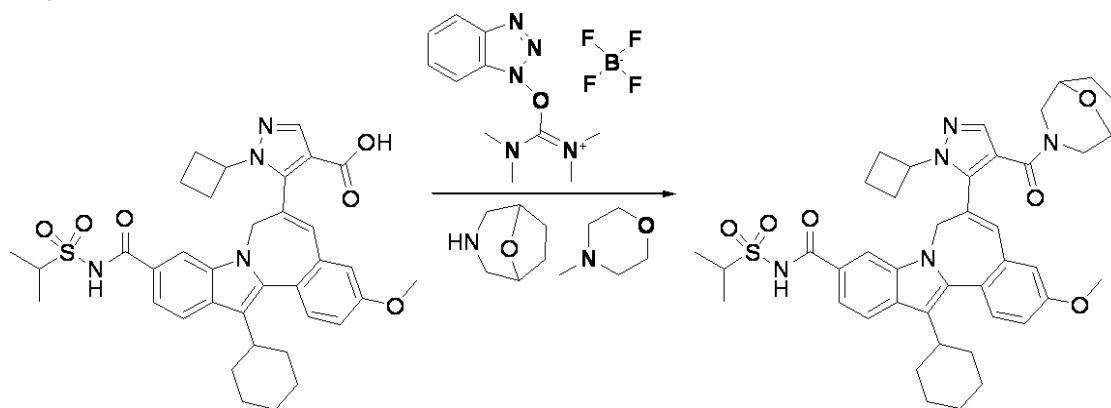
2 ドラムバイアルに、1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロブチル - 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - ( 7 0 m g 、 0 . 1 0 7 m m o l ) 、 D M F ( 1 m L ) 、 ( R ) - 2 - ( メトキシメチル ) モルホリン , H C l ( 3 5 . 7 m g 、 0 . 2 1 3 m m o l ) 、 4 - メチルモルホリン ( 0 . 0 3 5 m L 、 0 . 3 2 0 m m o l ) および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボウ酸塩 ( T B T U ) ( 3 7 . 6 m g 、 0 . 1 1 7 m m o l ) を入れた。反応液を 1 時間攪拌した。それをエーテルで希釈し、飽和塩化アンモニウム、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、蒸発させて、黄色泡を得た。泡を D C M に溶解し、溶液をトムソン シリカゲルカートリッジに加え、それを酢酸エチル / メタノール ( 0 % ~ 1 0 % ) で溶離した。適当な画分 ( T L C ) を合わせて、蒸発させて、明黄色膜を得た。膜を D C M に溶解し、再蒸発させ、残渣をヘキサン / エーテル ( 5 % ) 中でトリチュレートし、濾過して、明黄色粉末として、生成物 ( 6 6 m g 、 0 . 0 8 4 m m o l 、 収率 7 9 % ) を得た。

HPLC: 純度 98.0%, 22.52 分. LCMS: 770.32 3.96 分にて, mp: 176-178 . HRMS: 計算値 - 770.3582, 実測値 770.3583. <sup>1</sup>H NMR: (400Mz, CD<sub>3</sub>OD) 1.23 - 1.26 (td, J = 7 Hz & 3.5 Hz, 2 H), 1.35 - 1.44 (m, 4 H), 1.46 - 1.48 (d, J = 6 Hz, 2 H), 1.52 - 1.53 (d, J = 6 Hz, 3 H), 1.68 (bs, 1 H), 1.77 - 1.80 (d, J = 10 Hz, 3 H), 1.84 (bs, 1 H), 1.92 - 2.01 (m, 3 H), 2.03 (s, 1 H), 2.08 - 2.16 (bm, 3 h), 2.28 (bs, 1 H), 2.28 (bs, 2 H), 2.44 (bs, 1 H), 2.70 - 2.74 (t, J = 10 Hz, 2 H), 2.79 (s, 1 H), 2.84 - 2.89 (m, 2 H), 2.97 (bs, 2 H), 3.04 (bs, 1 H), 3.19 (bs, 2 H), 3.24 (s, 2 H), 3.38 (bs, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.06 - 4.13 (m, 1 H), 4.55 - 4.59 (dd, J = 15 Hz & 5 Hz, 1 H), 4.77 (bs, 1 H), 4.83 - 4.90 (t, J = 15 Hz, 1 H), 6.73 - 6.75 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.11 - 7.12 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.56 - 7.66 (m, 3 H), 7.71 (s, 1 H), 7.88 - 7.92 (t, J = 8 Hz, 1 H) & 10.5 (bs, 1 H).

【 0 2 2 9 】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド , 6 - [ 1 - シクロブチル - 4 - ( 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [ 3.2.1 ] オクタン - 3 - イル ) カルボニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

【 化 1 0 8 】



20

2 ドラムバイアルに、1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロブチル - 5 - [ 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - ( 70 mg、0.107 mmol )、DMF ( 1 mL )、4 - メチルモルホリン ( 0.035 mL、0.320 mmol )、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [ 3.2.1 ] オクタン、HCl ( 31.9 mg、0.213 mmol ) および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N' , N' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロホウ酸塩 ( TBTU ) ( 37.6 mg、0.117 mmol ) を入れた。反応液を 1 時間攪拌した。それをエーテルで希釈し、飽和塩化アンモニウム、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) し、蒸発させて、黄色泡を得た。泡を DCM に溶解し、溶液をトムソン シリカゲルカートリッジに加え、それを酢酸エチル / メタノール ( 0 % ~ 10 % ) で溶離した。適当な画分 ( TLC ) を合わせて、蒸発させて、明黄色膜を得た。膜を DCM に溶解し、再蒸発させ、残渣をヘキサン / エーテル ( 5 % ) 中でトリチュレートし、濾過して、明黄色粉末として、生成物 ( 59 mg、0.075 mmol、収率 70.7 % ) を得た。

30

40

HPLC: 純度 96.1%, 22.80 分. LCMS: 752.29 3.98 分にて, mp: 188-190 . HRMS: 計算値 - 752.3476, 実測値 - 752.3478. <sup>1</sup>H NMR: (400Mz, CD<sub>3</sub>OD) 1.23 - 1.29 (m, 3 H), 1.37 - 1.43 (m, 3 H), 1.46 - 1.47 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1.53 - 1.54 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1.63 (s, 1 H), 1.77 - 1.80 (d, J = 11 Hz, 3 H), 1.84 (bs, 1 H), 1.96 (bs, 4 H), 2.03 (s, 1 H), 2.09 - 2.13 (bm, 3 h), 2.21 (bs, 1 H), 2.29 (bs, 2 H), 2.45 (s, 1 H), 2.71 - 2.75 (t, J = 12 Hz, 1 H), 2.81 (bs, 1 H), 2.85 - 2.90 (t, J = 12 Hz, 1 H), 3.20 (bs, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.04 - 4.13 (spt, J = 7 Hz, 1

50

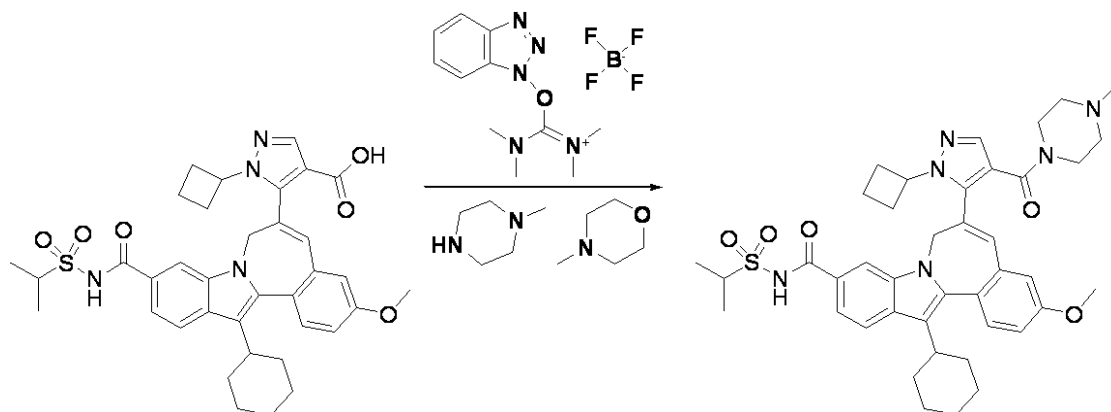
H), 4.55 - 4.58 (d, J = 16 Hz, 1 H), 4.79 (bs, 1 H), 4.84 - 4.87 (d, J = 16 Hz, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.11 - 7.13 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.58 - 7.63 (dd, J = 8 Hz & 13.5 Hz, 2 H), 7.68 - 7.71 (d, J = 13.5 Hz, 2 H), 7.90 - 7.92 (d, J = 8 Hz, 1 H) & 10.6 (bs, 1 H).

【0230】

7H - インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド, 6 - [1 - シクロブチル - 4 - (1 - メチルピペラジン - 4 - イル)カルボニル - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [(1 - メチルエチル)スルホニル] -

【化109】

10



20

2ドラムバイアルに、1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸, 1 - シクロブチル - 5 - [13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [[[(1 - メチルエチル)スルホニル]アミノ]カルボニル] - 7H - インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン - 6 - イル] - (70 mg, 0.107 mmol), DMF (1 mL), 1 - メチルピペラジン, HCl (0.032 mL, 0.213 mmol), 4 - メチルモルホリン (0.035 mL, 0.320 mmol) および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボウ酸塩 (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol) を入れた。反応液を1時間攪拌した。それをエーテルで希釈し、水、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、蒸発させて、黄色泡を得た。泡をDCMに溶解し、溶液をトムソン シリカゲルカートリッジに加え、それを酢酸エチル/メタノール (5% ~ 30%) で溶離した。適当な画分 (TLC) を合わせて、蒸発させて、明黄色膜を得た。膜をDCMに溶解し、再蒸発させ、残渣をヘキサン/エーテル (5%) 中でトリチュレートし、濾過して、明黄色粉末として、生成物 (44 mg, 0.059 mmol, 収率 55.3%) を得た。

30

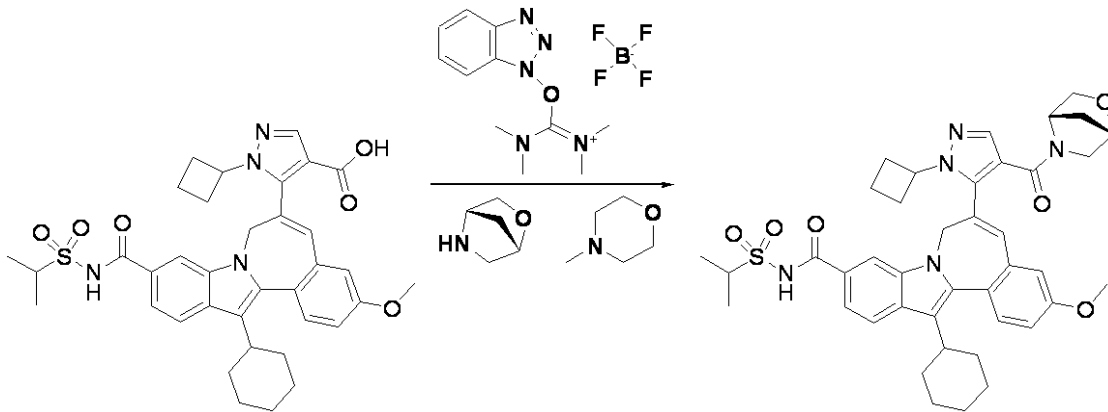
HPLC: 純度 99.1%, 24.07 分. LCMS: 739.31 3.70 分にて, mp: 224-226. HRMS: 計算値 - 739.3636, 実測値 - 739.3630.

【0231】

7H - インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド, 6 - [1 - シクロブチル - 4 - ((1S, 4S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 5 - イル)カルボニル - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [(1 - メチルエチル)スルホニル] -

40

## 【化 1 1 0】



10

2 ドラムバイアルに、1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロブチル - 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - ( 7 0 m g 、 0 . 1 0 7 m m o l ) 、 D M F ( 1 m L ) 、 ( 1 S , 4 S ) - 2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン , H C l ( 2 8 . 9 m g 、 0 . 2 1 3 m m o l ) 、 4 - メチルモルホリン ( 0 . 0 3 5 m L 、 0 . 3 2 0 m m o l ) および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボウ酸塩 ( T B T U ) ( 3 7 . 6 m g 、 0 . 1 1 7 m m o l ) を入れた。反応液を 1 時間攪拌した。それをエーテルで希釈し、飽和塩化アンモニウム、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、蒸発させて、黄色泡を得た。泡を D C M に溶解し、溶液をトムソン シリカゲルカートリッジに加え、それを酢酸エチル / メタノール ( 0 % ~ 1 0 % ) で溶離した。適当な画分 ( T L C ) を合わせて、蒸発させて、明黄色膜を得た。膜を D C M に溶解し、再蒸発させ、残渣をヘキサン / エーテル ( 5 % ) 中でトリチュレートし、濾過して、明黄色粉末として、生成物 ( 5 8 m g 、 0 . 0 7 8 m m o l 、 収率 7 3 . 0 % ) を得た。HPLC: 純度 99.9%, 22.39 分. LCMS: 738.26 3.96 分にて, mp: 164-166 . HRMS: 計算値 - 738.3820, 実測値 - 738.382.

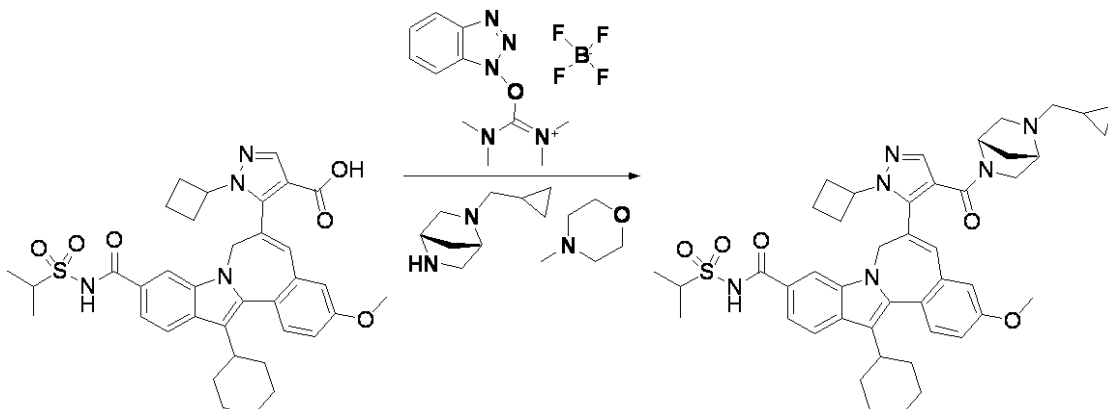
20

## 【 0 2 3 2 】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 - [ 1 - シクロブチル - 4 - [ ( 1 S , 4 S ) - 5 - シクロプロピルメチル - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプト - 2 - イル ] カルボニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

30

## 【化 1 1 1】



40

2 ドラムバイアルに、1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロブチル - 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - ( 7 0 m g 、 0 . 1 0 7 m m o l ) 、 D M F ( 1 m L ) 、 ( 1 S , 4 S ) - 2 - (

50

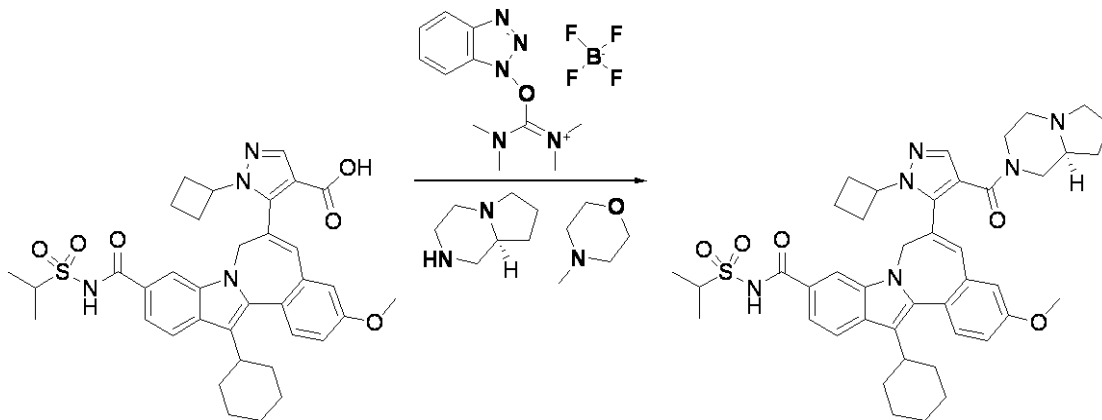
シクロプロピルメチル) - 2, 5 - ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン, HCl (40.2 mg, 0.213 mmol)、4 - メチルモルホリン (0.035 mL, 0.320 mmol) および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボウ酸塩 (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol) を入れた。反応液を 1 時間撹拌した。それをエーテルで希釈し、水、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、蒸発させて、黄色泡を得た。泡を DCM に溶解し、溶液をトムソン シリカゲルカートリッジに加え、それを酢酸エチル/メタノール (5% ~ 30%) で溶離した。適当な画分 (TLC) を合わせて、蒸発させて、明黄色膜を得た。膜を DCM に溶解し、再蒸発させ、残渣をヘキサン/エーテル (5%) 中でトリチュレートし、濾過して、明黄色粉末として、生成物 (57 mg, 0.071 mmol、収率 66.9%) を得た。

HPLC: 純度 99.9%, 23.89 分. LCMS: 791.36 3.74 分にて, mp: 216-218 . HRMS: 計算値 791.3949, 実測値 791.3945. <sup>1</sup>H NMR: (400Mz, CD<sub>3</sub>OD) 0.02 - 0.05 (m, 2 H), 0.83 (bs, 2 H), 1.23 - 1.26 (m, 3 H), 1.38 - 1.45 (m, 9 H), 1.76 (bs, 3 H), 1.94 (bs, 2 H), 2.03 - 2.04 (m, 5 H), 2.16 - 2.28 (m, 2 H), 2.53 (bs, 1 H), 2.70 (bs, 2 H), 2.83 - 2.86 (m, 2 H), 3.06 (bs, 1 H), 3.19 (bs, 1 H), 3.78 (bs, 1 H), 3.93 - 3.95 (m, 4 H), 4.08 - 4.13 (m, 1 H), 4.56 (bs, 1 H), 4.86 - 4.88 (m, 2 H), 6.69 - 6.80 (m, 1 H), 6.92 - 6.95 (d, J = 13 Hz, 1 H), 7.08 (bs, 1 H), 7.52 (bs, 1 H), 7.64 - 7.84 (m, 4 H).

#### 【0233】

7H - インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド, 6 - [1 - シクロブチル - 4 - ((S) - オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 4 - イル)カルボニル] - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [(1 - メチルエチル)スルホニル] -

#### 【化112】



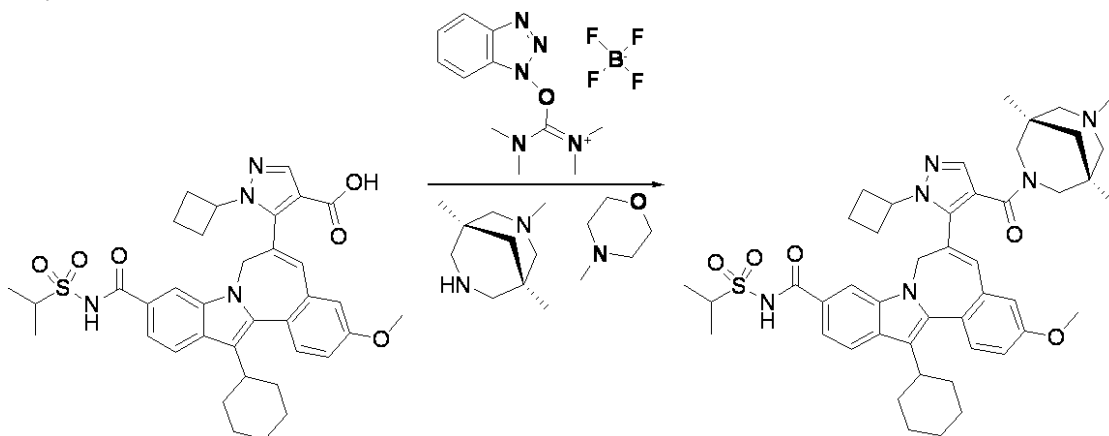
2 ドラムバイアルに、1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸, 1 - シクロブチル - 5 - [13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [[[(1 - メチルエチル)スルホニル]アミノ]カルボニル] - 7H - インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン - 6 - イル] - (70 mg, 0.107 mmol)、DMF (1 mL)、4 - メチルモルホリン (0.035 mL, 0.320 mmol)、(S) - オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン (13.45 mg, 0.107 mmol) および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボウ酸塩 (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol) を入れた。反応液を 1 時間撹拌した。それをエーテルで希釈し、水、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、蒸発させて、黄色泡を得た。泡を DCM に溶解し、溶液をトムソン シリカゲルカートリッジに加え、それを酢酸エチル/メタノール (5% ~ 30%) で溶離した。適当な画分 (TLC) を合わせて、蒸発させて、明黄色膜を得た。膜を DCM に溶解し、再蒸発させ、残渣をヘキサン/エーテル (5%) 中でトリチュレートし、濾過して、明黄色粉末として、生成物 (58 mg, 0.075 mmol、収率 70.4%) を得た。

HPLC: 純度 99.9%, 24.23 分. LCMS: 765.34 3.72 分にて, mp: 199-201 . HRMS: 計算値 765.3793, 実測値 765.3788.

【0234】

7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミド, 6-[1-シクロブチル-4-(1R,5S)-1,3,5-トリメチル-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-イルカルボニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-13-シクロヘキシル-3-メトキシ-N-[(1-メチルエチル)スルホニル]-

【化113】



10

20

2ドラムバイアルに、1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 1-シクロブチル-5-[13-シクロヘキシル-3-メトキシ-10-[[[(1-メチルエチル)スルホニル]アミノ]カルボニル]-7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-6-イル]-(70mg、0.107mmol)、DMF(1mL)、4-メチルモルホリン(0.035mL、0.320mmol)、(1R,5S)-1,3,5-トリメチル-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン(17.9mg、0.107mmol)およびO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム テトラフルオロボロ酸塩(TBTU)(37.6mg、0.117mmol)を入れた。反応液を1時間撹拌した。それをエーテルで希釈し、飽和塩化アンモニウム、次いで食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、蒸発させて、黄色泡を得た。泡をDCMに溶解し、溶液をトムソンシリカゲルカートリッジに加え、それを酢酸エチル/メタノール(5%~30%)で溶離した。適当な画分(TLC)を合わせて、蒸発させて、明黄色膜を得た。膜をDCMに溶解し、再蒸発させ、残渣をヘキサン/エーテル(5%)中でトリチュレートし、濾過して、明黄色粉末として、生成物(64mg、0.079mmol、収率73.7%)を得た。

30

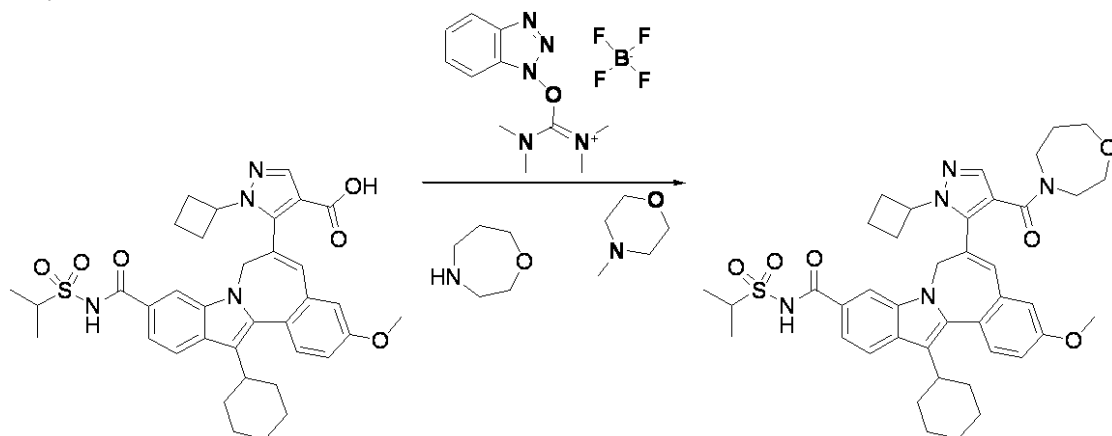
HPLC: 純度 99.9%, 26.31 分. LCMS: 807.43 3.76 分にて, mp: 210-212 . HRMS: 計算値 807.4262, 実測値 807.4260.

【0235】

7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミド, 6-[1-シクロブチル-4-(1,4-オキサゼパン-4-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-13-シクロヘキシル-3-メトキシ-N-[(1-メチルエチル)スルホニル]-

40

## 【化 1 1 4】



10

2 ドラムバイアルに、1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロブチル - 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - ( 7 0 m g 、 0 . 1 0 7 m m o l ) 、 D M F ( 1 m L ) 、 4 - メチルモルホリン ( 0 . 0 3 5 m L 、 0 . 3 2 0 m m o l ) 、 1 , 4 - オキサゼパン ( 1 4 . 6 7 m g 、 0 . 1 0 7 m m o l ) および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボウ酸塩 ( T B T U ) ( 3 7 . 6 m g 、 0 . 1 1 7 m m o l )

を入れた。反応液を 1 時間攪拌した。反応が 1 0 分後に完了したことが、LCMS によって示される ( 3 . 9 6 分で 7 4 0 . 3 0 ) 。それをエーテルで希釈し、飽和塩化アンモニウム、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、蒸発させて、黄色泡を得た。泡を D C M に溶解し、溶液をトムソン シリカゲルカートリッジに加え、それを酢酸エチル / メタノール ( 0 % ~ 1 0 % ) で溶離した。適当な画分 ( T L C ) を合わせて、蒸発させて、明黄色膜を得た。膜を D C M に溶解し、再蒸発させ、残渣をヘキサン / エーテル ( 5 % ) 中でトリチュレートし、濾過して、明黄色粉末として、生成物 ( 5 1 m g 、 0 . 0 6 8 m m o l 、 収率 6 4 . 0 % ) ] を得た。

20

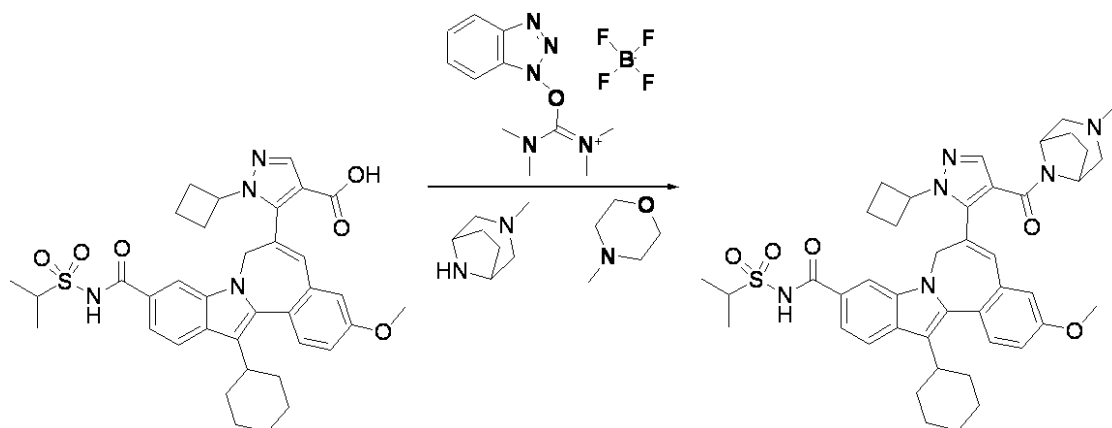
HPLC: 純度 99.9%, 22.69 分. LCMS: 740.30 3.98 分にて, mp: 153-155 . HRMS: 計算値 740.3476, 実測値 740.3480.

30

## 【 0 2 3 6 】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 - [ 1 - シクロブチル - 4 - [ ( 3 - メチル - 3 , 8 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 8 - イル ) カルボニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

## 【化 1 1 5】



40

2 ドラムバイアルに、1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロブチル - 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イ

50

ル] - (70 mg、0.107 mmol)、DMF (1 mL)、4 - メチルモルホリン (0.035 mL、0.320 mmol)、3 - メチル - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン (14 mg、0.107 mmol) および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボウ酸塩 (TBTU) (37.6 mg、0.117 mmol) を入れた。反応液を 1 時間撹拌した。反応が完了したことが、LCMS によって示される (3.76 分で 765.37)。それをエーテルで希釈し、飽和塩化アンモニウム、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、蒸発させて、黄色膜を得た。固形物を DCM に溶解し、溶液をトムソン シリカゲルカラムに加え、カラムを酢酸エチル / メタノール (10% ~ 60%) で溶離した。適当な画分 (TLC) を合わせて、蒸発させて、明黄色固形物を得た。固形物をエーテル / ヘキサン中でトリチュレートして、黄色粉末として、生成物 (60 mg、0.078 mmol、収率 73.5%) を得た。

10

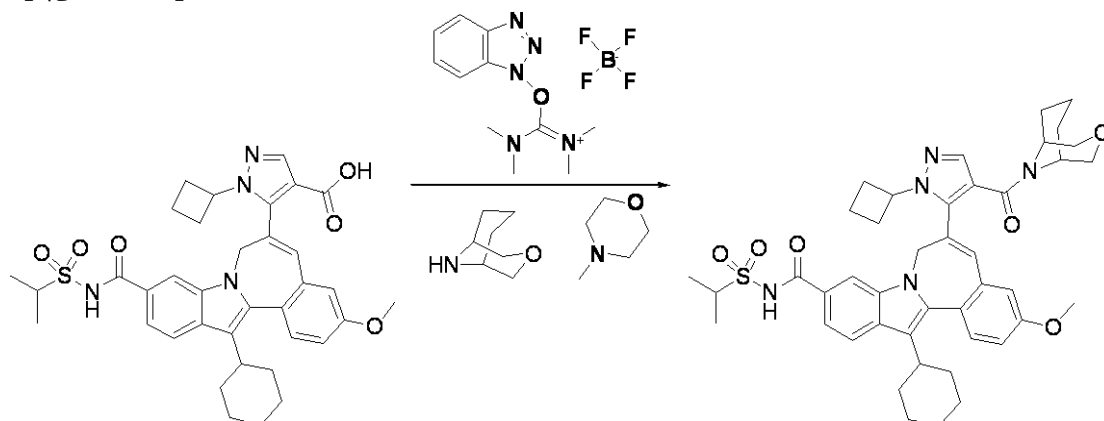
HPLC: 99.99%. LCMS: 765.41 3.77 分にて。 <sup>1</sup>H NMR: (400Mz, CD<sub>3</sub>OD) 1.16 - 1.26 (m, 5 H), 1.34 (bs, 7 H), 1.60 (bs, 4 H), 1.74 - 1.77 (m, 3 H), 1.90 (bs, 3 H), 2.03 (bs, 4 H), 2.20 (bs, 2 H), 2.64 (bs, 2 H), 2.79 (bs, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 6.67 (s, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 7.04 - 7.05 (m, 1 H), 7.45 (bs, 1 H), 7.71 (m, 3 H)。

#### 【0237】

7 H - インドロ [2, 1 - a] [2] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド, 6 - [1 - シクロブチル - 4 - (3 - オキサ - 9 - アザビシクロ [3.3.1] ノン - 9 - イルカルボニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [(1 - メチルエチル) スルホニル] -

20

#### 【化 116】



30

2 ドラムバイアルに、1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸, 1 - シクロブチル - 5 - [13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [[[(1 - メチルエチル) スルホニル] アミノ] カルボニル] - 7 H - インドロ [2, 1 - a] [2] ベンゾアゼピン - 6 - イル] - (70 mg、0.107 mmol)、DMF (1 mL)、4 - メチルモルホリン (0.035 mL、0.320 mmol)、3 - オキサ - 9 - アザビシクロ [3.3.1] ノナン (13.56 mg、0.107 mmol) および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボウ酸塩 (TBTU) (37.6 mg、0.117 mmol) を入れた。反応液を 1 時間撹拌した。反応が完了したことが、LCMS によって示される (4.11 分で 766.36)。それをエーテルで希釈し、飽和塩化アンモニウム、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、蒸発させて、黄色固形物を得た。固形物を DCM に溶解し、溶液をトムソン シリカゲルカラムに加え、カラムをヘキサン / 酢酸エチル (30% ~ 100%) で溶離した。適当な画分 (TLC) を合わせて、蒸発させて、明黄色固形物を得た。固形物をエーテル / ヘキサン中でトリチュレートして、明黄色粉末として、生成物 (54 mg、0.070 mmol、収率 66.1%) を得た。

40

HPLC: 99.99%. LCMS: 766.36 4.11 分にて。 <sup>1</sup>H NMR: (400Mz, CD<sub>3</sub>OD) 1.18 - 1.26

50



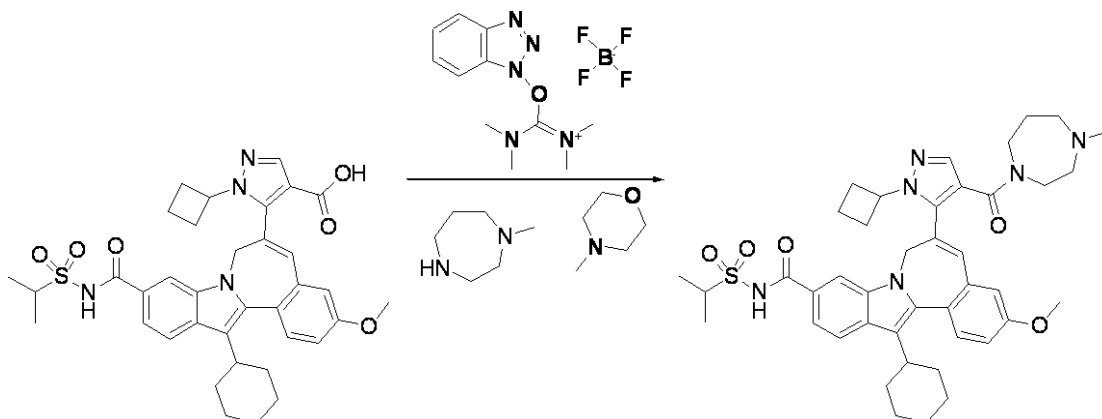
(m, 3 H), 1.37 - 1.42 (m, 3 H), 1.44 - 1.45 (d, J = 6 Hz, 6 H), 1.53 - 1.54 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1.57 (s, 3 H), 1.76 - 1.78 (m, 3 H), 1.96 - 1.99 (m, 2 H), 2.03 (s, 1 H), 2.10 - 2.11 (m, 2 H), 2.27 (bs, 1 H), 2.68 - 2.76 (m, 1 H), 2.85 - 2.88 (m, 1 H), 3.21 (bs, 1 H), 3.32 - 3.34 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.03 - 4.13 (sp t, J = 13 Hz, 1 H), 4.56 - 4.59 (d, J = 16 Hz, 1 H), 4.82 (bs, 1 H), 4.87 - 4.95 (d, J = 16 Hz, 1 H), 6.72 - 6.75 (m, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.12 - 7.13 (m, 1 H), 7.58 - 7.64 (dd, J = 8 Hz & 19 Hz, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.90 - 7.91 (d, J = 8 Hz, 1 H) & 10.78 (bs, 1 H).

【 0 2 3 8 】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 - [ 1 - シクロブチル - 4 - ( 1 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 4 - イルカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

10

【 化 1 1 7 】



20

2 ドラムバイアルに、1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロブチル - 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - ( 7 0 m g 、 0 . 1 0 7 m m o l ) 、 D M F ( 1 m L ) 、 4 - メチルモルホリン ( 0 . 0 3 5 m L 、 0 . 3 2 0 m m o l ) 、 1 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン ( 0 . 0 1 3 m L 、 0 . 1 0 7 m m o l ) および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボウ酸塩 ( T B T U ) ( 3 7 . 6 m g 、 0 . 1 1 7 m m o l ) を入れた。反応液を 1 時間攪拌した。反応が完了したことが、LCMS によって示される ( 4 . 1 1 分で 7 6 6 . 3 6 ) 。それをエーテルで希釈し、飽和塩化アンモニウム、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、蒸発させて、黄色固形物を得た。固形物を D C M に溶解し、溶液をトムソン シリカゲルカラムに加え、カラムをヘキサン / 酢酸エチル ( 3 0 % ~ 1 0 0 % ) で溶離した。適当な画分 ( T L C ) を合わせて、蒸発させて、明黄色固形物を得た。固形物をエーテル / ヘキサン中でトリチュレートして、明黄色粉末として、生成物 ( 3 4 m g 、 0 . 0 4 2 m m o l 、 収率 3 9 . 8 % ) を得た。HPLC: 93% ( 不純物 7% ) . LCMS: 753.44 3.72 分にて。

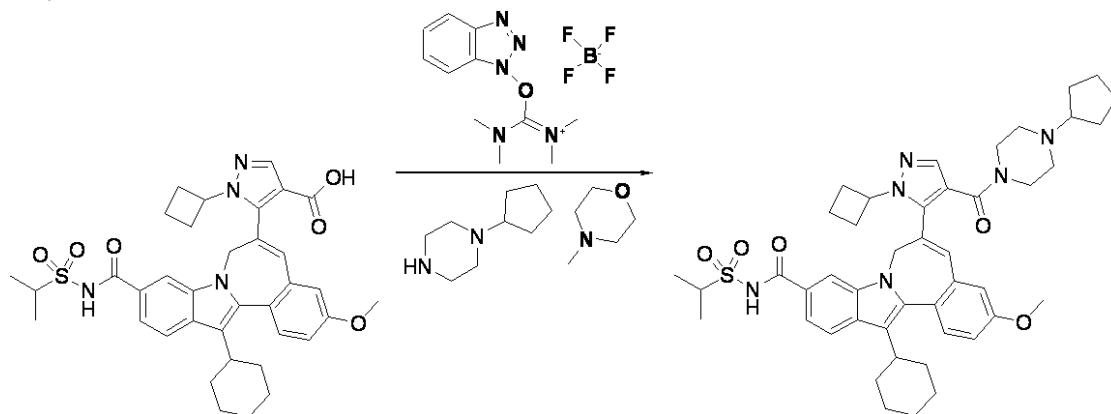
30

40

【 0 2 3 9 】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 - [ 1 - シクロブチル - 4 - ( 1 - シクロペンチルピペラジン - 4 - イルカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

## 【化 1 1 8】



10

2 ドラムバイアルに、1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロブチル - 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - ( 6 0 m g , 0 . 0 9 1 m m o l ) 、 D M F ( 1 m L ) 、 4 - メチルモルホリン ( 0 . 0 3 0 m L , 0 . 2 7 4 m m o l ) 、 1 - シクロペンチルピペラジン ( 1 5 . 5 0 m g , 0 . 1 0 0 m m o l ) および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボウ酸塩 ( T B T U ) ( 3 2 . 3 m g , 0 . 1 0 0 m m o l ) を入れた。反応液を 1 時間攪拌した。反応が完了したことが、LCMS によって示される ( 4 . 1 1 分で 7 6 6 . 3 6 ) 。それをエーテルで希釈し、飽和塩化アンモニウム、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、蒸発させて、黄色固形物を得た。固形物を D C M に溶解し、溶液をトムソン シリカゲルカラムに加え、カラムを D C M / メタノール ( 0 % ~ 5 % ) で溶離した。適当な画分 ( T L C ) を合わせて、蒸発させて、明黄色固形物を得た。固形物をエーテル / ヘキサン中でトリチュレートして、明黄色粉末として、生成物 ( 5 2 m g , 0 . 0 6 5 m m o l 、収率 7 1 . 5 % ) を得た。

20

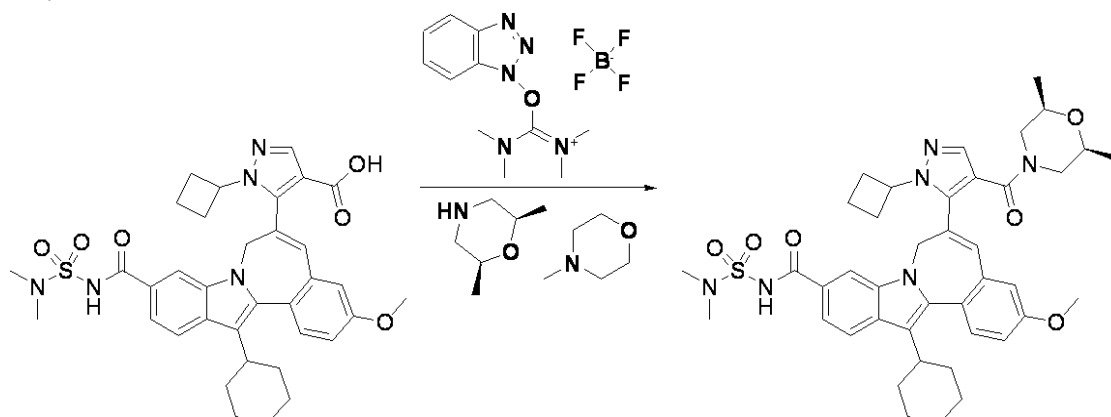
HPLC: 99.6%. LCMS: 793.43 3.77 分にて。

## 【 0 2 4 0 】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 - [ 1 - シクロブチル - 4 - [ [ ( 2 R , 6 S ) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - モルホリニル ] カルボニル ] ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

30

## 【化 1 1 9】



40

2 ドラムバイアルに、1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロブチル - 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( N , N - ジメチルアミノ ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - ( 7 0 m g , 0 . 1 0 6 m m o l ) 、 D M F ( 1 m L ) 、 4 - メチルモルホリン ( 0 . 0 2 3 m L , 0 . 2 1 3 m m o l ) 、 c i s - 2 , 6 - ジメチルモルホリン ( 0 . 0 1 6 m L , 0 . 1 2 8 m m o l ) および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N ,

50

N', N' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボウ酸塩 (TBTU) (37.6 mg、0.117 mmol) を入れた。反応液を終夜撹拌した。反応が行われたことが、LCMS によって示される (3.08 分で 753.2 / 755.2)。反応液を DCM で希釈し、HCl (0.1 N、水)、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、蒸発させて、黄色シロップを得た。シロップを DCM に溶解し、溶液をトムソン シリカゲルカートリッジに加え、それをヘキサン / 酢酸エチル (30% ~ 100%) で溶離した。適当な画分 (TLC) を合わせて、蒸発させて、クリーム状の白色固形物を得た。固形物をエーテル / ヘキサン中でトリチュレートし、濾過して、白色粉末として、生成物 (39 mg、0.051 mmol、収率 48%) を得た。

HPLC: 純度 99.9% 22.94 分にて。 LCMS pos/neg: 753.2/755.1 2.98 分にて。 <sup>1</sup>H NMR: (400Mz, CD<sub>3</sub>OD) 1.20 - 1.29 (m, 5 H), 1.37 - 1.43 (m, 4 H), 1.58 - 1.60 (d, J = 13 Hz, 2 H), 1.67 (s, 3 H), 1.77 - 1.79 (d, J = 11 Hz, 3 H), 1.91 - 1.97 (m, 4 H), 2.03 - 2.14 (m, 3 H), 2.28 - 2.30 (d, J = 7 Hz, 6 H), 2.50-2.52 (m, 1 H), 2.72 - 2.76 (m, 1 H), 2.80 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 3.95 (s, 2 H), 4.08 (s, 2 H), 4.38 - 4.41 & 4.52 - 4.55 (m, 1 H), 4.76 (bs, 1 H), 6.47 & 6.68 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.11 - 7.12 (m, 1 H), 7.31 - 7.33 (m, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.73 - 7.75 (d, J = 7 Hz, 2 H), 8.01 (s, 1 H), 8.27 - 8.29 (d, J = 7 Hz, 1 H), 9.26 & 10.85 (m, 1 H)。

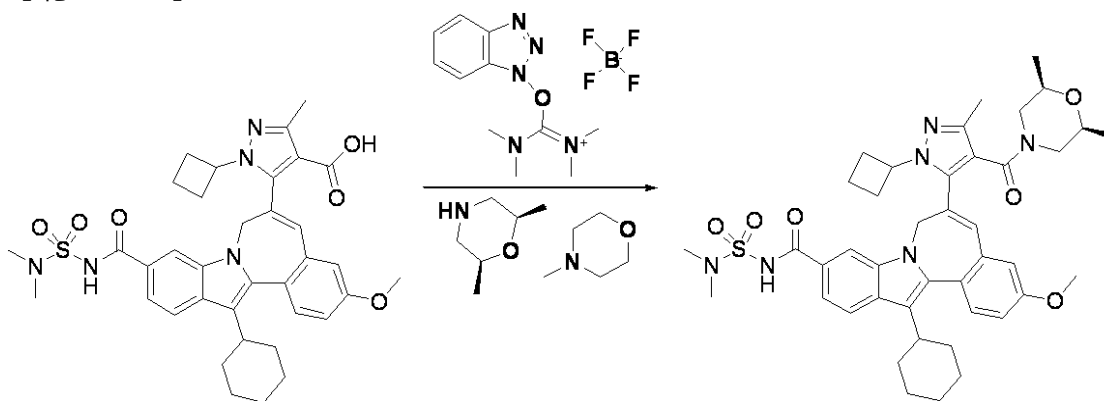
10

【0241】

7H - インドロ [2, 1-a] [2] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド, 6 - [1 - シクロブチル - 4 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチル - 4 - モルホリニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [(1 - メチルエチル)スルホニル] -

20

【化120】



30

2 ドラムバイアルに、1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 - 5 - メチル, 1 - シクロブチル - 5 - [13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [[[(N, N - ジメチルアミノ)スルホニル]アミノ]カルボニル] - 7H - インドロ [2, 1-a] [2] ベンゾアゼピン - 6 - イル] - (70 mg、0.104 mmol)、DMF (1 mL)、4 - メチルモルホリン (0.023 mL、0.208 mmol)、cis - 2, 6 - ジメチルモルホリン (0.015 mL、0.125 mmol) および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボウ酸塩 (TBTU) (36.8 mg、0.115 mmol) を入れた。反応液を終夜撹拌した。反応が行われたことが、LCMS によって示される (3.10 分で 767.3 / 767.2)。反応液を DCM で希釈し、HCl (0.1 N、水)、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、蒸発させて、黄色シロップを得た。シロップを DCM に溶解し、溶液をトムソン シリカゲルカートリッジに加え、それをヘキサン / 酢酸エチル (30% ~ 100%) で溶離した。適当な画分 (TLC) を合わせて、蒸発させて、クリーム状の白色固形物を得た。固形物をエーテル / ヘキサン中でトリチュレートし、濾過して、クリーム状の白色粉末として、生成物 (59 mg、0.076 mmol、収率 72.9%) を得た。

40

50

HPLC: 純度 99.9%, 23.13 分. LCMS: 769.18 4.05 分にて.  $^1\text{H}$  NMR: (400Mz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

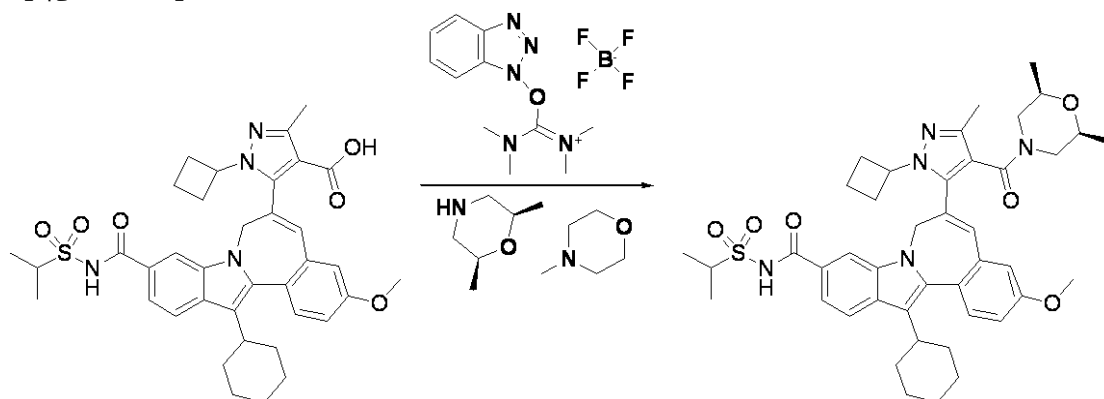
1.20 - 1.26 (m, 3 H), 1.37 - 1.43 (m, 3 H), 1.45 - 1.48 (m, 4 H), 1.53 - 1.54 (d,  $J = 7$  Hz, 2 H), 1.67 (s, 4 H), 1.77 - 1.80 (d,  $J = 11$  Hz, 2 H), 1.82 - 1.86 (m, 1 H), 1.90 - 1.99 (m, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 2.06 - 2.12 (m, 2 H), 2.28 - 2.31 (d,  $J = 14$  Hz, 4 H), 2.50-2.52 (m, 1 H), 2.72 - 2.76 (m, 1 H), 2.85 - 2.90 (m, 2 H), 3.07 (bs, 1 H), 3.20 - 3.22 (m, 1 H), 3.96 (s, 2 H), 4.08 (s, 2 H), 4.40 - 4.43 & 4.52 - 4.55 (m, 1 H), 4.75 - 4.83 (bm, 1 H), 6.37 & 6.67 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.11 - 7.13 (m, 1 H), 7.28 - 7.33 (m, 2 H), 7.58 - 7.68 & 7.74 - 7.75 (m, 3 H), 7.88 - 7.90 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 8.27 - 8.28 & 8.95 - 8.97 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 9.27 & 10.84 (m, 1 H).

10

【0242】

7H-インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミド, 6-[1-シクロブチル-4-[[ (2R, 6S)-2, 6-ジメチル-4-モルホリニル]カルボニル]-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]-13-シクロヘキシル-3-メトキシ-N-[(1-メチルエチル)スルホニル]-

【化121】



20

2ドラムバイアルに、1H-ピラゾール-4-カルボン酸-5-メチル, 1-シクロブチル-5-[13-シクロヘキシル-3-メトキシ-10-[[[(1-メチルエチル)スルホニル]アミノ]カルボニル]-7H-インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン-6-イル]- (70 mg、0.104 mmol)、DMF (1 mL)、4-メチルモルホリン (0.023 mL、0.209 mmol)、cis-2, 6-ジメチルモルホリン (0.015 mL、0.125 mmol) およびO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム テトラフルオロホウ酸塩 (TBTU) (36.9 mg、0.115 mmol)を入れた。反応液を終夜攪拌した。反応が行われたことが、LCMSによって示される (2.83分で766.2 / 768.2)。反応液をDCMで希釈し、HCl (0.1 N、水)、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、蒸発させて、黄色シロップを得た。シロップをDCMに溶解し、溶液をトムソン シリカゲルカートリッジに加え、それをヘキサン/酢酸エチル (30% ~ 100%) で溶離した。適当な画分 (TLC) を合わせて、蒸発させて、クリーム状の白色固形物を得た。固形物をエーテル/ヘキサン中でトリチュレートし、濾過して、白色粉末として、生成物 (50 mg、0.064 mmol、収率61.8%) を得た。

30

40

HPLC: 純度 99.99%, 26.43 分. LCMS: 768.19 4.09 分にて.  $^1\text{H}$  NMR: (400Mz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

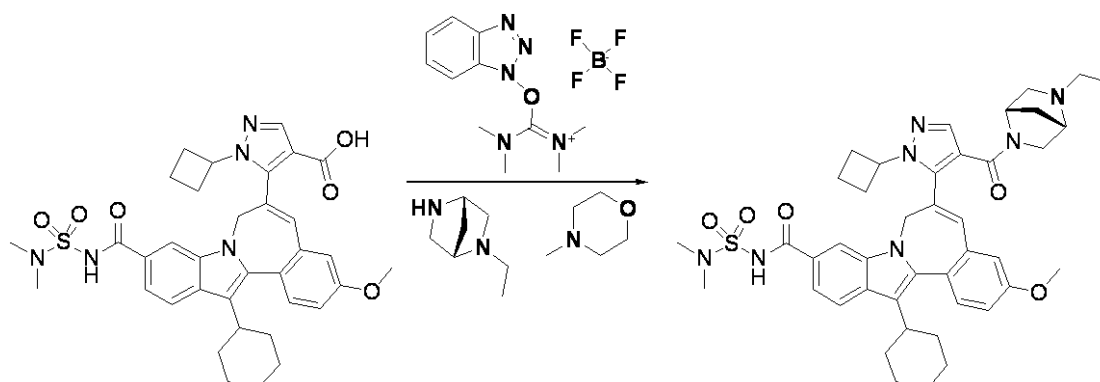
1.26 - 1.30 (m, 5 H), 1.41 - 1.45 (m, 2 H), 1.58 (s, 6 H), 1.78 - 1.80 (d,  $J = 10$  Hz, 1 H), 1.87 - 1.98 (m, 3 H), 2.03 - 2.14 (m, 2 H), 2.28 (bs, 1 H), 2.49-2.51 (m, 1 H), 2.62 - 2.66 (t,  $J = 10$  Hz, 1 H), 2.73 (bs, 1 H), 2.85 - 2.90 (m, 2 H), 3.07 & 3.08 (2 s, 6 H), 3.95 (s, 2 H), 4.07 (s, 2 H), 4.43 - 4.46 & 4.56 - 4.59 (m, 1 H), 4.80 - 4.88 (bm, 1 H), 6.44 - 6.47 & 6.70 - 6.73 (m, 1 H), 6.94 (m, 1 H), 7.11 - 7.13 (m, 1 H), 7.21 - 7.22 (m, 1 H), 7.31 - 7.33 (m, 1 H), 7.56 - 7.66 (m, 2 H), 7.71 - 7.73 (m, 1 H), 7.90 - 7.92 & 8.27 - 8.28 (d,  $J = 8$  Hz,

50

1 H), 8.97 - 8.99 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.37 & 12.56 (bs, 1 H).

【 0 2 4 3 】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 -  
[ 1 - シクロブチル - 4 - [ [ ( 1 S , 4 S ) - 5 - エチル - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ]  
ヘプト - 2 - イル ] カルボニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 -  
メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -  
【 化 1 2 2 】



10

2 ドラムバイアルに、1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロブチル - 5 -  
[ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ [ ( N , N - ジメチルアミノ ) スル  
ホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン -  
6 - イル ] - ( 7 0 m g 、 0 . 1 0 6 m m o l ) 、 D M F ( 1 m L ) 、 ( 1 S , 4 S ) -  
2 - エチル - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン , 2 T F A ( 4 9 . 0 m g 、  
0 . 1 3 8 m m o l ) , [ 反応物 ] および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N ,  
N ' , N ' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロホウ酸塩 ( T B T U ) ( 3 7 . 6 m g  
、 0 . 1 1 7 m m o l ) を入れた。反応液を終夜攪拌した。反応が行われたことが、L C  
M S によって示される ( 2 . 6 7 分で 7 6 4 . 2 / 7 6 6 . 2 ) 。反応液を D C M で希釈し  
、 H C l ( 0 . 1 N 、 水 ) 、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、蒸発させて、  
黄色シロップを得た。シロップを D C M に溶解し、溶液をトムソン シリカゲルカートリ  
ッジに加え、それを D C M / メタノール ( 0 % ~ 5 % ) で溶離した。適当な画分 ( T L C  
 ) を合わせて、蒸発させて、クリーム状の白色固形物を得た。固形物をエーテル / ヘキサ  
ン中でトリチュレートし、濾過して、黄色粉末として、生成物 ( 5 2 m g 、 0 . 0 6 7 m  
m o l 、 収率 6 3 . 2 % ) を得た。

20

30

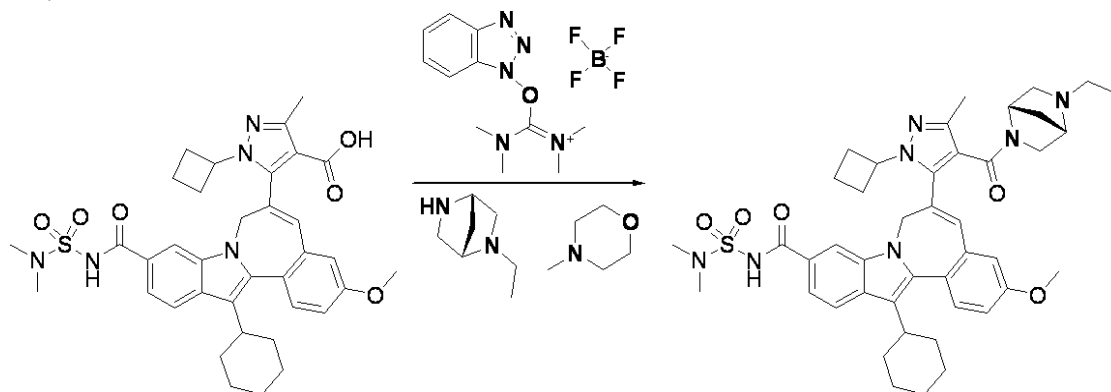
HPLC: 純度 99.99%, 23.71 分. LCMS: 766.16 3.92 分にて. <sup>1</sup>H NMR: (400Mz, CD<sub>3</sub>OD)  
1.18 - 1.30 (m, 6 H), 1.36 - 1.46 (m, 5 H), 1.52 (m, 4 H), 1.59 (bs, 5 H), 1.  
76 - 1.78 (d, J = 10 Hz, 3 H), 1.92 - 1.94 (d, J = 10 Hz, 2 H), 2.01 - 2.09 (m,  
4 H), 2.15 - 2.17 (d, J = 12 Hz, 1 h), 2.29 - 2.32 (11, 1 H), 2.43 - 2.49 (t, J  
= 11 Hz, 1 H), 2.79 (s, 1 H), 2.82 - 2.85 (m, 1 H), 2.87 (s, 1 H), 2.91 (s, 1 H)  
 , 2.99 (s, 4 H), 3.05 (s, 1 H), 3.08 (bs, 1 H), 3.25 (bs, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3  
.96 - 3.98 (d, J = 9 Hz, 1 H), 4.06 - 4.12 (m, 1 H), 4.35 (bs, 1 H), 4.56 - 4.6  
0 (m, 1 H), 4.69 - 4.71 (d, J = 9 Hz, 1 H), 4.77 (bs, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.99  
(s, 1 H), 7.04 - 7.05 (m, 1 H), 7.52 - 7.53 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7  
.64 - 7.66 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.78 - 7.79 (d, J = 8 Hz, 1 H) & 11.27 (bs, 1 H)  
.

40

【 0 2 4 4 】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 -  
[ 1 - シクロブチル - 3 - メチル - 4 - [ [ ( 1 S , 4 S ) - 5 - エチル - 2 , 5 - ジア  
ザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプト - 2 - イル ] カルボニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル  
 ] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

## 【化 1 2 3】



10

2 ドラムバイアルに、1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 - 5 - メチル, 1 - シクロブチル - 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( N , N - ジメチルアミノ)スルホニル]アミノ]カルボニル] - 7 H - インドロ[ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル] - ( 7 0 m g , 0 . 1 0 4 m m o l )、DMF ( 1 m L )、4 - メチルモルホリン ( 0 . 0 3 7 m L , 0 . 3 3 3 m m o l )、( 1 S , 4 S ) - 2 - エチル - 2 , 5 - ジアザピシクロ[ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン, 2 T F A ( 4 8 . 0 m g , 0 . 1 3 5 m m o l ) および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボウ酸塩 ( T B T U ) ( 3 6 . 8 m g , 0 . 1 1 5 m m o l ) を入れた。反応液を終夜撹拌した。反応が行われたことが、LCMS によって示される ( 2 . 6 7 分で 7 7 8 . 3 / 7 8 0 . 2 )。反応液を D C M で希釈し、H C l ( 0 . 1 N、水)、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、蒸発させて、黄色シロップを得た。シロップを D C M に溶解し、溶液をトムソン シリカゲルカートリッジに加え、それを D C M / メタノール ( 0 % ~ 5 % ) で溶離した。適当な画分 ( T L C ) を合わせて、蒸発させて、クリーム状の白色固形物を得た。固形物をヘキサン / エーテル中でトリチュレートし、濾過して、黄色粉末として、生成物 ( 5 3 m g , 0 . 0 6 7 m m o l 、収率 6 4 . 6 % ) を得た。

20

HPLC: 純度 99.99%, 22.85 分. LCMS: 780.19 3.63 分にて. <sup>1</sup>H NMR: (400Mz, CD<sub>3</sub>OD)

1.25 - 1.29 (m, 7 H), 1.36 - 1.45 (m, 3 H), 1.49 - 1.50 (m, 2 H), 1.58 (bs, 5 H), 1.79 - 1.81 (d, J = 9 Hz, 4 H), 1.95 - 1.97 (m, 3 H), 2.03 - 2.07 (m, 4 H), 2.16 (bs, 1 H), 2.29 (bs, 2 H), 2.32 (bs, 3 H), 2.35 (bs, 1 H), 2.76 (bs, 1 H), 2.87 (bs, 1 H), 2.96 (s, 1 H), 3.00 (bs, 2 H), 3.05 (s, 1 H), 3.08 (bs, 6 H), 3.89 (bs, 2 H), 3.96 (bs, 3 H), 4.06 - 4.12 (m, 1 H), 4.54 - 5.58 (m, 1 H), 4.77 - 4.79 (m, 1 H), 6.79 - 6.85 (m, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.12 - 7.13 (m, 1 H), 7.50 - 7.59 (m, 3 H), 7.90 - 7.91 (d, J = 8 Hz, 1 H) & 11.28 (bs, 1 H).

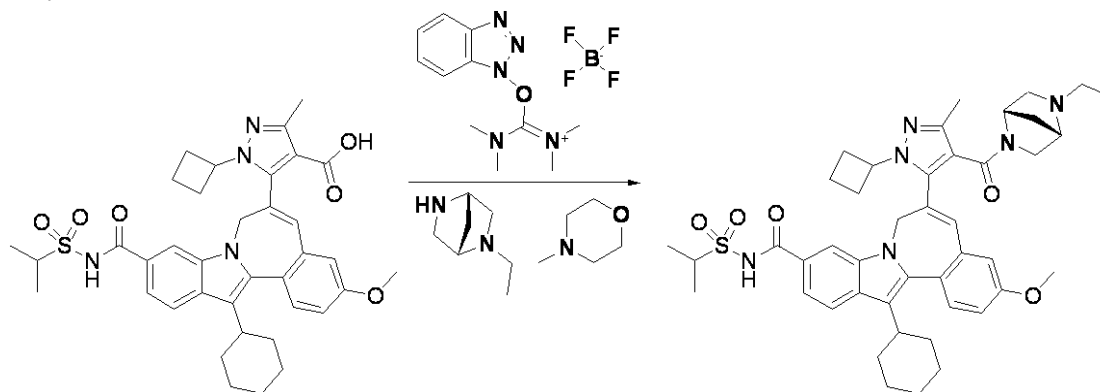
30

## 【 0 2 4 5】

7 H - インドロ[ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド, 6 - [ 1 - シクロブチル - 3 - メチル - 4 - [ [ ( 1 S , 4 S ) - 5 - エチル - 2 , 5 - ジアザピシクロ[ 2 . 2 . 1 ] ヘプト - 2 - イル]カルボニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル)スルホニル] -

40

## 【化 1 2 4】



10

2 ドラムバイアルに、1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 - 5 - メチル , 1 - シクロブチル - 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - ( 7 0 m g , 0 . 1 0 4 m m o l )、DMF ( 1 m L )、4 - メチルモルホリン ( 0 . 0 3 7 m L , 0 . 3 3 4 m m o l )、( 1 S , 4 S ) - 2 - エチル - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン , 2 T F A ( 4 8 . 1 m g , 0 . 1 3 6 m m o l ) および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボウ酸塩 ( T B T U ) ( 3 6 . 9 m g , 0 . 1 1 5 m m o l )を入れた。反応液を終夜攪拌した。反応が行われたことが、LCMSによって示される ( 2 . 4 2 分で 7 7 7 . 2 / 7 7 9 . 2 )。反応液をDCMで希釈し、HCl ( 0 . 1 N、水)、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、蒸発させて、黄色シロップを得た。シロップをDCMに溶解し、溶液をトムソン シリカゲルカートリッジに加え、それをDCM / メタノール ( 0 % ~ 5 % ) で溶離した。適当な画分 ( T L C ) を合わせて、蒸発させて、クリーム状の白色固形物を得た。固形物をin ヘキサン / エーテル中でトリチュレートし、濾過して、黄色粉末として、生成物 ( 4 4 m g , 0 . 0 5 6 m m o l、収率 5 3 . 6 % ) を得た。

20

HPLC: 純度 99.99%, 23.10 分. LCMS: 779.21 3.64 分にて. <sup>1</sup>H NMR: (400Mz, CD<sub>3</sub>OD) 1.25 - 1.29 (m, 8 H), 1.42 - 1.43 (d, J = 7 Hz, 6 H), 1.46 - 1.48 (d, J = 7 Hz, 6 H), 1.52 - 1.53 (d, J = 6 Hz, 8 H), 1.58 (bs, 9 H), 1.75 - 1.82 (m, 4 H), 1.94 - 1.97 (bs, 4 H), 2.01 - 2.08 (m, 6 H), 2.15 - 2.16 (m, 1 h), 2.29 (s, 3 H), 2.32 (bs, 4 H), 2.35 (bs, 1 H), 2.46 (m, 1 H), 2.50 - 2.54 (n, 2 H), 2.76 - 2.87 (m, 3 H), 2.95 - 2.97 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.96 (s, 4 H), 4.00 - 4.12 (m, 4 H), 4.44 - 4.46 (m, 1 H), 4.53 - 4.58 (m, 3 H), 4.78 (bs, 1 H), 4.92 (m, 1 H), 6.67 & 6.86 (m, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.13 - 7.14 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.50 - 7.52 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.54 - 7.55 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.58 - 7.60 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.79 - 7.79 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.90 - 7.92 (d, J = 8 Hz, 1 H) & 11.39 (bs, 1 H).

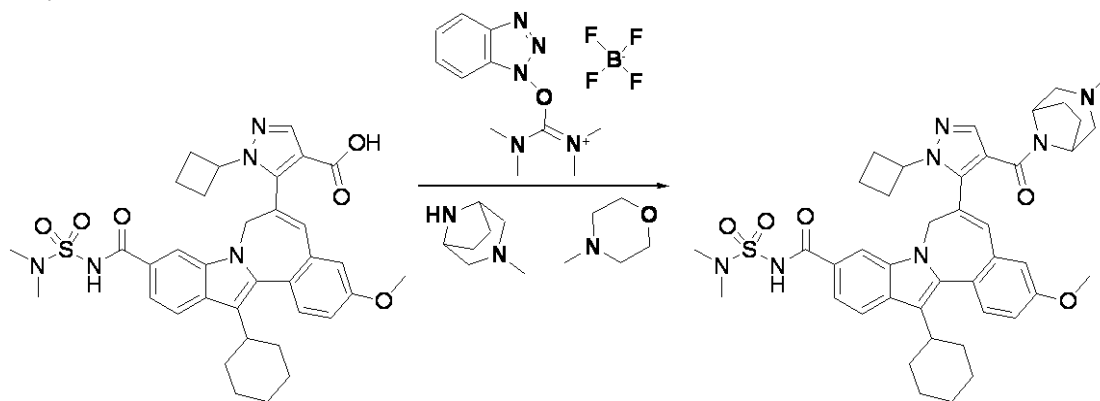
30

## 【 0 2 4 6】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 - [ 1 - シクロブチル - 4 - [ ( 3 - メチル - 3 , 8 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 8 - イル ) カルボニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

40

## 【化 1 2 5】



10

2 ドラムバイアルに、1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロブチル - 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( N , N - ジメチルアミノ ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - ( 7 0 m g 、 0 . 1 0 6 m m o l ) 、 D M F ( 1 m L ) 、 3 - メチル - 3 , 8 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン , H C l ( 2 2 . 5 0 m g 、 0 . 1 3 8 m m o l ) 、 3 - メチル - 3 , 8 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン , H C l ( 2 2 . 5 0 m g 、 0 . 1 3 8 m m o l ) および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロホウ酸塩 ( T B T U ) ( 3 7 . 6 m g 、 0 . 1 1 7 m m o l ) を入れた。反応液を終夜撹拌した。反応が行われたことが、LCMSによって示される ( 3 . 0 3 分で 7 6 4 . 2 / 7 6 6 . 2 ) 。反応液を D C M で希釈し、H C l ( 0 . 1 N 、 水 ) 、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、蒸発させて、黄色シロップを得た。シロップを D C M に溶解し、溶液をトムソン シリカゲルカートリッジに加え、それを D C M / メタノール ( 0 % ~ 5 % ) で溶離した。適当な画分 ( T L C ) を合わせて、蒸発させて、クリーム状の白色固形物を得た。固形物をエーテル / ヘキサン中でトリチュレートし、濾過して、明黄色粉末として、生成物 ( 5 1 m g 、 0 . 0 6 6 m m o l 、 収率 6 1 . 9 % ) を得た。

20

HPLC: 純度 99.9%, 23.67 分. LCMS: 766.16 3.68 分にて. <sup>1</sup>H NMR: (400Mz, CD<sub>3</sub>OD) 1.25 - 1.29 (m, 4 H), 1.37 - 1.46 (m, 4 H), 1.59 (bs, 3 H), 1.75 - 1.83 (m, 4 H), 1.95 - 1.98 (m, 2 H), 2.00 - 2.08 (m, 6 H), 2.26 (s, 3 H), 2.51 - 2.54 (m, 1 H), 2.79 (s, 1 H), 2.87 (m, 2 H), 2.94 - 2.96 (m, 1 H), 3.07 (s, 6 H), 3.14 (s, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.07 (s, 1 H), 4.55 - 4.58 (m, 1 H), 4.55 - 4.58 (m, 1 H), 4.77 - 4.87 (m, 2 H), 6.79 (bs, 1 H), 6.94 - 6.95 (m, 1 H), 7.10 - 7.11 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.56 - 7.57 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.64 (bs, 1 H), 7.82 (bs, 1 H), 7.89 - 7.90 (d, J = 8 Hz, 1 H) & 9.28 (bs, 1 H).

30

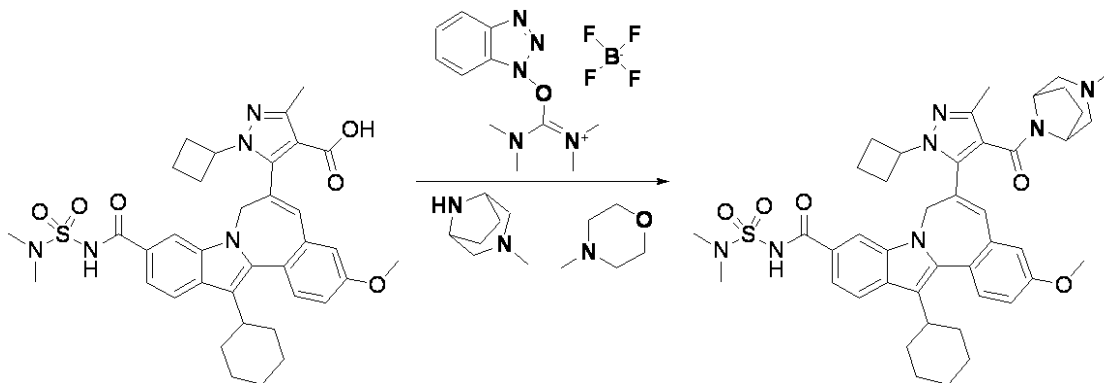
## 【 0 2 4 7 】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 - [ 1 - シクロブチル - 3 - メチル - 4 - [ ( 3 - メチル - 3 , 8 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 8 - イル ) カルボニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

40



## 【化 1 2 6】



10

2 ドラムバイアルに、1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 - 5 - メチル , 1 - シクロブチル - 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ [ ( N , N - ジメチルアミノ ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - ( 7 0 m g , 0 . 1 0 4 m m o l )、DMF ( 1 m L )、4 - メチルモルホリン ( 0 . 0 3 7 m L , 0 . 3 3 3 m m o l )、3 - メチル - 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン , 2 H C l ( 2 7 . 0 m g , 0 . 1 3 5 m m o l ) および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボロ酸塩 ( T B T U ) ( 3 6 . 8 m g , 0 . 1 1 5 m m o l ) を入れた。反応液を終夜攪拌した。反応が行われたことが、LCMS によって示される ( 3 . 1 5 分 で 7 7 8 . 2 / 7 8 0 . 2 )。反応液を D C M で希釈し、H C l ( 0 . 1 N、水 )、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、蒸発させて、黄色シロップを得た。シロップを D C M に溶解し、溶液をトムソン シリカゲルカートリッジに加え、それを D C M / メタノール ( 0 % ~ 5 % ) で溶離した。適当な画分 ( T L C ) を合わせて、蒸発させて、クリーム状の白色固形物を得た。固形物をエーテル / ヘキサン中でトリチュレートし、濾過して、クリーム状の白色粉末として、生成物 ( 5 0 m g , 0 . 0 6 3 m m o l、収率 6 0 . 9 % ) を得た。

20

HPLC: 純度 99.8%, 23.11 分。生成物の前に溶離した副生成物の LCMS: 686.17 4.18 分にて。LCMS: 780.19 3.64 分にて。<sup>1</sup>H NMR: (400Mz, CD<sub>3</sub>OD) 1.25 - 1.30 (m, 4 H), 1.36 - 1.45 (m, 3 H), 1.60 (bs, 3 H), 1.77 - 1.79 (d, J = 11 Hz, 3 H), 1.94 - 1.97 (d, J = 14 Hz, 3 H), 2.00 - 2.06 (m, 3 H), 2.24 (bs, 2 H), 2.34 - 2.35 (m, 3 H), 2.49 (m, 1 H), 2.69 - 2.73 (m, 1 H), 2.79 (s, 1 H), 2.85 - 2.91 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 4.03 - 4.06 (m, 1 H), 4.53 - 4.56 (d, J = 15 Hz, 1 H), 4.80 (bs, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.10 - 7.12 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.55 - 7.57 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.64 - 7.66 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.89 - 7.90 (d, J = 8 Hz, 1 H) & 9.42 (bs, 1 H)。

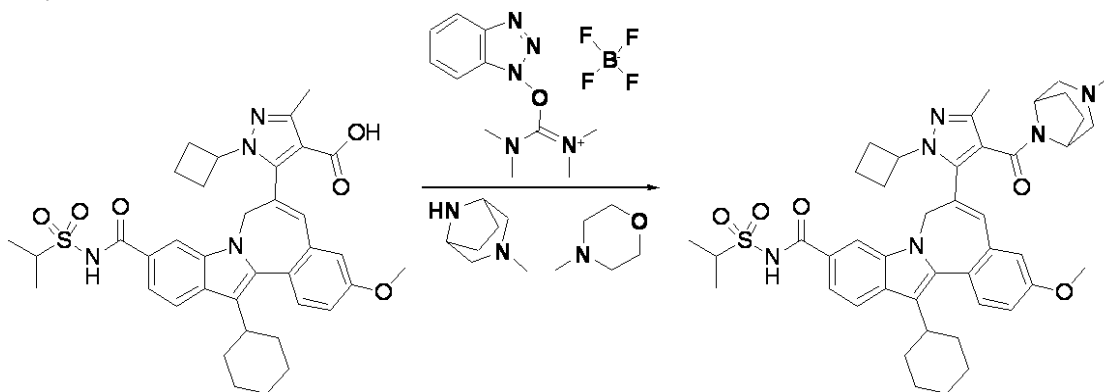
30

## 【 0 2 4 8】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 - [ 1 - シクロブチル - 3 - メチル - 4 - [ ( 3 - メチル - 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 8 - イル ) カルボニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

40

## 【化 1 2 7】



10

2 ドラムバイアルに、1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 - 5 - メチル , 1 - シクロブチル - 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - ( 7 0 m g , 0 . 1 0 4 m m o l )、DMF ( 1 m L )、4 - メチルモルホリン ( 0 . 0 3 7 m L , 0 . 3 3 4 m m o l )、3 - メチル - 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン , 2 H C l ( 2 7 . 0 m g , 0 . 1 3 6 m m o l ) および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロホウ酸塩 ( T B T U ) ( 3 6 . 9 m g , 0 . 1 1 5 m m o l ) を入れた。反応液を終夜攪拌した。反応が行われたことが、LCMS によって示される ( 2 . 8 8 分で 7 7 7 . 2 / 7 7 9 . 2 )。反応液を D C M で希釈し、H C l ( 0 . 1 N、水 )、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、蒸発させて、黄色シロップを得た。シロップを D C M に溶解し、溶液をトムソン シリカゲルカートリッジに加え、それを D C M / メタノール ( 0 % ~ 5 % ) で溶離した。適当な画分 ( T L C ) を合わせて、蒸発させて、クリーム状の白色固形物を得た。固形物をエーテル / ヘキサン中でトリチュレートし、濾過して、クリーム状の白色粉末として、生成物 ( 2 8 m g , 0 . 0 3 6 m m o l 、収率 3 4 . 1 % ) を得た。

20

HPLC: 純度 99.99%, 23.29 分. LCMS: 779.21 3.68 分にて. <sup>1</sup>H NMR: (400Mz, CD<sub>3</sub>OD)

1.22 - 1.30 (m, 3 H), 1.34 - 1.41 (m, 4 H), 1.46 - 1.47 (d, J = 7 Hz, 4 H), 1.52 - 1.54 (d, J = 7 Hz, 4 H), 1.77 - 1.79 (m, 4 H), 1.94 - 1.97 (d, J = 13 Hz, 3 H), 2.00 (s, 1 H), 2.02 - 2.05 (d, J = 13 Hz, 3 H), 2.25 (bs, 2 h), 2.35 (s, 4 H), 2.49 (bs, 1 H), 2.69 - 2.75 (m, 2 H), 2.79 (s, 1 H), 2.87 (m, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 4.03 - 4.09 (m, 2 H), 4.52 - 4.56 (d, J = 16 Hz, 1 H), 4.80 (bs, 1 H), 6.78 (bs, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.10 - 7.12 (dd, J = 2 Hz & J = 9 Hz, 1 H), 7.56 - 7.57 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.66 - 7.67 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.89 - 7.91 (d, J = 8 Hz, 1 H) & 9.39 (bs, 1 H).

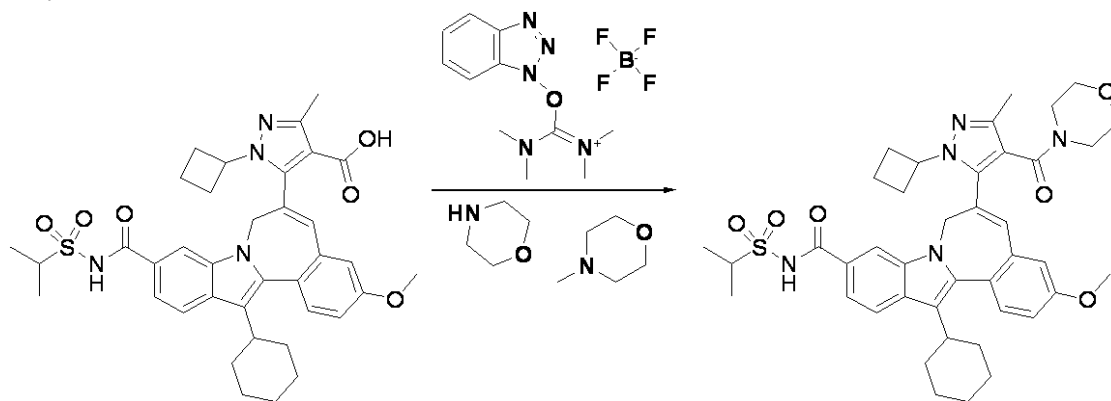
30

## 【 0 2 4 9 】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 - [ 1 - シクロブチル - 3 - メチル - 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

40

## 【化 1 2 8】



10

2 ドラムバイアルに、1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 - 5 - メチル , 1 - シクロブチル - 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - ( 7 0 m g , 0 . 1 0 4 m m o l ) 、 D M F ( 1 m L ) 、 4 - メチルモルホリン ( 0 . 0 2 3 m L , 0 . 2 0 9 m m o l ) 、 モルホリン ( 1 0 . 9 1 m g , 0 . 1 2 5 m m o l ) および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボウ酸塩 ( T B T U ) ( 3 6 . 9 m g , 0 . 1 1 5 m m o l ) を入れた。反応液を終夜撹拌した。

20

LCMS pos/neg: 738.2 & 740.1 2.48 分にて, SMの痕跡なし。

反応液を D C M で希釈し、H C l ( 0 . 1 N 、 水 ) 、 次いで食塩水で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、蒸発させて、黄色シロップを得た。シロップを D C M に溶解し、溶液をトムソン シリカゲルカートリッジに加え、それを D C M / メタノール ( 0 % ~ 4 % ) で溶離した。適当な画分 ( T L C ) を合わせて、蒸発させて、明黄色固形物を得た。固形物をエーテル / ヘキサン中でトリチュレートし、濾過して、クリーム状の白色粉末として、生成物 ( 4 6 m g , 0 . 0 6 1 m m o l 、 収率 5 8 . 1 % ) を得た。

HPLC: 純度 97.6%, 23.26 分. LCMS pos/neg: 738.2/740.1 2.44 分にて. <sup>1</sup>H NMR: (40 OMz, CD<sub>3</sub>OD) 1.19 - 1.25 (m, 2 H), 1.41 (m, 2 H), 1.48 - 1.52 (m, 9 H), 1.63 (s, 7 h), 1.78 - 1.79 (m, 3 H), 1.92 - 1.98 (m, 3 H), 2.03 - 2.09 (m, 4 H), 2.29 (s, 3 H), 2.35 (s, 1 h), 2.48 - 2.55 (m, 2 H), 2.66 (m, 1 H), 2.73 - 2.87 (m, 6 h), 3.05 - 3.09 (m, 2 H), 3.66 (bs, 1 H), 3.84 (bs, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.04 - 4.08 (m, 3 H), 4.40 - 4.43 & 4.53 - 4.56 (d, J = 16 Hz, 1 H), 4.79 - 4.82 (d, J = 16 Hz, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.11 - 7.12 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.56 - 7.58 (d, J = 8 HZ, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.90 - 7.92 (d, J = 8 Hz, 1 H), & 10.72 (bs, 1 H).

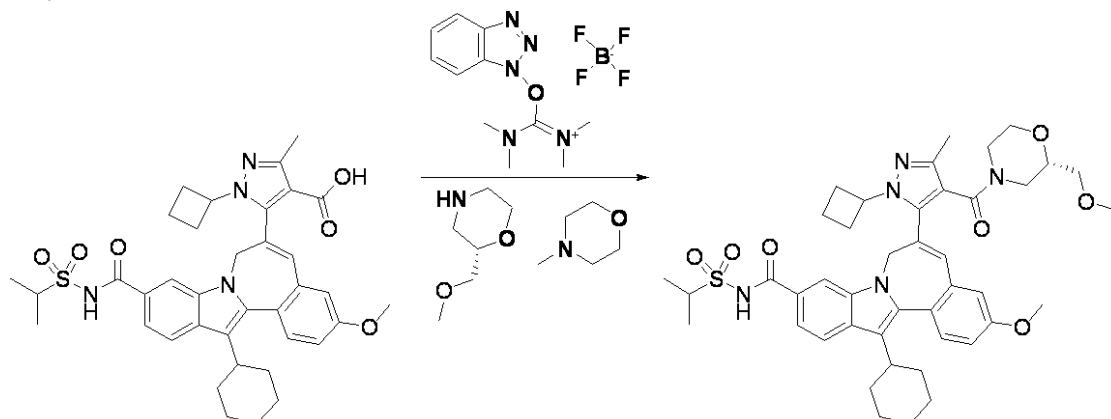
30

## 【 0 2 5 0 】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 - [ 1 - シクロブチル - 4 - [ [ ( 2 S ) - 2 - ( メトキシメチル ) - 4 - モルホリニル ] カルボニル - 3 - メチル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

40

## 【化 1 2 9】



10

2 ドラムバイアルに、1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 - 5 - メチル , 1 - シクロ  
 プチル - 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 1 - メチルエチル  
 ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼ  
 ピン - 6 - イル ] - ( 7 0 m g , 0 . 1 0 4 m m o l ) 、 D M F ( 1 m L ) 、 4 - メチル  
 モルホリン ( 0 . 0 2 3 m L , 0 . 2 0 9 m m o l ) 、 ( S ) - 2 - ( メトキシメチル ) モ  
 ルホリン ( 1 6 . 4 3 m g , 0 . 1 2 5 m m o l ) および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イ  
 ル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボウ酸塩 ( T B T U )  
 ( 3 6 . 9 m g , 0 . 1 1 5 m m o l ) を入れた。反応液を終夜撹拌した。反応液を D C M  
 で希釈し、H C l ( 0 . 1 N 、水 ) 、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、蒸発  
 させて、黄色シロップを得た。シロップを D C M に溶解し、溶液をトムソン シリカゲル  
 カートリッジに加え、それを D C M / メタノール ( 0 % ~ 4 % ) で溶離した。適当な画分  
 ( T L C ) を合わせて、蒸発させて、明黄色固形物を得た。固形物をエーテル / ヘキサン  
 中でトリチュレートし、濾過して、クリーム状の白色粉末として、生成物 ( 3 7 m g , 0  
 . 0 4 6 m m o l 、収率 4 4 . 3 % ) を得た。

20

HPLC: 純度 97.9%, 22.34 分. LCMS: 784.19 3.98 分にて. <sup>1</sup>H NMR: (400Mz, CD<sub>3</sub>OD)

1.20 - 1.24 (m, 3 H), 1.34 - 1.42 (m, 2 H), 1.47 - 1.48 (m, 6 H), 1.53 - 1.54  
 (m, 3 h), 1.77 - 1.79 (m, 6 H), 1.93 - 1.98 (m, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 2.29 (s, 3  
 H), 2.33 - 2.35 (m, 2 h), 2.48 (bs, 1 H), 2.74 (bs, 1 H), 2.80 (s, 3 h), 2.87 (  
 s, 3H), 2.94 (s, 2 H), 3.03 (s, 1 H), 3.17 (bs, 1 H), 3.23 (s, 2 H), 3.34 - 3.3  
 8 (m, 2 H), 3.46 - 3.47 (d, J = 7 Hz, 1 H), 3.84 (bs, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.08  
 - 4.09 (m, 2 H), 4.52 - 4.55 (m, 1 H), 4.76 - 4.86 (m, 2 H), 6.71 - 6.74 (m, 1 H  
 ), 6.93 (s, 1 H), 7.11 - 7.12 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.58 - 7.66 (m, 2 H), 7.71 - 7  
 .73 (m, 1 H), 7.89 - 7.90 (m, 1 H), & 10.78 (bs, 1 H).

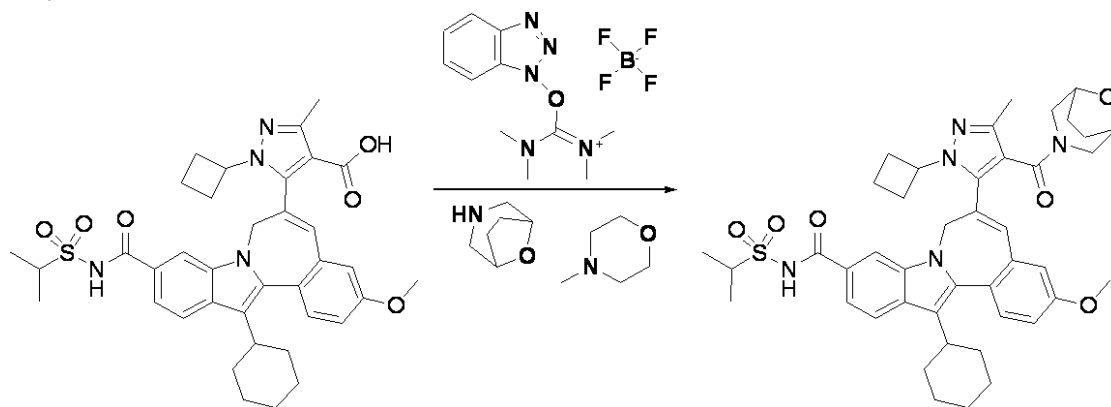
30

## 【 0 2 5 1】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 -  
 [ 1 - シクロプチル - 3 - メチル - 4 - ( 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オ  
 クタン - 3 - イルカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル  
 - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

40

## 【化 1 3 0】



10

2 ドラムバイアルに、1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 - 5 - メチル , 1 - シクロ  
 プチル - 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 1 - メチルエチル  
 ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼ  
 ピン - 6 - イル ] - ( 7 0 m g , 0 . 1 0 4 m m o l )、DMF ( 1 m L )、4 - メチル  
 モルホリン ( 0 . 0 2 3 m L , 0 . 2 0 9 m m o l )、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [ 3  
 . 2 . 1 ] オクタン , H C l ( 1 8 . 7 4 m g , 0 . 1 2 5 m m o l ) および O - ベンゾトリ  
 アゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボ  
 酸塩 ( T B T U ) ( 3 6 . 9 m g , 0 . 1 1 5 m m o l ) を入れた。反応液を終夜攪拌した  
 。反応液を D C M で希釈し、H C l ( 0 . 1 N、水 )、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 ( M  
 g S O <sub>4</sub> ) し、蒸発させて、黄色シロップを得た。シロップを D C M に溶解し、溶液をト  
 ムソン シリカゲルカートリッジに加え、それを D C M / メタノール ( 0 % ~ 4 % ) で溶  
 離した。適当な画分 ( T L C ) を合わせて、蒸発させて、明黄色固形物を得た。固形物を  
 エーテル / ヘキサン中でトリチュレートし、濾過して、クリーム状の白色粉末として、生  
 成物 ( 5 4 m g , 0 . 0 6 9 m m o l、収率 6 6 . 3 % ) を得た。

20

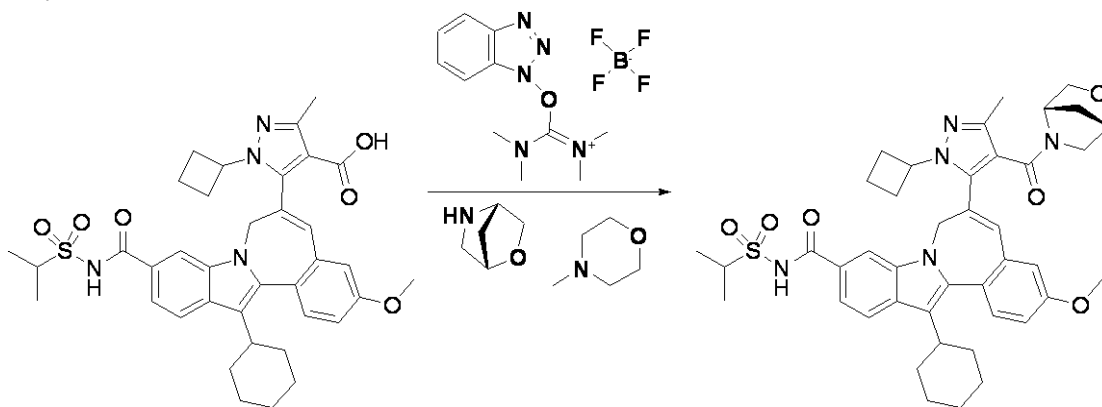
HPLC: 純度 98.2%, 22.41 分. LCMS neg/pos: 764.2/766.1 2.53 分にて. <sup>1</sup>H NMR: (40  
 0Mz, CD<sub>3</sub>OD) 1.19 - 1.24 (m, 4 H), 1.46 - 1.53 (m, 9 H), 1.58 - 1.64 (m, 3 h),  
 1.79 (m, 4 H), 1.90 - 1.95 (m, 5 H), 2.08 - 2.10 (m, 3 H), 2.31 (s, 6 H), 2.47  
 (bs, 1 h), 2.74 - 2.76 (m, 1 h), 2.80 - 2.87 (m, 6 H), 2.94 (s, 2 H), 3.07 (bs,  
 1 H), 3.35 - 3.47 (m, 1 H), 3.79 - 3.84 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 4.03 - 4.10 (m  
 , 2 H), 4.50 - 4.54 (d, J = 16 Hz, 1 H), 4.72 - 4.80 (m, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 6.  
 94 (s, 1 H), 7.09 - 7.11 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.53 - 7.60 (m, 3 H), 7.92 - 7.93 (d,  
 J = 8 Hz, 1 H), & 10.74 (bs, 1 H).

30

## 【 0 2 5 2 】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 -  
 [ 1 - シクロプチル - 3 - メチル - 4 - ( ( 1 S , 4 S ) - 2 - オキサ - 5 - アザビシク  
 ロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 5 - イルカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3  
 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

## 【化 1 3 1】



10

2 ドラムバイアルに、1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 - 5 - メチル , 1 - シクロブチル - 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - ( 7 0 m g , 0 . 1 0 4 m m o l )、DMF ( 1 m L )、4 - メチルモルホリン ( 0 . 0 2 3 m L , 0 . 2 0 9 m m o l )、( 1 S , 4 S ) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン , H C l ( 1 6 . 9 8 m g , 0 . 1 2 5 m m o l ) および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボウ酸塩 ( T B T U ) ( 3 6 . 9 m g , 0 . 1 1 5 m m o l ) を入れた。反応液を終夜撹拌した。反応液を D C M で希釈し、H C l ( 0 . 1 N、水 )、次いで食塩水で洗淨し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、蒸発させて、黄色シロップを得た。シロップを D C M に溶解し、溶液をトムソン シリカゲルカートリッジに加え、それを D C M / メタノール ( 0 % ~ 4 % ) で溶離した。適当な画分 ( T L C ) を合わせて、蒸発させて、明黄色固形物を得た。固形物をエーテル / ヘキサン中でトリチュレートし、濾過して、クリーム状の白色粉末として、生成物 ( 5 3 m g , 0 . 0 6 8 m m o l、収率 6 4 . 8 % ) を得た。

20

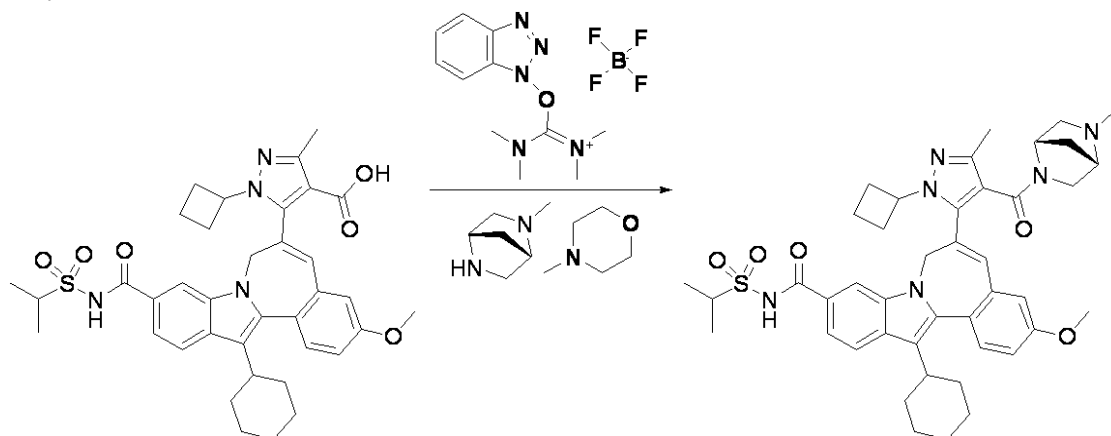
HPLC: 純度 96.0%, 24.07 分. LCMS: 752.20 3.83 分にて. LCMS neg/pos: 750.2/752.1 2.51 分にて. <sup>1</sup>H NMR: (400Mz, CD<sub>3</sub>OD) 1.18 - 1.24 (m, 2 H), 1.41 (m, 5 H), 1.53 (s, 2 H), 1.78 - 1.80 (m, 3 H), 1.95 (bs, 3 H), 2.05 (m, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.47 - 2.50 (m, 1 H), 2.67 - 2.76 (m, 1 H), 2.81 (s, 3 h), 2.87 (s, 3 H), 2.94 (s, 2 H), 3.31 - 3.38 (m, 1 H), 3.84 - 3.89 (m, 1 H), 3.95 (m, 3 H), 4.03 - 4.12 (m, 2 H), 4.55 - 4.58 (d, J = 14 Hz, 1 H), 4.82 - 4.85 (d, J = 14 Hz, 2 H), 6.71 - 6.83 (m, 1 H), 6.93 - 6.96 (m, 1 H), 7.11 - 7.12 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.54 - 7.72 (m, 3 H), 7.86 - 7.95 (m, 1 H) & 10.99 (bs, 1 H).

30

## 【 0 2 5 3 】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 - [ 1 - シクロブチル - 3 - メチル - 4 - [ [ ( 1 R , 4 R ) - 5 - メチル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプト - 2 - イル ] カルボニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

## 【化 1 3 2】



10

2 ドラムバイアルに、1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 - 5 - メチル , 1 - シクロ  
 プチル - 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 1 - メチルエチル  
 ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼ  
 ピン - 6 - イル ] - ( 7 0 m g 、 0 . 1 0 4 m m o l ) 、 D M F ( 1 m L ) 、 4 - メチル  
 モルホリン ( 0 . 0 2 3 m L 、 0 . 2 0 9 m m o l ) 、 ( 1 S , 4 S ) - 2 - メチル - 2 ,  
 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン , 2 臭化水素酸塩 ( 3 4 . 3 m g 、 0 . 1 2 5 m  
 m o l ) および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウ  
 ロニウム テトラフルオロボウ酸塩 ( T B T U ) ( 3 6 . 9 m g 、 0 . 1 1 5 m m o l ) を  
 入れた。反応液を終夜撹拌した。反応液を D C M で希釈し、N a H C O <sub>3</sub> ( 水 ) 、次いで  
 食塩水で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、蒸発させて、黄色シロップを得た。シロップを  
 D C M に溶解し、溶液をトムソン シリカゲルカートリッジに加え、それを D C M / メタ  
 ノール ( 0 % ~ 4 % ) で溶離した。適当な画分 ( T L C ) を合わせて、蒸発させて、ク  
 リーム状の白色固形物を得た。固形物をエーテル / ヘキサン中でトリチュレートし、濾過し  
 て、黄色粉末として、生成物 ( 5 2 m g 、 0 . 0 6 7 m m o l 、 収率 6 4 . 5 % ) を得た。  
 HPLC: 純度 99.9%, 23.06 分。 LCMS: 765.24 3.64 分にて。 <sup>1</sup>H NMR: (400Mz, CD<sub>3</sub>OD)

20

1.18 - 1.25 (m, 3 H), 1.36 - 1.41 (m, 2 H), 1.46 - 1.47 (d, J = 5 Hz, 5 H), 1.  
 52 - 1.54 (d, J = 5 Hz, 4 H), 1.77 - 1.79 (m, 4 H), 1.94 - 2.06 (m, 6 H), 2.25  
 (bs, 2 H), 2.35 (S, 4 H), 2.49 (bs, 1 H), 2.69 - 2.73 (m, 2 H), 2.79 (S, 1 h), 2  
 .83 - 2.89 (m, 2 H), 3.11 (bs, 1 H), 3.45 - 3.49 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 4.03 -  
 4.08 (m, 2 H), 4.53 - 4.56 (d, J = 15 Hz, 1 H), 4.80 (bs, 2 H), 6.78 (s, 1 H),  
 6.94 (s, 1 H), 7.10 - 7.12 (m, 1 H), 7.55 - 7.57 (d, J = 8 HZ, 1 H), 7.66 - 7.67  
 (m, 1 H), 7.89 - 7.90 (d, J = 8 Hz, 1 H) & 11.14 (bs, 1 H).

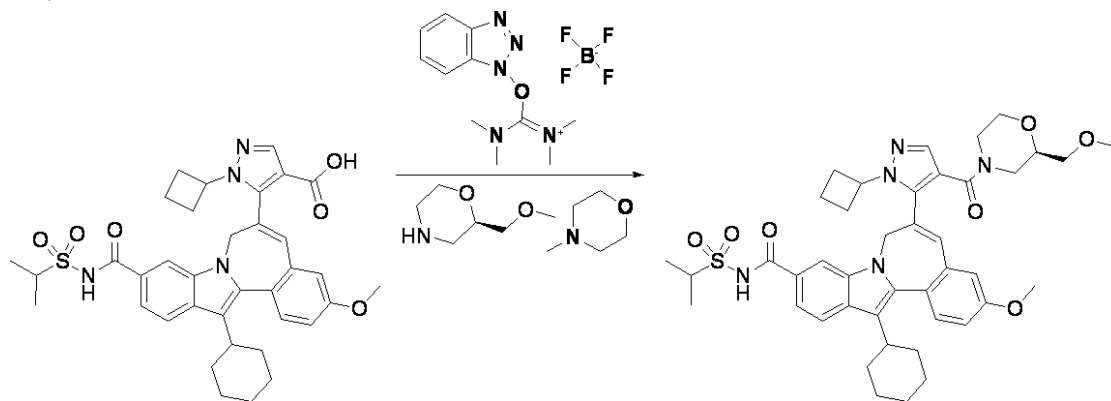
30

## 【 0 2 5 4】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 -  
 [ 1 - シクロプチル - 4 - [ [ ( 2 R ) - 2 - ( メトキシメチル ) - 4 - モルホリニル ]  
 カルボニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ -  
 N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

40

## 【化 1 3 3】



10

2 ドラムバイアルに、1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロブチル - 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ] - ( 7 0 m g , 0 . 1 0 7 m m o l ) 、 D M F ( 1 m L ) 、 ( R ) - 2 - ( メトキシメチル ) モルホリン , H C l ( 2 1 . 4 4 m g , 0 . 1 2 8 m m o l ) 、 4 - メチルモルホリン ( 0 . 0 2 3 m L , 0 . 2 1 3 m m o l ) および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボウ酸塩 ( T B T U ) ( 3 7 . 6 m g , 0 . 1 1 7 m m o l ) を入れた。反応液を終夜撹拌した。

20

LCMS: 679.29 4.00 分にて。 LCMS pos/neg: 768.2/770.2 2.48 分にて。

反応液を D C M で希釈し、飽和 N a H C O <sub>3</sub> ( 水 ) 、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、蒸発させて、黄色膜を得た。膜を D C M に溶解し、溶液をトムソン シリカゲルカートリッジに加え、それを D C M / メタノール ( 0 % ~ 1 0 % ) で溶離した。適当な画分 ( T L C ) を合わせて、蒸発させて、明黄色固形物を得た。固形物をエーテル / ヘキサン中でトリチュレートし、濾過して、クリーム状の白色粉末として、生成物 ( 5 7 m g , 0 . 0 7 3 m m o l 、収率 6 8 . 8 % ) を得た。

30

HPLC: 純度 99.5%, 22.26 分。 LCMS neg/pos: 768.2/769.9 2.48 分にて。 <sup>1</sup>H NMR: ( 40 0 M z , C D <sub>3</sub> O D ) 1.24 - 1.32 ( m , 2 H ) , 1.36 - 1.46 ( m , 2 H ) , 1.49 - 1.48 ( d , J = 6 H z , 6 H ) , 1.54 - 1.56 ( d , J = 7 H z , 5 H ) , 1.60 ( s , 4 H ) , 1.80 - 1.83 ( d , J = 9 H z , 4 H ) , 1.92 - 2.04 ( m , 4 H ) , 2.07 - 2.15 ( m , 4 H ) , 2.30 - 2.32 ( m , 3 H ) , 2.73 - 2.80 ( m , 3 H ) , 2.82 ( s , 5 H ) , 2.89 - 2.91 ( m , 3 H ) , 2.97 ( s , 2 H ) , 2.99 - 3.02 ( m , 2 H ) , 3.05 - 3.09 ( m , 1 H ) , 3.26 ( s , 6 H ) , 3.98 ( s , 3 H ) , 4.06 - 4.13 ( m , 1 H ) , 4.58 - 4.61 ( m , 1 H ) , 4.78 ( b s , 1 H ) , 4.84 - 4.92 ( m , 1 H ) , 6.77 ( s , 1 H ) , 6.96 ( d , J = 3 H z , 1 H ) , 7.13 - 7.15 ( d d , J = 9 H z & J = 3 H z , 1 H ) , 7.59 - 7.68 ( m , 3 H ) , 7.74 ( s , 1 H ) , 7.91 - 7.94 ( t , J = 7 H z , 1 H ) & 10.47 ( b s , 1 H ) .

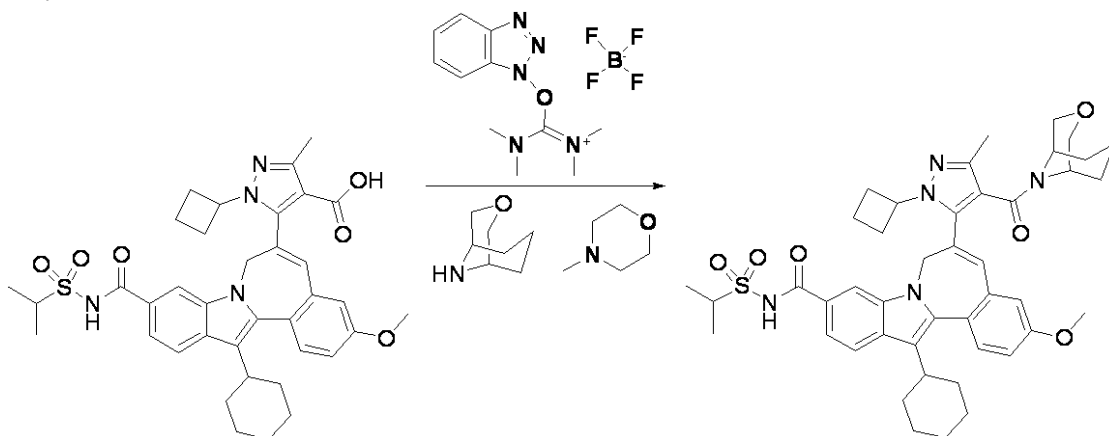
## 【 0 2 5 5 】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 - [ 1 - シクロブチル - 3 - メチル - 4 - ( 3 - オキサ - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノン - 9 - イルカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

40



## 【化 1 3 4】



10

2 ドラムバイアルに、1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 - 5 - メチル , 1 - シクロ  
 プチル - 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 1 - メチルエチル  
 ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼ  
 ピン - 6 - イル ] - ( 7 0 m g 、 0 . 1 0 4 m m o l ) 、 D M F ( 1 m L ) 、 4 - メチル  
 モルホリン ( 0 . 0 2 3 m L 、 0 . 2 0 9 m m o l ) 、 3 - オキサ - 9 - アザビシクロ [ 3  
 . 3 . 1 ] ノナン , H C l ( 2 0 . 4 9 m g 、 0 . 1 2 5 m m o l ) および O - ベンゾトリア  
 ザール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロホウ酸  
 塩 ( T B T U ) ( 3 6 . 9 m g 、 0 . 1 1 5 m m o l ) を入れた。反応液を終夜攪拌した。  
 反応液を D C M で希釈し、H C l ( 0 . 1 N 、 水 ) 、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 ( M g  
 S O <sub>4</sub> ) し、蒸発させて、黄色シロップを得た。シロップを D C M に溶解し、溶液をトム  
 ソン シリカゲルカートリッジに加え、それを D C M / メタノール ( 0 % ~ 4 % ) で溶離  
 した。適当な画分 ( T L C ) を合わせて、蒸発させて、明黄色固形物を得た。固形物をエ  
 ーテル / ヘキサン中でトリチュレートし、濾過して、クリーム状の白色粉末として、生成  
 物 ( 5 3 m g 、 0 . 0 6 8 m m o l 、 収率 6 4 . 7 % ) を得た。

20

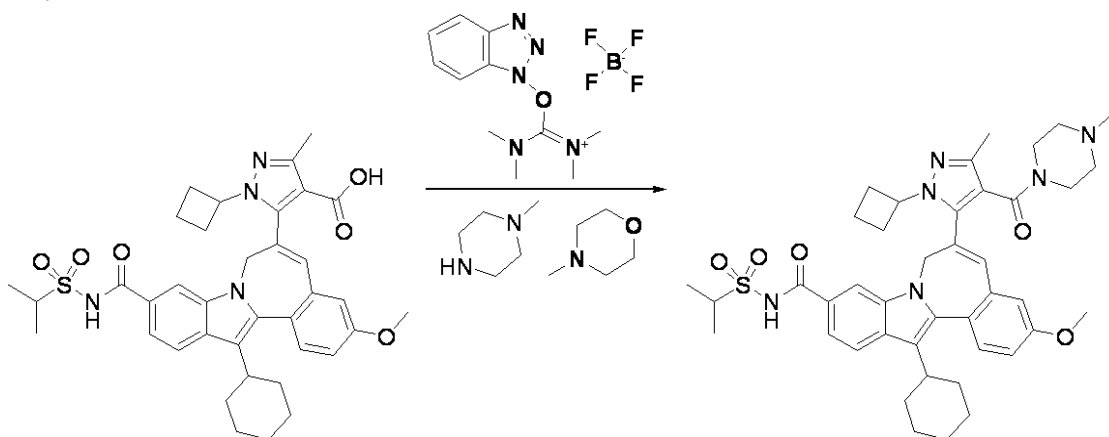
HPLC: 純度 99.4%, 24.20 分. LCMS: 780.26 4.14 分にて.

## 【 0 2 5 6】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 -  
 [ 1 - シクロプチル - 3 - メチル - 4 - ( 1 - メチルピペラジン - 4 - イルカルボニル )  
 - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 -  
 メチルエチル ) スルホニル ] -

30

## 【化 1 3 5】



40

2 ドラムバイアルに、1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 - 5 - メチル , 1 - シクロ  
 プチル - 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 1 - メチルエチル  
 ) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼ  
 ピン - 6 - イル ] - ( 7 0 m g 、 0 . 1 0 4 m m o l ) 、 D M F ( 1 m L ) 、 4 - メチル

50

モルホリン (0.023 mL、0.209 mmol)、1-メチルピペラジン (12.5 mg、0.104 mmol) および O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム テトラフルオロボウ酸塩 (TBTU) (36.9 mg、0.115 mmol) を入れた。反応液を終夜撹拌した。反応液を DCM で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (水)、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、蒸発させて、黄色シロップを得た。シロップを DCM に溶解し、溶液をトムソン シリカゲルカートリッジに加え、それを DCM / メタノール (0% ~ 4%) で溶離した。適当な画分 (TLC) を合わせて、蒸発させて、明黄色固形物を得た。固形物をエーテル / ヘキサン中でトリチュレートし、濾過して、黄色粉末として、生成物 (54 mg、0.071 mmol、収率 68.0%) を得た。

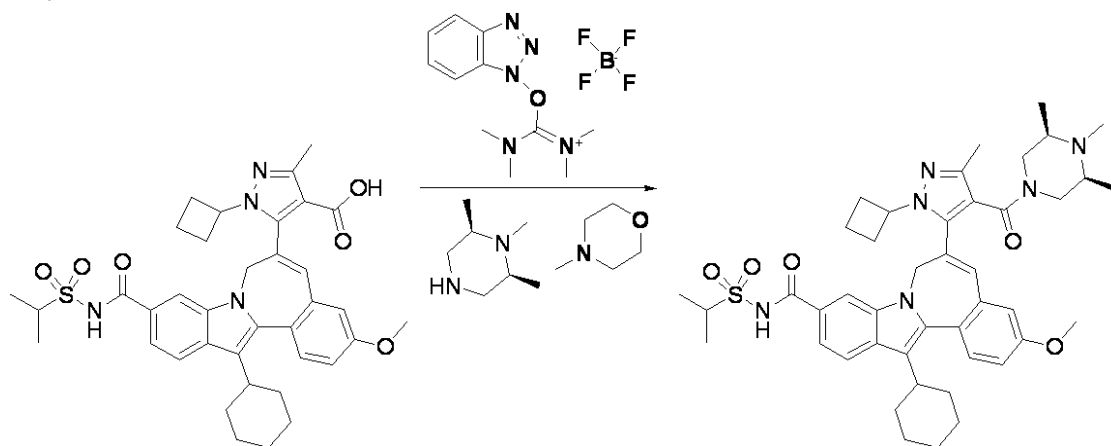
10

HPLC: 純度 99.9%, 23.28 分. LCMS: 753.24 3.68 分にて.

【0257】

7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミド, 6-[1-シクロブチル-3-メチル-4-((2S,6R)-1,2,6-トリメチルピペラジン-4-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-13-シクロヘキシル-3-メトキシ-N-[(1-メチルエチル)スルホニル]-

【化136】



20

2ドラムバイアルに、1H-ピラゾール-4-カルボン酸-5-メチル, 1-シクロブチル-5-[13-シクロヘキシル-3-メトキシ-10-[[[(1-メチルエチル)スルホニル]アミノ]カルボニル]-7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-6-イル]-(70 mg、0.104 mmol)、DMF (1 mL)、4-メチルモルホリン (0.023 mL、0.209 mmol)、(2S,6R)-1,2,6-トリメチルピペラジン, HCl (20.62 mg、0.125 mmol) および O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム テトラフルオロボウ酸塩 (TBTU) (36.9 mg、0.115 mmol) を入れた。反応液を終夜撹拌した。反応液を DCM で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> (水)、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、蒸発させて、黄色シロップを得た。シロップを DCM に溶解し、溶液をトムソン シリカゲルカートリッジに加え、それを DCM / メタノール (0% ~ 4%) で溶離した。適当な画分 (TLC) を合わせて、蒸発させて、明黄色固形物を得た。固形物をエーテル / ヘキサン中でトリチュレートし、濾過して、明黄色粉末として、生成物 (40 mg、0.051 mmol、収率 48.6%) を得た。

30

40

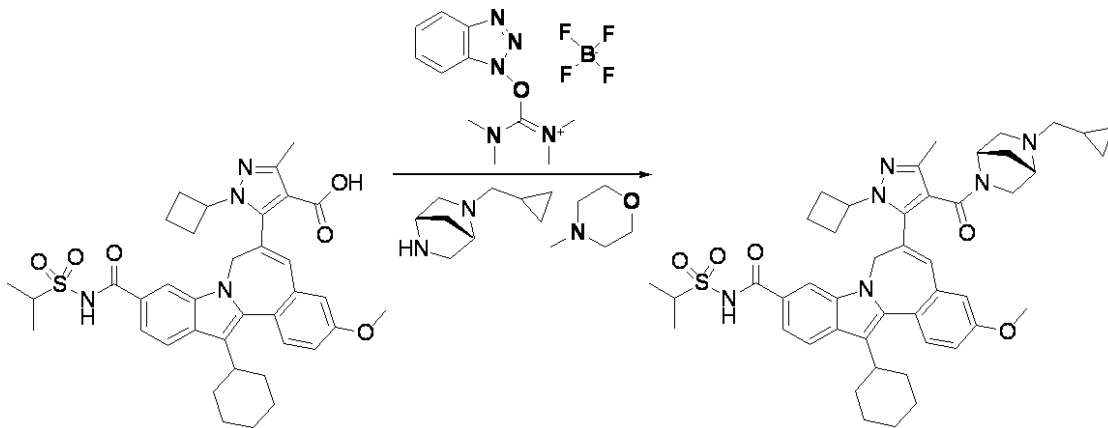
HPLC: 純度 99.9%, 22.78 分. LCMS: 781.24 3.55 分にて. LCMS pos/neg: 779.2/781.2 2.44 分にて.

【0258】

7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミド, 6-[1-シクロブチル-4-[[[(1S,4S)-5-シクロプロピルメチル-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]カルボニル]-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]-13-シクロヘキシル-3-メトキシ-N-[(1-メチルエチル)

50

スルホニル] -  
【化 1 3 7】



10

2 ドラムバイアルに、1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 - 5 - メチル , 1 - シクロ  
ブチル - 5 - [ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 1 - メチルエチル  
) スルホニル ] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼ  
ピン - 6 - イル ] - ( 7 0 m g , 0 . 1 0 4 m m o l ) 、 D M F ( 1 m L ) 、 ( 1 S , 4  
S ) - 2 - ( シクロプロピルメチル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン ,  
2 T F A ( 4 7 . 6 m g , 0 . 1 2 5 m m o l ) 、 4 - メチルモルホリン ( 0 . 0 1 1 m L  
、 0 . 1 0 4 m m o l ) および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' -  
テトラメチルウロニウム テトラフルオロホウ酸塩 ( T B T U ) ( 3 6 . 9 m g , 0 . 1 1  
5 m m o l ) を入れた。反応液を終夜撹拌した。

20

LCMS 15 分にて: 805 3.66 分にて, SMの痕跡なし。

反応液を D C M で希釈し、N a H C O <sub>3</sub> ( 水 ) 、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub>  
) し、蒸発させて、黄色シロップを得た。シロップを D C M に溶解し、溶液をトムソン  
シリカゲルカートリッジに加え、それを D C M / メタノール ( 0 % ~ 4 % ) で溶離した。  
適当な画分 ( T L C ) を合わせて、蒸発させて、クリーム状の白色固形物を得た。固形物  
をエーテル / ヘキサン中でトリチュレートし、濾過して、黄色粉末として、生成物 ( 5 6  
m g , 0 . 0 6 9 m m o l 、収率 6 6 . 0 % ) を得た。

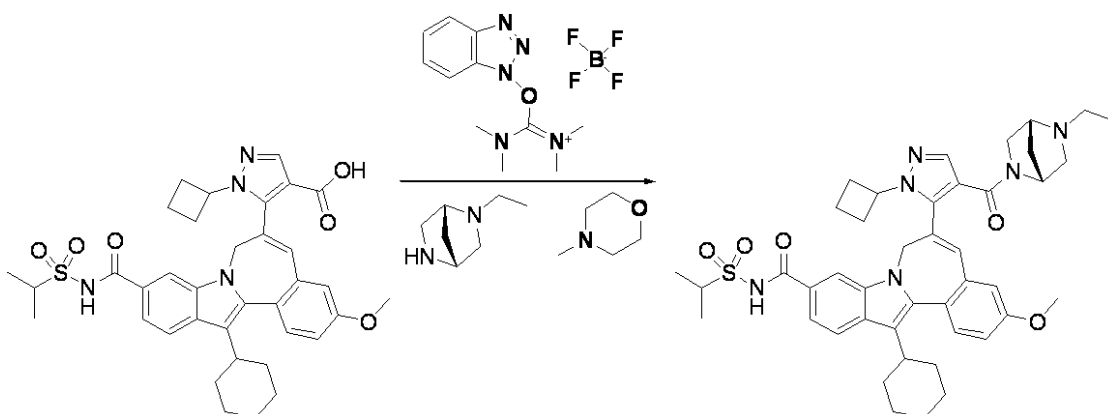
HPLC: 純度 99.9%, 23.00 分. LCMS: 805.23 3.66 分にて。

30

【 0 2 5 9 】

7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド , 6 -  
[ 1 - エチル - 4 - [ [ ( 1 R , 4 R ) - 5 - シクロプロピルメチル - 2 , 5 - ジアザビ  
シクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプト - 2 - イル ] カルボニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] -  
1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル ] -

【化 1 3 8】



40

2 ドラムバイアルに、1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロブチル - 5 -  
[ 1 3 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 1 0 - [ [ ( 1 - メチルエチル ) スルホニル  
] アミノ ] カルボニル ] - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イ

50

ル] - (70 mg、0.107 mmol)、DMF (1 mL)、(1R, 4R) - 2 - エチル - 2, 5 - ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン, 2 HCl (23.34 mg、0.117 mmol)、4 - メチルモルホリン (0.012 mL、0.107 mmol) および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボウ酸塩 (TBTU) (37.6 mg、0.117 mmol) を入れた。反応液を終夜撹拌した。

LCMS 30 分にて: 765.24 3.78 分にて, SMの痕跡。

反応液をDCMで希釈し、NaHCO<sub>3</sub> (水)、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、蒸発させて、黄色膜を得た。膜をDCMに溶解し、溶液をトムソン シリカゲルカートリッジに加え、それをDCM/メタノール (0% ~ 10%) で溶離した。適当な画分 (TLC) を合わせて、蒸発させて、明黄色固形物を得た。固形物をエーテル/ヘキサン中でトリチュレートし、濾過して、黄色粉末として、15 - A [42 mg] を得た。

HPLC: 純度 93.3%, 23.99 分, 1つのメジャーな不純物 - SM。

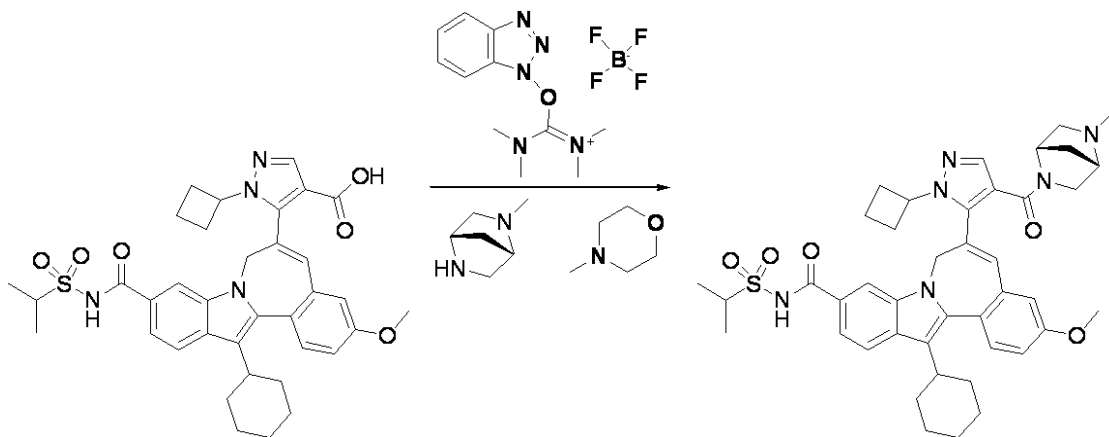
上記のように、生成物を再びクロマトグラフィに供して、黄色粉末として、生成物 (24 mg、0.031 mmol、収率 28.8%) を得た。

HPLC: 純度 97.9%. LCMS: 765.24 3.77 分にて。

#### 【0260】

7H - インドロ[2, 1 - a][2]ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド, 6 - [1 - メチル - 4 - [[ (1S, 4S) - 5 - シクロプロピルメチル - 2, 5 - ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプト - 2 - イル]カルボニル] - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - 13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - N - [(1 - メチルエチル)スルホニル] -

#### 【化139】



2 ドラムバイアルに、1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸, 1 - シクロブチル - 5 - [13 - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - 10 - [[ [(1 - メチルエチル)スルホニル]アミノ]カルボニル] - 7H - インドロ[2, 1 - a][2]ベンゾアゼピン - 6 - イル] - (70 mg、0.107 mmol)、DMF (1 mL)、(1S, 4S) - 2 - メチル - 2, 5 - ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン, 2 臭化物塩 (34.8 mg、0.128 mmol)、4 - メチルモルホリン (0.023 mL、0.213 mmol) および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボウ酸塩 (TBTU) (37.6 mg、0.117 mmol) を入れた。反応液を終夜撹拌した。

LCMS: 751.28 4.00 分にて。

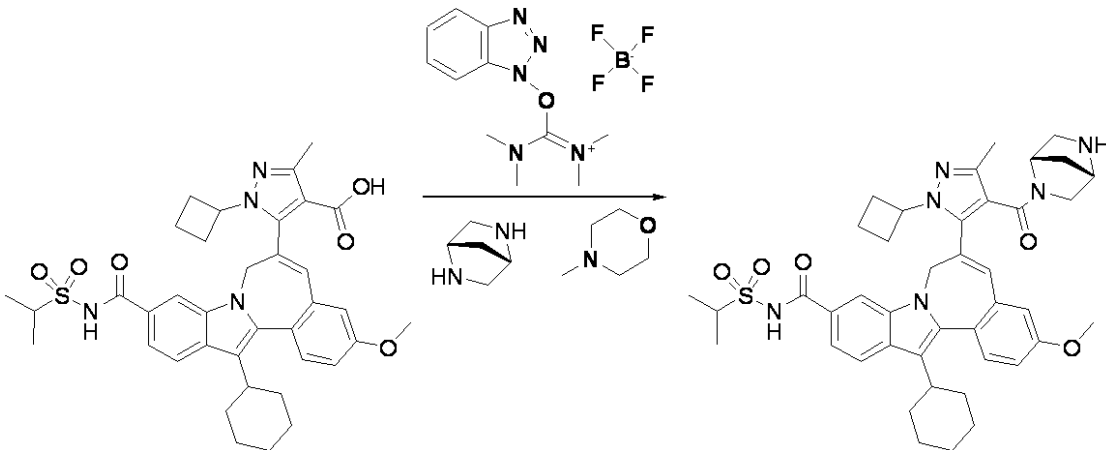
反応液をDCMで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub> (水)、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、蒸発させて、黄色膜を得た。膜をDCMに溶解し、溶液をトムソン シリカゲルカートリッジに加え、それをDCM/メタノール (0% ~ 10%) で溶離した。適当な画分 (TLC) を合わせて、蒸発させて、明黄色固形物を得た。固形物をエーテル/ヘキサン中でトリチュレートし、濾過して、黄色粉末として、生成物 (46 mg、0.061 mmol、収率 56.9%) を得た。

HPLC: 純度 99.9%, 22.07 分. LCMS: 751.21 3.74 分にて.

【0261】

7H-インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミド, 6-[1-H-4-[[ (1S, 4S)-5-シクロプロピルメチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]カルボニル]-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]-13-シクロヘキシル-3-メトキシ-N-[(1-メチルエチル)スルホニル]-

【化140】



10

20

2ドラムバイアルに、1H-ピラゾール-4-カルボン酸-5-メチル, 1-シクロブチル-5-[13-シクロヘキシル-3-メトキシ-10-[[[(1-メチルエチル)スルホニル]アミノ]カルボニル]-7H-インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン-6-イル]-(140mg、0.209mmol)、DMF(4mL)、(1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン, 2HCl(35.7mg、0.209mmol)、4-メチルモルホリン(0.046mL、0.417mmol)およびO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム テトラフルオロボロ酸塩(TBTU)(73.7mg、0.230mmol)を入れた。

LCMS 1時間にて: 751.21 3.68 分にて.

反応液をDCMで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水)、次いで食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、蒸発させて、黄色膜を得た。膜をDCMに溶解し、溶液をトムソンシリカゲルカートリッジに加え、それをDCM/メタノール(0%~10%)で溶離した。適当な画分(TLC)を合わせて、蒸発させて、明黄色固形物を得た。固形物をエーテル/ヘキサン中でトリチュレートし、濾過して、黄色粉末として、生成物(66mg、0.087mmol、収率41.7%)を得た。

30

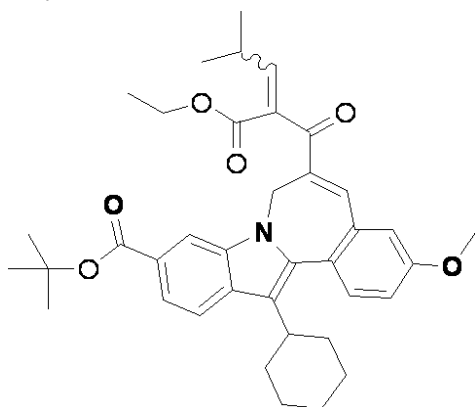
HPLC: 純度 99.1% 20.77 分にて. LCMS: 751.21 3.55 分にて.

【0262】

中間体KP1: 13-シクロヘキシル-6-((2Z)-2-(エトキシカルボニル)-4-メチル-2-ペンテノイル)-3-メトキシ-7H-インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボン酸tert-ブチルの製造

40

## 【化 1 4 1】



10

ピペリジン (17  $\mu$ L、0.18 mmol) を、室温で、13 - シクロヘキシル - 6 - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロパノイル) - 3 - メトキシ - 7H - インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸 tert - ブチル (1.0 g、1.79 mmol) およびイソブチルアルデヒド (16.4 mL、179 mmol) の EtOH 攪拌溶液 (9 mL) に加えた。3 時間攪拌した後、追加量のピペリジン (38  $\mu$ L、0.40 mmol) を加え、反応液を室温で終夜攪拌した。混合液を濃縮し、シリカゲル (バイオタージ (登録商標)、EtOAc / ヘキサングラジエント、 $\lambda = 254$  nm で画分を収集) で精製して、黄色泡状粘着性固形物として、LCMS および NMR で一致した標題の化合物 (950 mg、1.55 mmol、収率 87%) を得た。

20

## 【0263】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.21 (1 H, s), 7.83 (1 H, d,  $J=8.55$  Hz), 7.71 (1 H, dd,  $J=8.55$ , 1.53 Hz), 7.55 (1 H, d,  $J=8.55$  Hz), 7.45 (1 H, s), 7.12 (1 H, dd,  $J=8.55$ , 2.75 Hz), 6.85 - 6.94 (2 H, m), 5.77 - 5.89 (1 H, m), 4.08 - 4.17 (1 H, m), 3.88 - 3.96 (6 H, m), 2.77 - 2.86 (1 H, m), 2.20 - 2.29 (1 H, m), 2.01 - 2.14 (3 H, m), 1.73 - 1.81 (2 H, m), 1.65 (9 H, s), 1.34 - 1.43 (2 H, m), 1.16 - 1.31 (3 H, m), 0.86 - 1.03 (5 H, m), 0.69 - 0.81 (3 H, m).

## 【0264】

LC-MS 保持時間 : 2.74 分;  $m/z$  ( $\text{MH}^+$ ): 612.

30

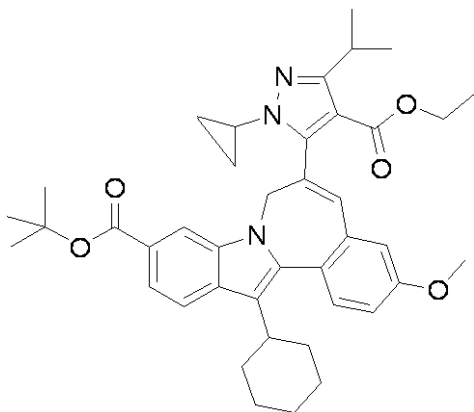
220 nm の検出器の波長で SPD - 10AV UV - Vis 検出器を用いて、Waters Sunfire 5u C18 4.6  $\times$  50 mm カラムを備えた島津 LC - 10AS 液体クロマトグラフにおいて、LC データを記録した。溶離条件には、流速 5 mL / 分、100% 溶媒 A / 0% 溶媒 B ~ 0% 溶媒 A / 100% 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 2 分、保持時間 2 分、および分析時間 4 分を用い、ここで、溶媒 A は 10% MeOH / 90%  $\text{H}_2\text{O}$  / 0.1% トリフルオロ酢酸であり、溶媒 B は 10%  $\text{H}_2\text{O}$  / 90% MeOH / 0.1% トリフルオロ酢酸であった。エレクトロスプレーモードにおける LC についての MICROMASS (登録商標) プラットフォームを用いて、MS データを測定した。

## 【0265】

40

中間体 KP2 : 13 - シクロヘキシル - 6 - (1 - シクロプロピル - 4 - (エトキシカルボニル) - 3 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - メトキシ - 7H - インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸 tert - ブチルの製造

## 【化 1 4 2】



10

DIEA (204  $\mu$ L、1.17 mmol) を、室温で、13 - シクロヘキシル - 6 - ((2Z) - 2 - (エトキシカルボニル) - 4 - メチル - 2 - ペンテノイル) - 3 - メトキシ - 7H - インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸 tert - ブチル (550 mg、0.899 mmol) およびシクロプロピルヒドラジン塩酸塩 (117 mg、1.08 mmol) (WO 2005 / 040169、PCT / US 2004 / 030190 に従って製造) のエタノールの攪拌スラリー溶液 (9 mL) に加えた。スラリーを室温で終夜攪拌した。追加量のシクロプロピルヒドラジン塩酸塩 (117 mg、1.08 mmol) および DIEA (204  $\mu$ L、1.17 mmol) を加えた。1 時間後、スラリーは溶液となった。反応液を 75  $^{\circ}$ C に加熱し、3 日間攪拌した。次いで混合物を、7 分間 MW 照射 (160 W) に付した。反応液を濃縮し、シリカゲル (バイオタージ (登録商標)、EtOAc / ヘキサングラジエント、 $\lambda$  = 254 nm で画分を収集) で精製して、LCMS および NMR で一致した標題の化合物 (350 mg、0.475 mmol、収率 53%) を得た。

20

## 【0266】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  ppm 7.90 (1 H, s), 7.84 (1 H, d, J=8.24 Hz), 7.67 (1 H, dd, J=8.39, 1.37 Hz), 7.53 (1 H, d, J=8.55 Hz), 7.06 (1 H, dd, J=8.55, 2.75 Hz), 6.95 (1 H, d, J=2.75 Hz), 6.86 (1 H, s), 4.97 - 5.06 (1 H, m), 4.63 - 4.72 (1 H, m), 4.21 - 4.34 (1 H, m), 3.91 (4 H, s), 3.48 - 3.58 (1 H, m), 2.95 - 3.04 (1 H, m), 2.84 - 2.93 (1 H, m), 2.04 - 2.15 (3 H, m), 1.92 - 2.00 (1 H, m), 1.74 - 1.84 (2 H, m), 1.60 (9 H, s), 1.43 - 1.49 (1 H, m), 1.21 - 1.38 (10 H, m), 0.89 (4 H, s), 0.51 - 0.64 (1 H, m), -0.04 - 0.09 (1 H, m).

30

## 【0267】

LC-MS 保持時間 : 3.14 分; m/z (MH<sup>+</sup>): 664.

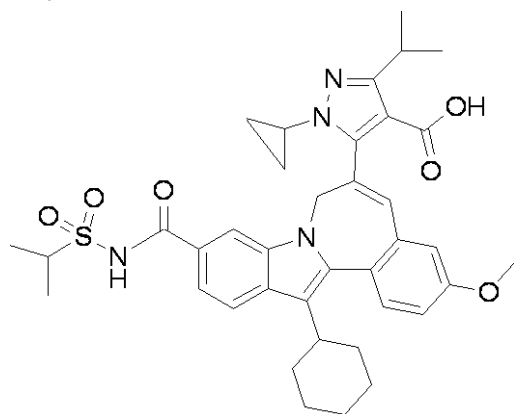
220 nm の検出器の波長で SPD-10AV UV-Vis 検出器を用いて、Waters Sunfire 5u C18 4.6 x 50 mm カラムを備えた島津 LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、LC データを記録した。溶離条件には、流速 5 mL / 分、100% 溶媒 A / 0% 溶媒 B ~ 0% 溶媒 A / 100% 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 2 分、保持時間 2 分、および分析時間 4 分を用い、ここで、溶媒 A は 10% MeOH / 90% H<sub>2</sub>O / 0.1% トリフルオロ酢酸であり、溶媒 B は 10% H<sub>2</sub>O / 90% MeOH / 0.1% トリフルオロ酢酸であった。エレクトロスプレーモードにおける LC についての MICROMASS (登録商標) プラットフォームを用いて、MS データを測定した。

40

## 【0268】

中間体 KP3 : 5 - (13 - シクロヘキシル - 10 - ((イソプロピルスルホニル)カルバモイル) - 3 - メトキシ - 7H - インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン - 6 - イル) - 1 - シクロプロピル - 3 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸の製造

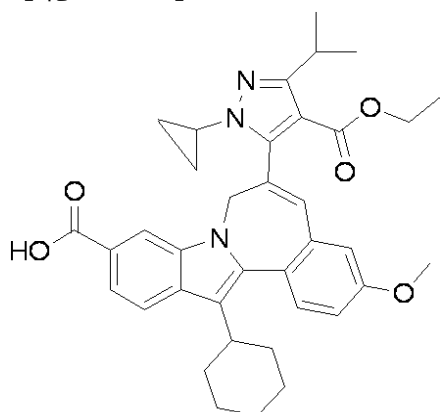
## 【化 1 4 3】



10

段階 1 : 13 - シクロヘキシル - 6 - ( 1 - シクロプロピル - 4 - ( エトキシカルボニル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - メトキシ - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸の製造

## 【化 1 4 4】



20

TFA ( 2.8 mL、3.7 mmol ) を、室温で、13 - シクロヘキシル - 6 - ( 1 - シクロプロピル - 4 - ( エトキシカルボニル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - メトキシ - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸 tert - ブチル ( 350 mg、0.527 mmol ) のジクロロエタン攪拌溶液 ( 5 mL ) に加えた。反応液を 2.5 時間攪拌し、次いで乾燥するまで濃縮して、LCMS で一致した予期される生成物 ( 320 mg、0.526 mmol、定量 ) を得た。

30

## 【0269】

LC-MS 保持時間 : 2.44 分; m/z (MH<sup>+</sup>): 608.

220 nM の検出器の波長で SPD - 10 A V UV - Vis 検出器を用いて、Waters Sunfire 5u C18 4.6 x 50 mm カラムを備えた島津 LC - 10 AS 液体クロマトグラフにおいて、LC データを記録した。溶離条件には、流速 5 mL / 分、100 % 溶媒 A / 0 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 100 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 2 分、保持時間 2 分、および分析時間 4 分を用い、ここで、溶媒 A は 10 % MeOH / 90 % H<sub>2</sub>O / 0.1 % トリフルオロ酢酸であり、溶媒 B は 10 % H<sub>2</sub>O / 90 % MeOH / 0.1 % トリフルオロ酢酸であった。エレクトロスプレーモードにおける LC についての MICRO MASS (登録商標) プラットフォームを用いて、MS データを測定した。

40

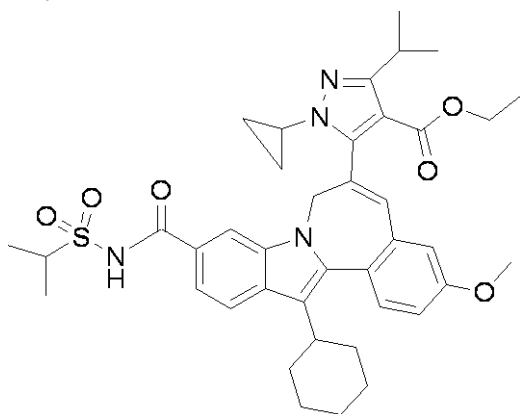
## 【0270】

段階 2 : 5 - ( 13 - シクロヘキシル - 10 - ( ( イソプロピルスルホニル ) カルバモイル ) - 3 - メトキシ - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 6 - イル ) - 1 - シクロプロピル - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの製造

50



## 【化 1 4 5】



10

EDC (151 mg、0.790 mmol) を、室温で、13 - シクロヘキシル - 6 - (1 - シクロプロピル - 4 - (エトキシカルボニル) - 3 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - メトキシ - 7H - インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン - 10 - カルボン酸 (320 mg、0.527 mmol)、プロパン - 2 - スルホンアミド (227 mg、1.843 mmol)、DMAP (193 mg、1.58 mmol) のジクロロエタン攪拌溶液 (5 mL) に加えた。反応液を終夜攪拌した。混合液を EtOAc で希釈し、HCl (1 M)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> および食塩水で洗浄した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮して、薄茶色残渣として、LCMS で一致した予期される生成物 (375 mg、0.526 mmol、定量) を得た。

20

## 【0271】

LC-MS 保持時間 : 2.19 分; m/z (MH<sup>+</sup>): 713.

220 nm の検出器の波長で SPD - 10AV UV - Vis 検出器を用いて、Waters Xbridge 5u C18 4.6 x 50 mm カラムを備えた島津 LC - 10AS 液体クロマトグラフにおいて、LC データを記録した。溶離条件には、流速 5 mL / 分、100% 溶媒 A / 0% 溶媒 B ~ 0% 溶媒 A / 100% 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 2 分、保持時間 2 分、および分析時間 4 分を用い、ここで、溶媒 A は 5% MeOH / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒 B は 5% H<sub>2</sub>O / 95% MeOH / 10 mM 酢酸アンモニウムであった。エレクトロスプレーモードにおける LC についての MICROMASS (登録商標) プラットフォームを用いて、MS データを測定した。

30

## 【0272】

段階 3 : 標題の化合物の製造

LiOH (4 mL、16.0 mmol、4 M 水) を、室温で、5 - (13 - シクロヘキシル - 10 - ((イソプロピルスルホニル)カルバモイル) - 3 - メトキシ - 7H - インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン - 6 - イル) - 1 - シクロプロピル - 3 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (375 mg、0.526 mmol) の THF 攪拌溶液 (12 mL) に加えた。反応液を終夜攪拌した。二相性混合物をエタノール (6 mL) および H<sub>2</sub>O (3 mL) で希釈した。反応液を 6 時間攪拌し、次いで濃縮し、THF (6 mL)、EtOH (6 mL)、および NaOH (6 mL、6.00 mmol、1 M 水) で希釈した。反応液を終夜攪拌した。追加量の NaOH (6 mL、6.00 mmol、1 M 水) を加え、反応液を室温で 3 日間攪拌した。追加量の NaOH (6 mL、6.00 mmol、1 M 水) を加え、反応液を終夜攪拌した。反応液を次いで 7 時間 60 に加熱し、次いで冷却し、室温で終夜攪拌した。反応液を NaOH (6 mL、6.00 mmol、1 M 水) で処理し、反応液を室温で終夜攪拌した。反応液を 50 に加熱し、7 時間攪拌した。反応液を次いで EtOAc で希釈し、HCl (1 M)、および飽和 NaCl で洗浄した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮して、LCMS で一致した標題の化合物 (370 mg、0.330 mmol、収率 63%) を得た。

40

## 【0273】

50

LC-MS 保持時間 : 2.18 分;  $m/z$  ( $MH^+$ ): 685.

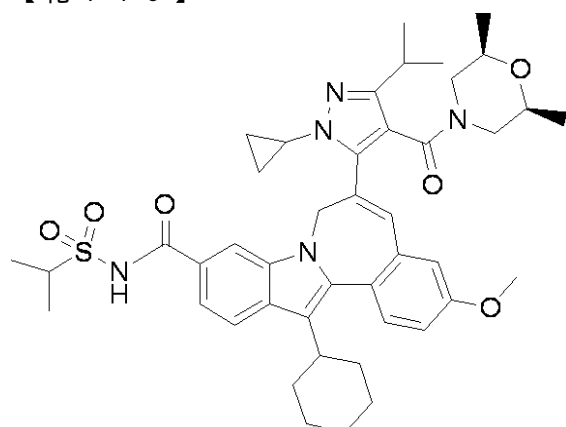
220nmの検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX(登録商標) Luna 3u C18 2.0×30mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフにおいてLCデータを記録した。溶離条件には、流速5mL/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B~0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間2分、保持時間2分、および分析時間4分を用い、ここで、溶媒Aは10% アセトニトリル/90%  $H_2O$ /0.1% トリフルオロ酢酸であり、溶媒Bは10%  $H_2O$ /90% アセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸であった。エレクトロスプレーモードにおけるLCについてのMICROMASS(登録商標) プラットフォームを用いて、MSデータを測定した。

10

#### 【0274】

実施例KP1: 13-シクロヘキシル-6-(1-シクロプロピル-4-((2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル)カルボニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)-3-メトキシ-7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミドの製造

#### 【化146】



20

HATU(65.0mg、0.171mmol)を、室温で、5-(13-シクロヘキシル-10-((イソプロピルスルホニル)カルバモイル)-3-メトキシ-7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-6-イル)-1-シクロプロピル-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(78mg、0.114mmol)、cis-2,6-ジメチルモルホリン(28μL、0.23mmol)、DIEA(80μL、0.456mmol)のDMF攪拌溶液(1mL)に加えた。反応液を2時間攪拌した。反応液を、TFA緩衝化 $H_2O$ / $CH_3CN$ グラジエントを用いたC18カラムにおけるプレパラティブ逆相HPLCで精製し、濃縮して、HPLCによる十分な純度で、LCMSおよびNMRで一致した標題の化合物(28mg、0.035mmol、収率31%)を得た。

30

#### 【0275】

$^1H$  NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 10.47 (0.75 H, br. s.), 10.15 (0.25 H, br. s.), 7.98 (0.25 H, d), 7.93 (0.75 H, d,  $J=8.55$  Hz), 7.84 (0.75 H, s), 7.77 (0.25 H, s), 7.64 - 7.71 (1 H, m), 7.54 - 7.63 (1 H, m), 7.10 - 7.18 (1 H, m), 6.94 - 7.00 (1 H, m), 6.90 - 6.94 (2 H, m), 4.98 (0.75 H, d,  $J=15.87$  Hz), 4.90 (0.25 H, d), 4.56 - 4.65 (1 H, m), 4.02 - 4.13 (1 H, m), 3.89 - 3.98 (4 H, m), 3.54 - 3.65 (1 H, m), 2.98 - 3.33 (9 H, m), 2.85 - 2.96 (2 H, m), 2.07 - 2.17 (2 H, m), 1.93 - 2.04 (2 H, m), 1.76 - 1.85 (2 H, m), 1.46 - 1.57 (5 H, m), 1.38 - 1.46 (2 H, m), 1.22 - 1.33 (3 H, m), 1.12 - 1.21 (2 H, m), 0.98 - 1.09 (2 H, m), 0.80 - 0.87 (2 H, m), 0.75 (2 H, d,  $J=6.10$  Hz), 0.68 (2 H, d,  $J=6.10$  Hz), 0.04 - 0.21 (1 H, m).

40

#### 【0276】

LC-MS 保持時間 : 2.36 分;  $m/z$  ( $MH^+$ ): 782.

50

220 nmの検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX（登録商標）Luna 3u C18 2.0×30 mmカラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、LCデータを記録した。溶離条件には、流速5 mL/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B～0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間2分、保持時間1分、および分析時間3分を用い、ここで、溶媒Aは10% アセトニトリル/90% H<sub>2</sub>O/0.1% トリフルオロ酢酸であり、溶媒Bは10% H<sub>2</sub>O/90% アセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸であった。エレクトロスプレーモードにおけるLCについてのMICROMASS（登録商標）プラットフォームを用いて、MSデータを測定した。

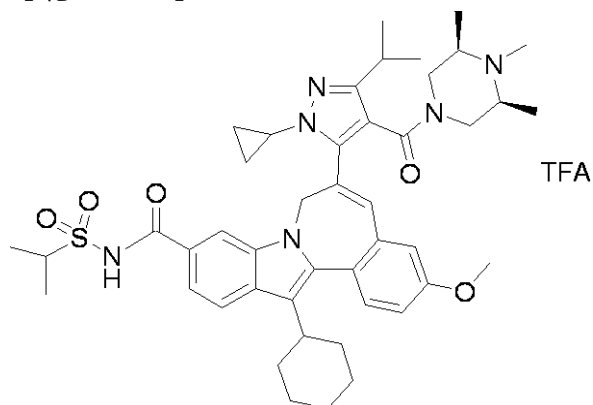
【0277】

追加のHPLC法：溶媒A = 5% CH<sub>3</sub>CN/95% H<sub>2</sub>O/0.1% TFA、溶媒B = 95% CH<sub>3</sub>CN/5% H<sub>2</sub>O/0.1% TFA、出発 %B = 10、最終 %B = 100、グラジエント時間 = 15分、停止時間 = 18分、流速 = 1 mL/分。カラム：Waters Sunfire C-18、4.6×150 mm、3.5 mm、Rt = 17.45分、純度 = 99%；カラム：Waters Xbridge フェニル カラム 4.6×150 mm、3.5 mm、Rt = 14.56分、純度 = 98%。

【0278】

実施例 KP2：13-シクロヘキシル-6-(1-シクロプロピル-3-イソプロピル-4-((3R,5S)-3,4,5-トリメチル-1-ピペラジニル)カルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)-3-メトキシ-7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミドの製造

【化147】



HATU (65.0 mg、0.171 mmol)を、室温で、5-(13-シクロヘキシル-10-((イソプロピルスルホニル)カルバモイル)-3-メトキシ-7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-6-イル)-1-シクロプロピル-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (78 mg、0.114 mmol)、(2S,6R)-1,2,6-トリメチルピペラジン二塩酸塩 (46 mg、0.23 mmol)、DIEA (80 μL、0.456 mmol)のDMF攪拌溶液 (1 mL)に加えた。反応液を2時間攪拌した。TFA緩衝化H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN グラジエントを用いたC18 カラムにおけるプレパラティブ逆相HPLCで反応液を精製し、濃縮して、HPLCによる十分な純度で、LCMSおよびNMRで一致した標題の化合物 (31 mg、0.033 mmol、収率29%)を得た。

【0279】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 10.37 (1 H, br. s.), 7.93 - 7.90 (2 H, m), 7.76 - 7.83 (1 H, m), 7.53 - 7.64 (1 H, m), 7.10 - 7.19 (1 H, m), 6.93 - 7.02 (2 H, m), 4.99 (1 H, d), 4.63 (1 H, d), 4.03 - 4.12 (1 H, m), 3.92 - 3.99 (3 H, m), 3.81 - 3.91 (1 H, m), 3.54 - 3.61 (1 H, m), 3.37 - 3.47 (1 H, m), 3.19 - 3.32 (1 H, m), 2.87 - 3.05 (2 H, m), 2.24 - 2.33 (2 H, m), 1.76 - 2.11 (19 H, m), 1.47 - 1.59 (5 H, m), 1.23 - 1.31 (4 H, m), 1.16 - 1.23 (3 H, m), 1.03 - 1.09 (2

10

20

30

40

50

H, m), 0.95 - 1.01 (2 H, m), 0.21 - 0.33 (1 H, m).

【0280】

LC-MS 保持時間 : 1.75 分; m/z (MH<sup>+</sup>): 795.

220nmの検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX（登録商標）Luna 3u C18 2.0×30mmカラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、LCデータを記録した。溶離条件には、流速5mL/分、100% 溶媒A / 0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A / 100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間2分、保持時間1分、および分析時間3分を用い、ここで、溶媒Aは10% アセトニトリル / 90% H<sub>2</sub>O / 0.1% トリフルオロ酢酸であり、溶媒Bは10% H<sub>2</sub>O / 90% アセトニトリル / 0.1% トリフルオロ酢酸であった。エレクトロスプレーモードにおけるLCについてのMICROMASS（登録商標）プラットフォームを用いて、MSデータを測定した。

10

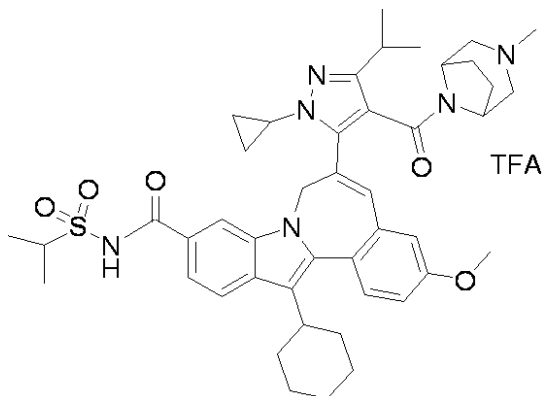
【0281】

追加のHPLC法：溶媒A = 5% CH<sub>3</sub>CN / 95% H<sub>2</sub>O / 0.1% TFA、溶媒B = 95% CH<sub>3</sub>CN / 5% H<sub>2</sub>O / 0.1% TFA、出発 %B = 10、最終 %B = 100、グラジエント時間 = 15分、停止時間 = 18分、流速 = 1mL/分。カラム：Waters Sunfire C-18、4.6×150mm、3.5mm、Rt = 10.61分、純度 = 96%；カラム：Waters Xbridge フェニル カラム 4.6×150mm、3.5mm、Rt = 11.47分、純度 = 96%。

20

【0282】

実施例KP3：13-シクロヘキシル-6-(1-シクロプロピル-3-イソプロピル-4-(3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル)カルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)-3-メトキシ-7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミドの製造【化148】



30

HATU (65.0mg、0.171mmol)を、室温で、5-(13-シクロヘキシル-10-(イソプロピルスルホニル)カルバモイル)-3-メトキシ-7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-6-イル)-1-シクロプロピル-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(78mg、0.114mmol)、3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン二塩酸塩(45mg、0.23mmol)、DIEA(80μL、0.456mmol)のDMF攪拌溶液(1mL)に加えた。反応液を2時間攪拌した。適当に緩衝化したH<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CNグラジエントを用いたC18カラムにおけるプレパラティブ逆相HPLCで反応液を精製し、濃縮して、HPLCによる十分な純度で、LCMSおよびNMRで一致した標題の化合物(37mg、0.041mmol、収率36%)を得た。

40

【0283】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 10.54 (.25 H, br. s.), 10.39 (.75 H, br. s.), 7.86 - 8.01 (1 H, m), 7.65 - 7.76 (1 H, m), 7.55 - 7.65 (2 H, m), 7.11 - 7.18 (1 H, m), 7.01 - 7.08 (1 H, m), 6.90 - 7.00 (1 H, m), 4.75 - 4.92 (1 H, m),

50

4.52 - 4.72 (1 H, m), 3.99 - 4.17 (1 H, m), 3.90 - 4.00 (3 H, m), 3.81 - 3.90 (1 H, m), 3.51 - 3.64 (1 H, m), 3.37 - 3.49 (1 H, m), 3.10 - 3.28 (2 H, m), 2.80 - 2.99 (2 H, m), 2.53 - 2.67 (2 H, m), 2.37 - 2.50 (1 H, m), 1.94 (19 H, m), 1.38 - 1.46 (2 H, m), 1.35 - 1.38 (2 H, m), 1.32 (3 H, m), 1.16 - 1.24 (2 H, m), 0.99 - 1.10 (2 H, m), 0.72 - 0.93 (1 H, m), 0.09 - 0.28 (1 H, m).

【0284】

LC-MS 保持時間 : 1.78 分; m/z (MH<sup>+</sup>): 793.

220nmの検出器の波長でSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX（登録商標）Luna 3u C18 2.0×30mmカラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、LCデータを記録した。溶離条件には、流速5mL/分、100% 溶媒A / 0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A / 100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間2分、保持時間1分、および分析時間3分を用い、ここで、溶媒Aは10% アセトニトリル / 90% H<sub>2</sub>O / 0.1% トリフルオロ酢酸であり、溶媒Bは10% H<sub>2</sub>O / 90% アセトニトリル / 0.1% トリフルオロ酢酸であった。エレクトロスプレーモードにおけるLCについてのMICROMASS（登録商標）プラットフォームを用いて、MSデータを測定した。

10

【0285】

追加のHPLC法：溶媒A = 5% CH<sub>3</sub>CN / 95% H<sub>2</sub>O / 0.1% TFA、溶媒B = 95% CH<sub>3</sub>CN / 5% H<sub>2</sub>O / 0.1% TFA、出発 %B = 10、最終 %B = 100、グラジエント時間 = 15分、停止時間 = 18分、流速 = 1mL/分。カラム：Waters Sunfire C-18、4.6×150mm、3.5mm、Rt = 10.97分、純度 = 98%；カラム：Waters Xbridge フェニル カラム 4.6×150mm、3.5mm、Rt = 11.80分、純度 = 98%。

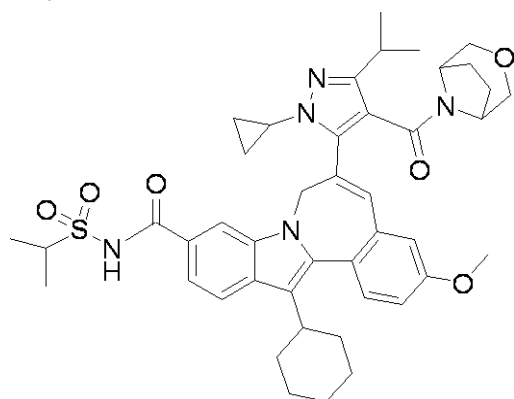
20

【0286】

実施例KP4：13-シクロヘキシル-6-(1-シクロプロピル-3-イソプロピル-4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)-3-メトキシ-7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミドの製造

【化149】

30



40

HATU (65.0 mg、0.171 mmol) を、室温で、5-(13-シクロヘキシル-10-(イソプロピルスルホニル)カルバモイル)-3-メトキシ-7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-6-イル)-1-シクロプロピル-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (78 mg、0.114 mmol)、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩 (34 mg、0.23 mmol)、DIEA (80 μL、0.456 mmol) のDMF 攪拌溶液 (1 mL) に加えた。反応液を2時間攪拌した。TFA 緩衝化 H<sub>2</sub>O / MeOH グラジエントを用いた C18 カラムにおけるプレパラティブ逆相 HPLC で反応液を精製し、濃縮して、HPLC による十分な純度で、LCMS および NMR で一致した標題の化合物 (30 mg、0.038 mmol、収率 34%) を得た。

50

## 【 0 2 8 7 】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 10.98 (1 H, br. s.), 7.89 - 7.97 (1 H, m), 7.81 - 7.86 (1 H, m), 7.64 - 7.77 (1 H, m), 7.55 - 7.63 (1 H, m), 7.10 - 7.16 (1 H, m), 6.92 - 7.02 (2 H, m), 4.84 - 4.99 (1 H, m), 4.57 - 4.68 (1 H, m), 4.00 - 4.11 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 3.49 - 3.57 (2 H, m), 3.32 - 3.39 (1 H, m), 3.21 - 3.29 (1 H, m), 3.12 - 3.19 (1 H, m), 2.96 - 3.07 (1 H, m), 2.81 - 2.96 (1 H, m), 2.66 - 2.79 (1 H, m), 2.05 - 2.16 (2 H, m), 1.95 - 2.04 (1 H, m), 1.74 - 1.86 (2 H, m), 1.53 - 1.57 (4 H, m), 1.43 - 1.51 (5 H, m), 1.36 - 1.42 (4 H, m), 1.31 - 1.36 (2 H, m), 1.24 - 1.29 (3 H, m), 1.17 - 1.24 (3 H, m), 1.05 - 1.15 (1 H, m), 0.93 - 1.02 (2 H, m), 0.82 - 0.91 (1 H, m), 0.51 - 0.68 (1 H, m).

10

## 【 0 2 8 8 】

LC-MS 保持時間 : 2.36 分; m/z (MH<sup>+</sup>): 780.

220 nm の検出器の波長で SPD-10AV UV-Vis 検出器を用いて、PHENOMENEX (登録商標) Luna 3u C18 2.0 × 30 mm カラムを備えた島津 LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、LC データを記録した。溶離条件には、流速 5 mL / 分、100 % 溶媒 A / 0 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 100 % 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 2 分、保持時間 1 分、および分析時間 3 分を用い、ここで、溶媒 A は 10 % アセトニトリル / 90 % H<sub>2</sub>O / 0.1 % トリフルオロ酢酸であり、溶媒 B は 10 % H<sub>2</sub>O / 90 % アセトニトリル / 0.1 % トリフルオロ酢酸であった。エレクトロスプレーモードにおける LC についての MICROMASS (登録商標) プラットフォームを用いて、MS データを測定した。

20

## 【 0 2 8 9 】

追加の HPLC 法 : 溶媒 A = 5 % MeOH / 95 % H<sub>2</sub>O / 10 mM 重炭酸アンモニウム、溶媒 B = 95 % MeOH / 5 % H<sub>2</sub>O / 10 mM 重炭酸アンモニウム、出発 % B = 10、最終 % B = 100、グラジエント時間 = 15 分、停止時間 = 18 分、流速 = 1 mL / 分。カラム : PHENOMENEX (登録商標) Gemini C1 C-18、4.6 × 150 mm、3 mm、Rt = 15.84 分、純度 = 100 % ; カラム : Waters Xbridge フェニル カラム 4.6 × 150 mm、3.5 mm、Rt = 15.96 分、純度 = 100 %。

## 【 0 2 9 0 】

30

下記のすべての化合物について、以下の条件 (個々の手順において言及した他の条件を除く) で、分取 HPLC 精製を実行した。

溶媒 A : 10 % MeOH - 90 % H<sub>2</sub>O - 0.1 % TFA ;

溶媒 B : 90 % MeOH - 10 % H<sub>2</sub>O - 0.1 % TFA ;

カラム : PHENOMENEX (登録商標) Luna AXIA 5u 21 × 100 mm S5。

LCMS 法 : すべての LCMS 分析条件には方法 1 を用いた (個々の手順において言及したものを除く)。

方法 1 :

出発 % B : 0

40

最終 % B : 100

グラジエント時間 : 4 分

停止時間 : 5 分

流速 : 4 mL / 分

波長 : 220

溶媒 A : 10 % MeOH / 90 % H<sub>2</sub>O / 0.1 % トリフルオロ酢酸

溶媒 B : 10 % H<sub>2</sub>O / 90 % MeOH / 0.1 % トリフルオロ酢酸

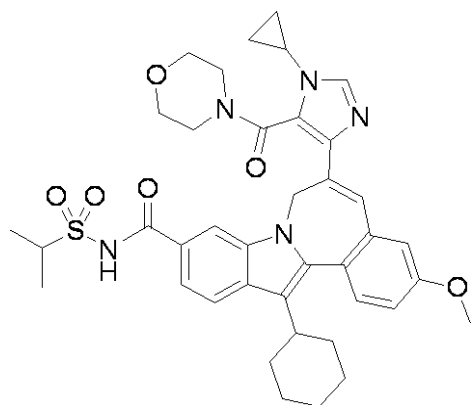
カラム : PHENOMENEX (登録商標) Luna 3.0 × 50 mm S10

## 【 0 2 9 1 】

13 - シクロヘキシル - 6 - (1 - シクロプロピル - 5 - (4 - モルホリニルカルボニル

50

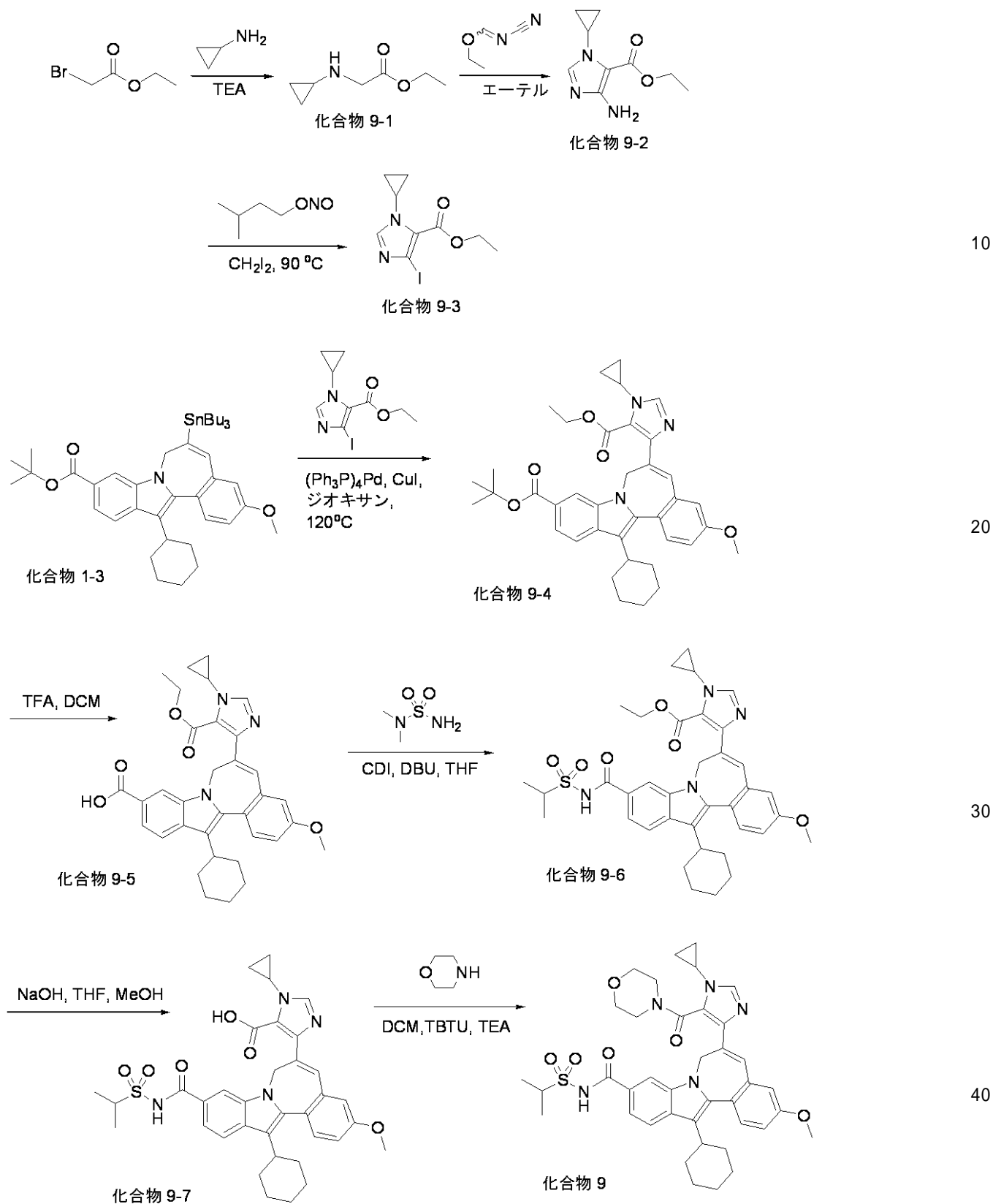
)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)-3-メトキシ  
-7H-インドロ[2,1-a][2]ベンゾアゼピン-10-カルボキシアミド  
【化150】



10

反応式は化合物 9 の合成を描写する：

## 【化 1 5 1】



## 段階 1：化合物 9 - 1 の製造

シクロプロパンアミン (0.8 g、14.01 mmol) および TEA (1.673 mL、12.00 mmol) のエーテル溶液 (20 mL) に、2 - プロモ酢酸エチル (1.109 mL、10 mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を濃縮し、残渣をヘキサンで希釈した。固形物を濾去し、濾液を濃縮して、化合物 9 - 1 として、油 (1.432 g、100%) を得た。粗生成物を次の段階に用いた。



## 【0292】

## 段階2：化合物9-2の製造

化合物9-1 (1.3 g、9.08 mmol) のエーテル溶液 (5 mL) に、エチル N - シアノホルムイミデート (0.891 g、9.08 mmol) のエーテル溶液 (5 mL) を滴下して加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した。溶媒を除去した。グリースの残渣に、EtOH (5 mL) およびカリウム tert - ブトキシド (1.223 g、10.90 mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いで EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub>、飽和 NaCl で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮して、化合物9-2として、黄色固形物 (0.79 g、4.05 mmol、収率44.6%) を得た。粗生成物を次の段階に用いた。

LC/MS m/z 195 (M+H)<sup>+</sup> 196, RT = 1.027 分; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7.35 - 7.45 (1 H, m), 4.25 - 4.35 (2 H, m), 3.48 (1 H, ddd, J=7.30, 3.53, 3.27 Hz), 1.32 - 1.38 (3 H, m), 0.96 - 1.02 (2 H, m), 0.92 - 0.96 (2 H, m).

## 【0293】

## 段階3：化合物9-3の製造

化合物9-2 (0.820 g、4.20 mmol) および I<sub>2</sub> (4.58 g、18.06 mmol) のアセトニトリル溶液 (8 mL) に、45 で、亜硝酸イソペンチル (0.677 mL、5.04 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を45 で3時間撹拌し、次いで室温に冷却した。反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>、飽和 NaCl で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮して、黄色油を得た。粗生成物を少量の塩化メチレンに溶解し、80 g シリカゲルカートリッジに充填し、それを0~100% EtOAc のヘキサン溶液の20分 グラジエントで溶離した。目的の生成物を含有する画分を濃縮して、化合物9-3として、黄色油 (0.31 g、1.013 mmol、収率24.11%) を得た。

LC/MS m/z 306 (M+H)<sup>+</sup> 307, RT = 1.92 分; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.51 (1 H, s), 4.31 - 4.43 (2 H, m), 3.61 (1 H, ddd, J=7.49, 3.59, 3.27 Hz), 1.37 - 1.47 (3 H, m), 1.04 - 1.13 (2 H, m), 0.87 - 0.97 (2 H, m).

## 【0294】

## 段階4：化合物9-4の製造

5 mL マイクロ波容器中、化合物1-3 (0.694 g、0.947 mmol)、化合物9-3 (0.290 g、0.947 mmol) およびヨウ化銅 (I) (0.018 g、0.095 mmol) を加えた。混合液を N<sub>2</sub> で脱気し、次いでテトラキス (0.109 g、0.095 mmol) を加えた。反応混合物を油浴中、5時間120 で加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮して、大部分の溶媒を除去した。残渣を少量の塩化メチレンに溶解し、40 g シリカゲルカートリッジに充填し、それを0~80% EtOAc のヘキサン溶液の25分 グラジエントで溶離した。目的の生成物を含有する画分を濃縮して、化合物9-4として、黄色固形物 (0.22 g、0.351 mmol、収率37.0%) を得た。

LC/MS m/z 621 (M+H)<sup>+</sup> 622.5, RT = 4.31 分.

## 【0295】

## 段階5：化合物9-5の製造

化合物9-4 (0.22 g、0.354 mmol) の DCM 溶液 (2 mL) に、TFA (1 mL、12.98 mmol) を加えた。反応混合物を室温で撹拌した。反応混合物を濃縮して、大部分の溶媒を除去した。残渣を EtOAc で希釈し、HCl (1 N)、飽和 NaCl で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮して、化合物9-5として、黄色固形物 (0.20 g、0.354 mmol、収率100%) を得た。

LC/MS m/z 565 (M+H)<sup>+</sup> 566, RT = 3.91 分.

## 【0296】

## 段階6：化合物9-6の製造

化合物9-5 (0.20 g、0.354 mmol) の THF 混合溶液 (3 mL) に、CD

I (0.126 g、0.778 mmol) を加えた。混合液を 0.5 時間 50 で加熱し、次いで冷ました。プロパン - 2 - スルホンアミド (0.13 g、1.055 mmol) および DBU (0.176 mL、1.167 mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を濃縮し、粗生成物を少量の塩化メチレンに溶解し、80 g シリカゲルカートリッジに充填し、それを 0 ~ 15 % MeOH の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液の 20 分 グラジエントで溶離した。生成物を含有する画分を合わせて、濃縮して、化合物 9 - 6 として、黄色固形物 (0.156 g、0.233 mmol、収率 59.8 %) を得た。

LC/MS m/z 670 (M+H)<sup>+</sup> 671, RT = 3.713 分.

#### 【0297】

段階 7 : 化合物 9 - 7 の製造

化合物 9 - 6 (0.12 g、0.179 mmol) の THF (2 mL) および MeOH (0.500 mL) 溶液に、1 N NaOH (1 mL、1.000 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 5 時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮した。次いで残渣を EtOAc で希釈し、HCl (1 N)、飽和 NaCl で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮して、化合物 9 - 7 として、黄色固形物 (0.11 g、0.171 mmol、収率 96 %) を得た。

LC/MS m/z 642 (M+H)<sup>+</sup> 643, RT = 3.48 分.

#### 【0298】

段階 8 : 化合物 9 の製造

化合物 9 - 7 (0.025 g、0.039 mmol) の DCM 溶液 (1 mL) に、TEA (0.1 mL、0.717 mmol)、モルホリン (0.03 mL、0.039 mmol) を加え、続いて O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボウ酸塩 (0.025 g、0.078 mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を MeOH に再溶解し、濾過し、逆相分取 HPLC で精製した。主要なピークからの画分を、SPEED VAC (登録商標) において終夜蒸発させ、黄色固形物として、化合物 9 モノ TFA 塩 (0.020 g、0.023 mmol、収率 59.1 %) を得た。

LC/MS m/z 711 (M+H)<sup>+</sup> 712.48, RT = 3.65 分. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.59 (1 H, s), 8.19 (1 H, br. s.), 7.89 (1 H, d, J=8.81 Hz), 7.65 (1 H, d, J=8.06 Hz), 7.51 (1 H, d, J=8.31 Hz), 7.04 - 7.14 (2 H, m), 6.94 (1 H, br. s.), 5.40 (1 H, br. s.), 4.52 (1 H, d, J=14.60 Hz), 4.01 (1 H, d, J=6.80 Hz), 3.96 (3 H, s), 3.89 (6 H, br. s.), 2.86 (2 H, br. s.), 2.68 (2 H, br. s.), 2.36 (1 H, br. s.), 2.22 (1 H, br. s.), 2.01 (6 H, br. s.), 1.77 (3 H, d, J=9.82 Hz), 1.36 - 1.54 (6 H, m), 1.19 - 1.28 (3 H, m), 0.89 (1 H, br. s.).

#### 【0299】

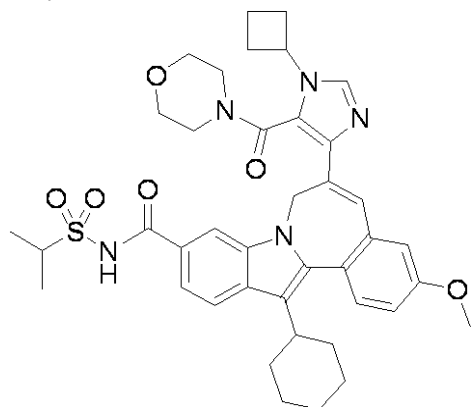
化合物 10 の製造 : 6 - (1 - シクロブチル - 5 - (4 - モルホリニルカルボニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 13 - シクロヘキシル - N - (イソプロピルスルホニル) - 3 - メトキシ - 7 H - インドロ [2, 1 - a] [2] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド

10

20

30

## 【化 1 5 2】



10

化合物 9 の製造に記載したように製造した。

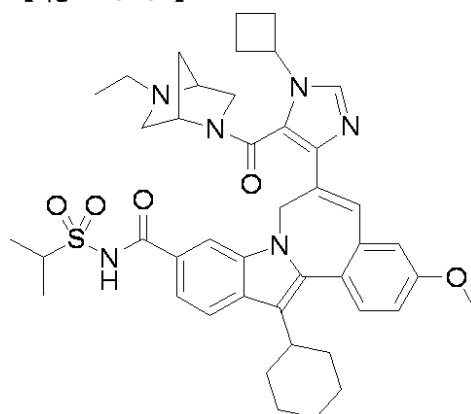
LC/MS  $m/z$  725 ( $M+H$ )<sup>+</sup> 726.4, RT = 3.64 分. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.61 (1 H, br. s.), 8.25 (1 H, br. s.), 7.89 (1 H, d, J=8.56 Hz), 7.67 (1 H, d, J=8.06 Hz), 7.52 (1 H, d, J=8.81 Hz), 7.10 (1 H, dd, J=8.81, 2.52 Hz), 7.03 (1 H, br. s.), 6.93 (1 H, br. s.), 5.47 (1 H, d, J=15.11 Hz), 4.80 (1 H, t, J=8.18 Hz), 4.53 (1 H, d, J=14.35 Hz), 3.96 (3 H, s), 3.89 (1 H, s), 3.82 (1 H, br. s.), 3.51 (2 H, s), 3.21 (1 H, br. s.), 2.86 (2 H, br. s.), 2.62 (3 H, br. s.), 2.57 (2 H, br. s.), 2.34 (4 H, br. s.), 2.00 (6 H, d, J=11.58 Hz), 1.76 (3 H, br. s.), 1.18 - 1.57 (7 H, m), 1.18 - 1.26 (1 H, m).

20

## 【 0 3 0 0】

6 - ( 1 - シクロブチル - 5 - ( ( 5 - エチル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプト - 2 - イル ) カルボニル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - 1 3 - シクロヘキシル - N - ( イソプロピルスルホニル ) - 3 - メトキシ - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド

## 【化 1 5 3】



30

化合物 9 の製造に記載したように製造した。

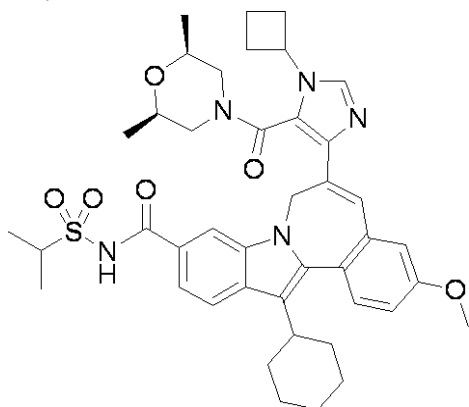
LC/MS  $m/z$  764 ( $M+H$ )<sup>+</sup> 765.49, RT = 3.33 分.

40

## 【 0 3 0 1】

6 - ( 1 - シクロブチル - 5 - ( ( ( 2 R , 6 S ) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - モルホリニル ) カルボニル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - 1 3 - シクロヘキシル - N - ( イソプロピルスルホニル ) - 3 - メトキシ - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 1 0 - カルボキシアミド

## 【化 1 5 4】



10

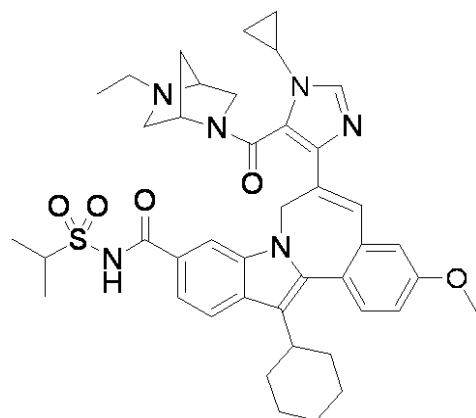
化合物 9 の製造に記載したように製造した。

LC/MS  $m/z$  753  $(M+H)^+$  754.5, RT = 3.798 分.

## 【 0 3 0 2】

13 - シクロヘキシル - 6 - ( 1 - シクロプロピル - 5 - ( ( 5 - エチル - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプト - 2 - イル ) カルボニル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - N - ( イソプロピルスルホニル ) - 3 - メトキシ - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド

## 【化 1 5 5】



20

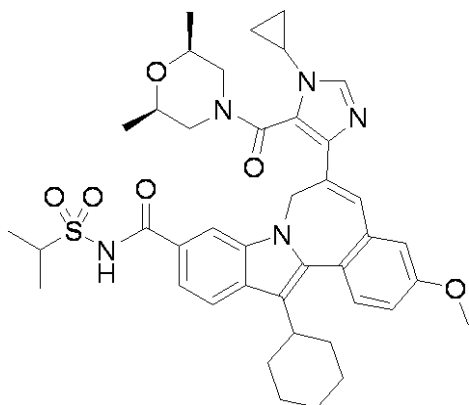
化合物 9 の製造に記載したように製造した。

LC/MS  $m/z$  750  $(M+H)^+$  751.39, RT = 3.303 分.

## 【 0 3 0 3】

13 - シクロヘキシル - 6 - ( 1 - シクロプロピル - 5 - ( ( ( 2 R , 6 S ) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - モルホリニル ) カルボニル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - N - ( イソプロピルスルホニル ) - 3 - メトキシ - 7 H - インドロ [ 2 , 1 - a ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 10 - カルボキシアミド

## 【化 1 5 6】



40

50

化合物 9 の製造に記載したように製造した。

LC/MS  $m/z$  739 (M+H)<sup>+</sup> 740.47, RT = 3.81 分. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  8.56 (1 H, d, J=9.16 Hz), 7.89 (2 H, t, J=8.09 Hz), 7.67 (1 H, dd, J=13.58, 8.39 Hz), 7.49 - 7.54 (2 H, m), 7.10 (1 H, dd, J=8.55, 2.14 Hz), 6.93 (1 H, d, J=2.44 Hz), 5.43 (1 H, d, J=14.95 Hz), 4.50 (1 H, d, J=14.34 Hz), 4.02 - 4.09 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 3.89 (4 H, d, J=3.36 Hz), 3.51 (1 H, s), 3.40 (1 H, s), 2.83 - 2.93 (2 H, m), 1.99 - 2.11 (5 H, m), 1.79 (3 H, br. s.), 1.46 (4 H, br. s.), 1.44 (7 H, dd, J=7.02, 3.36 Hz), 1.20 - 1.28 (3 H, m), 1.09 (2 H, d, J=5.80 Hz), 1.06 (1 H, d, J=5.80 Hz), 0.89 (1 H, br. s.), 0.72 (1 H, br. s.).

#### 【0304】

##### 生物学的方法

以下の HCV RdRp アッセイで決定されるように、該化合物は、HCV NS5B に対して活性を示した。

#### 【0305】

HCV NS5B RdRp のクローニング、発現、および精製

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

#### 【0306】

細胞ペレット (3 L) を精製のために溶解し、精 NS5B を得た (15 ~ 24 mg)。該溶解バッファーは、20 mM トリス-HCl、pH 7.4、500 mM NaCl、0.5 % トリトン X-100、1 mM DTT、1 mM EDTA、20 % グリセロール、0.5 mg / ml リゾチーム、10 mM MgCl<sub>2</sub>、15  $\mu$ g / ml デオキシリボヌクレアーゼ I、およびコンプリート TM プロテアーゼ阻害剤錠 (ロッシュ社) からなる。溶解バッファーの添加後、凍結した細胞ペレットを組織ホモジナイザーを用いて再懸濁した。サンプルの粘度を落とすために、可溶化液のアリコートを手動ソニケーターに付いたマイクロチップを用いて、氷の上で超音波処理した。該超音波処理した可溶化液を 1 時間 4 ° で 100,000  $\times$  g で遠心分離し、0.2  $\mu$ m フィルターユニット (コーニング) で濾過した。

#### 【0307】

該タンパク質を、3 つの一連のクロマトグラフィーステップ: ヘパリン セファロース CL-6B、ポリU セファロース 4B、および Dual-Glo SP セファロース (ファルマシア社) を用いて精製した。クロマトグラフィーバッファーは溶解バッファーに一致するが、リゾチーム、デオキシリボヌクレアーゼ I、MgCl<sub>2</sub> またはプロテアーゼ阻害剤を含まず、バッファーの NaCl 濃度は、カラム上に該タンパク質を負荷させる必要に応じて調節させた。各カラムは、カラムのタイプにより 5 - 50 カラム量からの長さで変化する NaCl グラジエントで溶離した。最終クロマトグラフィー工程後、生じた酵素の純度は、SDS-PAGE 分析に基づき >90 % である。該酵素を等分し、-80 ° で保存した。

#### 【0308】

標準的 HCV NS5B RdRp 酵素アッセイ

HCV RdRp 遺伝子型 1b アッセイを、96 ウェルプレート (Costar 3912) 中 60  $\mu$ L の最終量で走査した。該アッセイバッファーは、20 mM Hepes、pH 7.5、2.5 mM KCl、2.5 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM DTT、1.6 U RNase 阻害剤 (Promega N2515)、0.1 mg / ml BSA (Promega R3961)、および 2 % グリセロールから構成される。すべての化合物は DMSO 中に連続的に希釈し (3 倍)、アッセイ中の DMSO の最終濃度が 2 % になるように、

10

20

30

40

50

更に水に希釈した。HCV RdRp 遺伝子型 1b 酵素を、28 nM の最終濃度で使用した。ポリA テンプレートを6 nM で使用し、ビオチン標識されたオリゴ-dT12 プライマーを180 nM の最終濃度で用いた。テンプレートは市販品から入手した(Amersham 27-4110)。ビオチン標識されたプライマーはシグマゲノシス(Sigma Genosys)によって製造された。3H-UTP を0.6  $\mu$ Ci (0.29  $\mu$ M、全UTP) で使用した。反応を酵素の添加により開始し、60 分間30 でインキュベートし、SPA ビーズ(4  $\mu$ g/ $\mu$ l、Amersham RPNQ 0007)を含む50 mM EDTA (25  $\mu$ L) を加えて停止した。プレートは、室温での1時間以上のインキュベート後、パッカード TOPCOUNT (登録商標) NXT で読み取った。

【0309】

10

改良 HCV NS5B RdRp 酵素アッセイ

改良酵素アッセイは本質的には、以下の点以外標準的な酵素アッセイとして記載されているように実施した。プライマーとビーズをアッセイバッファー中混ぜて、室温で1時間インキュベートして、ビオチン標識されたオリゴdT12プライマーを、ストレプトアビジンで覆われたSPAビーズ上であらかじめ捕獲した。未結合のプライマーは、遠心分離後除去した。プライマー結合ビーズを20 mM Hepes バッファー(pH 7.5)中に再懸濁し、20 nM プライマーおよび0.67  $\mu$ g/ $\mu$ l ビーズの最終濃度でのアッセイに用いた。アッセイにおける添加の順序：酵素(14 nM)を希釈した化合物加え、続いてテンプレート(0.2 nM)、3H-UTP (0.6  $\mu$ Ci、0.29  $\mu$ M)、およびプライマー結合ビーズの混合物を添加して、反応を開始した(示した濃度は最終である)。反応は4時間30 で続けた。

20

【0310】

化合物のIC<sub>50</sub>値は、7つの異なる[I]を用いて決定した。IC<sub>50</sub>値は、式： $y = A + ((B - A) / (1 + ((C / x) ^ D)))$ を用いて、阻害から計算した。

【0311】

FRET アッセイプレパレーション

HCV FRET スクリーニングアッセイを行うために、96 ウェル細胞培養プレートを用いた。FRET ペプチド(アナスペック社)(Taliani et al., Anal. Biochem., 240:60-67 (1996))は、ペプチドの一方の末端付近に蛍光ドナー、EDANS、もう一方の末端付近にアクセプター、DABCYLを含む。該ペプチドの蛍光発光をドナーとアクセプターとの間の分子間共鳴エネルギー転移(RET)でクエンチするが、NS3 プロテアーゼが該ペプチドを開裂するため、生成物はRETクエンチングから免れ、ドナーの蛍光ははっきりとなる。アッセイ試薬は以下のようにして調製された。プロメガ(#E153A)から入手した5倍濃縮の細胞ルシフェラーゼ細胞培養溶解試薬をdH<sub>2</sub>Oで1倍まで希釈し、NaClを加えて最終濃度150 mMにし、FRETペプチドを2 mMストックから20  $\mu$ M最終濃度に希釈した。

30

【0312】

プレートを調製するため、ウミシイタケルシフェラーゼレポーター遺伝子を含めた、または含んでいないHCVレプリコン細胞をトリプシン処理し、カラム3~12に加えられた滴定された試験化合物と共に96ウェルプレートの各ウェルにのせた[カラム1および2は対照化合物(HCVプロテアーゼ阻害剤)を含み、一番下の列は化合物を含まない細胞を含む]。該プレートを次いで37 のCO<sub>2</sub>インキュベーター中に置いた。

40

【0313】

アッセイ

上述の試験化合物(FRETアッセイプレパレーション)の添加に続いて、様々な回数でプレートを取り除き、アラマブルー(Alamar Blue)溶液(Trek Diagnostics、#00-100)を、細胞毒性の測定のようにウェル毎に加えた。CYTOFLUOR(登録商標)4000装置(PEバイオシステムズ)に読み込み後、次いでプレートをPBSですすぎ、上記のFRETペプチドアッセイ試薬(FRETアッセイプレパレーション)をウェルあたり30  $\mu$ l添加して、FRETアッセイに用いた。該プレート

50

を次いでCYTOFLUOR（登録商標）4000装置中に置き、340 励起 / 490 発光、20 サイクルで自動モードおよびキネティックモードでのプレート読み取りにセットした。典型的には、読み取り後のエンドポイント分析を用いてのノイズへのシグナルは、少なくとも3 倍であった。あるいは、アラマブルー（Alamar Blue）読み取り後、プレートをPBSですすぎ、フェノールレッドを含まないDMEM（高グルコース）50  $\mu$ l を加え、プレートを次いで、プロメガ（プロメガ）DUAL-GLO（登録商標）ルシフェラーゼアッセイシステムを用いて、ルシフェラーゼアッセイに用いた。

#### 【0314】

化合物分析は、相対HCVレプリコン阻害値および相対細胞毒性値の定量で決定した。細胞毒性値を計算するために、対照ウェルからの平均アラマブルー（Alamar Blue）蛍光シグナルを100 %無毒として設定した。各化合物試験ウェルにおける個々のシグナルを次いで平均対照シグナルで割り、100 %で掛けて、パーセント細胞毒性を決定した。HCVレプリコン阻害値を計算するために、平均バックグランド値を、アッセイ期間の終わりにHCVプロテアーゼ阻害剤の最高量を含む2つのウェルから得た。これらの数値はnaive Huh-7細胞から得たものと類似した。

#### 【0315】

バックグランドの数値を次いで、対照ウェルから得られた平均シグナルから差し引き、この数値を100 %活性として用いた。各化合物試験ウェルの個々のシグナルを次いで、バックグランド差し引き後の平均した対照値で割り、100 %で掛けて、パーセント活性を決定した。プロテアーゼ阻害剤滴定に対するEC50値は、FRETまたはルシフェラーゼ活性における50 %減少を引き起こす濃度として計算された。化合物プレートに対して得られる2つの数値、すなわちパーセント細胞毒性およびパーセント活性は、更なる分析に対して興味がある化合物を決定するのに用いられた。

#### 【0316】

HCVレプリコンルシフェラーゼレポーターアッセイ

HCVレプリコンルシフェラーゼアッセイを開発して、HCVウイルス複製における開示に記載した化合物の阻害効果をモニターした。レプリコンルシフェラーゼレポーターアッセイの利用は、クリーガー（Krieger）らによって初めて記載された（Krieger, N. et al., J. Virology, 75(10):4614-4624 (2001)）。HCVレプリコンを構成的に発現するHuh-7細胞を、10 % ウシ胎児血清（FCS）（シグマ）および1 mg / ml G418（ギブコ-BRL）を含有するダルベッコ変法イーグル培地（DMEM）（ギブコ-BRL）において培養した。21点の滴定(twenty-point titration)のために、化合物をDMSO中で3 倍に段階希釈し、続いて無菌384ウェル組織培養処理プレート（コーニング カタログ番号3571）に移した。次いで4 % FCSを含有するDMEM中、 $3.0 \times 10^3$  細胞 / ウェルの密度で、プレートに50  $\mu$ lの細胞を蒔いた(seeded)（0.5 %での最終DMSO濃度）。37 °Cで3日のインキュベーション後、基質としてEnduRen（プロメガ カタログ番号E6485）を用いて、ウミシイタケルシフェラーゼ活性について細胞を分析した。EnduRen基質をDMEM中で希釈し、次いで最終濃度7.5  $\mu$ Mまでプレートに加えた。プレートを2時間37 °Cでインキュベートし、次いで発光プログラム(luminescence program)を用いたVIEWLUX（登録商標）撮像装置(Image r)（パーキンエルマー）で、30秒間直ちに読み取った。化合物の細胞傷害性を評価するために、CELLTITER-BLUE（登録商標）（プロメガ カタログ番号G8082）を用いて、EnduRen含有プレートを多重化する(multiplex)ことによって、CC<sub>50</sub>値を生成した。3  $\mu$ lのCELLTITER-BLUE（登録商標）を各ウェルに加え、8時間37 °Cでインキュベートした。VIEWLUX（登録商標）撮像装置を用いて、525 / 10 nmでの励起波長および598 / 10 nmの発光波長で、各ウェルからの蛍光シグナルを読み取った。

#### 【0317】

化合物についての代表的なデータを表1に報告する。

表 1

10

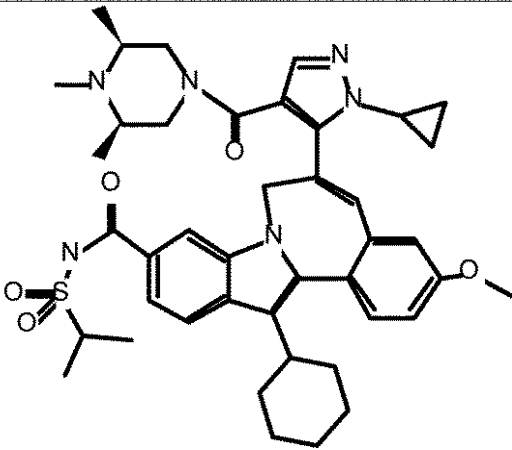
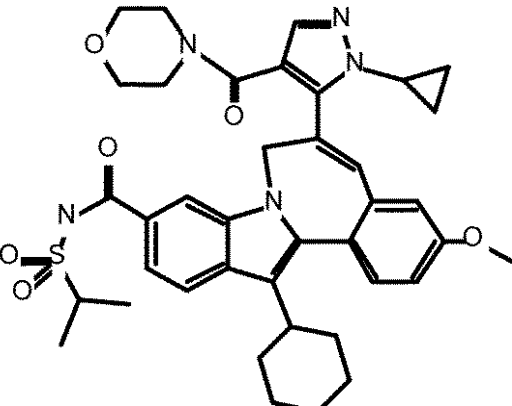
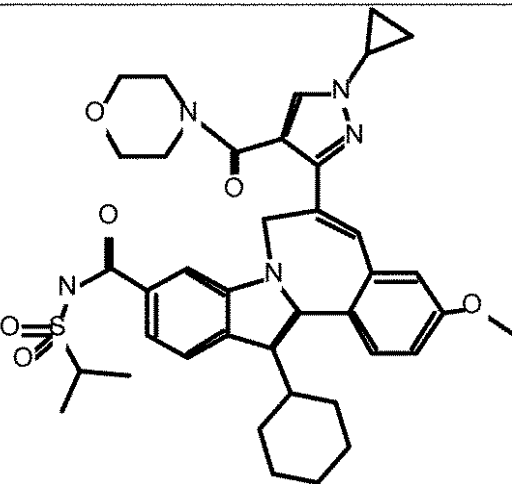
20

30

40

50

【表 2 - 1】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

10

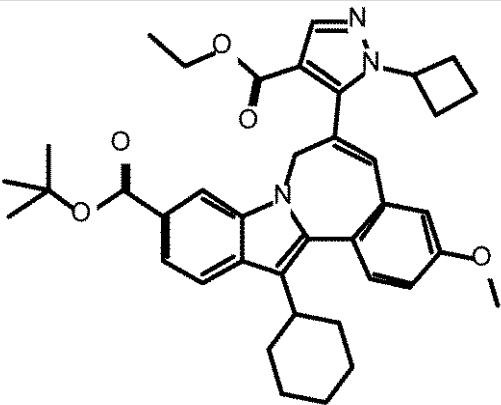
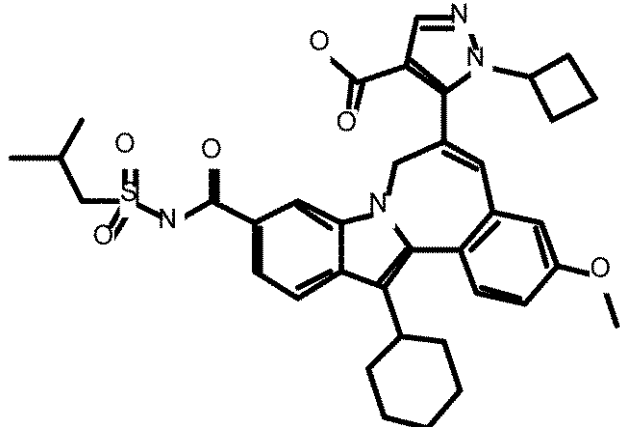
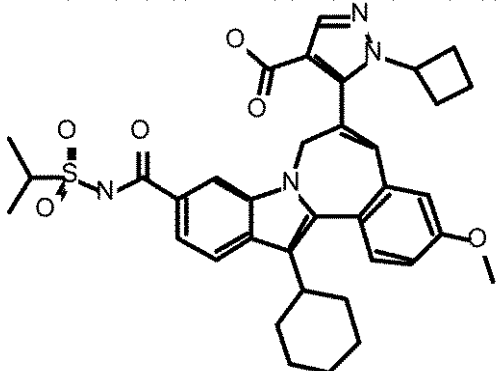
20

30

40



【表 2 - 2】

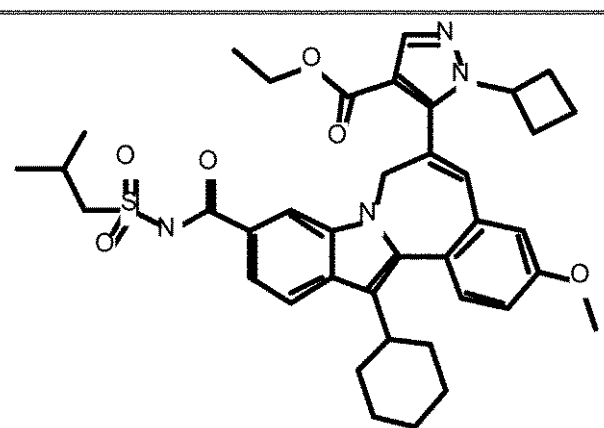
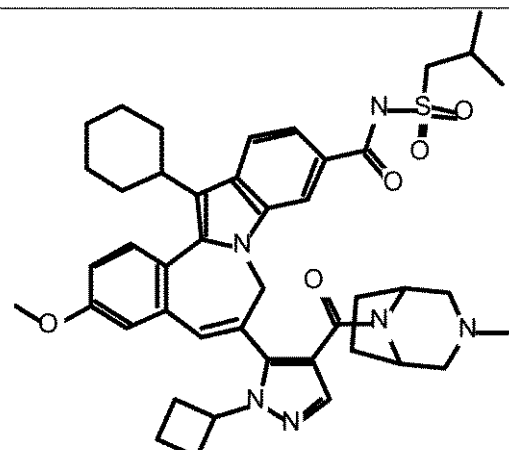
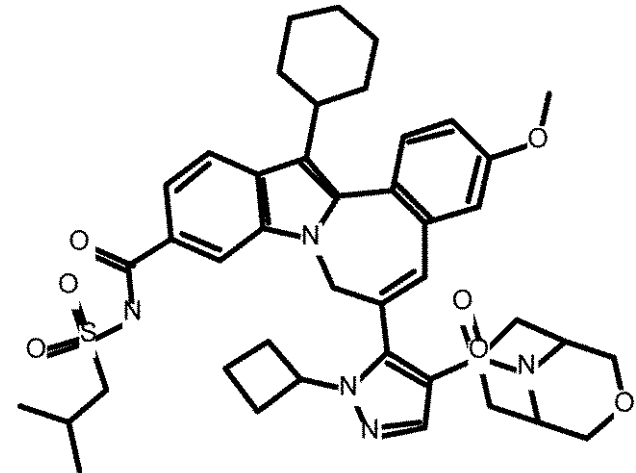
構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	A	
	B	
	B	

10

20

30

【表 2 - 3】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	
	B 0.0033μM	B 0.0081μM
		B 0.0086μM

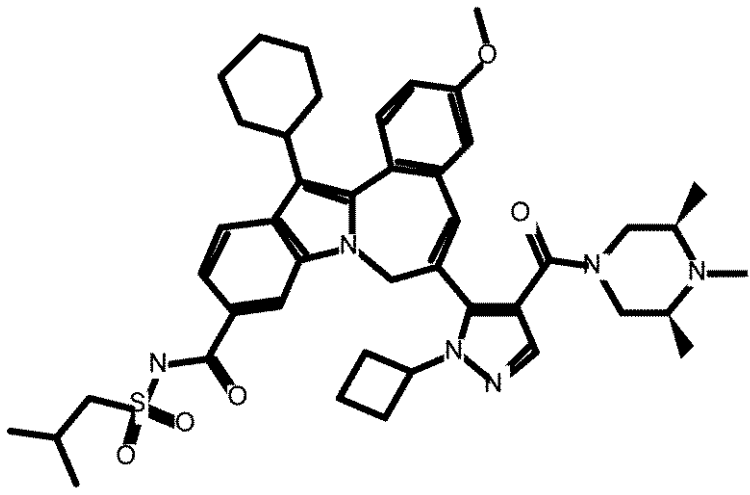
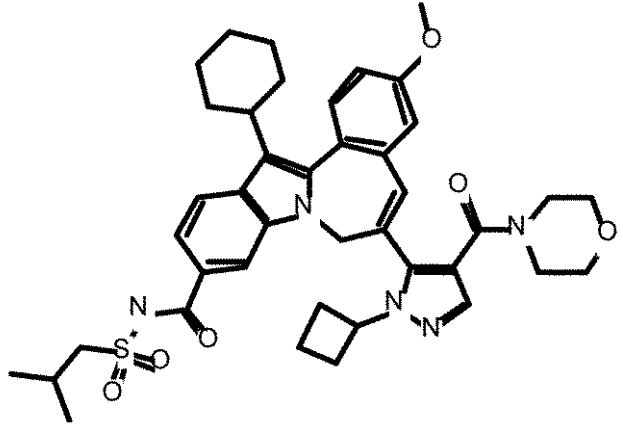
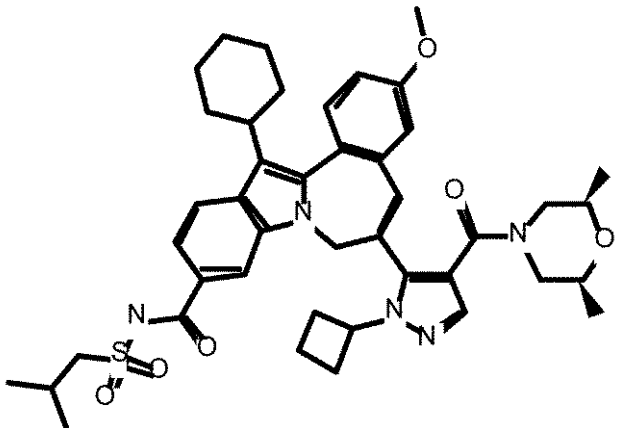
10

20

30

40

【表 2 - 4】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

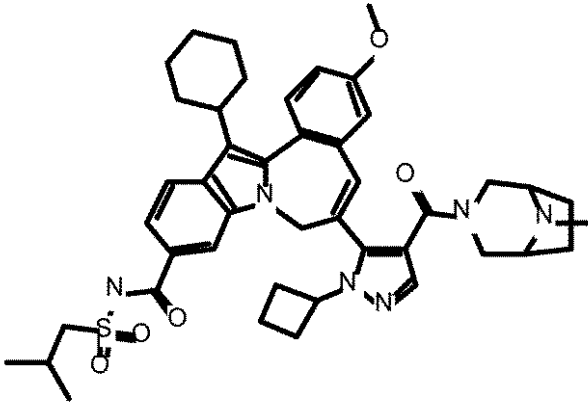
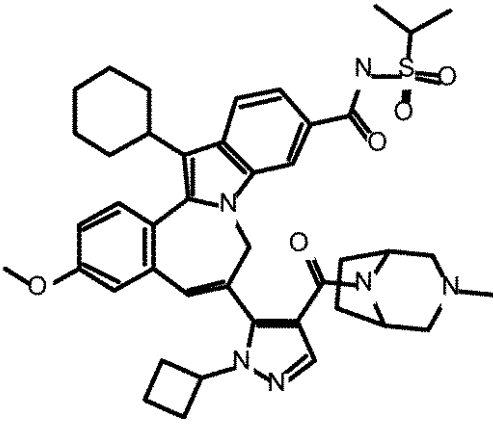
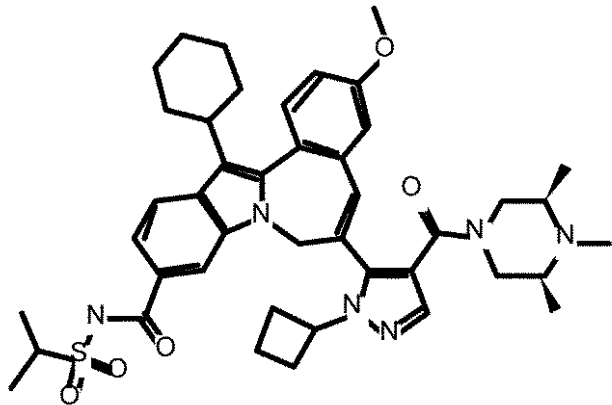
10

20

30

40

【表 2 - 5】

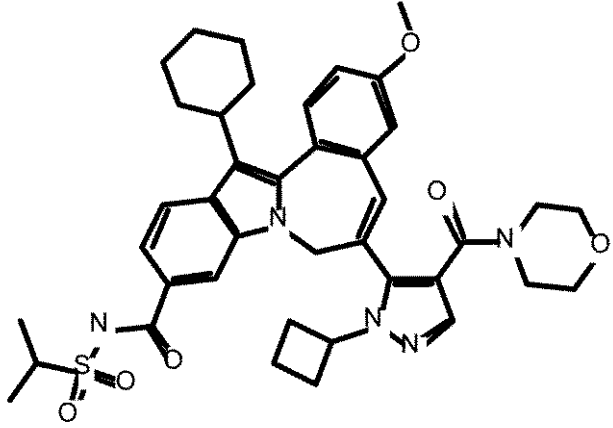
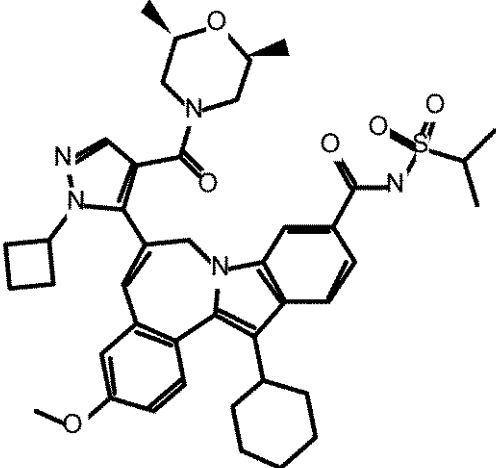
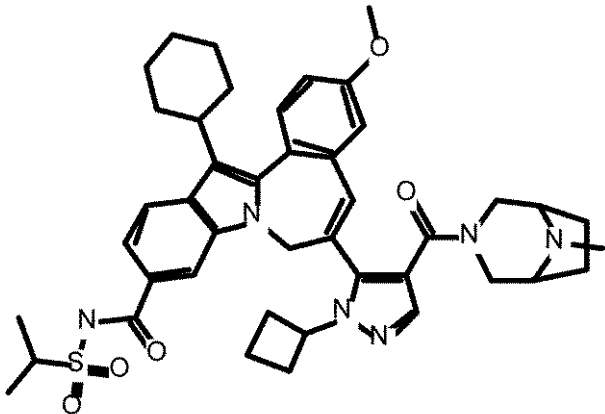
構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

10

20

30

【表 2 - 6】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

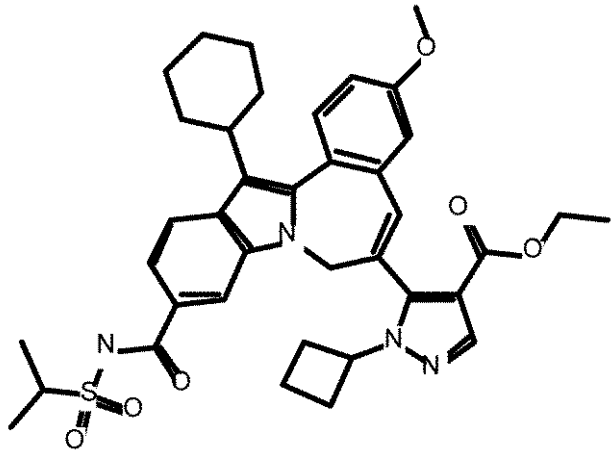
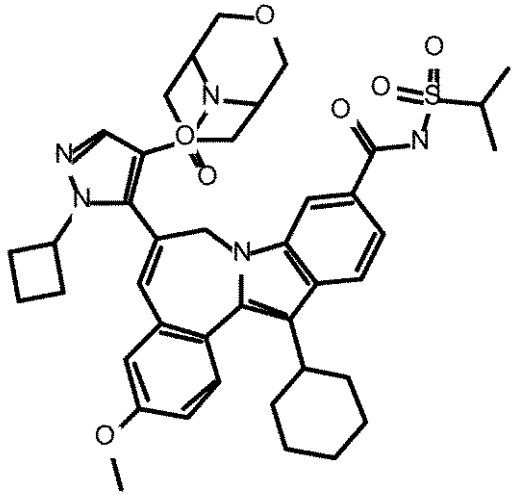
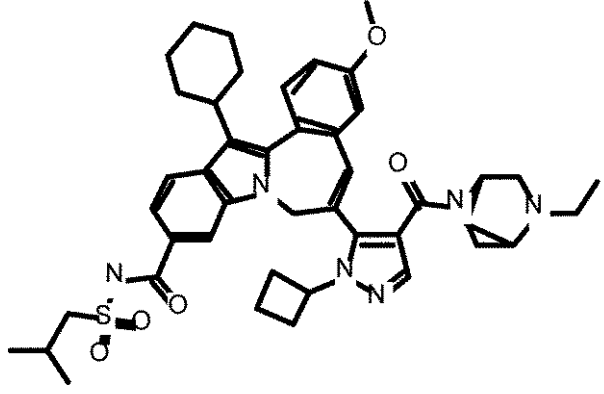
10

20

30

40

【表 2 - 7】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	
	B	B
	B	B

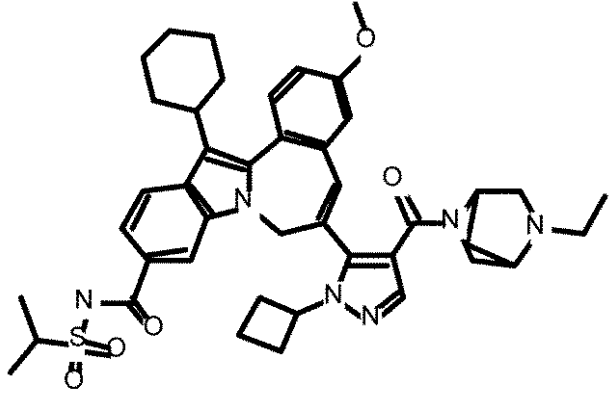
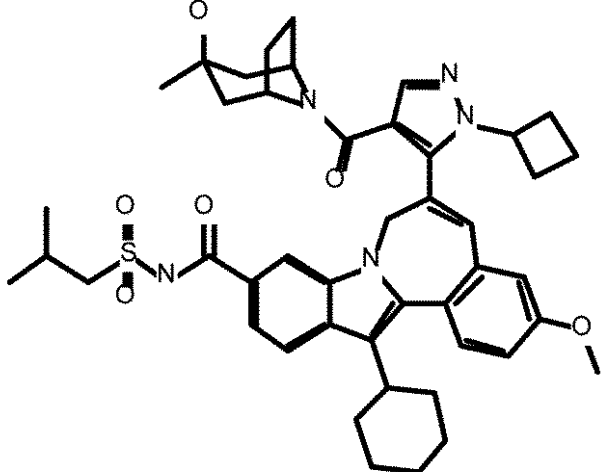
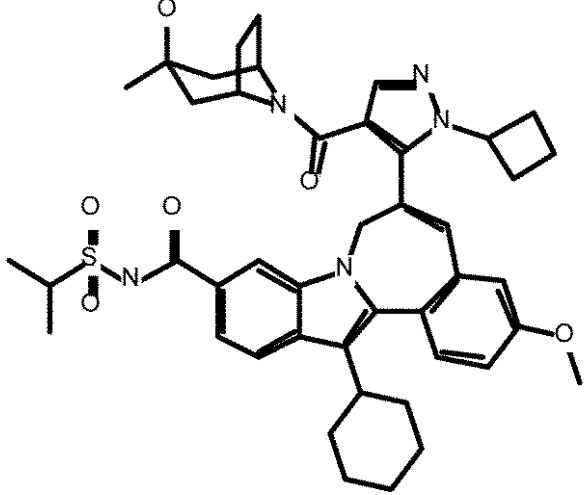
10

20

30

40

【表 2 - 8】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

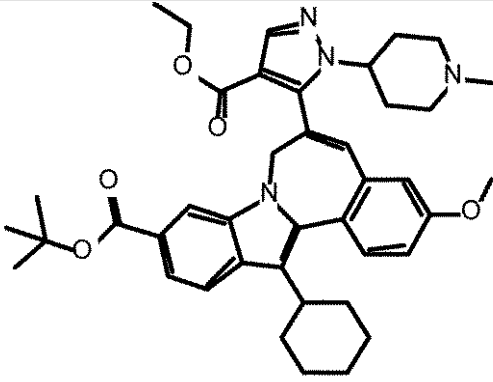
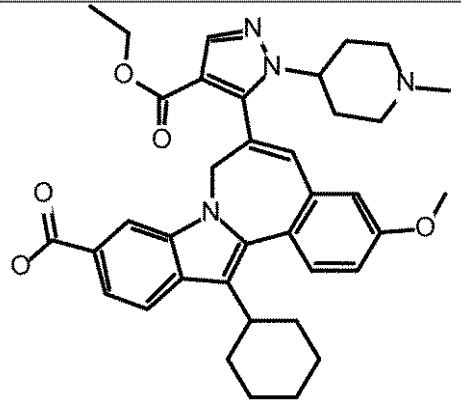
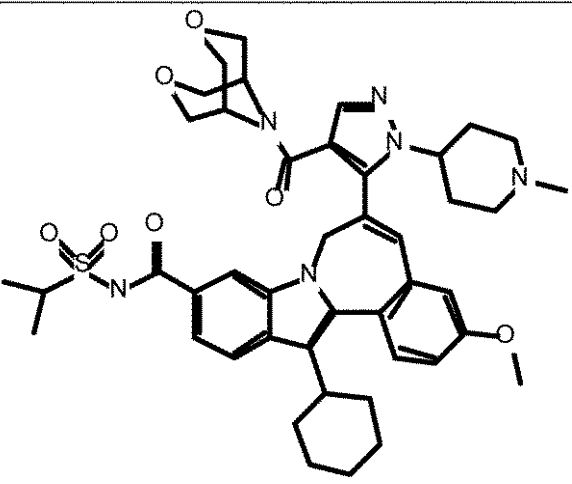
10

20

30

40

【表 2 - 9】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
		
	B	B
	B 0.0075μM	B 0.13μM

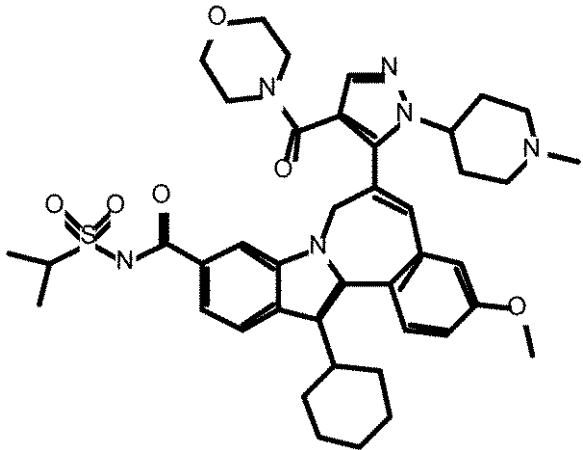
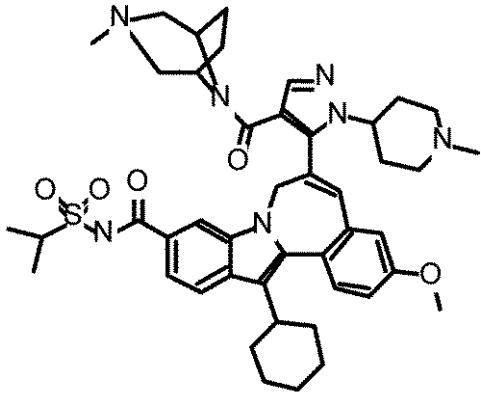
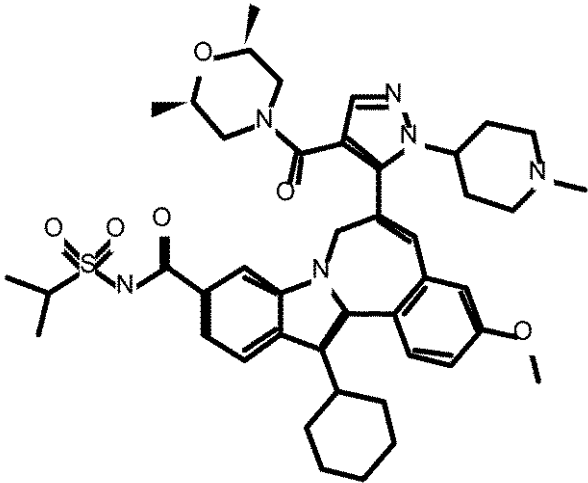
10

20

30



【表 2 - 1 0】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	B
	B	B
	B 0.0054μM	B 0.0055μM

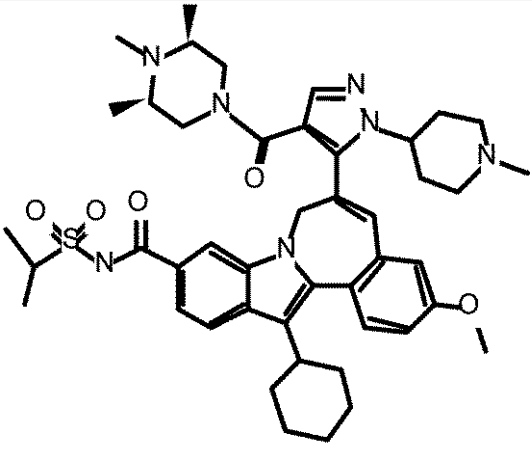
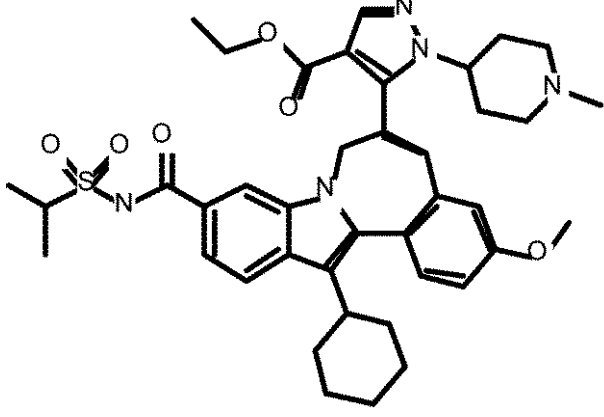
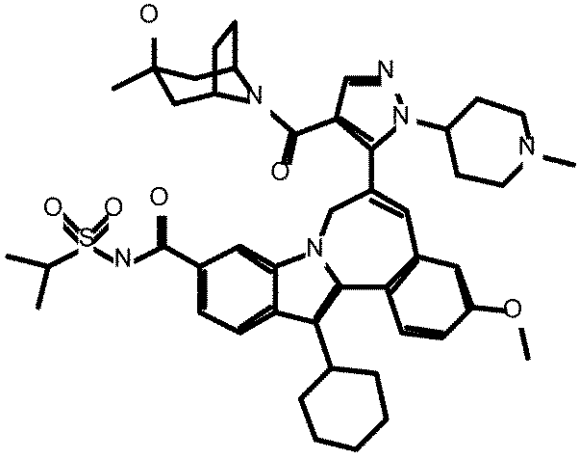
10

20

30

40

【表 2 - 1 1】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	B
	B	B
	B 0.096μM	B 0.01μM

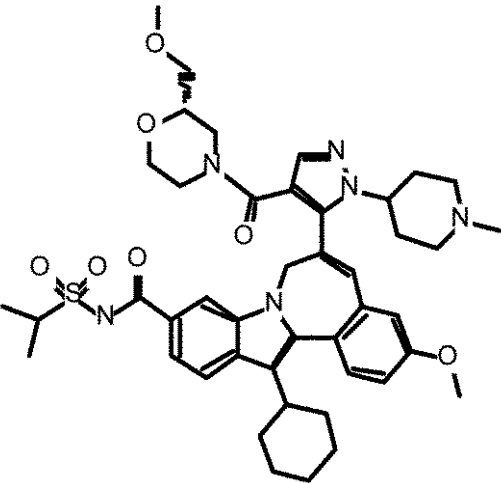
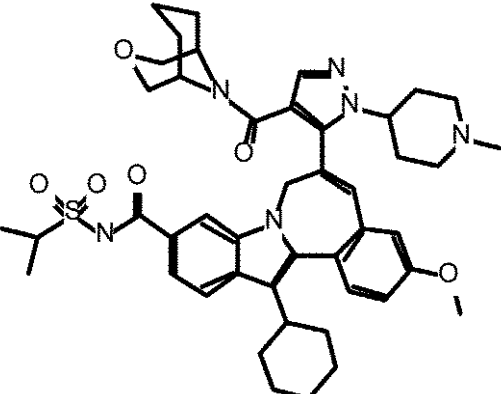
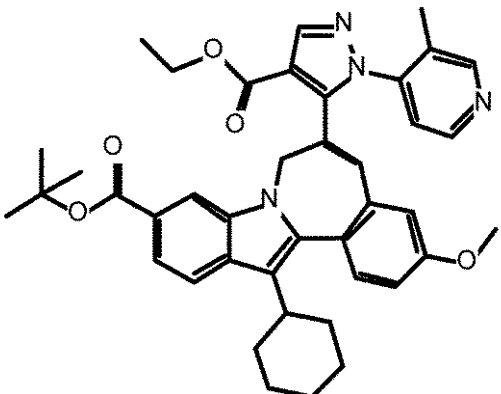
10

20

30

40

【表 2 - 1 2】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	B
	B	B
		

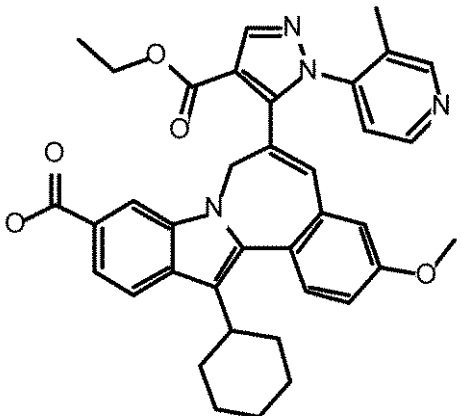
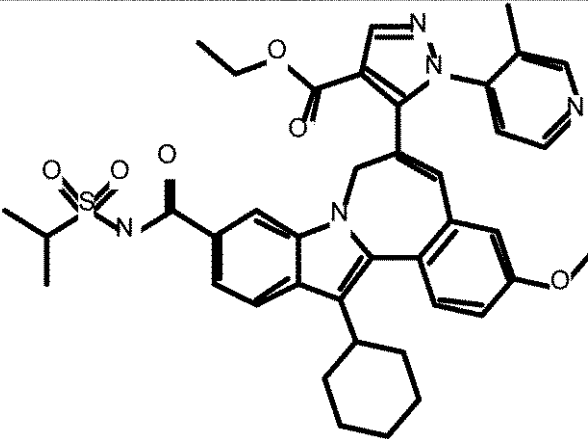
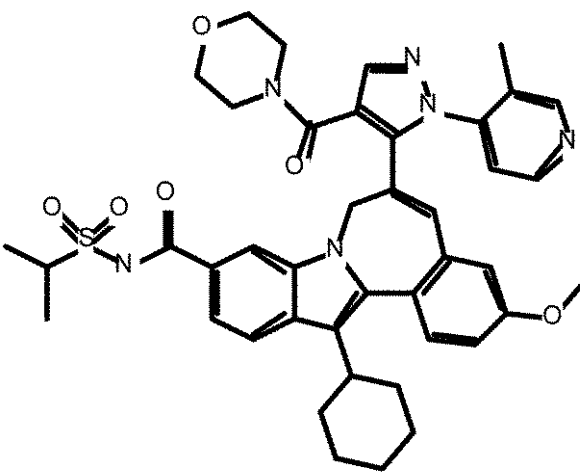
10

20

30

40

【表 2 - 1 3】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

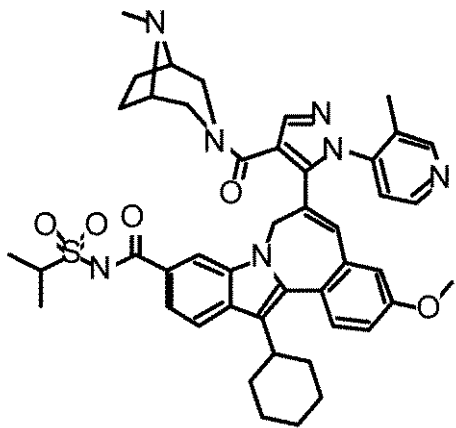
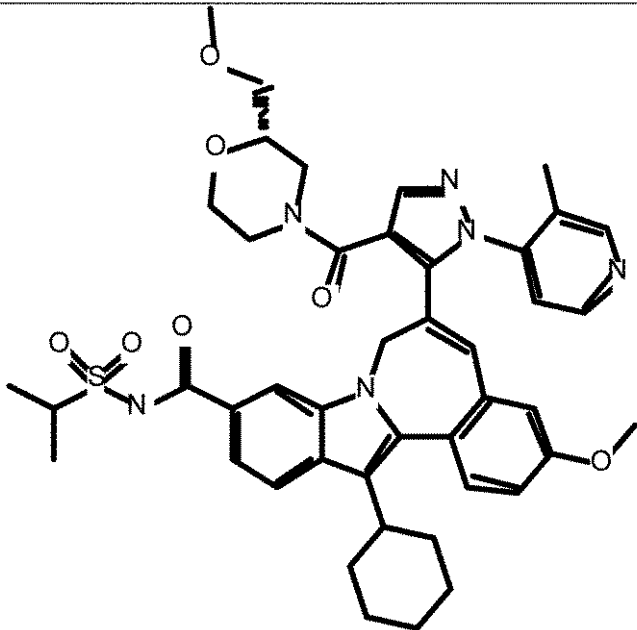
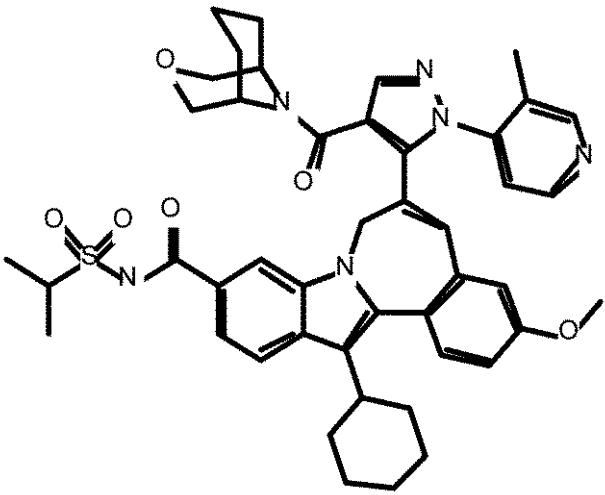
10

20

30

40

【表 2 - 1 4】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	B
	B 0.0055μM	B 0.17μM
	B 0.0043μM	B 0.004μM

10

20

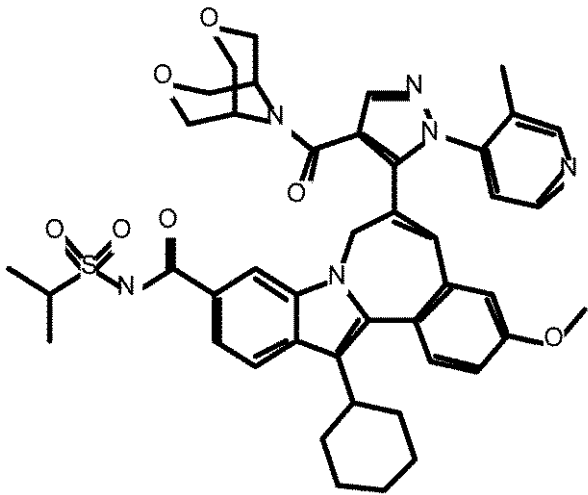
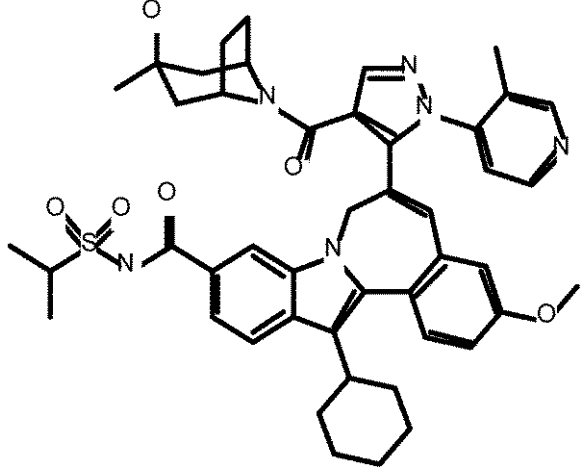
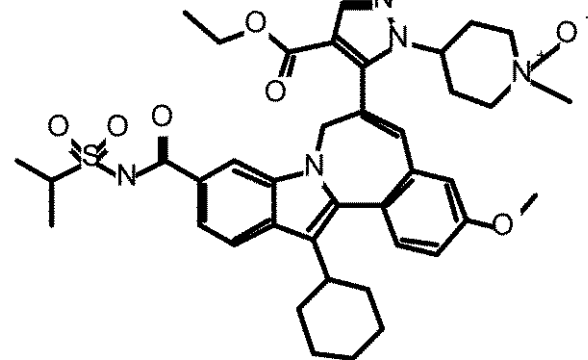
30

40

10

40

【表 2 - 1 6】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	B
	B	B
	B 0.0051μM	B 0.22μM

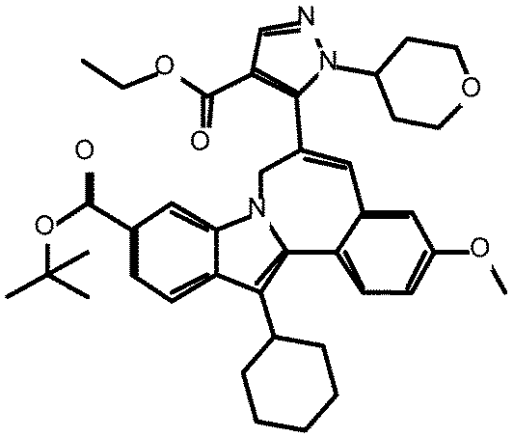
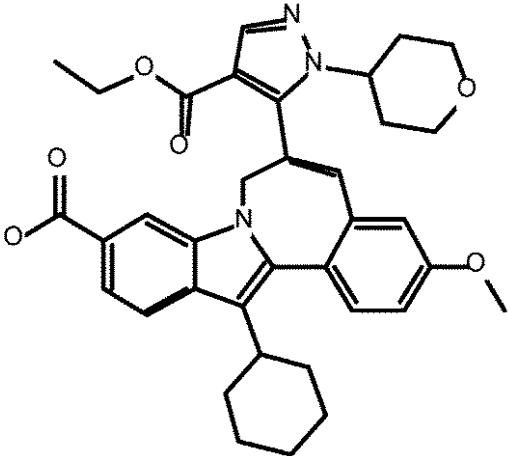
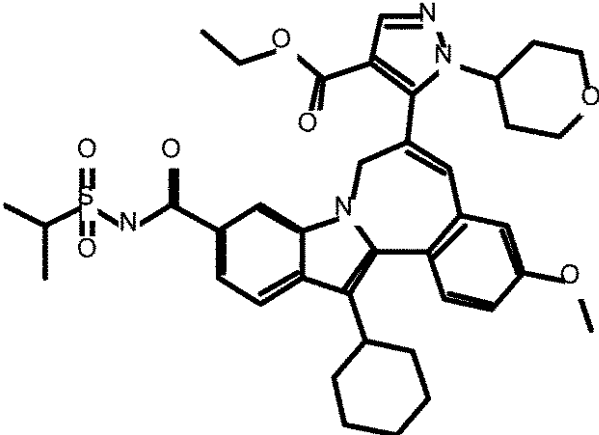
10

20

30

40

【表 2 - 1 7】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
		
	B	
	B	

10

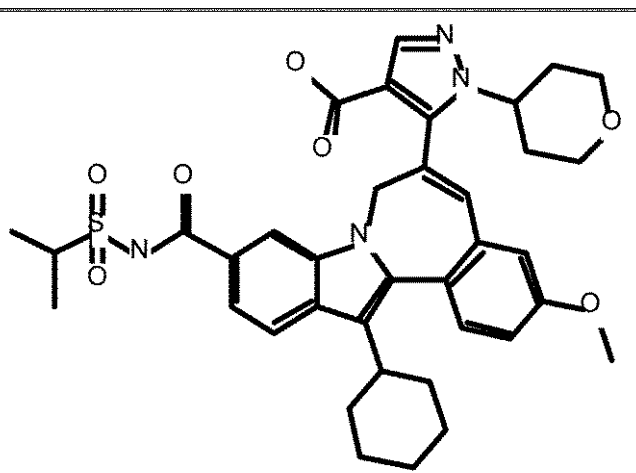
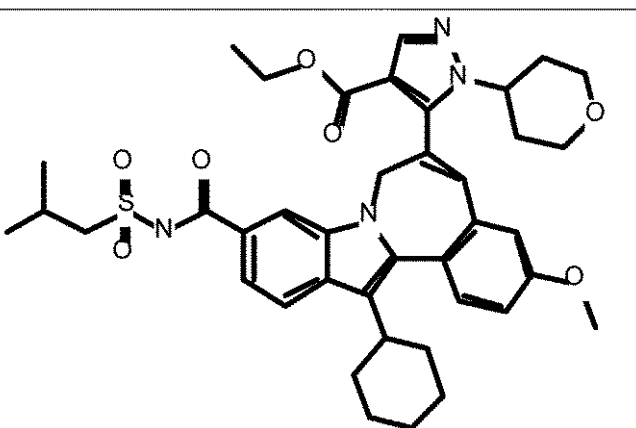
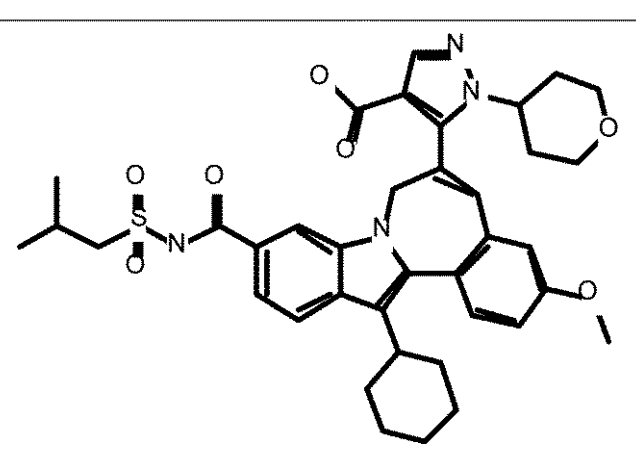
20

30

40



【表 2 - 1 8】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	
	B	
	B	

10

20

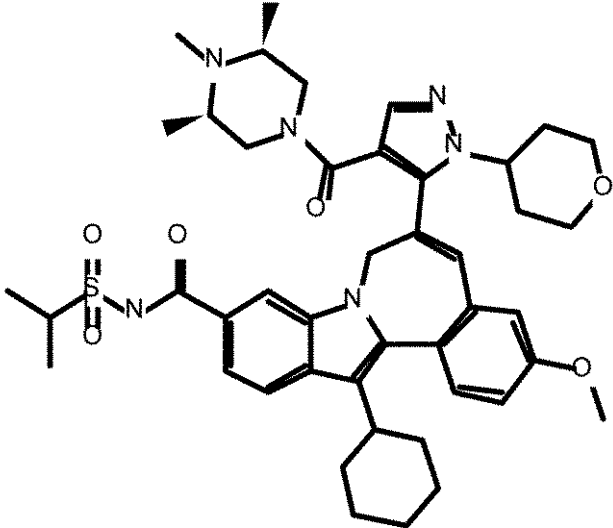
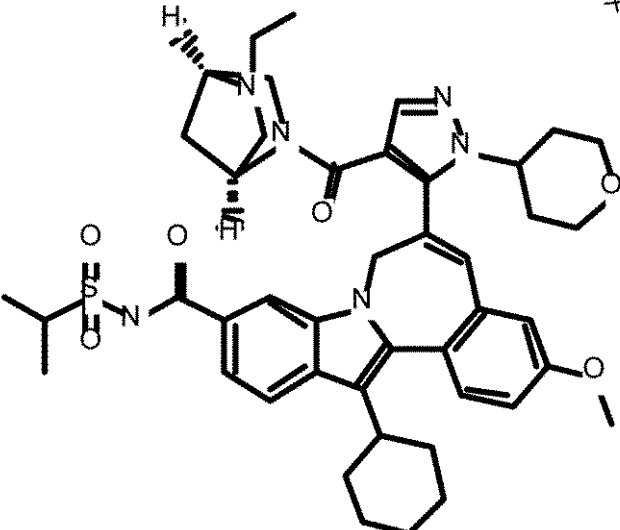
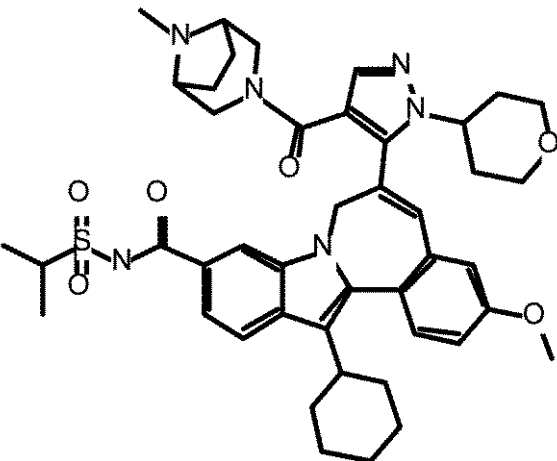
30

40

10

40

【表 2 - 20】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	B
キラル 	B	B
	B	B

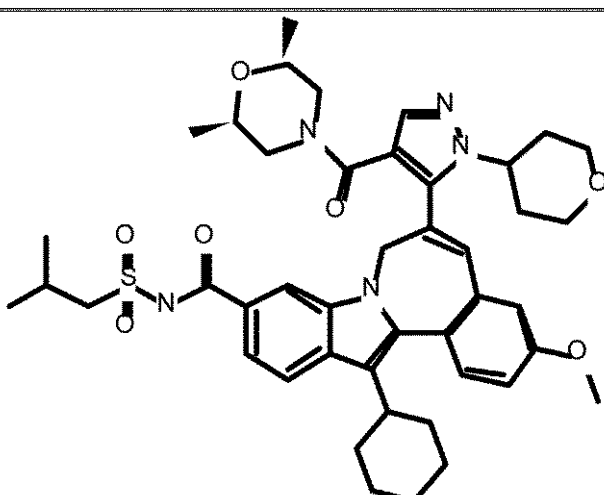
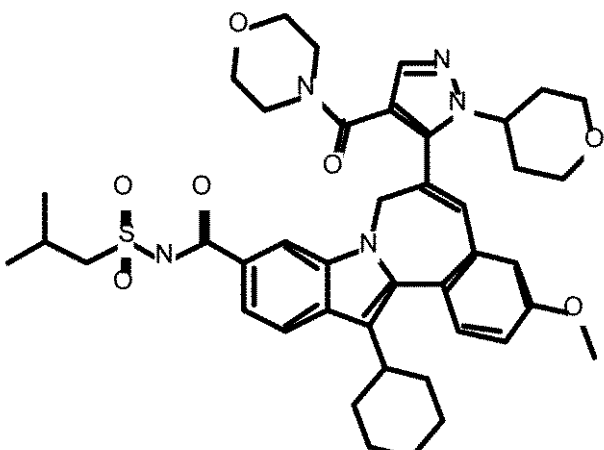
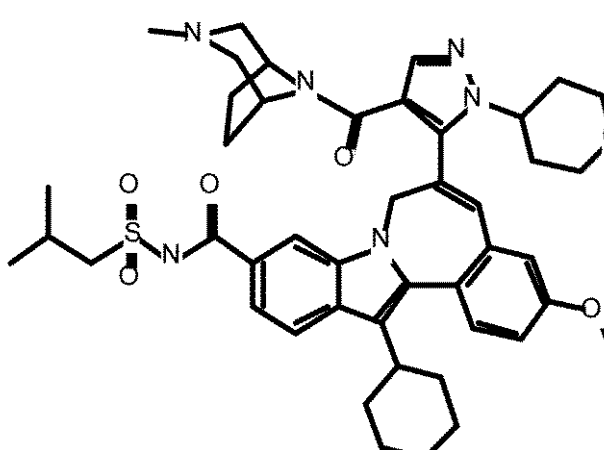
10

20

30

40

【表 2 - 2 1】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	B
	B 0.0042μM	B 0.0084μM
	B	B

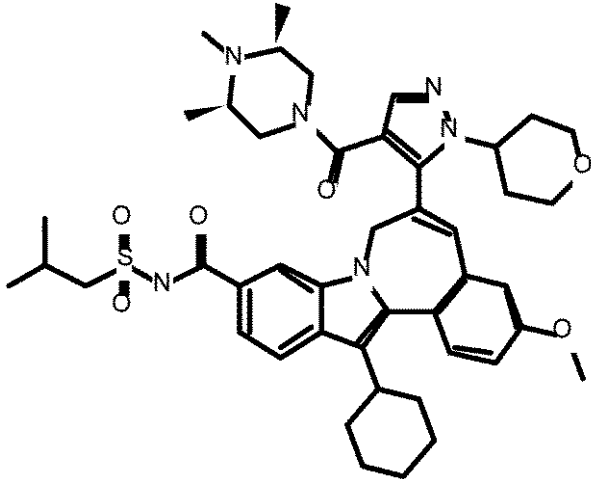
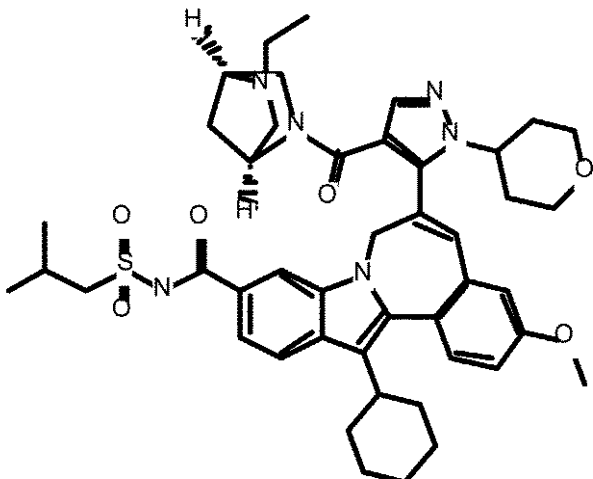
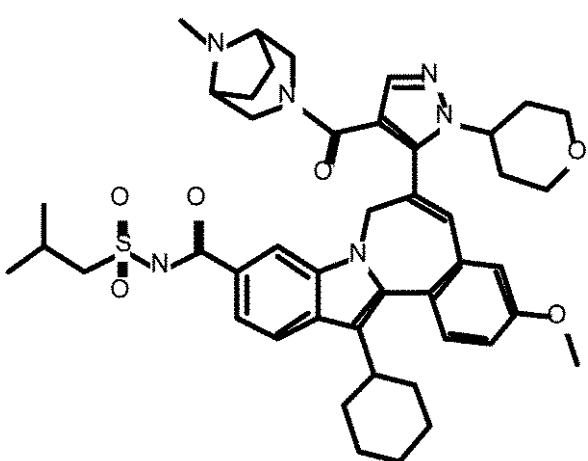
10

20

30

40

【表 2 - 2 2】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

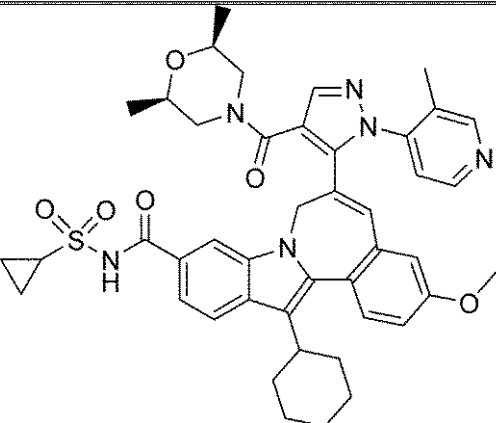
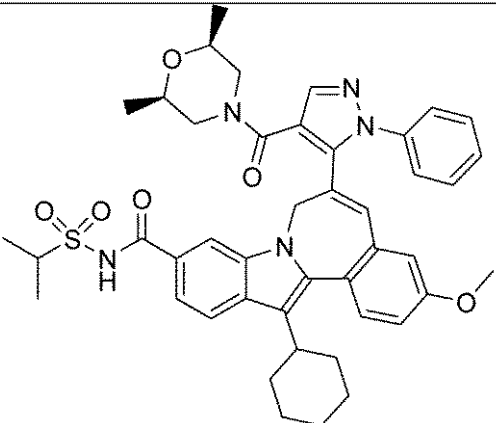
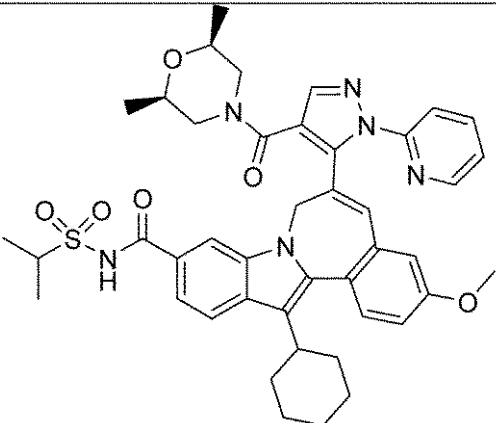
10

20

30

40

【表 2 - 2 3】

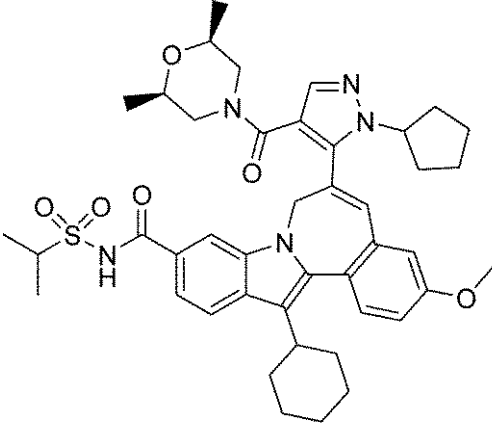
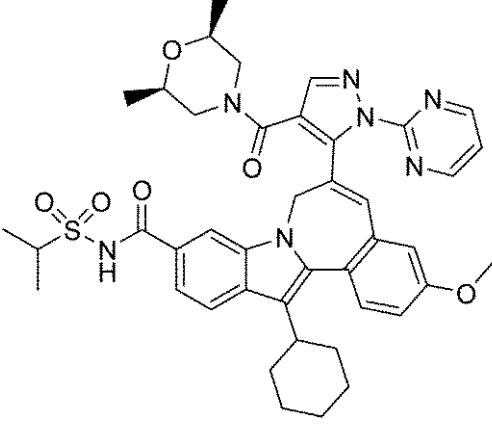
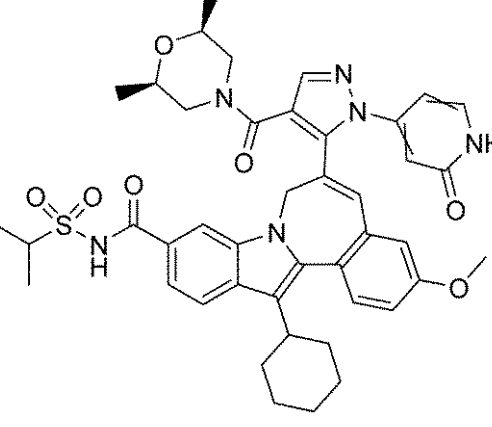
構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

10

20

30

【表 2 - 2 4】

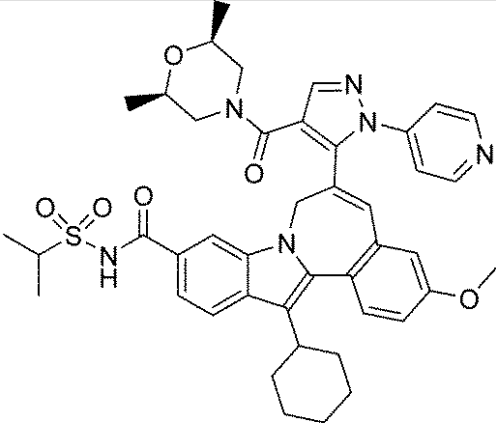
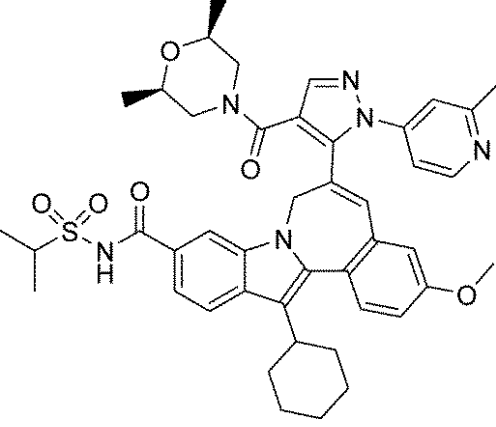
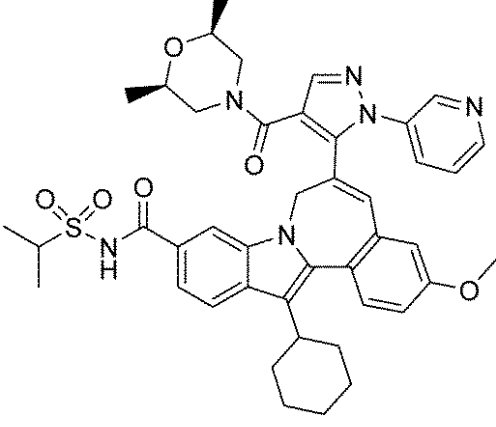
構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	B
	B	B
	B 0.0089μM	F >1.0μM

10

20

30

【表 2 - 2 5】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

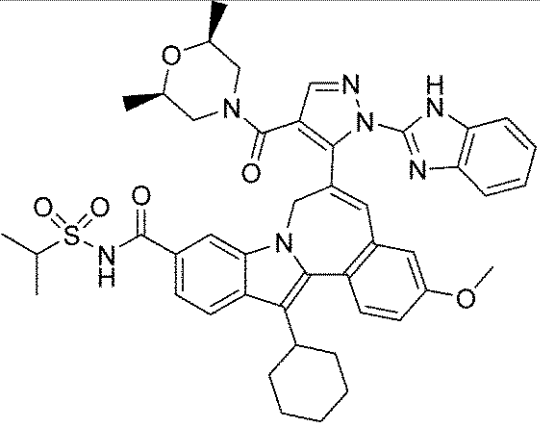
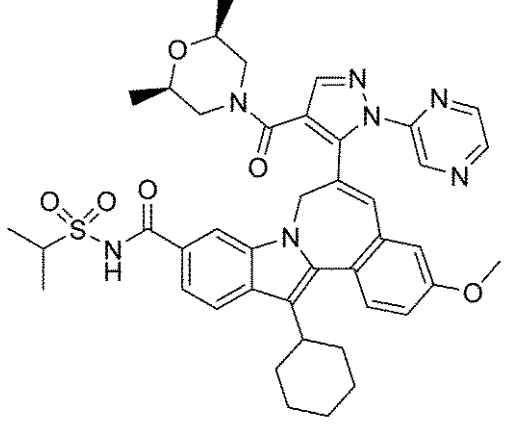
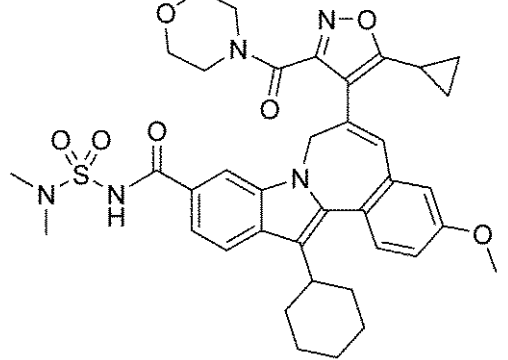
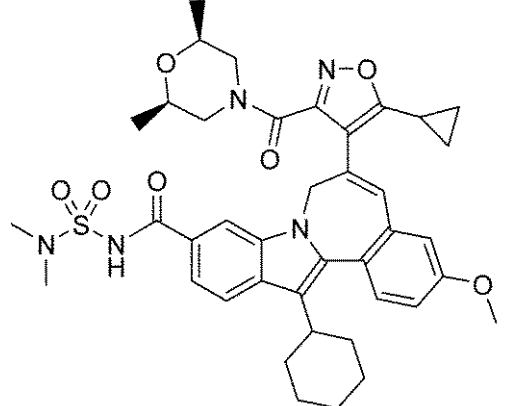
10

20

30



【表 2 - 2 6】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B 0.009μM	B 0.15μM
	B	B
	B	B
	B	B

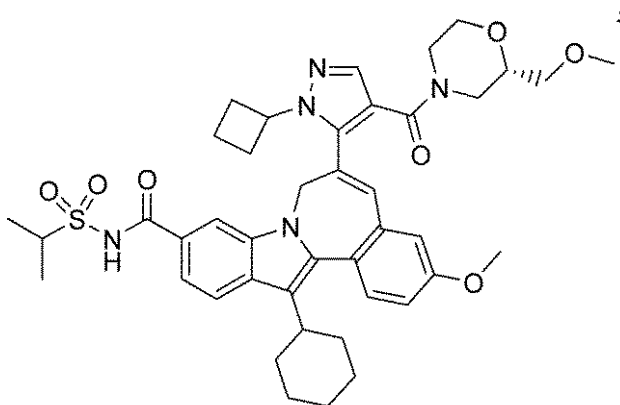
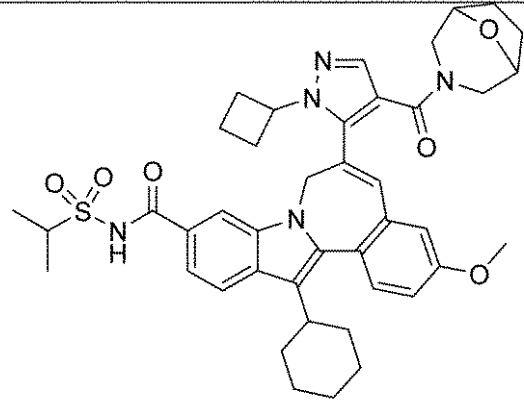
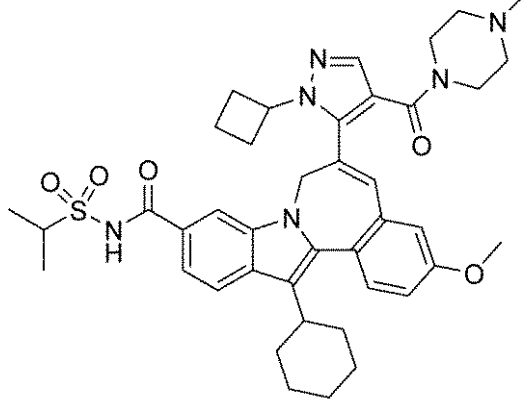
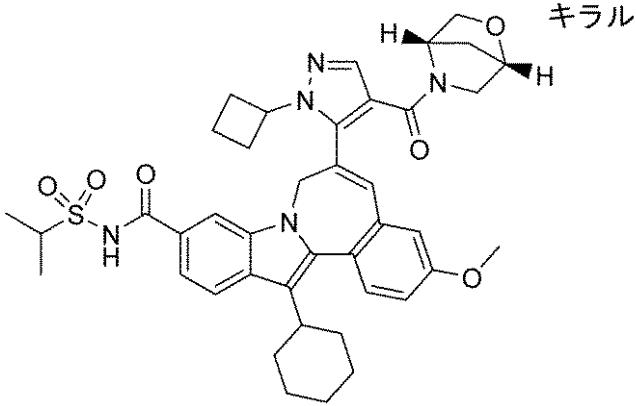
10

20

30

40

【表 2 - 27】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	B
	B 0.0039μM	B 0.01μM
	B	B
	B 0.0054μM	B 0.03μM

10

20

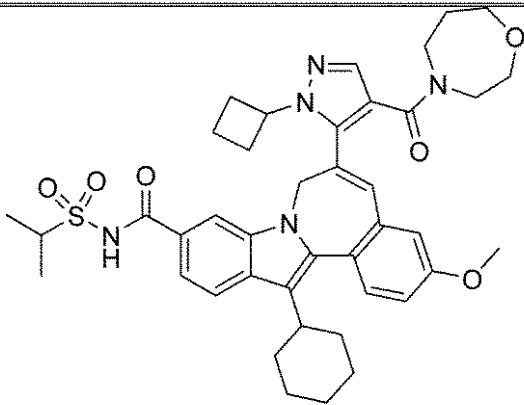
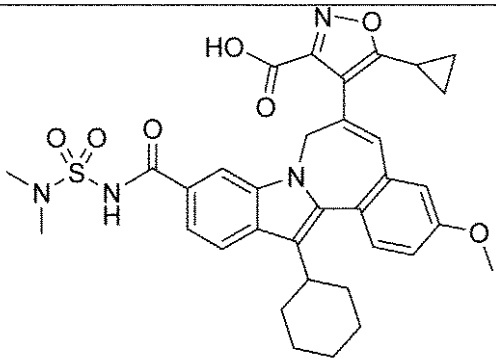
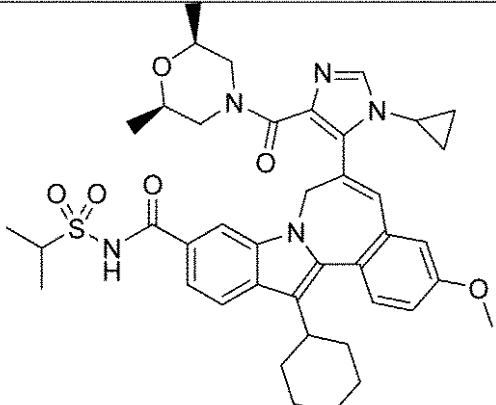
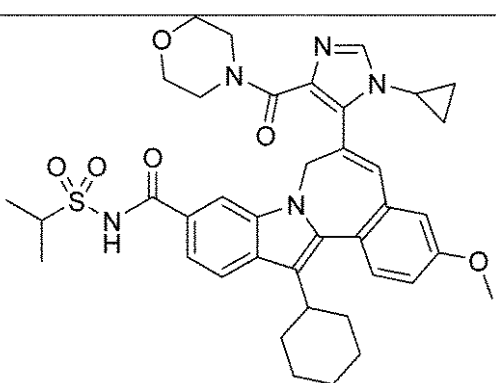
30

40

10

30

【表 2 - 2 9】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B 0.0054μM	B 0.0076μM
		B
	B	B
	B	B

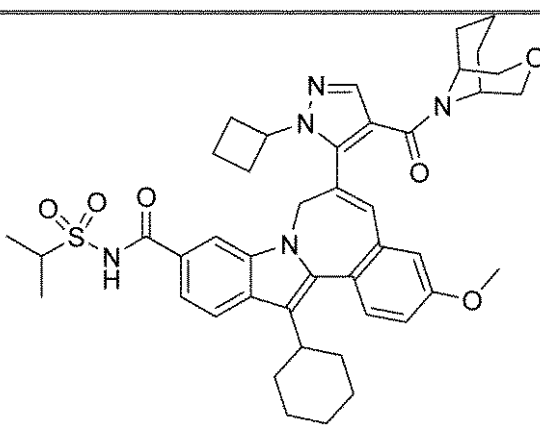
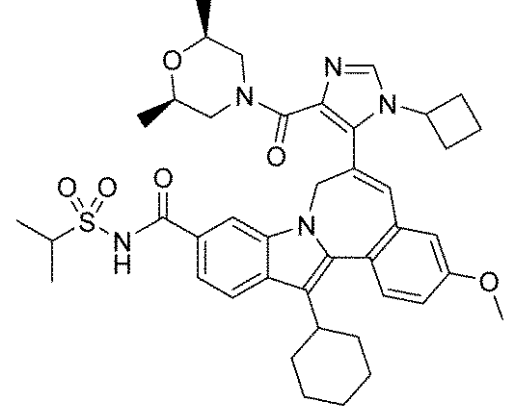
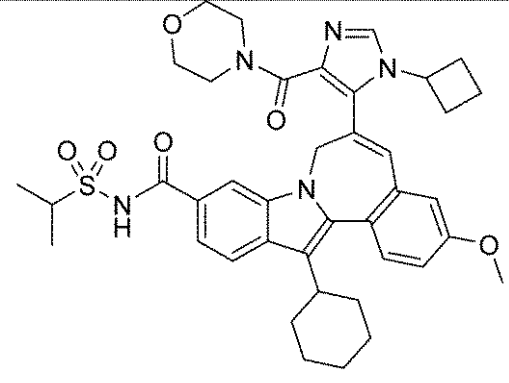
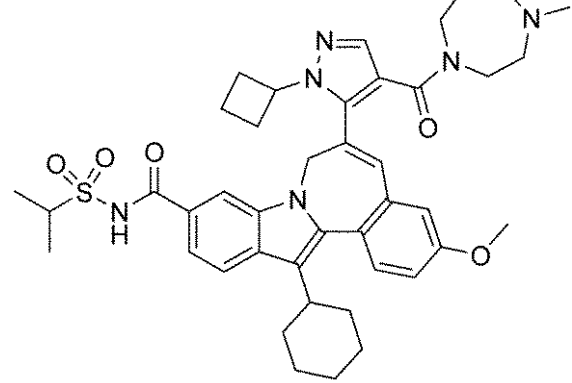
10

20

30

40

【表 2 - 3 0】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	B
	B	B
	B 0.0097μM	B 0.07μM
	B	

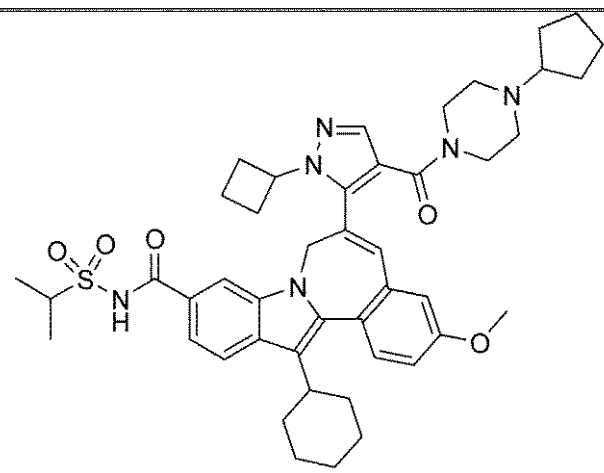
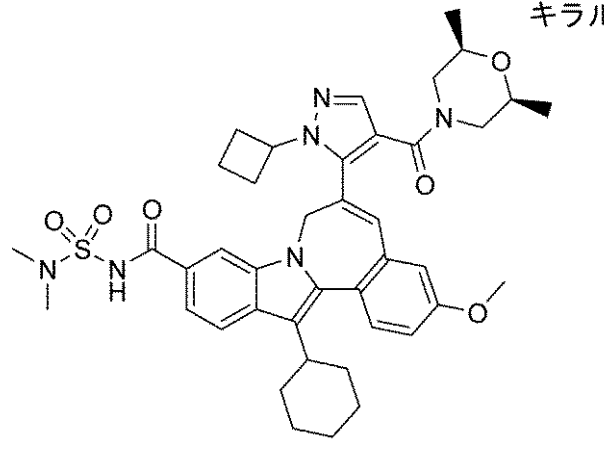
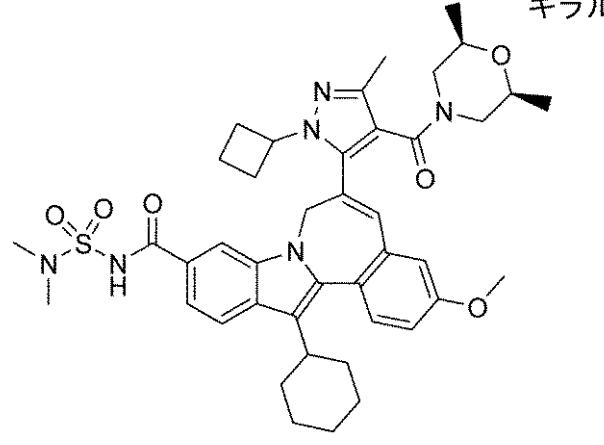
10

20

30

40

【表 2 - 3 1】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

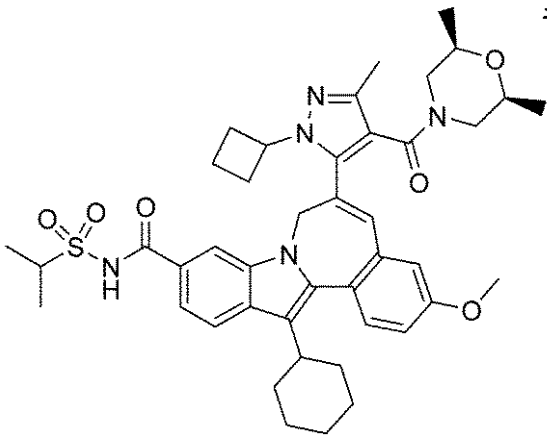
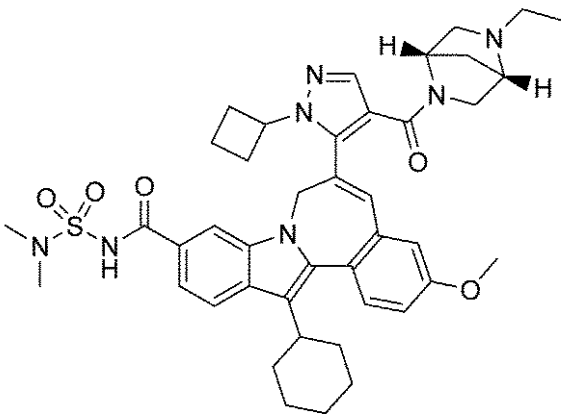
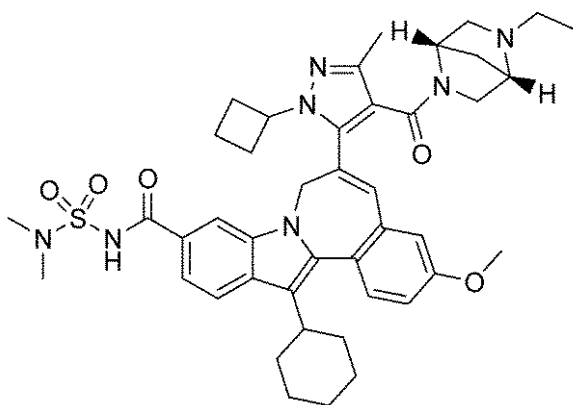
10

20

30

40

【表 2 - 3 2】

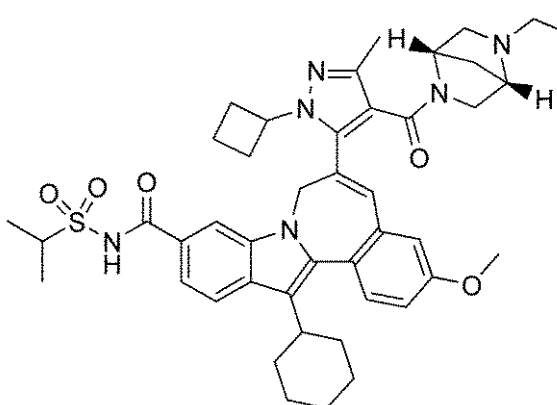
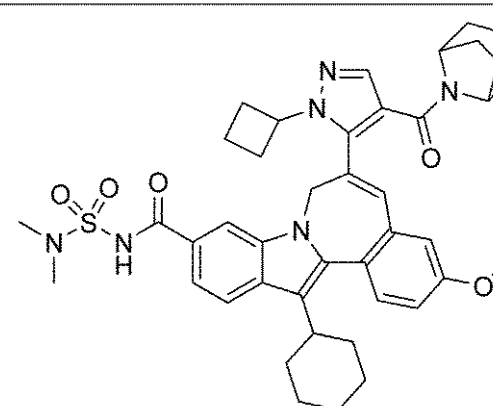
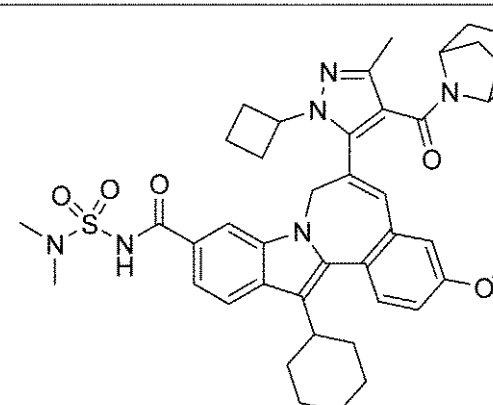
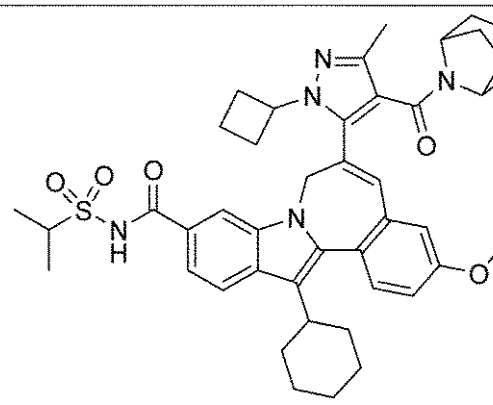
構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
キラル 	B 0.0064μM	B 0.01μM
キラル 	B	B
キラル 	B 0.0034μM	B 0.01μM

10

20

30

【表 2 - 3 3】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
<div>キラル</div> 	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

10

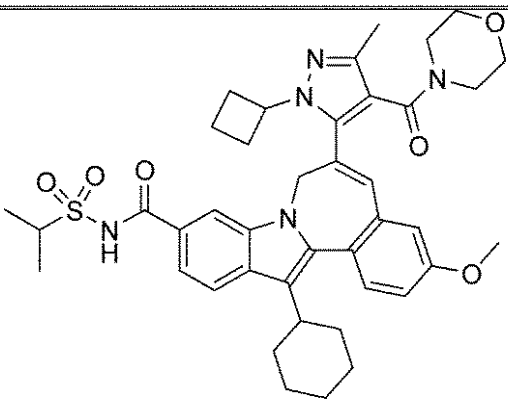
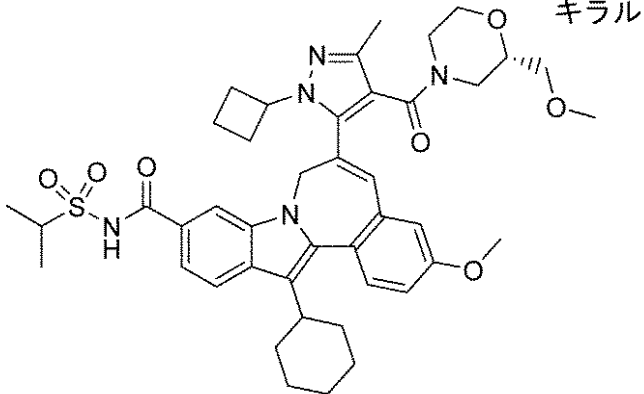
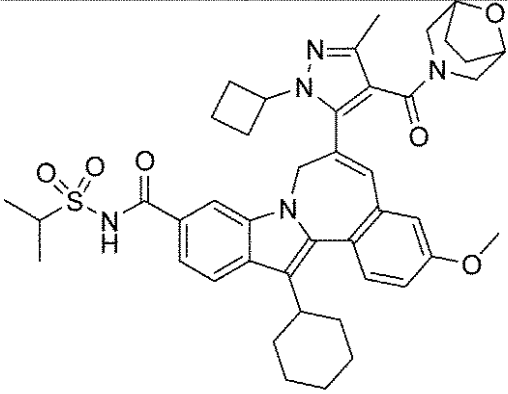
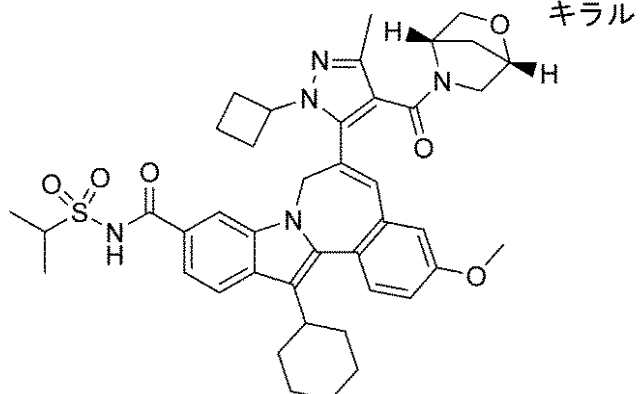
20

30

40



【表 2 - 3 4】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

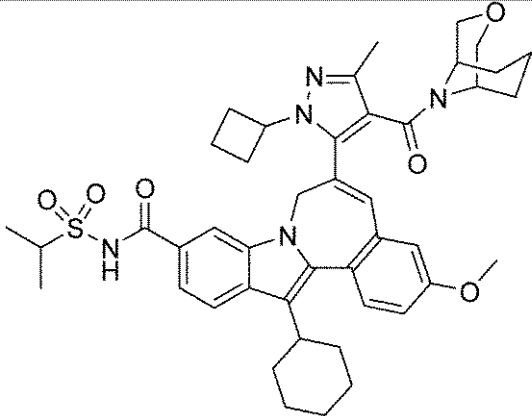
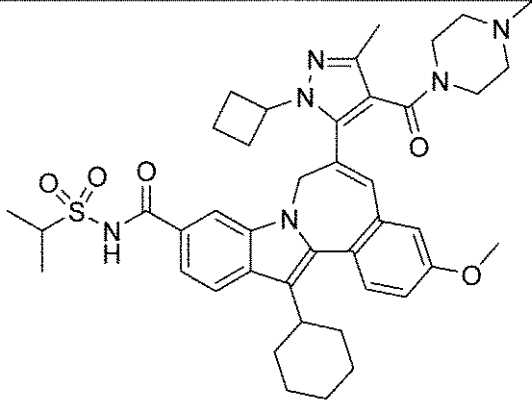
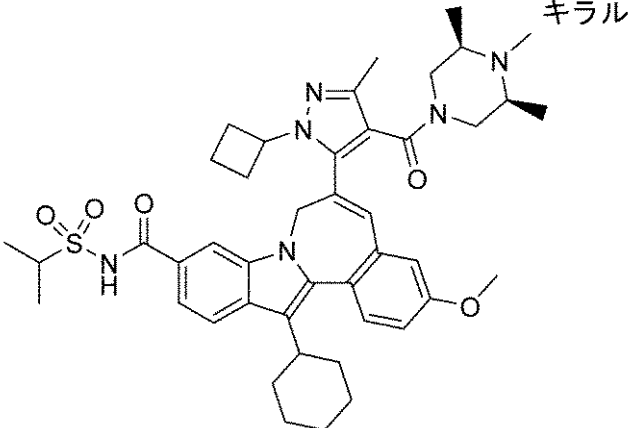
10

20

30

40

【表 2 - 3 5】

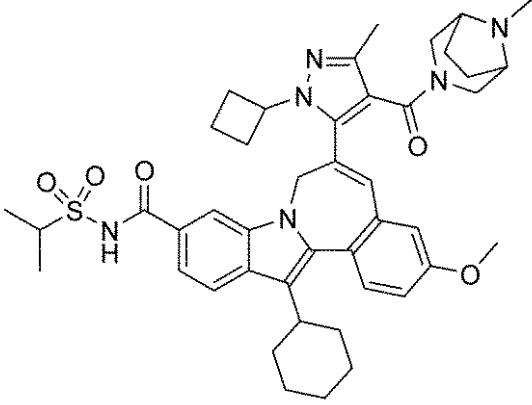
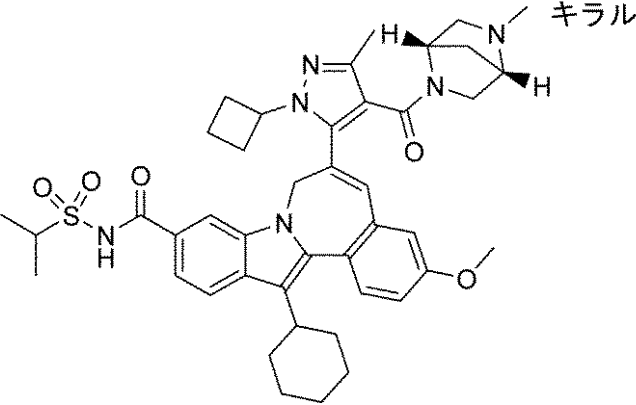
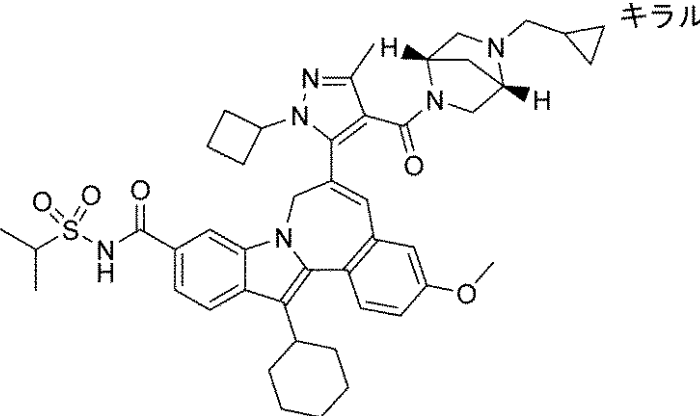
構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

10

20

30

【表 2 - 3 6】

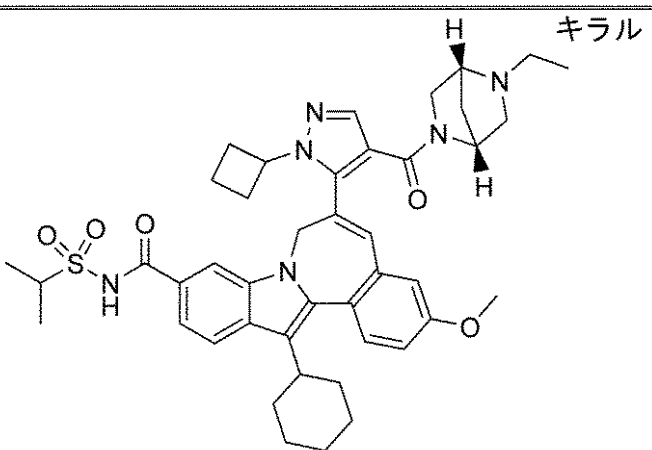
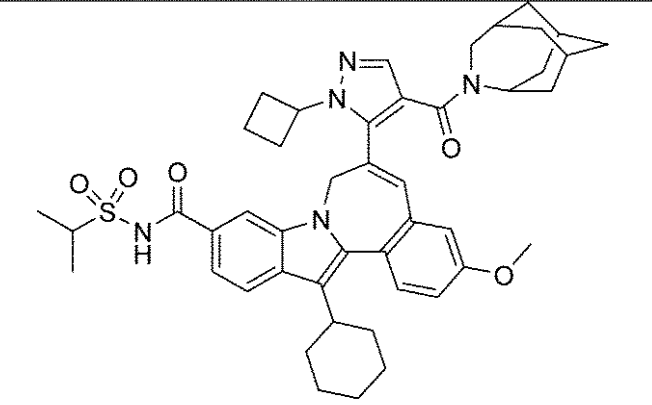
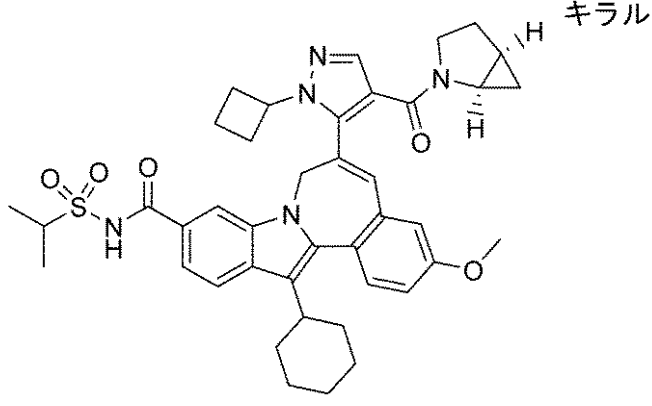
構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

10

20

30

【表 2 - 3 7】

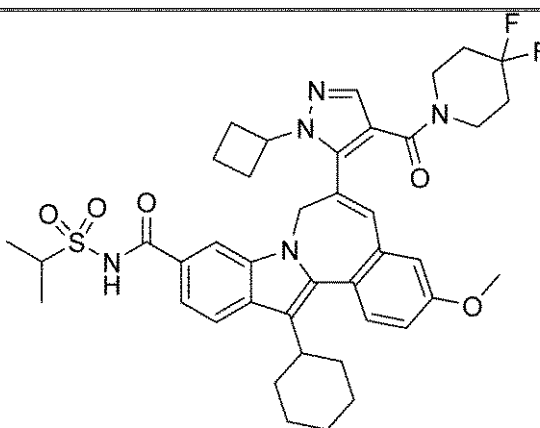
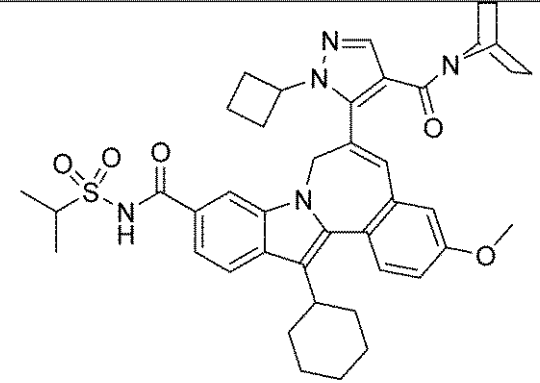
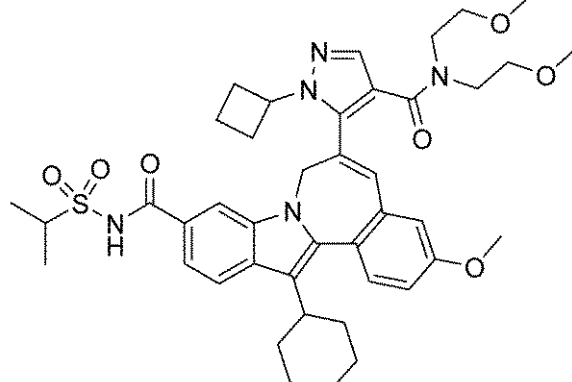
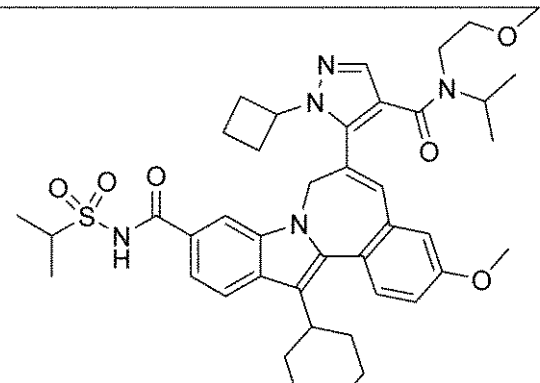
構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
 キラル	B	B
	B	B
 キラル	B	B

10

20

30

【表 2 - 3 8】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

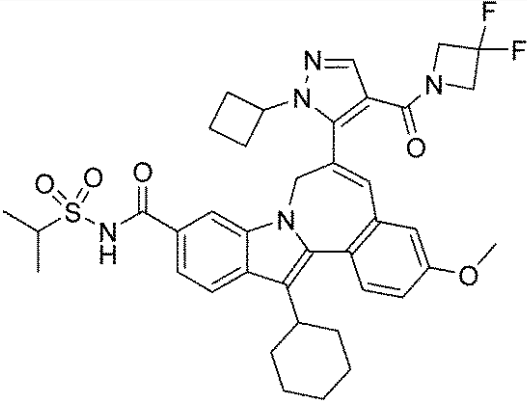
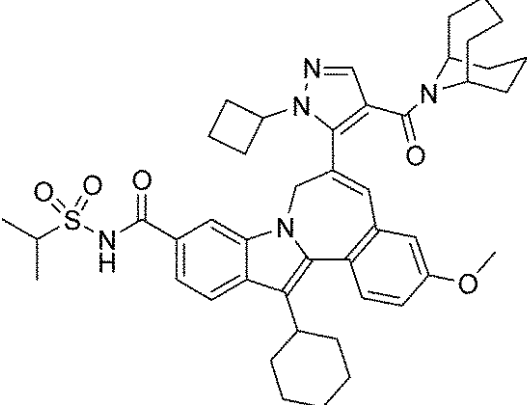
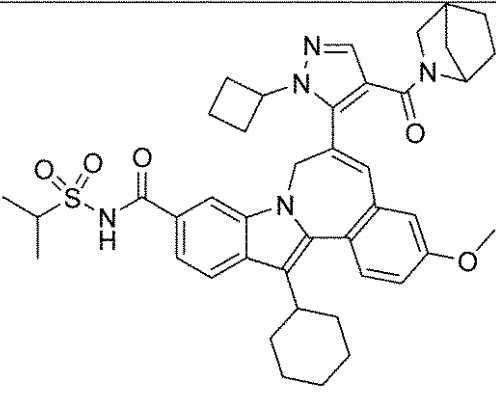
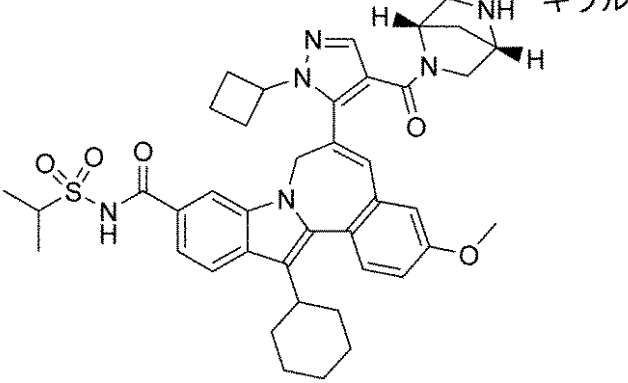
10

20

30

40

【表 2 - 3 9】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	B
	B 0.007μM	B 0.4μM
	B	B
	B	B

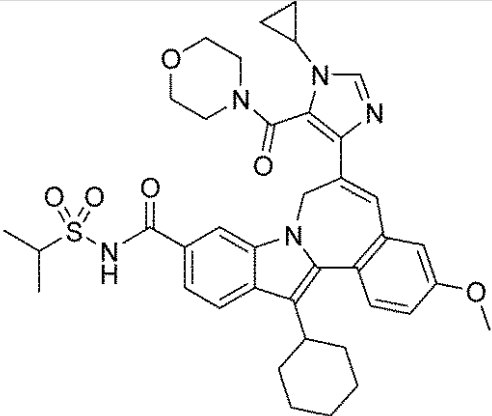
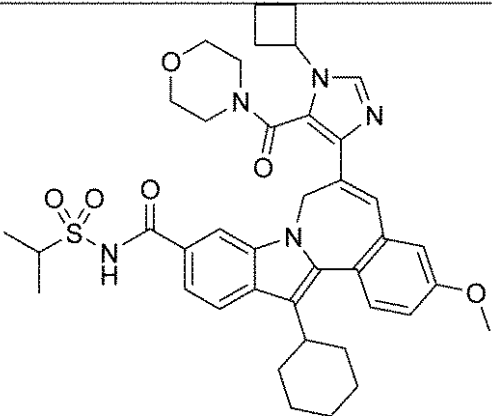
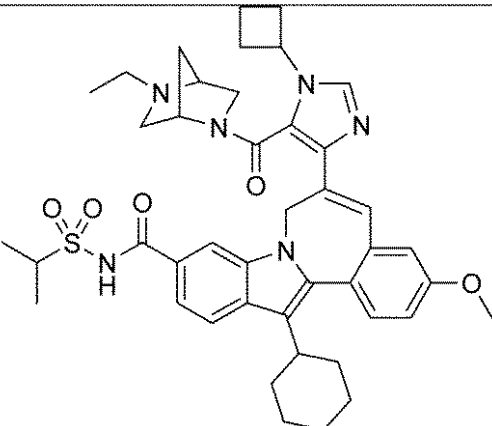
10

20

30

40

【表 2 - 4 0】

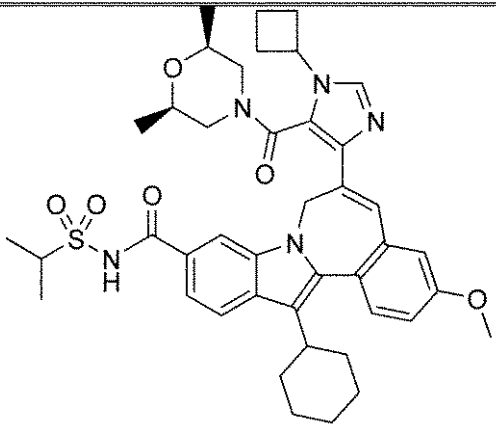
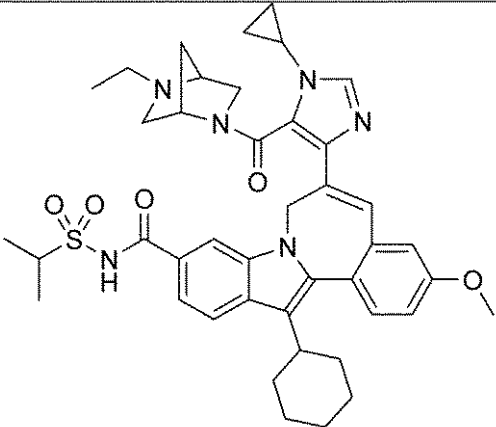
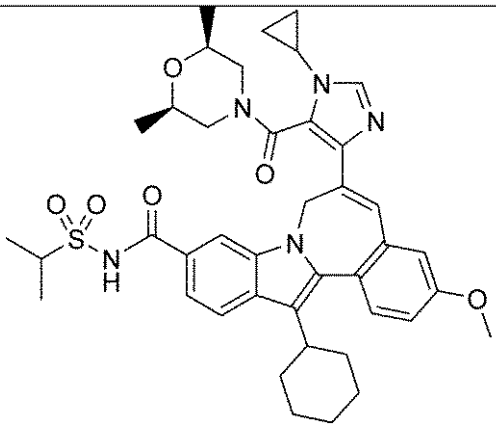
構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B 0.0024μM	B 0.0088μM
	B 0.0018μM	B 0.009μM
	B	B

10

20

30

【表 2 - 4 1】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	B
	B	
		B

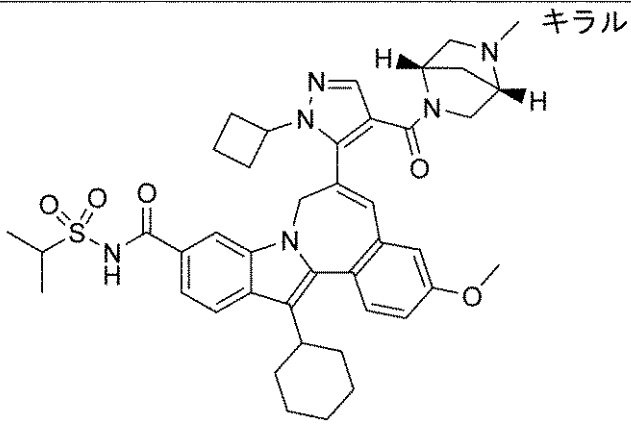
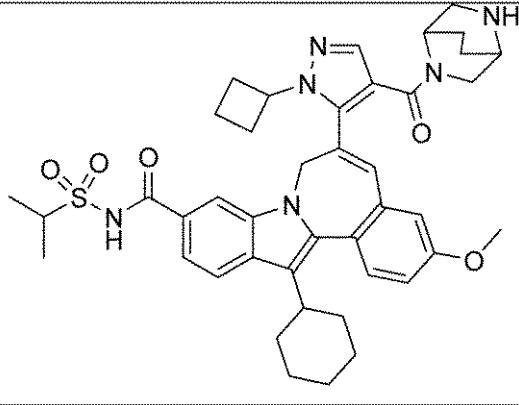
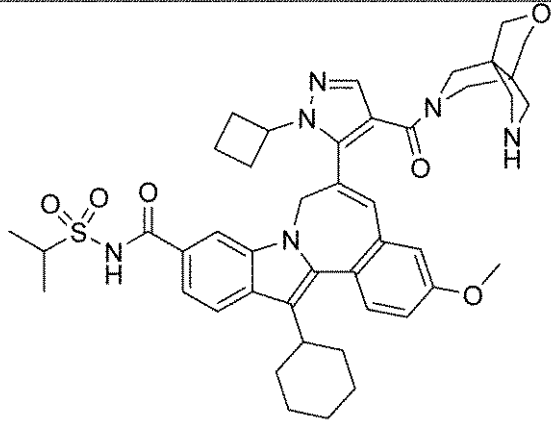
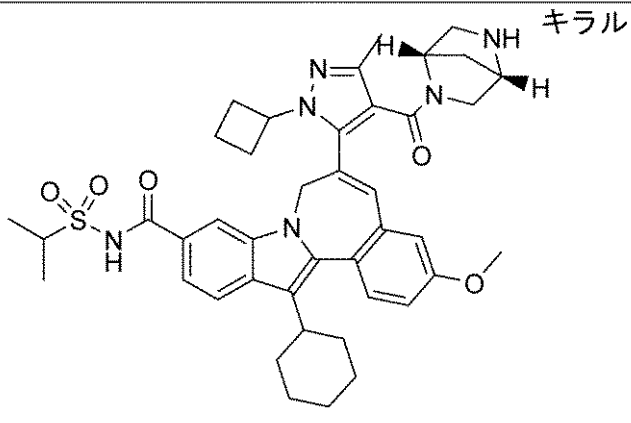
10

20

30



【表 2 - 4 2】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	B	B
		B
		B 0.35μM
	G	B

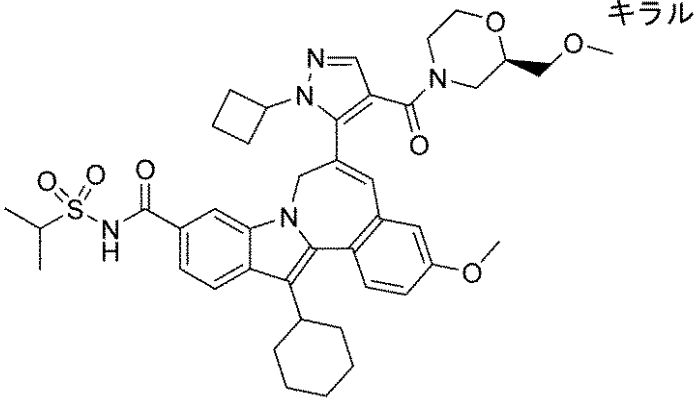
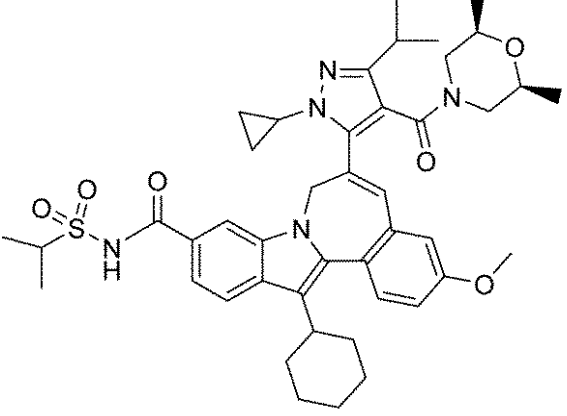
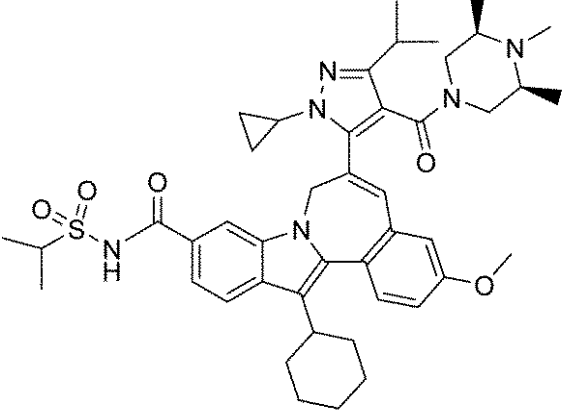
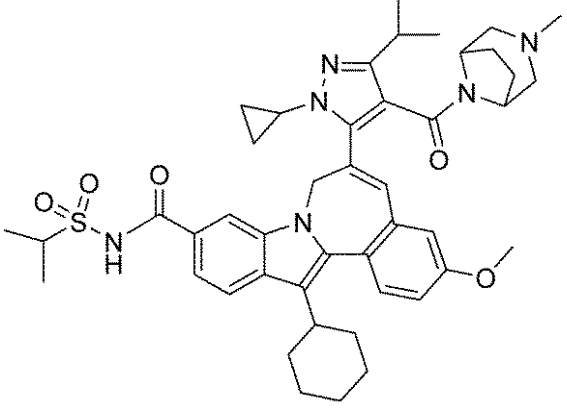
10

20

30

40

【表 2 - 4 3】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	G <0.0017μM	B 0.01
		B*
		B*
		B*

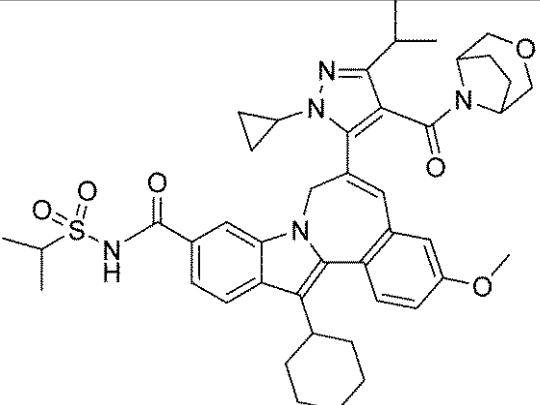
10

20

30

40

【表 2 - 4 4】

構造	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
		B*

10

A &gt; 0.5 μM ;

B 0.0017 μM - 0.5 μM ;

C &lt; 0.02 μM ( 厳密な値は測定しなかった ) ;

D &gt; 0.04 μM ( 厳密な値は測定しなかった ) ;

E &lt; 0.07 μM ( 厳密な値は測定しなかった ) ;

F &gt; 1.0 μM ;

G &lt; 0.0017 μM ( 厳密な値は測定しなかった ) ;

\*これらの値を同様に測定したが、1 a レプリコンを用いた。ブレインキューベーションプロトコルを用いて、IC<sub>50</sub> 値を測定した。手順に記載した方法の一つを用いて、EC<sub>50</sub> 値を測定した。

20

## 【0318】

## 医薬組成物および治療方法

該化合物はHCV NS5B に対して活性を示し、HCV およびHCV 感染の治療に有用でありうる。したがって、本発明の別の態様は、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩、並びに医薬的に許容される担体を含む組成物である。

30

## 【0319】

本発明の別の態様は、C 型肝炎の治療剤の製造における、式 I の化合物の使用である。

## 【0320】

本発明の別の態様は、抗HCV 活性を有する化合物を更に含む組成物である。

## 【0321】

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

40

## 【0322】

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

## 【0323】

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

## 【0324】

50

本発明の別の態様は、抗HCV活性を有する化合物が、HCVメタロプロテアーゼ、HCVセリンプロテアーゼ、HCVポリメラーゼ、HCVヘリカーゼ、HCV NS4Bタンパク質、HCVエントリー(HCV entry)、HCVアセンブリー(HCV assembly)、HCVイグレス(HCV egress)、HCV NS5Aタンパク質、IMP DH、およびHCV感染治療用ヌクレオシドアナログから選択されるターゲットの機能を阻害するのに効果がある組成物である。

【0325】

本発明の別の態様は、式Iの化合物、またはその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される担体、並びにインターフェロンおよびリバビリンを含む組成物である。

【0326】

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

【0327】

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

【0328】

本発明の別の態様は、治療有効量の式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩を患者に投与することを特徴とする、患者におけるHCV感染の治療方法である。別の実施形態において、該化合物は、HCVレプリコンの機能を阻害するのに有効である。別の実施形態において、該化合物は、HCV NS5Bタンパク質の機能を阻害するのに有効である。

【0329】

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

【0330】

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

【0331】

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

【0332】

本発明の別の態様は、抗HCV活性を有する他の化合物がシクロスポリンである方法である。

【0333】

本発明の別の態様は、シクロスポリンがシクロスポリンAである方法である。

【0334】

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

【0335】

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

10

20

30

40

50

## 【 0 3 3 6 】

本発明の別の態様は、抗 H C V 活性を有する他の化合物が、H C V N S 5 B タンパク質以外の H C V ライフサイクルにおけるターゲットの機能を阻害するのに効果がある方法である。

## 【 0 3 3 7 】

「治療有効」とは、肝炎および H C V 感染症の分野における当業者によって理解されている通り、意味ある患者に利点を供するのに必要とされる剤の量を意味する。治療有効量とは、意味ある患者に利点を供するのに必要とされる量である。

## 【 0 3 3 8 】

「患者」とは、H C V ウイルスによって感染され、そして肝炎および H C V 感染症の分野における当業者によって理解されている通り療法に相当である人を意味する。

## 【 0 3 3 9 】

「治療」、「療法」、「レジメ」、「H C V 感染症」および関連用語は、肝炎および H C V 感染症の分野における当業者によって理解されている通り使用される。

## 【 0 3 4 0 】

本発明の化合物は通常、治療有効量の化合物またはその医薬的に許容し得る塩、並びに医薬的に許容し得る担体で構成される医薬組成物として提供され、そして通常の賦形剤を含み得る。医薬的に許容し得る担体とは、許容し得る安全性プロファイルを有する慣習的に知られる担体である。組成物は、全ての通常の固体および液体の形態（例えば、カプセル剤、錠剤、トローチ剤、および散剤を含む）、並びに液体懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤、および液剤を包含する。組成物は通常の製剤技術を用いて製造され、そして通常の賦形剤（例えば、結合剤および湿潤剤）およびベヒクル（例えば、水およびアルコール）は一般的に、組成物のために使用される。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985)を参照。

## 【 0 3 4 1 】

固体組成物は通常、投与形態で製剤化され、そして用量当たり活性成分の約 1 ~ 1 0 0 0 m g を供する組成物が好ましい。ある用量の例としては、1 m g、1 0 m g、1 0 0 m g、2 5 0 m g、5 0 0 m g、および 1 0 0 0 m g が挙げられる。通常、他の薬剤が、臨床的に使用される該クラスの剤と同様な単位レンジで存在する。典型的には、これは 0 . 2 5 ~ 1 0 0 0 m g / 単位である。

## 【 0 3 4 2 】

液体組成物は通常、用量単位レンジである。通常、該液体組成物は、1 ~ 1 0 0 m g / m L の単位用量レンジである。用量の例は、1 m g / m L、1 0 m g / m L、2 5 m g / m L、5 0 m g / m L、および 1 0 0 m g / m L である。通常、他の薬剤は、臨床的に使用されるクラスの剤と同様な単位レンジで存在する。典型的には、これは、1 ~ 1 0 0 m g / m L である。

## 【 0 3 4 3 】

本発明は、全ての通常の投与様式を包含し；経口および非経口の方法が好ましい。通常、該投与レジメは、臨床的に使用される他の薬剤と同様である。典型的には、該 1 日用量は、1 日当たり 1 ~ 1 0 0 m g / 体重 k g である。通常、経口的にはより多くの化合物が必要とされ、そして非経口的にはより少ない。しかしながら、該具体的な用量レジメは、正常な医学的な判断を用いて医師によって決定される。

## 【 0 3 4 4 】

本発明はまた、該化合物が組み合わせ療法として与えられる方法をも包含する。すなわち、該化合物は、肝炎および H C V 感染症を治療するのに有用な他の剤と組み合わせて（但し、別々にする）使用することができる。これらの併用方法において、該化合物は通常、他の薬物と組み合わせて毎日、1 ~ 1 0 0 m g / 体重 k g の 1 日用量を与える。該他の剤は通常、治療学的に使用される量で与える。しかしながら、該具体的な投与レジメは、正常な医学的な判断を用いて医師によって決定される。

## 【 0 3 4 5 】

組成物および方法に適した化合物のいくつかの例を表 2 に記載する。

表 2

【表 3 - 1】

商品名	阻害剤または標的の型	供給会社
オメガ IFN	IFN- $\omega$	Intarcia Therapeutics
BILN-2061	セリンプロテアーゼ阻害剤	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
シンメトレル	抗ウイルス剤	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
ロフェロン A	IFN- $\alpha$ 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
ペガシス	ペグ化 IFN- $\alpha$ 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
ペガシス および リバ ビリン	ペグ化 IFN- $\alpha$ 2a/リバビリ ン	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
セルセプト（登録商 標）	HCV IgG 免疫抑制剤	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
ウェルフェロン (Wellferon)	リンパ芽球様 IFN- $\alpha$ n1	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
アルプフェロン - $\alpha$	アルブミン IFN- $\alpha$ 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
レボビリン	リバビリン	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
IDN-6556	カスパーゼ阻害剤	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
IP-501	抗線維化剤	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
アクティミューン	INF- $\gamma$	InterMune Inc., Brisbane, CA

10

20

30

40

【表 3 - 2】

商品名	阻害剤または標的の型	供給会社
インファゲン A	IFN アルファコン-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
ISIS 14803	アンチセンス	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA / Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY
JTK-003	RdRp 阻害剤	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan
ペガシス および セブレン	ペグ化 IFN- $\alpha$ 2a/ 免疫調節剤	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
セブレン	免疫調節剤	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
シバシール(Civacir)	HCV IgG 免疫抑制剤	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
イントロン A および ザダキシン	IFN- $\alpha$ 2b/ $\alpha$ 1-チモシン	RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD / SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
レボピリン	IMPDH 阻害剤	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
ビラミジン(Viramidine)	リバピリンプロドラッグ	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
ヘプタザイム (Heptazyme)	リボザイム	リボザイム Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
イントロン A	IFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ

10

20

30

40

【表 3 - 3】

商品名	阻害剤または標的の型	供給会社
PEG-イントロン	ペグ化 IFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
レベトロン	IFN- $\alpha$ 2b/リバビリン	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
リバビリン	リバビリン	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-イントロン/リバビリン	ペグ化 IFN- $\alpha$ 2b/リバビリン	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
ザダジム(Zadazim)	免疫調節剤	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
レビフ	IFN- $\beta$ 1a	Serono, Geneva, Switzerland
IFN- $\beta$ および EMZ701	IFN- $\beta$ および EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada
バタブリン(Batabulin) (T67)	$\beta$ -チューブリン 阻害剤	Tularik Inc., South San Francisco, CA
メリメポジブ (Merimepodib) (VX-497)	IMPDH 阻害剤	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
テラプレビル (VX-950, LY-570310)	NS3 セリンプロテアーゼ 阻害剤	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA / Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
オムニフェロン (Omniferon)	天然 IFN- $\alpha$	Viragen Inc., Plantation, FL

10

20

30

40



【表 3 - 4】

商品名	阻害剤または標的の型	供給会社
XTL-6865 (XTL-002)	モノクローナル抗体	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel
HCV-796	NS5B レプリカーゼ 阻害 剤	Wyeth / Viropharma
NM-283	NS5B レプリカーゼ 阻害 剤	Idenix / Novartis
GL-59728	NS5B レプリカーゼ 阻害 剤	Gene Labs / Novartis
GL-60667	NS5B レプリカーゼ 阻害 剤	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	NS5B レプリカーゼ 阻害 剤	Gilead
PSI 6130	NS5B レプリカーゼ 阻害 剤	Roche
R1626	NS5B レプリカーゼ 阻害 剤	Roche
SCH 503034	セリンプロテアーゼ阻害 剤	Schering-Plough
NIM811	サイクロフィリン 阻害 剤	Novartis
スブス(Suvus)	メチレンブルー	Bioenvision
マルチフェロン (Multiferon)	持続性 IFN	Viragen / Valantis
アクチロン(Actilon) (CPG10101)	TLR9 アゴニスト	Coley
インターフェロン-β	インターフェロン-β-1a	Serono
ザダキシン	免疫調節剤	SciClone

10

20

30

40

【表 3 - 5】

商品名	阻害剤または標的の型	供給会社
WO 2005/047288 (2005 年 5 月 26 日)から のピラゾロピリミジン 化合物および塩	HCV 阻害剤	Arrow Therapeutics Ltd.
2'C メチルアデノシン	NS5B レプリカーゼ 阻害 剤	Merck
GS-9132 (ACH-806)	HCV 阻害剤	Achillion / Gilead

10

## 【 0 3 4 6 】

当業者であれば、本開示は上記の実施例に限定されず、その本質的な特性から逸脱することなく他の特定の形態で具体化することができることは明らかであろう。したがって、実施例はあらゆる点で例示的なものであり、限定するものではないと考えられ、参照は上記の実施例に対してではなくむしろ添付の特許請求に対してなされ、特許請求の範囲に相当する意義および範囲内である全ての変更は、したがってその中に包含されることを意図することが望ましい。

20

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2009/042805

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 A61K31/55 A61P31/14

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

## B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

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

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/092888 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; BERGSTROM CARL P [US]; MARTIN SCOTT W [U] 16 August 2007 (2007-08-16) claims 1,9; examples; table 1	1-15
P,X	WO 2009/029384 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 5 March 2009 (2009-03-05) claims 1,17; examples; table 1	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

\*A\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 June 2009

Date of mailing of the international search report

07/07/2009

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) 340-3010

Authorized officer

Cortés, José

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2009/042805

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

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

1. ☒ Claims Nos.: —  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.: —  
because they relate to parts of the International application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.: —  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

## Remark on Protest

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

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No. PCT/US2009 /042805

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

Continuation of Box II.1

Although claims 14 and 15 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/042805

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007092888 A	16-08-2007	AU 2007211988 A1	16-08-2007
		CN 101379066 A	04-03-2009
		EP 1987038 A2	05-11-2008
		KR 20080102161 A	24-11-2008
		US 2007185083 A1	09-08-2007
WO 2009029384 A	05-03-2009	CL 23532008 A1	24-10-2008
		US 2009074715 A1	19-03-2009

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P 1/16 (2006.01)</b>		A 6 1 K 31/553	
<b>A 6 1 P 31/14 (2006.01)</b>		A 6 1 K 31/551	
		A 6 1 P 1/16	
		A 6 1 P 31/14	

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

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(74)代理人 100156111

弁理士 山中 伸一郎

(72)発明者 スコット・ダブリュー・マーティン

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

(72)発明者 カール・ピー・バークストロム

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

(72)発明者 ミン・ディン

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

(72)発明者 チェン・シャオファン

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

(72)発明者 ロバート・ジー・ジェントルズ

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

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB04 CC10 EE01 FF03 FF04 GG03 HH02 HH04

4C072 MM01 MM10 UU01

4C086 CB11 CB22 MA01 MA04 NA14 ZA75 ZB33