(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2011-504178
(P2011-504178A)
(43)公表日　平成23年2月3日(2011.2.3)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 487/04	(2006.01)	C07D 487/04	150	4C050
A61P 31/14	(2006.01)	C07D 487/04	CSP	4C072
A61P 1/16	(2006.01)	A61P 31/14		4C084
A61K 45/00	(2006.01)	A61P 1/16		4C086
C07D 519/00	(2006.01)	A61K 45/00		

審査請求 有　予備審査請求 未請求　（全 99 頁）　最終頁に続く

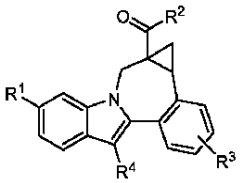
(21)出願番号　特願2010-535011 (P2010-535011)
(86)(22)出願日　平成20年11月17日 (2008.11.17)
(85)翻訳文提出日　平成22年6月21日 (2010.6.21)
(86)国際出願番号　PCT/US2008/083729
(87)国際公開番号　WO2009/067392
(87)国際公開日　平成21年5月28日 (2009.5.28)
(31)優先権主張番号　60/989,472
(32)優先日　平成19年11月21日 (2007.11.21)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　391015708
ブリストル－マイヤーズ　スクイブ　カンパニー
ＢＲＩＳＴＯＬ－ＭＹＥＲＳ　ＳＱＵＩＢＢ　ＣＯＭＰＡＮＹ
アメリカ合衆国ニューヨーク州　１０１５４　ニューヨーク　パーク　アベニュー　３４５
(74)代理人　100068526
弁理士　田村　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

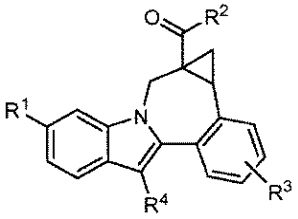
最終頁に続く

(54)【発明の名称】Ｃ型肝炎治療のための化合物

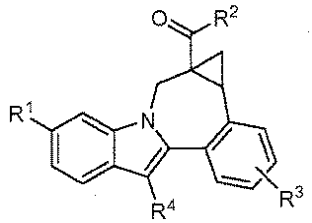
(57)【要約】
本発明は、式Ｉの化合物、並びに該化合物を用いる組成物および方法を包含する。該化合物は、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）に対して活性を有し、ＨＣＶに感染した患者を治療するのに有用である。



(I)



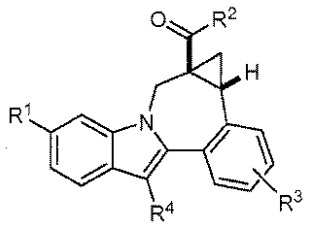
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
【化１】



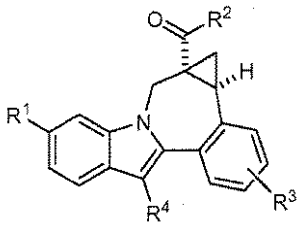
Ｉ

［式中、
Ｒ^{1}は、ＣＯ$_{2}$Ｒ^{5}またはＣＯＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{2}は、１の窒素を介してカルボニルに結合している、－５，５－、－５，６－、－５，７－、－６，６－、－６，７－、または－７，７－スピロ環ジアミンであって、それは０～３のＲ^{8}置換基で置換され；
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；
Ｒ^{8}は、オキソ、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、アルコキシカルボニル、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、（Ｒ^{12}）カルボニル、ベンジル、またはベンジルオキシカルボニルであり；
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、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；並びに
Ｒ^{12}は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、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る］
の化合物またはそれの医薬的に許容される塩。
【請求項２】
Ｒ^{1}がＣＯＮＲ^{6}Ｒ^{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}）（Ｒ^{10}）ＮＳＯ$_{2}$、または（Ｒ^{11}）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３】
Ｒ^{3}が水素である、請求項１の化合物。
【請求項４】
Ｒ^{3}がメトキシである、請求項１の化合物。
【請求項５】
Ｒ^{4}がシクロヘキシルである、請求項１の化合物。
【請求項６】
Ｒ^{6}が（Ｒ^{9}）（Ｒ^{10}）ＮＳＯ$_{2}$または（Ｒ^{11}）ＳＯ$_{2}$である、請求項１の化合物。

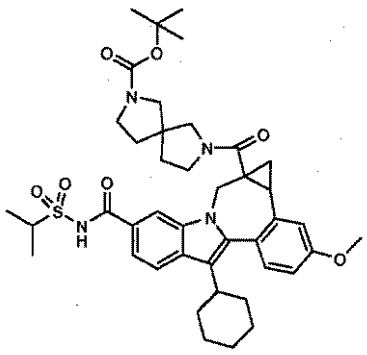
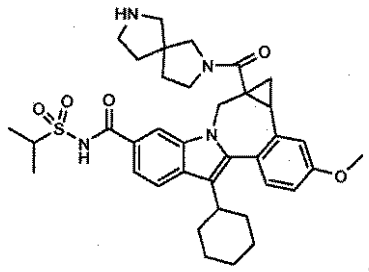
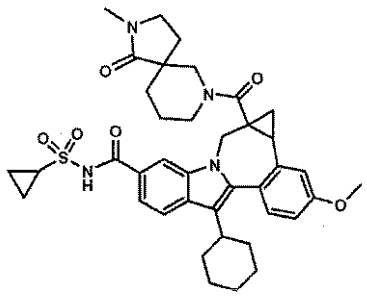
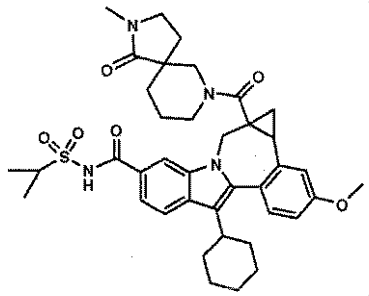
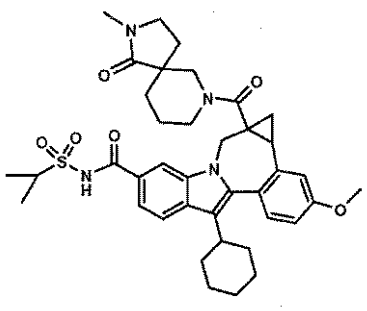
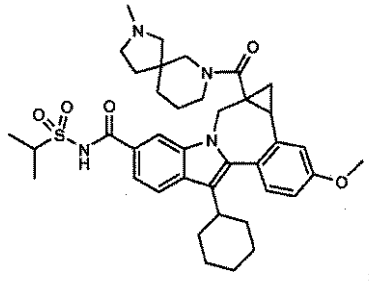
【請求項７】
以下の立体化学を有する、請求項１の化合物。
【化２】



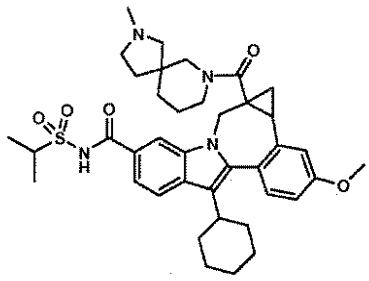
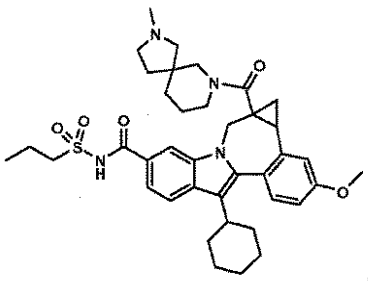
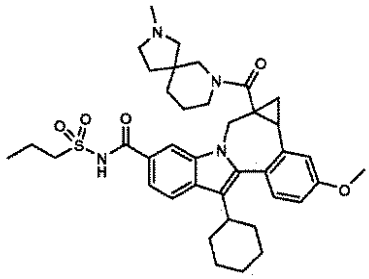
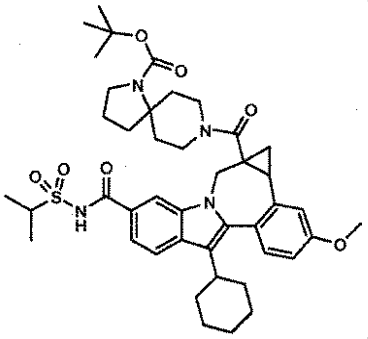
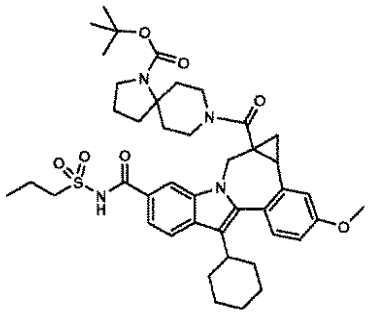
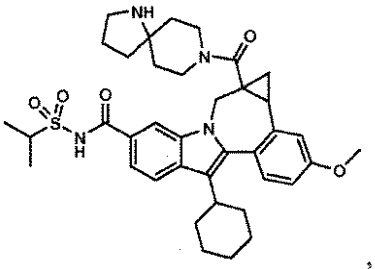
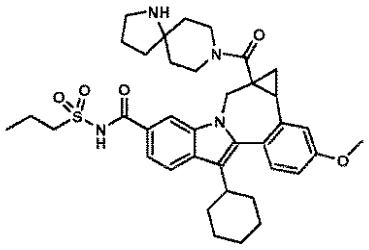
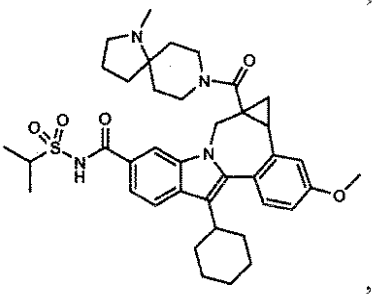
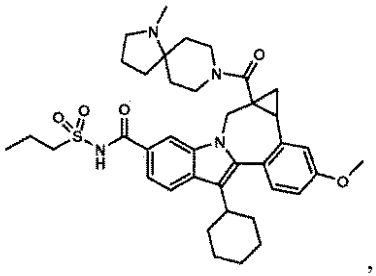
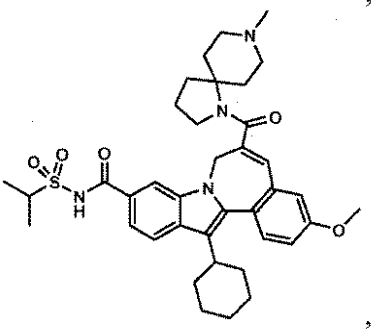
【請求項８】
以下の立体化学を有する、請求項１の化合物。
【化３】



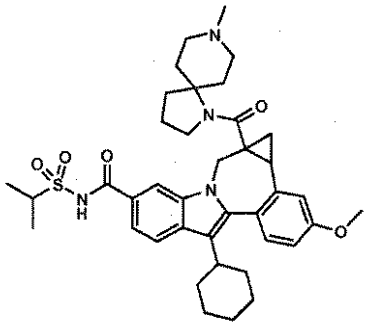
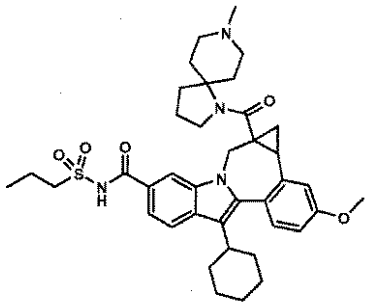
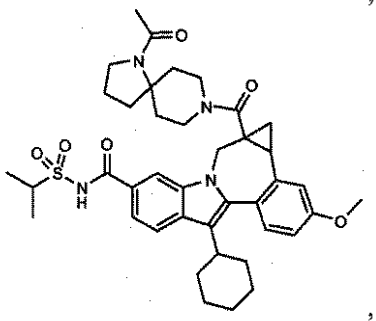
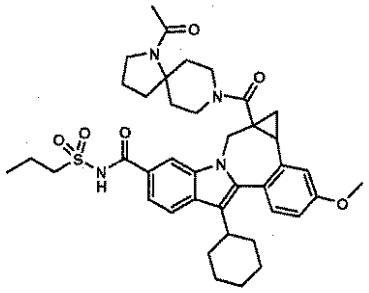
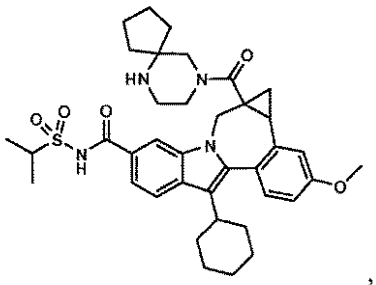
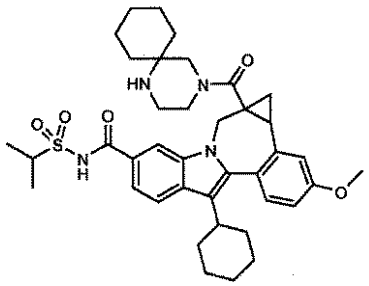
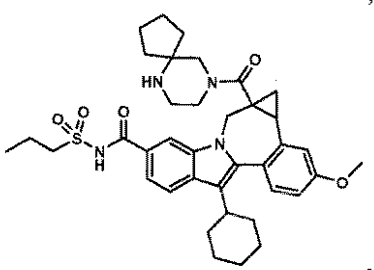
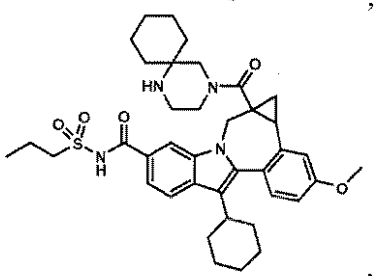
【請求項９】
以下：
【化４】


,

,

,

,

,

,

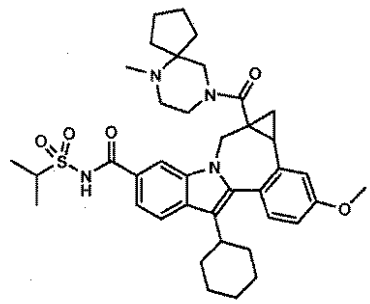
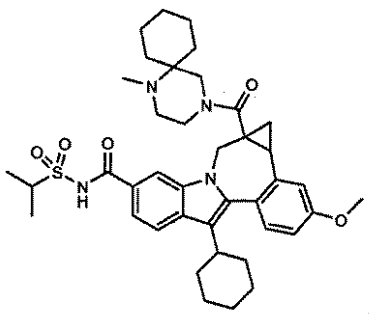
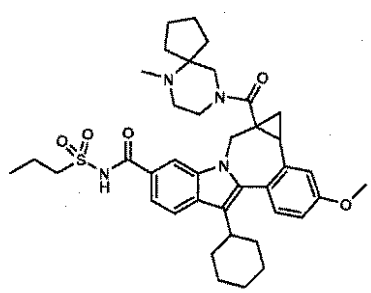
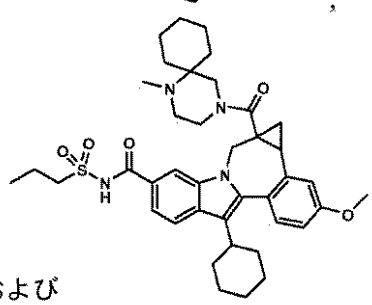
【化５】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化６】


,

,

,

,

,

,

,

,

【化７】


,

,

,

, および

からなる群より選択される、請求項１の化合物またはそれの医薬的に許容される塩。
【請求項１０】
請求項１の化合物またはそれの医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体を含む組成物。
【請求項１１】
ＨＣＶに治療上有効な他の化合物の少なくとも１つをさらに含む請求項１０の組成物であって、該化合物がインターフェロン、サイクロスポリン、インターロイキン、ＨＣＶメタロプロテアーゼ阻害剤、ＨＣＶセリンプロテアーゼ阻害剤、ＨＣＶポリメラーゼ阻害剤、ＨＣＶヘリカーゼ阻害剤、ＨＣＶ ＮＳ４Ｂタンパク質阻害剤、ＨＣＶ侵入阻害剤、ＨＣＶ集合阻害剤、ＨＣＶ放出阻害剤、ＨＣＶ ＮＳ５Ａタンパク質阻害剤、ＨＣＶ ＮＳ５Ｂタンパク質阻害剤、およびＨＣＶレプリコン阻害剤からなる群より選択される、請求項１０の組成物。
【請求項１２】
請求項１の化合物の治療上有効な量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１３】
ＨＣＶに治療上有効な他の化合物の少なくとも１つをさらに含んで投与することを特徴とする請求項１２の治療方法であって、該化合物がインターフェロン、サイクロスポリン、インターロイキン、ＨＣＶメタロプロテアーゼ阻害剤、ＨＣＶセリンプロテアーゼ阻害剤、ＨＣＶポリメラーゼ阻害剤、ＨＣＶヘリカーゼ阻害剤、ＨＣＶ ＮＳ４Ｂタンパク質阻害剤、ＨＣＶ侵入阻害剤、ＨＣＶ集合阻害剤、ＨＣＶ放出阻害剤、ＨＣＶ ＮＳ５Ａタンパク質阻害剤、ＨＣＶ ＮＳ５Ｂタンパク質阻害剤、およびＨＣＶレプリコン阻害剤からなる群より選択される、請求項１２の治療方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（相互関連出願）
本出願は、２００７年１１月２１日に出願された米国仮出願第６０／９８９，４７２号の利益を主張する。
【背景技術】
【０００２】
Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）は、主要なヒト病原体であり、世界中で推定１億７千万人に感染しており、ヒト免疫不全ウイルス１型に感染している数のおよそ５倍である。これらのＨＣＶ感染者のかなりの割合は、肝硬変および肝細胞癌を包含する重篤な進行性肝疾患を発症する（Lauer, G. M.; Walker, B. D. N. Engl. J. Med. 2001, 345, 41-52）。
【０００３】
ＨＣＶはプラス鎖ＲＮＡウイルスである。推定アミノ酸配列の比較および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別個の属として分類されてきた。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オープンリーディングフレームの翻訳を介してすべての知られているウイルス特異的タンパク質をコードするプラス鎖ＲＮＡゲノムを含有する、エンベロープを持ったビリオンを有する。
【０００４】
かなりの異質性が、ＨＣＶゲノムの至る所でヌクレオチドおよびコードされたアミノ酸配列内に見い出される。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を超えるサブタイプについて記載されてきた。ＨＣＶの主要な遺伝子型は、世界中でそれらの分布の点で異なり、ＨＣＶの遺伝的異質性の臨床的な意義は、病原性および治療法に対する遺伝子型の可能な影響に関する多くの研究にもかかわらず、捕らえどころのないままである。
【０００５】

一本鎖ＨＣＶ　ＲＮＡゲノムは、長さが約９５００ヌクレオチドであり、約３０００アミノ酸の単一の大きなポリタンパク質をコードする単一のオープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）を有する。感染細胞において、このポリタンパク質は、細胞およびウイルスのプロテアーゼにより複数の部位において切断され、構造タンパク質および非構造（ＮＳ）タンパク質を生じる。ＨＣＶの場合、成熟した非構造タンパク質（ＮＳ２、ＮＳ３、ＮＳ４Ａ、ＮＳ４Ｂ、ＮＳ５Ａ、およびＮＳ５Ｂ）の生成は、２つのウイルスプロテアーゼにより行われる。第１のプロテアーゼは、メタロプロテアーゼであると考えられており、ＮＳ２－ＮＳ３接合部において切断し；第２のプロテアーゼは、ＮＳ３のＮ末端領域内に含有されるセリンプロテアーゼ（ＮＳ３プロテアーゼとも呼ばれる）であり、ＮＳ３－ＮＳ４Ａ切断部位においてはシス、残りのＮＳ４Ａ－ＮＳ４Ｂ、ＮＳ４Ｂ－ＮＳ５Ａ、ＮＳ５Ａ－ＮＳ５Ｂ部位についてはトランスの両方で、ＮＳ３の下流に続く切断のすべてを媒介する。ＮＳ４Ａタンパク質は、複数の機能を果たし、ＮＳ３プロテアーゼの補因子として作用し、おそらくＮＳ３および他のウイルスレプリカーゼ構成成分の膜への局在を助けるように見える。ＮＳ３タンパク質のＮＳ４Ａとの複合体形成は、プロセシング事象に必要と思われ、すべての部位においてタンパク質分解効率を高める。ＮＳ３タンパク質は、ヌクレオシドトリホスファターゼおよびＲＮＡヘリカーゼ活性も示す。ＮＳ５Ｂ（ＨＣＶポリメラーゼとも呼ばれる）は、ＨＣＶの複製に関与するＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼである。ＨＣＶ　ＮＳ５Ｂタンパク質は、「Structural Analysis of the Hepatitis C Virus RNA Polymerase in Complex with Ribonucleotides」(Bressanelli; S. et al., Journal of Virology 2002, 3482-3492；および Defrancesco and Rice, Clinics in Liver Disease 2003, 7, 211-242）に記載されている。

【０００６】

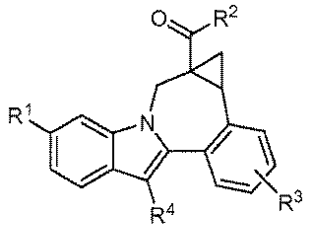
現在、最も有効なＨＣＶ療法は、αインターフェロンとリバビリンの組合せを用い、患者の４０％において持続的な有効性をもたらす（Poynard, T. et al. Lancet 1998, 352, 1426-1432）。最近の臨床結果は、ペグ化αインターフェロンが、単独療法として非修飾αインターフェロンよりも優れていることを示している（Zeuzem, S. et al. N. Engl. J. Med. 2000, 343, 1666-1672）。しかしながら、ペグ化αインターフェロンとリバビリンの組合せが関わる実験的治療レジメンをもってしても、患者のかなりの割合は、ウイルス量の持続的な減少を有することはない。したがって、ＨＣＶ感染を治療するための有効な治療剤を開発する明確かつ重要な必要性が存在する。

【発明の概要】

【０００７】

ある態様において本発明は、式Ｉ：

【化１】



Ｉ

［式中、

R^1は、CO_2R^5または$CONR^6R^7$であり；

R^2は、１の窒素を介してカルボニルに結合している、－５，５－、－５，６－、－５，７－、－６，６－、－６，７－、または－７，７－スピロ環ジアミンであって、それは０～３のR^8置換基で置換され；

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；
R^8は、オキソ、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、アルコキシカルボニル、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、（R^{12}）カルボニル、ベンジル、またはベンジルオキシカルボニルであり；
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、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；並びに
R^{12}は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、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る］
の化合物またはそれの医薬的に許容される塩である。

【０００８】
本発明における別の態様では、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）（R^{10}）NSO_2、または（R^{11}）SO_2であり；並びにR^7が水素である、式Ｉの化合物である。

【０００９】
本発明における別の態様では、R^3が水素である、式Ｉの化合物である。

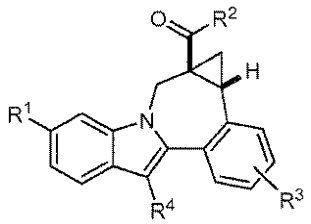
【００１０】
本発明における別の態様では、R^3がメトキシである、式Ｉの化合物である。

【００１１】
本発明における別の態様では、R^4がシクロヘキシルである、式Ｉの化合物である。

【００１２】
本発明における別の態様では、R^6が（R^9）（R^{10}）NSO_2または（R^{11}）SO_2である、式Ｉの化合物である。

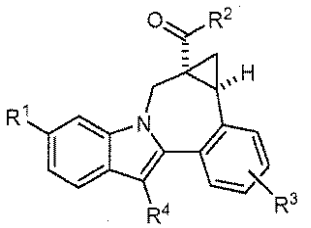
【００１３】
本発明における別の態様では、以下の立体化学である、式Ｉの化合物である。

【化２】



【００１４】
本発明における別の態様では、以下の立体化学である、式Ｉの化合物である。

【化３】



【００１５】

任意の記号（R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、およびR^{12}を含む）のいかなる範囲も、記号の他のいずれの場合の範囲と、独立して用いることができる。

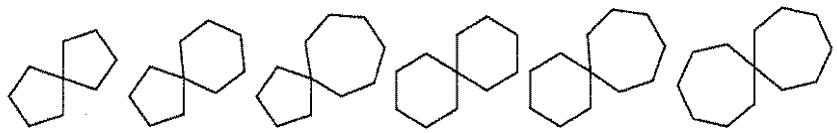
【００１６】

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」は、１～６の炭素からなる、直鎖または分枝鎖のアルキル基を意味する。「アルケニル」は、少なくとも１つの二重結合を有し、２～６の炭素からなる、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」は、３～７の炭素からなる単環式系を意味する。「ヒドロキシアルキル」、「アルコキシ」および置換アルキル部位を有する他の用語には、アルキル部位に関して１～６の炭素原子からなる、直鎖および分枝鎖の異性体が含まれる。「ハロアルキル」および「ハロアルコキシ」には、モノハロ置換アルキルからペルハロ置換アルキルまでの、全てのハロゲン化異性体が含まれる。「アリール」には、炭素環およびヘテロ環芳香族置換基が含まれる。括弧でくくった用語および複数の括弧でくくった用語は、当業者に結合関係を明確にする意図のためである。例えば（（Ｒ）アルキル）の用語は、アルキル置換基がさらにＲの置換基で置換されていることを意味する。

【００１７】

以下に示す環系は、－５，５－、－５，６－、－５，７－、－６，６－、－６，７－、および－７，７－スピロ環ジアミン部分の大きさおよび骨格の種類を図示している。

【化４】



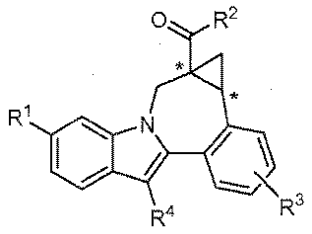
【００１８】

本発明には、本化合物のあらゆる医薬的に許容される塩の形態が含まれる。医薬的に許容される塩は、対イオンが本化合物の生理学的活性または毒性に対して著しく寄与せず、そのような機能が医薬的に同等である塩である。これらの塩は、市販品として入手可能な試薬を用いて、一般的な有機化学技術によって作ることができる。いくつかの陰イオン塩の形態には、酢酸塩、アシストラート、ベシル酸塩、臭化物塩、塩化物塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グロコウロネート（glucouronate）、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、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、およびキシナホ酸塩が含まれる。いくつかの陽イオン塩の形態には、アンモニウム塩、アルミニウム塩、ベンザチン塩、ビスマス塩、カルシウム塩、コリン塩、ジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、リチウム塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、４－フェニルシクロヘキシルアミン塩、ピペラジン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、トロメタミン塩、および亜鉛塩が含まれる。

【００１９】

本発明の化合物のいくつかは、不斉炭素原子を有する（例えば、下記の化合物を参照）。本発明には、あらゆる立体異性体が含まれ、それ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が含まれる。いくかの立体異性体は、当技術分野で公知の方法を用いて作ることができる。本化合物および関連中間体の立体異性体混合物は、一般に当技術分野で公知の方法によって、個々の異性体に分離することができる。以下のスキームおよび表における、分子構造の描写中の楔（wedges）またはナンバー記号（hashes）の使用は、類似の立体化学を指し示すためのものであって、絶対的な立体化学構造を決定するためのものであると理解されるべきではない。

【化５】



【００２０】

（合成方法）

本化合物は当技術分野で公知の方法によって作ってもよくて、それには以下に記載されている方法が含まれる。いくつかの試薬および中間体は当技術分野で公知である。その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、当技術分野で公知の方法によって作ることができる。化合物の合成を記載するために用いられる記号（例えば、数字が付された「Ｒ」置換基）は、製法の例示だけを目的としているのであって、特許請求の範囲または本明細書のその他の箇所で用いられる記号と混同されるものではない。スキームの中で用いられる略語は、概して当技術分野の慣習に従う。

【００２１】

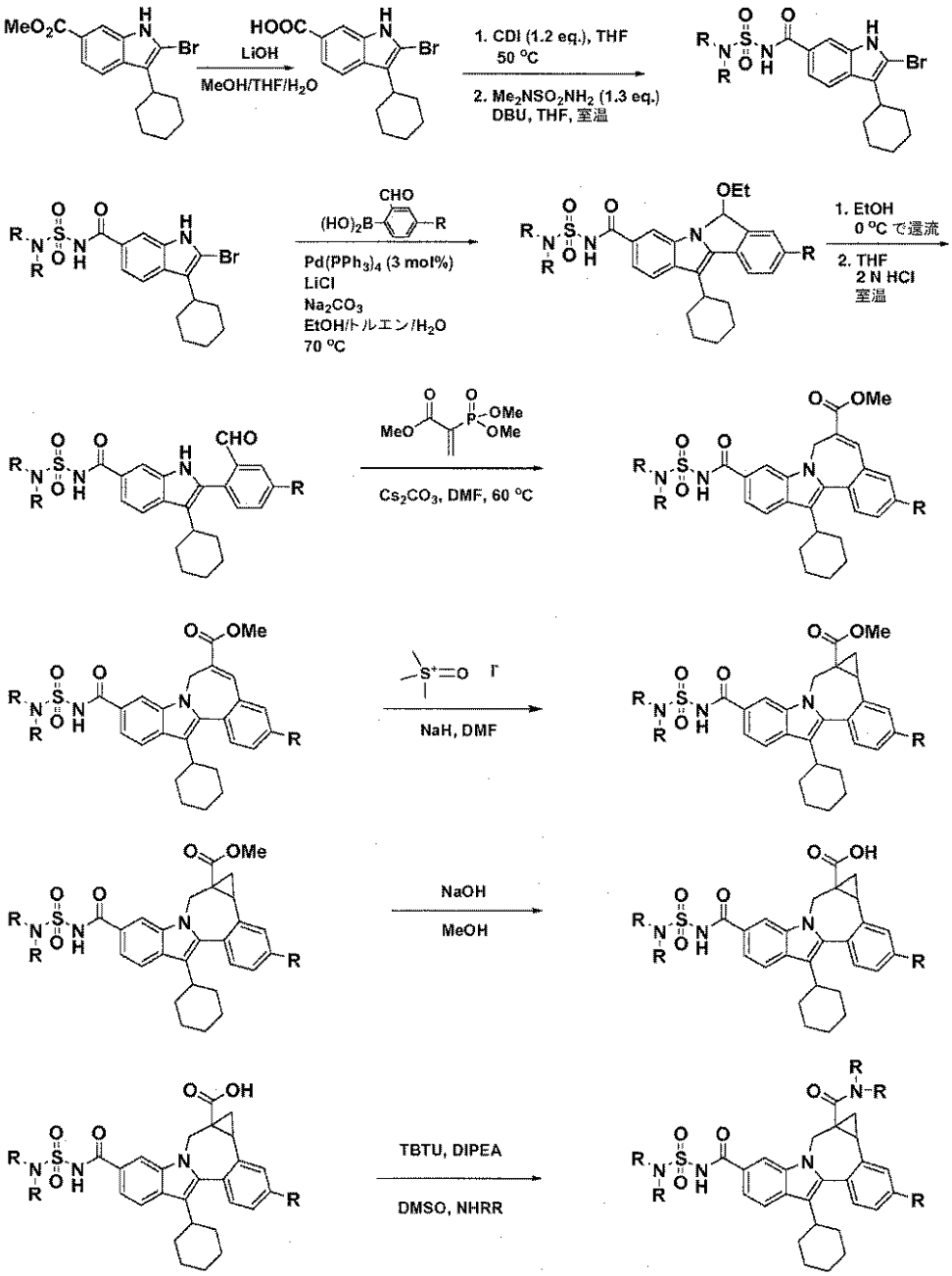
２－ブロモ－３－シクロヘキシル－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸メチルを加水分解して、２－ブロモ－３－シクロヘキシル－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸にすることができる（スキーム１を参照）。この化合物は様々なスルホニルウレアと縮合することができ、それには例えば、１，１’－カルボニルジイミダゾールを１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ-７-エンの無水ＴＨＦ溶液と組み合わせで用いることができる。生じたアシルスルファミドは、多様な２－ホルミルボロン酸またはエステルで周知のカップリング反応にさらすことができ、例えば、Ｓｕｚｕｋｉカップリング条件を用いて、図示されている種類の環状ヘミアミナール中間体を得ることができる。これらの化合物は、継続的なＭｉｃｈａｅｌおよびＨｏｒｎｅｒ　Ｅｍｍｏｎｓ反応を通して、炭酸セシウムのＤＭＦ溶液の影響下、２－（ジメトキシホスホリル）アクリル酸メチルの処理で、インドロベンズアゼピン誘導体に変換することができる。

【００２２】

関連縮合シクロプロピルエステル誘導体は当技術分野で公知の方法によって生成することができ、それにはＤＭＳＯ溶液中、強塩基性条件下で、インドロベンズアゼピンエステルをトリメチルスルホキソニウムヨウ化物と処理することが含まれる。生じた縮合シクロプロパン中の残った脂肪族エステル部分を加水分解することができ、生成した酸は様々なアルキル－縮合ジアミンと縮合できる。例えば、Ｏ－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラートおよびジイソプロピルエチルアミンのＤＭＳＯ溶液によって、アルキル縮合ジアミンカルボキサミドを得ることができる。

【化６】

スキーム１.

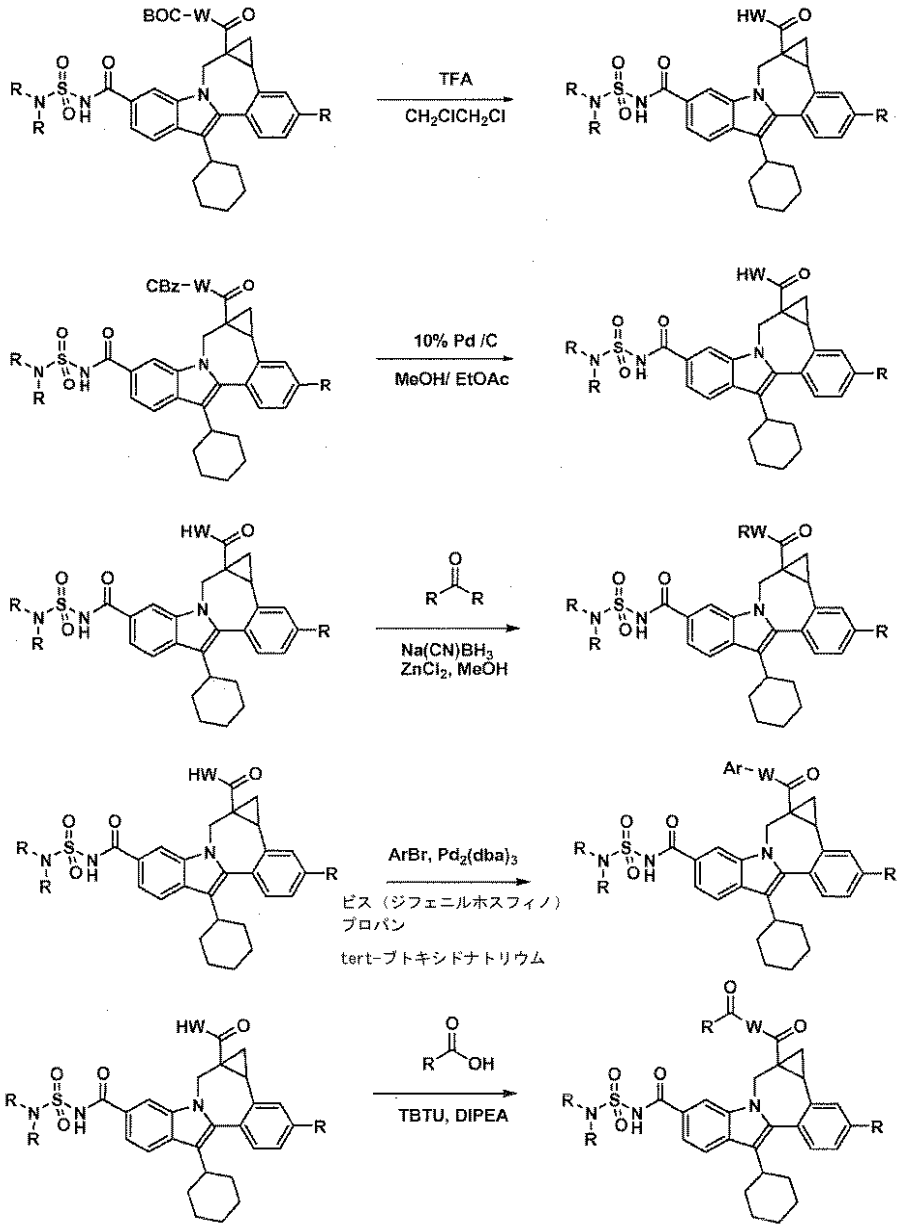


【００２３】

Ｎ－保護されたジアミンも中間体インドロベンズアゼピン酸とカップリングすることができ、生じたジアミンカルボキサミドは当技術分野で公知の方法を用いて脱保護することができ、様々な合成手順を用いて誘導体化することができ、そのいくつかの例を以下で示すように図示している（スキーム２を参照）。

【化７】

スキーム 2.

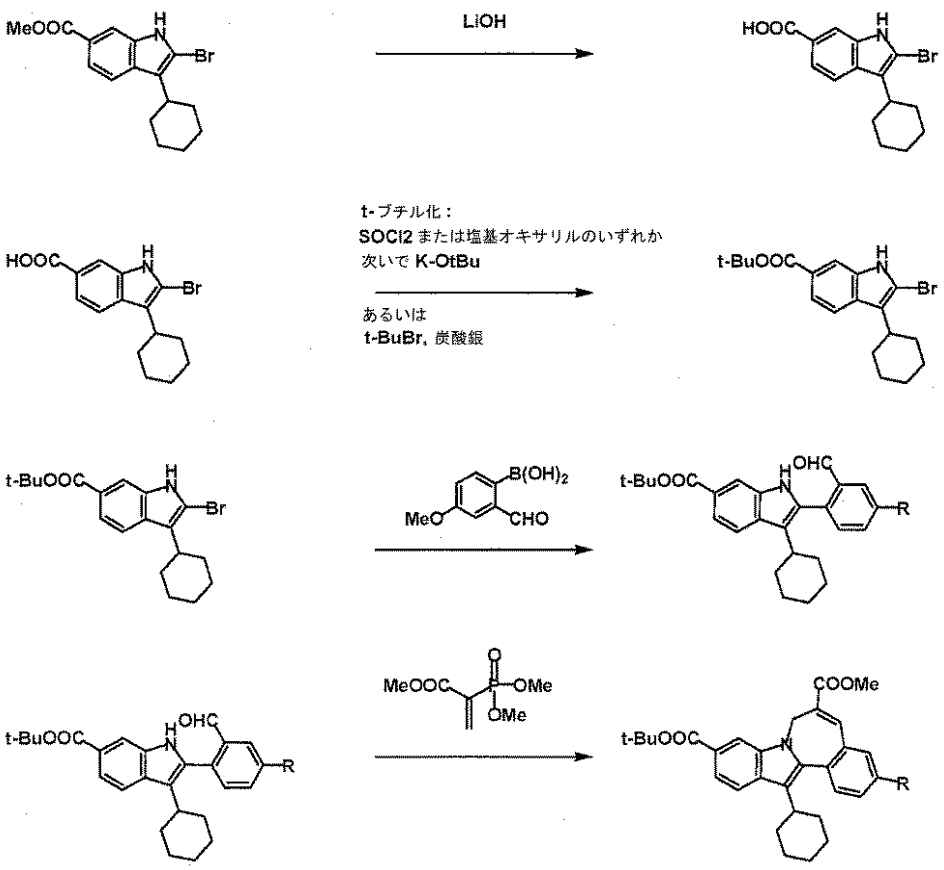


【００２４】

本発明の化合物のいくつかを合成するのに役立つ中間体には、スキーム３で示すように、ｔｅｒｔ－ブチルエステルインドロベンズアゼピンの製造が含まれる。

【化８】

スキーム 3.



【００２５】

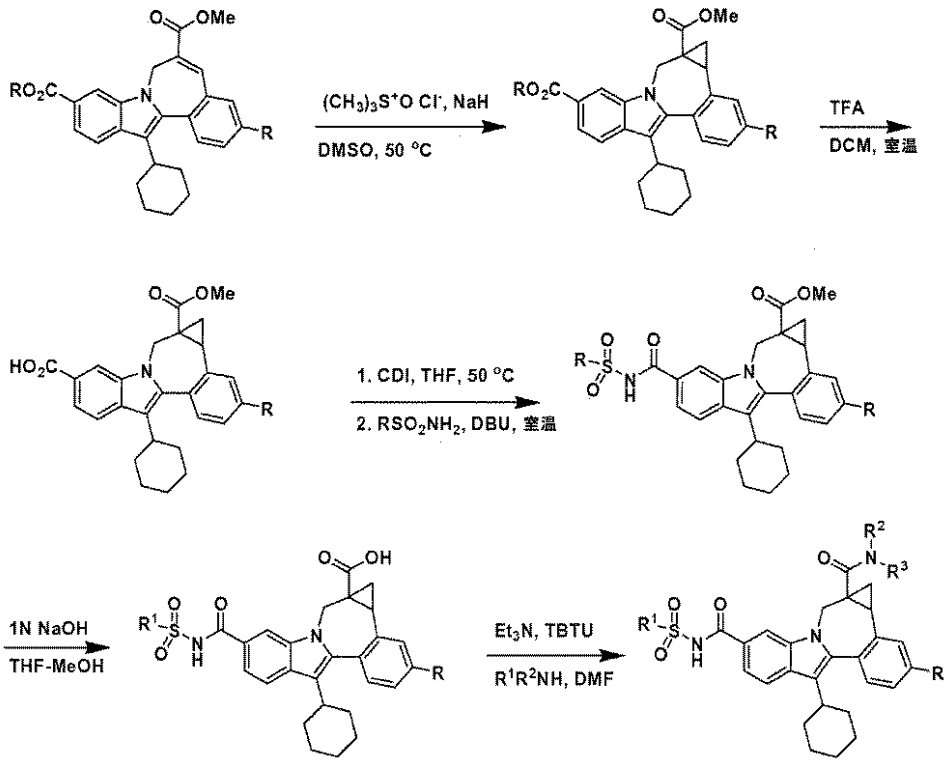
この方法論には、示されるようなインドールメチルエステルの塩基触媒加水分解が含まれ、続いて、その反応は、塩化チオニルまたはカリウム第三級ブトキシドのいずれかと反応するか、あるいは炭酸銀および第三ブチルブロマイドでのアルキル化が起こる。生じた化合物を、上で示す混合エステルインドロベンズアゼピンを得るために前述したのと類似する化学構造を用いて、変換することができる。、

【００２６】

これらの中間体は、スキーム４で示すように、アシルスルファミドおよびアシルスルホンアミドアルキル－縮合ジアミンの製造のために用いることができる、別の手順において有用である。中間体ｔ－ブチルエステルインドロベンズアゼピンのシクロプロパン化、および引き続くｔ－ブチルエステル基の開裂によって、多様なスルホンアミドおよびスルホニルウレアとカップリングする酸を生成することができる。引き続く加水分解によって関連脂肪酸を得ることができ、それは多様なアルキル－縮合ジアミンとカップリングすることができる。例えば、Ｏ－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラートおよびジイソプロピルエチルアミンのＤＭＳＯ溶液は、アルキル縮合ジアミンカルボキサミドを与えることができる。

【化９】

スキーム 4.

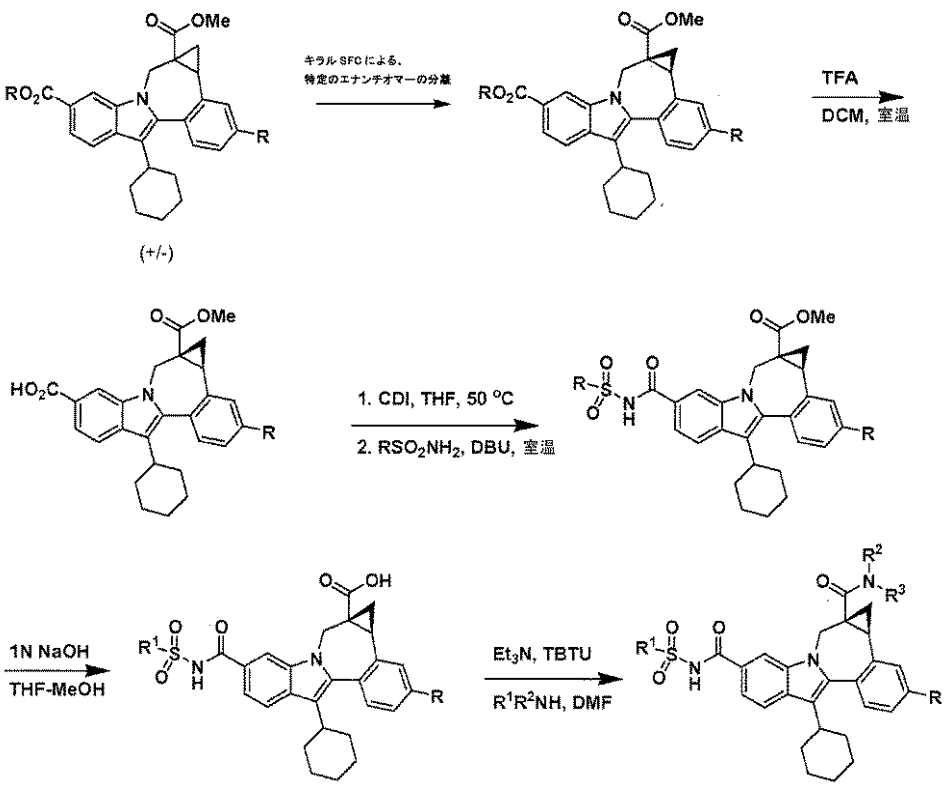


【００２７】

いくつかの例では、立体異性体混合物として存在する。本発明は、化合物立体異性体の全てを包含する。立体異性体混合物を分割する方法は当技術分野で広く公知であり、それは以下に限定されないが、プレパラティブキラル超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）およびキラル高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）が含まれる。この手法を用いた例をスキーム５に示す。

【化１０】

スキーム 5.

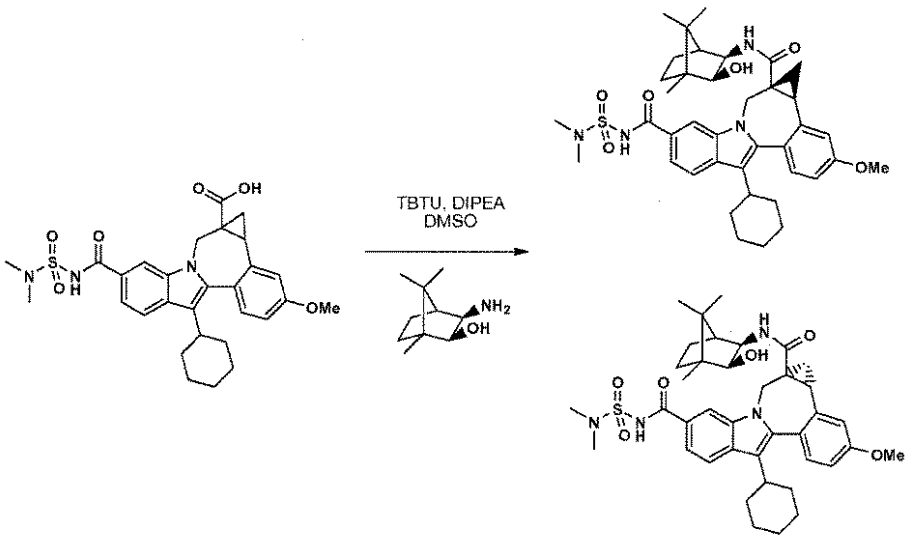


【００２８】

そのような分離を達成するための別の方法には、当技術分野で公知の様々な方法を用いて分離することができるジアステレオマー混合物の製法が含まれる。この手法の１つの例を以下に示す（スキーム６）。

【化１１】

スキーム 6.



逆相 HPLC によるジアステレオマー分離

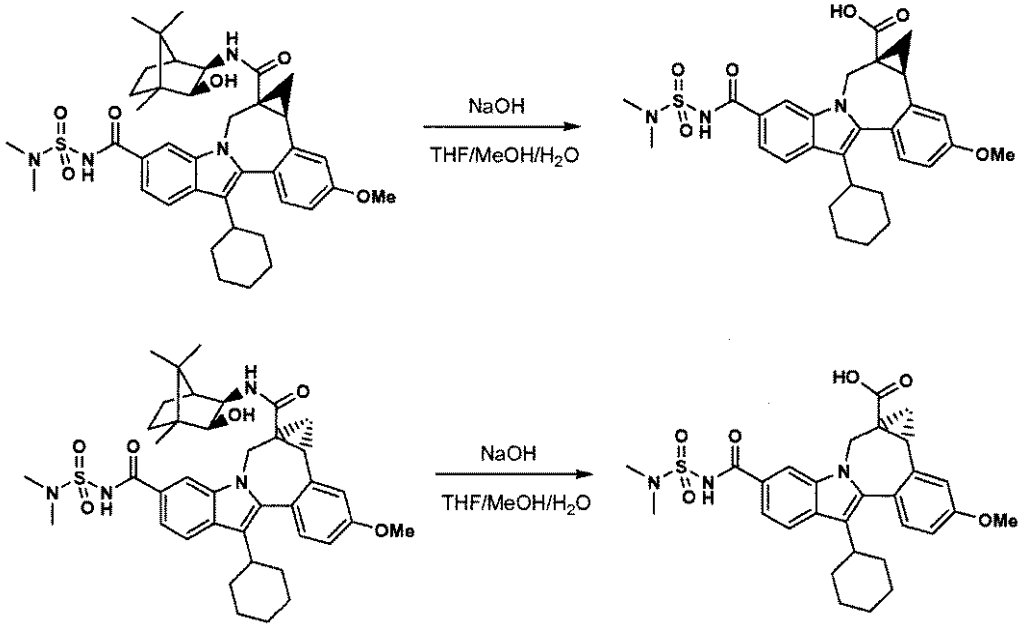
【００２９】

逆相ＨＰＬＣを用いて、いくつかのジアステレオマー性アミドを分離することができる。加水分解後、生じた光学活性酸を縮合ジアミン誘導体とカップルすることができる（スキーム６）。例えば、Ｏ－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ

’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラートおよびジイソプロピルエチルアミンのＤＭＳＯ溶液を用いて、アルキル縮合カルボキサミドを得ることができる。他の標準的な酸アミンカップリング方法も用いることができ、光学活性カルボキサミドを得ることができた。

【化１２】

スキーム 6.



【００３０】

（生物学的方法）

化合物は、下記のＨＣＶ　ＲｄＲｐアッセイにおいて決定されるように、ＨＣＶ　ＮＳ５Ｂに対する活性を示した。

【００３１】

ＨＣＶ　ＮＳ５Ｂ　ＲｄＲｐのクローニング、発現、および精製

ＨＣＶ、遺伝子型１ｂのＮＳ５Ｂタンパク質をコードするｃＤＮＡを、ｐＥＴ２１ａ発現ベクター中にクローニングした。タンパク質を、溶解性を高めるための１８アミノ酸Ｃ末端切断を伴って発現させた。イー・コリコンピテント細胞系ＢＬ２１（ＤＥ３）を、タンパク質の発現のために使用した。培養物を、培養物が、６００ｎｍにおいて２．０の光学密度に達するまで、約４時間にわたって３７℃にて培養した。培養物を、２０℃まで冷却し、１ｍＭ　ＩＰＴＧで誘導した。新鮮なアンピシリンを、５０μｇ／ｍｌの最終濃度まで添加し、細胞を、２０℃にて一夜にわたって培養した。

【００３２】

細胞ペレット（３Ｌ）を、精製のために溶解すると、精製ＮＳ５Ｂ　１５～２４ｍｇが得られた。溶解バッファーは、２０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、ｐＨ７．４、５００ｍＭ　ＮａＣｌ、０．５％　トリトンＸ－１００、１ｍＭ　ＤＴＴ、１ｍＭ　ＥＤＴＡ、２０％グリセロール、０．５ｍｇ／ｍｌリゾチーム、１０ｍＭ　$MgCl_2$、１５ｕｇ／ｍｌデオキシリボヌクレアーゼＩ、およびＣｏｍｐｌｅｔｅ　ＴＭプロテアーゼ阻害剤錠剤（Ｒｏｃｈｅ）からなっていた。溶解バッファーの添加後、凍結細胞ペレットを、組織ホモジナイザーを使用して再懸濁した。サンプルの粘性を減じるため、溶解物のアリコートを、Ｂｒａｎｓｏｎソニケーターに接続されているマイクロチップを使用して氷の上で超音波処理した。超音波処理した溶解物を、４℃にて１時間にわたって１００，０００×ｇで遠心分離し、０．２μｍフィルターユニット（Ｃｏｒｎｉｎｇ）に通して濾過した。

【００３３】

タンパク質を、２つの連続するクロマトグラフィー工程：Ｈｅｐａｒｉｎセファロース

ＣＬ－６ＢおよびポリＵセファロース４Ｂ（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）を使用して精製した。クロマトグラフィーバッファーは、溶解バッファーと同一としたが、リゾチーム、デオキシリボヌクレアーゼＩ、$MgCl_2$およびプロテアーゼ阻害剤を含有せず、バッファーのＮａＣｌ濃度を、カラム上にタンパク質を充填するための要件に従って調整した。各カラムを、カラムタイプに応じて５～５０カラム容量の長さの異なるＮａＣｌグラジエントで溶出した。最終クロマトグラフィー工程後、得られる酵素の純度は、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ分析に基づいて＞９０％である。酵素を等分し、－８０℃にて保存した。

【００３４】

標準的ＨＣＶ　ＮＳ５Ｂ　ＲｄＲｐ酵素アッセイ

ＨＣＶ　ＲｄＲｐ遺伝子型１ｂアッセイを、９６ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ　３６００）中で６０μＬの最終容量で実行した。アッセイバッファーは、２０ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ、ｐＨ７．５、２．５ｍＭ　ＫＣｌ、2.5ｍＭ　$MgCl_2$、１ｍＭ　ＤＴＴ、１．６Ｕ　ＲＮＡｓｅ阻害剤（Ｐｒｏｍｅｇａ　Ｎ２５１５）、０．０１ｍｇ／ｍｌ　ＢＳＡ（Ｓｉｇｍａ　Ｂ６９１７）、および２％グリセロールからなる。すべての化合物を、ＤＭＳＯ中で連続的に希釈し（３倍）、アッセイにおけるＤＭＳＯの最終濃度が２％になるように、水でさらに希釈した。ＨＣＶ　ＲｄＲｐ遺伝子型１ｂ酵素は、２８ｎＭの最終濃度で使用した。ポリＡテンプレートは、６ｎＭで使用し、ビオチン化オリゴ－ｄＴ１２プライマーは、１８０ｎＭの最終濃度で使用した。テンプレートは、市販で入手した（Ａｍｅｒｓｈａｍ　２７－４１１０）。ビオチン化プライマーは、Ｓｉｇｍａ　Ｇｅｎｏｓｙｓにより調製された。３Ｈ－ＵＴＰは、０．６μＣｉ（０．２９μＭ全ＵＴＰ）で使用した。反応を、酵素の添加により開始させ、６０分にわたって３０℃にてインキュベートし、ＳＰＡビーズ（４μｇ／μｌ、Ａｍｅｒｓｈａｍ　ＲＰＮＱ　０００７）を含有する５０ｍＭ　ＥＤＴＡ２５μｌを添加することにより停止させた。プレートを、室温における１時間を超えるインキュベーションの後で、Ｐａｃｋａｒｄ　Ｔｏｐ　ＣｏｕｎｔＮＸＴで読み取った。

【００３５】

改良ＨＣＶ　ＮＳ５Ｂ　ＲｄＲｐ酵素アッセイ

改良酵素アッセイは、下記のことを除いて、本質的には標準的酵素アッセイについて記載されているように行った。ビオチン化オリゴｄＴ１２プライマーを、アッセイバッファー中でプライマーとビーズを混ぜ、１時間にわたって室温にてインキュベートすることにより、ストレプトアビジン被覆ＳＰＡビーズ上に予備捕捉した。非結合プライマーを遠心分離後に除去した。プライマー結合ビーズを、２０ｍＭ　Ｈｅｐｅｓバッファー、ｐＨ７．５中に再懸濁し、２０ｎＭプライマーおよび０．６７μｇ／μｌビーズの最終濃度におけるアッセイで使用した。アッセイにおける添加の順序：酵素（１．７５ｎＭ）を、希釈した化合物に添加し、続いて、テンプレート（０.３６ｎＭ）、３Ｈ－ＵＴＰ（０．６μＣｉ、０．２９μＭ）、およびプライマー結合ビーズの混合物を添加し、反応を開始させた；示した濃度は最終である。反応を、３０℃にて４時間にわたって進行させた。

【００３６】

化合物のIC_{50}値は、７つの異なる［Ｉ］を使用して決定した。IC_{50}値は、式ｙ＝Ａ＋（（Ｂ－Ａ）／（１＋（（Ｃ／ｘ）＾Ｄ））））を使用して阻害から計算した。

【００３７】

ＦＲＥＴアッセイ調製

ＨＣＶ　ＦＲＥＴスクリーニングアッセイを、９６ウェル細胞培養プレートにおいて行なった。ＦＲＥＴペプチド（Ａｎａｓｐｅｃ，Ｉｎｃ．）（Taliani et al., Anal. Biochem. 1996, 240, 60-67）は、ペプチドの片端付近に蛍光ドナー、ＥＤＡＮＳを、もう一方の端付近にアクセプター、ＤＡＢＣＹＬを含有する。ペプチドの蛍光は、ドナーとアクセプターの間の分子間共鳴エネルギー転移（ＲＥＴ）によりクエンチされるが、ＮＳ３プロテアーゼがペプチドを切断するため、生成物は、ＲＥＴクエンチングを免れ、ドナーの蛍光が明らかになる。アッセイ試薬は下記の通り作った：Ｐｒｏｍｅｇａ製の５×細胞Ｌｕｃｉｆｅｒａｓｅ細胞培養溶解試薬（＃Ｅ１５３Ａ）を、dH_2Oで１倍まで希釈し、

ＮａＣｌを１５０ｍＭ最終まで添加し、ＦＲＥＴペプチドを、２ｍＭストックから２０μＭ最終まで希釈した。

【００３８】

プレートを調製するため、ＨＣＶレプリコン細胞を、Ｒｅｎｉｌｌａルシフェラーゼレポーター遺伝子の有無に関わらずトリプシン処理し、カラム３～１２の添加された用量設定された試験化合物と一緒に９６ウェルプレートのウェルに入れた；カラム１および２は、対照化合物（ＨＣＶ制御阻害剤）を含有し、下の列は、ＤＭＳのみの細胞を含有した。次いで、プレートを、３７℃にてCO_2インキュベーターに入れた。

【００３９】

アッセイ

上記に記載されている試験化合物（ＦＲＥＴアッセイ調製）の添加の後に、様々な時点でプレートを取り除き、Ａｌａｍａｒブルー溶液（Ｔｒｅｋ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ、＃００－１００）を、細胞毒性を測定するために添加した。Ｃｙｔｏｆｌｏｕｒ４０００機器（ＰＥ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）中で読み取った後に、プレートをＰＢＳですすぎ、次いで、１ウェル当たり上記に記載されているＦＲＥＴペプチドアッセイ試薬（ＦＲＥＴアッセイ調製）３０ｕｌを添加することによりＦＲＥＴアッセイのために使用した。次いで、プレートを、３４０励起／４９０発光、２０サイクルまでの自動モードに設定されたＣｙｔｏｆｌｏｕｒ４０００機器に入れ、プレートを、キネティックモードで読み取った。典型的には、読み取り後のエンドポイント分析を使用するシグナル対ノイズは、少なくとも３倍であった。代替方法として、Ａｌａｍａｒブルー読み取り後、プレートをＰＢＳですすぎ、次いで、Ｐｒｏｍｅｇａ　Ｄｕａｌ－Ｇｌｏ　Ｌｕｃｉｆｅｒａｓｅ　Ａｓｓａｙ　Ｓｙｓｔｅｍを使用するルシフェラーゼアッセイ、またはＰｒｏｍｅｇａ　ＥｎｄｕＲｅｎ　Ｌｉｖｅ　Ｃｅｌｌ　Ｓｕｂｓｔｒａｔｅアッセイのために使用した。

【００４０】

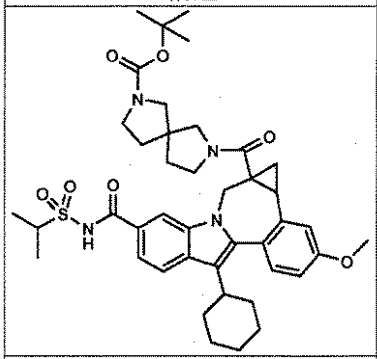
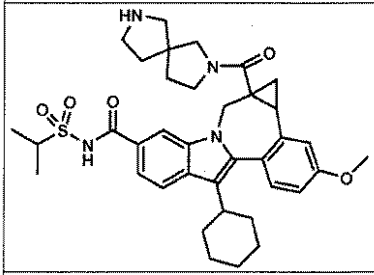
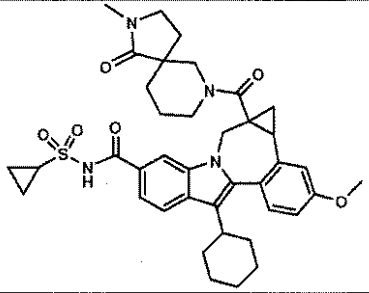
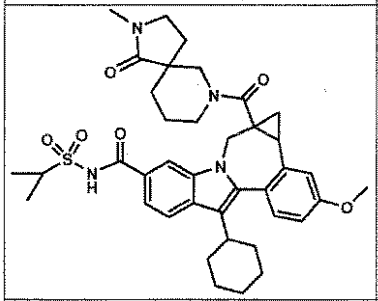
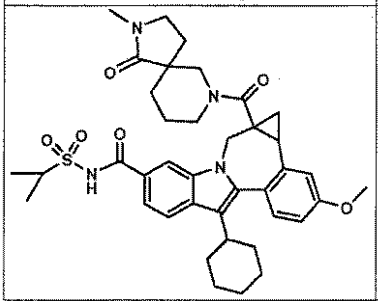
化合物分析は、相対的ＨＣＶレプリコン阻害および相対的細胞毒性値の定量化により行なった。細胞毒性値を計算するため、対照ウェルからの平均Ａｌａｍａｒ　Ｂｌｕｅ蛍光シグナルを、１００％無毒性として設定した。次いで、化合物試験ウェルの各々における個々のシグナルを、平均対照シグナルで除し、１００％を乗じ、パーセント細胞毒性を決定した。ＨＣＶレプリコン阻害値を計算するため、平均バックグラウンド値を、アッセイ期間の終わりにＨＣＶ制御阻害剤の最高量を含有する２つのウェルから得た。これらの数は、ナイーブなＨｕｈ－７細胞から得られる数に類似していた。次いで、バックグラウンド数を、対照ウェルから得られる平均シグナルから差し引き、この数を、１００％活性として使用した。次いで、化合物試験ウェルの各々における個々のシグナルを、バックグラウンド減算後の平均対照値で除し、１００％を乗じ、パーセント活性を決定した。EC_{50}値は、ＦＲＥＴまたはルシフェラーゼ活性の５０％低下を引き起こす濃度として計算した。化合物プレートについて得られる２つの数、パーセント細胞毒性およびパーセント活性を使用し、さらなる分析にとって興味のある化合物を決定した。

【００４１】

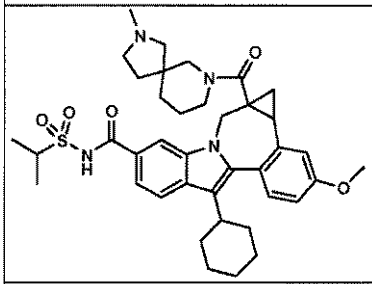
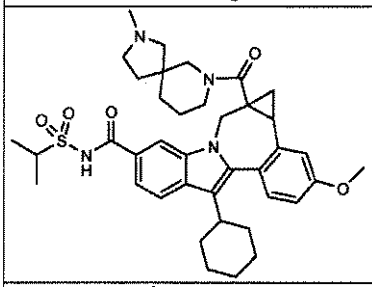
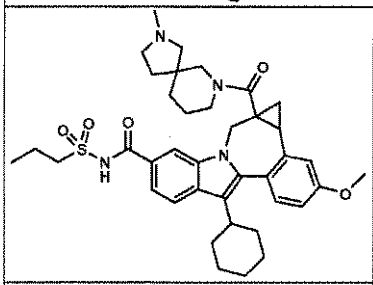
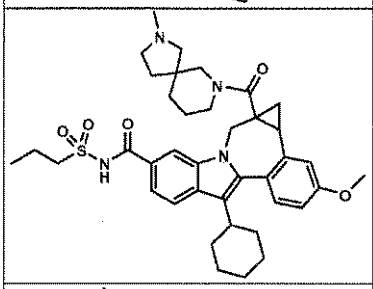
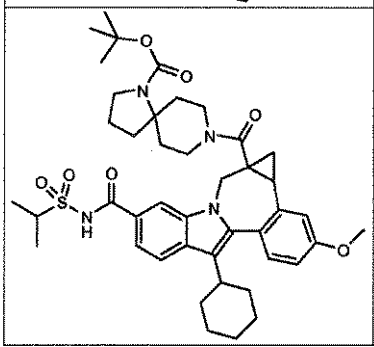
化合物の代表的なデータは、表１に記載されている。

【表１】

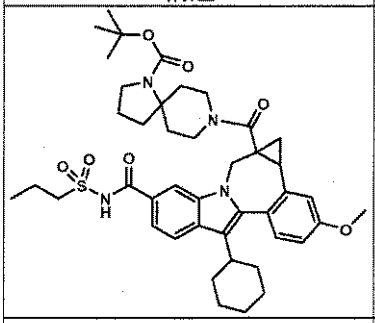
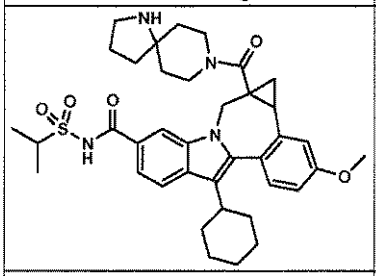
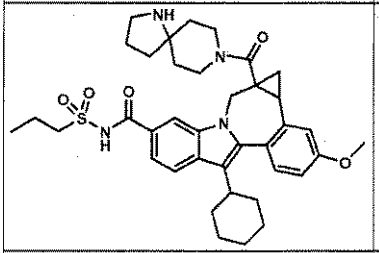
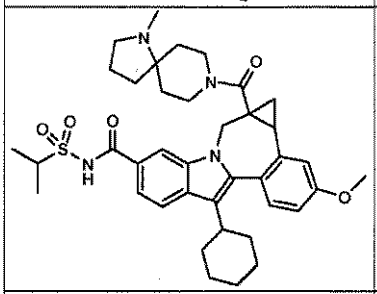
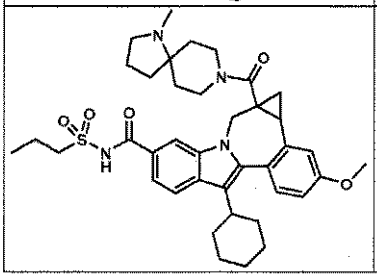
表 1.

構造	IC_{50}	EC_{50}
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

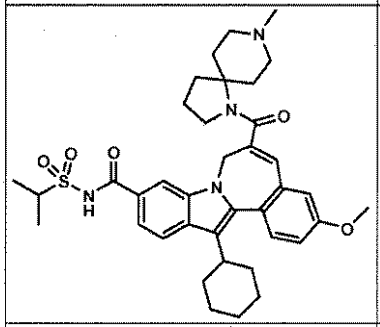
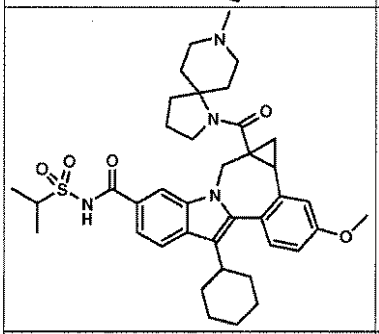
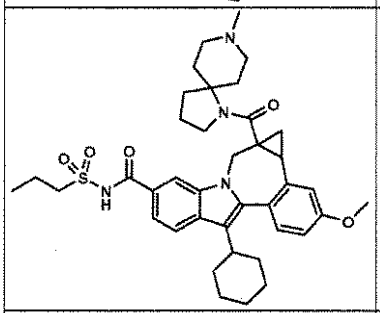
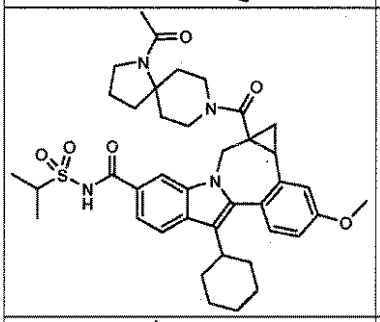
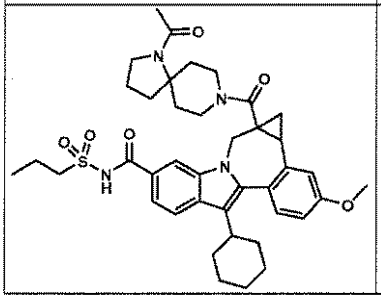
【表２】

構造	IC_{50}	EC_{50}
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

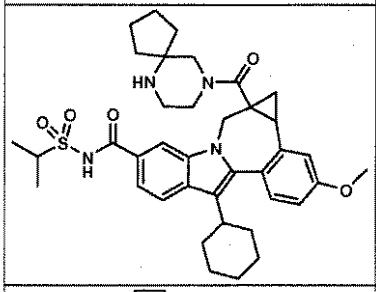
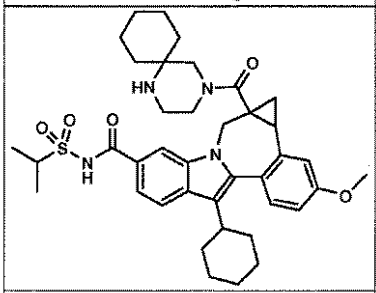
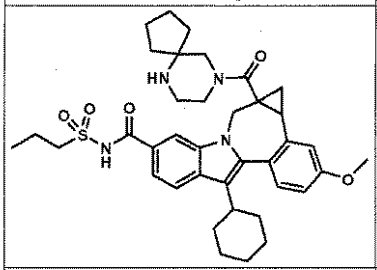
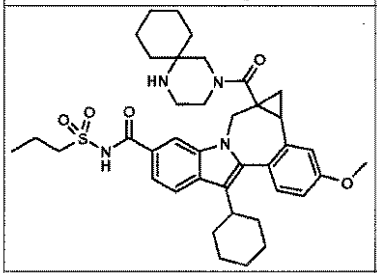
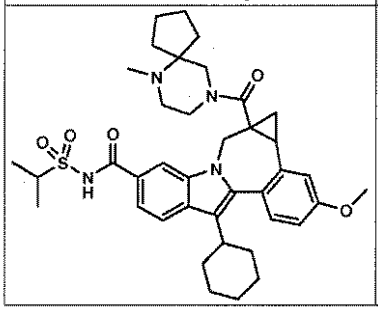
【表３】

構造	IC_{50}	EC_{50}
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

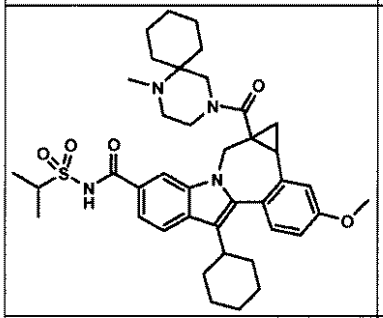
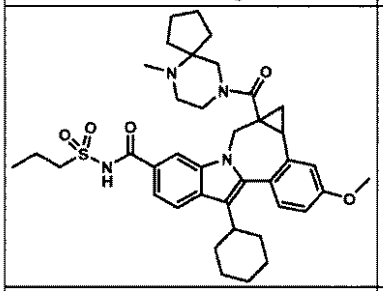
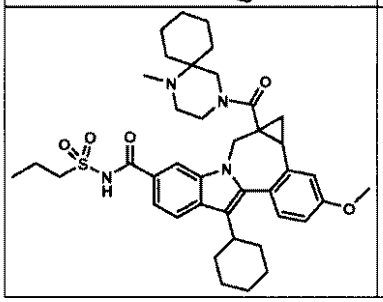
【表４】

構造	IC_{50}	EC_{50}
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

【表５】

構造	IC_{50}	EC_{50}
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

【表６】

構造	IC_{50}	EC_{50}
	B	B
	B	B
		

A>0.5 μM; B 0.00458 μM – 0.5 μM; C <0.02 μM であるが、正確な値は決定されなかった。D>0.04 μM であるが、正確な値は決定されなかった。D<0.07 μM であるが、正確な値は決定されなかった。IC_{50} 値はプレインキュベーション･プロトコルを用いて決定された。EC50値はFRETアッセイを用いて決定された。

【００４２】

（医薬組成物および治療方法）

化合物は、ＨＣＶ　ＮＳ５Ｂに対して活性を示し、ＨＣＶおよびＨＣＶ感染を治療するのに有用であることがある。したがって、本発明の別の態様は、化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、および医薬的に許容される担体を含む組成物である。

【００４３】

本発明の別の態様は、抗ＨＣＶ活性を有する化合物をさらに含む組成物である。

【００４４】

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α２Ｂ、ペグ化インターフェロンα、コンセンサスインターフェロン、インターフェロンα２Ａ、およびリンパ芽球インターフェロンτから選択される場合である。

【００４５】

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。

【００４６】

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細胞応答の発生を高める化合物、干渉ＲＮＡ、アンチセンスＲＮＡ、Ｉｍｉｑｉｍｏｄ、リバビリン、イノシン５’－一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から選択される組成物である。

【００４７】

本発明の別の態様は、抗ＨＣＶ活性を有する化合物が、ＨＣＶメタロプロテアーゼ、ＨＣＶセリンプロテアーゼ、ＨＣＶポリメラーゼ、ＨＣＶヘリカーゼ、ＨＣＶ　ＮＳ４Ｂタンパク質、ＨＣＶ侵入、ＨＣＶ集合、ＨＣＶ放出、ＨＣＶ　ＮＳ５Ａタンパク質、ＩＭＰＤＨ、およびＨＣＶ感染を治療するためのヌクレオシド類似体から選択される標的の機能を阻害するのに有効である組成物である。

【００４８】

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

【００４９】

本発明の別の態様は、ＨＣＶレプリコンの機能を阻害する方法であって、ＨＣＶレプリコンを、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含む方法である。

【００５０】

本発明の別の態様は、ＨＣＶ　ＮＳ５Ｂタンパク質の機能を阻害する方法であって、ＨＣＶ　ＮＳ５Ｂタンパク質を、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含む方法である。

【００５１】

本発明の別の態様は、患者においてＨＣＶ感染を治療する方法であって、患者に、治療上有効な量の化合物またはその医薬的に許容される溶媒和物もしく塩を投与することを含む方法である。別の実施形態において、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、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。

【００５２】

本発明の別の態様は、患者においてＨＣＶ感染を治療する方法であって、患者に、抗ＨＣＶ活性を有する別の化合物と併せて（前に、後に、または同時に）、治療上有効な量の化合物、またはその医薬的に許容される溶媒和物もしく塩はを投与することを含む方法である。

【００５３】

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。

【００５４】

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α２Ｂ、ペグ化インターフェロンα、コンセンサスインターフェロン、インターフェロンα２Ａ、およびリンパ芽球インターフェロンτから選択される方法である。

【００５５】

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。

【００５６】

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。

【００５７】

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細胞応答の発生を高める化合物、干渉ＲＮＡ、アンチセンスＲＮＡ、Ｉｍｉｑｉｍｏｄ、リバビリン、イノシン５’－一リン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤、アマンタジン、およびリマンタジンから選択される方法である。

【００５８】

本発明の別の態様は、抗ＨＣＶ活性を有する他の化合物が、ＨＣＶメタロプロテアーゼ、ＨＣＶセリンプロテアーゼ、ＨＣＶポリメラーゼ、ＨＣＶヘリカーゼ、ＨＣＶ　ＮＳ４Ｂタンパク質、ＨＣＶ侵入、ＨＣＶ集合、ＨＣＶ放出、ＨＣＶ　ＮＳ５Ａタンパク質、ＩＭＰＤＨ、およびＨＣＶ感染を治療するためのヌクレオシド類似体からなる群より選択される標的の機能を阻害するのに有効である方法である。

【００５９】

本発明の別の態様は、抗ＨＣＶ活性を有する他の化合物が、ＨＣＶ　ＮＳ５Ｂタンパク質以外のＨＣＶライフサイクルにおける標的の機能を阻害するのに有効である方法である。

【００６０】

「治療上有効な」とは、肝炎およびＨＣＶ感染の分野における当業者により理解されているような意味のある患者利益を提供するのに必要とされる薬剤の量を意味する。

【００６１】

「患者」とは、ＨＣＶウイルスに感染し、肝炎およびＨＣＶ感染の分野における当業者により理解されているような療法に適している人を意味する。

【００６２】

「治療」、「療法」、「レジメン」、「ＨＣＶ感染」および関連用語は、肝炎およびＨＣＶ感染の分野における当業者により理解されているように使用される。

【００６３】

本発明の化合物は、一般的に、治療上有効な量の化合物またはその医薬的に許容される塩および医薬的に許容される担体からなる医薬組成物として与えられ、従来の賦形剤を含有することができる。治療上有効な量は、意味のある患者利益を提供するのに必要とされる量である。医薬的に許容される担体は、許容できる安全性プロファイルを有する従来の知られている担体である。組成物は、カプセル剤、錠剤、ロゼンジ剤、および散剤ならびに液体懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤、および液剤を包含するすべての一般的な固体および液体形態を包含する。組成物は、一般的な製剤技法を使用して製造され、従来の賦形剤（結合剤および湿潤剤など）およびビヒクル（水およびアルコールなど）は、組成物のために一般的に使用される。

【００６４】

固体組成物は、通常、用量単位で製剤化され、投与量当たり活性成分約１～１０００ｍｇを提供する組成物が好ましい。用量の一部の例は、１ｍｇ、１０ｍｇ、１００ｍｇ、２５０ｍｇ、５００ｍｇ、および１０００ｍｇである。一般的に、他の薬剤は、臨床的に使用されるクラスの薬剤と同様な単位範囲で存在するであろう。典型的には、これは、０．２５～１０００ｍｇ／単位である。

【００６５】

液体組成物は通常、用量単位範囲にある。一般的に、液体組成物は、１～１００ｍｇ／ｍＬの単位用量範囲にあるであろう。用量の一部の例は、１ｍｇ／ｍＬ、１０ｍｇ／ｍＬ、２５ｍｇ／ｍＬ、５０ｍｇ／ｍＬ、および１００ｍｇ／ｍＬである。一般的に、他の薬剤は、臨床的に使用されるクラスの薬剤と同様な単位範囲で存在するであろう。典型的には、これは、１～１００ｍｇ／ｍＬである。

【００６６】

本発明は、すべての従来型投与様式を包含し；経口的および非経口的方法が好ましい。一般的に、投与レジメンは、臨床的に使用される他の薬剤と同様であろう。典型的には、１日投与量は、１日につき体重１ｋｇ当たり１～１００ｍｇであろう。一般的に、より多くの化合物が経口的には必要とされ、非経口的にはそれより少ない。しかしながら、具体的な投与レジメは、健全な医学的判断を使用して医師により決定されるであろう。

【００６７】

本発明は、化合物が、組合せ療法で与えられる方法も包含する。すなわち、化合物は、肝炎およびＨＣＶ感染を治療するのに有用な他の薬剤と併せて、しかし、それらと別々に使用することができる。これらの組合せ方法において、化合物は、一般的に、他の薬剤と

併せて、１日につき体重１ｋｇ当たり１～１００ｍｇの１日投与量で与えられるであろう。他の薬剤は、一般的に、治療的に使用される量で与えられるであろう。しかしながら、具体的な投与レジメは、健全な医学的判断を使用して医師により決定されるであろう。

【００６８】

組成物および方法に適している化合物の一部の例を表２に列挙する。

【表７】

表2

商品名	阻害剤のタイプまたは標的	供給元会社
オメガ(Omega)IFN	IFN-ω	Intarcia Therapeutics
BILN-2061	セリンプロテアーゼ阻害剤	Boehringer Ingelheim Pharma KG、インゲルハイム、ドイツ
スンメトレル(Summetrel)	抗ウイルス性	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc.、チャズフォード、PA
ロフェロン(Roferon)A	IFN-α2a	F. Hoffmann-La Roche LTD、バーゼル、スイス
ペガシス(Pegasys)	PEG化IFN-α2a	F. Hoffmann-La Roche LTD、バーゼル、スイス
ペガシスおよびリバビリン(Rivbavirin)	PEG化IFN-α2a/リバビリン	F. Hoffmann-La Roche LTD、バーゼル、スイス
セルセプト(CellCept)	HCV IgG免疫抑制剤	F. Hoffmann-La Roche LTD、バーゼル、スイス
ウェルフェロン(Wellferon)	リンパ芽球IFN-αn1	GlaxoSmithKline plc、アクスブリッジ、イギリス
アルブフェロン(Albuferon)-α	アルブミンIFN-α2b	Human Genome Sciences Inc.、ロックビル、MD
レボビリン(Levovirin)	リバビリン	ICN Pharmaceuticals、コスタメサ、CA
IDN-6556	カスパーゼ阻害剤	Idun Pharmaceuticals Inc.、サンディエゴ、CA
IP-501	抗線維化性(antifibrotic)	Indevus Pharmaceuticals Inc.、レキシントン、MA
アクティミューン(Actimmune)	INF-γ	InterMune Inc.、ブリズベーン、CA
インファージェン(Infergen)A	IFNアルファコン-1	InterMune Pharmaceuticals Inc.、ブリズベーン、CA
ISIS 14803	アンチセンス	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Phamaceuticals Inc.、ニューヨーク、NY
JTK-003	RdRp阻害剤	Japan Tobacco Inc.、東京、日本
ペガシス(Pegasys)およびセプレン(Ceplene)	PEG化IFN-α2a/免疫調節剤	Maxim Pharmaceuticals Inc.、サンディエゴ、CA
セプレン(Ceplene)	免疫調節剤	Maxim Pharmaceuticals Inc.、サンディエゴ、CA
シバシル(Civacir)	HCV IgG免疫抑制剤	Nabi Biopharmaceuticals Inc.、ボーカラトーン、FL

【表８】

イントロン(Intron)Aおよびザダキシン(Zadaxin)	IFN-α2b/α1-チモシン	RegeneRx Biopharmiceuticals Inc.、ベテスダ、MD/SciClone Pharmaceuticals Inc、サンマテオ、CA
レボビリン(Levovirin)	IMPDH阻害剤	Ribapharm Inc.、コスタメサ、CA
ビラミジン(Viramidine)	リバビリンプロドラッグ	Ribapharm Inc.、コスタメサ、CA
ヘプタザイム(Heptazyme)	リボザイム	Ribozyme Pharmaceuticals Inc.、ボールダー、CO
イントロン(Intron)A	IFN-α2b	Schering-Plough Corporation、ケニルワース、NJ
PEG-イントロン(Intron)	PEG化IFN-α2b	Schering-Plough Corporation、ケニルワース、NJ
レベトロン(Rebetron)	IFN-α2b/リバビリン	Schering-Plough Corporation、ケニルワース、NJ
リバビリン(Ribavirin)	リバビリン	Schering-Plough Corporation、ケニルワース、NJ
PEG-イントロン(Intron)/リバビリン(Ribavirin)	PEG化IFN-α2b/リバビリン	Schering-Plough Corporation、ケニルワース、NJ
ザダジム(Zadazim)	免疫調節剤	SciClone Pharmaceuticals Inc.、サンマテオ、CA
レビフ(Rebif)	IFN-β1a	Serono、ジュネーブ、スイス
IFN-βおよびEMZ701	IFN-βおよびEMZ701	Transition Therapeutics Inc.、オンタリオ、カナダ
バタブリン(Batabulin)(T67)	β-チューブリン阻害剤	Tularik Inc.、サウスサンフランシスコ、CA
メリメポディブ(Merimepodib)(VX-497)	IMPDH阻害剤	Vertex Pharmaceuticals Inc.、ケンブリッジ、MA
テラプレビル(Telaprevir)(VX-950、LY-570310)	NS3セリンプロテアーゼ阻害剤	Vertex Pharmaceuticals Inc.、ケンブリッジ、MA/Eli Lilly and Co. Inc.、インディアナポリス、IN
オムニフェロン(Omniferon)	天然IFN-α	Viragen Inc.、プランテーション、FL

【表９】

XTL-6865(XTL-002)	モノクローナル抗体	XTL Biopharmaceuticals Ltd.、レホボト、イスラエル
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
SCH503034	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
スバス(Suvus)	メチレンブルー	Bioenvision
マルチフェロン(Multiferon)	持続性 IFN	Viragen/Valentis
アクチロン(Actilon)(CPG10101)	TLR9 アゴニスト	Coley
インターフェロン(Interferon)-β	インターフェロン-β-1a	Serono
ザダキシン(Zadaxin)	免疫調節剤	Sciclone
WO-2005047288(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

【発明を実施するための形態】

【００６９】

特に断りがなければ、以下の中間体および実施例に関する分析的ＬＣＭＳデータは、下記のカラムおよび条件によって得られた。

停止時間：グラジエント時間＋１分；

初期濃度：特に断りがなければ、０％Ｂ；

溶離液Ａ：５％CH_3CN／９５％H_2Oと１０ｍＭのNH_4OAc（カラムＡ、ＤおよびＥ）；１０％ＭｅＯＨ／９０％H_2Oと０．１％ＴＦＡ（カラムＢおよびＣ）；

溶離液Ｂ：９５％CH_3CN／５％H_2Oと１０ｍＭのNH_4OAc（カラムＡ、ＤおよびＥ）；９０％ＭｅＯＨ／１０％H_2Oと０．１％ＴＦＡ（カラムＢおよびＣ）；

カラムＡ：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ １０μ ４．６×５０ｍｍ Ｃ１８；

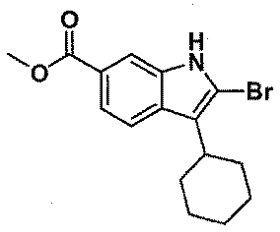
カラムＢ：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｃ１８ １０μ ３．０×５０ｍｍ；

カラムＣ：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ４.６×５０ｍｍ Ｃ１８ １０μ；
カラムＤ：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｉｎａ Ｃ１８ ５μ ３.０×５０ｍｍ；
カラムＥ：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ５μ ４.６×５０ｍｍ Ｃ１８。

【００７０】

中間体１

【化１３】



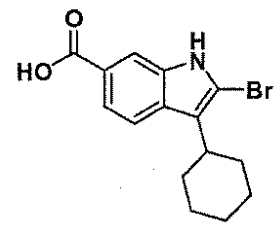
１Ｈ－インドール－６－カルボン酸、２－ブロモ－３－シクロヘキシル－、メチルエステル

再結晶化したばかりの三臭化ピリジニウム［熱ＡｃＯＨ（１ｇあたり５ｍＬ）から再結晶化し、冷ＡｃＯＨですすぎ、高減圧下、ＫＯＨで乾燥］を、１０分にわたり何回かに分けて、３－シクロヘキシル－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸メチル（６０ｇ、２３３ｍｍｏｌ）（国際公開第２００４／０６５３６７号に記載されている手順を用いて製造）のＣＨＣｌ$_3$／ＴＨＦ（１：１、１.２５Ｌ）撹拌溶液中に２℃で加えた。反応溶液を０～５℃で２.５時間撹拌し、飽和ＮａＨＳＯ$_3$水（１Ｌ）、ＨＣｌ（１Ｎ、１Ｌ）および食塩水（１Ｌ）で洗浄した。有機層を乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、濃縮した。生じた赤色の油状物をＥｔ$_2$Ｏで希釈し、濃縮した。生じた淡紅色の固形物をＥｔ$_2$Ｏ（２００ｍＬ）中に溶解し、ヘキサン（３００ｍＬ）で処理し、部分的に濃縮した。固形物を濾過により回収し、ヘキサンですすいだ。母液を乾固するまで濃縮し、その手順を繰り返した。固形物を合わせて、１Ｈ－インドール－６－カルボン酸、２－ブロモ－３－シクロヘキシル－、メチルエステル（６４ｇ、１９０ｍｍｏｌ、８２％）をふわふわした淡紅色の固形物として得た。さらなる精製もせずにそれを用いた。1HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (br s, 1H), 8.03 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.4, 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.82 (tt, J = 3.7, 11.7 Hz, 1H), 1.98 - 1.72 (m, 7H), 1.50 - 1.27 (m, 3H). 13CNMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.2, 135.6, 130.2, 123.1, 120.8, 120.3, 118.7, 112.8, 110.7, 52.1, 37.0, 32.2(2), 27.0(2), 26.1. LCMS:m/e 334 $(M-H)^-$、保持時間３.３４分、カラムＡ、４分グラジエント。

【００７１】

中間体２

【化１４】



１Ｈ－インドール－６－カルボン酸、２－ブロモ－３－シクロヘキシル－

２－ブロモ－３－シクロヘキシル－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸メチル（２０ｇ、６０ｍｍｏｌ）およびＬｉＯＨ（３.８ｇ、１６０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ／ＴＨＦ／Ｈ$_2$Ｏ（１：１：１、３００ｍＬ）溶液を９０℃で２時間加熱した。反応混合物を氷／Ｈ$_2$Ｏ浴中で冷却し、ＨＣｌ（１Ｍ、～１６０ｍＬ）で中性化し、Ｈ$_2$Ｏ（２５０ｍＬ）で希釈し、室温で１時間撹拌した。沈殿物を濾過により回収し、Ｈ$_2$Ｏですすぎ、乾燥し、１Ｈ－インドール－６－カルボン酸、２－ブロモ－３－シクロヘキシル－（定量）を得た。

さらなる精製をせずにそれを用いた。

【００７２】

１Ｈ－インドール－６－カルボン酸、２－ブロモ－３－シクロヘキシル－を提供するための別の手順を以下で記載する。

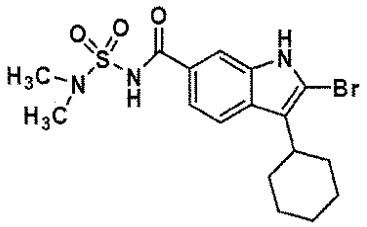
【００７３】

２－ブロモ－３－シクロヘキシル－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸メチル（１１７ｇ、３４９ｍｍｏｌ）およびＬｉＯＨ.Ｈ$_2$Ｏ（２６.４ｇ、６２９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ／ＴＨＦ／Ｈ$_2$Ｏ（１：１：１、１.８Ｌ）溶液を還流で３時間加熱した。反応混合物を氷／Ｈ$_2$Ｏ浴中、～２℃に冷却し、ＨＣｌ（１Ｍ、～６５０ｍＬ）（温度が５℃を超えない程度に加えた）で中性化し、Ｈ$_2$Ｏ（１Ｌ）で希釈し、周囲温度まで加温する間、撹拌した。沈殿物を濾過により回収し、Ｈ$_2$Ｏですすぎ、乾燥し、１Ｈ－インドール－６－カルボン酸、２－ブロモ－３－シクロヘキシル－のモノＴＨＦ溶媒和物を黄色の固形物として得た（１３５.５ｇ、３４５ｍｍｏｌ、９９％）。さらなる精製もせずにそれを用いた。1HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.01 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 1.5, 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 4H), 2.89 (m, 1H), 1.98 - 1.72 (m, 11H), 1.50 - 1.24 (m, 3H). 13CNMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172.7, 135.5, 130.7, 122.3, 120.9(2), 118.8, 113.3, 111.1, 67.9(2), 37.0, 32.2(2), 27.0(2), 26.1, 25.5(2). LCMS:m/e 320 $(M-H)^-$、保持時間２.２１分、カラムＡ、４分グラジエント。

【００７４】

中間体３

【化１５】



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

１，１’－カルボニルジイミダゾール（１.１７ｇ、７.２ｍｍｏｌ）を、２－ブロモ－３－シクロヘキシル－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（２.０３ｇ、６.３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６ｍＬ）撹拌溶液に２２℃で加えた。即座にＣＯ$_2$が蒸発し、それがゆっくりになってから、溶液を５０℃で１時間加熱し、次いで２２℃に冷却した。Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファミド（０.９４ｇ、７.５６ｍｍｏｌ）を加え、続いてＤＢＵ（１.３４ｇ，８.８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）溶液を滴下して加えた。撹拌を２４時間継続した。混合物を、酢酸エチルおよび希ＨＣｌで分液処理した。酢酸エチル層を水で、続いて食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥した。その抽出物を乾固するまで濃縮し、表題生成物を淡黄色のもろい泡沫物として得た（２.０ｇ、７４％、＞９０％の純度はＮＭＲにより評価）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.28 - 1.49 (m, 3 H) 1.59 - 2.04 (m, 7 H) 2.74 - 2.82 (m, 1 H) 2.88 (s, 6 H) 7.57 (dd, J=8.42, 1.46 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 11.71 (s, 1 H) 12.08 (s, 1 H).

【００７５】

１Ｈ－インドール－６－カルボキサミド、２－ブロモ－３－シクロヘキシル－Ｎ－［（ジメチルアミノ）スルホニル］－を製造するための別の方法を以下に記載する。

【００７６】

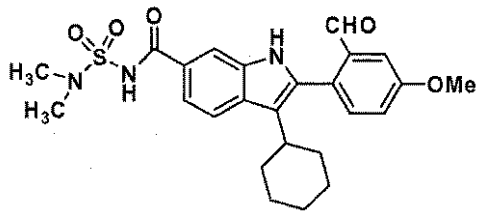
機械的撹拌機、温度コントローラー、Ｎ$_2$注入口、および冷却器を備えた四首丸底フラスコ（１Ｌ）に、Ｎ$_2$下で、２－ブロモ－３－シクロヘキシル－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（１０２.０ｇ、０.２５９ｍｏｌ）および乾燥ＴＨＦ（３００ｍＬ）を加えた

。１０分間攪拌した後、ＣＤＩ（５０．３ｇ、０．３１ｍｏｌ）を少量ずつ加えた。次いで、反応混合物を５０℃で２時間加熱した。３０℃に冷却後、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノスルホンアミド（４１．７ｇ、０．３３６ｍｏｌ）を１回で加え、続いて、ＤＢＵ（５４．１ｍＬ、０．３６２ｍｏｌ）を１時間にわたり滴下して加えた。次いで、反応混合物を室温で２０時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、ＥｔＯＡｃおよび１ＮのＨＣｌ（１：１、２Ｌ）で分液処理した。有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、食塩水（１．５Ｌ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥した。溶液を濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を得た（１１１．０ｇ）。粗生成物をＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）中、６０℃で懸濁した。懸濁液にヘプタン（２Ｌ）をゆっくり加えた。生じた懸濁液を攪拌し、０℃に冷却した。次いでそれを濾過した。濾過ケーキを少量のヘプタンですすぎ、家庭用真空装置で２日間乾燥した。生成物を白色の固形物として回収した（９２．０ｇ、８３％）。^{1}H NMR (MeOD, 300 MHz) δ 7.89 (s, H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4 and 1.8 Hz, 1H), 3.01 (s, 6H), 2.73-2.95 (m, 1H), 1.81-2.05 (m, 8H), 1.39-1.50 (m, 2H); m/z 429 (M +H)+.

【００７７】

中間体４

【化１６】



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

２－ブロモ－３－シクロヘキシル－Ｎ－［（ジメチルアミノ）スルホニル］－１Ｈ－インドール－６－カルボキサミド（４．２８ｇ、０．０１ｍｏｌ）、４－メトキシ－２－ホルミルフェニルボロン酸（２．７ｇ、０．０１５ｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシ－ビフェニル（４１ｍｇ、０．０００１ｍｏｌ）、酢酸パラジウム（１１．２ｍｇ）、および細挽きの炭酸カリウム（４．２４ｇ、０．０２ｍｏｌ）を混合したトルエン溶液（３０ｍＬ）を、還流・窒素下で３０分攪拌したところ、ＬＣ／ＭＳ分析は反応が完了したことを示した。次いで、反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、過剰の希ＨＣｌで酸性化した。次いで、酢酸エチル層を回収し、希ＨＣｌ、水および食塩水で洗浄した。次いで、有機溶液を乾燥し（硫酸マグネシウム）、濾過し、濃縮し、ガムを得た。ガムをヘキサン（２５０ｍｌ）および酢酸エチル（２５ｍＬ）で希釈し、その混合物を２２℃で２０時間攪拌したところ、生成物が明るい黄色の顆粒状固形物に変換した（４．８ｇ）。さらなる精製もせずに、そのままそれを用いた。

【００７８】

１Ｈ－インドール－６－カルボキサミド、３－シクロヘキシル－Ｎ－［（ジメチルアミノ）スルホニル］－２－（２－ホルミル－４－メトキシフェニル）－を製造するための別の手順を以下で提供する。

【００７９】

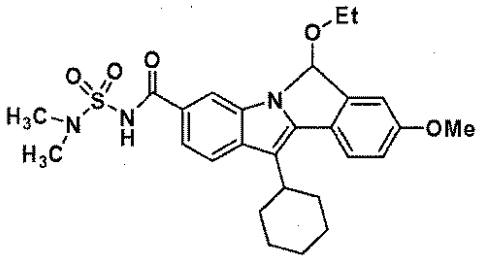
２－ブロモ－３－シクロヘキシル－Ｎ－［（ジメチルアミノ）スルホニル］－インドール－６－カルボキサミド（５４．０ｇ、１２６ｍｍｏｌ）、４－メトキシ－２－ホルミルフェニルボロン酸（２９．５ｇ、１６４ｍｍｏｌ）およびＬｉＣｌ（１３．３ｇ、３１５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ／トルエン（１：１、１Ｌ）スラリー溶液に、Na_2CO_3（４０．１ｇ、３７９ｍｍｏｌ）の水溶液（３８０ｍＬ）を加えた。反応混合物を１０分攪拌し、次いで$Pd(PPh_3)_4$（１１．３ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を窒素でフラッシュし、７０℃で（内部モニタリング）終夜加熱し、次いで室温まで冷却した。反応液をＥｔＯＡｃ（１Ｌ）およびＥｔＯＨ（１００ｍＬ）で希釈し、ＨＣｌ水（１Ｎ、１

Ｌ）および食塩水（５００ｍＬ）で慎重に洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮した。残渣の固形物をEt_2O（６００ｍＬ）と一緒に１時間攪拌し、濾過により回収し、１Ｈ－インドール－６－カルボキサミド、３－シクロヘキシル－Ｎ－［（ジメチルアミノ）スルホニル］－２－（２－ホルミル－４－メトキシフェニル）－を黄色の粉末として得た（５２．８ｇ、１０９ｍｍｏｌ、８７％）。さらなる精製をせずにそれを用いた。1HNMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 11.66 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 1.4, 8.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 2.6, 8.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.22 - 3.08 (m, 1H), 2.91 (s, 6H), 2.00 - 1.74 (m, 7H), 1.60 - 1.38 (m, 3H). 13CNMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.7, 158.8, 147.2, 139.1, 134.3, 132.0, 123.4, 122.0, 119.2, 118.2, 114.8, 112.3, 110.4, 109.8, 79.6, 45.9, 37.2(2), 34.7, 32.0(2), 25.9(2), 24.9. LCMS:m/e 482 $(M-H)^-$、保持時間２．５６分、カラムＡ、４分グラジエント。

【００８０】

中間体５

【化１７】



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

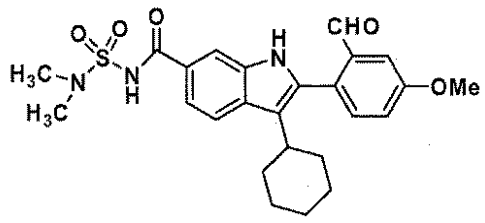
温度コントローラー、冷却器、N_2注入口および機械的攪拌機を備えた四首丸底フラスコ（５Ｌ）に、トルエン（９００ｍＬ）、ＥｔＯＨ（９００ｍＬ）、２－ブロモ－３－シクロヘキシル－Ｎ－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）－１Ｈ－インドール－６－カルボキサミド（９０ｇ、０．２１ｍｏｌ）、２－ホルミル－４－メトキシフェニルボロン酸（４９．２ｇ、０．２７３ｍｏｌ）およびＬｉＣｌ（２２．１ｇ、０．５２５ｍｏｌ）を満たした。生じた溶液をN_2で１５分間バブルした。Na_2CO_3（６６．８ｇ、０．６３ｍｏｌ）のH_2O（６７５ｍＬ）溶液を加え、反応混合物をN_2でさらに１０分バブルした。$Pd(PPh_3)_4$（７．０ｇ、６．３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を７０℃で２０時間加熱した。３５℃に冷却後、ＨＣｌ溶液（１Ｎ、１．５Ｌ）をゆっくり加えた。生じた混合物を分液漏斗（６Ｌ）に移し、ＥｔＯＡｃ（２×１．５Ｌ）で抽出した。有機抽出物を合わせて、食塩水（２Ｌ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、黄色の固形物を得た。それを、２０％ＥｔＯＡｃのヘキサン溶液（４５０ｍＬ、５０℃～０℃）でトリチュレートし、３－シクロヘキシル－Ｎ－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）－２－（２－ホルミル－４－メトキシフェニル）－１Ｈ－インドール－６－カルボキサミドを黄色の固形物として得た（６５．９ｇ）。ＨＰＬＣ純度、９８％。

【００８１】

トリチュレート物からの母液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）と３時間還流させた。次いで溶液を０℃に冷却した。沈殿物を濾過し、冷却したＴＢＭＥ（５℃）（２０ｍＬ）で洗浄した。濾過ケーキを家庭用真空装置で乾燥し、さらなる量の表題化合物を白色の固形物として得た（１６．０ｇ）。ＨＰＬＣ純度、９９％。^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.75 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.4 および 1.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.4 および 2.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 2.92-3.13 (m, 3H), 1.85-1.93 (m, 7 H), 1.40-1.42 (m, 3H), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H). m/z 512 (M + H)+.

【００８２】

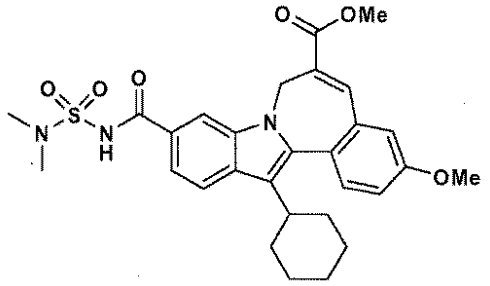
中間体６
【化１８】



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

１１－シクロヘキシル－Ｎ－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）－６－エトキシ－８－メトキシ－６Ｈ－イソインドロ［２，１－ａ］インドール－３－カルボキサミドを、ＴＨＦ（７５ｍＬ）中に溶解した。その溶液に、ＨＣｌ（２Ｎ、３００ｍＬ）溶液を加えた。混合液を、$Ｎ_2$下の室温で１６時間、激しく攪拌した。生じた懸濁液を濾過し、冷却したＴＢＭＥ（２×３０ｍＬ）で洗浄した。濾過ケーキを減圧下で終夜乾燥し、表題化合物を黄色の固形物として得た。ＨＰＬＣ純度、９９％。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 11.65 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.5 and 1.5 Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 8.5 and 1.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.14-3.18 (m, 1H), 2.91 (s, 6H), 1.75-1.99 (m, 7H), 1.48-1.60 (m, 3H); m/z 484 (M + H)+.

【００８３】
中間体７
【化１９】



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

３－シクロヘキシル－Ｎ－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）－２－（２－ホルミル－４－メトキシフェニル）－１Ｈ－インドール－６－カルボキサミド（４．８ｇ、０．０１ｍｏｌ）、２－（ジメトキシホスホリル）アクリル酸メチル（９．７ｇ、０．０２ｍｏｌ）および炭酸セシウム（７．１ｇ、０．０２ｍｏｌ）を混合したＤＭＦ溶液（２８ｍＬ）を、油浴温度の５５℃で２０時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、希ＨＣｌで酸性化して、粗生成物を沈殿させた。固形物を回収し、乾燥し、酢酸エチルおよび塩化メチレン（１：１０）溶液（２％酢酸を含む）を用いて$ＳｉＯ_2$（１１０ｇ）でフラッシュクロマトグラフした。同種のフラクションを合わせて、蒸発させ、表題化合物を淡黄色の固形物として得た（３．９ｇ、収率７１％）。MS: 552 (M=H+).

【００８４】
７Ｈ－インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－６－カルボン酸、１３－シクロヘキシル－１０－［［［（ジメチルアミノ）スルホニル］アミノ］カルボニル］－３－メトキシ－、メチルエステルを製造する別の手順を以下で提供する。

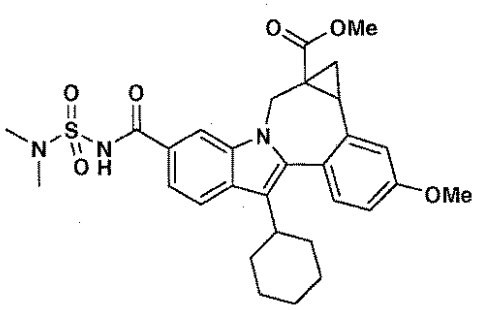
【００８５】
１１－シクロヘキシル－Ｎ－［（ジメチルアミノ）スルホニル］－６－ヒドロキシ－８

－メトキシ－６Ｈ－イソインドロ［２，１－ａ］インドール－３－カルボキサミド（環状ヘミアミナール）（６３．０ｇ、１３０ｍｍｏｌ）、２－（ジメトキシホスホリル）アクリル酸メチル（６０ｇ、２６１ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１０６ｇ、３２６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４００ｍＬ）溶液を、６０℃（浴温度）で４．５時間加熱した。さらに、２－（ジメトキシホスホリル）アクリル酸メチル（１５ｇ、６５ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（２１．２ｇ、６５ｍｍｏｌ）を加え、反応液を６０℃で終夜加熱し、次いで室温まで冷却した。その攪拌した反応混合液をH_2O（１Ｌ）で希釈し、ゆっくりＨＣｌ水（１Ｎ、８００ｍＬ）で中性化し、３時間攪拌し、次いで沈殿物を濾過により回収した。固形物をEt_2O（８００ｍＬ）でトリチュレートし、乾燥し、メチル７Ｈ－インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－６－カルボン酸、１３－シクロヘキシル－１０－［［［（ジメチルアミノ）スルホニル］アミノ］カルボニル］－３－メトキシ－、メチルエステルを黄色の固形物として得た（７０．２ｇ、１２７ｍｍｏｌ、９８％）。さらなる精製をせずにそれを用いた。1HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.75 - 5.51 (m, 1H), 4.29 - 4.01 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 2.87 - 2.73 (m, 1H), 2.11 - 1.12 (m, 10H). LCMS:m/e 550 $(M-H)^-$、保持時間３．２１分、カラムＡ、４分グラジエント。

【００８６】

中間体８

【化２０】



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

丸底フラスコ中で、ＤＭＳＯ（５ｍＬ）を、トリメチルスルホキソニウムヨウ化物（１９９ｍｇ、０．９０６ｍｍｏｌ）およびＮａＨ（６０％油分散中に３８ｍｇ、０．９５３ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。反応混合物を室温で０．５時間攪拌した。７Ｈ－インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－６－カルボン酸、１３－シクロヘキシル－１０－［［［（ジメチルアミノ）スルホニル］アミノ］カルボニル］－３－（メトキシ）－、メチルエステル（１２５ｍｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）を次いで加え、反応混合物を室温で３時間攪拌し、次いで５０℃でさらに３時間攪拌した。次いで、反応液を水でクエンチし、ＨＣｌ（１Ｎ）溶液で酸性化した。次いで、粗生成物を淡黄色の固形物として沈殿させ、それを濾過により回収し、空気乾燥した（１０６ｍｇ、収率８３％）。次いで、６ｍｇのこの物質をＰｒｅｐＨＰＬＣにより精製し、表題化合物を淡黄色の固形物として得た（１．８ｍｇ）。MS m/z 566(MH+)、保持時間：３．８５０分。^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 0.28 (m, 0.36 H) 1.19 - 2.20 (m, 11.64 H) 2.70 - 3.02 (m, 2 H) 3.03 (s, 2.16 H) 3.05 (s, 3.84 H) 3.49 (d, J=15.26 Hz, 0.64 H) 3.54 (s, 1.92 H) 3.83 (s, 1.08 H) 3.91 (s, 3 H) 4.08 (d, J=15.26 Hz, 0.36 H) 5.29 (d, J=15.26 Hz, 0.36 H) 5.50 (d, J=14.95 Hz, 0.64 H) 6.98 - 7.06 (m, 1 H) 7.16 (d, J=2.44 Hz, 0.36 H) 7.23 (d, J=2.44 Hz, 0.64 H) 7.30 (d, J=8.55 Hz, 0.64 H) 7.34 (d, J=8.55 Hz, 0.36 H) 7.56 (dd, J=8.55, 1.53 Hz, 0.64 H) 7.63 (dd, J=8.55, 1.53 Hz, 0.36 H) 7.88 (d, J=8.55

Hz, 0.64 H) 7.91 (d, J=8.55 Hz, 0.36 H) 8.12 (s, 0.36 H) 8.33 (d, J=1.53 Hz, 0.64 H).

【００８７】

表題化合物を製造する別の手順を以下で提供する。

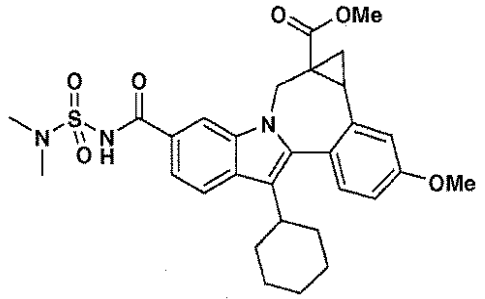
【００８８】

機械的撹拌機、N_2注入口および温度計を備えており、かつ加熱し乾燥した４首丸底フラスコ（１Ｌ）に、N_2下で、水素化ナトリウム（９５％）（３.０９ｇ、１２９.２ｍｍｏｌ）および乾燥ＤＭＦ（２００ｍＬ）を満たした。勢いよく撹拌しながら、トリメチルスルホキソニウムヨウ化物（３２.５ｇ、１４７.３ｍｍｏｌ）を少量ずつ加え、その間、温度は３０℃に上昇した。撹拌して３０分間後、７Ｈ－インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－６－カルボン酸、１３－シクロヘキシル－１０－［［［（ジメチルアミノ）スルホニル］アミノ］カルボニル］－３－（メトキシ）－、メチルエステル（３３.８ｇ、６１.３ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ溶液（７０ｍＬ）をすばやく加えた。反応混合物を３０℃以下で３０分間撹拌し、次いで氷冷ＨＣｌ（１Ｎ、１３０ｍＬ）のH_2O溶液（２Ｌ）に少量ずつ注いだ。生じた懸濁液を機械的に１時間撹拌した後、沈殿物を濾過し、濾過ケーキをH_2O（１００ｍＬ）で洗浄した。濾過ケーキを、ＥｔＯＡｃおよびＨＣｌ（０.５Ｎ、１：１、４Ｌ）で分液処理した。有機相を分離し、H_2O（１Ｌ）および食塩水（１Ｌ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）中に溶解し、その溶液をシリカゲルパッド（３００ｇのヘキサン溶液中）に通じて濾過し、５０％ＥｔＯＡｃのヘキサン溶液中（５Ｌ）ですすいだ。濾液を減圧下で濃縮し、わずかに黄色い固形物を得て、それを５０℃～０℃、１０％ＥｔＯＡｃのＴＢＭＥ溶液（２２０ｍＬ）でトリチュレートし、シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸、８－シクロヘキシル－５－［［［（ジメチルアミノ）スルホニル］アミノ］カルボニル］－１，１２ｂ－ジヒドロ－１１－メトキシ－、メチルエステル、（＋／－）－を白色の固形物として得た（２６.１ｇ、収率７５％）。ＨＰＬＣ純度、１００％。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 11.61 (s, 1H), 8.47 (s, 0.5H), 8.25 (s, 0.5H), 7.81-7.88 (m, 1H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.01-7.07 (m, 1H), 5.43 (d, J = 15.0 Hz, 0.5H), 5.22 (d, J = 15 Hz, 0.5H), 4.04 (dd, J = 15.4 および 6.6 Hz, 0.5H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.08-3.47 (m, 0.5H), 3.29 (s, 3H), 2.73-2.92 (m, 8H), 1.11-1.99 (m, 10.5H), 0.20 (m, 0.5H); m/z 566 (M + H)+.

【００８９】

中間体９

【化２１】



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

（＋／－）シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸、８－シクロヘキシル－５－［［［（ジメチルアミノ）スルホニル］アミノ］カルボニル］－１，１２ｂ－ジヒドロ－１１－メトキシ－メチルエステルの試料を、ＥｔＯＨ／CH_3CN（１／１）＋０.５％ＤＥＡ（５０ｍｇ／ｍｌの濃度）中に溶解した。ＤＥＡ添加によって保証されるのは、注入過程の間、化合物が溶液中にとどまっ

ていることである。次いで、以下に示す条件下で、この溶液をＴｈａｒＳＦＣ－３５０プレパラティブＳＦＣに注入した。

【００９０】

Ｔｈａｒ ＳＦＣ－３５０のプレパラティブ条件：

カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ ＯＪ－Ｈ ５×２５ｃｍ；

移動相：２５％ＭｅＯＨ／CH_3CN（１／１）のCO_2中；

気圧（バール）：１００；

流速（ｍｌ／分）：２４０；

溶液濃度（ｍｇ／ｍｌ）：５０；

注入量（ｍｌ）：４.５～５；

サイクル時間（分／注入）：６.５～７；

温度（℃）：４５；

スループット（ｇ／時間）：～２；

検出器波長（ｎｍ）：２５４。

【００９１】

ラセミ体の出発物質（３７１.４ｇ）から、目的の第２溶離（－）異性体を得た（総量で１７７.３ｇ）。それは～１ミリ当量のジエチルアミンを含んでいた。この物質を以下の手順を用いて精製した。ジクロロメタン（８００ｍＬ）中に溶解した混合物（２４.７ｇ）を、０.５ＮのＨＣｌ（１×４００ｍＬ、１×２４０ｍＬ）、H_2O（２×２４０ｍＬ）、および食塩水（２×２４０ｍＬ）で連続的に洗浄した。次いで、有機層を乾燥し（無水Na_2SO_4）、濾過し、蒸発させ、２２.３３ｇの（シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸、８－シクロヘキシル－５－［［［（ジメチルアミノ）スルホニル］アミノ］カルボニル］－１，１２ｂ－ジヒドロ－１１－メトキシ－、メチルエステル、（－）－を黄色の固形物として得た（回収率９２％）。ＨＰＬＣ[1]＞９９％（Ｒｔ２.３８分）；LC/MS (ES+) 566.51 (M+H, 100)；$[\alpha]_D^{25\,C}$ - 194.64 º (c 1.03, MeOH). 分析：$C_{30}H_{35}N_3O_6S \cdot 0.33H_2O$の計算値；：Ｃ、６３.０４；Ｈ、６.２９；Ｎ、７.３５；Ｓ、５.６１；H_2O、１.０４。実験値：Ｃ、６３.０７；Ｈ、６.０１；Ｎ、７.２４；Ｓ、５.５８；H_2O、１.０３。ＮＭＲはEt_2NHが存在しないことを示した。この物質のＥＥは＞９９％であることが、以下の分析的ＨＰＬＣ手順によってわかった。

【００９２】

Ｔｈａｒ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＳＦＣによる、ｅｅ決定に関する分析的条件。

分析的カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ ＯＪ（.４６×２５ｃｍ、１０μｌ）；

ＢＰＲ気圧：１００バール；

温度：３５℃；

流速：３.０ｍｌ／分；

移動相：１５％ＭｅＯＨ／CH_3CN（１／１）のCO_2中；

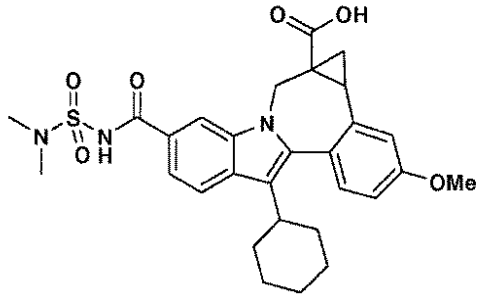
検出器波長：２５４ｎｍ；

保持時間（分）：４、６.５。

【００９３】

中間体１０

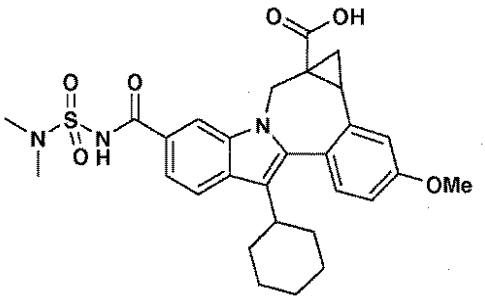
【化２２】



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

（－）シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸、８－シクロヘキシル－５－［［［（ジメチルアミノ）スルホニル］アミノ］カルボニル］－１，１２ｂ－ジヒドロ－１１－メトキシ－、メチルエステル（２２．３３ｇ、３９．５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ溶液（３００ｍＬ）に、１ＮのＮａＯＨ（１２０ｍＬ）をゆっくり２０分かけて加え、その間、反応温度＜３０℃に維持した。混合物を室温、N_2下で１８時間攪拌した。ＨＰＬＣは反応が完了したのを示した。反応溶液にＨＣｌ（１Ｎ、１３０ｍＬ）を加えた。添加の完了後、反応混合物は約ｐＨ２だった。反応混合物中のメタノールを蒸発させた。混合物に水（３００ｍＬ）を加え、次いでCH_2Cl_2（１×６００ｍＬ、１×２００ｍＬ）で抽出した。抽出物を合わせて、H_2O（２×３００ｍＬ）および食塩水（２×３００ｍＬ）で洗浄し、乾燥し（Na_2SO_4）、蒸発させ、表題化合物を黄色の固形物として得た（２０．８２ｇ、収率９６％）。ＨＰＬＣ条件は、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｏｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｐｏｌａｒ－ＲＰ ４ μｍ ４．６×５０ｍｍ；
ＵＶ：２２０ｎｍ；
グラジエント時間：４分；
流速：４ ｍＬ／分、７５～１００％Ｂ；
溶媒Ａ：１０％ＭｅＯＨ／９０％H_2Oと一緒に０．２％H_3PO_4、
溶媒Ｂ：９０％ＭｅＯＨ／１０％H_2Oと一緒に０．２％ H_3PO_4。
ＨＰＬＣ＞９９％（Ｒｔ １．８０ 分）。LC/MS (ES+) 552.25 (M+H, 100); $[\alpha]_D^{25\,C}$ -166.99 ° (c 1.00, MeOH). ＧＣ分析：CH_2Cl_2 ４．９４％； $C_{29}H_{33}N_3O_6S \cdot 0.16H_2O \cdot 0.35CH_2Cl_2$の分析：計算値は: C, 60.37; H, 5.87; N, 7.20; S, 5.49; H_2O, 0.49; CH_2Cl_2, 5.02. 実験値： C, 59.95; H, 5.89; N, 7.03; S, 5.38; H_2O, 0.47; CH_2Cl_2, 4.94.

【００９４】
中間体１１
【化２３】



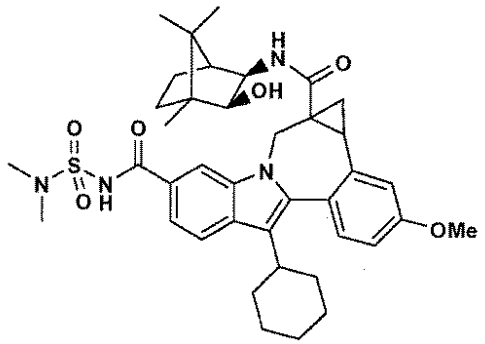
シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸、８－シクロヘキシル－５－［［［（ジメチルアミノ）スルホニル］アミノ］カル

ボニル］－１，１２ｂ－ジヒドロ－１１－メトキシ－、（＋／－）－
（＋／－）シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸、８－シクロヘキシル－５－［［［（ジメチルアミノ）スルホニル］アミノ］カルボニル］－１，１２ｂ－ジヒドロ－１１－メトキシ－、メチルエステル（１００ｍｇ、０．１７７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／メタノール混合溶液（２．０ｍＬ／２．０ｍＬ）に、２ＮのＮａＯＨ溶液（１．０ｍＬ）を加えた。反応混合物を、９０℃のマイクロ波条件下で５分間加熱した。次いでそれを濃縮し、ＨＣｌ（１Ｎ）溶液で酸性化し、酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮した。残渣をプレパラティブＨＰＬＣで精製し、目的生成物を淡黄色の固形物として得た（５９ｍｇ、収率６０％）。ＭＳ ｍ／ｚ ５５２（ＭＨ＋）、保持時間：３．８５０分。^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 0.25 (m, 0.38 H) 1.14 - 2.22 (m, 11.62 H) 2.69 - 2.98 (m, 2 H) 3.02 (s, 2.28 H) 3.02 (s, 3.72 H) 3.41 (d, J=15.00 Hz, 0.62 H) 3.88 (s, 3 H) 4.01 (d, J=15.00 Hz, 0.38 H) 5.26 (d, J=15.00 Hz, 0.38 H) 5.45 (d, J=14.64 Hz, 0.62 H) 6.94 - 7.02 (m, 1 H) 7.13 (d, J=2.56 Hz, 0.38 H) 7.21 (d, J=2.20 Hz, 0.62 H) 7.26 (d, J=8.42 Hz, 0.62 H) 7.30 (d, J=8.78 Hz, 0.38 H) 7.53 (dd, J=8.42, 1.46 Hz, 0.62 H) 7.61 (dd, J=8.60, 1.65 Hz, 0.38 H) 7.85 (d, J=8.42 Hz, 0.62 H) 7.89 (d, J=8.42 Hz, 0.38 H) 8.10 (s, 0.38 H) 8.28 (d, J=1.46 Hz, 0.62 H).

【００９５】

中間体１２

【化２４】



シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ，５（２Ｈ）－ジカルボキサミド、８－シクロヘキシル－N^5－［（ジメチルアミノ）スルホニル］－１，１２ｂ－ジヒドロ－N^{1a}－［（２Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４，７，７－トリメチルビシクロ［２．２．１］ヘプター２－イル］－１１－メトキシ－、（１ａＲ）－［部分構造（partial）］－

ＴＢＴＵ（４３７ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．９５ｍＬ、５．４３６ｍｍｏｌ）を、（＋／－）シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸、８－シクロヘキシル－５－［［［（ジメチルアミノ）スルホニル］アミノ］カルボニル］－１，１２ｂ－ジヒドロ－１１－メトキシ－（５００ｍｇ、０．９０６ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ溶液（２０．０ｍＬ）に加えた。反応混合物を室温で１５分間攪拌し、次いで（２Ｓ，３Ｒ）－３－アミノ－１，７，７－トリメチルビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－オール（２８０ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、ＨＣｌ（１Ｎ）溶液で酸性化した。茶色の固形物分離し、それを濾過により回収した。次いで、この物質を以下の条件下、プレパラティブＨＰＬＣにより断片化した。

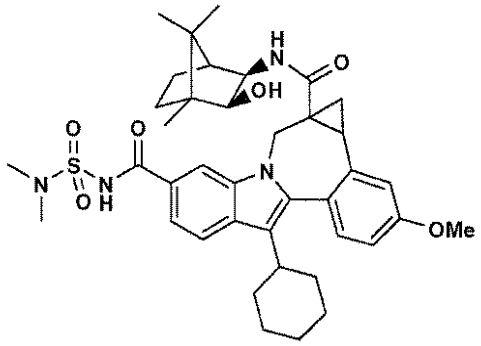
カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅ １９ｍｍ×１００ｍｍ；

溶媒Ａ：１０％CH_3CN－９０％H_2O－０．１％ＴＦＡ；

溶媒Ｂ：９０％CH_3CN－１０％H_2O－０．１％ＴＦＡ；

プログラム：開始は６５％溶媒Ｂ、最初の保持時間は５分間、次いで３０分内に流速２５

ｍＬ／分で徐々に増加して９０％溶媒Ｂ。負荷：５０～６０ｍｇ／ラン。
【００９６】
シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ，５（２Ｈ）－ジカルボキサミド、８－シクロヘキシル－Ｎ^{5}－［（ジメチルアミノ）スルホニル］－１，１２ｂ－ジヒドロ－Ｎ^{1a}－［（２Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４，７，７－トリメチルビシクロ［２．２．１］ヘプター２－イル］－１１－メトキシ－、（１ａＲ）－［部分構造］－は、シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ，５（２Ｈ）－ジカルボキサミド、８－シクロヘキシル－Ｎ^{5}－［（ジメチルアミノ）スルホニル］－１，１２ｂ－ジヒドロ－Ｎ^{1a}－［（２Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４，７，７－トリメチルビシクロ［２．２．１］ヘプター２－イル］－１１－メトキシ－、（１ａＳ）－［部分構造］－の前に、上記のＨＰＬＣ条件下で溶離する。生成物を淡黄色の固形物として得た（２３０ｍｇ、収率３６％）。ＭＳ ｍ／７０３（ＭＨ＋）、保持時間：３．９３６分。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 0.14 - 0.24 (m, 2.64 H) 0.51 (s, 2.46 H) 0.72 - 2.21 (m, 20.9 H) 2.49 (m, 0.18 H) 2.62 (m, 0.82 H) 2.85 (m, 0.18 H) 2.96 (m, 0.82 H) 3.03 (s, 6 H) 3.39 (m, 0.82 H) 3.49 - 3.58 (m, 1.64 H) 3.71 - 3.80 (m, 0.36 H) 3.90 (s, 3 H) 4.17 (d, J=14.65 Hz, 0.18 H) 5.06 (d, J=14.65 Hz, 0.18 H) 5.37 (d, J=14.95 Hz, 0.82 H) 6.73 (d, J=5.49 Hz, 0.82 H) 6.98 - 7.05 (m, 1 H) 7.08 (d, J=4.58 Hz, 0.18 H) 7.10 (d, J=2.44 Hz, 0.18 H) 7.21 (d, J=2.44 Hz, 0.82 H) 7.31 (d, J=8.55 Hz, 0.82 H) 7.34 (d, J=8.55 Hz, 0.18 H) 7.59 - 7.64 (m, 1 H) 7.87 - 7.93 (m, 1 H) 7.99 (s, 0.18 H) 8.09 (d, J=1.22 Hz, 0.82 H).
【００９７】
中間体１３
【化２５】



シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ，５（２Ｈ）－ジカルボキサミド、８－シクロヘキシル－Ｎ^{5}－［（ジメチルアミノ）スルホニル］－１，１２ｂ－ジヒドロ－Ｎ^{1a}－［（２Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４，７，７－トリメチルビシクロ［２．２．１］ヘプター２－イル］－１１－メトキシ－、（１ａＳ）－［部分構造］－
ＴＢＴＵ（４３７ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．９５ｍＬ、５．４３６ｍｍｏｌ）を、（＋／－）シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸、８－シクロヘキシル－５－［［［（ジメチルアミノ）スルホニル］アミノ］カルボニル］－１，１２ｂ－ジヒドロ－１１－メトキシ－（５００ｍｇ、０．９０６ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ溶液（２０．０ｍＬ）に加えた。反応混合物を室温で１５分間撹拌した。次いで、（２Ｓ，３Ｒ）－３－アミノ－１，７，７－トリメチルビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－オール（２８０ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、次いでＨＣｌ（１Ｎ）溶液で酸性化した。茶色の固形物を分離し、それを濾過により回収した。次いで、この物質を以下の条件下でプレパラティブＨＰＬＣにより断片化した。
カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅ １９ｍｍ×１００ｍｍ；
溶媒Ａ：１０％CH_3CN－９０％H_2O－０．１％ＴＦＡ；

溶媒Ｂ：９０％ＣＨ$_3$ＣＮ－１０％Ｈ$_2$Ｏ－０．１％ＴＦＡ；
プログラム：開始は６５％溶媒Ｂ、最初の保持時間は５分間、次いで３０分に、流速２５ｍＬ／分で徐々に増して９０％溶媒Ｂ。負荷：５０－６０ｍｇ／ラン。

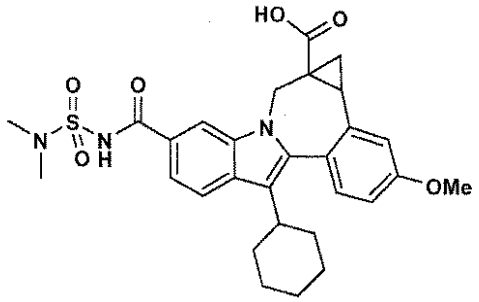
【００９８】

シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ，５（２Ｈ）－ジカルボキサミド、８－シクロヘキシル－Ｎ^5－［（ジメチルアミノ）スルホニル］－１，１２ｂ－ジヒドロ－Ｎ^{1a}－［（２Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４，７，７－トリメチルビシクロ［２．２．１］ヘプター２－イル］－１１－メトキシ－、（１ａＳ）－［部分構造］－は、上記のＨＰＬＣ条件下で、シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ，５（２Ｈ）－ジカルボキサミド、８－シクロヘキシル－Ｎ^5－［（ジメチルアミノ）スルホニル］－１，１２ｂ－ジヒドロ－Ｎ^{1a}－［（２Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４，７，７－トリメチルビシクロ［２．２．１］ヘプター２－イル］－１１－メトキシ－、（１ａＲ）－［部分構造］－の後に溶離する。生成物を淡黄色の固形物として得た（２１５ｍｇ、収率３４％）。ＭＳ ｍ／７０３（ＭＨ＋）、保持時間：４．０３８分。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 0.20 (m, 0.38 H) 0.75 (s, 1.86 H) 0.76 (s, 1.86 H) 0.84 (s, 1.86 H) 0.85 (s, 1.14 H) 0.89 - 2.18 (m, 18.9 H) 2.52 (m, 0.38 H) 2.70 (m, 0.62 H) 2.85 (m, 0.38 H) 2.97 (m, 0.62 H) 3.03 (s, 2.28 H) 3.04 (s, 3.72 H) 3.33 - 3.39 (m, 0.62 H) 3.43 - 3.51 (m, 1.24 H) 3.73 - 3.77 (m, 0.38 H) 3.78 - 3.84 (m, 0.38 H) 3.90 (s, 1.86 H) 3.90 (s, 1.14 H) 4.14 (d, J=14.65 Hz, 0.38 H) 5.11 (d, J=14.65 Hz, 0.38 H) 5.44 (d, J=15.26 Hz, 0.62 H) 6.68 (d, J=4.88 Hz, 0.62 H) 6.96 - 7.03 (m, 1 H) 7.07 (d, J=5.19 Hz, 0.38 H) 7.12 (d, J=2.44 Hz, 0.38 H) 7.23 (d, J=2.14 Hz, 0.62 H) 7.27 (d, J=8.54 Hz, 0.62 H) 7.33 (d, J=8.54 Hz, 0.38 H) 7.55 (dd, J=8.39, 1.68 Hz, 0.62 H) 7.62 (dd, J=8.55, 1.53 Hz, 0.38 H) 7.87 (d, J=8.54 Hz, 0.62 H) 7.91 (d, J=8.55 Hz, 0.38 H) 8.08 (d, J=1.22 Hz, 0.38 H) 8.10 (d, J=1.22 Hz, 0.62 H).

【００９９】

中間体１４

【化２６】



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

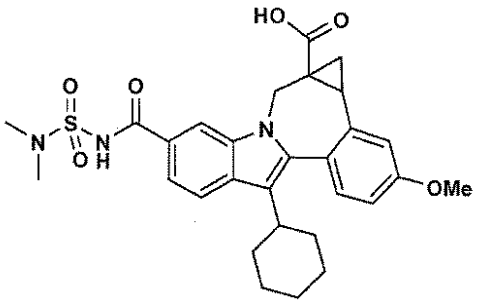
１０ＮのＮａＯＨ（２．０ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）溶液および水（４ｍＬ）を、シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ，５（２Ｈ）－ジカルボキサミド、８－シクロヘキシル－Ｎ^5－［（ジメチルアミノ）スルホニル］－１，１２ｂ－ジヒドロ－Ｎ^{1a}－［（２Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４，７，７－トリメチルビシクロ［２．２．１］ヘプター２－イル］－１１－メトキシ－、（１ａＲ）－［部分構造］－（１６０ｍｇ、０．２２８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／ＭｅＯＨ溶液（７ｍＬ／７ｍＬ）に加えた。反応混合物を、１２０℃のマイクロ波条件下で１時間加熱した。次いで、それを濃縮し、濃ＨＣｌ溶液で酸性化し、酢酸エチルで２回（２×３０ｍＬ）抽出した。有機層を合わせて、乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、減圧下で濃縮し、橙色の油状物を得た。次いで、粗生成物をＰｒｅｐ．ＨＰＬＣカラムで精製し、淡黄色の固形物として生成物を得た（８０ｍｇ、収率６４％）。平均比旋光度－１３０．８５°；溶媒ＭｅＯＨ；波長５８９ｎ

ｍ；５０ｃｍセル。ＭＳ ｍ／５５２（ＭＨ＋）、保持時間：３．７６０分。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 0.27 (m, 0.38 H) 1.14 - 2.22 (m, 11.62 H) 2.76 (m, 0.38 H) 2.80 - 2.92 (m, 1 H) 2.92 - 3.09 (m, 6.62 H) 3.45 (d, J=14.95 Hz, 0.62 H) 3.90 (s, 1.86 H) 3.91 (s, 1.14 H) 4.04 (d, J=15.26 Hz, 0.38 H) 5.28 (d, J=15.26 Hz, 0.38 H) 5.47 (d, J=15.26 Hz, 0.62 H) 6.95 - 7.05 (m, 1 H) 7.15 (d, J=2.75 Hz, 0.38 H) 7.23 (d, J=1.83 Hz, 0.62 H) 7.28 (d, J=8.55 Hz, 0.62 H) 7.33 (d, J=8.54 Hz, 0.38 H) 7.54 (dd, J=8.39, 1.68 Hz, 0.62 H) 7.63 (dd, J=8.55, 1.53 Hz, 0.38 H) 7.86 (d, J=8.55 Hz, 0.62 H) 7.91 (d, J=8.55 Hz, 0.38 H) 8.11 (d, J=1.22 Hz, 0.62 H) 8.29 (d, J=1.22 Hz, 0.38 H).

【０１００】

中間体１５

【化２７】



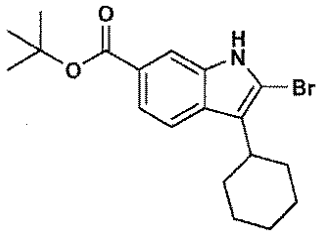
シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸、８－シクロヘキシル－５－［［［（ジメチルアミノ）スルホニル］アミノ］カルボニル］－１，１２ｂ－ジヒドロ－１１－メトキシ－、（+）－

１０ＮのＮａＯＨ（１．８ｍＬ、１８ｍｍｏｌ）溶液および水（４ｍＬ）を、シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ，５（２Ｈ）－ジカルボキサミド、８－シクロヘキシル－Ｎ^5－［（ジメチルアミノ）スルホニル］－１，１２ｂ－ジヒドロ－Ｎ^{1a}－［（２Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４，７，７－トリメチルビシクロ［２．２．１］ヘプター２－イル］－１１－メトキシ－、（１ａＳ）－［部分構造］－（１３０ｍｇ、０．１８５ｍｍｏｌ）のｂＴＨＦ／ＭｅＯＨ溶液（７ｍＬ／７ｍＬ）に加えた。反応混合物を、１２０℃のマイクロ波条件下で１時間加熱した。それを濃縮し、濃ＨＣｌ溶液で酸性化し、酢酸エチルで２回（２×３０ｍＬ）抽出した。有機層を合わせて、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、減圧下で濃縮し、橙色の油状物を得た。次いで、粗生成物をＰｒｅｐ．ＨＰＬＣカラムで精製し、生成物を淡黄色の固形物として得た（６８ｍｇ、収率６７％）。平均比旋光度＋１７４．７３°；溶媒ＭｅＯＨ；波長５８９ｎｍ；５０ｃｍセルＭＳ ｍ／５５２（ＭＨ＋）、保持時間：３．７７３分。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 0.27 (m, 0.38 H) 1.14 - 2.22 (m, 11.62 H) 2.76 (m, 0.38 H) 2.80 - 2.92 (m, 1 H) 2.92 - 3.09 (m, 6.62 H) 3.45 (d, J=14.95 Hz, 0.62 H) 3.90 (s, 1.86 H) 3.91 (s, 1.14 H) 4.04 (d, J=15.26 Hz, 0.38 H) 5.28 (d, J=15.26 Hz, 0.38 H) 5.47 (d, J=15.26 Hz, 0.62 H) 6.95 - 7.05 (m, 1 H) 7.15 (d, J=2.75 Hz, 0.38 H) 7.23 (d, J=1.83 Hz, 0.62 H) 7.28 (d, J=8.55 Hz, 0.62 H) 7.33 (d, J=8.54 Hz, 0.38 H) 7.54 (dd, J=8.39, 1.68 Hz, 0.62 H) 7.63 (dd, J=8.55, 1.53 Hz, 0.38 H) 7.86 (d, J=8.55 Hz, 0.62 H) 7.91 (d, J=8.55 Hz, 0.38 H) 8.11 (d, J=1.22 Hz, 0.62 H) 8.29 (d, J=1.22 Hz, 0.38 H).

【０１０１】

中間体１６

【化２８】



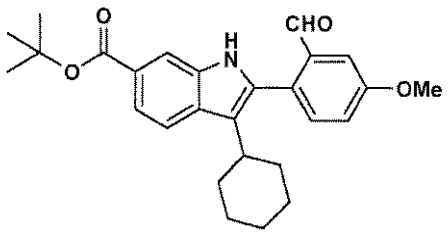
１Ｈ－インドール－６－カルボン酸、２－ブロモ－３－シクロヘキシル－、１，１－ジメチルエチルエステル

機械的に攪拌した２－ブロモ－３－シクロヘキシル－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（８０ｇ、０．２４ｍ）の乾燥二塩化メチレン（１．２Ｌ）溶液およびＴＨＦ（１００ｍＬ）に、活性化モレキュラ・シーブス（4A、８０ｇ）および炭酸銀（２７５ｇ、０．９９ｍ）を加えた。反応混合物を０℃に冷却し、ｔ－ブチルブロミド（１４２ｇ、１．０４ｍ）を滴下して加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、ＴＬＣ［ヘキサン－酢酸エチル８０：２０、Ｒｆ（生成物）＝０．７］でモニターした。ブロモ酸が少しでも変換されずに残っている場合、１０％炭酸銀をさらに加え、攪拌をさらに２～４時間続けた。完了後、反応混合物をセライトの薄いベッドに通じて濾過した。濾液を二塩化メチレン（５００ｍＬ）で洗浄した。濾液を合わせて、減圧下で濃縮し、そして粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（２３０～４００メッシュ、酢酸エチルの０～２％ｐｅｔエーテル中グラジエントで溶離）で精製して得た。同種のフラクションを合わせて、減圧下で蒸発させ、表題化合物を得た（８０ｇ、８５％）。ＨＰＬＣ：９０．１％（ＲＴ＝６．５６分）、カラム：Ｃ１８ ＢＤＳ、（５０×４．６ｍｍ）、移動相：０．１％ＴＦＡ水のグラジエント：ＡＣＮ（３０→１００→３０）、流速：０．８ｍＬ／分；
ＬＣＭＳ：９９．８％（ＲＴ＝４．４４分）、カラム：Ｇｅｎｅｉｓ、Ｃ１８ ５０×４．６ｍｍ、移動相：０．１％ギ酸水のグラジエント：ＡＣＮ（７０→９５→７０）、流速：０．８ｍＬ／分；Ｍ－１＝３７６．５；
^{1}H NMR $CDCl_3$ (400 MHz) δ 1.37 - 1.40 (m, 3H, cyc.ヘキシル), 1.62 (s, 9H, t-Bu), 1.80 - 1.94 (各々２セットの m, 3H, & 4H, cyc.ヘキシル 部分), 2.81 (m, 1H, CH cyc.ヘキシル － ベンジル性), 7.70 - 7.75 (m, 2H, インドール－H4&5), 8.04 (s, 1H, インドール-H7), 8.52 (s, 1H, インドール-NH).

【０１０２】

中間体１７

【化２９】

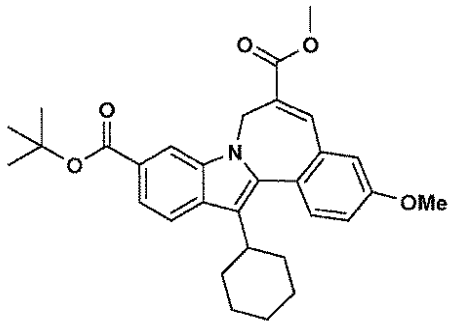


１Ｈ－インドール－６－カルボン酸、３－シクロヘキシル－２－（２－ホルミル－４－メトキシフェニル）－、１，１－ジメチルエチルエステル

ｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモ－３－シクロヘキシル－１Ｈ－インドール－６－カルボキシレート（７２ｇ、０．１９ｍ）を、１：１で混合したトルエンおよびエタノール（７２０ｍＬ）中に溶解し、脱気した。次いで、ＬｉＣｌ（２３．９ｇ、０．５１ｍ）を加え、続いて、炭酸ナトリウム（７２０ｍＬ、１．０Ｍ溶液で別々に脱気）およびPd－テトラキス（１３．１ｇ、０．０１１ｍ）を加えた。０．２５時間攪拌した後、２－ホルミル－４－メトキシフェニルボロン酸（４１．１ｇ、０．２２ｍ）を加え、反応混合物を８５℃で４時間加熱した。次いで、反応液をＴＬＣでモニターした［ヘキサン－酢酸エチル８０：２０、

Ｒｆ（生成物）＝０．５５］。完了後、反応混合物を室温まで冷却し、水（１．０Ｌ）を加え、続いて、酢酸エチル（１．０Ｌ）を加えた。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色の固形物として得た（７５ｇ、収率７４％）。ＨＰＬＣ：９９．７％（ＲＴ＝６．３０分）、カラム：Ｃ１８ＢＤＳ（４．６×５０ｍｍ）、ＳＣ－３０７、移動相：０．１％ＴＦＡ水のグラジエント：ＡＣＮ（３０→１００→３０）、流速：０．８ｍＬ／分；
ＬＣＭＳ：９８．０％（ＲＴ＝５．２８分）、カラム：Ｇｅｎｅｉｓ、Ｃ１８（５０×４．６ｍｍ）、移動相：０．１％ギ酸水のグラジエント：ＡＣＮ（７０→９５→７０）、流速：０．８ｍＬ／分；
Ｍ－１＝４３２．２；
^{1}H NMR (DMSO -d6) (400 MHz) δ 1.40 - 1.48 (m, 3H, cyc.ヘキシル), 1.57 (s, 9H, t-Bu), 1.84 - 1.90 (m, 7H, cyc.ヘキシル部分), 3.09 (m, 1H, CH cyc.ヘキシル － ベンジル性), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 6.55 (d, J = 4 Hz, 1H, アリール $H_{2'}$), 7.06 (d, 1H, アリール $H_{3'}$), 7.08 (s, 1H, アリール $H_{6'}$), 7.23 (d, 1H, インドール-H_5), 7.53 (d, J = 8 Hz, 1H, インドール-H_4), 7.70 - 7.75 (m, 2H, NH + インドール-H_7), 8.06 (s, 1H, CHO).

【０１０３】
中間体１８
【化３０】



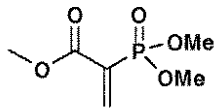
７Ｈ－インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－６，１０－ジカルボン酸、１３－シクロヘキシル－、１０－（１，１－ジメチルエチル）６－メチルエステル
ｔｅｒｔ－ブチル３－シクロヘキシル－２－（２－ホルミル－４－メトキシフェニル）－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（６２．５ｇ、０．１４４ｍ）を乾燥ＤＭＦ（１．２Ｌ）中に溶解し、機械で攪拌した。次いで、炭酸セシウム（８４ｇ、０．１７ｍ）および２－（ジメトキシホスホリル）アクリル酸メチル（６５～７０％ ＧＣ 純粋、５６．２ｇ、０．１８ｍ）を加え、反応混合物を６５℃で４時間加熱し、反応液をＴＬＣでモニターした［ヘキサン－酢酸エチル８０：２０、Ｒｆ（生成物）＝０．７］。完了後、混合物を室温まで冷却し、次いで水（１．０Ｌ）でクエンチした。黄色の固形物が沈殿し、それを濾過により回収し、空気乾燥した。次いで、この物質をメタノール中でスラリーし、濾過し、減圧下で乾燥し、生成物を黄色の粉末として得た（７０ｇ、９０％）。ＨＰＬＣ：９９．１％（ＲＴ＝６．４５分）、
カラム：Ｃ１８ ＢＤＳ（４．６×５０ｍｍ）、
移動相：０．１％ＴＦＡ水のグラジエント：ＡＣＮ（３０→１００→３０）、
流速：０．８ｍＬ／分；
ＬＣＭＳ：１００％（ＲＴ＝７．００分）、
カラム：Ｇｅｎｅｉｓ、Ｃ１８ （５０×４．６ｍｍ）、
移動相：０．１％ギ酸水のグラジエント：ＡＣＮ（７０→９５→７０）、
流速：０．８ｍＬ／分；
Ｍ＋１＝５０２．２；
^{1}H NMR ($CDCl_3$) (400 MHz) δ 1.10 - 1.30 (m, 3H, cyc.ヘキシル), 1.64 (s, 9H, t-Bu), 1.77 - 2.07 (m, 7H, cyc.ヘキシル部分), 2.80 (m, 1H, CH cyc.ヘキシル - ベンジ

ル性），3.84 (s, 3H, OCH_3)，3.93 (s, 3H, $COOCH_3$)，4.15 & 5.65 (2つのbr.ピーク,各々 1H，アリル性 CH_2)，6.95 (s, 1H, アリール $H_{6'}$)，7.01 (d, 1H, アリール $H_{2'}$)，7.53 (d, J = 8 Hz, 1H, アリール $H_{3'}$)，7.70 (d, J = 4 Hz, 1H, インドール-H_5)，7.84 (s + d, 2H, オレフィン性 H + インドール-H_4)，8.24 (s, 1H, インドール - H_7)；13C NMR ($CDCl_3$) (100.0 MHz) δ 166.92, 165.71, 158.96, 142.28, 136.47, 13.50, 134.61, 132.43, 132.01, 129.73, 124.78, 124.68, 120.33, 119.39, 119.04, 115.62, 115.05, 111.27, 80.27, 55.49, 52.50, 39.09, 36.81, 33.40, 28.38, 27.15, 26.28.

【０１０４】

中間体１９

【化３１】



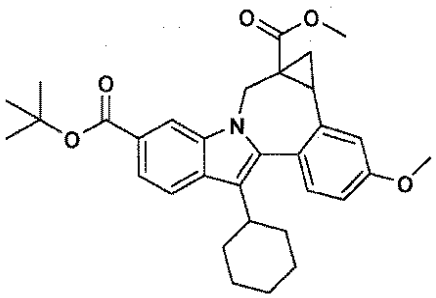
２－プロペン酸、２－（ジメトキシホスフィニル）－、メチルエステル

機械的攪拌機、冷却器、温度コントローラー、およびN_2注入口を備えた、四首丸底フラスコ（５Ｌ）に、パラホルムアルデヒド（４０．５ｇ、１．３５ｍｏｌ）、ＭｅＯＨ（２Ｌ）およびピペリジン（２ｍＬ）を満たした。反応混合物をN_2下で３時間、加熱還流した。５０℃に冷却後、２－（ジメトキシホスホリル）アセテート（１５０ｇ、０．８２４ｍｏｌ）を１回で加えた。引き続き、反応混合物１８時間還流した。室温まで冷却後、反応溶液を減圧下で濃縮し、清澄な無色の油状物を得た。上記の油状物を、温度コントローラー、N_2注入口、撹拌機およびＤｅａｎ－Ｓｔａｒｋ装置を備えた、四首丸底フラスコ（３Ｌ）の中で、乾燥トルエン（１Ｌ）中に溶解した。その溶液に、ＴｓＯＨ．H_2O（５．２ｇ）を加えた。次いで、反応混合物を還流で１８時間共沸し、メタノールを除去した。室温まで冷却後、溶液を減圧下で濃縮し、黄色の油状物を得て、それを減圧下で蒸留し（１５０～１５５℃で／０．２ｍｍＨｇ）、無色の油状物を生成物として得た（１３５．０ｇ、）。純度は９０％で以下の１Ｈ ＮＭＲに基づく。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.0 (dd, J = 42.4 および 1.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 20.5 and 1.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.76 (s, 3H).

【０１０５】

中間体２０

【化３２】



シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ，５（２Ｈ）－ジカルボン酸、８－シクロヘキシル－１，１２ｂ－ジヒドロ－１１－メトキシ－、５－（１，１－ジメチルエチル）１ａ－メチルエステル、（＋／－）

水素化ナトリウム（９６ｍｇ、４ｍｍｏｌ）を、攪拌した塩化トリメチルスルホキソニウム（５６７ｍｇ、４．４ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）懸濁液に、窒素下で加えた。生じた混合物を室温で３０～４５分間攪拌し、次いで無溶媒の７Ｈ－インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－６，１０－ジカルボン酸、１３－シクロヘキシル－３－メトキシ－、１０－（１，１－ジメチルエチル）６－メチルエステル（１．０、２ｍｍｏｌ）を少量ずつ加えた。懸濁液をＤＭＳＯ（５ｍＬ）で希釈し、５０℃で３～４時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加えた。固形物を分離し、それを濾過により

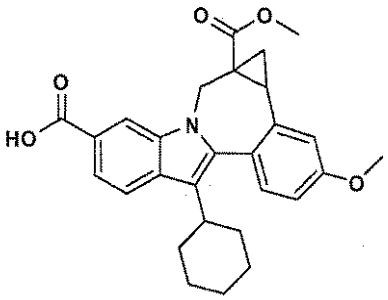
回収し、水で洗浄し、次いで終夜、空気乾燥し、粗生成物を得た（１．１５ｇ）。この物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、３％ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液）で精製し、純粋な表題化合物を得た（０．９６ｇ）。ＬＣ／ＭＳ：保持時間３．８１６分；ｍ／ｅ５１６（ＭＨ＋）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：生成物は相互変換する回転異性体として観察され、そのことは化合物のＮＭＲスペクトルからわかる。

以下の手順は、ラセミ体のシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ，５（２Ｈ）－ジカルボン酸、８－シクロヘキシル－１，１２ｂ－ジヒドロ－１１－メトキシ－、５－（１，１－ジメチルエチル）１a－メチルエステル、（＋／－）を効果的に溶解する方法の一例である。シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ，５（２Ｈ）－ジカルボン酸、８－シクロヘキシル－１，１２ｂ－ジヒドロ－１１－メトキシ－、５－（１，１－ジメチルエチル）１a－メチルエステル、（＋／－）－の試料を、イソプロパノールおよびアセトニトリル（８：２）の混合物中に溶解し、最終濃度を２０ｍｇ／ｍＬとした。この混合物をプレパラティブ・キラルＳＦＣクロマトグラフィー・システムに注入し、それには以下の条件を用いた：
Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ ＯＪ－Ｈカラム、４．６×２５０ｍｍ、５μｍ；
移動相：８％ＭｅＯＨのCO_2溶液；
温度：３５℃；
流速：２ｍＬ／分で１６分間；
ＵＶモニターは２６０ｎｍ；
注入量：５μＬ［～２０．０ｍｇ／ｍＬのＩＰＡ：ＡＣＮ（８：２）］。

【０１０６】

中間体２１

【化３３】



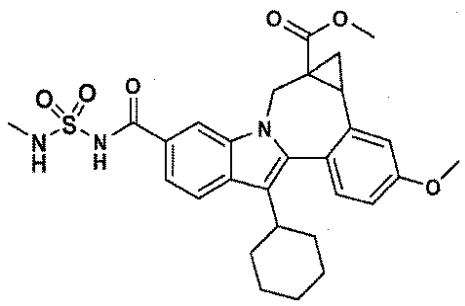
シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ，５（２Ｈ）－ジカルボン酸、８－シクロヘキシル－１，１２ｂ－ジヒドロ－１１－メトキシ－、１a－メチルエステル、（＋／－）－

ＴＦＡ（５ｍＬ）を、（＋／－）８－シクロヘキシル－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロ－１１－メトキシ－１ａ－（メトキシカルボニル）－シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボン酸、ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５１５ｍｇ、１ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ溶液（１０ｍＬ）に加えた。生じた溶液を室温で約８～１２時間攪拌した。次いで、反応液を乾固するまで蒸発させ、表題化合物を得た（０．４７ｇ、１００％）。ＬＣ／ＭＳ：保持時間２．２４５分；ｍ／ｅ４６０（ＭＨ＋）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：化合物ＮＭＲスペクトルでは、生成物は相互変換する回転異性体の混合体として観察された。

【０１０７】

中間体２２

【化３４】



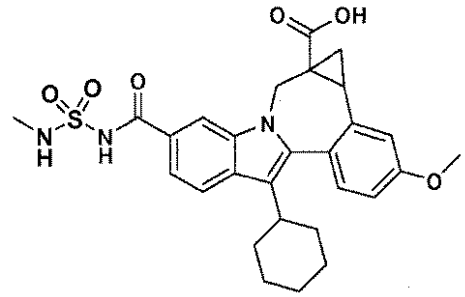
シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸、８－シクロヘキシル－１，１２ｂ－ジヒドロ－１１－メトキシ－５－［［［（メチルアミノ）スルホニル］アミノ］カルボニル］－、メチルエステル

８－シクロヘキシル－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロ－１１－メトキシ－１ａ－（メトキシカルボニル）－シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボン酸（１４０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）およびＣＤＩ（６４ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（３ｍＬ）を、６０℃で１時間攪拌した。Ｎ－メチルスルファミド（６８ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）およびＤＢＵ（７１．６ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を加え、混合物を６０℃で終夜攪拌した。反応液を冷水中に注ぎ、希塩酸で酸性化し、酢酸エチル中で抽出した。抽出物を希塩酸（０．１Ｎ）および食塩水で連続して洗浄し、次いで乾燥し（無水硫酸ナトリウム）、濾過し、蒸発させ、表題化合物を茶色の固形物として得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｅ　５５２（ＭＨ＋）。この物質をさらなる精製もせずに用いた。

【０１０８】

中間体２３

【化３５】



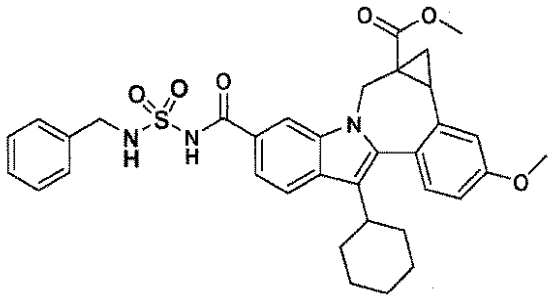
シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸、８－シクロヘキシル－１，１２ｂ－ジヒドロ－１１－メトキシ－５－［［［（メチルアミノ）スルホニル］アミノ］カルボニル］－

シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸、８－シクロヘキシル－５－［［［（メチルアミノ）スルホニル］アミノ］カルボニル］－１，１２ｂ－ジヒドロ－１１－メトキシー、メチルエステルをＴＨＦ、ＭｅＯＨ混合液（２ｍＬ、２ｍＬ）中に溶解した。次いで、２．５ＭのＮａＯＨ水（１．２ｍＬ、３ｍｍｏｌ）を加え、反応液を２２℃で２時間振盪した。次いで、その溶液を１ＭのＨＣｌ水（３ｍＬ）で中性化し、濃縮して、有機溶媒を除去した。残渣をH_2Oでスラリーし、固形物を濾過により回収し、H_2Oで洗浄し、乾燥し、表題化合物を得た（１６０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｅ　５３８（ＭＨ＋）。この物質をさらなる精製もせずに用いた。

【０１０９】

中間体２４

【化３６】



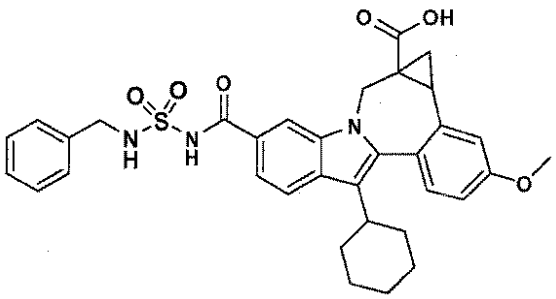
シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸、８－シクロヘキシル－５－［［［（ベンジルアミノ）スルホニル］アミノ］カルボニル］－１，１２ｂ－ジヒドロ－１１－（メトキシ）－１２－（メトキシ）－、メチルエステル、（＋／－）－

（＋／－）８－シクロヘキシル－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロ－１１－メトキシ－１ａ－（メトキシカルボニル）－シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボン酸（２００ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）およびＣＤＩ（９２ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（５ｍＬ）を、６０℃で１時間攪拌した。次いで、Ｎ－ベンジルスルファミド（１６４ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）およびＤＢＵ（１００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を加え、生じた混合物を６０℃で終夜攪拌した。反応液を冷水中に注ぎ、希塩酸で酸性化し、酢酸エチル中で抽出した。有機相を塩酸（０．１Ｎ）および食塩水で洗浄し、乾燥し（硫酸ナトリウム）、減圧下で蒸発させ、表題化合物を茶色の固形物として得た。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｅ ６２８（ＭＨ＋）。

【０１１０】

中間体２５

【化３７】

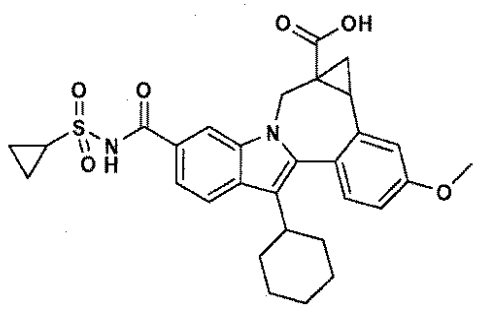


シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸、８－シクロヘキシル－１，１２ｂ－ジヒドロ－１１－メトキシ－５－［［［［（フェニルメチル）アミノ］スルホニル］アミノ］カルボニル］－、（＋／－）－

表題化合物を、（＋／－）８－シクロヘキシル－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロ－１１－メトキシ－１ａ－（メトキシカルボニル）－シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボン酸から出発して、シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸、８－シクロヘキシル－５－［［［（メチルアミノ）スルホニル］アミノ］カルボニル］－１，１２ｂ－ジヒドロ－１１－メトキシ－シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸で記載したのと同様の手順を用いて製造した。ESI-MS m/e 613 (MH+), ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.22 - 2.20 (m, 13 H) 3.27 - 3.31 (m, 1 H) 3.47 (d, J=14.95 Hz, 0.6 H) 3.92 (d, J=2.44 Hz, 3 H) 4.04 (d, 0.4 H) 4.31 (d, J=2.75 Hz, 2 H) 5.24 (d, 0.4 H) 5.48 (d, 0.6 H) 7.02 (d, 1 H) 7.17 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.19 - 7.35 (m, 5 H) 7.39 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 7.45 - 7.52 (m, 1 H) 7.80 (d, J=1.53 Hz, 0.4 H) 7.85 (dd, J=8.39, 6.87 Hz, 1 H) 8.22 (d, J=1.53 Hz, 0.6 H).

【０１１１】

中間体２６
【化３８】

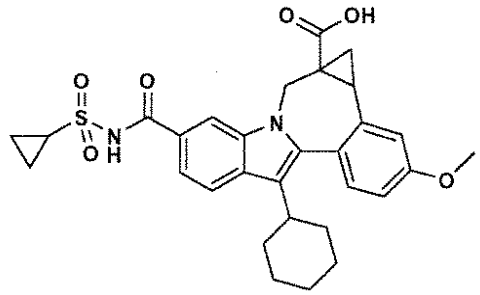


シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸、８－シクロヘキシル－５－［［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル］－１，１２ｂ－ジヒドロ－１１－メトキシ－、（＋／－）－
（＋／－）８－シクロヘキシル－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロ－１１－メトキシ－１ａ－（メトキシカルボニル）－シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボン酸（１当量）、およびカルボニルジイミダゾール（１．５当量）を混合した無水ＴＨＦ溶液を、５０℃で３０分間加熱し、室温まで冷却した。次いで、シクロプロパンスルホンアミド（１当量）および１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ-７-エン（２当量）を連続して加えた。生じた混合物を室温で終夜攪拌した。酸性水ワークアップをした後、粗生成物をｐｒｅｐＨＰＬＣで精製して得た。次いで、ＮａＯＨ（１Ｎ）のＴＨＦ－ＭｅＯＨ溶液を用いて、中間体エステルを加水分解し、表題化合物を得た。ＬＣ／ＭＳ：保持時間：２．０３０分；ｍ／ｅ５４９（ＭＨ＋）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：生成物は相互変換する回転異性体として観察され、そのことは化合物のＮＭＲスペクトルからわかる。

【０１１２】
特に断りがなければ、中間体２７～３８の実験手順には以下を用いた。ＬＣＭＳデータ：停止時間：グラジエント時間＋１分；初期濃度：０％Ｂ（特に断りがなければ）；終了濃度：１００％Ｂ（特に断りがなければ）；溶離液Ａ：５％CH_3CN／９５％H_2Oと一緒に１０ｍＭのNH_4OAc（カラムＡ、ＤおよびＥ）；１０％ＭｅＯＨ／９０％H_2Oと一緒に０．１％ＴＦＡ（カラムＢおよびＣ）；溶離液Ｂ：９５％CH_3CN／５％H_2Oと一緒に１０ｍＭのNH_4OAc（カラムＡ、ＤおよびＥ）；９０％ＭｅＯＨ／１０％H_2Oと一緒に０．１％ＴＦＡ（カラムＢおよびＣ）；カラムＡ：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ １０μ ４．６×５０ｍｍ Ｃ１８；カラムＢ：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｃ１８ １０μ ３．０×５０ｍｍ；カラムＣ：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ４．６×５０ｍｍ Ｃ１８ １０μ；カラムＤ：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｉｎａ Ｃ１８ ５μ ３．０×５０ｍｍ；カラムＥ：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ５μ ４．６×５０ｍｍ Ｃ１８；プレパラティブＨＰＬＣデータ：H_2O／CH_3CNと一緒の１０ｍＭのNH_4OAc緩衝液の条件；グラジエント：２０分にわたって直線的（特に断りがなければ）；初期濃度：１５％Ｂ（特に断りがなければ）；終了濃度：１００％Ｂ；溶離液Ａ：５％CH_3CN／９５％H_2Oと一緒に１０ｍＭのNH_4OAc；溶離液Ｂ：９５％CH_3CN／５％H_2Oと一緒に１０ｍＭのNH_4OAc；カラム：Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤ ５μ ３０×１００ｍｍ；H_2O／ＭｅＯＨと一緒に０．１％ＴＦＡ緩衝液の条件；グラジエント：２０分にわたって直線的（特に断りがなければ）；初期濃度：３０％Ｂ（特に断りがなければ）；終了濃度：１００％Ｂ；溶離液Ａ：１０％ＭｅＯＨ／９０％H_2Oと一緒に０．１％ＴＦＡ；溶離液Ｂ：９０％ＭｅＯＨ／１０％H_2Oと一緒に０．１％ＴＦＡ；カラム：ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ２１×１００ ｍｍ Ｃ１８ H_2O。

【０１１３】
中間体２７

【化３９】



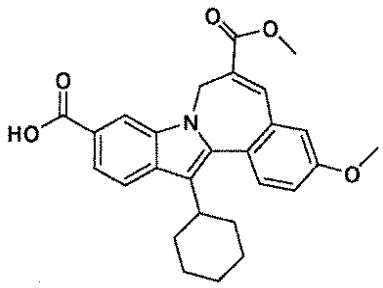
シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸、８－シクロヘキシル－５－［［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル］－１，１２ｂ－ジヒドロ－１１－メトキシ－、（＋／－）－

（＋／－）８－シクロヘキシル－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロ－１１－メトキシ－１ａ－（メトキシカルボニル）－シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボン酸（１当量）、およびカルボニルジイミダゾール（１．５当量）を混合した無水ＴＨＦ溶液を、５０℃で３０分間加熱し、室温まで冷却した。次いで、シクロプロパンスルホンアミド（１当量）および１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ-７-エン（２当量）を連続して加えた。生じた混合物を室温で終夜攪拌した。水性酸ワークアップ後、粗生成物を単離し、ｐｒｅｐＨＰＬＣにより精製した。次いで、ＮａＯＨ（１Ｎ）のＴＨＦ－ＭｅＯＨ溶液を用いて中間体エステルを加水分解し、表題化合物を得た。ＬＣ／ＭＳ：保持時間：２．０３０分；ｍ／ｅ５４９（ＭＨ＋）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：　生成物は相互変換する回転異性体として観察され、そのことは化合物のＮＭＲスペクトルからわかる。

【０１１４】

中間体２８

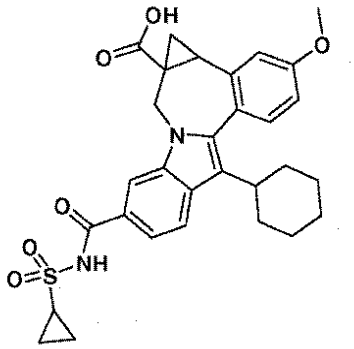
【化４０】



１３－シクロヘキシル－３－メトキシ－６－（メトキシカルボニル）－７Ｈ－インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１０－カルボン酸

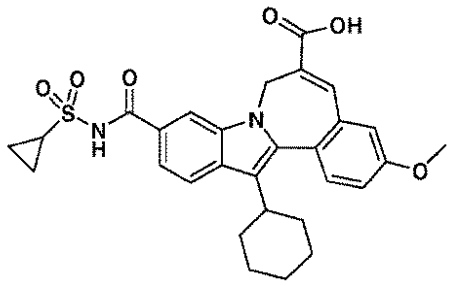
トリフルオロ酢酸（３０ｍＬ）を、攪拌したスラリーである、１０－ｔｅｒｔ－ブチル６－メチル１３－シクロヘキシル－３－メトキシ－７Ｈ－インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－６，１０－ジカルボキシレート（１０ｇ、２０ｍｍｏｌ）のジクロロエタン溶液（３０ｍＬ）に、N_2下、滴下して加えた。清澄な深緑色溶液を室温で２．５時間攪拌し、乾固するまで濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で終夜攪拌した。固形物を濾過により回収し、ＥｔＯＡｃおよびEt_2Oで洗浄し、１３－シクロヘキシル－３－メトキシ－６－（メトキシカルボニル）－７Ｈ－インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１０－カルボン酸（８．３５ｇ、１８．８ｍｍｏｌ、９４％）を黄色の固形物として得た。さらなる精製をせずにそれを用いた。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ　1.13 - 2.16 (m, 10H), 2.74 - 2.88 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.06 - 4.29 (m, 1H), 5.54 - 5.76 (m, 1H), 6.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8, 1.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 1.1Hz, 1H).　ＬＣＭＳ：ｍ／ｅ　４４６（Ｍ＋Ｈ）+、保持時間３．２１分、カラムＢ、４分グラジエント。

【０１１５】
中間体２９
【化４１】



１３－シクロヘキシル－１０－（（シクロ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］ベンズアゼピン－６－カルボン酸メチル
１，１’－カルボニルジイミダゾール（１．８２ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）を１３－シクロヘキシル－３－メトキシ－６－（メトキシカルボニル）－７Ｈ－インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１０－カルボン酸（３．８５ｇ、８．６５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）スラリー溶液に加えた。反応混合物を６０℃で１．５時間加熱し、室温まで冷却し、シクロプロパンスルホンアミド（１．３６ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）で処理し、１０分間撹拌し、次いでＤＢＵ（２．０ｍＬ、１３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）溶液を滴下して加える処理をした。反応混合物を室温で終夜撹拌し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、H_2O（～３０ｍＬ）、１ＮのＨＣｌ（水）（２×５０ｍＬ）および食塩水（～３０ｍＬ）で洗浄した。水層を合わせて、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出し、有機層を１Ｎの ＨＣｌ水（～５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を合わせて、食塩水（～３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮した。残渣をEt_2O（～１００ｍＬ）と２時間撹拌し、固形物を濾過により回収し、Et_2Oですすぎ、乾燥し、メチル１３－シクロヘキシル－１０－（（シクロ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］ベンズアゼピン－６－カルボキシレートを淡黄色の固形物として得た（４．２４ｇ、７．７３ｍｍｏｌ、８９％）。さらなる精製をせずにそれを用いた。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.08 - 2.13 (m, 14H), 2.73 - 2.87 (m, 1H), 3.13 - 3.24 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.04 - 4.27 (m, 1H), 5.50 - 5.71 (m, 1H), 6.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (br s, 1H), 8.78 (br s, 1H). ＬＣＭＳ：ｍ／ｅ５４９（Ｍ＋Ｈ）+、保持時間３．７９分、カラムＢ、４分グラジエント。

【０１１６】
中間体３０
【化４２】



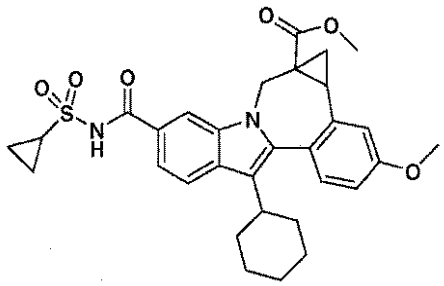
１３－シクロヘキシル－１０－（（シクロプロピルスルホニル）カルバモイル）－３－メトキシ－７Ｈ－インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－６－カルボン酸
メチル１３－シクロヘキシル－１０－（（シクロプロピルスルホニル）カルバモイル）

－３－メトキシ－７Ｈ－インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－６－カルボキシレート（１．０ｇ、１．８ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ／ＴＨＦ（１：１、２４ｍＬ）中に溶解し、１ＭのＮａＯＨ水（５ｍＬ）で処理した。反応混合物を撹拌し、６０℃で１．５時間加熱し、室温まで冷却した。清澄な溶液を１ＭのＨＣｌ水（５ｍＬ）で中性化し、濃縮し、有機溶媒を除去した。生じた固形物を濾過により回収し、H_2Oで洗浄し、減圧下で乾燥し、１３－シクロヘキシル－１０－（（シクロ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］ベンズアゼピン－６－カルボン酸（１．０ｇ、１．７ｍｍｏｌ、９４％）を明るい黄色の固形物として得た（０．７５当量のＴＨＦと一緒に）。さらなる精製をせずにそれを用いた。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.11 - 2.24 (m, 17H, 3H from THF), 2.81 - 2.96 (m, 1H), 3.17 - 3.28 (m, 1H), 3.69 - 3.79 (m, 3H, from THF), 3.94 (s, 3H), 4.07 - 4.33 (m, 1H), 5.55 - 5.81 (m, 1H), 7.14 - 7.24 (m, 2H), 7.55 - 7.64 (m, 2H), 7.88 - 7.94 (m, 2H), 8.20 (br s, 1H). ＬＣＭＳ：ｍ／ｅ ５３５（Ｍ＋Ｈ）+、保持時間３．７３分、カラムＢ、４分グラジエント。

【０１１７】

中間体３１

【化４３】



メチル８－シクロヘキシル－５－（（シクロプロピルスルホニル）カルバモイル）－１１－メトキシ－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボキシルレート

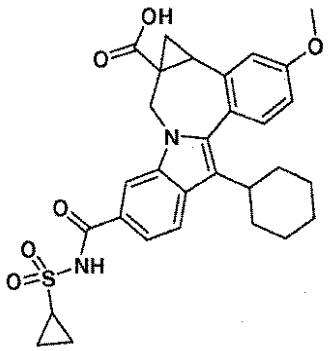
N_2下で撹拌しながら、スラリーした、水素化ナトリウム（６０％分散の鉱油中、３７０ｍｇ、９．２ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ溶液（８ｍＬ）にトリメチルスルホキソニウムヨウ化物（２．０３ｇ、９．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を４５分間撹拌し、次いでメチル１３－シクロヘキシル－１０－（（シクロプロピルスルホニル）カルバモイル）－３－メトキシ－７Ｈ－インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－６－カルボキシレート（２．２ｇ、４．０ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ溶液（５ｍＬ）を加えた［フラスコをＤＭＳＯですすいだ（２×３ｍＬ）］。反応混合物を１時間撹拌し、０．２５ＮのＨＣｌ（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）で抽出した。有機層を食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、水層を合わせて、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、食塩水（～２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、乾固するまで濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ／Et_2O（１：３、５０ｍＬ）で撹拌し、固形物を濾過により除去した。母液を濃縮し、高減圧下で乾燥し、メチル８－シクロヘキシル－５－（（シクロプロピルスルホニル）カルバモイル）－１１－メトキシ－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボキシレートを黄色の固形物として得た（１．９２ｇ、３．４ｍｍｏｌ、８５％）。さらなる精製をせずにそれを用いた。それは、～２：１で、回転異性体またはアトロプ異性体の混合物と存在した。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.19 - 0.26 (m, 0.4H), 0.78 - 2.19 (m, 15.6H), 2.64 - 3.02 (m, 2H), 3.16 - 3.28 (m, 1H), 3.41 (d, J = 15.0 Hz, 0.6H), 3.51 (s, 1.8H), 3.80 (s, 1.2H), 3.88 (s, 3H), 4.00 (d, J = 15.0 Hz, 0.4H), 5.22 (d, J = 15.0 Hz, 0.4H), 5.42 (d, J = 15.0 Hz, 0.6H), 6.93 - 7.01 (m, 1H), 7.12 (d, J = 2.6 Hz, 0.4H), 7.19 (d, J = 2.6 Hz, 0.6H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 0.6H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 0.4H), 7.55 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 0.6H), 7.63 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 0.4

H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 0.6H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 0.4H), 8.08 (d, J = 1.5 Hz, 0.4H), 8.31 (d, J = 1.5 Hz, 0.6H). ＬＣＭＳ：ｍ／ｅ ５６３（Ｍ＋Ｈ）+、保持時間３．７５分、カラムＢ、４分グラジエント。

【０１１８】

中間体３２

【化４４】



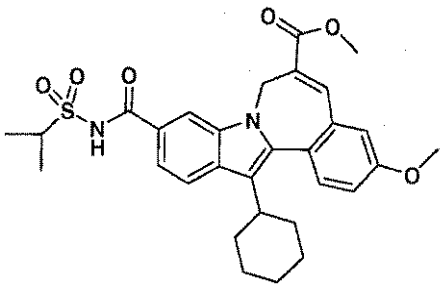
８－シクロヘキシル－５－（（シクロプロピルスルホニル）カルバモイル）－１１－メトキシ－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸

メチル８－シクロヘキシル－５－（（シクロプロピルスルホニル）カルバモイル）－１１－メトキシ－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボキシレート（１．９２ｇ、３．４１ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ／ＴＨＦ（１：１、４０ｍＬ）中に溶解し、１ＭのＮａＯＨ水（８ｍＬ）で処理した。反応混合物を攪拌し、６０℃で２時間加熱し、室温まで冷却した。清澄な溶液を１ＭのＨＣｌ水（８ｍＬ）で中性化し、濃縮し、有機溶媒を除去した。生じた固形物を濾過により回収し、H_2Oで洗浄し、減圧下で乾燥し、８－シクロヘキシル－５－（（シクロプロピルスルホニル）カルバモイル）－１１－メトキシ－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸を黄色の粉末として得た（１．６６ｇ、３．０３ｍｍｏｌ、８９％）。さらなる精製をせずにそれを用いた。それは、１：１で、回転異性体またはアトロプ異性体の混合物と存在した。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.32 (t, J = 6.2 Hz, 0.5H), 0.71 - 2.12 (m, 15.5H), 2.61 - 2.94 (m, 2H), 3.16 - 3.27 (m, 1H), 3.41 (d, J = 15.0 Hz, 0.5H), 3.82 (s, 1.5H), 3.86 (s, 1.5H), 3.99 (d, J = 15.0 Hz, 0.5H), 5.28 (d, J = 15.0 Hz, 0.5H), 5.49 (d, J = 15.0 Hz, 0.5H), 6.85 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 0.5H), 6.91 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 0.5H), 6.96 (d, J = 2.6 Hz, 0.5H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 0.5H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 8.06 (s, 0.5H), 8.35 (s, 0.5H), 9.31 - 10.35 (m, 1H). ＬＣＭＳ：ｍ／ｅ ５４７（Ｍ－Ｈ）$^-$、保持時間２．０６分、カラムＡ、４分グラジエント。

【０１１９】

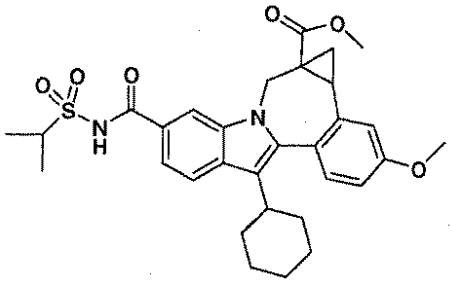
中間体３３

【化４５】



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］ベンズアゼピン－６－カルボン酸メチル
１，１’－カルボニルジイミダゾール（２６２ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）を、１３－シクロヘキシル－３－メトキシ－６－（メトキシカルボニル）－７Ｈ－インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１０－カルボン酸（６０３ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）スラリー溶液に加えた。反応混合物を６０℃で１．５時間加熱し、室温まで冷却し、プロパン－２－スルホンアミド（２００ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）で処理し、１０分間攪拌し、次いでＤＢＵ（０．２７ｍＬ、１．８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（０．７５ｍＬ）溶液の処理で滴下して加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で希釈し、H_2O（～５ｍＬ）、１ＮのＨＣｌ水（２×１０ｍＬ）および食塩水（～５ｍＬ）で洗浄した。水層を合わせて、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で抽出し、有機層を１ＮのＨＣｌ水（～１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を合わせて、食塩水（～５ｍＬ）で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮した。残渣をEt_2O（～１５ｍＬ）と２時間攪拌し、固形物を濾過により回収し、Et_2Oですすぎ、乾燥し、メチル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］ベンズアゼピン－６－カルボキシレートを明るい黄色の固形物として得た（６４０ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ、８５％）。さらなる精製をせずにそれを用いた。
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.12 - 2.13 (m, 10H), 1.47 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 2.73 - 2.86 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.06 - 4.26 (m, 1H), 4.09 (septet, J = 7.0 Hz, 1H), 5.51 - 5.71 (m, 1H), 6.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H). ＬＣＭＳ：ｍ／ｅ ５５１（Ｍ＋Ｈ）+、保持時間３．８７分、カラムＢ、４分グラジエント。

【０１２０】
中間体３４
【化４６】



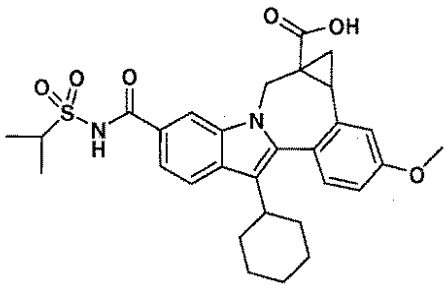
８－シクロヘキシル－５－（（イソプロピルスルホニル）カルバモイル）－１１－メトキシ－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸メチル
水素化ナトリウム（６０％分散した鉱油中、９７ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（２ｍＬ）スラリー溶液に、N_2下で攪拌しながら、トリメチルスルホキソニウムヨウ化物（５３０ｇ、２．４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を４５分間攪拌し、次いでメチル１３－シクロヘキシル－１０－（（イソプロピルスルホニル）カルバモイル）－３－メトキシ－７Ｈ－インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－６－カルボキシレート（５７８ｇ、１．０５ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ溶液（１．５ｍＬ）を加えた［フラスコをＤＭＳＯですすいだ（２×０．７５ｍＬ）］。反応混合物を１時間攪拌し、０．２５ＮのＨＣｌ（２５ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で抽出した。有機層を食塩水（１０ｍｌ）で洗浄し、水層を合わせて、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、食塩水（～１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、乾固するまで濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ／Et_2O（１：４、１０ｍＬ）で攪拌し、固形物を濾過により除去した。母液を濃縮し、高減圧下で乾燥し、メチル８－シクロヘキシル－５－（（イソプロピルスルホニル）カルバモイル）－１１－メトキシ－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］イ

ンドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボキシレートを黄色の固形物として得た（６２０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ、定量）。さらなる精製をせずにそれを用いた。それは、～２：１で、回転異性体またはアトロプ異性体の混合物と存在した。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.32 - 0.39 (m, 0.4H), 0.77 - 2.09 (m, 17.6H), 2.60 - 2.96 (m, 2H), 3.41 (d, J = 15.0 Hz, 0.6H), 3.53 (s, 1.8H), 3.79 (s, 1.2H), 3.87 (s, 3H), 4.02 - 4.14 (m, 1.4H), 5.14 (d, J = 15.0 Hz, 0.4H), 5.39 (d, J = 15.0 Hz, 0.6H), 6.89 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 0.4H), 6.91 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 0.6H), 7.00 (d, J = 2.6 Hz, 0.4H), 7.11 (d, J = 2.6 Hz, 0.6H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 0.6H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 0.4H), 7.38 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 0.6H), 7.43 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 0.4H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 0.6H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 0.4H), 7.96 (d, J = 1.5 Hz, 0.4H), 8.20 (d, J = 1.5 Hz, 0.6H), 8.39 (s, 0.4H), 8.43 (s, 0.6H). ＬＣＭＳ：ｍ／ｅ ５６３（Ｍ－Ｈ）$^-$、保持時間３．００分、カラムＡ、４分グラジエント。

【０１２１】

中間体３５

【化４７】



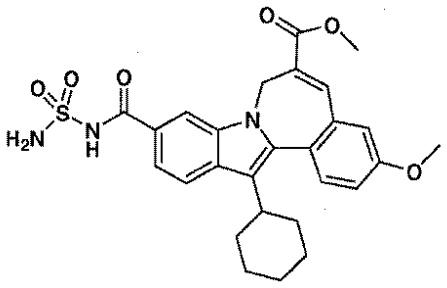
８－シクロヘキシル－５－（（イソプロピルスルホニル）カルバモイル）－１１－メトキシ－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸

メチル８－シクロヘキシル－５－（（イソプロピルスルホニル）カルバモイル）－１１－メトキシ－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボキシレート（６０６ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ／ＴＨＦ（１：１、１４ｍＬ）中に溶解し、１ＭのＮａＯＨ水（２．５ｍＬ）で処理した。反応混合物を攪拌し、６０℃で２時間加熱し、室温まで冷却した。清澄な溶液を１ＭのＨＣｌ水（２．５ｍＬ）で中性化し、濃縮し、有機溶媒を除去した。残渣をH_2O（１０ｍＬ）で終夜攪拌し、生じた固形物を濾過により回収し、H_2Oで洗浄し、減圧下で乾燥し、８－シクロヘキシル－５－（（イソプロピルスルホニル）カルバモイル）－１１－メトキシ－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸を明るい黄色の固形物として得た（５３０ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ、９０％）。さらなる精製をせずにそれを用いた。それは、～２：１で、回転異性体またはアトロプ異性体の混合物と存在した。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.23 - 0.30 (m, 0.4H), 0.80 - 2.24 (m, 17.6H), 2.70 - 3.11 (m, 2H), 3.46 (d, J = 15.0 Hz, 0.6H), 3.95 (s, 3H), 3.93 - 4.10 (m, 1.4H), 5.29 (d, J = 15.0 Hz, 0.4H), 5.48 (d, J = 15.0 Hz, 0.6H), 6.98 - 7.05 (m, 1H), 7.16 (d, J = 2.6 Hz, 0.4H), 7.23 (d, J = 2.6 Hz, 0.6H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 0.6H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 0.4H), 7.56 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 0.6H), 7.64 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 0.4H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 0.6H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 0.4H), 8.13 (d, J = 1.5 Hz, 0.4H), 8.31 (d, J = 1.5 Hz, 0.6H). ＬＣＭＳ：ｍ／ｅ ５５１（Ｍ＋Ｈ）+、保持時間３．７４分、カラムＢ、４分グラジエント。

【０１２２】

中間体３６

【化４８】



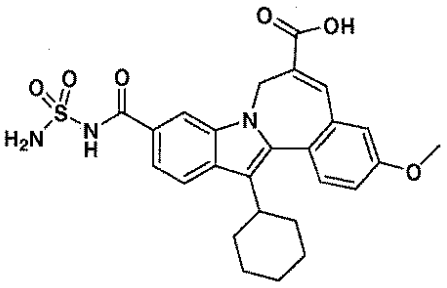
１０－（（アミノスルホニル）カルバモイル）－１３－シクロヘキシル－３－メトキシ－７Ｈ－インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－６－カルボン酸メチル

１，１’－カルボニルジイミダゾール（１．２３ｇ、７．６０ｍｍｏｌ）を、１３－シクロヘキシル－３－メトキシ－６－（メトキシカルボニル）－７Ｈ－インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１０－カルボン酸（２．６ｇ、５．８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１１ｍＬ）スラリー溶液に加えた。反応混合物を６０℃で１．５時間加熱し、室温まで冷却し、スルファミド（１．１２ｇ、１１．７ｍｍｏｌ）で処理し、１０分間攪拌し、次いでＤＢＵ（１．８ｍＬ、１１．７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）溶液を滴下して加える処理をした。反応混合物を室温で３時間攪拌し、ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）およびCH_2Cl_2（１００ｍＬ）で希釈し、乾固するまで濃縮した。残渣をCH_2Cl_2（１００ｍＬ）で希釈し、１ＮのＨＣｌ水（２×１００ｍＬ）で洗浄した。水層を合わせて、CH_2Cl_2（１００ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせて、半分飽和した食塩水（～５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮した。残渣をEt_2O（～７５ｍＬ）と１時間攪拌し、固形物を濾過により回収し、Et_2Oですすぎ、乾燥し、メチル１０－（（アミノスルホニル）カルバモイル）－１３－シクロヘキシル－３－メトキシ－７Ｈ－インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－６－カルボキシレートを明るい黄色の固形物として得た（２．８ｇ、５．３ｍｍｏｌ、９１％）。さらなる精製をせずにそれを用いた。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.08 - 2.10 (m, 10H), 2.71 - 2.84 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.00 - 4.18 (m, 1H), 5.50 - 5.64 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 6.97 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (br s, 1H), 9.49 (s, 1H). ＬＣＭＳ：ｍ／ｅ ５２４（Ｍ＋Ｈ）+、保持時間３．６０分、カラムＢ、４分グラジエント。

【０１２３】

中間体３７

【化４９】



１０－（（アミノスルホニル）カルバモイル）－１３－シクロヘキシル－３－メトキシ－７Ｈ－インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－６－カルボン酸

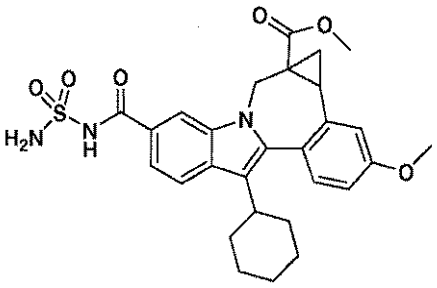
メチル１０－（（アミノスルホニル）カルバモイル）－１３－シクロヘキシル－３－メトキシ－７Ｈ－インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－６－カルボキシレート（７２５ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ／ＴＨＦ（１：１、１６ｍＬ）中に溶解し、１ＭのＮａＯＨ水（３ｍＬ）で処理した。反応混合物を攪拌し、６０℃で０．５時間加熱し、室温まで冷却した。反応溶液を$MeOH/H_2O$（２：１，１５ｍＬ）で希釈し、１

Mのｈｃｌ水（３ｍＬ）で中性化し、濃縮し、有機溶媒を除去した。生じた固形物を濾過により回収し、H_2Oで洗浄し、減圧下で乾燥し、１０－（（アミノスルホニル）カルバモイル）－１３－シクロヘキシル－３－メトキシ－７Ｈ－インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－６－カルボン酸を明るい黄色の固形物として得た（６５０ｇ、１．３ｍｍｏｌ、９２％）。さらなる精製をせずにそれを用いた。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.16 - 2.22 (m, 10H), 2.82 - 2.96 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.07 - 4.29 (m, 1H), 5.57 - 5.80 (m, 1H), 7.14 - 7.23 (m, 2H), 7.55 - 7.63 (m, 2H), 7.88 - 7.94 (m 2H), 8.18 (s, 1H). ＬＣＭＳ：ｍ／ｅ ５１０（Ｍ＋Ｈ）+、保持時間２．８５分、カラムＢ、４分グラジエント。

【０１２４】

中間体３８

【化５０】



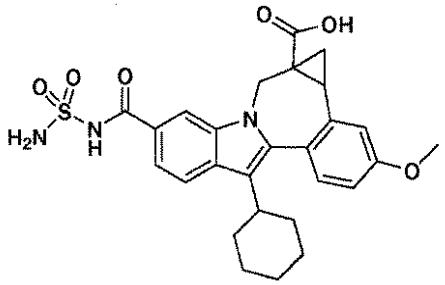
メチル５－（（アミノスルホニル）カルバモイル）－８－シクロヘキシル－１１－メトキシ－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボキシレート

水素化ナトリウム（６０％分散した鉱油中、３５０ｍｇ、８．８ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（８ｍＬ）スラリー溶液に、N_2下で攪拌しながら、トリメチルスルホキソニウムヨウ化物（１．９３ｇ、８．８ｍｍｏｌ）を３回で加えた。反応混合物を０．５時間攪拌し、次いでメチル１０－（（アミノスルホニル）カルバモイル）－１３－シクロヘキシル－３－メトキシ－７Ｈ－インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－６－カルボキシレート（２．０ｇ、３．８ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（８ｍＬ）溶液を加えた［フラスコですすぎＤＭＳＯ（２×２ｍＬ）］。反応混合物を１時間攪拌し、０．２５ＮのＨＣｌ（１００ｍＬ）に注ぎ、CH_2Cl_2（１００ｍＬ）で希釈した。溶液を濾過して、固形物を回収し、母液の有機層を分離し、乾固するまで濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（～１５０ｍＬ）中に溶解し、H_2O（～５０ｍＬ）、食塩水（～５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、乾固するまで濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ／Et_2O（４：１、５０ｍＬ）で攪拌し、固形物を濾過により回収し、ＥｔＯＡｃで洗浄した。これらの固形物を最初に回収した固形物と合わせて、メチル５－（（アミノスルホニル）カルバモイル）－８－シクロヘキシル－１１－メトキシ－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボキシレートを黄褐色の固形物として得た（１．３９ｇ、２．６ｍｍｏｌ、６８％）。さらなる精製をせずにそれを用いた。それは、１：１で、回転異性体またはアトロプ異性体の混合物と存在した。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 0.13 - 0.21 (m, 0.5H), 1.06 - 2.12 (m, 11.5H), 2.64 - 2.94 (m, 2H), 3.46 (s, 1.5H), 3.49 (d, J = 15.0 Hz, 0.5H), 3.75 (s, 1.5H), 3.85 (s, 3H), 4.02 (d, J = 15.0 Hz, 0.5H), 5.21 (d, J = 15.0 Hz, 0.5H), 5.42 (d, J = 15.0 Hz, 0.5H), 6.99 - 7.09 (m, 1H), 7.17 - 7.31 (m, 1H), 7.41 (s, 0.5H), 7.43 (s, 0.5H), 7.66 - 7.56 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 0.5H), 8.25 (s, 0.5H), 8.47 (s, 0.5H), 11.62 (s, 0.5H), 11.69 (s, 0.5H). ＬＣＭＳ：ｍ／ｅ ５３８（Ｍ＋Ｈ）+、保持時間３．５６分、カラムＢ、４分グラジエント。

【０１２５】

中間体３９

【化５１】



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

メチル５－（（アミノスルホニル）カルバモイル）－８－シクロヘキシル－１１－メトキシ－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボキシレート（１．１ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ／ＴＨＦ（１：１、２４ｍＬ）中に溶解し、１ＭのＮａＯＨ水（５ｍＬ）で処理した。反応混合物を撹拌し、６０℃で２時間加熱し、室温まで冷却した。清澄な溶液を１ＭのＨＣｌ水（５ｍＬ）で中性化し、濃縮し、有機溶媒を除去した。残渣をH_2O（１０ｍＬ）と１時間撹拌し、生じた固形物を濾過により回収し、H_2Oで洗浄し、減圧下で乾燥し、５－（（アミノスルホニル）カルバモイル）－８－シクロヘキシル－１１－メトキシ－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸を淡黄色の固形物として得た（１．０５ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ、９８％）。さらなる精製をせずにそれを用いた。それは、１：１で、回転異性体またはアトロプ異性体の混合物と存在した。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 0.08 - 0.17 (m, 0.5H), 0.79 - 2.13 (m, 11.5H), 2.65 - 2.94 (m, 2H), 3.44 (d, J = 14.6 Hz, 0.5H), 3.85 (s, 3H), 3.96 (d, J = 14.6 Hz, 0.5H), 5.20 (d, J = 14.6 Hz, 0.5H), 5.40 (d, J = 14.6 Hz, 0.5H), 6.98 - 7.08 (m, 1H), 7.17 - 7.46 (m, 4H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 0.5H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 0.5H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 0.5H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 0.5H), 8.25 (s, 0.5H), 8.44 (s, 0.5H), 11.48 - 13.19 (m, 2H). ＬＣＭＳ：ｍ／ｅ ５２４（Ｍ＋Ｈ）+、保持時間３．５１分、カラムＢ、４分グラジエント。

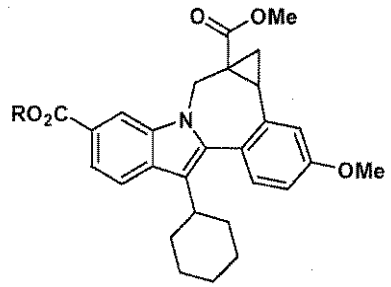
【０１２６】

中間体４０～４４は、特に断りがなければ、以下の実験手順を用いる。

【０１２７】

中間体４０

【化５２】



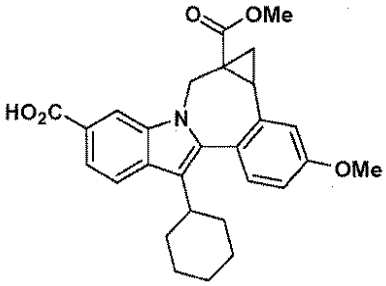
乾燥ＮａＨ（９６ｍｇ、４ｍｍｏｌ）を、撹拌したトリメチルスルホキソニウムクロリド（５６７ｍｇ、４．４ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）懸濁液に、窒素下で加えた。生じた混合物を室温で３０～４５分間撹拌し、次いで無溶媒のオレフィン（１．０、２ｍｍｏｌ）を少量ずつ加えた。懸濁液をＤＭＳＯ（５ｍＬ）で希釈し、５０℃で３～４時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加えた。沈殿した固形物を濾過し、水で洗浄し、次いで終夜空気乾燥し、１．１５ｇの粗生成物を得て、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、３％ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液中）で精製し、純粋な目

的シクロプロピル化合物をオフ・ホワイトの固形物として得た（０．９６ｇ）。ＬＣ／ＭＳ：保持時間３．８１６分；ｍ／ｅ５１６（ＭＨ＋）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：生成物は、相互変換する回転異性体として存在することが観察された。

【０１２８】

中間体４１

【化５３】

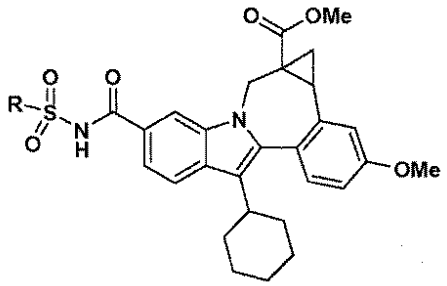


ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５１５ｍｇ、１ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（５ｍＬ）の無水ＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液を室温で攪拌し、加水分解を完了させた（８～１２時間）。過剰のＴＦＡおよびＤＣＭを乾固するまで蒸発させ、目的の酸を淡いベージュ色の固形物として得た（０．４７ｇ、１００％）。ＬＣ／ＭＳ：保持時間２．２４５分；ｍ／ｅ　４６０（ＭＨ＋）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：生成物は、相互変換する回転異性体として存在することが観察された。

【０１２９】

中間体４２

【化５４】

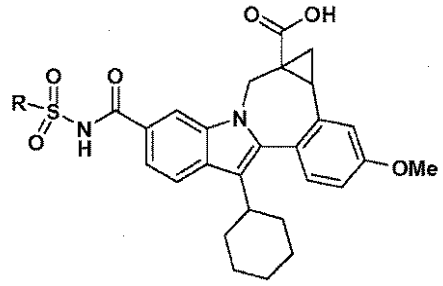


一般的な手順。酸（１当量）およびカルボニルジイミダゾール（１．５当量）を混合した無水ＴＨＦを、５０℃で３０分間加熱し、室温まで冷却した。次いで、１当量のスルファミド（Ｒ＝ＮＲ^2）またはスルホンアミド（Ｒ＝アルキルもしくはアリール）のいずれか、およびＤＢＵ（２当量）を連続して加えた。生じた混合物を室温で終夜攪拌した。水性酸ワークアップ後、粗生成物を単離し、ｐｒｅｐＨＰＬＣで精製し、生成物を得た。

【０１３０】

中間体４３

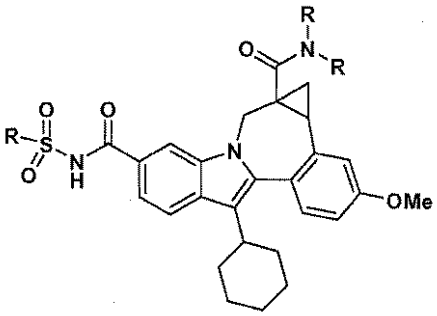
【化５５】



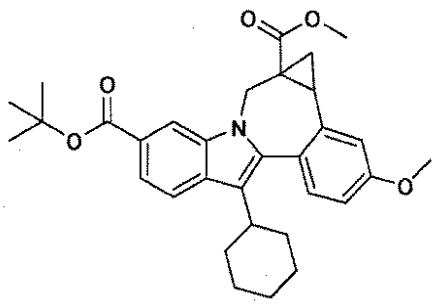
ＮａＯＨ（１Ｎ）のＴＨＦ－ＭｅＯＨ溶液を用いて、メチルエステル部分を加水分解し、対応する酸を得た。

【０１３１】

中間体４４
【化５６】

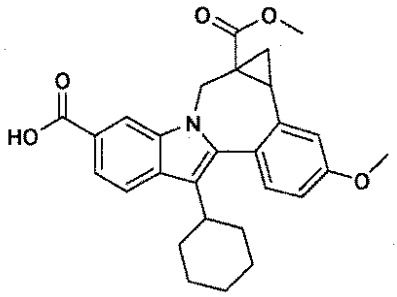


無水ＤＭＦ溶液中で、酸誘導体（１当量）を対応するアミン（ＲＲＮＨ、１．２当量）、トリエチルアミン（２～３当量）およびＴＢＴＵ（１．３当量）と合わせて、室温で１～２時間攪拌し、アミドカップリングを完了させた。単離した粗生成物をｐｒｅｐＨＰＬＣで精製し、目的のアミドを得た。
【０１３２】
以下に記載されている中間体４５～４９は、以下のＬＣ／ＭＳ方法によって分析した：分析条件：カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＮＥＸ－ＬＵＮＡ ３．０×５０ｍｍ Ｓ１０；移動相：（Ａ）１０：９０＝メタノール－水；（Ｂ）９０：１０＝メタノール－水；緩衝液：０．１％ＴＦＡ；グラジエント範囲：０～１００％Ｂ；グラジエント時間：２分；流速：４ｍＬ／分；分析時間：３分；検出：検出器１：２２０ｎｍでＵＶ；検出器２：ＭＳ（ＥＳＩ+）／。
【０１３３】
中間体４５
【化５７】



（＋／－）－８－シクロヘキシル－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロ－１１－メトキシ－１ａ－（メトキシカルボニル）－シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボン酸、ｔｅｒｔ－ブチルエステル
ＬＣ／ＭＳ：保持時間３．８１６分；ｍ／ｅ ５１６（ＭＨ＋）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：生成物は、相互変換する回転異性体として存在することが観察された。
【０１３４】
中間体４６

【化５８】



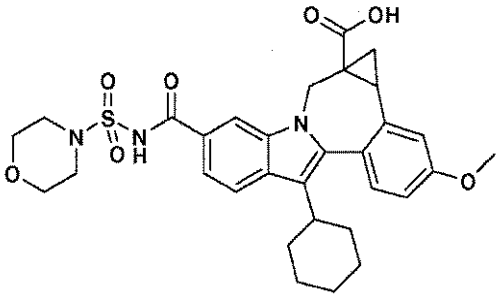
（＋／－）－８－シクロヘキシル－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロ－１１－メトキシ－１ａ－（メトキシカルボニル）－シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボン酸

保持時間２．２４５分；ｍ／ｅ　４６０（ＭＨ＋）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$). 生成物は、相互変換する回転異性体として存在することが観察された。

【０１３５】

中間体４７

【化５９】



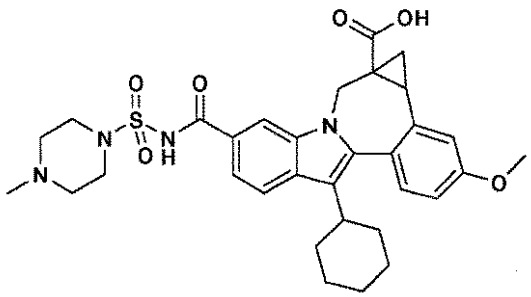
（＋／－）－８－シクロヘキシル－５－（モルホリノスルホニルカルバモイル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロ－１１－メトキシ－シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ－カルボン酸

生成物をｐｒｅｐＨＰＬＣにより精製し、ベージュ色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ：保持時間：１．９６８分；ｍ／ｅ　４６０（ＭＨ＋）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$). 生成物は、相互変換する回転異性体として存在することが観察された。

【０１３６】

中間体４８

【化６０】



（＋／－）－８－シクロヘキシル－５－（４－メチルピペラジン－１－イルスルホニルカルバモイル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロ－１１－メトキシ－シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ－カルボン酸

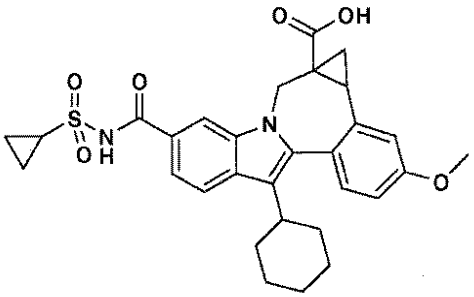
生成物をｐｒｅｐＨＰＬＣにより精製し、ベージュ色の 固形物としてモノＴＦＡ塩の形で得た。 ＬＣ／ＭＳ：保持時間：１．６８７分；ｍ／ｅ　６０７（ＭＨ＋）。^{1}H NMR (4

00 MHz, $CDCl_3$). 生成物は、相互変換する回転異性体として存在することが観察された。

【０１３７】

中間体４９

【化６１】



（＋／－）－８－シクロヘキシル－５－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロ－１１－メトキシ－シクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ－カルボン酸

ＬＣ／ＭＳ：保持時間：２．０３０分；ｍ／ｅ ５４９（ＭＨ＋）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：生成物は、相互変換する回転異性体として存在することが観察された。

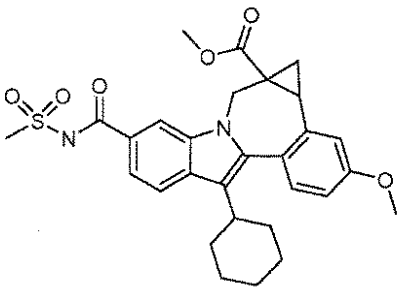
【０１３８】

中間体５０～６０を以下のＬＣ／ＭＳ方法によって分析した：出発％Ｂ：０；最終％Ｂ：１００；グラジエント時間：３分；停止時間：４分；流速：４ｍｌ／分；波長：２２０；溶媒Ａ：１０％ＭｅＯＨ／９０％H_2O／０．１％トリフルオロ酢酸；溶媒Ｂ：１０％H_2O／９０％ＭｅＯＨ／０．１％トリフルオロ酢酸；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ ４．６×５０ｍｍ Ｓ５。

【０１３９】

中間体５０

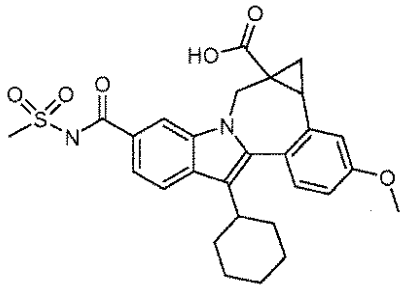
【化６２】



酸（１．３ｇ、２．８３ｍｍｏｌ）およびＣＤＩ（０．６４ｇ、３．９７ｍｍｏｌ）を混合したＴＨＦ溶液（２０ｍＬ）を、５０℃で０．５時間加熱し、冷却し、メチルスルホンアミド（０．４ｇ、４．２ｍｍｏｌ）およびＤＢＵ（０．２６４ｍＬ、１．７７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０時間攪拌し、ＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｎの冷ＨＣｌ（２×）、食塩水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、溶媒を除去し、フラッシュ（Ｂｉｏｔａｇｅ ４０Ｍ）により精製し、化合物１～２を淡黄色の固形物として得た（１．２８ｇ、８５％）。ＬＣ－ＭＳ保持時間：３．５１；ＭＳ ｍ／ｚ ５３７（Ｍ＋Ｈ）。化合物１～２は相互変換する回転異性体として存在することが観察された。主要な異性体：p ^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 1.11 - 2.17 (m, 12 H), 2.84 - 2.98 (m, 2 H), 3.43 (d, J=14.86 Hz, 1 H), 3.49 (s, 3 H), 3.55 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 5.40 (d, J=15.11 Hz, 1 H), 6.91 - 6.96 (m, 1 H), 7.13 (d, J=2.52 Hz, 1 H), 7.22 - 7.27 (m, 1 H), 7.39 (dd, J=8.31, 1.51 Hz, 1 H), 7.85 (d, J=8.81 Hz, 1 H), 8.23 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8.75 (s, 1 H).

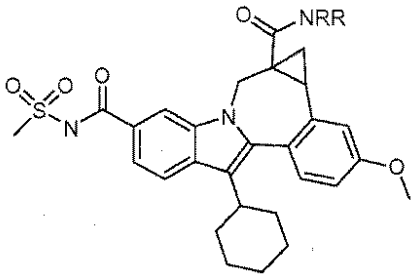
【０１４０】

中間体５１
【化６３】



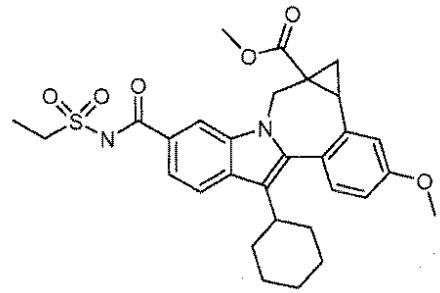
エステル（１．２８ｇ、２．４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）およびＭｅＯＨ（５ｍＬ）溶液中に、ＮａＯＨ（１Ｎ、１２ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）を加えた。室温で３時間攪拌した後、混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、冷ＨＣｌ（１Ｎ）および食塩水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、溶媒を減圧下で除去し、酸をベージュ色の固形物として得た（１．２０ｇ、９６％）。ＬＣ－ＭＳ保持時間：３．４６；ＭＳ ｍ／ｚ ５２３（Ｍ＋Ｈ）。酸は相互変換する回転異性体として存在することが観察された（～１／１）。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-D).

【０１４１】
中間体５２
【化６４】



アミンカップリングのための通常の一般的な手順：酸（０．０６０ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）およびジアミンビス塩酸塩を含む第２級／第３級アミン（０．０３４ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を混合したＤＭＣ溶液（１．５ｍＬ）に、Et_3N（０．０９６ｍＬ、０．６９ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（０．０６５ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で０．５時間攪拌し、ＭｅＯＨで希釈し、溶媒を除去した。残渣をメタノール中に溶解し、濾過し、ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣで精製し、アミド１のＴＦＡ塩を得て（０．０３７８ｇ、８２％）、そのＴＦＡ塩はＬＣ－ＭＳおよび１ＨＮＭＲによって解析した。

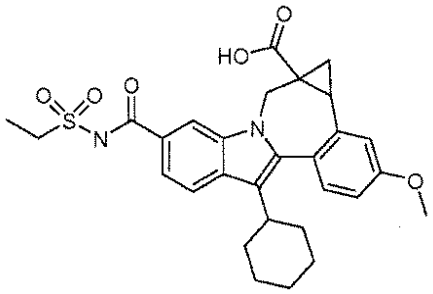
【０１４２】
中間体５３
【化６５】



生成物を酸から製造した（０．４７ｇ、４４％）。ＬＣ－ＭＳ保持時間：３．５４；ＭＳ ｍ／ｚ ５５１（Ｍ＋Ｈ）。

【０１４３】
中間体５４

【化６６】

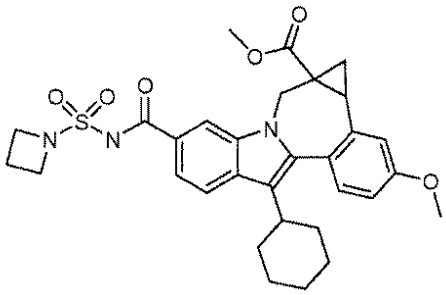


生成物を製造した（０．４３ｇ、９４％）。ＬＣ－ＭＳ保持時間：３．４９；ＭＳ ｍ／ｚ ５３７（Ｍ＋Ｈ）。

【０１４４】

中間体５５

【化６７】

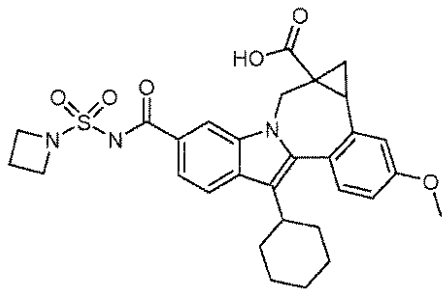


生成物を酸から製造した（０．９６ｇ、５９％）。ＬＣ－ＭＳ保持時間：３．５８；ＭＳ ｍ／ｚ ５７８（Ｍ＋Ｈ）。化合物は相互変換する回転異性体として存在することが観察された（３／４）。主要な異性体：^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 1.16 - 1.59 (m, 4 H), 1.72 (dd, J=9.44, 4.15 Hz, 3 H), 1.88 - 2.12 (m, 4 H), 2.24 - 2.36 (m, 2 H), 2.75 - 2.97 (m, 2 H), 3.44 (d, J=14.86 Hz, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.09 (d, 1 H), 4.24 - 4.37 (m, 4 H), 5.41 (d, J=14.86 Hz, 1 H), 6.92 - 6.96 (m, 1 H), 7.13 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 7.24 - 7.30 (m, 1 H), 7.39 (dd, J=8.31, 1.51 Hz, 1 H), 7.84 - 7.88 (m, 1 H), 8.24 (d, J=1.51 Hz, 1 H).

【０１４５】

中間体５６

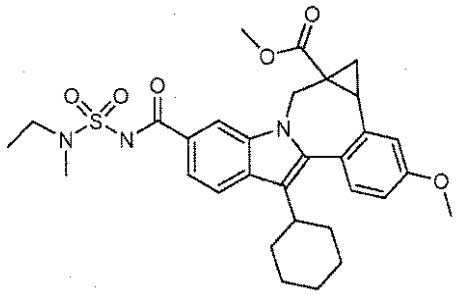
【化６８】



生成物を製造した（０．９３ｇ、１００％）。ＬＣ－ＭＳ保持時間：３．５１；ＭＳ ｍ／ｚ ５６４（Ｍ＋Ｈ）。化合物は相互変換する回転異性体として存在することが観察された（～３／４）。主要な異性体：^{1}H NMR (400 MHz) ppm 0.34 - 0.42 (m, 1 H), 1.15 - 2.10 (m, 11 H), 2.22 - 2.38 (m, 2 H), 2.65 - 2.78 (m, 1 H), 2.84 - 2.94 (m, J=3.02 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 4.03 (d, J=15.11 Hz, 1 H), 4.21 - 4.43 (m, 4 H), 5.34 (d, J=14.86 Hz, 1 H), 6.87 (dd, J=8.56, 2.77 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=2.52 Hz, 1 H), 7.21 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.69 - 7.75 (m, 1 H), 7.86 - 7.90 (m, 1 H), 8.13 (s, 1 H).

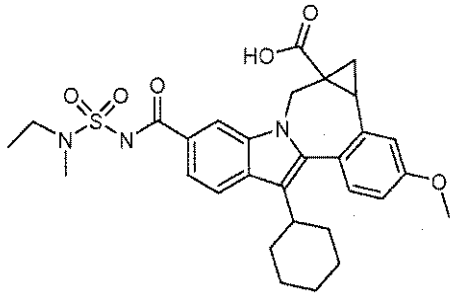
【０１４６】

中間体５７
【化６９】



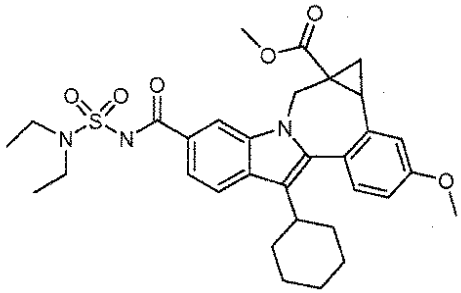
生成物を酸から製造した（０．１０９ｇ、６７％）。ＬＣ－ＭＳ保持時間：３．６０；ＭＳ ｍ／ｚ ５８０（Ｍ＋Ｈ）。化合物は相互変換する回転異性体として存在することが観察された（～５／４）。主要な異性体：^{1}H NMR (400 MHz) ppm 1.16 - 2.09 (m, 14 H), 2.73 - 2.93 (m, 2 H), 3.07 (s, 3 H), 3.31 - 3.52 (m, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 4.05 - 4.10 (m, 1 H), 5.40 (d, J=15.11 Hz, 1 H), 6.88 - 6.93 (m, 1 H), 7.13 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 7.33 - 7.42 (m, 1 H), 7.82 - 7.86 (m, 1 H), 8.19 (d, J=1.51 Hz, 1 H).

【０１４７】
中間体５８
【化７０】



生成物を製造した（０．１０８ｇ、１００％）。ＬＣ－ＭＳ保持時間：３．５５；ＭＳ ｍ／ｚ ５６６（Ｍ＋Ｈ）。

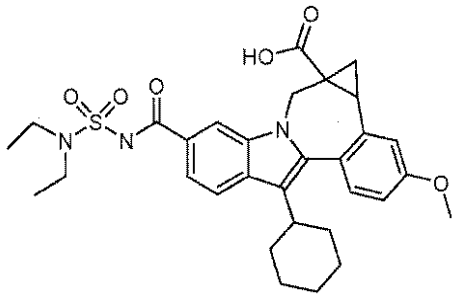
【０１４８】
中間体５９
【化７１】



生成物を酸から製造した（０．１２７ｇ、６７％）。ＬＣ－ＭＳ保持時間：３．６４；ＭＳ ｍ／ｚ ５９４（Ｍ＋Ｈ）。化合物は相互変換する回転異性体として存在することが観察された。^{1}H NMR (400 MHz) ppm 1.11 - 2.13 (m, 18 H), 2.64 (dd, J=10.07, 6.80 Hz, 1 H), 2.84 - 2.96 (m, 1 H), 3.34 - 3.67 (m, 4 H), 3.75 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 4.03 - 4.10 (m, 1 H), 5.40 (d, J=15.36 Hz, 1 H), 6.90 - 6.95 (m, 1 H), 7.13 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 7.21 - 7.29 (m, 1 H), 7.33 - 7.39 (m, 1 H), 7.83 (d, J=8.06 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=1.26 Hz, 1 H).

【０１４９】
中間体６０

【化７２】

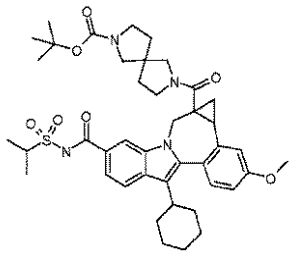


生成物を製造した（０．１２６ｇ、１００％）。ＬＣ－ＭＳ保持時間：３．５７；ＭＳ　ｍ／ｚ　５８０（Ｍ＋Ｈ）。

【０１５０】

実施例１

【化７３】



ｔｅｒｔ－ブチル　７－（（８－シクロヘキシル－５－（（イソプロピルスルホニル）カルバモイル）－１１－メトキシ－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－イル）カルボニル）－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－カルボキシレート

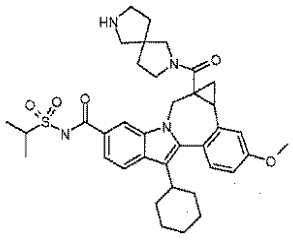
ＨＡＴＵ（５４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を、８－シクロヘキシル－５－（（イソプロピルスルホニル）カルバモイル）－１１－メトキシ－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸（６０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－カルボキシレート（７４ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１ｍＬ）およびＴＥＡ（０．０９ｍＬ、０．７ｍｍｏｌ）撹拌溶液に加えた。反応液を３０分間撹拌し（ＬＣＭＳにより～８０％変換）、さらにｔｅｒｔ－ブチル　２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－カルボキシレート（～２５ｍｇ）およびＨＡＴＵ（～２０ｍｇ）を加えた。反応液を２０分間撹拌し（ＬＣＭＳにより完了）、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）で希釈し、濾過し、プレパラティブＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2Oと一緒に１０ｍＭのNH_4OAc）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　７－（（８－シクロヘキシル－５－（（イソプロピルスルホニル）カルバモイル）－１１－メトキシ－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－イル）カルボニル）－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－カルボキシレートをオフ・ホワイトの固形物として得た（５９．５ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ、収率７２．０％）。化合物を４つの立体異性体の混合物として単離し、～１：４の回転異性体またはアトロプ異性体混合物として得た。1HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.12 - 3.71 (m, 42H), 3.91 (s, 3H), 3.89 - 4.05 (m, 1H), 5.10 - 5.23 (m, 1H), 6.97 - 7.07 (m, 1H), 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.95 (m, 1H). 7.99 - 8.33 (m, 1H). ＬＣ－ＭＳ保持時間：３．８６分；ｍ／ｚ　７５９（ＭＨ＋）。ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ　ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ　１０μ　Ｃ１８　３．０×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、グラジエントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは１０％Ｍｅ

ＯＨ／９０％Ｈ$_2$Ｏ／０．１％トリフルオロ酢酸、および溶媒Ｂは１０％Ｈ$_2$Ｏ／９０％ＭｅＯＨ／０．１％トリフルオロ酢酸。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。

【０１５１】

実施例２

【化７４】



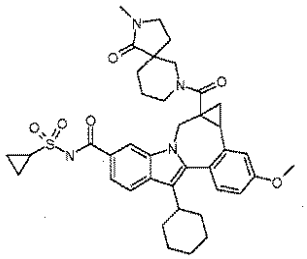
８－シクロヘキシル－１ａ－（２，７－ジアザスピロ［４．４］ノン－２－イルカルボニル）－Ｎ－（イソプロピルスルホニル）－１１－メトキシ－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミド

ｔｅｒｔ－ブチル ７－（（８－シクロヘキシル－５－（（イソプロピルスルホニル）カルバモイル）－１１－メトキシ－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－イル）カルボニル）－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－カルボキシレート（４９ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）をＤＣＥ（１ｍＬ）中に溶解し、次いでＴＦＡ（０．２００ｍＬ、２．６０ｍｍｏｌ）を加え、反応液を室温で２時間攪拌した（ＬＣＭＳにより完了）。反応液を窒素流で濃縮し、高減圧下、６０℃で５時間乾燥し、８－シクロヘキシル－１ａ－（２，７－ジアザスピロ［４．４］ノン－２－イルカルボニル）－Ｎ－（イソプロピルスルホニル）－１１－メトキシ－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミドＴＦＡを黄色の固形物として得た（５１．０ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ、一定量）。化合物を４つの立体異性体の混合物として単離し、～１：９の回転異性体またはアトロプ異性体混合物（主要を報告）として得た。1HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.11 - 3.49 (m, 31H), 3.54 - 7.72 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.95 - 4.06 (m, 1H), 5.19 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.91 - 8.00 (m, 2H). ＬＣ－ＭＳ保持時間：３．１７分；ｍ／ｚ ６５９（ＭＨ＋）。ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ １０μ Ｃ１８ ３．０×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、グラジエントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは１０％ＭｅＯＨ／９０％Ｈ$_2$Ｏ／０．１％トリフルオロ酢酸、および溶媒Ｂは１０％Ｈ$_2$Ｏ／９０％ＭｅＯＨ／０．１％トリフルオロ酢酸。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。

【０１５２】

実施例３

【化７５】



８－シクロヘキシル－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－１１－メトキシ－１ａ－（（２－メチル－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカ－７－イル）カルボニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミド

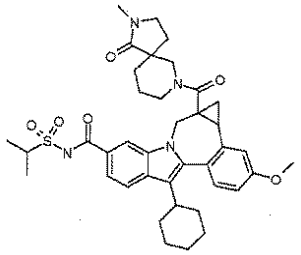
ＨＡＴＵ（２７ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）を、８－シクロヘキシル－５－（（シクロプロピルスルホニル）カルバモイル）－１１－メトキシ－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸（３０ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）および２－メチル－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－１－オン、ＨＣｌ（１８ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）およびＴＥＡ（０．０５ｍＬ、０．３ｍｍｏｌ）攪拌溶液に加えた。反応混合物を１時間攪拌し、ＭｅＯＨ（～１ｍＬ）で希釈し、プレパラティブＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2Oと一緒に１０ｍＭのNH_4OAc）により精製し、シクロヘキシル－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－１１－メトキシ－１ａ－（（２－メチル－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカ－７－イル）カルボニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミドの第１溶離ジアステレオマーをオフ・ホワイトの固形物として得て（２６．２ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ、６８％）、第２溶離ジアステレオマーもオフ・ホワイトの固形物として得た（１１．０ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ、２９％）。第１溶離ジアステレオマー：化合物をラセミ混合物として単離し、～１:９の回転異性体またはアトロプ異性体の混合物（主要を報告）として存在した。1HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.85 - 3.34 (m, 30H), 2.79 (s, 3H), 3.67 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.09 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H). ＬＣ－ＭＳ保持時間：２．３０分；ｍ／ｚ ６９７ （ＭＨ－）。ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ １０μ Ｃ１８ ４．６×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、グラジエントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは５％アセトニトリル／９５％H_2O／１０ｍＭ酢酸アンモニウム、および溶媒Ｂは５％H_2O／９５％アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。第２溶離ジアステレオマー：化合物をラセミ混合物として単離し、～１：２の回転異性体またはアトロプ異性体混合物として得た。1HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.19 - 0.25 (m, 0.33H), 1.02 - 3.44 (m, 31.67H), 3.63 - 3.74 (m, 1.33H), 3.90 (s, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.95 - 4.20 (m, 2H), 5.06 (d, J = 15.0 Hz, 0.67H), 6.96 - 7.04 (m, 1H), 7.11 - 7.21 (m, 1H), 7.27 - 7.38 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 0.67H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 0.33H), 7.82 - 7.91 (m, 1H), 8.03 - 8.19 (m, 1H). ＬＣ－ＭＳ保持時間：２．３４分；ｍ／ｚ ６９７ （ＭＨ－）。ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ １０μ Ｃ１８ ４．６×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、

グラジエントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは５％アセトニトリル／９５％H_2O／１０ｍＭ酢酸アンモニウム、および溶媒Ｂは５％H_2O／９５％アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。

【０１５３】

実施例４

【化７６】



８－シクロヘキシル－Ｎ－（イソプロピルスルホニル）－１１－メトキシ－１ａ－（（２－メチル－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４.５］デカ－７－イル）カルボニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミド

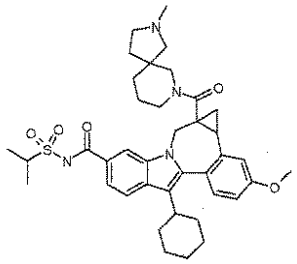
ＨＡＴＵ（３０ｍｇ、０.０８ｍｍｏｌ）を、８－シクロヘキシル－５－（（イソプロピルスルホニル）カルバモイル）－１１－メトキシ－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸（３３ｍｇ、０.０６０ｍｍｏｌ）および２－メチル－２，７－ジアザスピロ［４.５］デカン－１－オン、ＨＣｌ（１８ｍｇ、０.０８８ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（０.５ｍＬ）およびＴＥＡ（０.０５ｍＬ、０.３ｍｍｏｌ）攪拌溶液に加えた。反応混合物を１時間攪拌し、ＭｅＯＨ（～１ｍＬ）で希釈し、プレパラティブＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2Oと一緒に１０ｍＭのNH_4OAc）により精製し、８－シクロヘキシル－Ｎ－（イソプロピルスルホニル）－１１－メトキシ－１ａ－（（２－メチル－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４.５］デカ－７－イル）カルボニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミドの第１溶離ラセミジアステレオマーをオフ・ホワイトの固形物として得て（２９.０ｍｇ、０.０４１ｍｍｏｌ、６９％）、第２溶離ジアステレオマーもオフ・ホワイトの固形物として得た（７.５ｍｇ、０.０１１ｍｍｏｌ、１８％）。第１溶離ラセミジアステレオマー：化合物をラセミ混合物として単離し、～１：４の回転異性体またはアトロプ異性体混合物として得た。1HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.16 - 0.29 (m, 0.2H), 0.84 - 3.44 (m, 30.8H), 2.79 (s, 3H), 3.67 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 2.4H), 3.92 (s, 0.6H), 3.86 - 3.97 (m, 1H), 4.01 - 4.16 (m, 1H), 4.89 - 5.10 (m, 0.2H), 5.20 (d, J = 15.4 Hz, 0.8H), 6.95 - 7.02 (m, 0.2H), 7.02 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 0.8H), 7.16 - 7.20 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 0.2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 0.8H), 7.69 - 7.77 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 0.8H), 8.24 (s, 0.2H). ＬＣ－ＭＳ保持時間：２.３６分；ｍ／ｚ ６９９ （ＭＨ－）。ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ １０μ Ｃ１８ ４.６×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、グラジエントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは５％アセトニトリル／９５％H_2O／１０ｍＭ酢酸アンモニウム、および溶媒Ｂは５％H_2O／９５％アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。第２溶離ラセミジアステレオマー：化合物をラセミ混合物として単離し、～１：２の回転異性体またはアトロプ異性体混合物として得た。1HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.16 -

0.24 (m, 0.33H), 1.05 - 3.73 (m, 33.67H), 3.90 (s, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.88 - 4.24 (m, 3H), 4.87 - 4.96 (m, 0.33H), 5.07 (d, J = 15.4 Hz, 0.67H), 7.02 (dd, J = 8.4. 1.8 Hz, 1H), 7.16 (br s, 0.33H), 7.20 (d, J = 1.8 Hz, 0.67H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 0.67H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 0.33H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 0.67H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 0.33H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 0.67H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 0.33H), 8.07 (s, 0.33H), 8.14 (s, 0.67H). ＬＣ－ＭＳ保持時間：２．４５分；ｍ／ｚ ６９９（ＭＨ－）。ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ １０μ Ｃ１８ ４．６×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、グラジエントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは５％アセトニトリル／９５％H_2O／１０ｍＭ酢酸アンモニウム、および溶媒Ｂは５％H_2O／９５％アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。

【０１５４】

実施例５

【化７７】



８－シクロヘキシル－Ｎ－（イソプロピルスルホニル）－１１－メトキシ－１ａ－（（２－メチル－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカ－７－イル）カルボニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミド

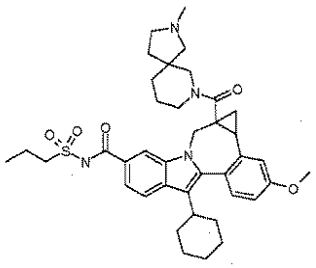
$LiAlH_4$（８０ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）を固体で、２－メチル－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－１－オン、ＨＣｌ（１６０ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）スラリー溶液に加え（発熱および泡沫化が生じた）、反応液を室温で１時間攪拌し、次いで６０℃で１時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、次いでH_2O（～３ｍＬ）および１ＭのＮａＯＨ（０．５ｍＬ）でゆっくりクエンチし、攪拌し続けた。生じた乳濁液をＤＣＭ（～２０ｍＬ）で希釈し、セライトを通して濾過し（ＤＣＭでフラッシュ）、層を分離した。有機層を乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮し、２－メチル－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカンを清澄な無色の油状物として得た（～７０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ、６０％）。それはさらなる精製をせずに用いた。２－メチル－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン（～７０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１ｍＬ）中に溶解し、この溶液の１／２（０．５ｍＬ）を８－シクロヘキシル－５－（（イソプロピルスルホニル）カルバモイル）－１１－メトキシ－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸（３０ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）に加えた。次いで、反応溶液をＴＥＡ（１００μＬ、０．７２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（３０ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）で処理し、１時間攪拌した（ＬＣＭＳにより完了）。反応液をＭｅＯＨで希釈し（１ｍＬ）、１回インジェクションでプレパラティブＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2Oと一緒に１０ｍＭのNH_4OAc）により精製して、８－シクロヘキシル－Ｎ－（イソプロピルスルホニル）－１１－メトキシ－１ａ－（（２－メチル－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカ－７－イル）カルボニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミドの第１溶離ラセミジアステレオマーを白色の固形物として

得て（１６．５ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ、４４％）、また第２溶離ラセミジアステレオマーも白色の固形物として得た（１４．０ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、３８％）。各化合物をラセミ混合物として単離した。第１溶離ラセミジアステレオマー：1HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23 - 2.24 (m, 24H), 2.57 - 2.66 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.74 - 3.59 (m, 9H), 3.64 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83 - 3.97 (m, 1H), 5.11 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H). ＬＣ－ＭＳ保持時間：２．５０分；ｍ／ｚ ６８５ （ＭＨ－）。ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ １０μ Ｃ１８ ４．６×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、グラジエントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは５％アセトニトリル／９５％H_2O／１０ｍＭ酢酸アンモニウム、および溶媒Ｂは５％H_2O／９５％アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。第２溶離ラセミジアステレオマー：～１：２の回転異性体またはアトロプ異性体混合物として得た。1HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.74 - 2.24 (m, 24H), 2.45 - 3.25 (m, 9H), 3.50 - 3.77 (m, 1.33H), 3.84 - 3.95 (m, 1.67H), 3.91 (s, 3H), 5.05 - 5.25 (m, 1H), 6.96 - 7.06 (m, 1H), 7.18 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 0.67H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 0.33H), 7.71 - 7.83 (m, 2H), 8.13 (s, 0.33H), 8.20 (s, 0.67H). ＬＣ－ＭＳ保持時間：２．５６分；ｍ／ｚ ６８５ （ＭＨ－）。ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ １０μ Ｃ１８ ４．６×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、グラジエントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは５％アセトニトリル／９５％H_2O／１０ｍＭ酢酸アンモニウム、および溶媒Ｂは５％H_2O／９５％アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。

【０１５５】

実施例６

【化７８】



８－シクロヘキシル－１１－メトキシ－１ａ－（（２－メチル－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカ－７－イル）カルボニル）－Ｎ－（プロピルスルホニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミド

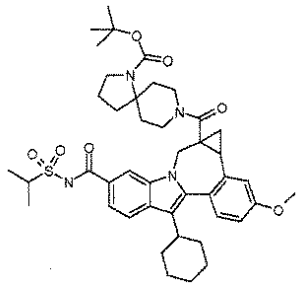
$LiAlH_4$（８０ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）を固体として、２－メチル－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－１－オン、ＨＣｌ（１６０ｍｇ、０．７８２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）スラリー溶液に加え（発熱および泡沫化が生じた）、反応液を１時間室温で攪拌し、次いで６０℃で１時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、次いでH_2O（～３ｍＬ）および１ＭのＮａＯＨ（０．５ｍＬ）でゆっくりクエンチし、攪拌し続けた。生じた乳濁液をＤＣＭ（～２０ｍＬ）で希釈し、セライトを通して濾過し（ＤＣＭでフラ

ッシュ）、層を分離した。有機層を乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮し、２－メチル－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカンを清澄な無色の油状物として得た（～７０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ、６０％）。それをさらなる精製をせずに用いた。２－メチル－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン（～７０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１ｍＬ）中に溶解し、この溶液の１／２（０．５ｍＬ）を８－シクロヘキシル－１１－メトキシ－５－（（プロピルスルホニル）カルバモイル）－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸（３２ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）に加えた。次いで、反応溶液をＴＥＡ（１００μＬ、０．７１７ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（３０ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）で処理し、１時間攪拌した（ＬＣＭＳにより完了）。反応液をＭｅＯＨで希釈し（１ｍＬ）、１回インジェクションでプレパラティブＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2Oと一緒に１０ｍＭのNH_4OAc）により精製し、８－シクロヘキシル－１１－メトキシ－１ａ－（（２－メチル－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカ－７－イル）カルボニル）－Ｎ－（プロピルスルホニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミドの第１溶離ジアステレオマーをa白色の固形物として得て（１６．３ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ、４０％）、また第２溶離ラセミジアステレオマーを白色の固形物として得た（１５．８ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ、４０％）。各化合物をラセミ混合物として単離した。第１溶離ラセミジアステレオマー：1HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.10 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.20 - 2.23 (m, 21H), 2.57 - 2.65 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.75 - 3.51 (m, 10H), 3.64 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 5.11 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.00 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (br s, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H). ＬＣ－ＭＳ保持時間：２．５１分；ｍ／ｚ ６８５ （ＭＨ－）。ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ １０μ Ｃ１８ ４．６×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、グラジエントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは５％アセトニトリル／９５％H_2O／１０ｍＭ酢酸アンモニウム、および溶媒Ｂは５％H_2O／９５％アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。第２溶離ラセミジアステレオマー；１：２の回転異性体またはアトロプ異性体混合物として得た。1HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.84 - 3.42 (m, 37H), 3.52 - 3.72 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.39 - 4.65 (m, 1H), 5.03 - 5.25 (m, 1H), 6.95 - 7.06 (m, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.26 - 7.37 (m, 1H), 7.70 - 7.84 (m, 2H), 8.13 (s, 0.33H), 8.20 (s, 0.67H). ＬＣ－ＭＳ保持時間：２．５５分；ｍ／ｚ ６８５ （ＭＨ－）。ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ １０μ Ｃ１８ ４．６×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、グラジエントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは５％アセトニトリル／９５％H_2O／１０ｍＭ酢酸アンモニウム、および溶媒Ｂは５％H_2O／９５％アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。

【０１５６】

実施例７

【化７９】



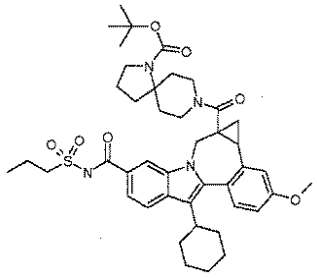
ｔｅｒｔ－ブチル ８－（（８－シクロヘキシル－５－（（イソプロピルスルホニル）カルバモイル）－１１－メトキシ－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－イル）カルボニル）－１，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－１－カルボキシレート

ＨＡＴＵ（７２ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を、８－シクロヘキシル－５－（（イソプロピルスルホニル）カルバモイル）－１１－メトキシ－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸（８０ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル１，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－１－カルボキシレート、ＨＣｌ（６４ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．２ｍＬ）およびＴＥＡ（２５０μＬ、１．７９ｍｍｏｌ）攪拌溶液に加え、反応混合物を室温で１時間攪拌した（ＬＣＭＳにより完了）。反応混合物をＭｅＯＨ（１．８ｍＬ）で希釈し、２回インジェクションで、プレパラティブＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2Oと一緒に１０ｍＭのNH_4OAc）により精製した。目的生成物を含むフラクションを合わせて、濃縮し、CH_3CNを除去した。残りの濁った水層をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせて、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル ８－（（８－シクロヘキシル－５－（（イソプロピルスルホニル）カルバモイル）－１１－メトキシ－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－イル）カルボニル）－１，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－１－カルボキシレートを黄色の固形物として得た（９５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、収率８５％）。化合物をエナンチオマー混合物として単離し、～１:１の回転異性体またはアトロプ異性体混合物として得た。1HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.12 - 0.22 (m, 0.5H), 0.85 - 0.96 (m, 1.5H), 1.03 - 3.12 (m, 37H), 3.35 - 3.59 (m, 2.5H), 3.65 (d, J = 15.0 Hz, 0.5H), 3.91 (s, 1.5H), 3.92 (s, 1.5H), 4.00 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 4.09 - 4.48 (m, 2H), 5.08 (d, J = 15.0 Hz, 0.5H), 6.98 - 7.06 (m, 1H), 7.18 (br s, 0.5H), 7.22 (d, J = 2.2 Hz, 0.5H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 0.5H), 7.57 - 7.68 (m, 0.5H), 7.87 - 7.97 (m, 1.5H), 8.06 - 8.20 (m, 0.5H). ＬＣ－ＭＳ保持時間：３．０５分；ｍ／ｚ ７７１ （ＭＨ－）。ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ １０μ Ｃ１８ ４．６×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、グラジエントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは５％アセトニトリル／９５％H_2O／１０ｍＭ酢酸アンモニウム、および溶媒Ｂは５％H_2O／９５％アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。

【０１５７】

実施例８

【化８０】



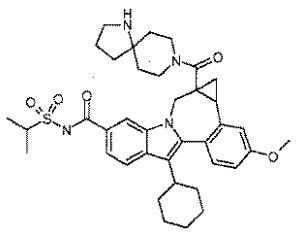
ｔｅｒｔ－ブチル ８－（（８－シクロヘキシル－１１－メトキシ－５－（（プロピルスルホニル）カルバモイル）－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－イル）カルボニル）－１，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－１－カルボキシレート

８－シクロヘキシル－１１－メトキシ－５－（（プロピルスルホニル）カルバモイル）－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸（８０ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル １，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－１－カルボキシレート、ＨＣｌ（６４．３ｍｇ、０．２３２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１．２ｍＬ）およびＴＥＡ（２５０μＬ、１．７９４ｍｍｏｌ）中にスラリーした。ＨＡＴＵ（７１．８ｍｇ、０．１８９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１時間攪拌した（ＬＣＭＳにより完了）。反応混合物をＭｅＯＨ（１．８ｍＬ）で希釈し、２回インジェクションで、プレパラティブＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2Oと一緒に１０ｍＭのNH_4OAc）により精製した。目的生成物を含むフラクションを合わせて、濃縮し、CH_3CNを除去した。残りの濁った水層をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせて乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル ８－（（８－シクロヘキシル－１１－メトキシ－５－（（プロピルスルホニル）カルバモイル）－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－イル）カルボニル）－１，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－１－カルボキシレートを黄色の固形物として得た（８８ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、収率７８％）。化合物をエナンチオマー混合物として単離し、～１：１の回転異性体またはアトロプ異性体混合物として得た。1HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.14 - 0.24 (m, 0.5H), 0.87 - 3.15 (m, 24.5H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 3.35 - 3.70 (m, 6H), 3.91 (s, 1.5H), 3.92 (s, 1.5H), 4.11 - 4.65 (m, 2H), 4.88 - 4.94 (m, 0.5H), 5.08 (d, J = 15.0 Hz, 0.5H), 6.99 - 7.07 (m, 1H), 7.15 - 7.20 (m, 0.5H), 7.22 (d, J = 2.2 Hz, 0.5H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 7.57 - 7.68 (m, 1H), 7.87 - 7.96 (m, 1.5H), 8.05 - 8.19 (m, 0.5H). ＬＣ－ＭＳ保持時間：２．９９分；ｍ／ｚ ７７１ （ＭＨ－）。ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ １０μ Ｃ１８ ４．６×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、グラジエントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは５％アセトニトリル／９５％H_2O／１０ｍＭ酢酸アンモニウム、および溶媒Ｂは５％H_2O／９５％アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。

【０１５８】

実施例９

【化８１】



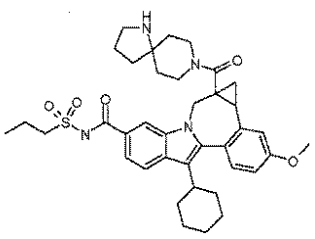
８－シクロヘキシル－１ａ－（１，８－ジアザスピロ［４.５］デカ－８－イルカルボニル）－Ｎ－（イソプロピルスルホニル）－１１－メトキシ－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミド

ｔｅｒｔ－ブチル ８－（（８－シクロヘキシル－５－（（イソプロピルスルホニル）カルバモイル）－１１－メトキシ－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－イル）カルボニル）－１，８－ジアザスピロ［４.５］デカン－１－カルボキシレート（８３ｍｇ、０.１０７ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（２ｍＬ）中に溶解し、次いでＴＦＡ（１ｍＬ、１３ｍｍｏｌ）を加えた（溶液は鮮黄色に変わった）。反応液を２時間攪拌し（ＬＣＭＳにより完了）、濃縮し、ＭｅＯＨで希釈し、濾過し、２回インジェクションでプレパラティブＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2Oと一緒にNH_4OAc緩衝液）により精製し、８－シクロヘキシル－１ａ－（１，８－ジアザスピロ［４.５］デカ－８－イルカルボニル）－Ｎ－（イソプロピルスルホニル）－１１－メトキシ－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミドをオフ・ホワイトの固形物として得た（４８.３ｍｇ、０.０７２ｍｍｏｌ、収率６６％）。化合物をエナンチオマー混合物として単離した。1HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.63 - 2.41 (m, 31 H), 2.53 - 3.33 (m, 5H), 3.51 - 3.66 (m, 1H), 3.77 - 3.90 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.01 - 4.15 (m, 1H), 4.09 - 4.48 (m, 2H), 6.83 - 6.96 (m, 2H), 6.96 - 7.06 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.88 (m, 1H), 7.99 (s, 1H). ＬＣ－ＭＳ保持時間：２.４２分；ｍ／ｚ ６７１ （ＭＨ－）。ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ １０μ Ｃ１８ ４.６×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、グラジエントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは５％アセトニトリル／９５％H_2O／１０ｍＭ酢酸アンモニウム、および溶媒Ｂは５％H_2O／９５％アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。

【０１５９】

実施例１０

【化８２】



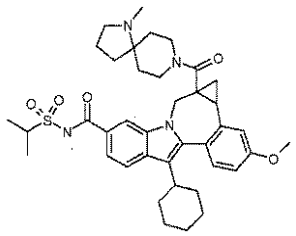
８－シクロヘキシル－１ａ－（１，８－ジアザスピロ［４.５］デカ－８－イルカルボニル）－１１－メトキシ－Ｎ－（プロピルスルホニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサ

ミド
ｔｅｒｔ－ブチル ８－（（８－シクロヘキシル－１１－メトキシ－５－（（プロピルスルホニル）カルバモイル）－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－イル）カルボニル）－１，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－１－カルボキシレート（７６ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（２ｍＬ）中に溶解し、次いでＴＦＡ（１ｍＬ、１２．９８ｍｍｏｌ）を加えた（溶液は鮮黄色に変わった）。反応液を２時間攪拌し（ＬＣＭＳにより完了）、濃縮し、ＭｅＯＨで希釈し、濾過し、２回インジェクションでプレパラティブＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2Oと一緒にNH_4OAc緩衝液）により精製し、８－シクロヘキシル－１ａ－（１，８－ジアザスピロ［４．５］デカ－８－イルカルボニル）－１１－メトキシ－Ｎ－（プロピルスルホニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミドをオフ・ホワイトの固形物として得た（５３．９ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ、収率８１％）。化合物をエナンチオマー混合物として単離した。1HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.24 - 0.35 (m, 0.15 H), 0.61 - 3.63 (m, XXH), 3.86 (s, 3H), 3.98 - 4.57 (m, 3H), 6.83 - 6.96 (m, 2H), 6.96 - 7.08 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.18 - 8.97 (m,1H). ＬＣ－ＭＳ保持時間：２．４２分；ｍ／ｚ ６７１ （ＭＨ－）。ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ １０μ Ｃ１８ ４．６×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、グラジエントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは５％アセトニトリル／９５％H_2O／１０ｍＭ酢酸アンモニウム、および溶媒Ｂは５％H_2O／９５％アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。

【０１６０】

実施例１１

【化８３】



８－シクロヘキシル－Ｎ－（イソプロピルスルホニル）－１１－メトキシ－１ａ－（（１－メチル－１，８－ジアザスピロ［４．５］デカ－８－イル）カルボニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミド

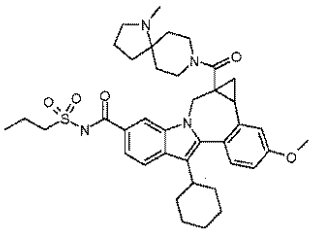
ホルムアルデヒド（３７％水溶液、５０μＬ、０．６２ｍｍｏｌ）を、８－シクロヘキシル－１ａ－（１，８－ジアザスピロ［４．５］デカ－８－イルカルボニル）－Ｎ－（イソプロピルスルホニル）－１１－メトキシ－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミド（１９．３ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）および酢酸（０．１ｍＬ）攪拌溶液に加えた。次いで、溶液をシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）で処理し（泡沫化が生じた）、２時間攪拌した。反応液を窒素流の下で濃縮し、残渣をＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）中に溶解し、濾過し、プレパラティブＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2Oと一緒に１０ｍＭのNH_4OAc）により精製し、８－シクロヘキシル－Ｎ－（イソプロピルスルホニル）－１１－メトキシ－１ａ－（（１－メチル－１，８－ジアザスピロ［４．５］デカ－８－イル）カルボニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロ

プロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミドをオフ・ホワイトの固形物として得た（１１．５ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ、収率５８％）。化合物をエナンチオマー混合物として単離し、～１:１の回転異性体またはアトロプ異性体混合物として得た。1HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.27 - 0.34 (m, 0.5H), 0.94 - 1.04 (m, 0.5H), 1.19 - 3.17 (m, 33H), 3.53 - 3.85 (m, 2.5H), 3.90 (s, 1.5H), 3.92 (s, 1.5H), 3.90 - 4.00 (m, 1H), 4.12 - 4.20 (m, 0.5H), 4.33 - 4.57 (m, 1H), 4.87 - 4.96 (m, 0.5H), 5.08 - 5.18 (m, 0.5H), 6.95 - 7.04 (m, 1H), 7.18 (d, J = 2.6 Hz, 0.5H), 7.19 (d, J = 2.6 Hz, 0.5H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 0.5H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 7.72 - 7.85 (m, 2H), 8.19 (s, 0.5H), 8.28 (s, 0.5H). ＬＣ－ＭＳ保持時間：２．３１分；ｍ／ｚ ６８５ （ＭＨ－）。ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ １０μ Ｃ１８ ４．６×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、グラジエントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは５％アセトニトリル／９５％H_2O／１０ｍＭ酢酸アンモニウム、および溶媒Ｂは５％H_2O／９５％アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。

【０１６１】

実施例１２

【化８４】



８－シクロヘキシル－１１－メトキシ－１ａ－（（１－メチル－１，８－ジアザスピロ［４．５］デカ－８－イル）カルボニル）－Ｎ－（プロピルスルホニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミド

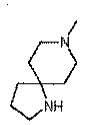
ホルムアルデヒド（３７％水溶液、１００μＬ、１．２３ｍｍｏｌ）を、８－シクロヘキシル－１ａ－（１，８－ジアザスピロ［４．５］デカ－８－イルカルボニル）－１１－メトキシ－Ｎ－（プロピルスルホニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミド（２４．５ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）および酢酸（０．１ｍＬ）攪拌溶液に加えた。次いで、溶液をシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）（泡沫化が生じた）で処理し、２時間攪拌した。反応液を窒素流の下で濃縮し、残渣をＭｅＯＨ中に溶解し、濾過し、プレパラティブＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2Oと一緒に１０ｍＭのNH_4OAc）により精製し、８－シクロヘキシル－１１－メトキシ－１ａ－（（１－メチル－１，８－ジアザスピロ［４．５］デカ－８－イル）カルボニル）－Ｎ－（プロピルスルホニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミドをオフ・ホワイトの固形物として得た（１８．８ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ、収率７５％）。化合物をエナンチオマー混合物として単離した。ＬＣ－ＭＳ保持時間：３．１２分；ｍ／ｚ ６８７ （ＭＨ＋）。化合物をエナンチオマー混合物として単離し、４:６のアトロプ異性体または回転異性体混合物として得た。1HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.23 - 0.36 (m, 0.4H), 0.91 - 1.00 (m, 0.6H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.17 - 3.06 (m, 29H), 3.28 - 3.86 (m, 4H), 3.89 (s, 1.8H), 3.91 (s, 1.2H), 4.66 - 5.20 (m, 3H), 6.97 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz,

0.4H), 6.97 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 0.6H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 0.6H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 0.4H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 0.6H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 0.4H), 7.77 - 7.84 (m, 2H), 8.15 (br s, 0.6H), 8.26 (br s, 0.4H). ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ １０μ Ｃ１８ ３.０×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、グラジエントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは１０％ＭｅＯＨ／９０％H_2O／０.１％トリフルオロ酢酸、および溶媒Ｂは１０％H_2O／９０％ＭｅＯＨ／０.１％トリフルオロ酢酸。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。

【０１６２】

中間体６０

【化８５】



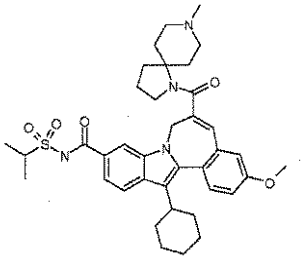
８－メチル－１，８－ジアザスピロ［４.５］デカン

ｔｅｒｔ－ブチル １，８－ジアザスピロ［４.５］デカン－１－カルボキシレート、ＨＣｌ（１５０ｍｇ、０.５４２ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（２.５ｍＬ）中に溶解し、１ＭのＮａＯＨ水（０.５０ｍＬ）で中性化し、ホルマリン（１.３ｍＬ）で処理し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（５１ｍｇ、０.８１ｍｍｏｌ）で処理した。反応液を室温で４時間攪拌し、ＥｔＯＡｃおよび水で分液処理し、有機層を乾固するまで濃縮した。残渣をＤＣＥ（１ｍＬ）中に溶解し、次いでＴＦＡ（１ｍＬ）を加えた。反応液を３時間攪拌し、減圧下で乾固するまで濃縮し、－メチル－１，８－ジアザスピロ［４.５］デカンを黄色の油状物として得た。それをさらなる精製をせずに用いた。

【０１６３】

実施例１３

【化８６】



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－（（８－メチル－１，８－ジアザスピロ［４.５］デカ－１－イル）カルボニル）－７Ｈ－インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１０－カルボキサミド

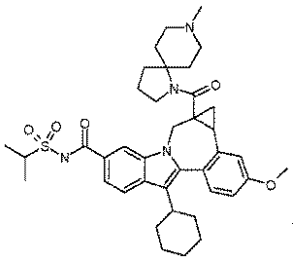
ＨＡＴＵ（３０ｍｇ、０.０７９ｍｍｏｌ）を、１３－シクロヘキシル－１０－（（イソプロピルスルホニル）カルバモイル）－３－メトキシ－７Ｈ－インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－６－カルボン酸（３４ｍｇ、０.０６３ｍｍｏｌ）および８－メチル－１，８－ジアザスピロ［４.５］デカン（２４ｍｇ、０.１６ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（０.５ｍＬ）およびＴＥＡ（１００μＬ、０.７２ｍｍｏｌ）攪拌溶液に加え、反応混合物を室温で１時間攪拌した（ＬＣＭＳにより完了）。反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、濾過し、プレパラティブＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2O ｗ／１０ｍＭのNH_4OAc）により精製し、１３－シクロヘキシル－Ｎ－（イソプロピルスルホニル）－３－メトキシ－６－（（８－メチル－１，８－ジアザスピロ［４.５］デカ－１－イル）カルボニル）－

７Ｈ－インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１０－カルボキサミドを黄色の固形物として得た（１９．７ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ、収率４６％）。1HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.10 - 2.20 (m, 22H), 2.76 (s, 3H), 2.67 - 3.49 (m, 9H), 3.91 (s, 3H), 3.86 - 4.00 (m, 1H), 4.27 - 4.45 (m, 1H), 5.07 - 5.20 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (br s, 1H). ＬＣ－ＭＳ保持時間：２．６４分；ｍ／ｚ　６７１　（ＭＨ－）。ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ　ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ　１０μ　Ｃ１８　４．６×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、グラジエントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは５％アセトニトリル／９５％H_2O／１０ｍＭ酢酸アンモニウム、および溶媒Ｂは５％H_2O／９５％アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。

【０１６４】

実施例１４

【化８７】



８－シクロヘキシル－Ｎ－（イソプロピルスルホニル）－１１－メトキシ－１ａ－（（８－メチル－１，８－ジアザスピロ［４．５］デカ－１－イル）カルボニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミド

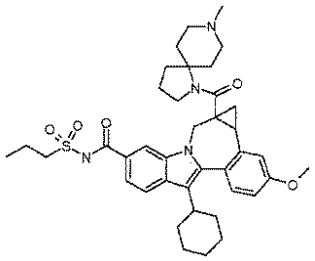
８－シクロヘキシル－５－（（イソプロピルスルホニル）カルバモイル）－１１－メトキシ－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸（３１ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）および８－メチル－１，８－ジアザスピロ［４．５］デカン（１９ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）およびＴＥＡ（１００μＬ、０．７２ｍｍｏｌ）中に溶解し、攪拌した。ＨＡＴＵ（３０ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１時間攪拌した（ＬＣＭＳにより完了）。反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、濾過し、プレパラティブＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2O ｗ／１０ｍＭのNH_4OAc）により精製し、８－シクロヘキシル－Ｎ－（イソプロピルスルホニル）－１１－メトキシ－１ａ－（（８－メチル－１，８－ジアザスピロ［４．５］デカ－１－イル）カルボニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミドをオフ・ホワイトの固形物として得た（１６．４ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ、収率４２％）。化合物をエナンチオマー混合物として単離した。1HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.77 - 2.23 (m, 27H), 2.63 - 3.11 (m, 5H), 2.77 (s, 3H), 3.60 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.42 - 3.67 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 - 4.00 (m, 1H), 5.17 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (br s, 1H). ＬＣ－ＭＳ保持時間：２．５１分；ｍ／ｚ　６８５　（ＭＨ－）。ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ　ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ　１０μ　Ｃ１８　４．６×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、グラジエ

ントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは５％アセトニトリル／９５％H_2O／１０ｍＭ酢酸アンモニウム、および溶媒Ｂは５％H_2O／９５％アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。

【０１６５】

実施例１５

【化８８】



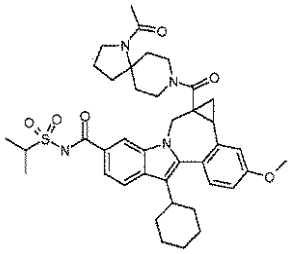
８－シクロヘキシル－１１－メトキシ－１ａ－（（８－メチル－１，８－ジアザスピロ［４．５］デカ－１－イル）カルボニル）－Ｎ－（プロピルスルホニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミド

ＨＡＴＵ（３０ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）を、８－シクロヘキシル－１１－メトキシ－５－（（プロピルスルホニル）カルバモイル）－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸（３０ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）および８－メチル－１，８－ジアザスピロ［４．５］デカン（１７ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）およびＴＥＡ（１００μＬ、０．７２ｍｍｏｌ）攪拌溶液に加え、反応混合物を室温で１時間攪拌した（ＬＣＭＳにより完了）。反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、濾過し、プレパラティブＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2O ｗ／１０ｍＭのNH_4OAc）により精製し、８－シクロヘキシル－１１－メトキシ－１ａ－（（８－メチル－１，８－ジアザスピロ［４．５］デカ－１－イル）カルボニル）－Ｎ－（プロピルスルホニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミドをオフ・ホワイトの固形物として得た（１６．７ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ、収率４５％）。化合物をエナンチオマー混合物として単離し、アトロプ異性体または回転異性体混合物として得た。部分的に、1HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 2.77 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.96 - 7.04 (m, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 0.4H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 0.6H), 7.66 - 7.85 (m, 2H), 8.04 - 8.23 (m, 1H). ＬＣ－ＭＳ保持時間：２．５３分；ｍ／ｚ ６８５ （ＭＨ－）。ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ １０μ Ｃ１８ ４．６×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、グラジエントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは５％アセトニトリル／９５％H_2O／１０ｍＭ酢酸アンモニウム、および溶媒Ｂは５％H_2O／９５％アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。

【０１６６】

実施例１６

【化８９】



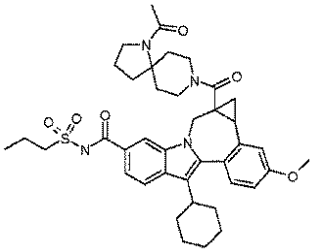
１ａ－（（１－アセチル－１，８－ジアザスピロ［４．５］デカ－８－イル）カルボニル）－８－シクロヘキシル－Ｎ－（イソプロピルスルホニル）－１１－メトキシ－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミド

８－シクロヘキシル－１ａ－（１，８－ジアザスピロ［４．５］デカ－８－イルカルボニル）－Ｎ－（イソプロピルスルホニル）－１１－メトキシ－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミド（１５．２ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）および酢酸（１１ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（０．４ｍＬ）およびＴＥＡ（７５μＬ、０．５３８ｍｍｏｌ）中に溶解し、攪拌した。ＨＡＴＵ（１９ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した（ＬＣＭＳにより完了）。反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、濾過し、プレパラティブＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2O ｗ／１０ｍＭのNH_4OAc）により精製し、１ａ－（（１－アセチル－１，８－ジアザスピロ［４．５］デカ－８－イル）カルボニル）－８－シクロヘキシル－Ｎ－（イソプロピルスルホニル）－１１－メトキシ－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミドをオフ・ホワイトの固形物として得た（１５．０ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ、収率９３％）。化合物をエナンチオマー混合物として単離し、～１:１の回転異性体またはアトロプ異性体混合物として得た。1HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.19 - 0.26 (m, 0.5H), 1.01 - 1.11 (m, 0.5H), 1.19 - 2.22 (m, 27H), 2.48 - 2.67 (m, 2H), 2.76 - 3.23 (m, 2H), 3.44 - 3.78 (m, 4H), 3.90 (s, 1.5H), 3.92 (s, 1.5H), 3.91 - 4.04 (m, 1.5H), 4.08 - 4.21 (m, 1.5H), 4.78 - 4.88 (m, 0.5H), 5.08 (d, J = 15.0 Hz, 0.5H), 6.96 - 7.04 (m, 1H), 7.18 (d, J = 2.6 Hz, 0.5H), 7.20 (d, J = 2.2 Hz, 0.5H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 0.5H), 7.59 - 7.73 (m, 0.5H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 0.5H), 7.78 - 7.88 (m, 0.5H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 0.5H), 7.99 (s, 0.5H), 8.15 (br s, 0.5H). ＬＣ－ＭＳ保持時間：２．４１分；ｍ／ｚ ７１３ （ＭＨ－）。ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ １０μ Ｃ１８ ４．６×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、グラジエントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは５％アセトニトリル／９５％H_2O／１０ｍＭ酢酸アンモニウム、および溶媒Ｂは５％H_2O／９５％アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。

【０１６７】

実施例１７

【化９０】



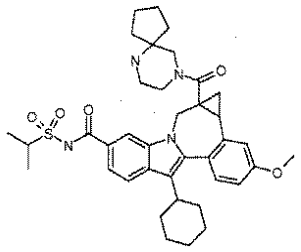
１ａ－（（１－アセチル－１，８－ジアザスピロ［４．５］デカ－８－イル）カルボニル）－８－シクロヘキシル－１１－メトキシ－Ｎ－（プロピルスルホニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミド

８－シクロヘキシル－１ａ－（１，８－ジアザスピロ［４．５］デカ－８－イルカルボニル）－１１－メトキシ－Ｎ－（プロピルスルホニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミド（１６．３ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）および酢酸（９ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（０．４ｍＬ）およびＴＥＡ（７５μＬ、０．５４ｍｍｏｌ）中に溶解し、攪拌した。ＨＡＴＵ（１９ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１時間攪拌した（ＬＣＭＳにより完了）。反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、濾過し、プレパラティブＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2O ｗ／１０ｍＭのNH_4OAc）により精製し、１ａ－（（１－アセチル－１，８－ジアザスピロ［４．５］デカ－８－イル）カルボニル）－８－シクロヘキシル－１１－メトキシ－Ｎ－（プロピルスルホニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミドをオフ・ホワイトの固形物として得た（１７ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ、収率９８％）。化合物をエナンチオマー混合物として単離し、～１:１の回転異性体またはアトロプ異性体混合物として得た。1HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.20 - 0.28 (m, 0.5H), 1.02 - 1.14 (m, 3.5H), 1.19 - 2.29 (m, 24H), 2.48 - 2.67 (m, 2H), 2.75 - 3.25 (m, 3H), 3.35 - 3.75 (m, 4H), 3.90 (s, 1.5H), 3.91 (s, 1.5H), 4.08 - 4.29 (m, 1.5H), 4.35 - 4.59 (m, 0.5H), 4.78 - 4.88 (m, 0.5H), 5.07 (d, J = 15.0 Hz, 0.5H), 6.95 - 7.03 (m, 1H), 7.17 (d, J = 2.2 Hz, 0.5H), 7.19 (d, J = 2.6 Hz, 0.5H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 0.5H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 7.63 - 7.76 (m, 0.5H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 0.5H), 7.77 - 7.87 (m, 0.5H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 8.02 (s, 0.5H), 8.18 (br s, 0.5H). ＬＣ－ＭＳ保持時間：２．３９分；ｍ／ｚ ７１３ （ＭＨ－）。ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ １０μ Ｃ１８ ４．６×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、グラジエントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは５％アセトニトリル／９５％H_2O／１０ｍＭ酢酸アンモニウム、および溶媒Ｂは５％H_2O／９５％アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。

【０１６８】

実施例１８

【化９１】



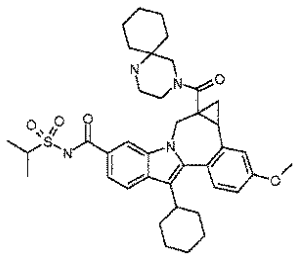
８－シクロヘキシル－１ａ－（６，９－ジアザスピロ［４.５］ウンデカ－９－イルカルボニル）－Ｎ－（イソプロピルスルホニル）－１１－メトキシ－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミド

ＨＡＴＵ（４２ｍｇ、０.１１０ｍｍｏｌ）を、８－シクロヘキシル－５－（（イソプロピルスルホニル）カルバモイル）－１１－メトキシ－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸（５０ｍｇ、０.０９１ｍｍｏｌ）および６，９－ジアザスピロ［４.５］デカン、２ＨＣｌ（４２ｍｇ、０.１９ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（０.５ｍＬ）およびＴＥＡ（１５０μＬ、１.０７６ｍｍｏｌ）攪拌溶液に加え、反応混合物を室温で１時間攪拌した（ＬＣＭＳにより完了）。反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、濾過し、１回インジェクションでプレパラティブＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2O ｗ／１０ｍＭのNH_4OAc）により精製し、８－シクロヘキシル－１ａ－（６，９－ジアザスピロ［４.５］ウンデカ－９－イルカルボニル）－Ｎ－（イソプロピルスルホニル）－１１－メトキシ－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミドをオフ・ホワイトの固形物として得た（３１.２ｍｇ、０.０４６ｍｍｏｌ、収率５１％）。ＬＣ－ＭＳ保持時間：２.３１分；ｍ／ｚ ６７１ （ＭＨ－）。ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ １０μ Ｃ１８ ４.６×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、グラジエントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは５％アセトニトリル／９５％H_2O／１０ｍＭ酢酸アンモニウム、および溶媒Ｂは５％H_2O／９５％アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。

【０１６９】

実施例１９

【化９２】



８－シクロヘキシル－１ａ－（１，４－ジアザスピロ［５.５］ウンデカ－４－イルカルボニル）－Ｎ－（イソプロピルスルホニル）－１１－メトキシ－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミド

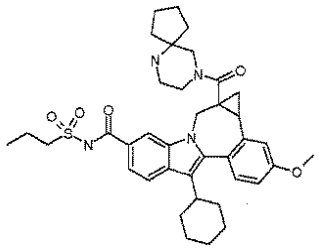
ＨＡＴＵ（４２ｍｇ、０.１１０ｍｍｏｌ）を、８－シクロヘキシル－５－（（イソプロピルスルホニル）カルバモイル）－１１－メトキシ－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロ

パ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸（５０ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）および１，４－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン、ＨＣｌ（４２ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）およびＴＥＡ（１５０μＬ、１．０７６ｍｍｏｌ）攪拌溶液に加え、反応混合物を室温で１時間攪拌した（ＬＣＭＳにより完了）。反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、濾過し、１回インジェクションでプレパラティブＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2O ｗ／１０ｍＭのNH_4OAc）により精製し、８－シクロヘキシル－１ａ－（１，４－ジアザスピロ［５．５］ウンデカ－４－イルカルボニル）－Ｎ－（イソプロピルスルホニル）－１１－メトキシ－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミドをオフ・ホワイトの固形物として得た（４８．２ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ、収率７７％）。ＬＣ－ＭＳ保持時間：２．３９分；ｍ／ｚ　６８５　（ＭＨ－）。ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ　ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ　１０μ　Ｃ１８　４．６×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、グラジエントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは５％アセトニトリル／９５％H_2O／１０ｍＭ酢酸アンモニウム、および溶媒Ｂは５％H_2O／９５％アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。

【０１７０】

実施例２０

【化９３】



８－シクロヘキシル－１ａ－（６，９－ジアザスピロ［４．５］デカ－９－イルカルボニル）－１１－メトキシ－Ｎ－（プロピルスルホニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミド

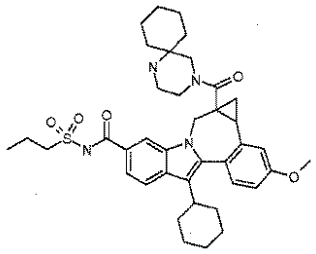
ＨＡＴＵ（４２ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）を、８－シクロヘキシル－１１－メトキシ－５－（（プロピルスルホニル）カルバモイル）－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸（５０ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）および６，９－ジアザスピロ［４．５］デカン、２ＨＣｌ（４２ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）およびＴＥＡ（１５０μＬ、１．０７６ｍｍｏｌ）攪拌溶液に加え、反応混合物を室温で１時間攪拌した（ＬＣＭＳにより完了）。反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、濾過し、１回インジェクションでプレパラティブＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2O ｗ／１０ｍＭのNH_4OAc）により精製し、８－シクロヘキシル－１ａ－（６，９－ジアザスピロ［４．５］デカ－９－イルカルボニル）－１１－メトキシ－Ｎ－（プロピルスルホニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミドをオフ・ホワイトの固形物として得た（４８．１ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ、収率７９％）。ＬＣ－ＭＳ保持時間：２．３３分；ｍ／ｚ　６７１　（ＭＨ－）。ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ　ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ　１０μ　Ｃ１８　４．６×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、グラジエントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、

保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは５％アセトニトリル／９５％H_2O／１０ｍＭ酢酸アンモニウム、および溶媒Ｂは５％H_2O／９５％アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。

【０１７１】

実施例２１

【化９４】



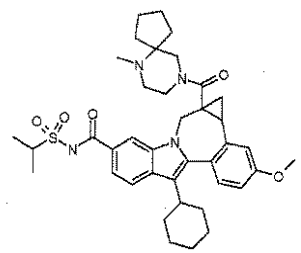
８－シクロヘキシル－１ａ－（１，４－ジアザスピロ［５.５］ウンデカ－４－イルカルボニル）－１１－メトキシ－Ｎ－（プロピルスルホニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミド

ＨＡＴＵ（４２ｍｇ、０.１１０ｍｍｏｌ）を、８－シクロヘキシル－１１－メトキシ－５－（（プロピルスルホニル）カルバモイル）－１，１２ｂ－ジヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－１ａ（２Ｈ）－カルボン酸（５０ｍｇ、０.０９１ｍｍｏｌ）および１，４－ジアザスピロ［５.５］ウンデカン、ＨＣｌ（４２ｍｇ、０.１９ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（０.５ｍＬ）およびＴＥＡ（１５０μＬ、１.０７ｍｍｏｌ）撹拌溶液に加え、反応混合物を室温で１時間撹拌した（ＬＣＭＳにより完了）。反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、濾過し、１回インジェクションでプレパラティブＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2O ｗ／１０ｍＭのNH_4OAc）により精製し、８－シクロヘキシル－１ａ－（１，４－ジアザスピロ［５.５］ウンデカ－４－イルカルボニル）－１１－メトキシ－Ｎ－（プロピルスルホニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミドをオフ・ホワイトの固形物として得た（４６.８ｍｇ、０.０６８ｍｍｏｌ、収率７５％）。ＬＣ－ＭＳ保持時間：２.３８分；ｍ／ｚ ６８５ （ＭＨ－）。ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ １０μ Ｃ１８ ４.６×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、グラジエントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは５％アセトニトリル／９５％H_2O／１０ｍＭ酢酸アンモニウム、および溶媒Ｂは５％H_2O／９５％アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。

【０１７２】

実施例２２

【化９５】



１ａ－（６－メチル－６，９－ジアザスピロ［４.５］ウンデカ－９－イルカルボニル）

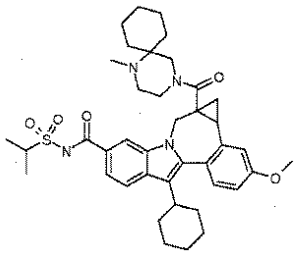
－Ｎ－（イソプロピルスルホニル）－１１－メトキシ－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミド

シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を、８－シクロヘキシル－１ａ－（６，９－ジアザスピロ［４．５］ウンデカ－４－イルカルボニル）－Ｎ－（イソプロピルスルホニル）－１１－メトキシ－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミド（２０ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）およびホルムアルデヒド（１００μＬ、１．２３ｍｍｏｌ）の、ジクロロメタン（０．５ｍＬ）および酢酸（０．１ｍＬ）攪拌溶液に加え、反応液を２時間攪拌した。反応混合物を窒素流の下で終夜濃縮した。残渣をＭｅＯＨ中に溶解し、濾過し、１回インジェクションでプレパラティブＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2Oと一緒に１０μＭのNH_4OAc）により精製し、１ａ－（６－メチル－６，９－ジアザスピロ［４．５］ウンデカ－９－イルカルボニル）－Ｎ－（イソプロピルスルホニル）－１１－メトキシ－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミドをオフ・ホワイトの固形物として得た（１６．８ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ、収率８２％）。化合物をエナンチオマー混合物として単離し、１：３の回転異性体またはアトロプ異性体混合物として得た。1HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.14 - 0.25 (m, 0.25H), 0.42 - 3.09 (m, 33.75H), 3.31 - 3.55 (m, 1H), 3.59 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.65 - 4.10 (m, 3H), 4.54 - 4.67 (m, 0.25H), 5.12 (d, J = 15.0 Hz, 0.75H), 6.87 - 6.92 (m, 0.25H), 6.94 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 0.75H), 7.00 (d, J = 2.6 Hz, 0.25H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 0.75H), 7.20 - 7.29 (m, 1H), 7.56 (br d, J = 8.8 Hz, 0.25H), 7.66 (br d, J = 8.4 Hz, 0.75H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 0.25H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 0.75H), 7.97 (br s, 0.25H), 8.01 (br s, 0.75H). ＬＣＭＳ保持時間：２．４１分；ｍ／ｚ ６８５ （ＭＨ－）。ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ １０μ Ｃ１８ ４．６×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、グラジエントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは５％アセトニトリル／９５％H_2O／１０ｍＭ酢酸アンモニウム、および溶媒Ｂは５％H_2O／９５％アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。

【０１７３】

実施例２３

【化９６】



８－シクロヘキシル－１ａ－（１－メチル－１，４－ジアザスピロ［５．５］ウンデカ－４－イルカルボニル）－Ｎ－（イソプロピルスルホニル）－１１－メトキシ－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミド

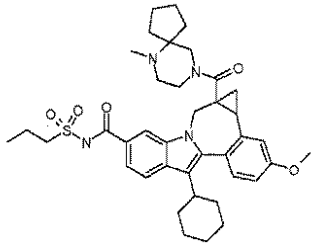
シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を、８－シクロヘキシル－１ａ－（１，４－ジアザスピロ［５．５］ウンデカ－４－イルカルボニル）－Ｎ－（イソプロピルスルホニル）－１１－メトキシ－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミド（１

７ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）およびホルムアルデヒド（１００μＬ、１．２３ｍｍｏｌ）の、ジクロロメタン（０．５ｍＬ）および酢酸（０．１ｍＬ）撹拌溶液に加え、反応液を２時間撹拌した。反応混合物を窒素流の下で終夜濃縮した。残渣をＭｅＯＨ中に溶解し、濾過し、１回インジェクションでプレパラティブＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2Oと一緒に１０μＭのNH_4OAc）により精製し、８－シクロヘキシル－１ａ－（１－メチル－１，４－ジアザスピロ［５．５］ウンデカ－４－イルカルボニル）－Ｎ－（イソプロピルスルホニル）－１１－メトキシ－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミドをオフ・ホワイトの固形物として得た（１６．０ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ、収率９２％）。化合物をラセミ混合物として単離し、～１：５の回転異性体またはアトロプ異性体混合物として得た。主要な異性体ピークの結果：1HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.92 - 3.77 (m, 38H), 3.66 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.08 - 4.66 (m, 1H), 5.14 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H). ＬＣＭＳ保持時間：２．４５分；ｍ／ｚ ６９９ （ＭＨ－）。ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ １０μ Ｃ１８ ４．６×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、グラジエントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは５％アセトニトリル／９５％H_2O／１０ｍＭ酢酸アンモニウム、および溶媒Ｂは５％H_2O／９５％アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。

【０１７４】

実施例２４

【化９７】



８－シクロヘキシル－１ａ－（６－メチル－６，９－ジアザスピロ［４．５］デカ－９－イルカルボニル）－１１－メトキシ－Ｎ－（プロピルスルホニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミド

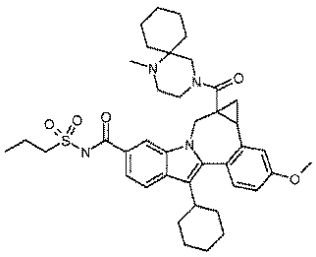
シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を、８－シクロヘキシル－１ａ－（６，９－ジアザスピロ［４．５］デカ－９－イルカルボニル）－１１－メトキシ－Ｎ－（プロピルスルホニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミド（１７ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）およびホルムアルデヒド（１００μＬ、１．２３ｍｍｏｌ）の、ジクロロメタン（０．５ｍＬ）および酢酸（０．１ｍＬ）撹拌溶液に加え、反応液を２時間撹拌した。反応混合物を窒素流の下で終夜濃縮した。残渣をＭｅＯＨ中に溶解し、濾過し、１回インジェクションでプレパラティブＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2Oと一緒に１０μＭのNH_4OAc）により精製し、８－シクロヘキシル－１ａ－（６－メチル－６，９－ジアザスピロ［４．５］デカ－９－イルカルボニル）－１１－メトキシ－Ｎ－（プロピルスルホニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミドをオフ・ホワイトの固形物として得た（１３．８ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、収率８０％）。化合物をラセミ混合物として単離し、

～１：２の回転異性体またはアトロプ異性体混合物として得た。1HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.10 - 3.08 (m, 34H), 4.31 - 4.13 (m, 5H), 3.86 (s, 3H), 4.41 - 4.61 (m, 0.33H), 5.04 - 5.16 (m, 0.67H), 6.87 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 0.33H), 6.93 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 0.67H), 7.00 (dd, J = 2.2 Hz, 0.33H), 7.07 (dd, J = 2.6 Hz, 0.67H), 7.18 - 7.26 (m, 1H), 7.54 - 7.62 (m, 0.33H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 0.67H), 7.75 - 7.83 (m, 0.33H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 0.67H), 7.97 (br s, 0.33H), 8.01 (br s, 0.67H). ＬＣＭＳ保持時間：２．３９分；ｍ／ｚ ６６５ （ＭＨ－）。ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ １０μ Ｃ１８ ４．６×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、グラジエントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは５％アセトニトリル／９５％H_2O／１０ｍＭ酢酸アンモニウム、および溶媒Ｂは５％H_2O／９５％アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。

【０１７５】

実施例２５

【化９８】

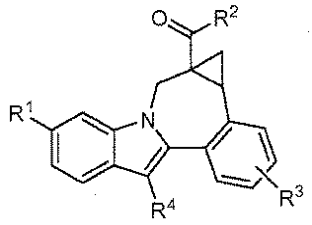


８－シクロヘキシル－１ａ－（１－メチル－１，４－ジアザスピロ［５．５］ウンデカ－４－イルカルボニル）－１１－メトキシ－Ｎ－（プロピルスルホニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミド

シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を、８－シクロヘキシル－１ａ－（１，４－ジアザスピロ［５．５］ウンデカ－４－イルカルボニル）－１１－メトキシ－Ｎ－（プロピルスルホニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミド（１５ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）およびホルムアルデヒド（１００μＬ、１．２３ｍｍｏｌ）の、ジクロロメタン（０．５ｍＬ）および酢酸（０．１ｍＬ）撹拌溶液に加え、反応液を２時間撹拌した。反応混合物を窒素流の下で終夜濃縮した。残渣をＭｅＯＨ中に溶解し、濾過し、１回インジェクションでプレパラティブＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2Oと一緒に１０μＭのNH_4OAc）により精製し、８－シクロヘキシル－１ａ－（１－メチル－１，４－ジアザスピロ［５．５］ウンデカ－４－イルカルボニル）－１１－メトキシ－Ｎ－（プロピルスルホニル）－１，１ａ，２，１２ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｄ］インドロ［２，１－ａ］［２］ベンズアゼピン－５－カルボキサミドをオフ・ホワイトの固形物として得た（１０．６ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ、収率６９％）。化合物をラセミ混合物として単離し、～１：４の回転異性体またはアトロプ異性体混合物として得た。1HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.21 - 0.28 (m, 0.2H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.98 - 3.75 (m, 31.8H), 3.66 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 2.4H), 3.92 (s, 0.6H), 4.01 - 5.03 (m, 2.2H), 5.15 (d, J = 15.0 Hz, 0.8H), 6.95 - 7.02 (m, 0.2H), 7.02 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 0.8H), 7.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.80 (m, 1H), 7.81 - 7.86 (m, 1H), 8.15 (s, 0.8H), 8.20 (s, 0.2H). ＬＣＭＳ保持時間：２．４２分；ｍ／ｚ ６９９ （ＭＨ－）。ＬＣデータは、ＳＰＤ－１０ＡＶ ＵＶ－Ｖｉｓ検出器（２２０ｎＭの検出波長で）を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ １０μ Ｃ

１８ ４.６×５０ｍｍカラムを備えた島津ＬＣ－１０ＡＳ液体クロマトグラフで記録した。用いた溶離条件について、流速は５ｍＬ／分、グラジエントは１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂ、グラジエント時間は４分、保持時間は１分、および分析時間は５分であって、溶媒Ａは５％アセトニトリル／９５％H_2O／１０ｍＭ酢酸アンモニウム、および溶媒Ｂは５％H_2O／９５％アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム。ＭＳデータは、エレクトロスプレー法（Micromass Platform LC）を使用して得た。

【手続補正書】
【提出日】平成22年7月16日(2010.7.16)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
【化１】



Ｉ

［式中、
R^1は、CO_2R^5または$CONR^6R^7$であり；
R^2は、１の窒素を介してカルボニルに結合している、－５，５－、－５，６－、－５，７－、－６，６－、－６，７－、または－７，７－スピロ環ジアミンであって、それは０～３のR^8置換基で置換され；
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；
R^8は、オキソ、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、アルコキシカルボニル、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、（R^{12}）カルボニル、ベンジル、またはベンジルオキシカルボニルであり；
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、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；並びに
R^{12}は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、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る］

の化合物またはそれの医薬的に許容される塩。

【請求項２】

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）（R^{10}）NSO_2、または（R^{11}）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３】

R^3が水素である、請求項１の化合物。

【請求項４】

R^3がメトキシである、請求項１の化合物。

【請求項５】

R^4がシクロヘキシルである、請求項１の化合物。

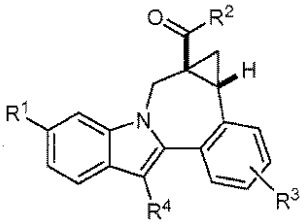
【請求項６】

R^6が（R^9）（R^{10}）NSO_2または（R^{11}）SO_2である、請求項１の化合物。

【請求項７】

以下の立体化学を有する、請求項１の化合物。

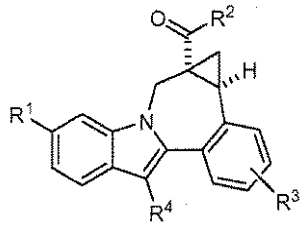
【化２】



【請求項８】

以下の立体化学を有する、請求項１の化合物。

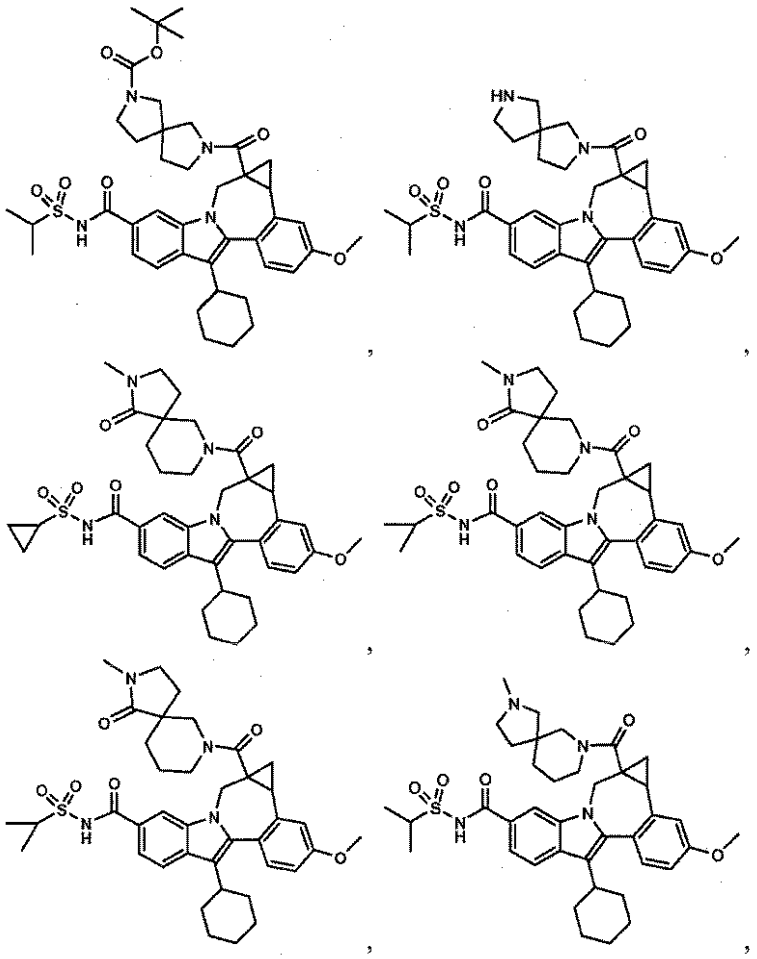
【化３】



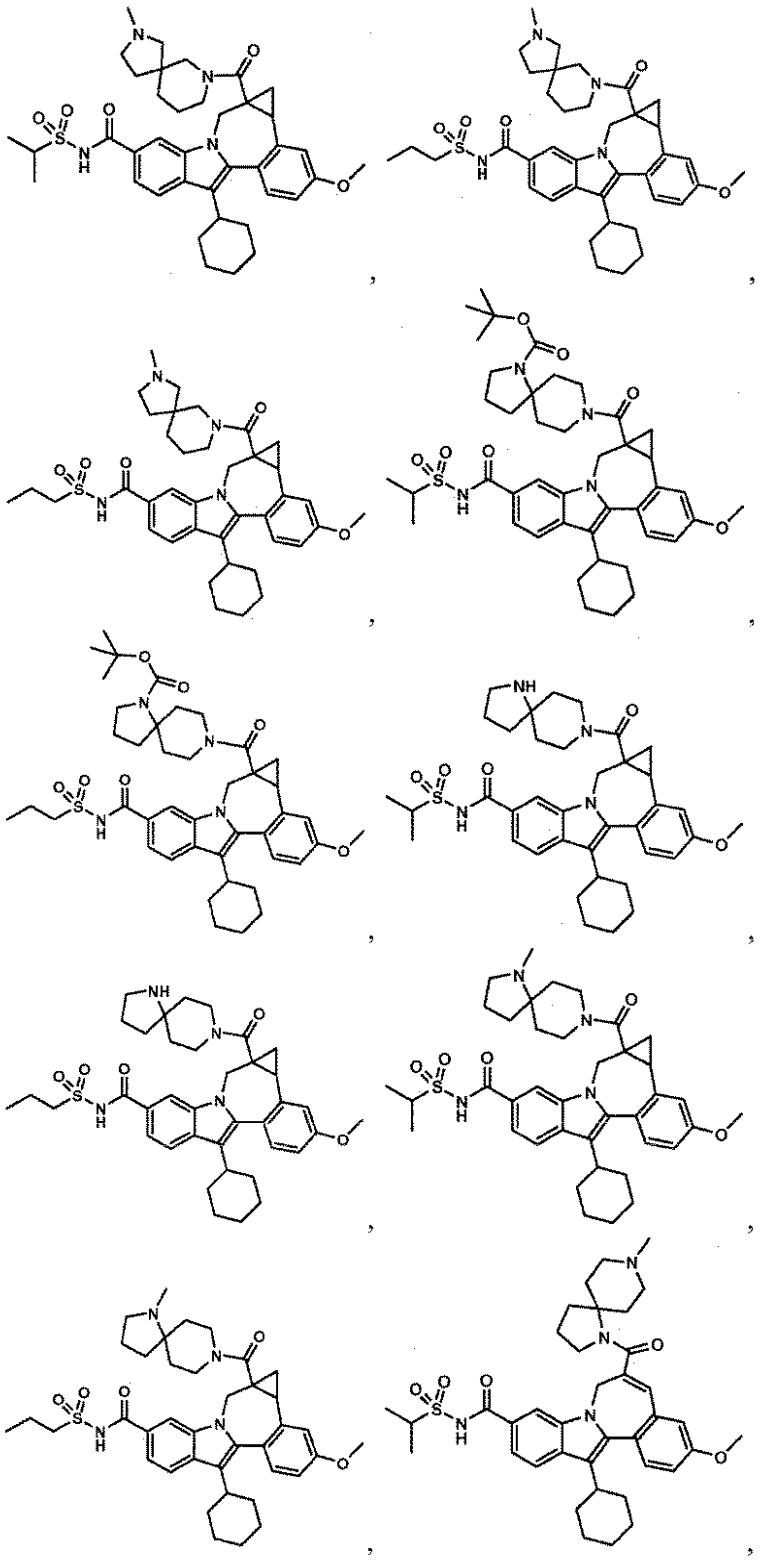
【請求項９】

以下：

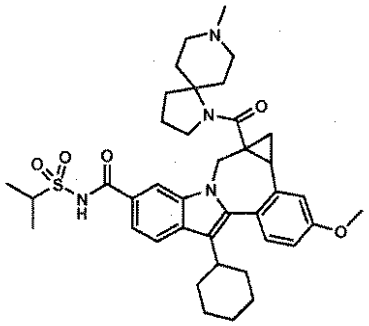
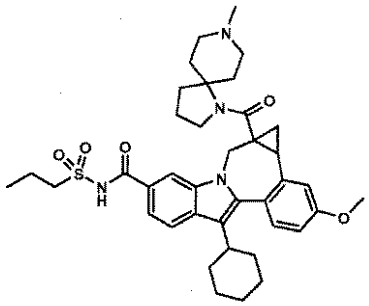
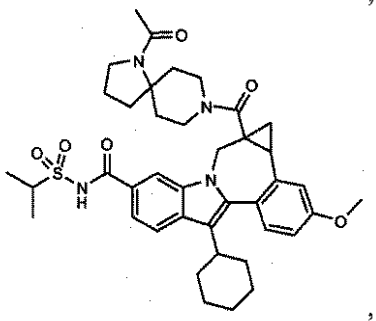
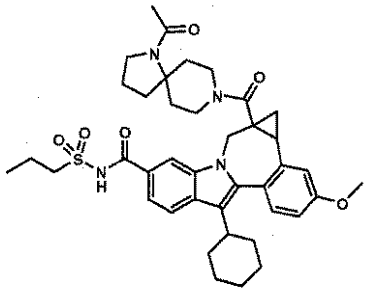
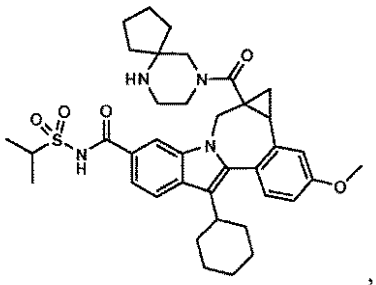
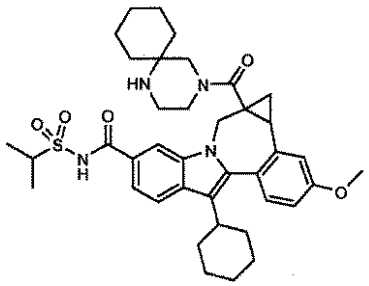
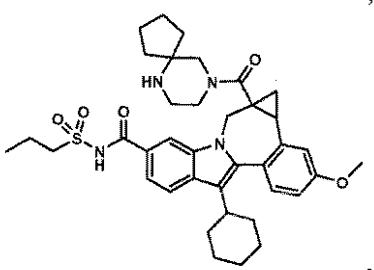
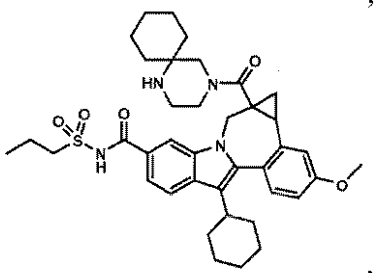
【化４】



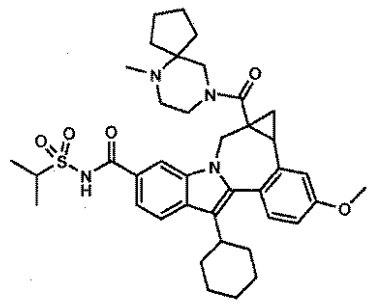
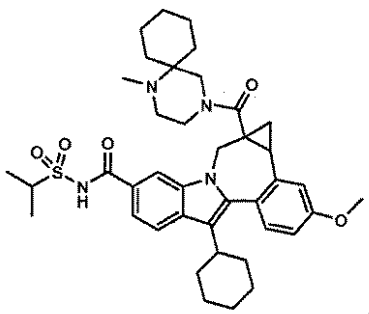
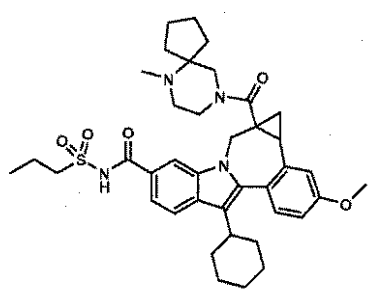
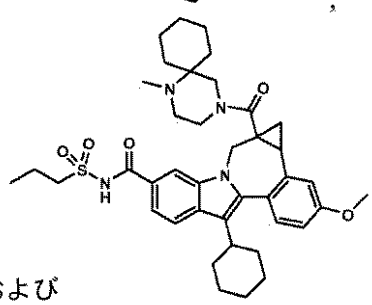
【化５】



【化６】


,

,

,

,

,

,

,

,

【化７】


,

,

,

, および

からなる群より選択される、請求項１の化合物またはそれの医薬的に許容される塩。
【請求項１０】
請求項１の化合物またはそれの医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体を含む組成物。
【請求項１１】
ＨＣＶに治療上有効な他の化合物の少なくとも１つをさらに含む請求項１０の組成物であって、該化合物がインターフェロン、サイクロスポリン、インターロイキン、ＨＣＶメタロプロテアーゼ阻害剤、ＨＣＶセリンプロテアーゼ阻害剤、ＨＣＶポリメラーゼ阻害剤、ＨＣＶヘリカーゼ阻害剤、ＨＣＶ ＮＳ４Ｂタンパク質阻害剤、ＨＣＶ侵入阻害剤、ＨＣＶ集合阻害剤、ＨＣＶ放出阻害剤、ＨＣＶ ＮＳ５Ａタンパク質阻害剤、ＨＣＶ ＮＳ５Ｂタンパク質阻害剤、およびＨＣＶレプリコン阻害剤からなる群より選択される、請求項１０の組成物。
【請求項１２】
請求項１の化合物の治療上有効な量を含む、Ｃ型肝炎感染症の治療剤。
【請求項１３】
ＨＣＶに治療上有効な他の化合物の少なくとも１つをさらに含む請求項１２の治療剤であって、該化合物がインターフェロン、サイクロスポリン、インターロイキン、ＨＣＶメタロプロテアーゼ阻害剤、ＨＣＶセリンプロテアーゼ阻害剤、ＨＣＶポリメラーゼ阻害剤、ＨＣＶヘリカーゼ阻害剤、ＨＣＶ ＮＳ４Ｂタンパク質阻害剤、ＨＣＶ侵入阻害剤、ＨＣＶ集合阻害剤、ＨＣＶ放出阻害剤、ＨＣＶ ＮＳ５Ａタンパク質阻害剤、ＨＣＶ ＮＳ５Ｂタンパク質阻害剤、およびＨＣＶレプリコン阻害剤からなる群より選択される、請求項１２の治療剤。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/083729

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

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/033032 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; MEANWELL NICHOLAS A [US]; GENTLES ROBERT) 22 March 2007 (2007-03-22) page 24, line 5 - page 40, line 5; claims; examples 41,42,50,61	1-13
Y	WO 2007/033175 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; BERGSTROM CARL P [US]; BENDER JOHN A [US]) 22 March 2007 (2007-03-22) page 165 page 51 page 60 page 38, line 1 - page 100, line 5	1-13
P,A	WO 2007/136982 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; BENDER JOHN A [US]; DING MIN [US]; GENTL) 29 November 2007 (2007-11-29)	1-13

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
6 February 2009	17/02/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Gavriliu, Daniela

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/083729

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2008/112841 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; BENDER JOHN A [US]; GENTLES ROBERT G [US) 18 September 2008 (2008-09-18)	1-13

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2008/083729

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007033032 A	22-03-2007	AR 057810 A1	19-12-2007
		US 2007060565 A1	15-03-2007
		US 2007184024 A1	09-08-2007
WO 2007033175 A	22-03-2007	AR 055165 A1	08-08-2007
WO 2007136982 A	29-11-2007	AR 061008 A1	30-07-2008
		AU 2007253998 A1	29-11-2007
		US 2007270405 A1	22-11-2007
WO 2008112841 A	18-09-2008	US 2008226590 A1	18-09-2008

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ 31/55	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 519/00	３１１	
		Ａ６１Ｋ 31/55		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,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 ジョン・エイ・ベンダー
アメリカ合衆国０６４９２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 ヤン・チョン
アメリカ合衆国０６４９２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 FF04 GG03 HH04
4C072 MM01 UU01
4C084 AA19 MA02 NA14 ZA752 ZB332
4C086 AA01 AA03 CB11 MA02 MA04 NA14 ZA75 ZB33