

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-533699

(P2010-533699A)

(43) 公表日 平成22年10月28日 (2010. 10. 28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 513/16 (2006.01)	C 0 7 D 513/16 C S P	4 C 0 7 2
A 6 1 K 31/542 (2006.01)	A 6 1 K 31/542	4 C 0 8 6
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 129 頁)

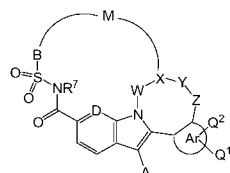
(21) 出願番号	特願2010-516593 (P2010-516593)	(71) 出願人	501209427 イステイチュート・デイ・リチエルケ・デ イ・ピオロジア・モレコラーレ・ピ・アン ジエレッティ・エツセ・ピー・アー イタリア国、イー・オー・オー・四・オ・ボメツイア (ローマ)、ピア・ポンテイーナ・キロメ トロ・三・〇・六・〇・〇
(86) (22) 出願日	平成20年7月9日 (2008. 7. 9)	(74) 代理人	100062007 弁理士 川口 義雄
(85) 翻訳文提出日	平成22年3月10日 (2010. 3. 10)	(74) 代理人	100140523 弁理士 渡邊 千尋
(86) 国際出願番号	PCT/GB2008/050555	(74) 代理人	100103920 弁理士 大崎 勝真
(87) 国際公開番号	W02009/010785	(74) 代理人	100124855 弁理士 坪倉 道明
(87) 国際公開日	平成21年1月22日 (2009. 1. 22)		
(31) 優先権主張番号	0713865.4		
(32) 優先日	平成19年7月17日 (2007. 7. 17)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		
(31) 優先権主張番号	0724635.8		
(32) 優先日	平成19年12月19日 (2007. 12. 19)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

最終頁に続く

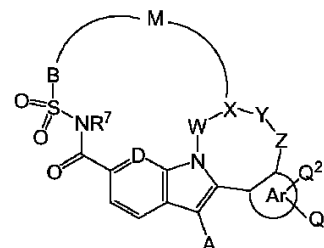
(54) 【発明の名称】 C型肝炎感染症の治療のための大環状インドール誘導体

(57) 【要約】

ウイルスプロテアーゼ、特にC型肝炎ウイルス (HCV) NS3プロテアーゼの阻害薬として有用である式 (I)



(I)



(II)

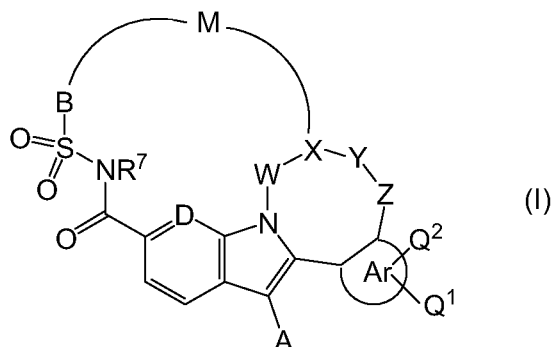
[式中、R⁷、A、Ar、B、D、F、M、Q¹、Q²、W、X、YおよびZは本明細書に定義されている通りである。] の一群の大環状化合物を提供する。また、HCV感染症を治療または予防するための当該大環状化合物の合成および使用のための方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

10

〔式中、

Ar は、少なくとも 1 つの芳香族環を含む部分であり、ならびに独立に、N、O および S から選択される 1 個、2 個または 3 個のヘテロ原子を含んでもよい 5、6、9 または 10 環原子を有し、Q¹ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、CONR^aR^b、(CH₂)₀ - 3 NR^aR^b、O(CH₂)₁ - 3 NR^aR^b、O(CH₂)₀ - 3 CONR^aR^b、O(CH₂)₀ - 3 アリール、O(CH₂)₀ - 3 ヘテロアリール、O(CR^eR^f) アリール、O(CR^eR^f) ヘテロアリールまたは OCHR^cR^d であり；R^a および R^b は、それぞれ独立に、水素、C₁ - 4 アルキルおよび

20

C(O)C₁ - 4 アルキルから選択され；または R^a、R^b およびそれらが結合している窒素原子は、4 から 7 個の環原子の複素脂肪族環を形成し、前記環は、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 アルコキシで置換されていてもよく；R^c および R^d は、それぞれ独立に、水素、C₁ - 6 アルキルまたは C₁ - 6 アルコキシから選択され；または R^c および R^d は、N、O および S から選択されるヘテロ原子によって結合して、4 から 7 個の環原子の複素脂肪族環を形成し、前記環は、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 アルコキシで置換されていてもよく；ならびに前記アルキル基、アルコキシ基およびアリール基は、ハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよく；R^e は、水素または C₁ - 6 アルキルであり；R^f は、水素、C₁ - 6 アルキルであり；Q² は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 アルコキシであり、前記 C₁ - 4 アルキル基および C₁ - 4 アルコキシ基は、ハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよく；または Q¹ および Q² は、結合、または N、O および S から選択されるヘテロ原子によって結合して、4 から 7 個の原子の環を形成することができ、前記環は、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 アルコキシで置換されていてもよく；

30

A は、C₃ - 6 アルキルまたは C₂ - 6 アルケニルであり、または A は、3 から 8 個の環原子の非芳香族環であり、前記環は、二重結合を有することができ、および／または O、S、SO、SO₂ もしくは NH 部分を含むことができ、または A は、4 から 8 個の環原子の非芳香族二環式部分であり、ならびに A は、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 アルコキシで置換されていてもよく；

40

D は、N または CR⁸ であり；R⁸ は、水素、フッ素、塩素、C₁ - 4 アルキル、C₂ - 4 アルケニルまたは C₁ - 4 アルコキシであり、前記 C₁ - 4 アルキル基、C₂ - 4 アルケニル基および C₁ - 4 アルコキシ基は、ヒドロキシまたはフッ素で置換されていてもよく；

W は、結合、C=O、O、S(O)₀ - 2 または -(CR¹⁰R¹¹)-(CR¹²R¹³)₀ - 1 - であり；

Y は、結合、C=O、O、-CR¹⁴R¹⁵- または NR¹⁴ であり；

Z は、結合、C=O、O、S(O)₀ - 2、-(CR¹⁰R¹¹)-(CR¹²R¹³)₀ - 1 - であり；

50

) $0 - 1$ — または NR^{10} であり;

W、Y および Z の 0 、 1 または 2 つが結合であり;

X は、 $-\text{C}(\text{R}^9)-$ または N であり;

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立に、水素、フルオロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 N 、 O もしくは S から選択される 1 個、 2 個もしくは 3 個のヘテロ原子、または基 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 NH もしくは NC_{1-4} アルキルを含むことができる 4 から 7 個の環原子の複素脂肪族環 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ および $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OR}^{16}$ から選択され; または R^{10} 、 R^{14} および R^9 の 1 つは、 R^{20} または R^{21} に結合して、 4 から 10 個の原子の環を形成し、前記環は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよく; または X が $-\text{CR}^9-$ であり、ならびに Z が $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$ もしくは NR^{10} である場合、 R^{10} は、 R^9 に結合して、 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい $-(\text{CH}_2)_{1-4}$ 基を形成し; または X が $-\text{CR}^9-$ である場合、 R^9 は、リンカー M の原子と結合して、 4 から 7 個の環原子の脂肪族環を形成し、前記脂肪族環は、 O 、 N もしくは S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子、または基 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 NH もしくは NC_{1-4} アルキルを含んでいてもよく;

R^{16} および R^{17} は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキルおよび $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ から選択され; または R^{16} 、 R^{17} およびそれらが結合している窒素原子は、 4 から 7 個の環原子の複素脂肪族環を形成し、前記環は、 O もしくは S から選択される 1 個もしくは 2 個以上のヘテロ原子、または基 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 NH もしくは NC_{1-4} アルキルを含むことができ、ならびに前記環は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよく;

R^{18} および R^{19} は、独立に、水素および C_{1-6} アルキルから選択され; または R^{18} 、 R^{19} およびそれらが結合している窒素原子は、 4 から 7 個の環原子の複素脂肪族環を形成し、前記環は、 O もしくは S から選択される 1 個もしくは 2 個以上のヘテロ原子、または基 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 NH もしくは NC_{1-4} アルキルを含むことができ、前記環は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよく;

R^7 は、水素または C_{1-6} アルキルであり;

B は、 $\text{N}(\text{R}^{20})-$ であり、ならびに M は、 R^{21} で置換されていてもよい C_{3-7} アルキレンまたは C_{3-7} アルケニレンであり、 C_{3-7} アルキレン基または C_{3-7} アルケニレン基における炭素原子の 1 個または 2 個は、 O 、 NR^{22} 、 S 、 SO 、 SO_2 、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニルまたはピロリジニルで置き換えられていてもよく、 R^{20} および R^{22} は、それぞれ独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OH}$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_{0-3}$ アリール、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{Het}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}$ ヘテロアリール、 $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OR}^{16}$ 、 $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ アリールであり、または R^{20} は、 R^{10} 、 R^{14} および R^9 の 1 つに結合して、上記に記載されているとおりに 4 から 10 個の原子の環を形成し; または C_{3-7} アルキレン基または C_{3-7} アルケニレン基における炭素原子の 1 個または 2 個は、 NR^{22} で置き換えられている場合、 R^{20} 基および R^{22} 基は、結合して、 C_{1-2} アルキルで置換されていてもよい $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ 基を形成することができる、 R^{21} は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、 $(\text{CH}_2)_{0-3}$ アリール、 $(\text{CH}_2)_{0-3}$ ヘテロアリール、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{Het}$ 、オキソまたは $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ であり、または R^{21} は、 R^{10} 、 R^{14} および R^9 の 1 つに結合して、上記に記載さ

10

20

30

40

50

ロキシ、 C_{1-4} アルキルもしくは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよく；または Z が $-CR^{10}R^{11}-$ もしくは NR^{10} である場合、 R^{10} は、 R^9 と結合して、 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい $-(CH_2)_{1-4}$ 基を形成し；または R^9 は、リンカー-Mの原子と結合して、4 から 7 個の環原子の脂肪族環を形成し、前記脂肪族環は、O、N もしくは S から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子、または S (O) 基、S (O)₂ 基、NH 基もしくは NC_{1-4} アルキル基を含んでいてもよく；

R^{16} および R^{17} は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキルおよび $(CH_2)_{0-4}NR^{18}R^{19}$ から選択され；または R^{16} 、 R^{17} 、およびそれらが結合している窒素原子は、4 から 7 個の環原子の複素脂肪族環を形成し、前記環は、O もしくは S から選択される 1 個または 2 個以上のヘテロ原子、または S (O) 基、S (O)₂ 基、NH 基もしくは NC_{1-4} アルキル基を含むことができ、ならびに前記環は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよく；

R^{18} および R^{19} は、独立に、水素および C_{1-6} アルキルから選択され；または R^{18} 、 R^{19} 、およびそれらが結合している窒素原子は、4 から 7 個の環原子の複素脂肪族環を形成し、前記環は、O もしくは S から選択される 1 個または 2 個以上のヘテロ原子、または S (O) 基、S (O)₂ 基、NH 基もしくは NC_{1-4} アルキル基を含むことができ、ならびに前記環は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよく；

R^7 は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

B は、 $N(R^{20})-$ であり、ならびに R^{20} は、水素、1 から 3 個のフルオロで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $(CH_2)_{0-3}C_{3-6}$ シクロアルキル、 $(CH_2)_{1-3}OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $(CH_2)_{0-3}$ アリール、 $(CH_2)_{0-3}Het$ 、 $(CH_2)_{0-3}$ ヘテロアリール、 $(CH_2)_{1-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $C(O)(CH_2)_{1-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $S(O)_{0-2}(CH_2)_{1-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $C(O)(CH_2)_{1-3}OR^{16}$ 、 $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{0-3}$ アリールであり、または R^{20} は、 R^{10} 、 R^{14} および R^9 の 1 つに結合して、上記に記載されているとおり 4 から 10 個の原子の環を形成し、または R^{20} および R^{21} 基の 1 つは、結合して、 C_{1-2} アルキルで置換されていてもよい $-(CH_2)_{1-3}$ 基を形成することができ；

ならびに M は、同じ炭素原子上の置換基であり得る 1 つまたは 2 つの基 R^{21} で置換されていてもよい C_{3-7} アルキレンまたは C_{3-7} アルケニレンであり、 R^{21} は、ハロ、1 から 3 個のフルオロで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、 $(CH_2)_{0-3}C_{3-6}$ シクロアルキル、 $(CH_2)_{0-3}$ アリール、 $(CH_2)_{0-3}$ ヘテロアリール、 $(CH_2)_{0-3}Het$ 、オキソまたは $(CH_2)_{0-3}NR^{16}R^{17}$ であり、または R^{21} は、 R^{10} 、 R^{14} および R^9 の 1 つに結合して、上記に記載されているとおりに 4 から 10 個の原子の環を形成し、または R^{20} および R^{21} 基の 1 つは、結合して、上記に記載されているとおりに C_{1-2} アルキルで置換されていてもよい $-(CH_2)_{1-3}$ 基を形成することができ；ならびに C_{3-7} アルキレン基または C_{3-7} アルケニレン基における炭素原子の 1 個、2 個または 3 個は、O、 NR^{22} 、S、SO、SO₂、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニルまたはピロリジニルで置き換えられていてもよく；

ならびに各 R^{22} 基は、独立に、水素、1 から 3 個のフルオロで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $(CH_2)_{0-3}C_{3-6}$ シクロアルキル、 $(CH_2)_{1-3}OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $(CH_2)_{0-3}$ アリール、 $(CH_2)_{0-3}Het$ 、 $(CH_2)_{0-3}$ ヘテロアリール、 $(CH_2)_{1-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $C(O)(CH_2)_{1-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $(CH_2)_{1-3}C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $S(O)_{0-2}(CH_2)_{1-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $C(O)(CH_2)_{1-3}OR^{16}$ 、 $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{0-3}$ アリールであり、または C_{3-7} アルキレン基または C_{3-7} アルケニレン基における炭素原子の 1 個、2 個または 3 個が NR^{22} で置き換えられている場合には、 R^{20} 基および R^{22} 基は、結合して、C

10

20

30

40

50

$1 - 2$ アルキルで置換されていてもよい $-(CH_2) - 1 - 3$ 基を形成することができる。]

の化合物、およびその医薬として許容し得る塩。

【請求項 4】

Q^1 が、水素、 $O-CH_2-(2-ピリジル)$ 、 $O-CH_2CH_2-(1-ピロリジン)$ 、フッ素、塩素、メチルまたはメトキシである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^7 が水素であり、ならびに R^9 が水素である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

A^1 がシクロヘキシルである、請求項 3 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

W が $-CH_2-$ であり、 Y が CH_2 または結合であり、ならびに Z が O 、 NCH_3 または CH_2 である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

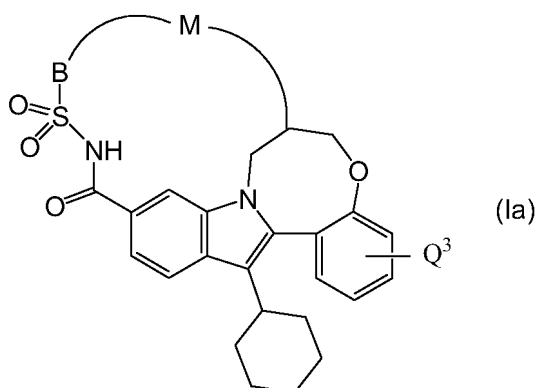
【請求項 8】

W が $-CH_2-$ であり、 Y が CH_2 であり、ならびに Z が O である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

式 (I a) :

【化 3】



[式中、 M および B は、式 (I) に関して定義されている通りであり、ならびに Q^3 は、水素、 $O-CH_2-(2-ピリジル)$ 、 $O-CH_2CH_2-(1-ピロリジン)$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシである。]

の請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 10】

R^{20} が水素、メチルであり、または R^{20} および R^{21} 基の 1 つもしくは R^{20} および R^{22} が結合して、 $-(CH_2)_2-$ 基を形成することができる、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

M が、メチルもしくはジェムジメチルまたはジェムジフルオロで置換されていてもよい C_{3-7} アルキレンであり、ならびに C_{3-7} アルキレン基における炭素原子の 1 個または 2 個が O または NR^{22} で置き換えられており、 R^{22} が水素、 C_{1-4} アルキル、 $(CH_2)C_{3-6}$ シクロアルキル、 $(CH_2)_2OH$ 、 CH_2 フェニル、 CH_2 ピリジル、 $(CH_2)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $C(O)CH_2NR^{16}R^{17}$ または $(CH_2)_2OCH_2$ フェニルであり、 R^{16} および R^{17} が、それぞれ水素または C_{1-4} アルキルであり、または R^{16} および R^{17} が結合して、4 から 7 つの環員を含む窒素含有複素脂肪族環を形成する、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

Mが、上記に記載されているように置換されていてもよい、炭素、窒素および酸素から選択される6個または7個の原子の鎖であり、該原子の少なくとも1個が窒素であり、ならびに該原子の1個が窒素または酸素であってもよく、残りが炭素である、請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

である、請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項14】

Wが $-CH_2-$ であり、Yが CH_2 または結合であり、ならびにZがO、 NCH_3 または CH_2 である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

Wが $-CH_2-$ であり、Yが CH_2 であり、ならびにZがOである、請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項16】

から選択される、請求項1から16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項17】

請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物を医薬として許容し得る担体と共に含む医薬組成物。

【請求項18】

医薬品における使用のための、請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項19】

ヒトまたは動物におけるC型肝炎ウイルスによる感染症の治療または予防における使用のための、請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項20】

C型肝炎ウイルスポリメラーゼを阻害する、および／またはC型肝炎ウイルスによる病気を治療または予防する方法であって該状態に罹患しているヒトまたは動物（好ましくは哺乳動物）の対象に対して、請求項1から17のいずれか一項に記載の式(I)の化合物の治療または予防有効量を投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、大環状インドール化合物、それらを含む医薬組成物、C型肝炎感染症の予防および治療におけるそれらの使用、ならびに当該化合物および組成物の調製方法に関する。

【背景技術】

【0002】

C型肝炎(HCV)は、ウイルス感染症の要因である。HCV感染症に対する適切な治療がまだ存在しないが、哺乳動物、特にヒトにおけるそのRNAポリメラーゼの阻害が有益であると考えられる。

【0003】

公開国際出願のWO2006/046030およびWO2006/046039（いずれもIstituto Di Ricerche Di Biologia Molecolare P. Angeletti SpA）には、C型肝炎ウイルスによる感染症の治療または予防に有用な特定の四環式インドール誘導体：

【0004】

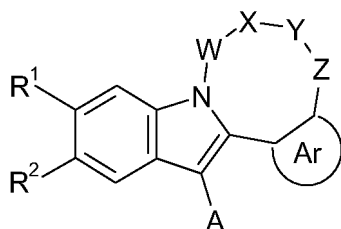
10

20

30

40

【化 1】



〔式中、 R^1 、 R^2 、A、Ar、W、X、YおよびZは該文献に定義されている。〕が開示されている。公開国際出願のWO2007/029029およびWO2007/054741（いずれもIstituto Di Ricerche Di Biologia Molecolare P. Angeletti SpA）には、C型肝炎ウイルスによる感染症の治療または予防に有用な構造的に関連する四環式インドール誘導体が開示されている。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】国際公開第2006/046030号

【特許文献2】国際公開第2006/046039号

【特許文献3】国際公開第2007/029029号

【特許文献4】国際公開第2007/054741号

20

【発明の概要】

【0006】

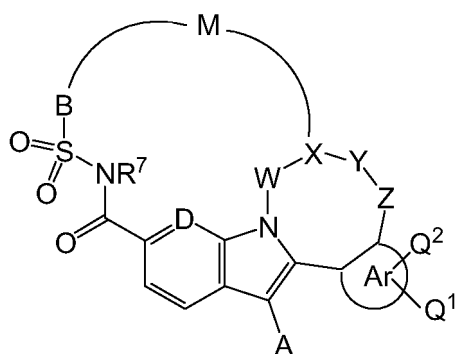
本発明者らは、C型肝炎ウイルスによる感染症の治療または予防に有用な一群の大環状インドール誘導体を見い出した。

【0007】

したがって、本発明は、式（I）

【0008】

【化 2】



(I)

30

〔式中、

Arは、少なくとも1つの芳香族環を含む部分であり、独立に、N、OおよびSから選択される1個、2個または3個のヘテロ原子を含んでもよい5、6、9または10環原子を有し、 Q^1 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、 $CONR^aR^b$ 、 $(CH_2)_{0-3}NR^aR^b$ 、 $O(CH_2)_{1-3}NR^aR^b$ 、 $O(CH_2)_{0-3}CONR^aR^b$ 、 $O(CH_2)_{0-3}$ アリール、 $O(CH_2)_{0-3}$ ヘテロアリール、 $O(CR^eR^f)$ アリール、 $O(CR^eR^f)$ ヘテロアリールまたは $OCHR^cR^d$ であり； R^a および R^b は、それぞれ独立に、水素、 C_{1-4} アルキルおよび $C(O)C_{1-4}$ アルキルから選択され；または R^a 、 R^b およびそれらが結合している窒素原子は、4から7個の環原子の複素脂肪族環を形成し、前記環は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよく； R^c および R^d は、それぞれ独立に、水素、 C_{1-6} アルキルまたは

40

50

C_{1-6} アルコキシから選択され；または R^c および R^d は、N、O および S から選択されるヘテロ原子によって結合して、4 から 7 個の環原子の複素脂肪族環を形成し、前記環は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよく；前記アルキル基、アルコキシ基およびアリール基は、ハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよく； R^e は、水素または C_{1-6} アルキルであり； R^f は、水素、 C_{1-6} アルキルであり； Q^2 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシであり、前記 C_{1-4} アルキル基および C_{1-4} アルコキシ基は、ハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよく；または Q^1 および Q^2 は、結合、または N、O および S から選択されるヘテロ原子によって結合して、4 から 7 個の原子の環を形成することができ、前記環は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよく；

A は、 C_{3-6} アルキルまたは C_{2-6} アルケニルであり、または A は、3 から 8 個の環原子の非芳香族環であり、前記環は、二重結合を有することができ、および／または O、S、SO、 SO_2 もしくは NH 部分を含むことができ、または A は、4 から 8 個の環原子の非芳香族二環式部分であり、A は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよく；

D は、N または CR^8 であり； R^8 は、水素、フッ素、塩素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニルまたは C_{1-4} アルコキシであり、前記 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基および C_{1-4} アルコキシ基は、ヒドロキシまたはフッ素で置換されていてもよく；

W は、結合、 $C=O$ 、O、 $S(O)_{0-2}$ または $-(CR^{10}R^{11})-(CR^{12}R^{13})_{0-1}-$ であり；

Y は、結合、 $C=O$ 、O、 $-CR^{14}R^{15}-$ または NR^{14} であり；

Z は、結合、 $C=O$ 、O、 $S(O)_{0-2}$ 、 $-(CR^{10}R^{11})-(CR^{12}R^{13})_{0-1}-$ または NR^{10} であり；

W、Y および Z の 0、1 または 2 つが結合であり；

X は、 $-C(R^9)-$ または N であり；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、フルオロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、N、O もしくは S から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個のヘテロ原子、または基 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、NH もしくは NC_{1-4} アルキルを含むことができる 4 から 7 個の環原子の複素脂肪族環、 $(CH_2)_{0-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $C(O)(CH_2)_{0-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $NHC(O)(CH_2)_{0-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $O(CH_2)_{1-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $S(O)_{0-2}(CH_2)_{0-3}NR^{16}R^{17}$ および $C(O)(CH_2)_{0-3}OR^{16}$ から選択され；または R^{10} 、 R^{14} および R^9 の 1 つは、 R^{20} または R^{21} に結合して、4 から 10 個の原子の環を形成し、前記環は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよく；または X が $-CR^9-$ であり、Z が $-CR^{10}R^{11}$ もしくは NR^{10} である場合、 R^{10} は、 R^9 に結合して、 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい $-(CH_2)_{1-4}$ 基を形成し；または X が $-CR^9-$ である場合、 R^9 は、リンカー M の原子と結合して、4 から 7 個の環原子の脂肪族環を形成し、前記脂肪族環は、O、N もしくは S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子、または基 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、NH もしくは NC_{1-4} アルキルを場合によって含み；

R^{16} および R^{17} は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキルおよび $(CH_2)_{0-4}NR^{18}R^{19}$ から選択され；または R^{16} 、 R^{17} およびそれらが結合している窒素原子は、4 から 7 個の環原子の複素脂肪族環を形成し、前記環は、O もしくは S から選択される 1 個もしくは 2 個以上のヘテロ原子、または基 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、NH もしくは NC_{1-4} アルキルを含むことができ、前記環は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよく；

R^{18} および R^{19} は、独立に、水素および C_{1-6} アルキルから選択され；または R

¹⁸、¹⁹ R およびそれらが結合している窒素原子は、4から7個の環原子の複素脂肪族環を形成し、前記環は、OもしくはSから選択される1個もしくは2個以上のヘテロ原子、または基 S(O)、S(O)₂、NHもしくはNC₁₋₄ アルキルを含むことができ、前記環は、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₄ アルキルまたはC₁₋₄ アルコキシで置換されていてもよく；

R⁷ は、水素またはC₁₋₆ アルキルであり；

Bは、N(R²⁰)₋であり、Mは、R²¹で置換されていてもよいC₃₋₇ アルキレンまたはC₃₋₇ アルケニレンであり、C₃₋₇ アルキレン基またはC₃₋₇ アルケニレン基における炭素原子の1個または2個は、O、NR²²、S、SO、SO₂、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニルまたはピロリジニルで置き換えられていてもよく、R²⁰ および R²² は、それぞれ独立に、水素、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、(CH₂)₀₋₃ C₃₋₆ シクロアルキル、(CH₂)₁₋₃ OH、C₁₋₆ アルコキシ、C(O)C₁₋₆ アルキル、(CH₂)₀₋₃ アリール、(CH₂)₀₋₃ Het、(CH₂)₀₋₃ ヘテロアリール、(CH₂)₁₋₃ NR¹⁶ R¹⁷、C(O)(CH₂)₁₋₃ NR¹⁶ R¹⁷、S(O)₀₋₂ (CH₂)₁₋₃ NR¹⁶ R¹⁷、C(O)(CH₂)₁₋₃ OR¹⁶、(CH₂)₁₋₃ O(CH₂)₀₋₃ アリールであり、または R²⁰ は、R¹⁰、R¹⁴ および R⁹ の1つに結合して、上記に記載されているとおりに4から10個の原子の環を形成し；またはC₃₋₇ アルキレン基またはC₃₋₇ アルケニレン基における炭素原子の1個または2個は、NR²² で置き換えられており、次いで R²⁰ 基および R²² 基は、結合して、C₁₋₂ アルキルで置換されていてもよい—(CH₂)₋₁₋₃ 基を形成することができ、R²¹ は、ハロ、C₁₋₄ アルキル、(CH₂)₀₋₃ C₃₋₈ シクロアルキル、(CH₂)₀₋₃ アリール、(CH₂)₀₋₃ ヘテロアリール、(CH₂)₀₋₃ Het、オキソまたは(CH₂)₀₋₃ NR¹⁶ R¹⁷ であり、または R²¹ は、R¹⁰、R¹⁴ および R⁹ の1つに結合して、上記に記載されているとおりに4から10個の原子の環を形成する。]

の化合物、およびその医薬として許容し得る塩を提供する。

【0009】

本発明の一実施形態において、Arは、独立にN、OおよびSから選択される1個、2個または3個のヘテロ原子を含んでもよい5員または6員の芳香族環であり、前記環は、以上に定義されているQ¹ 基およびQ² 基で置換されていてもよい。

【0010】

好ましくは、Arは、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フラニル、ピラゾリル、イミダゾリルおよびチエニルなどの、独立にN、OおよびSから選択される1個または2個のヘテロ原子を含んでもよい5員または6員の芳香族環であり、前記環は、以上に定義されているQ¹ 基およびQ² 基で置換されていてもよい。より好ましくは、Arは、フェニル、ピリジルまたはフラニル、特に、上記に定義されているQ¹ 基およびQ² 基で置換されていてもよいフェニルである。

【0011】

好適には、Aは、非置換であるまたはフッ素、塩素、メチルまたはメトキシ、特にフッ素で置換されている。より好適には、Aは、非置換であるまたはフッ素で置換されている。好適なA基の例としては、シクロヘキシル、シクロペンチルおよびフルオロシクロヘキシル、特に2-フルオロシクロヘキシルが挙げられる。好ましくは、Aはシクロヘキシルである。

【0012】

さらなる実施形態において、Dは、CR⁸であり、R⁸は、以上に定義されている通りである。好ましくは、R⁸は、水素またはC₁₋₄ アルキルである。より好ましくは、R⁸は水素である。

【0013】

好適な実施形態において、本発明は、式 (I I)

【0014】

10

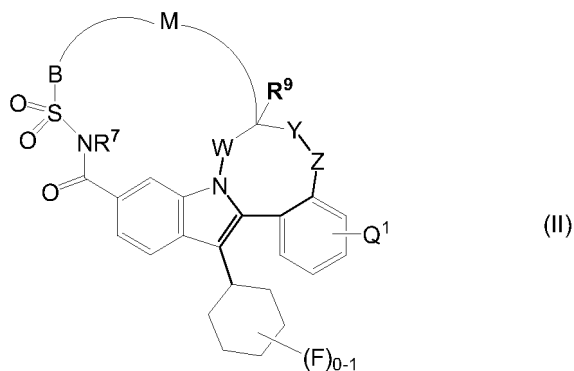
20

30

40

50

【化 3】



(II)

10

[式中、

Q^1 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $(O)_{0-1}$ $(CR^g R^h)_{0-4}$ R^i 基であり、 R^g は、水素または C_{1-6} アルキルであり； R^h は、水素または C_{1-6} アルキルであり； R^i は、水素、 C_{3-6} シクロアルキルで置換されていてもよい C_{1-5} アルキルであり、または R^i は、アリール、 C_{1-6} アルコキシ、ヘテロアリール、またはハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルもしくは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい 4、5、6 もしくは 7 員の複素脂肪族環、または $NR^j R^k$ 基または $CONR^j R^k$ 基であり、 R^j および R^k は、それぞれ独立に、水素、 C_{1-4} アルキルおよび $C(O)C_{1-4}$ アルキルから選択され；または R^j 、 R^k 、およびそれらが結合している窒素原子は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルもしくは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい 4 から 7 個の環原子の複素脂肪族環を形成し；前記アルキル、アルコキシ、ヘテロアリールおよびアリール基は、ハロゲンもしくはヒドロキシで置換されていてもよく；

20

A^1 は、シクロヘキシル、シクロペンチルまたはフルオロシクロヘキシル、特に 2-フルオロシクロヘキシルであり；

W は、結合、 $C=O$ 、 O 、 $S(O)_{0-2}$ または $-(CR^{10} R^{11})-(CR^{12} R^{13})_{0-1}-$ であり；

Y は、結合、 $C=O$ 、 O 、 $-CR^{14} R^{15}-$ または NR^{14} であり；

30

Z は、結合、 $C=O$ 、 O 、 $S(O)_{0-2}$ 、 $-(CR^{10} R^{11})-(CR^{12} R^{13})_{0-1}-$ または NR^{10} であり；

W 、 Y および Z の 0、1 または 2 つが結合であり；

R^9 は、結合、水素、フルオロまたはヒドロキシルであり；

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 N 、 O もしくは S から選択される 1、2 もしくは 3 個のヘテロ原子または $S(O)$ 基、 $S(O)_2$ 基、 NH 基もしくは NC_{1-4} アルキル基を含む 4 から 7 個の環原子の複素脂肪族環、 $(CH_2)_{0-3} NR^{16} R^{17}$ から選択され、または R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立に、 $(CH_2)_{0-3} NR^{16} R^{17}$ 、 $C(O)(CH_2)_{0-3} NR^{16} R^{17}$ 、 $NR^{14} C(O)(CH_2)_{0-3} NR^{16} R^{17}$ (R^{14} は、水素または C_{1-4} アルキル、例えばメチルである)、 $O(CH_2)_{1-3} NR^{16} R^{17}$ 、 $S(O)_{0-2} (CH_2)_{0-3} NR^{16} R^{17}$ 、 $C(O)(CH_2)_{0-3} OR^{16}$ および $NMeC(O)(CH_2)_{0-3} NR^{16} R^{17}$ から選択され；または R^{10} 、 R^{14} および R^9 の 1 つは、 R^{20} または R^{21} と結合して、4 から 10 員の炭素環を形成し、前記環は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルもしくは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよく；または Z が $-CR^{10} R^{11}-$ もしくは NR^{10} である場合、 R^{10} は、 R^9 と結合して、 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい $-(CH_2)_{1-4}$ 基を形成し；または R^9 は、リンカー M の原子と結合して、4 から 7 個の環原子の脂肪族環を形成し、前記脂肪族環は、 O 、 N もしくは S から選

40

50

択される 1 個または 2 個のヘテロ原子、または S (O) 基、S (O)₂ 基、NH 基もしくは NC₁₋₄ アルキル基を場合によって含み；

R¹⁶ および R¹⁷ は、独立に、水素、C₁₋₆ アルキルおよび (CH₂)₀₋₄ NR¹⁸ R¹⁹ から選択され；または R¹⁶、R¹⁷、およびそれらが結合している窒素原子は、4 から 7 個の環原子の複素脂肪族環を形成し、前記環は、O もしくは S から選択される 1 個または 2 個以上のヘテロ原子、または S (O) 基、S (O)₂ 基、NH 基もしくは NC₁₋₄ アルキル基を含むことができ、前記環は、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₄ アルキルまたは C₁₋₄ アルコキシで置換されていてもよく；

R¹⁸ および R¹⁹ は、独立に、水素および C₁₋₆ アルキルから選択され；または R¹⁸、R¹⁹、およびそれらが結合している窒素原子は、4 から 7 個の環原子の複素脂肪族環を形成し、前記環は、O もしくは S から選択される 1 個または 2 個以上のヘテロ原子、または S (O) 基、S (O)₂ 基、NH 基もしくは NC₁₋₄ アルキル基を含むことができ、前記環は、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₄ アルキルまたは C₁₋₄ アルコキシで置換されていてもよく；

R⁷ は、水素または C₁₋₆ アルキルであり；

B は NR²⁰ - であり、R²⁰ は、水素、1 から 3 個のフルオロで置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、(CH₂)₀₋₃ C₃₋₆ シクロアルキル、(CH₂)₁₋₃ OH、C₁₋₆ アルコキシ、C (O) C₁₋₆ アルキル、(CH₂)₀₋₃ アリール、(CH₂)₀₋₃ Het、(CH₂)₀₋₃ ヘテロアリール、(CH₂)₁₋₃ NR¹⁶ R¹⁷、C (O) (CH₂)₁₋₃ NR¹⁶ R¹⁷、S (O)₀₋₂ (CH₂)₁₋₃ NR¹⁶ R¹⁷、C (O) (CH₂)₁₋₃ OR¹⁶、(CH₂)₁₋₃ O (CH₂)₀₋₃ アリールであり、または R²⁰ は、R¹⁰、R¹⁴ および R⁹ の 1 つと結合して、先述のように 4 から 10 個の原子の環を形成し、または R²⁰ および R²¹ 基の 1 つは結合して、C₁₋₂ アルキルで置換されていてもよい - (CH₂)₋₁₋₃ 基を形成することができる；

M は、同じ炭素原子上の置換基であり得る 1 つまたは 2 つの R²¹ 基で置換されていてもよい C₃₋₇ アルキレンまたは C₃₋₇ アルケニレンであり、R²¹ は、ハロ、1 から 3 個のフルオロで置換されていてもよい C₁₋₄ アルキル、(CH₂)₀₋₃ C₃₋₈ シクロアルキル、(CH₂)₀₋₃ アリール、(CH₂)₀₋₃ ヘテロアリール、(CH₂)₀₋₃ Het、オキソもしくは (CH₂)₀₋₃ NR¹⁶ R¹⁷ であり、または R²¹ は、R¹⁰、R¹⁴ および R⁹ の 1 つに結合して、先述のように 4 から 10 個の原子の環を形成し、または R²⁰ および R²¹ 基の 1 つは、結合して、以上に記載されている C₁₋₂ アルキルで置換されていてもよい - (CH₂)₋₁₋₃ 基を形成することができる；C₃₋₇ アルキレン基または C₃₋₇ アルケニレン基における炭素原子の 1 個、2 個または 3 個は、O、NR²²、S、SO、SO₂、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニルまたはピロリジニルで置き換えられていてもよく；

各 R²² 基は、独立に、水素、1 から 3 個のフルオロで置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、(CH₂)₀₋₃ C₃₋₆ シクロアルキル、(CH₂)₁₋₃ OH、C₁₋₆ アルコキシ、C (O) C₁₋₆ アルキル、(CH₂)₀₋₃ アリール、(CH₂)₀₋₃ Het、(CH₂)₀₋₃ ヘテロアリール、(CH₂)₁₋₃ NR¹⁶ R¹⁷、C (O) (CH₂)₁₋₃ NR¹⁶ R¹⁷、(CH₂)₁₋₃ C (O) NR¹⁶ R¹⁷、S (O)₀₋₂ (CH₂)₁₋₃ NR¹⁶ R¹⁷、C (O) (CH₂)₁₋₃ OR¹⁶、(CH₂)₁₋₃ O (CH₂)₀₋₄ アリールであり、C₃₋₇ アルキレン基または C₃₋₇ アルケニレン基における炭素原子の 1 個、2 個または 3 個が NR²² で置き換えられており、次いで R²⁰ 基および R²² 基は、結合して、C₁₋₂ アルキルで置換されていてもよい - (CH₂)₋₁₋₃ 基を形成することができる。]

の化合物、およびその医薬として許容し得る塩を提供する。

【0015】

好ましくは、Q¹ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシまたは C₀₋₁ (CH₂)₀₋₃ R²³ であり、R²³ は、ピロリジンもしくはピ

10

20

30

40

50

ペリジンなどの5もしくは6員の複素脂肪族環、またはピリジルなどのヘテロアリアルである。より好ましくは、 Q^1 は、水素、 $O-CH_2-(2-ピリジル)$ 、 $O-CH_2CH_2-(1-ピロリジン)$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシである。最も好ましくは、 Q^1 は、水素、 $O-CH_2-(2-ピリジル)$ 、 $O-CH_2CH_2CH_2-(1-ピロリジン)$ 、フッ素、塩素、メチルまたはメトキシである。 Q^1 基の好適な例は、水素以外の場合、 $O-CH_2-(2-ピリジル)$ 、 $O-CH_2CH_2CH_2-(1-ピロリジン)$ 、メトキシ、メチルおよびフッ素である。

【0016】

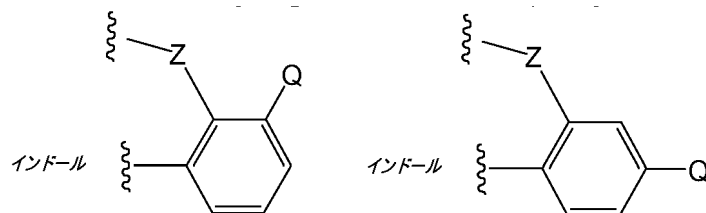
好ましくは、 Q^2 は水素である。

【0017】

Q 基が水素以外である場合、好適な Q 位の例は、

【0018】

【化4】



である。

【0019】

好ましくは、 R^7 は水素である。

【0020】

好ましくは、 R^9 は水素である。

【0021】

好ましくは、 A^1 はシクロヘキシルである。

【0022】

好適には、 R^{20} は、水素、1から3個のフルオロで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、または R^{20} および R^{21} 基の1つまたは R^{20} および R^{22} は、結合して、 C_{1-2} アルキルで置換されていてもよい $-(CH_2)_{1-3}$ 基を形成することができる。より好適には、 R^{20} はメチルであり、または R^{20} および R^{21} 基の1つまたは R^{20} および R^{22} は、結合して、 $-(CH_2)_2$ 基を形成することができる。好ましくは、 R^{20} はメチルである。

【0023】

さらなる実施形態において、 W は、結合、 $C=O$ または $-(CR^{10}R^{11})-(CR^{12}R^{13})_{0-1}$ であり、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は、以上に定義されている通りである。好ましくは、 W は、 $-(CR^{10}R^{11})-(CR^{12}R^{13})_{0-1}$ である。より好ましくは、 W は、 $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ である。最も好ましくは、 W は $-CH_2-$ である。

【0024】

さらなる実施形態において、 Z は、結合、 $C=O$ 、 O 、 $-(CR^{10}R^{11})-(CR^{12}R^{13})_{0-1}$ または NR^{10} であり、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は、以上に定義されている通りである。好ましくは、 Z は、結合、 O または $-(CR^{10}R^{11})-(CR^{12}R^{13})_{0-1}$ である。より好ましくは、 Z は、結合、 O 、 $-CH_2-$ または NR^{10} であり、 R^{10} は以上に定義されている通りである。好ましくは、 R^{10} はメチルである。最も好ましくは、 Z は O である。 Z 基の好適な例は、 O 、 NCH_3 および CH_2 である。

【0025】

さらなる実施形態において、 Y は、結合、 $C=O$ 、 O 、 $-CR^{14}R^{15}-$ または NR

10

20

30

40

50

$1-4$ であり、 R^{1-4} および R^{1-5} は、以上に定義されている通りである。好ましくは、 Y は、 $C=O$ 、 O 、 $CR^{1-4}R^{1-5}$ または $-NR^{1-4}$ である。より好ましくは、 Y は、 O 、 $-CR^{1-4}R^{1-5}-$ または NR^{1-4} である。最も好ましくは、 Y は、 $-CH_2-$ 、 NH 、 $N(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $NCH_2CH_2N(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ または $NC(O)(CH_2)_{1-2}N(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ である。格別には、 Y は、 $-CH_2-$ 、 NH 、 $N(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $N(CH_2)_2N(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ または $NC(O)CH_2N(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ である。より格別には、 Y は、 $-CH_2-$ 、 NCH_3 または $N(CH_2)_2N(CH_3)_2$ である。最も格別には、 Y は、 $-CH_2-$ である。 Y 基の好適な例は、 CH_2 および結合である。

【0026】

さらなる実施形態において、 M は、フルオロなどの1つまたは2つのハロで置換されていてもよい C_{3-7} アルキレン、 C_{1-4} アルキルまたはオキソであり、 C_{3-7} アルキレン基における炭素原子の1個または2個が O 、 NR^{2-2} 、 S 、 SO または SO_2 で置き換えられていてもよく、 R^{2-2} は、以上に定義されている通りである。好ましくは、 M は、フルオロなどの1つまたは2つのハロで置換されていてもよい C_{3-7} アルキレン、メチルなどの C_{1-4} アルキルまたはオキソであり、 C_{3-7} アルキレン基における炭素原子の1個または2個が O 、 NR^{2-2} 、 S 、 SO または SO_2 で置き換えられていてもよく、 R^{2-2} は、水素、1つ、2つまたは3つのフルオロで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $(CH_2)_{0-3}C_{3-6}$ シクロアルキル、 $(CH_2)_{1-3}OH$ 、 $(CH_2)_{0-3}$ アリール、ピラゾリルなどの $(CH_2)_{0-3}$ ヘテロアリール、 $(CH_2)_{1-3}NR^{1-6}R^{1-7}$ 、 $C(O)(CH_2)_{1-3}NR^{1-6}R^{1-7}$ 、 $(CH_2)_{1-3}C(O)NR^{1-6}R^{1-7}$ または $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{0-3}$ アリールであり、 R^{1-6} および R^{1-7} は、以上に定義されている通りである。より好ましくは、 M は、メチルまたはジェムジメチルもしくはジェムジフルオロで置換されていてもよい C_{3-7} アルキレンであり、 C_{3-7} アルキレン基における炭素原子の1個または2個が O または NR^{2-2} で置き換えられており、 R^{2-2} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 $(CH_2)C_{3-6}$ シクロアルキル、 $(CH_2)_2OH$ 、 CH_2 フェニル、 CH_2 ピリジル、 $(CH_2)_2NR^{1-6}R^{1-7}$ 、 $C(O)CH_2NR^{1-6}R^{1-7}$ 、 $CH_2C(O)NR^{1-6}R^{1-7}$ 、 (CH_2) ピラゾリル、 $(CH_2)_2F$ または $(CH_2)_2OCH_2$ フェニルであり、 R^{1-6} および R^{1-7} は、それぞれ水素または C_{1-4} アルキルであり、または R^{1-6} および R^{1-7} は、結合して、4から7個の環員を含む窒素含有複素脂肪族環を形成する。好ましくは、 M は、以上に記載されているように置換されていてもよい、炭素、窒素および酸素から選択される6個または7個の原子の鎖であり、該原子の少なくとも1個が窒素であり、該原子の1個が窒素または酸素であってもよく、残りが炭素である。本発明の一実施形態において、鎖に窒素原子が存在し、2個の原子は B からであり、窒素または酸素原子は X と隣接し、他の原子は炭素である。

【0027】

好適な $B-M-X$ の組合せの例(X は $-CR^9-$ である)は、

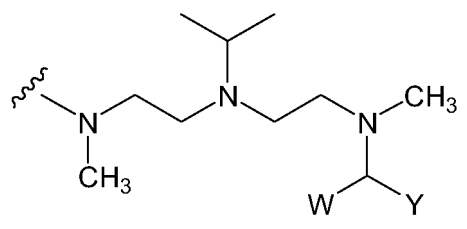
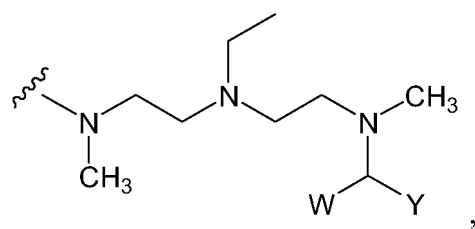
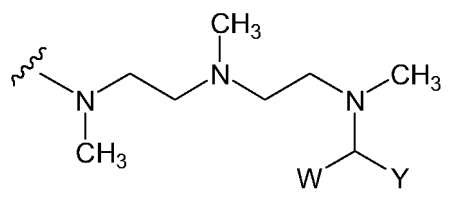
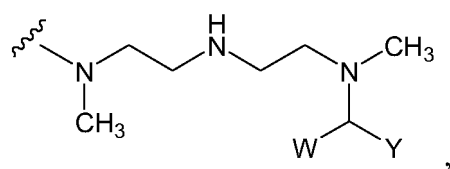
【0028】

10

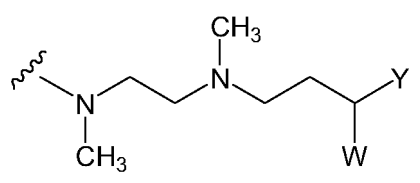
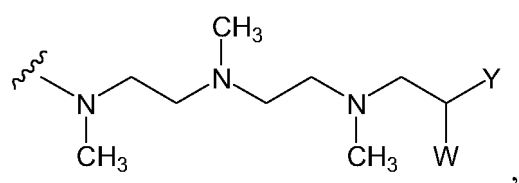
20

30

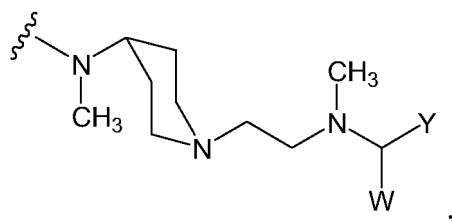
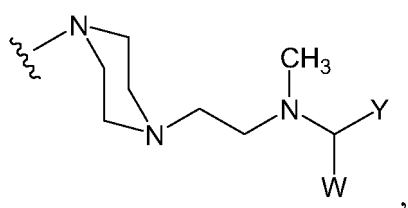
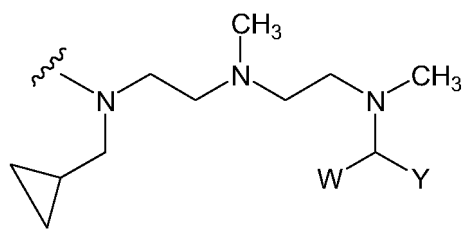
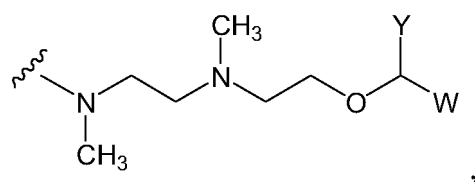
【化 5】



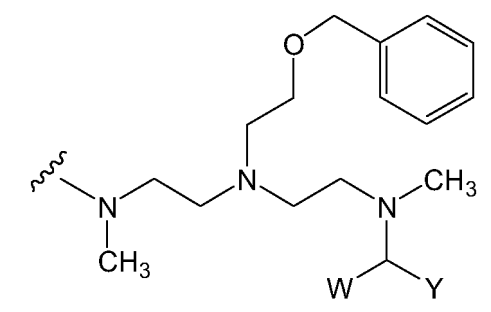
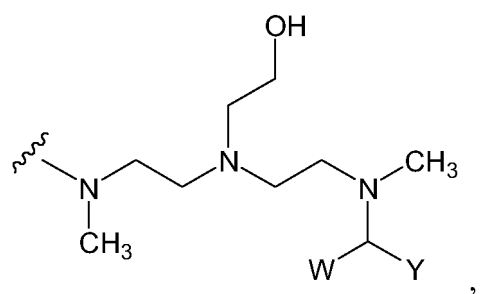
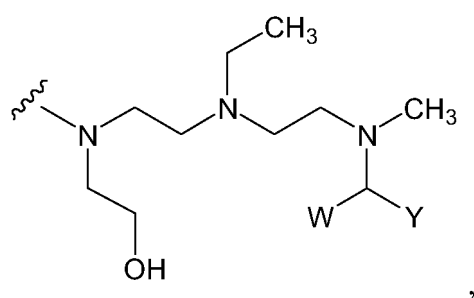
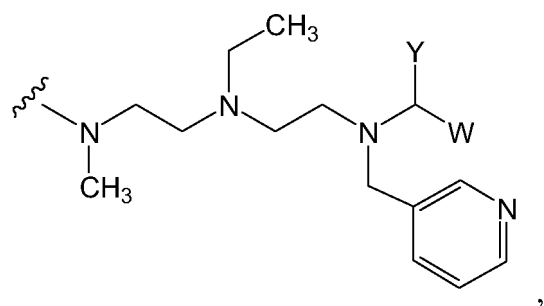
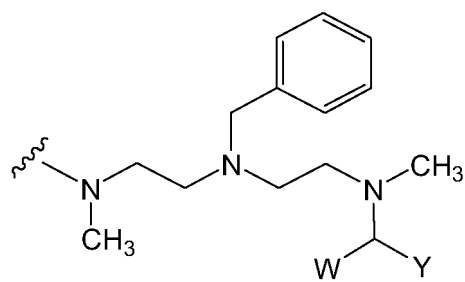
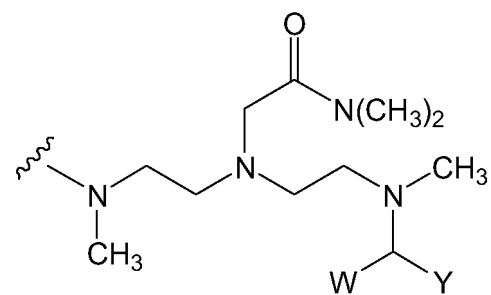
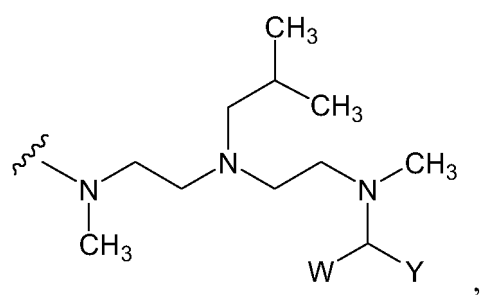
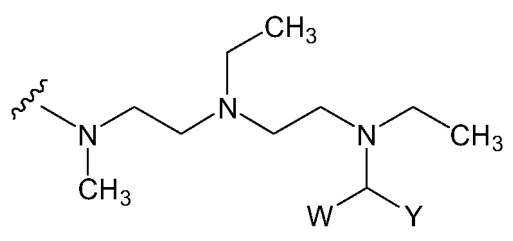
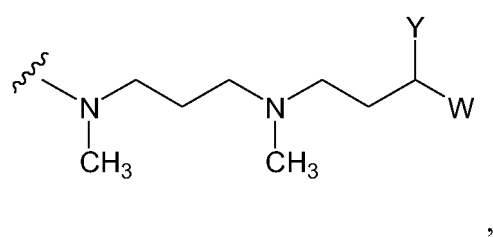
10

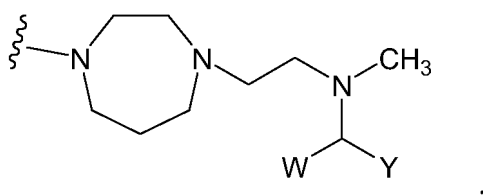
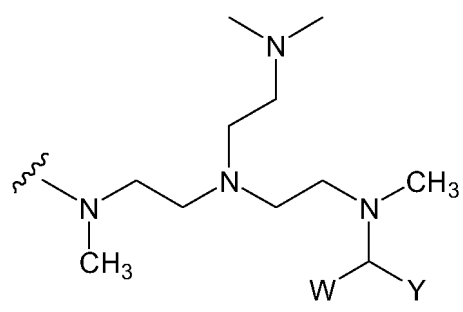
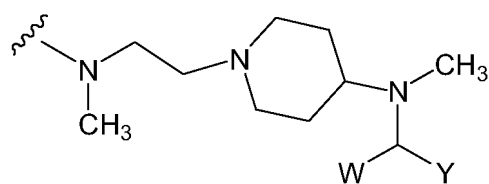
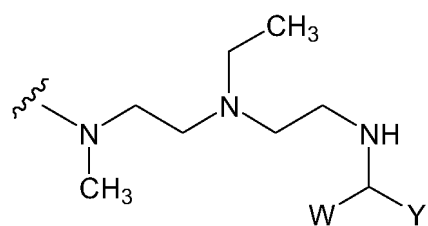
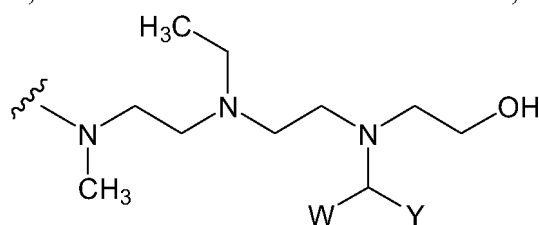
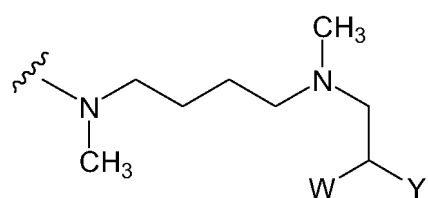
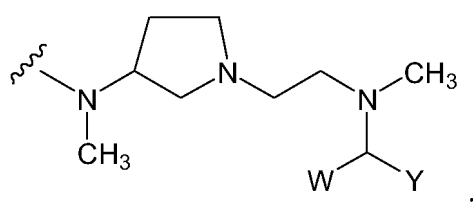
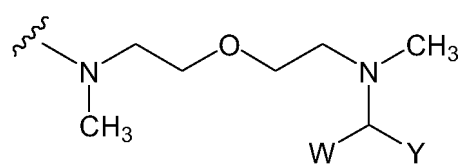
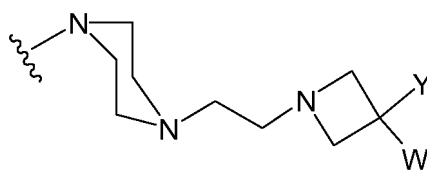
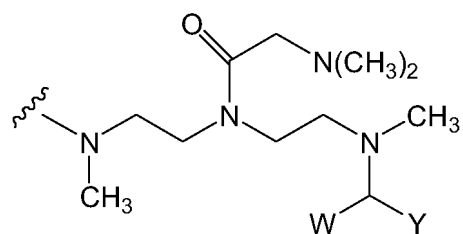
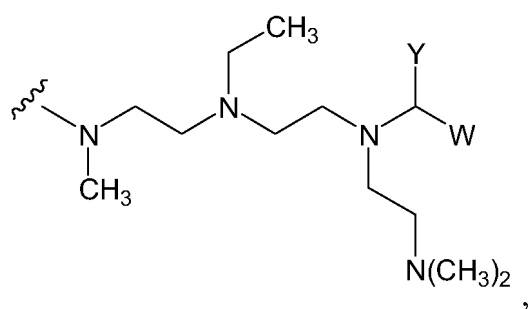
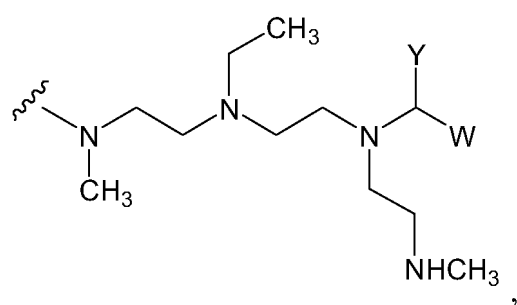


20



30



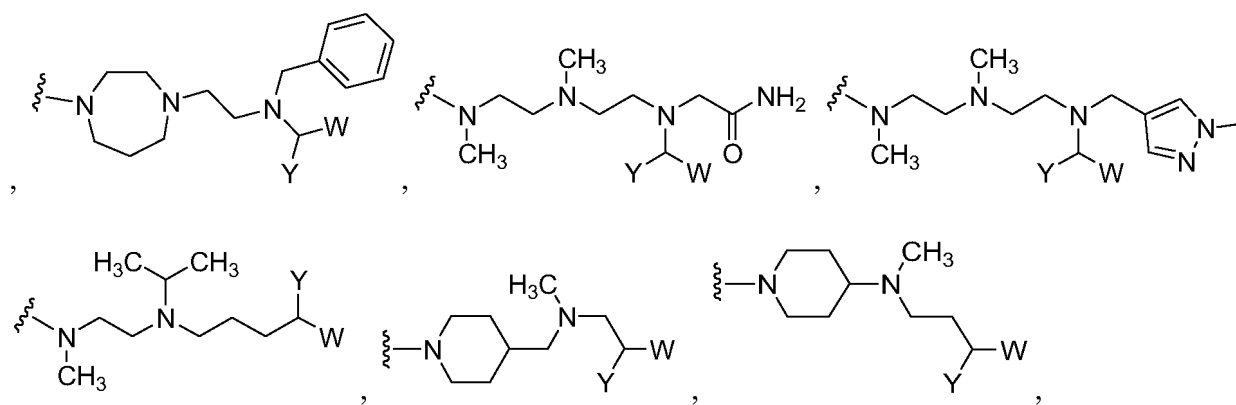
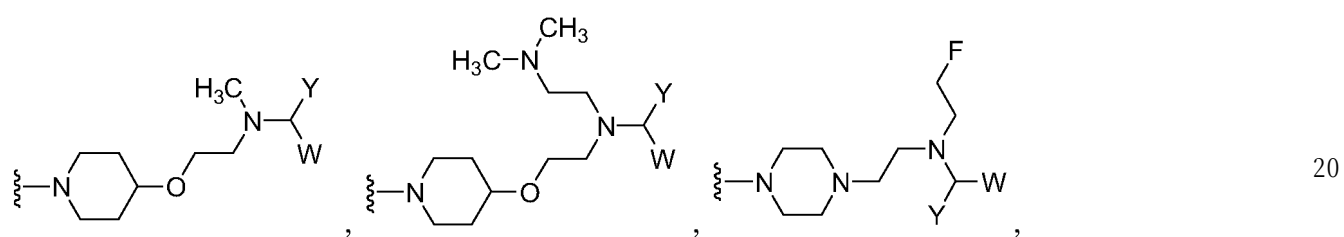
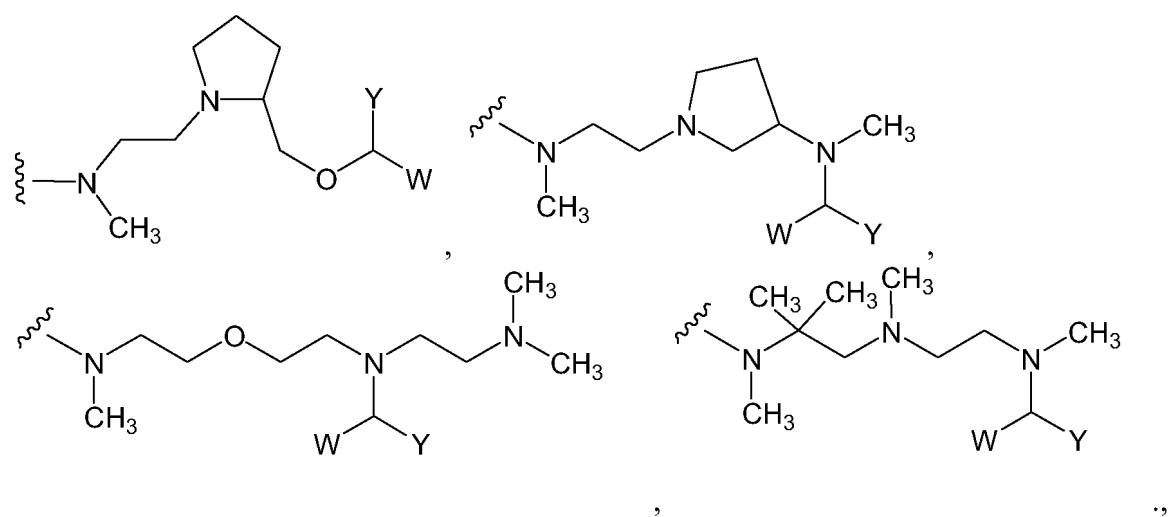


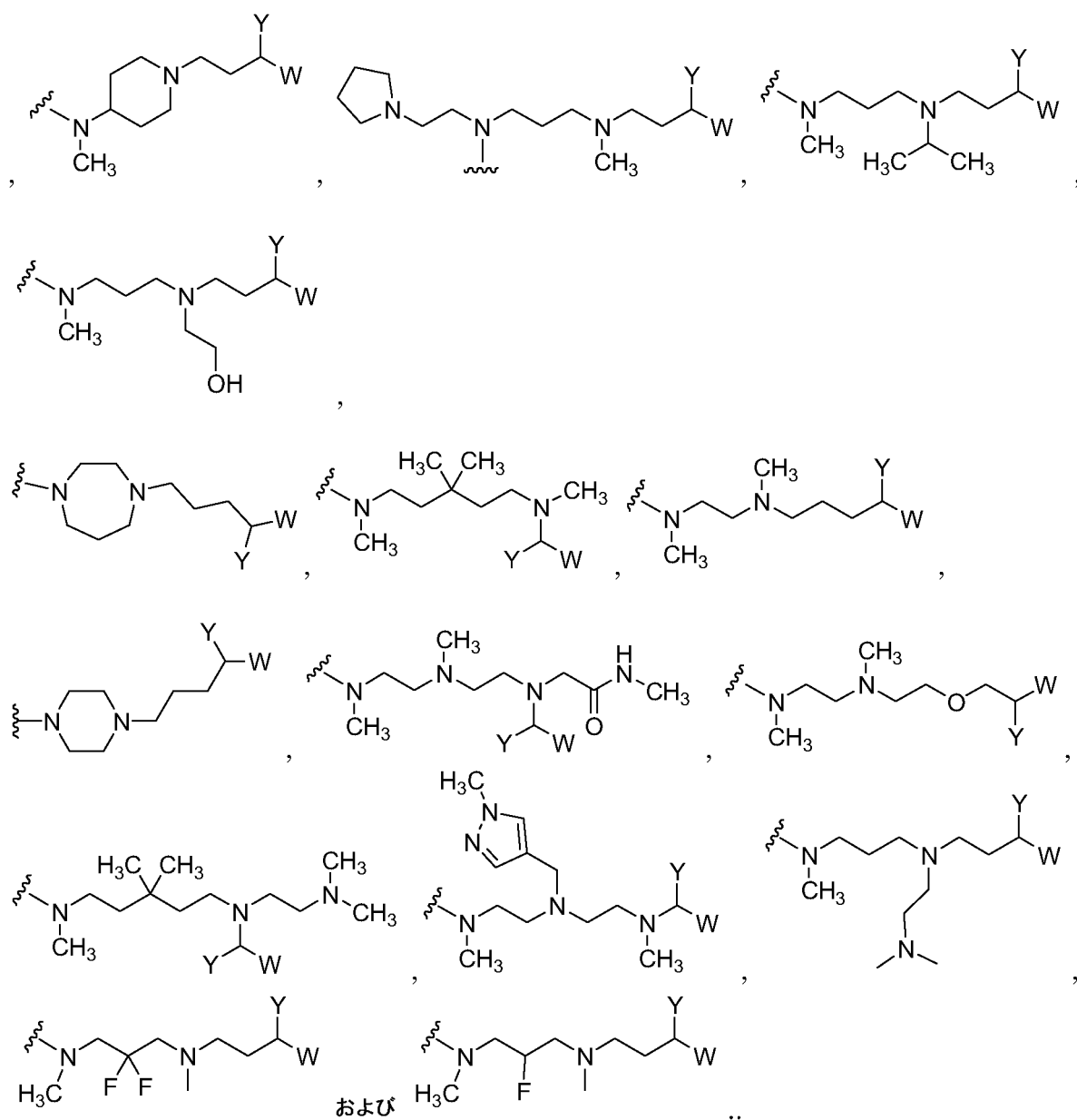
10

20

30

40





10

20

30

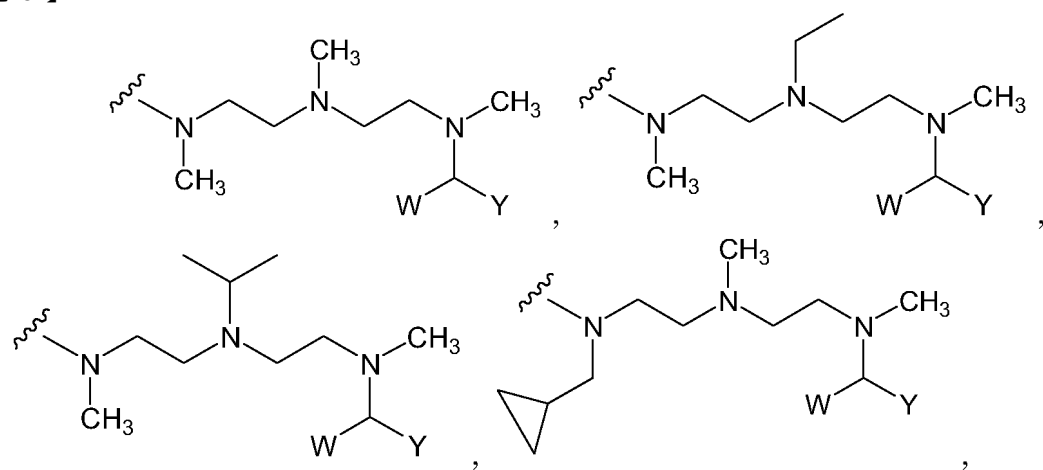
である。

【0029】

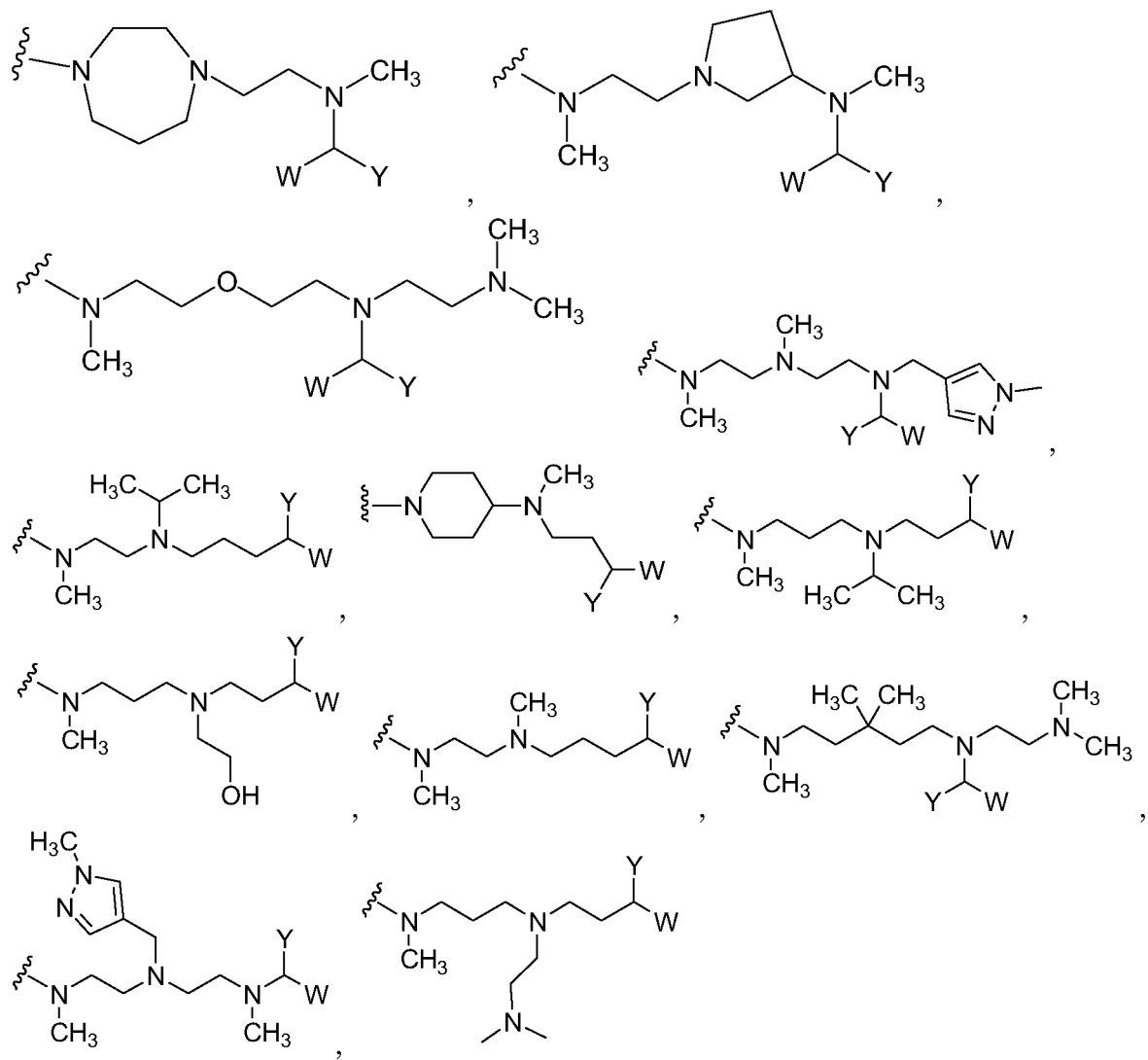
より好適な B-M-X の組合せ (X は -CR⁹- である) は、

【0030】

【化 6】







10

20

30

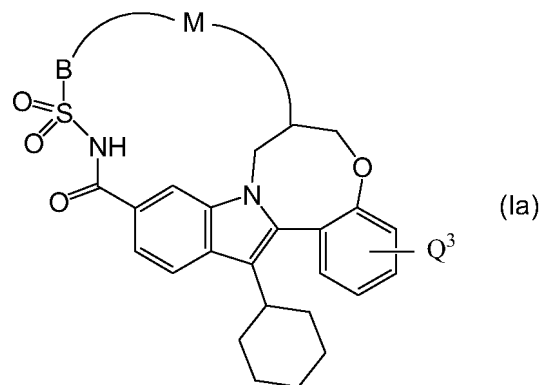
である。

【0031】

本発明の別の実施形態において、式(Ia)：

【0032】

【化7】



40

〔式中、

MおよびBは、式(I)に関して定義されている通りであり、 Q^3 は、水素、 $O-CH_2-(2-ピリジル)$ 、 $O-CH_2CH_2-(1-ピロリジン)$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシである。〕の化合物、またはその医薬として許容し得る塩が提供される。一実施形態において、 Q^3 は水素である。

50

【発明を実施するための形態】

【0033】

いずれかの記号が式 (I) または任意の置換基に2つ以上存在する場合、各存在に対するその定義は、すべての他の存在についてのその定義と無関係である。

【0034】

本明細書で使用されるように、基または基の一部としての「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」または「アルコキシ」という用語は、基が直鎖状または分枝状であることを意味する。好適なアルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチルおよびt-ブチルが挙げられる。好適なアルケニル基の例としては、ビニルおよびアリルが挙げられる。好適なアルキニル基はプロパルギルである。好適なアルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、s-ブトキシおよびt-ブトキシが挙げられる。

10

【0035】

本明細書に記載されているシクロアルキル基は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルを表すことができる。

【0036】

本明細書に使用されているように、「アルキレン」という用語は、アルキル基が2つの個別の基を結合し、直鎖状または分枝状であってよいことを意味する。好適なアルキレン基の例としては、エチレン $[-CH_2-CH_2-]$ およびプロピレン $[-CH_2-CH_2-CH_2-]$ 、 $[-CH(CH_3)-CH_2-]$ または $[-CH_2-CH(CH_3)-]$ が挙げられる。「アルケニレン」および「アルキニレン」という用語は、同様に見なされる。

20

【0037】

本明細書に使用される場合、「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を指す。

【0038】

本明細書に使用される場合、基または基の一部としての「アリール」という用語は、炭素環式芳香族環を指す。好適なアリール基の例としては、フェニルおよびナフチルが挙げられる。

【0039】

本明細書に使用される場合、基または基の一部としての「ヘテロアリール」という用語は、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含む5から10員の芳香族複素環系を指す。当該基の特定の例としては、ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、インドリル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、キノリニルおよびイソキノリニルが挙げられる。

30

【0040】

化合物または基が「置換されていてもよい」と記載される場合、置換基が存在しない、または1つ以上の置換基が存在し得る。また、任意の置換基は、それらが様々な形で置換する化合物または基に直接、またはアミン、アミド、エステル、エーテル、チオエーテル、スルホンアミド、スルファミド、スルホキシド、尿素、チオ尿素およびウレタンを例とする結合基を介して結合され得る。適宜、任意の置換基そのものが別の置換基で置換されていてもよく、後者は、直接、または以上に例示した結合基を介して前者に結合される。

40

【0041】

本発明の範囲内の具体的な化合物としては、

(7R)-14-シクロヘキシル-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-18, 21, 24-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ [

50

1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-21-イソプロピル-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-18-(シクロプロピルメチル)-21, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

10

(20R)-30-シクロヘキシル-21-メチル-18-オキサ-2-チア-1, 3, 10, 21, 24-ペンタアザヘキサシクロ [2.2.2.1^{5,9}.1^{8,11}.1^{10,20}.0^{12,17}] ヘントリアコンタ-5(31), 6, 8, 11(30), 12, 14, 16-ヘプタエン-4-オン2, 2-ジオキシド;

(7S)-14-シクロヘキシル-18, 21-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エポキシエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

20

(7R)-14-シクロヘキシル-18, 21, 24-トリメチル-3-(ピリジン-2-イルメトキシ)-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

13-シクロヘキシル-5, 17, 20, 23-テトラメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-10, 6-(メタノイミノチオイミノエタノイミノエタノイミノメタノ) インドロ [1, 2-d] [1, 4] ベンゾジアゼピン-14-オン16, 16-ジオキシド;

13-シクロヘキシル-3-メトキシ-17, 20-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-6, 10-(エタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [2, 1-a] [2] ベンゾアゼピン-14-オン16, 16-ジオキシド;

30

(7R)-14-シクロヘキシル-3-フルオロ-18, 21, 24-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-24-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-21-エチル-3-フルオロ-18-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(+)-14-シクロヘキシル-18, 22-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

40

(-)-14-シクロヘキシル-18, 22-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7S)-14-シクロヘキシル-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R, S)-14-[(1R, 2S) または (1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-18, 23-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-11, 7-(メタノイミノチオイミノブタノイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン

50

－15－オン17, 17－ジオキシド；

(20S)－31－シクロヘキシル－10－メチル－19, 22－ジオキサ－9－チア
－1, 8, 10, 13－テトラアザヘキサシクロ [18. 9. 1. 1², 6. 1³, 2⁹
. 0¹³, 1⁷. 0²³, 2⁸] ドトリアコンター2 (32), 3, 5, 23, 25, 2
7, 29 (31)－ヘプタエン－7－オン9, 9－ジオキシド；

(18R)－29－シクロヘキシル－10, 17－ジメチル－20－オキサ－9－チア
－1, 8, 10, 14, 17－ペンタアザヘキサシクロ [16. 9. 1. 1², 6. 1³
. 2⁷. 1¹¹, 1⁴. 0²¹, 2⁶] ヘントリアコンター2 (31), 3, 5, 21,
23, 25, 27 (29)－ヘプタエン－7－オン9, 9－ジオキシド；

(7R)－14－シクロヘキシル－21－エチル－4, 18, 24－トリメチル－7,
8－ジヒドロ－6H－7, 11－(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)
インドロ [1, 2－e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン－15－オン17, 17－ジオ
キシド；

(7R)－14－シクロヘキシル－18, 24－ジメチル－7, 8－ジヒドロ－6H－
7, 11－(エピミノエタノオキシエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2－
e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン－15－オン17, 17－ジオキシド；

(16S, 18R)－29－シクロヘキシル－10, 17－ジメチル－20－オキサ－
9－チア－1, 8, 10, 13, 17－ペンタアザヘキサシクロ [16. 9. 1. 1²,
6. 1³, 2⁷. 1¹³, 1⁶. 0²¹, 2⁶] ヘントリアコンター2 (31), 3, 5
, 21, 23, 25, 27 (29)－ヘプタエン－7－オン9, 9－ジオキシド；

(7R)－14－シクロヘキシル－21－エチル－18, 24－ジメチル－4－プロピ
ル－7, 8－ジヒドロ－6H－7, 11－(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミ
ノメタノ) インドロ [1, 2－e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン－15－オン17, 1
7－ジオキシド；

31－シクロヘキシル－8－オキサ－24－チア－1, 4, 16, 23, 25－ペンタ
アザヘプタシクロ [23. 2. 2. 1⁴, 6. 1⁶, 1⁶. 1¹⁵, 1⁸. 1¹⁷, 2¹
. 0⁹, 1⁴] トリトリアコンター9, 11, 13, 15 (31), 17 (30), 18
, 20－ヘプタエン－22－オン24, 24－ジオキシド；

(7R)－14－シクロヘキシル－18, 19, 19, 21, 24－ペンタメチル－7
, 8－ジヒドロ－6H－7, 11－(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタ
ノ) インドロ [1, 2－e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン－15－オン17, 17－ジ
オキシド；

(7R)－14－シクロヘキシル－18, 21－ジメチル－7, 8－ジヒドロ－6H－
7, 11－(プロパノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2－e] [
1, 5] ベンゾオキサゾシン－15－オン17, 17－ジオキシド；

(7R)－14－シクロヘキシル－21－エチル－18, 24－ジメチル－4－(ピペ
リジン－1－イルメチル)－7, 8－ジヒドロ－6H－7, 11－(エピミノエタノイミ
ノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2－e] [1, 5] ベンゾオキサゾシ
ン－15－オン17, 17－ジオキシド；

(7R)－14－シクロヘキシル－4－メトキシ－18, 24－ジメチル－7, 8－ジ
ヒドロ－6H－7, 11－(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) イン
ドロ [1, 2－e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン－15－オン17, 17－ジオキシド
；

(7R)－14－シクロヘキシル－21－エチル－4－メトキシ－18, 24－ジメチ
ル－7, 8－ジヒドロ－6H－7, 11－(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミ
ノメタノ) インドロ [1, 2－e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン－15－オン17, 1
7－ジオキシド；

(7R)－14－シクロヘキシル－4－メトキシ－18, 24－ジメチル－21－[(
1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル)メチル]－7, 8－ジヒドロ－6H－7, 1
1－(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2－e] [
1, 5] ベンゾオキサゾシン－15－オン17, 17－ジオキシド；

(7R)－14－シクロヘキシル－4－メトキシ－18, 24－ジメチル－21－[(
1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル)メチル]－7, 8－ジヒドロ－6H－7, 1
1－(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2－e] [
1, 5] ベンゾオキサゾシン－15－オン17, 17－ジオキシド；

1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

2-[(7R)-14-シクロヘキシル-18, 21-ジメチル-17, 17-ジオキシド-15-オキソ-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-24-イル]-N-メチルアセトアミド;

(7R)-14-シクロヘキシル-24-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-18, 21, 21-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノペンタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-18, 21, 24-トリメチル-4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

10

(7R)-14-シクロヘキシル-4-メトキシ-18, 22-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

30-シクロヘキシル-18-オキサ-2-チア-1, 3, 10, 24-テトラアザヘキサシクロ[2.2.2.1^{5,9}.1^{8,11}.1^{10,20}.0^{12,17}]ヘントリアコンター5(31), 6, 8, 11(30), 12, 14, 16-ヘプタエン-4-オン2, 2-ジオキシド;

20

(-)-14-シクロヘキシル-3-メトキシ-18, 22-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(+)-14-シクロヘキシル-3-メトキシ-18, 21-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(プロパノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(-)-14-シクロヘキシル-3-メトキシ-18, 21-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(プロパノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

14-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-3-メトキシ-18, 22-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

30

(7Rまたは7S)-14-シクロヘキシル-18, 21-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(メタノオキシエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-18, 21-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(プロパノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

40

14-シクロヘキシル-18, 22-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-21-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-14-シクロヘキシル-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-21-(2-ヒドロキシエチル)-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオ

50

イミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-21-イソブチル-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-21-(N, N-ジメチルグリシル)-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-18-(2-ヒドロキシエチル)-24-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-21, 24-ジエチル-18-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

20-ベンジル-13-シクロヘキシル-17, 23-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-6, 10-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [2, 1-a] [2] ベンゾアゼピン-14-オン16, 16-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-2-フルオロ-18, 21, 24-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-3-フルオロ-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-3-フルオロ-18-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-2-フルオロ-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-2-フルオロ-18-メチル-24-(ピリジン-3-イルメチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-3-フルオロ-21-イソプロピル-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-3-フルオロ-18-メチル-24-[2-(メチルアミノ)エチル]-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-2-フルオロ-21-イソプロピル-18, 24-

10

20

30

40

50

ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-3-メトキシ-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-18, 24-ジメチル-3-(ピリジン-2-イルメトキシ)-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-18, 21, 24-トリメチル-4-プロピル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-21-イソプロピル-18, 24-ジメチル-4-プロピル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-24-(2-ヒドロキシエチル)-3, 18-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-3, 18, 24-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-3, 18, 21, 24-テトラメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-24-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-21-エチル-18-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-21-イソプロピル-3, 18, 24-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-24-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-21-エチル-4, 18-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R)-14-シクロヘキシル-21-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(18R)-29-シクロヘキシル-10, 17-ジメチル-20-オキサ-9-チア-1, 8, 10, 13, 17-ペンタアザヘキサシクロ [1.6.9.1.1², 6.1³, 2.7.1¹³, 1.6.0²¹, 2.6] ヘントリアコンター-2(31), 3, 5, 21,

10

20

30

40

50

2 3, 2 5, 2 7 (2 9) -ヘプタエン-7-オン 9, 9-ジオキシド;

(3 R) -3 1-シクロヘキシル-2, 2 2-ジメチル-5-オキサ-2 1-チア-2
 , 1 3, 2 0, 2 2, 2 5-ペンタアザヘキサシクロ [2 3. 2. 2. 1³, 1³. 1¹
 2, 1⁵. 1¹⁴, 1⁸. 0⁶, 1¹] ドトリアコンター-6, 8, 1 0, 1 2 (3 1),
 1 4 (3 0), 1 5, 1 7-ヘプタエン-1 9-オン 2 1, 2 1-ジオキシド;

(5 R) -3 1-シクロヘキシル-4, 2 4-ジメチル-7-オキサ-2 3-チア-1
 , 4, 1 5, 2 2, 2 4-ペンタアザヘキサシクロ [2 3. 2. 2. 1⁵, 1⁵. 1¹⁴
 , 1⁷. 1¹⁶, 2⁰. 0⁸, 1³] ドトリアコンター-8, 1 0, 1 2, 1 4 (3 1),
 1 6 (3 0), 1 7, 1 9-ヘプタエン-2 1-オン 2 3, 2 3-ジオキシド;

(2 0 R) -3 1-シクロヘキシル-2 1-メチル-1 8-オキサ-2-チア-1, 3
 , 1 0, 2 1, 2 4-ペンタアザヘキサシクロ [2 2. 3. 2. 1⁵, 9. 1⁸, 1¹.
 1¹⁰, 2⁰. 0¹², 1⁷] ドトリアコンター-5 (3 2), 6, 8, 1 1 (3 1), 1
 2, 1 4, 1 6-ヘプタエン-4-オン 2, 2-ジオキシド;

10

(5 R) -3 1-シクロヘキシル-4, 2 4-ジメチル-7-オキサ-2 3-チア-1
 , 4, 1 5, 2 2, 2 4-ペンタアザヘキサシクロ [2 3. 2. 2. 1⁵, 1⁵. 1¹⁴
 , 1⁷. 1¹⁶, 2⁰. 0⁸, 1³] ドトリアコンター-8, 1 0, 1 2, 1 4 (3 1),
 1 6 (3 0), 1 7, 1 9-ヘプタエン-2 1-オン 2 3, 2 3-ジオキシド;

(2 0 R) -3 1-シクロヘキシル-2 1-メチル-1 8, 2 4-ジオキサ-2-チア-
 -1, 3, 1 0, 2 1-テトラアザヘキサシクロ [2 3. 2. 2. 1⁵, 9. 1⁸, 1¹
 . 1¹⁰, 2⁰. 0¹², 1⁷] ドトリアコンター-5 (3 2), 6, 8, 1 1 (3 1),
 1 2, 1 4, 1 6-ヘプタエン-4-オン 2, 2-ジオキシド;

20

(2 0 R) -3 1-シクロヘキシル-2 1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1 8
 , 2 4-ジオキサ-2-チア-1, 3, 1 0, 2 1-テトラアザヘキサシクロ [2 3. 2
 . 2. 1⁵, 9. 1⁸, 1¹. 1¹⁰, 2⁰. 0¹², 1⁷] ドトリアコンター-5 (3 2
), 6, 8, 1 1 (3 1), 1 2, 1 4, 1 6-ヘプタエン-4-オン 2, 2-ジオキシ
 ド;

(2 0 R) -3 0-シクロヘキシル-2 1-(2-フルオロエチル)-1 8-オキサ-
 2-チア-1, 3, 1 0, 2 1, 2 4-ペンタアザヘキサシクロ [2 2. 2. 2. 1⁵,
 9. 1⁸, 1¹. 1¹⁰, 2⁰. 0¹², 1⁷] ヘントリアコンター-5 (3 1), 6, 8
 , 1 1 (3 0), 1 2, 1 4, 1 6-ヘプタエン-4-オン 2, 2-ジオキシド;

30

(2 0 R) -2 1-ベンジル-3 1-シクロヘキシル-1 8-オキサ-2-チア-1,
 3, 1 0, 2 1, 2 4-ペンタアザヘキサシクロ [2 2. 3. 2. 1⁵, 9. 1⁸, 1¹
 . 1¹⁰, 2⁰. 0¹², 1⁷] ドトリアコンター-5 (3 2), 6, 8, 1 1 (3 1),
 1 2, 1 4, 1 6-ヘプタエン-4-オン 2, 2-ジオキシド;

(7 S) -1 4-シクロヘキシル-2 1-イソプロピル-1 8, 2 4-ジメチル-7,
 8-ジヒドロ-6 H-7, 1 1-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)
) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-1 5-オン 1 7, 1 7-ジオ
 キシド;

(7 R) -1 4-シクロヘキシル-2 4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1 8-
 メチル-7, 8-ジヒドロ-6 H-7, 1 1-(エピミノエタノオキシエタノイミノチオ
 イミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-1 5-オン 1 7
 , 1 7-ジオキシド;

40

(7 R) -4-アリル-1 4-シクロヘキシル-2 1-エチル-1 8, 2 4-ジメチル
 -7, 8-ジヒドロ-6 H-7, 1 1-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノ
 メタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-1 5-オン 1 7, 1 7
 -ジオキシド;

(7 R) -1 4-シクロヘキシル-2 1-エチル-4-フルオロ-1 8, 2 4-ジメチ
 ル-7, 8-ジヒドロ-6 H-7, 1 1-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミ
 ノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-1 5-オン 1 7, 1
 7-ジオキシド;

50

(7R) - 14 - シクロヘキシル - 4 - フルオロ - 21 - イソプロピル - 18, 24 - ジメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - 7, 11 - (エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 15 - オン 17, 17 - ジオキシド;

(7R) - 14 - シクロヘキシル - 21 - エチル - 18, 24 - ジメチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - 7, 11 - (エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 15 - オン 17, 17 - ジオキシド;

(7R) - 14 - シクロヘキシル - 4 - (シクロプロピルメチル) - 18, 21, 24 - トリメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - 7, 11 - (エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 15 - オン 17, 17 - ジオキシド;

2 - [(7R) - 14 - シクロヘキシル - 18, 21 - ジメチル - 17, 17 - ジオキシド - 15 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - 7, 11 - (エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 24 - イル] アセトアミド;

(7R) - 14 - シクロヘキシル - 18, 21 - ジメチル - 24 - [(1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - 7, 11 - (エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 15 - オン 17, 17 - ジオキシド;

(7R) - 14 - シクロヘキシル - 18, 24 - ジメチル - 4 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - 7, 11 - (エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 15 - オン 17, 17 - ジオキシド;

(7R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 14 - シクロヘキシル - 18, 21, 24 - トリメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - 7, 11 - (エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 15 - オン 17, 17 - ジオキシド;

(7R) - 14 - シクロヘキシル - 4 - メトキシ - 18, 21, 24 - トリメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - 7, 11 - (エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 15 - オン 17, 17 - ジオキシド;

(7R) - 14 - [(1R, 2S) または (1S, 2R) - 2 - フルオロシクロヘキシル] - 18, 21, 24 - トリメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - 7, 11 - (エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 15 - オン 17, 17 - ジオキシド;

14 - [(1R, 2S) または (1S, 2R) - 2 - フルオロシクロヘキシル] - 18, 22 - ジメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - 7, 11 - (エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 15 - オン 17, 17 - ジオキシド;

30 - [(1R, 2S) または (1S, 2R) - 2 - フルオロシクロヘキシル] - 23 - メチル - 18 - オキサ - 2 - チア - 1, 3, 10, 23 - テトラアザヘキサシクロ [2.2.2.1^{5,9}.1^{8,11}.1^{10,20}.0^{12,17}] ヘントリアコンター 5 (31), 6, 8, 11 (30), 12, 14, 16 - ヘプタエン - 4 - オン 2, 2 - ジオキシド;

30 - [(1R, 2S) または (1S, 2R) - 2 - フルオロシクロヘキシル] - 22 - メチル - 18 - オキサ - 2 - チア - 1, 3, 10, 22 - テトラアザヘキサシクロ [2.2.2.1^{5,9}.1^{8,11}.1^{10,20}.0^{12,17}] ヘントリアコンター 5 (31), 6, 8, 11 (30), 12, 14, 16 - ヘプタエン - 4 - オン 2, 2 - ジオキシド;

10

20

30

40

50

30-シクロヘキシル-23-メチル-6-オキサ-22-チア-1, 14, 21, 23-テトラアザヘキサシクロ [22. 2. 2. 1⁴, 1⁴. 1¹³, 1⁶. 1¹⁵, 1⁹. 0⁷, 1²] ヘントリアコンター-7, 9, 11, 13 (30), 15 (29), 16, 18-ヘプタエン-20-オン22, 22-ジオキシド;

(7R) または (7S) -14-シクロヘキシル-22-メチル-18-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R) または (7S) -14-シクロヘキシル-22-イソプロピル-18-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R) または (7S) -14-シクロヘキシル-22-(2-ヒドロキシエチル)-18-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

31-シクロヘキシル-18-オキサ-2-チア-1, 3, 10, 24-テトラアザヘキサシクロ [22. 3. 2. 1⁵, 9. 1⁸, 1¹. 1¹⁰, 2⁰. 0¹², 1⁷] ドトリアコンター-5 (32), 6, 8, 11 (31), 12, 14, 16-ヘプタエン-4-オン2, 2-ジオキシド;

14-シクロヘキシル-21-イソプロピル-18-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(プロパノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R) -14-シクロヘキシル-4-メトキシ-18, 21-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(プロパノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R) -14-シクロヘキシル-18, 21-ジメチル-4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(プロパノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R) -14-シクロヘキシル-18, 21, 21, 24-テトラメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノペンタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

14-[(1R, 2S) または (1S, 2R) -2-フルオロシクロヘキシル]-18, 22-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

30-[(1R, 2S) -2-フルオロシクロヘキシル]-23-メチル-18-オキサ-2-チア-1, 3, 10, 23-テトラアザヘキサシクロ [22. 2. 2. 1⁵, 9. 1⁸, 1¹. 1¹⁰, 2⁰. 0¹², 1⁷] ヘントリアコンター-5 (31), 6, 8, 11 (30), 12, 14, 16-ヘプタエン-4-オン2, 2-ジオキシド;

30-[(1R, 2S) -2-フルオロシクロヘキシル]-22-メチル-18-オキサ-2-チア-1, 3, 10, 22-テトラアザヘキサシクロ [22. 2. 2. 1⁵, 9. 1⁸, 1¹. 1¹⁰, 2⁰. 0¹², 1⁷] ヘントリアコンター-5 (31), 6, 8, 11 (30), 12, 14, 16-ヘプタエン-4-オン2, 2-ジオキシド;

30-シクロヘキシル-23-メチル-6-オキサ-22-チア-1, 14, 21, 23-テトラアザヘキサシクロ [22. 2. 2. 1⁴, 1⁴. 1¹³, 1⁶. 1¹⁵, 1⁹. 0⁷, 1²] ヘントリアコンター-7, 9, 11, 13 (30), 15 (29), 16, 18-ヘプタエン-20-オン22, 22-ジオキシド;

(7R) または (7S) -14-シクロヘキシル-22-メチル-18-(2-ピロリ

10

20

30

40

50

ジン-1-イルエチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R) または (7S) -14-シクロヘキシル-22-イソプロピル-18-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R) または (7S) -14-シクロヘキシル-22-(2-ヒドロキシエチル)-18-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

31-シクロヘキシル-18-オキサ-2-チア-1, 3, 10, 24-テトラアザヘキサシクロ [2.2.3.1^{5,9}.1^{8,11}.1^{10,20}.0^{12,17}] ドトリアコンタ-5 (32), 6, 8, 11 (31), 12, 14, 16-ヘプタエン-4-オン2, 2-ジオキシド;

14-シクロヘキシル-21-イソプロピル-18-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(プロパノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R) -14-シクロヘキシル-4-メトキシ-18, 21-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(プロパノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R) -14-シクロヘキシル-18, 21-ジメチル-4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(プロパノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R) -14-シクロヘキシル-18, 21, 21, 24-テトラメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノペンタノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R) -14-[(1R, 2S) -2-フルオロシクロヘキシル]-4, 18, 21-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(プロパノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

2-[(7R) -14-シクロヘキシル-4, 18, 24-トリメチル-17, 17-ジオキシド-15-オキソ-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-21-イル]-N, N-ジメチルアセトアミド;

(7R) -14-シクロヘキシル-4, 18, 24-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R) -14-シクロヘキシル-4, 18, 21, 24-テトラメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R) -14-シクロヘキシル-4, 18, 24-トリメチル-21-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R) -14-シクロペンチル-18, 21, 24-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

10

20

30

40

50

(7R) - 14-シクロヘキシル-4-メトキシ-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノオキシエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R) - 14-シクロヘキシル-4, 18, 21-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(プロパノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(7R) - 14-シクロヘキシル-4, 18, 22-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

10

(7R) - 14-シクロヘキシル-22-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4, 18-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

(20R) - 30-シクロヘキシル-15-メトキシ-23-メチル-18-オキサ-2-チア-1, 3, 10, 23-テトラアザヘキサシクロ[2.2.2.1^{5,9}.1^{8,11}.1^{10,20}.0^{12,17}]ヘントリアコンター5(31), 6, 8, 11(30), 12, 14, 16-ヘプタエン-4-オン2, 2-ジオキシド;

(7R) - 14-シクロヘキシル-20, 20-ジフルオロ-3-メトキシ-18, 22-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド;

20

(7R) - 14-シクロヘキシル-20-フルオロ-3-メトキシ-18, 22-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド

およびそれらの医薬として許容し得る塩が挙げられる。

【0042】

医薬での使用では、式(I)の化合物の塩は、無毒性の医薬として許容し得る塩である。しかし、他の塩は、本発明による化合物またはそれらの無毒性の医薬として許容し得る塩の調製に有用であり得る。本発明による化合物の好適な医薬として許容し得る塩は、例えば、本発明による化合物の溶液と、塩酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、リン酸または硫酸などの医薬として許容し得る酸の溶液とを混合することによって形成できる酸付加塩が挙げられる。アミン基の塩は、アミノ窒素原子が、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアラキル部分などの好適な有機基を担持する第四級アンモニウム塩を含むこともできる。また、本発明の化合物が酸性部分を担持する場合には、その好適な医薬として許容し得る塩としては、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩またはカリウム塩、およびアルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩またはマグネシウム塩などの金属塩を挙げることができる。

30

【0043】

製造物の遊離塩基形と適切な酸の1つ以上の等価物とを、塩が不溶である溶媒または媒体中で、または真空中で、もしくは凍結乾燥によって除去される水などの溶媒中で反応させること、または好適なイオン交換樹脂で既存の塩のアニオンを別のアニオンと交換することなどの従来の手段によってそれらの塩を形成することができる。

40

【0044】

本発明は、その範囲内に、上記式(I)の化合物のプロドラッグを含む。概して、当該プロドラッグは、式(I)の必要な化合物にインビボで容易に変換可能である式(I)の化合物の官能性誘導体である。好適なプロドラッグ誘導体の選択および調製のための従来の手順は、例えば、「Design of Prodrugs」、H. Bundgaard、Elsevier編、1985年に記載されている。

50

【0045】

プロドラッグは、活性薬物を放出するために体内での変換を必要とし、親薬物分子と比較して送達特性が向上した生物学的に活性な物質（「親薬物」または「親分子」）の薬理的に不活性な誘導体であってよい。インビボでの変換は、例えば、カルボン酸、リン酸もしくは硫酸エステルの化学的または酵素的加水分解、または影響されやすい官能基の還元または酸化などの何らかの代謝プロセスの結果であってよい。

【0046】

本発明は、その範囲内に、式（I）の化合物およびその塩の溶媒和物、例えば水和物を含む。

【0047】

本発明は、その範囲内に、式（I）の化合物のあらゆる鏡像異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体および互変異性体をも含む。すべての当該異性体およびそれらの混合物が本発明の範囲内に包含されることを理解すべきである。

【0048】

本発明は、さらに、治療における使用のための式（I）の化合物またはその医薬として許容し得る塩を提供する。

【0049】

本発明は、また、ヒトまたは動物におけるC型肝炎ウイルスによる感染症の治療または予防のための式（I）の化合物またはその医薬として許容し得る塩を提供する。

【0050】

別の態様において、本発明は、ヒトまたは動物におけるC型肝炎ウイルスによる感染症の治療または予防のための医薬品の製造のための、以上に定義されている式（I）の化合物またはその医薬として許容し得る塩の使用を提供する。

【0051】

本発明のさらなる態様は、以上に定義されている式（I）の化合物またはその医薬として許容し得る塩を医薬として許容し得る担体と共に含む医薬組成物を提供する。該組成物は、意図する投与方法に応じて、任意の好適な形であってよい。それは、例えば、経口投与のための錠剤、カプセル剤もしくは液剤、または非経口投与のための溶液または懸濁液の形であってよい。

【0052】

医薬組成物は、必要に応じて、抗ウイルス薬、または α -、 β -もしくは γ -インターフェロンなどの免疫調節薬などのウイルス感染症の治療のための1つ以上の他の薬剤をも含む。

【0053】

さらなる態様において、本発明は、C型肝炎ウイルスポリメラーゼを阻害する方法および／またはC型肝炎ウイルスによる病気を治療または予防する方法であって、該状態に罹患しているヒトまたは動物（好ましくは哺乳動物）の対象に対して、上記医薬組成物または以上に定義されている式（I）の化合物、もしくはその医薬として許容し得る塩の治療または予防有効量を投与することを含む方法を提供する。「有効量」は、該対象に有益性をもたらす、または少なくとも該対象の状態の変化をもたらすのに十分な量を指す。

【0054】

化合物が投与される投与量は、採用される具体的な化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用の長さ、患者の年齢、体重、全般的な健康状態、性別、食事、投与の方式および時間、排泄量、薬物の組合せ、特定の状態の重度、および治療を受ける宿主を含む様々な要因に左右されることになる。好適な投与量は、1日当たり0.02から5または10gのオーダであってよく、経口投与量はその2から5倍である。例えば、体重1kg当たり1から50mgの化合物を1日当たり1から3回投与するのが妥当であり得る。適切な値は、慣例の試験によって選択可能である。化合物を単独で、または他の治療と同時にまたは順次組み合わせ投与することができる。例えば、それを当業者に知られている抗ウイルス薬、免疫調節薬、抗感染薬またはワクチンの有効量と組み合わせ投与すること

10

20

30

40

50

ができる。それを、経口、静脈、皮膚および皮下を含む任意の好適な経路で投与することができる。それを好適な部位に直接投与する、または特定の種類の細胞などの特定の部位を標的とする方式で投与することができる。好適な誘導方法は、既に知られている。

【0055】

本発明のさらなる態様は、以上に定義されている式（I）の少なくとも1つの化合物、またはその医薬として許容し得る塩と、1つ以上の医薬として許容し得る補助剤、希釈剤もしくは担体と、および／または1つ以上の他の治療的もしくは予防的活性薬とを混合することを含む医薬組成物の調製方法を提供する。

【0056】

本発明は、また、式（I）の化合物を調製するための方法を提供する。

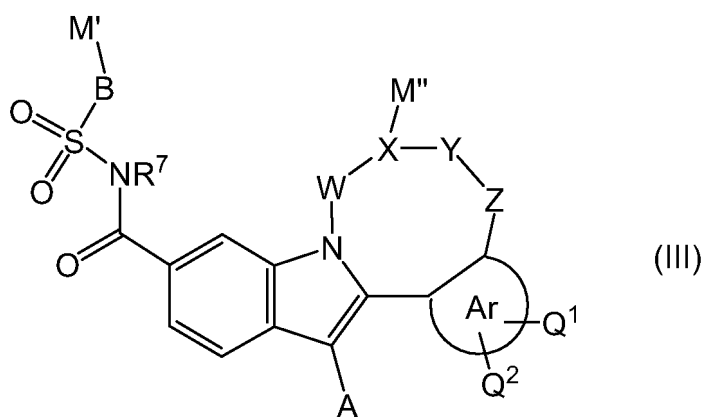
10

【0057】

一般的方法（a）によれば、式（I）の化合物を、式（III）：

【0058】

【化8】



20

[式中、

A、Ar、Q¹、Q²、B、R⁷、X、W、YおよびZは、式（I）に関して定義されている通りであり、XはCR⁹であり、M'およびM''は、式（I）に関して定義されているM基を形成するための好適な前駆体官能基を有する。]の化合物の内部閉環によって調製することができる。例えば、Mが-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-N(CH₃)-である場合、M'は-CH₂-CHOであってよく、M''は-N(CH₃)-CH₂-CH₂-NH₂であってよく、反応は、pH 5-6にて、水性メタノールなどの好適な溶媒混合物中、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの弱い還元剤の存在下で実施される。

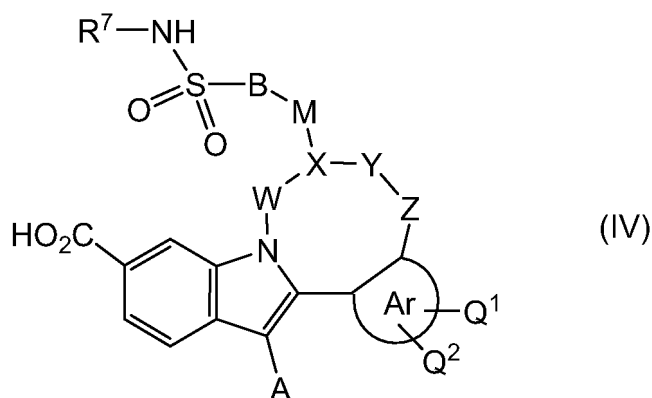
30

【0059】

一般的方法（b）によれば、式（I）の化合物を、式（IV）：

【0060】

【化9】



40

50

[式中、

A、Ar、B、M、Q¹、Q²、R¹、X、W、YおよびZは、式(I)に関して定義されている通りである。]の化合物の内部閉環によって調製することができる。反応は、便利には、DMF、DCMおよびそれらの混合物などの好適な溶媒中にて、EDCなどのカップリング剤およびDMA Pなどの添加剤の存在下で実施される。

【0061】

式(III)および(IV)の化合物は、当該技術分野で知られており、または例えば付随する説明および実施例に記載されている手順を用いて、当業者に良く知られている従来の手法によって調製することができ、または容易に理解される代替的な手順によって調製することができる。

【0062】

当該技術分野で良く知られている合成手法を用いて、式(I)の化合物を式(I)の他の化合物に変換することができる。例えば、MがN-H基を含む式(I)の化合物を、ホルムアルデヒドを使用した後、水素化ホウ素ナトリウムなどの弱い還元剤を使用してメチル化することによって、MがN-CH₃基を含む式(I)の化合物に変換することができる。同様に、類似の条件を用いて、MがN-H基を含む式(I)の化合物を、それぞれアセトアルデヒドまたはアセトンを使用することによって、MがN-CH₂CH₃またはN-CH(CH₃)₂基を含む式(I)の化合物に変換することができる。あるいは、アセトン、MeCNまたはDMFなどの好適な溶媒中にて、好適なハロゲン化アルキルおよび炭酸カリウムなどの塩基を使用して、N-H基のアルキル化を実施することができる。

【0063】

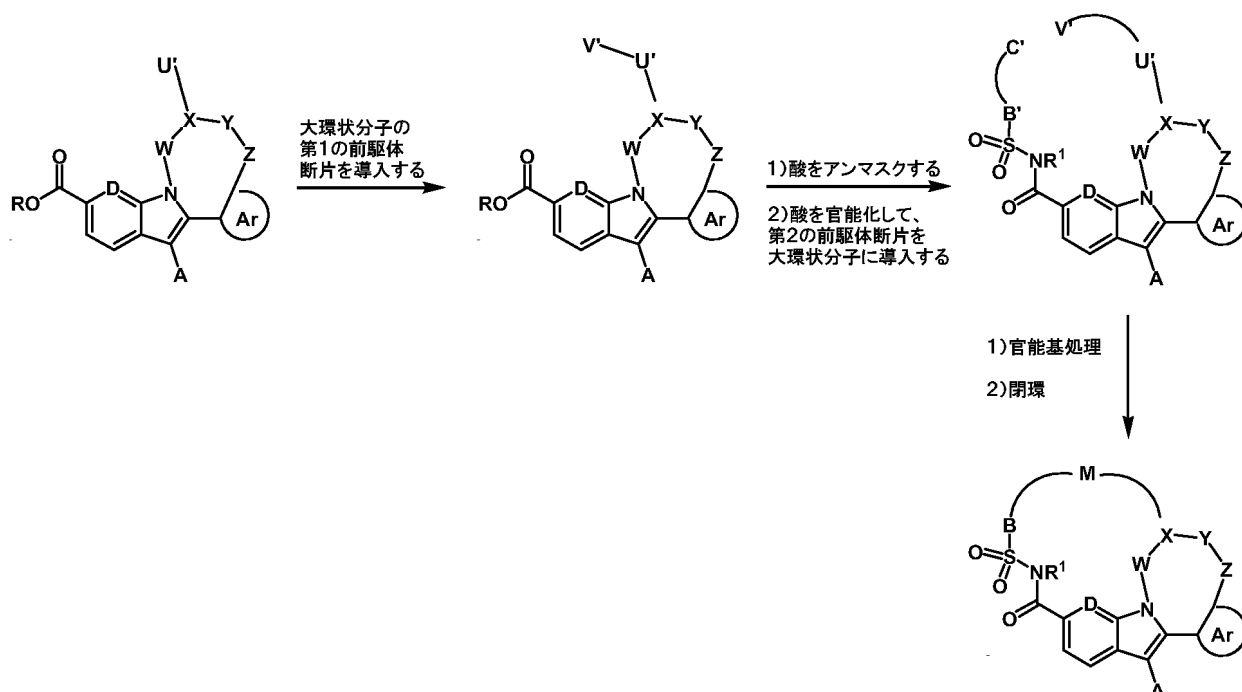
一般的な合成スキーム

3つの一般的な手法を大環状類からの化合物の合成に採用した(方法A、BおよびC)；方法Bを方法Aの延長と見なすことができる。

【0064】

【化10】

方法A



【0065】

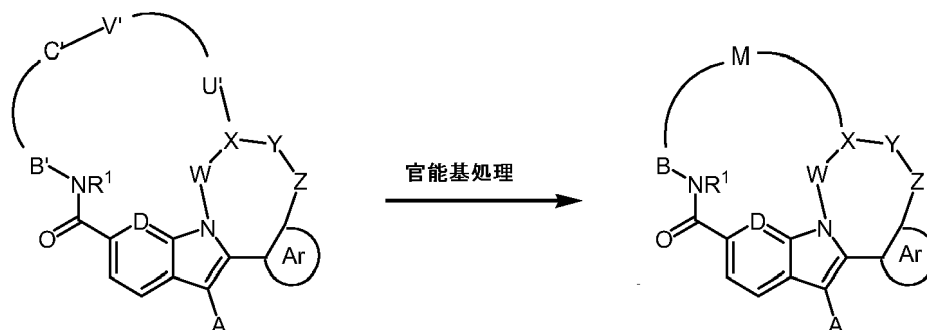
(公開国際特許出願のWO2006/046030、WO2006/046039およびWO2007/054741に記載されているように)好適に官能化されたテザーを最初に合成した。大環状分子の一部に対する前駆体断片をテザー上に導入した後、C6に

おける酸をアンマスクし、官能化して、前駆体断片を大環状分子の残りの部分に導入した。（例えば、アミド結合の形成、アルキル化、還元アミノ化、メタセシス等を介する）官能基処理および大環状化により大環状分子を構成した。恐らくは、閉環で形成した結合は、大環状リンカー付近のほとんどの点に存在し得る（例えば、アシルスルホニル尿素結合の形成は、閉環工程でもあり得る。）。

【0066】

【化11】

方法B



10

【0067】

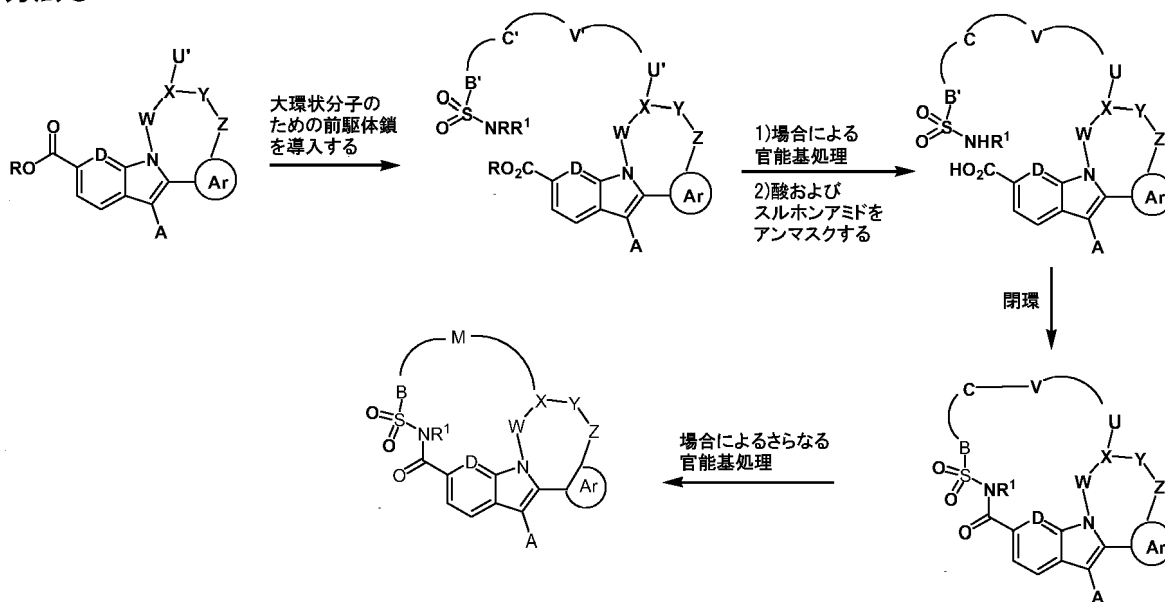
大環状分子上の官能基を、例えば、還元アミノ化、アルキル化、アミド還元、アミド形成等を介して閉環後に処理した。恐らくは、側鎖は、大環状リンカー付近の任意の点から枝分かれし得る。

20

【0068】

【化12】

方法C



30

40

【0069】

（公開国際特許出願のWO2006/046030、WO2006/046039およびWO2007/054741に記載されているように）好適に官能化されたテザーを最初に合成した。大環状分子に対する前駆体断片をテザー上に（段階的に、または単一の変換として）導入した。場合によって、大環状分子に対するこの前駆体上の官能基を、インドールおよび適切であればスルホンアミド部分のC6における酸のアンマスクの前に変性した後に、（例えばアミド結合の形成を介して）大環状化して大環状分子を構成することが可能である。

【0070】

50

上記合成手順のいずれかの間に、関係する分子のいずれかの感応性または反応性基を保護することが必要であり、および／または望まれ得る。これを、Protective Groups in Organic Chemistry、J. F. W. McOmie 編、Plenum Press、1973年；およびT. W. Greene & P. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley & Sons、第4版、2007年に記載されているものなどの従来の保護基によって達成することができる。保護基を、当該技術分野から知られる方法を用いて便利な後続の段階で除去することができる。

【0071】

本発明を以下の非限定的な実施例によってさらに説明する。

10

【実施例】

【0072】

本発明の化合物を、実施例 i) に記載されている酵素阻害アッセイにおいて、HCV RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (NS5B) に対する阻害活性について試験した。このアッセイにおいて、該化合物は、一般には、100 nM 未満の IC₅₀ を有する。本発明の化合物が HCV の複製を阻害する可能性を、実施例 i i) に記載されている細胞ベースのサブゲノム複製アッセイを用いて実証することができる。

【0073】

ACDLabs からのソフトウェア (バージョン 8.0) を使用して実施例における化合物名を生成した。

20

【0074】

i) インビトロ HCV NS5B 酵素阻害アッセイ

公開国際特許出願の WO96/37619 には、酵素をコードする組換えバキュロウイルスに感染した昆虫細胞からの組換え HCV RdRp の製造が記載されている。RNA を鋳型として使用して、精製された酵素がインビトロ RNA ポリメラーゼ活性を有することが示された。該参考文献には、ポリ (A) およびオリゴ (U) をプライマーまたはヘテロポリマー鋳型として使用する重合アッセイが記載されている。酸不溶性放射能を測定することによって、トリチウム化 UTP または NTP の取込み量が定量される。本発明人は、このアッセイを採用して、上記の様々な化合物を HCV RdRp の阻害薬として選別した。

30

【0075】

放射能 UMP の取込み量を以下のようにして測定した。20 mM のトリス / HCl (pH 7.5)、5 mM の MgCl₂、1 mM の DTT、50 mM の NaCl、0.03% の N-オクチルグルコシド、1 μCi [³H]-UTP (40 Ci / mmol、NEN)、10 μM の UTP および 10 μg / ml のポリ (A) または 5 μM の NTP および 5 μg / ml のヘテロポリマー鋳型を含む緩衝液中で標準的な反応 (50 μl) を実施した。該アッセイではポリ (A) 鋳型に作用するプライマーとしてオリゴ (U)₁₂ (1 μg / ml、Genset) を添加した。最終的な NS5B 酵素濃度は 5 nM であった。合成の順序は、1) 化合物、2) 酵素、3) 鋳型 / プライマー、4) NTP であった。22 °C で 1 時間温置した後、50 μl の 20% TCA を添加し、サンプルを DE81 フィルタに散布することによって反応を停止させた。フィルタを、1 M の Na₂HPO₄ / NaH₂PO₄ (pH 7.0) を含む 5% TCA で十分に洗浄し、水、次いでエタノールで濯ぎ、風乾し、フィルタ結合放射能をシンチレーション計数器で測定した。上記の様々な濃度の各化合物の存在下でこの反応を実施することで、式：

40

$$\text{残留活性 (\%)} = 100 / (1 + [I] / IC_{50})^s$$

[式中、

[I] は阻害薬濃度であり、「s」は阻害曲線の傾きである。] を利用することによる IC₅₀ 値の測定が可能であった。

【0076】

i i) 細胞ベースの HCV 複製アッセイ

50

サブゲノムHCV複製単位を安定的に維持する細胞クローンを、Lohmannら、(1999年)(EMBL-genbank No. AJ242652)に記載されているI₃₇₇neo/NS3-3'/wtと同一のRNA複製単位をHu h-7細胞に形質移入することによって得た後に、ネオマイシン硫酸塩(G418)を用いて選別した。(公開国際出願のWO02/59321に記載されているように)抗NS3モノクローナル抗体10E5/24を使用して、96ウェルマイクロタイタプレート(Cell-ELISA)で成長した細胞に対して直接実施したELISAアッセイによってNS3タンパク質の発現を測定することによってウイルス複製を監視した。最終容量が0.1mlのDMEM/10%FCS中1ウェル当たり10⁴個の細胞の密度で細胞を96ウェルプレートに接種した。培養の2時間後、3倍の濃度の阻害薬を含む50μlのDMEM/10%FCSを添加し、細胞を96時間にわたって温置し、次いで氷冷イソプロパノールで10分間固定した。各条件を2回ずつ試験し、平均吸収値を計算に使用した。細胞をPBSで2回洗浄し、PBS+0.1%トリトンX100+0.02%SDS(PBSTS)中5%無脂肪乾燥ミルクで遮断し、次いで、ミルク/PBSTSで希釈した10E5/24mabと共に4℃で温置した。PBSTSで5回洗浄した後、ミルク/PBSTSで希釈したアルカリリン酸塩(Sigma)に結合したFc特異的抗マウスIgGと共に室温で3時間細胞を温置した。上記のように再び洗浄した後、リン酸p-ニトロフェニルニナトリウム基質(Sigma)との反応を展開させ、405/620nmにおける吸収値を、間隔をおいて読み取った。計算には、阻害薬を用いずに温置したサンプルが1と1.5の間に含まれる吸収値を有するデータ集合を使用した。NS3(IC₅₀)の発現を50%減少させる阻害薬濃度を、データをヒルの式に代入することによって計算した。

【0077】

フラクション阻害 = $1 - (A_i - b) / (A_0 - b) = [I]^n / ([I]^n + IC_{50})$

[式中、

— A_i = 指定の阻害薬濃度が補給されたHB I 10細胞の吸収値。

【0078】

— A_0 = 阻害薬を用いずに温置したHB I 10細胞の吸収値。

【0079】

— b = 同じマイクロタイタプレート中にて同じ密度で培養され、阻害薬を用いずに温置されたHu h-7細胞の吸収値。

【0080】

— n = ヒル係数。]

本発明の化合物についての代表的なデータが表Aおよび1-5に報告されている。

【0081】

化合物の細胞障害性細胞毒性を測定するために、T. Mosmann (Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays; J Immunol Methods. 1983年、65、55-63頁)に記載されている標準的なMTTアッセイを使用した。該アッセイは、黄色の水溶性基質3-(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2, 5-ジフェニルテトラゾリウム臭化物(MTT)を水に不溶性の濃青色ホルマジン生成物に変換する生細胞のミトコンドリア脱水素酵素の能力に基づく。生成したホルマジンの量は、細胞系の範囲内の細胞数に正比例する。

【0082】

i i i) 一般的手順

すべての溶媒を商業的供給源(Fluka, puriss.)から入手し、さらに精製することなく使用した。慣例の脱保護およびカップリング工程を除いては、オープン乾燥した(110℃の)ガラス上にて窒素の雰囲気下で反応を実施した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で動作するロータリーエバポレータで(乾燥剤の濾過後に)

濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーを、公開された手順 (W. C. Stillら、J. Org. Chem. 1978年、43、2923) に従ってシリカゲルで、またはプレバックカラムを利用して商業的フラッシュクロマトグラフィーシステム (Biotage社およびJones Flashmaster II) で実施した。

【0083】

試薬を、通常、商業的供給元から直接入手し (そのまま使用し) たが、社内の収集物からの限定数の化合物を利用した。後者の場合、試薬は、科学文献に報告されている、または当業者に知られている慣例の合成工程を用いて容易に入手可能である。

【0084】

¹H NMRスペクトルを、300から600 MHzの間の (報告された) 周波数で動作するBruker AMシリーズ分光計で記録した。非交換性プロトン (および可視である場合は交換性プロトン) に対応する信号の化学シフト (δ) をテトラメチルシランに対して百万分率 (ppm) で記録し、基準として残留溶媒ピークを使用して測定する。信号を多重度 (s、一重項; d、二重項; t、三重項; q、四重項; m、多重項; b、ブロードおよびそれらの組合せ); ヘルツ (Hz) 単位の結合定数; プロトンの数の順序で一覧表にする。負 (ES⁻) または正 (ES⁺) 電離モードで動作するPerkin Elmer API 1100またはWaters MicroMass ZQで質量スペクトル (MS) データを得て、親イオンのみについての電荷 (m/z) と比較した質量の比として結果を報告する。調製スケールのHPLC分離を、Waters 486 吸収検出器が装備されたWaters Delta Prep 4000 分離モジュール、または自動Waters Fraction LynxまたはGilson調製システムで実施した。いずれの場合も、15から40 mL/分の間の流速を用いて、いずれも0.1% TFAを含む水およびMeCNの直線的勾配で化合物を溶離した。

【0085】

実施例、スキームおよび表において、以下の略語を使用する。Ac: アセチル; aq: 水性; Ar: アリール; atm: 大気; 9-BBN: 9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナン; cat.: 触媒; ジオキサン: 1, 4-ジオキサン; dppf: (1, 1'-ビスジフェニルホスフィノ) フェロセン; DAST: ジエチルアミノサルファ三フッ化物; 1, 2-DCE: 1, 2-ジクロロエタン; DCM: ジクロロメタン; DIAD: ジイソプロピルアザジカルボキシレート; DIC: 1, 3-ジイソプロピルカルボジイミド; DIPEA: ジイソプロピルエチルアミン; DMA: N, N-ジメチルアセトアミド; DMA P: N, N-ジメチルピリジン-4-アミン; DMA: ジメトキシエタン; DMF: ジメチルホルムアミド; DMS: ジメチルスルフィド; DMSO: ジメチルスルホキシド; DMP: デス-マーチンペルヨージナン; DPPA: ジフェニルホスホリラジド; EDC: 1-エチル- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドHCl塩; eq: 当量; Et₃N: トリエチルアミン; EtOAc: 酢酸エチル; Et₂O: ジエチルエーテル; EtOH: エタノール; Et₃SiH: トリエチルシラン; FC: フラッシュクロマトグラフィー; h: 時間; HOAc: 酢酸; HATU: O- (7-アザ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ヘキサフルオロリン酸塩; HOBt: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール; Me: メチル; MeCN: アセトニトリル; MeOH: メタノール; min: 分; Ms: メタンサルホン; MS: 質量スペクトル; NBS: N-ブロモスクシンイミド; PE: 石油エーテル; Ph: フェニル; quant.: 定量; RP-HPLC: 逆相高圧液体クロマトグラフィー; RT: 室温; sat.: 飽和; sec: 秒; SFC: 超臨界流動クロマトグラフィー; sat. aq.: 飽和溶液; TBAF: テトラブチルフル化アンモニウム; TBTU: O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート; TFA: トリフルオロ酢酸; THF: テトラヒドロフラン; THP: テトラヒドロピラニル; TMS: トリメチルシリル; Ts: パラートルエンサルホン。

【0086】

(実施例1)

(7R) - 14 - シクロヘキシル - 18, 24 - ジメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - 7, 11 - (エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2 - e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 15 - オン 17, 17 - ジオキシド

工程 1 : N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - N - メチルスルファミド

スルファミド (5 当量) を 2, 2 - ジメトキシ - N - メチルエタンアミンのジオキサン (0.12 M) 中溶液に添加した。反応物を還流させながら終夜攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物を EtOAc に吸収させ、H₂O、塩水で洗浄してから、(Na₂SO₄) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製物を得た。DCM を添加し、沈殿を形成し、それを濾過によって回収した。濾液を DCM でさらに粉碎して、透明の製造物 (67%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆, 300 K) δ 2.67 (s, 3H)、2.98 (d, J 5.3, 2H)、3.28 (s, 6H)、4.48 (t, J 5.3, 1H)、6.7 (s, 2H)。

10

【0087】

工程 2 : tert - ブチル (2R) - 2 - ({ [(4 - ニトロフェニル) スルホニル] オキシ } メチル) アジリジン - 1 - カルボキシレート

tert - ブチル (2R) - 2 - ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) アジリジン - 1 - カルボキシレート (文献の手順 : Travins, J. M. ; Etzkorn, F. A. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 9389 - 9392 頁に従って調製) の THF / Et₂O (1 / 1) (0.17 M) 中溶液を氷浴中で冷却し、THF (1.05 当量) 中 1 M の TBAF で 20 分間にわたって一滴ずつ処理した。得られた溶液を氷浴中で 30 分間攪拌してから、NaHCO₃ 飽和水溶液を添加することによって失活させ、Et₂O / PE (4 / 1) 中に抽出した。有機層を回収し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を乾燥 DCM (0.17 M) に吸収させ、Et₃N (1.3 当量) を導入してから、0℃まで冷却した。DMAP (0.1 当量) および塩化 4 - ニトロベンゼンスルホニル (1.1 当量) を添加し、得られた混合物を室温で終夜攪拌させた。反応混合物を DCM で希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液、水および塩水で洗浄してから、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物を FC (PE / EtOAc 8 : 2) によって精製して、オフホワイトの固体 (57%) として表題の化合物を得た。(ES⁺) m/z 359 (M + H)⁺。

20

30

【0088】

工程 3 : メチル (7R) - 7 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 14 - シクロヘキシル - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - インドロ [1, 2 - e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 11 - カルボキシレート

メチル 3 - シクロヘキシル - 2 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 1H - インドール - 6 - カルボキシレート (公開国際特許出願の WO 2006 / 046030 に記載されているように調製) (0.15 M) の DMF 中溶液を一度に CsF (4 当量) で処理した。得られた混合物を室温で 20 分間攪拌し、次いで tert - ブチル (2R) - 2 - ({ [(4 - ニトロフェニル) スルホニル] オキシ } メチル) アジリジン - 1 - カルボキシレート (1.3 当量) の DMF (0.5 M) 中溶液で滴下漏斗を介して 30 分間にわたって処理した。得られた溶液を室温で終夜攪拌した。次いで、反応混合物を氷浴に入れ、粉末状 KO^tBu (1.4 当量) を反応混合物に徐々に添加した。1.5 時間後、反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液で失活させ、EtOAc 中に抽出した。一緒にした有機層を水および塩水で洗浄してから、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物を FC (PE / EtOAc 8 : 2) によって精製して、オフホワイトの発泡体 (85%) として生成物を得た。(ES⁺) m/z 505 (M + H)⁺。

40

【0089】

工程 4 : メチル (7R) - 7 - アミノ - 14 - シクロヘキシル - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - インドロ [1, 2 - e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 11 - カルボキシレート

DCM 中 メチル (7R) - 7 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 14 -

50

シクロヘキシルー７，８－ジヒドロ－６Ｈ－インドロ〔１，２－ｅ〕〔１，５〕ベンゾオキサゾシンー１１－カルボキシレート（０．１４Ｍ）をＴＦＡ（１０当量）で処理し、室温で１時間攪拌した。反応物をＤＣＭで希釈し、ＮａＨＣＯ_３水溶液で慎重に塩基性化してから、相を分離し、水相をＤＣＭで抽出した。一緒にした有機相を塩水で洗浄し、Ｎａ_２ＳＯ_４で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、オフホワイトの発泡体（１００％）として製造物を得て、それをさらに精製することなく使用した。（ＥＳ⁺）*m/z* ４０５（Ｍ＋Ｈ）⁺；〔α〕_D²⁰＋４２．３（*c*＝１．０、ＭｅＯＨ）。

【００９０】

工程５：メチル（７Ｒ）－１４－シクロヘキシルー７－（メチルアミノ）－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－インドロ〔１，２－ｅ〕〔１，５〕ベンゾオキサゾシンー１１－カルボキシレート

メチル（７Ｒ）－７－アミノ－１４－シクロヘキシルー７，８－ジヒドロ－６Ｈ－インドロ〔１，２－ｅ〕〔１，５〕ベンゾオキサゾシンー１１－カルボキシレート（０．３５Ｍ）のＴＨＦ中溶液を２，２，２－トリフルオロエチルギ酸塩（１．２当量）で一滴ずつ処理し、室温で終夜攪拌した。揮発分を真空中で除去し、残留物をＴＨＦに（０．１１Ｍ）溶解させ、ＢＨ_３ＤＭＳ錯体（ＴＨＦ中２Ｍ；５当量）で一滴ずつ処理した。得られた溶液を室温で２０時間攪拌した。ＨＣｌ／ＭｅＯＨ（１．２５Ｍ）を慎重に添加することによって反応物を失活させ、得られた溶液を２時間還流させた。次いで、揮発分を真空中で除去し、残留物をＮａＨＣＯ_３飽和水溶液とＥｔＯＡｃの間で分離させた。一緒にした有機相を塩水で洗浄し、Ｎａ_２ＳＯ_４で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物をＦＣ（ＥｔＯＡｃ／ＰＥ８０：２０＋１％ＮＥｔ_３）によって精製して、製造物（７９％）を得た。（ＥＳ⁺）*m/z* ４１９（Ｍ＋Ｈ）⁺；〔α〕_D²⁰＋４７．４（*c*＝０．４６、ＣＨＣｌ_３）。

【００９１】

工程６：メチル（７Ｒ）－７－〔〔２－〔（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ〕エチル〕（メチル）アミノ〕－１４－シクロヘキシルー７，８－ジヒドロ－６Ｈ－インドロ〔１，２－ｅ〕〔１，５〕ベンゾオキサゾシンー１１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル（２－オキソエチル）カルバメート（１当量；０．３８Ｍ）の乾燥ＭｅＯＨ中溶液に対して、メチル（７Ｒ）－１４－シクロヘキシルー７－（メチルアミノ）－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－インドロ〔１，２－ｅ〕〔１，５〕ベンゾオキサゾシンー１１－カルボキシレート（０．１４Ｍ）と酢酸（２当量）と酢酸ナトリウム（１当量）との乾燥ＭｅＯＨ中混合物を添加し、該混合物を室温で１５分間攪拌した。次いで、Ｐｄ／Ｃ（０．３重量当量）をＮ_２下でメタノール中スラリーとして添加した。反応容器内の大気にＨ_２を充填し、反応物を６０℃にてＨ_２雰囲気（バルーン）下で終夜激しく攪拌した。反応物を室温まで冷却させ、Ｎ_２で洗浄し、セライトのプラグで濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残留物をＦＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ２．５：１から１．５：１の勾配）によって精製して、表題の化合物（８２％）を得た。（ＥＳ⁺）*m/z* ５６２（Ｍ＋Ｈ）⁺；〔α〕_D²⁰＋６７．１（*c*＝０．６７、ＣＨＣｌ_３）。

【００９２】

工程７：（７Ｒ）－７－〔〔２－〔（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ〕エチル〕（メチル）アミノ〕－１４－シクロヘキシルー７，８－ジヒドロ－６Ｈ－インドロ〔１，２－ｅ〕〔１，５〕ベンゾオキサゾシンー１１－カルボン酸

２ＮのＮａＯＨ（水溶液）（６当量）をメチル（７Ｒ）－７－〔〔２－〔（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ〕エチル〕（メチル）アミノ〕－１４－シクロヘキシルー７，８－ジヒドロ－６Ｈ－インドロ〔１，２－ｅ〕〔１，５〕ベンゾオキサゾシンー１１－カルボキシレート（０．０２Ｍ）のＭｅＯＨ／ＴＨＦ（３／１）中溶液に添加し、反応物を６０℃で４時間激しく攪拌した。反応物を室温まで冷却させてから、真空中でＭｅＯＨ／ＴＨＦの容量を減少させた。残留物を１ＮのＨＣｌ（水溶液）とＥｔＯＡｃとの間で分離させ、水相を酸性にした。水相を２回目にＥｔＯＡｃで抽出し、一緒にした有機相を水、塩水で洗浄してから（Ｎａ_２ＳＯ_４で）乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。その物

質をさらに精製することなく採用した。MS (ES⁺) m/z 548 (M+H)⁺。

【0093】

工程8: tert-ブチル {2-[(7R)-14-シクロヘキシル-11-[(2, 2-ジメトキシエチル) (メチル) アミノ] スルホニル] アミノ) カルボニル] -7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-7-イル} (メチル) アミノ] エチル} カルバメート

(7R)-7-[(2-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] エチル) (メチル) アミノ] -14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸 (0.15M) のDCM中溶液に対して、EDC (1.8当量)、N-(2, 2-ジメトキシエチル) -N-メチルスルファミド (1.8当量) (工程1に記載されているように調製) およびDMAP (1.2当量) を順次添加した。該混合物を40℃で1.5時間攪拌した。さらなるEDC (0.48当量) およびスルファミド (0.5当量) を導入し、1時間にわたって加熱した。反応物を攪拌しながら終夜冷却させた。反応物をEtOAcで希釈し、1NのHCl (水溶液) で洗浄した。水相をEtOAcで抽出し、有機相を一緒にし、塩水で洗浄し、(Na₂SO₄で) 乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、褐色のゴム状物質を得た。残留物をRP-HPLC (Waters Xterraカラム; MeCN/H₂O/0.1% TFAの勾配) によって精製した。純粋の化合物を含む部分を一緒にし、凍結乾燥して、白色粉末 (44%) として製造物を得た。MS (ES⁺) m/z 728 (M+H)⁺。

10

【0094】

工程9: (7R)-7-[(2-アミノエチル) (メチル) アミノ] -14-シクロヘキシル-N-{[メチル (2-オキソエチル) アミノ] スルホニル} -7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキサミド tert-ブチル {2-[(7R)-14-シクロヘキシル-11-[(2, 2-ジメトキシエチル) (メチル) アミノ] スルホニル] アミノ) カルボニル] -7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-7-イル} (メチル) アミノ] エチル} カルバメート (0.03M) のDCM中溶液を室温にてTFA (100当量) および水 (180当量) で処理し、得られた混合物を40℃で3時間激しく攪拌した。揮発分を真空中で除去し、残留物をEt₂Oで希釈し、再蒸発させて、過剰のTFAを追い出した。製造物をさらに精製することなく次の工程に使用した。MS (ES⁺) m/z 582 (M+H)⁺; 600 (M+H₂O+H)⁺。

20

30

【0095】

工程10: (7R)-14-シクロヘキシル-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド

触媒HOAcをメチル (7R)-7-[(2-アミノエチル) (メチル) アミノ] -14-シクロヘキシル-N-{[メチル (2-オキソエチル) アミノ] スルホニル} -7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキサミド (0.006M) のMeOH中溶液に室温で添加した後、NaCNBH₃ (5当量) を添加し、反応物を30分間攪拌した。さらなるNaCNBH₃ (5当量) を導入し、反応物を30分間攪拌した。揮発分を真空中で除去し、残留物をMeCNに吸収させ、濾過して不溶性物質を除去し、真空中で濃縮した。残留物をRP-HPLC (Waters Xterraカラム; MeCN/H₂O/0.1% TFAの勾配) によって精製した。純粋の化合物を含む部分を一緒にし、凍結乾燥して、白色粉末 (15%) として製造物を得た。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆+TFA, 335K) δ 1.14-1.22 (m, 1H)、1.31-1.40 (m, 2H)、1.53-1.57 (m, 1H)、1.68-1.75 (m, 2H)、1.91-2.07 (m, 4H)、2.39 (s, 3H)、2.63-2.68 (m, 1H)、2.97 (s, 3H)、3.04-3.45 (m, 7H)、3.47-3.49 (m, 1H)、3.98-4.15 (m, 2H)、4.16-4.18 (m, 1H)、4.45-4.59 (m, 1H)、4.6

40

50

1-4. 64 (m, 1H)、7. 31-7. 44 (m, 4H)、7. 55-7. 58 (m, 1H)、7. 92 (d, J 8. 7, 1H)、8. 03 (s, 1H); (ES⁺) m/z 566 (M+H)⁺。[α]_D²⁰ = +73. 2 (c = 0. 7, DMSO)。

【0096】

(実施例2)

(7R)-14-シクロヘキシル-18, 21, 24-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド

ホルムアルデヒド(10当量)(37重量%水溶液)を(7R)-14-シクロヘキシル-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド(実施例1)のメタノール溶液に添加した後、HOAc(触媒)およびNaCNBH₃(5当量)を添加した。30分後、さらなる5当量のNaCNBH₃およびHCHO(37%水溶液)を添加した。揮発分を真空中で除去し、残留物をMeCNで処理した。不溶性の残留物を濾別し、得られたMeCN溶液を真空中で濃縮した。0. 1%TFAの勾配で緩衝されたMeCN/TFAで溶離する自動RP-
HPLCによって精製を行った。製造物を含む部分を一緒にし、凍結乾燥して、白色粉末(26%)として製造物を得た。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆+TFA, 300K)δ 1. 12-1. 20 (m, 1H)、1. 28-1. 41 (m, 2H)、1. 45-1. 51 (m, 1H)、1. 66-1. 74 (m, 2H)、1. 82-1. 88 (m, 1H)、1. 89-2. 00 (m, 3H)、2. 64-2. 71 (m, 4H)、2. 92 (s, 3H)、3. 03 (s, 3H)、3. 37-3. 62 (m, 7H)、3. 69-3. 77 (m, 1H)、3. 91-3. 99 (m, 1H)、4. 07-4. 16 (m, 1H)、4. 21-4. 28 (m, 1H)、4. 39-4. 48 (m, 1H)、4. 68-4. 74 (m, 1H)、7. 28-7. 39 (m, 3H)、7. 5 (d, J 8. 3, 1H)、7. 55-7. 59 (m, 1H)、7. 94 (d, J 8. 3, 1H)、8. 09 (s, 1H); (ES⁺) m/z 580 (M+H)⁺。

【0097】

(実施例3)

(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド

アセトアルデヒド(10当量)を(7R)-14-シクロヘキシル-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド(実施例1)のメタノール溶液に添加した後、HOAc(触媒)およびNaCNBH₃(5当量)を添加した。30分後、揮発分を真空中で除去し、残留物を実施例1に記載されているようにMeCNで処理した。0. 1%TFAの勾配で緩衝されたMeCN/TFAで溶離する自動RP-
HPLCによって精製を行った。製造物を含む部分を一緒にし、凍結乾燥して、白色粉末(24%)として製造物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 300K)δ 1. 14-1. 23 (m, 4H)、1. 28-1. 37 (m, 2H)、1. 40-1. 47 (m, 1H)、1. 64-1. 72 (m, 2H)、1. 80-1. 87 (m, 1H)、1. 89-1. 98 (m, 3H)、2. 32 (s, 3H)、2. 62-2. 69 (m, 1H)、2. 91-3. 00 (m, 2H)、3. 02 (s, 3H)、3. 12-3. 58 (m, 8H)、3. 82-3. 97 (m, 2H)、4. 01-4. 07 (m, 1H)、4. 34-4. 39 (m, 1H)、4. 54-4. 59 (m, 1H)、7. 31-7. 39 (m, 3H)、7. 46 (d, J 8. 8, 1H)、7. 54-7. 59 (m, 1H)、7. 91 (d, J 8. 8, 1H)、8. 05 (s, 1H); (ES⁺) m/z 594 (M+H)⁺。

【0098】

(実施例 4)

(7R) - 14 - シクロヘキシル - 21 - イソプロピル - 18, 24 - ジメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - 7, 11 - (エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 15 - オン 17, 17 - ジオキシド

アセトン (130 当量) を (7R) - 14 - シクロヘキシル - 18, 24 - ジメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - 7, 11 - (エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 15 - オン 17, 17 - ジオキシド (実施例 1) のメタノール溶液に添加した後、HOAc (触媒) および NaCNBH₃ (40 当量) を添加した。反応物を 2 時間にわたって 40 °C に加温してから、室温で終夜攪拌させた。揮発分を真空中で除去し、残留物を MeCN で処理した。不溶物を濾別し、得られた MeCN 溶液を真空中で濃縮した。0.1 % TFA の勾配で緩衝された MeCN / TFA で溶離する自動 RP-HPLC によって精製を行った。製造物を含む部分を一緒にし、凍結乾燥して、白色粉末 (22 %) として製造物を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆ + TFA, 320 K) δ 1.12 - 1.22 (m, 4H)、1.28 - 1.39 (m, 5H)、1.40 - 1.47 (m, 1H)、1.65 - 1.72 (m, 2H)、1.80 - 1.88 (m, 1H)、1.89 - 1.98 (m, 3H)、2.42 (s, 3H)、2.65 - 2.72 (m, 1H)、3.04 (s, 3H)、3.12 - 3.30 (m, 3H)、3.32 - 3.44 (m, 2H)、3.47 - 3.61 (m, 3H)、3.67 - 3.75 (m, 1H)、3.91 - 4.02 (m, 2H)、4.08 - 4.15 (m, 1H)、4.38 - 4.43 (m, 1H)、4.60 - 4.66 (m, 1H)、7.32 - 7.40 (m, 3H)、7.48 (d, J 8.4, 1H)、7.54 - 7.59 (m, 1H)、7.92 (d, J 8.4, 1H)、8.09 (s, 1H); (ES⁺) m/z 608 (M+H)⁺。[α]_D²⁰ = +51.6 (c = 1.2, MeOH)。

【0099】

(実施例 5)

(7R) - 14 - シクロヘキシル - 18 - (シクロプロピルメチル) - 21, 24 - ジメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - 7, 11 - (エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 15 - オン 17, 17 - ジオキシド

工程 1: N - (シクロプロピルメチル) - (2, 2 - ジメトキシエタンアミン)

シクロプロパンカルボキサリデヒドの MeOH (0.2 M) 中溶液を 2, 2 - ジメトキシエチルアミン (1.2 当量) で処理した。該溶液を氷 / 水浴で冷却し、NaCNBH₃ (1.0 当量) で何回かに分けて処理した。得られた溶液の pH を AcOH で 6 に調整し、反応物を室温で 24 時間放置した。該混合物を濃縮し、EtOAc で希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液、塩水で洗浄し、(Na₂SO₄ で) 乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、製造物 (61 %) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 300 K) δ 0.05 - 0.07 (m, 2H)、0.15 - 0.17 (m, 2H)、0.87 - 0.93 (m, 1H)、2.39 - 2.41 (m, 2H)、2.64 - 2.66 (m, 2H)、3.3 (s, 6H)、4.46 (t, J 3.0, 1H)、5.38 (m, 1H)。

【0100】

工程 2: N - (シクロプロピルメチル) - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) スルファミド

スルファミド (5 当量) を N - (シクロプロピルメチル) - (2, 2 - ジメトキシエタンアミン) のジオキサン (0.12 M) 中溶液に添加した。反応物を還流させながら終夜攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物を EtOAc に吸収させ、H₂O、塩水で洗浄してから (Na₂SO₄ で) 乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製物を得た。DCM を添加し、得られた沈殿を濾過によって除去しながら、濾液を真空中で濃縮して、製造

物（68%）を得た。 ^1H NMR（300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 300 K） δ 0.15–0.19（m, 2H）、0.44–0.47（m, 2H）、1.03–1.05（m, 1H）、2.95–2.98（m, 2H）、3.17–3.19（m, 2H）、3.28（s, 6H）、4.51（t, J 5.0, 1H）、6.63（s, 2H）。

【0101】

工程3：（7R）-14-シクロヘキシル-18-（シクロプロピルメチル）-21, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-（エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ）インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド

表題の化合物を得るための合成を、N-（2, 2-ジメトキシエチル）-N-メチルスルファミドの代わりにN-（シクロプロピルメチル）-N-（2, 2-ジメトキシエチル）スルファミドを使用して、実施例1および2とまったく同様に行った。 ^1H NMR（600 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{TFA}$, 300 K） δ 0.23–0.35（m, 2H）、0.42–0.58（m, 2H）、0.91–1.09（m, 1H）、1.14–1.43（m, 3H）、1.49–1.51（m, 1H）、1.62–1.73（m, 2H）、1.82–2.01（m, 4H）、2.58–2.87（m, 4H）、2.92（s, 3H）、3.23–3.25（m, 1H）、3.31–3.75（m, 9H）、3.95–3.99（m, 1H）、4.05–4.15（m, 1H）、4.20–4.26（m, 1H）、4.27–4.41（m, 1H）、4.68–4.70（m, 1H）、7.26–7.37（m, 3H）、7.51（d, J 8.4, 1H）、7.48–7.54（m, 1H）、7.93（d, J 8.4, 1H）、8.09（s, 1H）；（ ES^+ ） m/z 620（ $\text{M} + \text{H}$ ） $^+$ 。

【0102】

（実施例6）

（20R）-30-シクロヘキシル-21-メチル-18-オキサ-2-チア-1, 3, 10, 21, 24-ペンタアザヘキサシクロ[2.2.2.1^{5,9}.1.8.1¹¹.1¹⁰.2⁰.0¹².1⁷]ヘントリアコンター5（31）, 6, 8, 11（30）, 12, 14, 16-ヘプタエン-4-オン2, 2-ジオキシド

工程1：tert-ブチル4-（アミノスルホニル）ピペラジン-1-カルボキシレート

スルファミド（5当量）をtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートのジオキサン（0.12 M）中溶液に添加した。反応物を還流させながら終夜攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をEtOAcに吸収させ、 H_2O 、塩水で洗浄してから（ Na_2SO_4 で）乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製物を得た。自動FC（EtOAc：PE：Et₃N 40：60：0.02）で精製して、表題の化合物（70%）を得た。 ^1H NMR（300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 300 K） δ 1.39（s, 9H）、2.88–2.90（m, 4H）、3.37–3.39（m, 4H）、6.78（s, 2H）。

【0103】

工程2：メチル（7R）-7-〔（2-クロロエチル）（メチル）アミノ〕-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

HOAc（触媒）をメチル（7R）-14-シクロヘキシル-7-（メチルアミノ）-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート（実施例1の工程5に記載されているように調製）（0.03 M）とクロロアセトアルデヒド（水中50重量%；1.5当量）のMeOH中攪拌混合物に添加した。 NaCNBH_3 （1.5当量）を導入し、反応物を60℃で2時間加熱した。反応物を室温まで冷却させ、水とEtOAcの間で分離させた。有機相を飽和 NaHCO_3 （水溶液）、塩水で洗浄してから（ Na_2SO_4 で）乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。その物質をさらに精製することなく採用した。（ ES^+ ） m/z 480（ $\text{M} + \text{H}$ ） $^+$

; 482 (M+H)⁺。

【0104】

工程3: (7R)-7-[(2-クロロエチル)(メチル)アミノ]-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸

BBr₃ (DCM中1M溶液; 6当量)をメチル(7R)-7-[(2-クロロエチル)(メチル)アミノ]-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート(0.03M)のDCM中溶液に0℃で添加した。完全に添加した後に、冷却浴を除去し、反応物を室温で15分間攪拌した。次いで、反応物を1NのHCl(水溶液)とEtOAcとの間で分離させた。有機相を塩水で洗浄し、(Na₂SO₄で)乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られたカルボン酸をさらに精製することなく採用した。(ES⁺)m/z 466 (M+H)⁺; 468 (M+H)⁺。

10

【0105】

工程4: tert-ブチル4-{[(7R)-7-[(2-クロロエチル)(メチル)アミノ]-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-イル}カルボニル)アミノ}スルホニル}ピペラジン-1-カルボキシレート

(7R)-7-[(2-クロロエチル)(メチル)アミノ]-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸(0.15M)のDCM中溶液に対して、EDC(1.5当量)、tert-ブチル4-(アミノスルホニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.5当量)(工程1に記載されているように調製)およびDMAP(3当量)を順次添加した。該混合物を40℃で2時間攪拌した。さらなるEDC(1.5当量)および保護(アミノスルホニル)ピペラジン(1当量)を導入し、2時間にわたって加熱した。さらなるEDC(0.5当量)および保護(アミノスルホニル)ピペラジン(0.5当量)を導入し、1時間にわたって加熱した。反応物を冷却させてから、EtOAcと1NのHCl(水溶液)との間で分離させた。水相をEtOAcで抽出し、有機相を一緒にし、飽和NaHCO₃(水溶液)、塩水で洗浄し、(Na₂SO₄で)乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色のゴム状物質を得た。(ES⁺)m/z 713 (M+H)⁺; 715 (M+H)⁺。

20

30

【0106】

工程5: (7R)-7-[(2-クロロエチル)(メチル)アミノ]-14-シクロヘキシル-N-(ピペラジン-1-イルスルホニル)-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキサミド

TFA(100当量)をtert-ブチル4-{[(7R)-7-[(2-クロロエチル)(メチル)アミノ]-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-イル}カルボニル)アミノ}スルホニル}ピペラジン-1-カルボキシレート(0.12M)のDCM中攪拌溶液に添加した。反応物を40℃で1.5時間加温した。反応物を室温まで冷却させ、次いで揮発分を真空中で除去し、Et₂Oで希釈し、再濃縮して、過剰のTFAを追い出した。その物質をさらに精製することなく採用した。(ES⁺)m/z 613 (M+H)⁺; 615 (M+H)⁺。

40

【0107】

工程6: (20R)-30-シクロヘキシル-21-メチル-18-オキサ-2-チア-1, 3, 10, 21, 24-ペンタアザヘキサシクロ[2.2.2.1^{5,9}.1.8.1.1.1^{10,20}.0^{12,17}]ヘントリアコンター-5(31), 6, 8, 11(30), 12, 14, 16-ヘプタエン-4-オン2, 2-ジオキシド

DIPA(20当量)を(7R)-7-[(2-クロロエチル)(メチル)アミノ]-14-シクロヘキシル-N-(ピペラジン-1-イルスルホニル)-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキサミド

50

(0.001 M) の MeCN 中溶液に添加し、該混合物にマイクロ波 (Smith Crea-
tor) を 150 °C で 5 分間照射した。揮発分を真空中で除去し、残留物を、0.1 %
の TFA の勾配で緩衝された MeCN / TFA で溶離する RP-HPLC によって精製し
た。製造物を含む部分を一緒にし、凍結乾燥して、白色粉末として製造物を得た (工程 2
から 6 の全体収率 26 %)。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆ + TFA, 330 K) δ 1.12–1.20 (m, 1H)、1.29–1.37 (m, 2H)、1.
47–1.49 (m, 1H)、1.68–1.72 (m, 2H)、1.82–1.99 (m, 4H)、2.43 (s, 3H)、2.69–2.74 (m, 1H)、2.96–2.
99 (m, 1H)、3.12–3.19 (m, 1H)、3.31–3.61 (m, 8H)、3.71–3.89 (m, 2H)、4.03–4.07 (m, 1H)、4.11–4.
18 (m, 2H)、4.52–4.58 (m, 1H)、4.62–4.68 (m, 1H)、7.32–7.35 (m, 2H)、7.40–7.42 (m, 1H)、7.48 (d,
J 8.4, 1H)、7.55–7.58 (m, 1H)、7.91 (d, J 8.4, 1H)、7.95 (s, 1H); (ES⁺) m/z 592 (M+H)⁺。

10

【0108】

(実施例 7)

(7S)–14–シクロヘキシル–18, 21–ジメチル–7, 8–ジヒドロ–6H–
7, 11–(エポキシエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2–
e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン–15–オン 17, 17–ジオキシド

工程 1: 塩化 N–ベンジル–2–クロロ–N–メチルエタンアミニウム

20

2–[ベンジル (メチル) アミノ] エタノールを過剰の SOCl₂ (50 当量) に一滴
ずつ添加し、該混合物を 35 °C で 16 時間加熱した。揮発分を真空中で除去し、残留油を
Et₂O で粉砕して、定量的収率で白色固体として表題の化合物を得た。(ES⁺) m/
z 184 (M+H)⁺; 186 (M+H)⁺。

【0109】

工程 2: 塩化 N–ベンジル–2–{ [(7S)–11–カルボキシ–14–シクロヘキ
シル–7, 8–ジヒドロ–6H–インドロ [1, 2–e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン
–7–イル] オキシ} –N–メチルエタンアミニウム

メチル (7S)–14–シクロヘキシル–7–ヒドロキシ–7, 8–ジヒドロ–6H–
インドロ [1, 2–e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン–11–カルボキシレート (国際
特許出願の WO 2006/046030 に記載されているように調製) のトルエン (0.
05 M) 中懸濁液に対して、10 当量の 30 % w/w の NaOH 水溶液を添加した後、0.
25 当量の NBu₄Br を添加した。30 分間攪拌した後、2.5 当量の塩化 N–ベン
ジル–2–クロロ–N–メチルエタンアミニウムを添加し、反応混合物を 60 °C で 16 時
間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を RP-HPLC (Waters X
terra 調製 C18 カラム、5 μm、19 × 100 mm。移動相: 0.1 % TFA で緩
衝された MeCN / H₂O) によって精製した。純粋の化合物を含む部分を一緒にし、H
Cl の存在下で凍結乾燥して、白色粉末として表題の化合物 (25 %) を得た。(ES⁺
) m/z 539 (M+H)⁺。

30

【0110】

40

工程 3: (7S)–7–{2–[ベンジル (メチル) アミノ] エトキシ}–14–シク
ロヘキシル–N–{ [(2, 2–ジメトキシエチル) (メチル) アミノ] スルホニル}–
7, 8–ジヒドロ–6H–インドロ [1, 2–e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン–11
–カルボキサミド

塩化 N–ベンジル–2–{ [(7S)–11–カルボキシ–14–シクロヘキシル–7
, 8–ジヒドロ–6H–インドロ [1, 2–e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン–7–イ
ル] オキシ} –N–メチルエタンアミニウムおよび DMA P (3 当量) の無水 DCM 中溶
液 (0.06 M) を EDC (1.5 当量) および N–(2, 2–ジメトキシエチル)–N
–メチルスルファミド (実施例 1 の工程 1 に記載されているように調製) で処理した。該
混合物を 40 °C で 14 時間攪拌し、次いで EtOAc で希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液

50

および塩水で洗浄した。有機層を (Na_2SO_4) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題の化合物を得た。製造物をさらに精製することなく次の工程に使用した。 (ES^+) m/z 719 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0111】

工程4: (7S)-14-シクロヘキシル-N- { [(2, 2-ジメトキシエチル) (メチル) アミノ] スルホニル } -7- [2- (メチルアミノ) エトキシ] -7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキサミド

Pd/C (1当量) を (7S)-7- {2- [ベンジル (メチル) アミノ] エトキシ} -14-シクロヘキシル-N- { [(2, 2-ジメトキシエチル) (メチル) アミノ] スルホニル } -7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキサミド (0.06M) の MeOH 中溶液に添加した。得られた混合物を H_2 雰囲気下で12時間攪拌した。該混合物を濾過し、次いで真空中で濃縮して、表題の化合物を得た。製造物をさらに精製することなく次の工程に使用した。 (ES^+) m/z 629 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0112】

工程5: (7S)-14-シクロヘキシル-7- [2- (メチルアミノ) エトキシ] -N- { [メチル (2-オキソエチル) アミノ] スルホニル } -7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキサミド

(7S)-14-シクロヘキシル-N- { [(2, 2-ジメトキシエチル) (メチル) アミノ] スルホニル } -7- [2- (メチルアミノ) エトキシ] -7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキサミド (0.06M) の DCM 中溶液を過剰の TFA および H_2O (>50当量) で処理した。該混合物を40℃で30分間攪拌した。すべての揮発分を真空中で濃縮して、表題の化合物を得て、それをさらに精製することなく採用した。 (ES^+) m/z 583 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0113】

工程6: (7S)-14-シクロヘキシル-18, 21-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11- (エポキシエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド

(7S)-14-シクロヘキシル-7- [2- (メチルアミノ) エトキシ] -N- { [メチル (2-オキソエチル) アミノ] スルホニル } -7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキサミドの MeOH 中溶液 (4mM) を NaBH_3CN (10当量) で処理した。該混合物を室温で終夜攪拌し、次いで数滴の NaHCO_3 飽和水溶液で失活させ、真空中で濃縮した。粗製物を自動 RP-MS-HPLC (Waters Xterra 調製 C18 カラム、5 μm 、19×100 mm。移動相: 0.1% TFA で緩衝された MeCN/ H_2O) によって精製した。純粋の化合物を含む部分を一緒にし、凍結乾燥して、白色粉末として表題の化合物を得た (5%; 工程3-6)。¹H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{TFA}$, 335 K) δ 1.10-1.40 (m, 4H)、1.50-1.60 (m, 1H)、1.60-1.70 (m, 2H)、1.80-1.90 (m, 1H)、1.90-2.0 (m, 2H)、2.60-2.75 (m, 1H)、2.80 (s, 3H)、3.05 (s, 3H)、3.20-3.60 (m, 4H)、3.70-4.00 (m, 6H)、4.00-4.10 (m, 1H)、4.10-4.30 (m, 1H)、4.85-4.95 (m, 1H)、7.15-7.25 (m, 2H)、7.25-7.35 (m, 1H)、7.35-7.45 (m, 1H)、7.45-7.55 (m, 1H)、7.85 (d, J 8.4, 1H)、8.25 (s, 1H); (ES^+) m/z 567 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0114】

(実施例8)

(7R)-14-シクロヘキシル-18, 21, 24-トリメチル-3- (ピリジン-

10

20

30

40

50

2-イルメトキシ)-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド

工程1: 4-ブロモ-3-ヒドロキシフェニル4-メチルベンゼンスルホネート

K_2CO_3 (3当量) を4-ブロモレソルシノール (0.35M) およびTSCl (1.2当量) のアセトン中攪拌混合物に添加し、該混合物を50℃で18時間攪拌した。揮発分を真空中で除去し、残留物を6NのHCl (水溶液) とEtOAcの間で分離させた。一緒にした有機部を塩水で洗浄し、(Na_2SO_4 で) 乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、表題の化合物を得た。製造物をさらに精製することなく次の工程に使用した。
(ES⁺) m/z 343、345 (M+H)⁺。

10

【0115】

工程2: 4-ブロモ-3-(メトキシメトキシ)フェニル4-メチルベンゼンスルホネート

4-ブロモ-3-ヒドロキシフェニル4-メチルベンゼンスルホネートの乾燥DMF (1.0M) 中溶液をNaH (鉱油中1.2当量の60%分散液) で処理し、該混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、クロロメチルメチルエーテル (1.2当量) を一滴ずつ添加し、該混合物を室温で終夜攪拌した。該混合物をEtOAcで希釈し、有機相を1NのHCl、塩水で洗浄してから(Na_2SO_4 で) 乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物をFC (PE/EtOAc 1/9) によって精製して、表題の化合物 (77%) を得た。(ES⁺) m/z 387、389 (M+H)⁺。

20

【0116】

工程3: (2-(メトキシメトキシ)-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]オキシ}フェニル)ホウ酸

4-ブロモ-3-(メトキシメトキシ)フェニル4-メチルベンゼンスルホネートのTHF/トルエン混合物 (1:3) 中溶液 (0.30M) に対して、ホウ酸トリイソプロピルを添加し、次いで混合物を-78℃まで冷却した。該低温溶液に対してn-BuLi (ヘキサン中2.5M; 1.5当量) を、シリンジポンプを介して1.5時間にわたって添加した。該混合物を-78℃でさらに2時間攪拌し、次いで終夜室温まで加温させた。該混合物をEtOAcで希釈し、1NのHClで洗浄し、水性部をEtOAcでさらに2回抽出した。一緒にした有機相をNaHCO₃飽和水溶液、塩水で洗浄し、(Na_2SO_4 で) 乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、製造物を得て、それを粗製物としてそのまま使用し、またはFC (PE/EtOAc 9/1) によって精製して、表題の化合物 (43%) を得ることが可能であった。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 300K) δ 2.42 (s, 3H)、3.31 (s, 3H)、5.06 (s, 2H)、6.64-6.69 (m, 2H)、7.44-7.49 (m, 3H)、7.74 (d, J 8.3, 2H); (ES⁺) m/z 353 (M+H)⁺。

30

【0117】

工程4: メチル3-シクロヘキシル-2-(2-(メトキシメトキシ)-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]オキシ}フェニル)-1H-インドール-6-カルボキシレート

40

メチル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 (国際特許出願のWO2004/087714のように調製)、(2-(メトキシメトキシ)-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]オキシ}フェニル)ホウ酸 (1当量) および塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (0.1当量) をジオキサン (0.08M) に溶解させた。該溶液を脱気し、アルゴンで洗浄した。 Na_2CO_3 (1当量) の2M水溶液を添加し、該混合物を100℃に加熱した。3時間後、110℃に昇温させた。加熱を終夜続けた。すべての揮発分を蒸発させ、残留物をEtOAcに溶解させた。溶液を1NのHCl水溶液、NaHCO₃飽和水溶液および塩水で洗浄した。 Na_2SO_4 で乾燥させた後、すべての揮発分を真空中で蒸発させた。残留物にFC (PE:EtOAc、8:2) を施した。製造物留分を蒸発させた後、淡橙色の非晶質の固体

50

(58%)として製造物を得た。(ES⁺) m/z 564 (M+H)⁺。

【0118】

工程5：メチル3-シクロヘキシル-2-[4-ヒドロキシ-2-(メトキシメトキシ)フェニル-1H-インドール-6-カルボキシレート

メチル3-シクロヘキシル-2-(2-(メトキシメトキシ)-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]オキシ}-フェニル)-1H-インドール-6-カルボキシレートをMeOH(0.18M)に懸濁させ、NaOMe(5当量)を添加した。該混合物を密閉容器内で80℃まで加温した。4時間後、さらなるNaOMe(5当量)を添加した。該混合物を終夜加温した。該混合物を室温まで冷却し、1NのHCl水溶液を該混合物に添加した。H₂Oで希釈後、該混合物をEtOAcで抽出した。有機相を分離し、NaHCO₃飽和水溶液および塩水で洗浄した。Na₂SO₄で乾燥した後、すべての揮発分を真空中で蒸発させた。残留物をPE:EtOAc(8:2)をシリカゲルのパッドで濾過した。黄色の非晶質の固体(49%)として製造物を得た。(ES⁺) m/z 410 (M+H)⁺。

10

【0119】

工程6：メチル3-シクロヘキシル-2-[2-(メトキシメトキシ)-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-1H-インドール-6-カルボキシレート

メチル3-シクロヘキシル-2-[4-ヒドロキシ-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-1H-インドール-6-カルボキシレートをDMF(0.17M)に溶解させ、Cs₂CO₃(1.05当量)を添加した。該混合物を20分間攪拌し、次いで2-ブロモメチルピリジン(1.05当量)を添加し、懸濁液を室温で攪拌した。4時間後、Cs₂CO₃(0.3当量)を添加し、該混合物を終夜攪拌した。反応が不十分であったため、該混合物を30分間にわたって35℃まで加温した。該混合物をEtOAcで希釈し、1NのHCl水溶液、NaHCO₃飽和水溶液および塩水で抽出した。Na₂SO₄で乾燥した後、すべての揮発分を真空中で蒸発させた。ベージュ色の非晶質の固体(89%)として製造物を得た。(ES⁺) m/z 501 (M+H)⁺。

20

【0120】

工程7：メチル3-シクロヘキシル-2-[2-ヒドロキシ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-1H-インドール-6-カルボキシレート

メチル3-シクロヘキシル-2-[2-(メトキシメトキシ)-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-1H-インドール-6-カルボキシレートをMeOH(0.5M)に溶解させた。3NのHCl(2当量)を添加した後、さらにMeOHを添加した。該混合物を6時間にわたって80℃まで加温した。このときまでに、透明な溶液が形成されていた。すべての揮発分を真空中で蒸発させ、残留物をDCMに溶解させた。該溶液をNaHCO₃飽和水溶液および塩水で洗浄した。Na₂SO₄で乾燥した後、すべての揮発分を真空中で蒸発させて、ベージュ色の非晶質の固体(定量)を得た。(ES⁺) m/z 457 (M+H)⁺。

30

【0121】

工程8：メチル3-シクロヘキシル-2-[2-[(2S)-オキシラン-2-イルメトキシ]-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-1H-インドール-6-カルボキシレート

メチル3-シクロヘキシル-2-[2-ヒドロキシ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-1H-インドール-6-カルボキシレートをDMF(0.1M)に溶解させ、CsF(3当量)を添加した。得られた混合物を30℃まで加温した。蛍光混合物を(S)-(+)-グリシジルトシレート(1.2当量)で処理し、30℃で終夜攪拌した。該混合物をEtOAcで希釈し、H₂O、NaHCO₃飽和水溶液および塩水で抽出した。Na₂SO₄で乾燥した後、すべての揮発分を真空中で蒸発させた。褐色の粘性残留物を得た(99%)。(ES⁺) m/z 513 (M+H)⁺。

40

【0122】

工程9：メチル(7S)-14-シクロヘキシル-7-ヒドロキシ-3-(ピリジン-

50

2-イルメトキシ)-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

メチル 3-シクロヘキシル-2-[2-[(2S)-オキシラン-2-イルメトキシ]-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-1H-インドール-6-カルボキシレートを DMF (0.1 M) に溶解させ、該溶液を Cs_2CO_3 (0.5 当量) の DMF 中懸濁液に 65℃ で徐々に添加した。1 時間後、該混合物を Et_2O で希釈した。該溶液を H_2O 、 NaHCO_3 飽和水溶液および塩水で抽出した。 Na_2SO_4 で乾燥した後、すべての揮発分を真空中で蒸発させて、橙色の非晶質の固体を得た。製造物を FC (残留する出発材料を洗い流すための PE: EtOAc 、1:1+1% NEt_3 、次いで EtOAc : MeOH 、9:1+1% NEt_3) によって精製した。黄色の非晶質の固体として製造物を得た (62%)。 (ES^+) m/z 513 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

10

【0123】

工程 10: メチル (7R)-7-アジド-14-シクロヘキシル-3-(ピリジン-2-イルメトキシ)-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

メチル (7S)-14-シクロヘキシル-7-ヒドロキシ-3-(ピリジン-2-イルメトキシ)-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレートを THF (60 mM) に溶解させ、 PPh_3 (1.2 当量) を添加した。該溶液を 0℃ まで冷却し、 DIPEA (1 当量) で処理した後、 DIAD (1.2 当量) を徐々に添加した。該混合物をこの温度で 5 分間攪拌させ、次いで DPPA の THF (1.2 当量) 中溶液を一滴ずつ添加した。完全に添加した後、該混合物を 0℃ でさらに 30 分間攪拌し、次いで室温で攪拌を続けた。1 時間後も反応が確認されなかったため、THF (1.2 当量) 中 PPh_3 、THF (1.2 当量) 中 DIAD および THF (0.6 当量) 中 DPPA を室温でさらに添加した。沈殿の形成を確認した。室温で 1 時間攪拌を続けた後、 UPLC-MS が完全な変換を示した。該混合物をさらに処理することなく次の反応 (定量) に使用した。 (ES^+) m/z 538 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

20

【0124】

工程 11: メチル (7R)-7-アミノ-14-シクロヘキシル-3-(ピリジン-2-イルメトキシ)-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

先の工程による反応物を PPh_3 の THF (1.3 当量) 中溶液で処理した。3 時間後、 H_2O を添加した。該混合物を終夜 50℃ まで加温した。該混合物を EtOAc で希釈し、次いで H_2O 、 NaHCO_3 飽和水溶液および塩水で抽出した。 Na_2SO_4 で乾燥した後、すべての揮発分を真空中で蒸発させて、黄色の油を得た。その物質を THF/ MeOH (2:1) に溶解させた。該混合物を水で希釈し、3 N の HCl 水溶液を添加した。得られた混合物を EtOAc で十分に洗浄した。一緒にした有機相を廃棄した。固体の Na_2CO_3 を添加することによって水相を塩基性化して $\text{pH}=8$ とした。得られた混合物を EtOAc で 2 回抽出した。一緒にした有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で蒸発させた。黄色の非晶質の固体 (61%) として製造物を得た。 (ES^+) m/z 512 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

30

40

【0125】

工程 12: メチル (7R)-7-({2-[(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] エチル} アミノ)-14-シクロヘキシル-3-(ピリジン-2-イルメトキシ)-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

メチル (7R)-7-アミノ-14-シクロヘキシル-3-(ピリジン-2-イルメトキシ)-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレートを HC(OMe)_3 (50 当量) に溶解させ、tert-ブチルメチル (2-オキソエチル) カルバメート (1.6 当量、 Tetrahedron 2002、58、1719-1737 頁に従って調製) の HC(OMe)_3 (50 当量)

50

中溶液を添加した。該混合物を室温で終夜攪拌して、イミンを形成させた。すべての揮発分を蒸発させ、残留物をMeOH/HOAc (0.05M)に溶解させた。NaCNBH₃ (1当量)を添加し、該混合物を室温で1時間攪拌した。N-ホルミル生成物のいくつかの形成を所望の生成物の形成と共に確認した。該溶液を次の工程にそのまま使用した。
(ES⁺) m/z 669 (M+H)⁺。

【0126】

工程13: メチル(7R)-7-[{2-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]エチル}(メチル)アミノ]-14-シクロヘキシル-3-(ピリジン-2-イルメトキシ)-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

先の工程によるNaCNBH₃を含有するメチル(7R)-7-({2-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]エチル}アミノ)-14-シクロヘキシル-3-(ピリジン-2-イルメトキシ)-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレートのMeOH/HOAc中溶液に対して、HCHOの水(1当量)中37%溶液を添加し、室温で攪拌を続けた。1時間後、すべての揮発分を蒸発させた。残留物をEt₂Oで処理し、得られた溶液をNaHCO₃飽和水溶液および塩水で洗浄した。Na₂SO₄で乾燥させた後、すべての揮発分を真空中で蒸発させた。黄色の残留物にFC(PE:EtOAc、6:4+1%NEt₃)を施した。溶媒を蒸発させた後、無色の固体(44%)として製造物を得た。その物質をさらに特徴づけることなく次の反応に使用した。
(ES⁺) m/z 683 (M+H)⁺。

【0127】

工程14: (7R)-7-[{2-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]エチル}(メチル)アミノ]-14-シクロヘキシル-3-(ピリジン-2-イルメトキシ)-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸

メチル(7R)-7-[{2-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]エチル}(メチル)アミノ]-14-シクロヘキシル-3-(ピリジン-2-イルメトキシ)-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレートのジオキサン(0.1M)中溶液に対して、2MのKOH溶液(3当量)を添加した。該混合物を60℃まで加温した。4日後、1NのHClを添加することによって該混合物を中和し、すべての揮発分を真空中で蒸発させた。残留物を真空中で乾燥させ、さらに精製することなく使用した。
(ES⁺) m/z 669 (M+H)⁺。

【0128】

工程15: tert-ブチル{2-[[(7R)-14-シクロヘキシル-11-[[{[(2,2-ジメトキシエチル)(メチル)アミノ]スルホニル}アミノ)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イルメトキシ)-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-7-イル](メチル)アミノ]エチル}メチルカルバメート

(7R)-7-[{2-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]エチル}(メチル)アミノ]-14-シクロヘキシル-3-(ピリジン-2-イルメトキシ)-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸、N-(2,2-ジメトキシエチル)-N-メチルスルファミド(2当量、実施例1の工程1参照)およびDMAP(5当量)をDCM(24mM)に溶解させ、EDC(3当量)を添加した。該混合物を40℃まで加温した。2時間後、該混合物をDCMで希釈し、H₂O、NH₄Cl飽和水溶液および塩水で2回抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で蒸発させた。製造物を黄色の粘着性の固体として得て、さらに精製することなく使用した(91%)。
(ES⁺) m/z 849 (M+H)⁺。

【0129】

工程 16: (7R)-14-シクロヘキシル-7- {メチル [2- (メチルアミノ) エチル] アミノ} -N- { [メチル (2-オキソエチル) アミノ] スルホニル} -3- (ピリジン-2-イルメトキシ) -7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキサミド

tert-ブチル {2- [(7R)-14-シクロヘキシル-11- [({ [(2, 2-ジメトキシエチル) (メチル) アミノ] スルホニル} アミノ) カルボニル] -3- (ピリジン-2-イルメトキシ) -7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-7-イル] (メチル) アミノ] エチル} メチルカルバメートを DCM/H₂O/TFA (8:1:3、15 mM) に溶解させた。該混合物を 40℃ まで加温した。30 分後、すべての揮発分を真空中で蒸発させ、残留物をトルエンと 2 回共蒸発させた。残留する黄色油をさらに精製することなく次の反応に使用した。

10

【0130】

工程 17: (7R)-14-シクロヘキシル-18, 21, 24-トリメチル-3- (ピリジン-2-イルメトキシ) -7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11- (エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン 17, 17-ジオキシド

(7R)-14-シクロヘキシル-7- {メチル [2- (メチルアミノ) エチル] アミノ} -N- { [メチル (2-オキソエチル) アミノ] スルホニル} -3- (ピリジン-2-イルメトキシ) -7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキサミドを MeOH (1.7 mM) に溶解させ、NEt₃ (3.3 当量) および HOAc (6.6 当量) を添加した後、NaCNBH₃ (2 当量) を添加した。1 時間後、すべての揮発分を真空中で蒸発させた。その物質を DMSO に溶解させ、調製 RP-HPLC によって精製した。製造物留分の凍結乾燥後、無色の非晶質の物質 (27%、TFA 塩) として製造物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K, TFA 塩) δ 8.62 (d, 1H, J 4.52)、7.99 (s, 1H)、7.89 (d, 2H, 8.60)、7.60 (d, 1H, J 7.80)、7.44-7.38 (m, 2H)、7.28 (d, 1H, J 8.20)、7.03-7.01 (m, 2H)、5.30 (d, 1H, J 12.80)、5.25 (d, 1H, J 12.80)、4.55-4.51 (m, 1H)、4.34-4.32 (m, 1H)、4.10-4.05 (m, 1H)、3.98-3.85 (m, 2H)、3.51-3.45 (m, 2H)、3.33-3.10 (m, 5H)、3.00 (s, 3H)、2.99-2.90 (m, 1H)、2.83 (s, 3H)、2.66-2.62 (m, 1H)、2.34 (s, 3H)、1.92-1.67 (m, 6H)、1.45-1.13 (m, 4H); (ES⁺) m/z 687 (M+H)⁺。

20

30

【0131】

(実施例 9)

13-シクロヘキシル-5, 17, 20, 23-テトラメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-10, 6- (メタノイミノチオイミノエタノイミノエタノイミノメタノ) インドロ [1, 2-d] [1, 4] ベンゾジアゼピン-14-オン 16, 16-ジオキシド

工程 1: ジメチル 13-シクロヘキシル-6, 7-ジヒドロ-5H-インドロ [1, 2-d] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6, 10-ジカルボキシレート

40

メチル 2-プロモ-3-シクロヘキシル-インドール-6-カルボキシレート (国際特許出願の WO 2004/087714 に記載されているように調製)、2- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) アニリン (1.4 当量) および Pd (PPh₃)₂Cl₂ (0.1 当量) をジオキサン (0.08 M) に溶解させ、2 M の Na₂CO₃ 溶液 (1 当量) を添加した。該混合物を脱気し、Ar で洗浄した。該混合物を Ar 雰囲気下で 100℃ に加熱した。6 時間後、該混合物を室温まで冷却し、すべての揮発分を真空中で蒸発させた。残留物を DCM に溶解させ、PE を添加した。該混合物を 3 日間攪拌させた。得られた沈殿を濾別し、再び DCM に溶解させた。製造物のメチル-2- (2-アミノフェニル) -3-シクロヘキシル-1H-インドール-6-

50

カルボキシレートをPEと共にこの溶液から析出させ、濾過および真空中での乾燥後にベージュ色の粉末（68%）として得た。 $(ES^+)m/z$ 349 $(M+H)^+$ 。

【0132】

先述の化合物をMeCN（0.07M）に溶解させ、Bu₄NBr（0.3当量）を添加した後、K₂CO₃（6当量）を添加した。エチルα-クロロアクリレート（1.7当量）を該混合物に添加し、次いでそれを終夜60℃に加熱した。すべての揮発分を真空中で蒸発させ、残留物をEtOAcと混合した。該懸濁液を10%クエン酸、NaHCO₃飽和水溶液および塩水で抽出した。Na₂SO₄で乾燥させた後、すべての揮発分を真空中で蒸発させた。残留物にFC（PE、次いでPE：EtOAc、9：1；次いでPE：EtOAc、8：2）による精製を施した。溶媒を蒸発させた後、黄色の固体（84%）として製造物を得た。 $(ES^+)m/z$ 433 $(M+H)^+$ 。

10

【0133】

工程2：ジメチル13-シクロヘキシル-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-インドロ[1,2-d][1,4]ベンゾジアゼピン-6,10-ジカルボキシレート

ジメチル13-シクロヘキシル-6,7-ジヒドロ-5H-インドロ[1,2-d][1,4]ベンゾジアゼピン-6,10-ジカルボキシレートを無水MeOH（0.05M）に溶解させ、HOAcを添加した。該混合物をHCHOの水（1.2当量）中37%溶液で処理し、次いでNaCNBH₃（1.2当量）を添加した。該溶液を室温で2時間攪拌した。製造物をFC（PE：EtOAc、9：1、0.5%NEt₃）によって単離した。溶媒の蒸発後、無色の固体を得た（定量）。 $(ES^+)m/z$ 447 $(M+H)^+$ 。

20

【0134】

工程3：メチル13-シクロヘキシル-6-（ヒドロキシメチル）-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-インドロ[1,2-d][1,4]ベンゾジアゼピン-10-カルボキシレート

ジメチル13-シクロヘキシル-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-インドロ[1,2-d][1,4]ベンゾジアゼピン-6,10-ジカルボキシレートを無水THF（0.05M）に溶解させ、LiBH₄（1当量）を添加した。該混合物を室温で攪拌した。1時間後に製造物へのほんのわずかな変換が確認された。BH₃THF錯体（1当量）を添加し、該混合物を室温で攪拌した。2時間後、さらなる当量のBH₃THF錯体を添加し、該混合物を2時間攪拌した。シリカゲルを添加することによって該混合物を失活させ、すべての揮発分を真空中で蒸発させた。製造物をFC（PE：EtOAc、8：2）によって単離した。溶媒の蒸発後、無色の固体（80%）として製造物を得た。 $(ES^+)m/z$ 419 $(M+H)^+$ 。

30

【0135】

工程4：メチル13-シクロヘキシル-6-ホルミル-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-インドロ[1,2-d][1,4]ベンゾジアゼピン-10-カルボキシレート

DMSO（5当量）をDCMに溶解させ、該溶液を-78℃まで冷却した。この温度にて、オキサリルクロリドのDCM（2.5当量）中2M溶液を徐々に添加し、該混合物を-78度で25分間攪拌した。ジメチル13-シクロヘキシル-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-インドロ[1,2-d][1,4]ベンゾジアゼピン-6,10-ジカルボキシレート（1当量）のDCM（0.09M）中溶液を-78℃で徐々に添加し、この温度で25分間攪拌を続けた。次いで、NEt₃（8当量）を添加し、得られたスラリーを0℃の水浴に入れた。該混合物を90分間攪拌させ、次いでDCMで希釈し、NH₄Cl飽和水溶液、NaHCO₃飽和水溶液および塩水で抽出した。Na₂SO₄で乾燥させた後、すべての揮発分を真空中で蒸発させた。濃黄色の固体として製造物を得て、それをDCMと共にシリカのパッドで濾過した。溶媒の蒸発後、黄色固体（定量）として製造物を得た。 $(ES^+)m/z$ 417 $(M+H)^+$ 。

40

【0136】

工程5：6-〔〔2-〔（tert-ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ〕エチ

50

ル} (メチル) アミノ] メチル} - 1 3 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - インドロ [1, 2 - d] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 1 0 - カルボン酸

メチル 1 3 - シクロヘキシル - 6 - ホルミル - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - インドロ [1, 2 - d] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 1 0 - カルボキシレートを Me O H (0. 0 9 M) に溶解させ、H O A c を添加した。N, N' - ジメチルエチレンジアミン (4 当量) を添加し、該混合物を 5 分間攪拌した。Na C N B H₃ (1. 5 当量) を添加し、該混合物を終夜攪拌した。次いで、すべての揮発分を真空中で蒸発させ、残留物を E t O A c に溶解させた。該溶液を N H₄ C l 飽和水溶液、Na H C O₃ 飽和水溶液および塩水で抽出した。Na₂ S O₄ で乾燥させた後、すべての揮発分を真空中で蒸発させた。メチル 1 3 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 6 - ({メチル [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ} メチル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - インドロ [1, 2 - d] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 1 0 - カルボキシレートの粗残留物をジオキサン (0. 0 5 M) に溶解させ、ジ - t e r t - ブチルカーボネート₂ O (2 当量) を添加した。該混合物を 1 時間攪拌した。次いで、すべての揮発分を真空中で蒸発させ、残留物を E t O A c に吸収させた。該溶液を N H₄ C l 飽和水溶液、Na H C O₃ 飽和水溶液および塩水で抽出した。Na₂ S O₄ で乾燥させた後、すべての揮発分を真空中で蒸発させた。残留物をシリカゲルのパッドで濾過した (P E : E t O A c、7 : 3)。溶媒の蒸発後に、メチル 6 - { [{2 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] エチル} (メチル) アミノ] メチル} - 1 3 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - インドロ [1, 2 - d] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 1 0 - カルボキシレートの粗混合物をジオキサン (0. 0 5 M) に溶解させ、1 M の K O H 溶液 (2 当量) を添加した。該混合物を 6 0 °C まで加温した。1 2 時間後、E t O A c を添加し、該混合物 1 0 % クエン酸水溶液および塩水で抽出した。有機相を Na₂ S O₄ で乾燥させた後、すべての揮発分を真空中で蒸発させた。残留固体 (6 - { [{2 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] エチル} - (メチル) アミノ] メチル} - 1 3 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - インドロ [1, 2 - d] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 1 0 - カルボン酸) をさらに精製することなく次の反応に使用した (3 つの工程で 6 7 %)。(E S⁺) m/z 5 7 5 (M + H)⁺。

【0 1 3 7】

工程 6 : 1 3 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 6 - ({メチル [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ} メチル) - N - { [メチル (2 - オキソエチル) アミノ] スルホニル} - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - インドロ [1, 2 - d] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 1 0 - カルボキサミド

6 - { [{2 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] エチル} (メチル) アミノ] メチル} - 1 3 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - インドロ [1, 2 - d] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 1 0 - カルボン酸、N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - N - メチルスルファミド (2 当量、実施例 1、工程 1) および D M A P (5 当量) を D C M (0. 0 6 M) に溶解させ、E D C (3 当量) を添加した。該混合物を 4 0 °C まで加温した。5 分以内に、透明な黄色溶液が暗褐色に変化した。該混合物を終夜攪拌した。D C M で希釈後、該溶液を 1 N の H C l、Na H C O₃ 飽和水溶液および塩水で抽出した。有機相を Na₂ S O₄ で乾燥させた後、該溶液を活性炭で脱色した。すべての揮発分を真空中で蒸発させて、t e r t - ブチル {2 - [({1 3 - シクロヘキシル - 1 0 - [({ [(2, 2 - ジメトキシエチル) (メチル) アミノ] スルホニル} - アミノ) カルボニル] - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - インドロ [1, 2 - d] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - イル} メチル) (メチル) アミノ] エチル} メチルカルバメートをガラス状の褐色固体として得た (M S (E S⁺) m/z 7 5 5 (M + H)⁺)。その物質を D C M (0. 0 3 M) に溶解させ、水を添加した。二相系に T F A を添加し、次いで激しく攪拌した混合物を 4 0 °C まで加温した。2 時間後、アセタールは完全に開裂されたが、いくつかの N - B o c - 保護物質がまだ残留していた。一相系が得られるまでさらなる T F A を添加した。加熱を 3 時間続けた。次いで、すべての揮発分を

真空中で蒸発させ、残留物をトルエンと3回共蒸発させた。残留する粘着性の物質をEt₂Oで蒸解させて、暗赤色の粉末を得た。この物質をさらに精製することなく次の反応に使用した。(ES⁺) m/z 609 (M+H)⁺。

【0138】

工程7：13-シクロヘキシル-5, 17, 20, 23-テトラメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-10, 6-(メタノイミノチオイミノエタノイミノエタノイミノメタノ)インドロ[1, 2-d][1, 4]ベンゾジアゼピン-14-オン16, 16-ジオキシド13-シクロヘキシル-5-メチル-6-({メチル[2-(メチルアミノ)エチル]アミノ}メチル)-N-{ [メチル(2-オキソエチル)アミノ]スルホニル}-6, 7-ジヒドロ-5H-インドロ[1, 2-d][1, 4]ベンゾジアゼピン-10-カルボキサミドをMeOH(1.5mM)に溶解させ、NEt₃(3.3当量)およびHOAc(6.6当量)を添加した後、NaCNBH₃(2当量)を添加した。該溶液を室温で終夜攪拌した。すべての揮発分を真空中で蒸発させ、残留物をEtOAcに溶解させた。該溶液を1NのHCl、NH₄Cl飽和水溶液、NaHCO₃飽和水溶液および塩水で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させた後、真空中で蒸発させた。酸性の水相をNaHCO₃飽和水溶液で塩基性化し、EtOAcで抽出した。有機相を真空中で蒸発させ、残留物を、既に得られた物質と一緒にした。その物質をDMSOに溶解させ、調製RP-HPLCによって精製した。製造物留分の凍結乾燥後、黄色の非晶質の物質(11%)として製造物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 300K, TFA塩) δ 8.20(s, 1H)、7.91(d, 1H, J 8.62)、7.53(d, 1H, J 8.37)、7.45-7.42(m, 1H)、7.28-7.25(m, 2H)、7.16-7.12(m, 1H)、4.73(d, 1H, J 14.86)、3.96(d, 1H, J 14.86)、3.87-3.67(m, 1H)、3.56-3.19(m, 5H)、3.04(s, 3H)、3.02-2.98(m, 1H)、2.92-2.67(m, 9H)、2.45-2.39(m, 2H)、2.05-1.86(m, 6H)、1.72-1.62(m, 2H)、1.55-1.14(m, 6H); (ES⁺) m/z 593 (M+H)⁺。

【0139】

(実施例10)

13-シクロヘキシル-3-メトキシ-17, 20-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-6, 10-(エタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン-14-オン16, 16-ジオキシド

工程1：(2-ブロモ-5-メトキシフェニル)メタノール

2-ブロモ-5-メトキシ安息香酸(1当量)を無水THF(0.55M溶液)に溶解させ、BH₃SMc₂錯体(THF中2M、1当量)を該溶液に一滴ずつ添加した。該混合物を終夜攪拌し、次いでMeOH中HClを添加し、該混合物を60℃まで加温した。すべての揮発分を蒸発させ、残留物をDCMに溶解させた。該溶液を1NのHClおよび塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で蒸発させた。無色の油(94%)を得て、それをさらに特徴づけることなく次の反応に使用した。

【0140】

工程2：[(2-ブロモ-5-メトキシベンジル)オキシ](トリイソプロピル)シラン

(2-ブロモ-5-メトキシフェニル)メタノール(1当量)を無水DMF(1.1M溶液)に溶解させ、イミダゾール(1.05当量)を添加した。攪拌溶液に対して、塩化トリイソプロピルシリル(1.1当量)を添加し、得られた混合物を室温で8時間攪拌した。すべての揮発分を真空中で蒸発させ、残留物をPE/EtOAc(9:1)と共にシリカゲルのパッドで濾過した。真空中での蒸発後、無色の油(94%)として製造物を得て、それをさらに特徴づけることなく次の反応に使用した。

【0141】

工程3：(4-メトキシ-2-{ [トリイソプロピルシリル] オキシ}メチル)フェニ

ル] ホウ酸

[(2-ブromo-5-メトキシベンジル) オキシ] (トリプロピル) シラン (1 当量) を無水 THF (0.43 M 溶液) に溶解させ、該溶液を -78 °C まで冷却した。n-BuLi (ヘキサン中 1.6 M、1.05 当量) の溶液を添加し、得られた混合物を -78 °C で 1 時間攪拌した。次いで、トリイソプロピルホウ酸塩 (THF 中 50 %、1.3 当量) を一滴ずつ添加し、該混合物を終夜室温まで加温した。1 N の HCl を添加し、得られた混合物を室温で 30 分間攪拌した。THF を真空中で除去し、Et₂O で置換した。有機相を水および塩水で洗浄し、次いで Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で蒸発させた。無色油 (収率 64 %、純度 65 %) として製造物を得て、それをさらに精製することなく次の反応に使用した。

10

【0142】

工程 4: メチル 3-シクロヘキシル-2-(4-メトキシ-2-{ [(トリイソプロピルシリル) オキシ] メチル} フェニル)-1H-インドール-6-カルボキシレート

メチル-2-ブromo-3-シクロヘキシル-1H-インドール-6-カルボキシレート (商業的に入手可能なメチルインドール-6-カルボキシレートから国際特許出願の国際公開第 2004/087714 に記載されているように調製) および (4-メトキシ-2-{ [(トリイソプロピルシリル) オキシ] メチル} フェニル) ホウ酸 (1.1 当量) をジオキサン (0.125 M 溶液) に溶解させ、2 M の Na₂CO₃ 水溶液 (3.3 当量) を添加した。該混合物を脱気し、アルゴンで洗浄した。次いで、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.1 当量) を添加し、該混合物をアルゴン雰囲気下で 110 °C に加熱した。5 時間後、この温度ですべての揮発分を真空中で蒸発させ、残留物を EtOAc に溶解させた。該溶液を水および塩水で抽出し、次いで Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で蒸発させた。残留物を FC (PE: EtOAc、9:1) によって精製した。溶媒の蒸発後に、オフホワイトの発泡体 (81 %) として製造物を得た。その物質をさらに特徴づけることなく次の反応に使用した。

20

【0143】

工程 5: メチル 1-アリル-3-シクロヘキシル-2-(4-メトキシ-2-{ [(トリイソプロピルシリル) オキシ] メチル} フェニル)-1H-インドール-6-カルボキシレート

メチル 3-シクロヘキシル-2-(4-メトキシ-2-{ [(トリイソプロピルシリル) オキシ] メチル} フェニル)-1H-インドール-6-カルボキシレート (1 当量) を DMF (0.34 M 溶液) に溶解させ、該溶液を脱気した。NaH (鉱油中 60 % 分散液; 1.1 当量) を添加し、該混合物を 5 分間攪拌した。臭化アリル (1.2 当量) を添加し、攪拌を 5 時間続けた。すべての揮発分を真空中で蒸発させ、残留物を Et₂O に溶解させた。該溶液を 0.5 N の HCl、NaHCO₃ 飽和水溶液および塩水で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させた後、すべての揮発分を真空中で蒸発させ、残留物を FC (PE: EtOAc、10:1) によって精製した。溶媒の蒸発後に、無色の粘着性の固体 (84 %) として製造物を得た。その物質をさらに特徴づけることなく次の反応に使用した。

30

【0144】

工程 6: メチル 1-アリル-3-シクロヘキシル-2-[2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-1H-インドール-6-カルボキシレート

メチル 1-アリル-3-シクロヘキシル-2-(4-メトキシ-2-{ [(トリイソプロピルシリル) オキシ] メチル} フェニル)-1H-インドール-6-カルボキシレート (1 当量) を THF (0.28 M 溶液) に溶解させ、フッ化テトラブチルアンモニウムの THF (1 当量) 中 1 M 溶液を添加した。該混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いですべての揮発分を真空中で蒸発させ、残留物を Et₂O に溶解させた。該溶液を 1 N の HCl、NaHCO₃ 飽和水溶液および塩水で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で蒸発させた。残留物を FC (PE: EtOAc、8:2) によって精製した。溶媒の蒸発後に、無色の発泡体 (88 %) として製造物を得た。(ES⁺) m/z 434.2

40

50

(M+H)⁺。

【0145】

工程7：メチル1-アリル-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-カルボキシレート

DMSO(5当量)をDCMに溶解させ、該溶液を-78℃まで冷却した。攪拌溶液に対して、オキサリクロリド(2.5当量)を添加し、該混合物を30分間攪拌させた。メチル1-アリル-3-シクロヘキシル-2-[2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-1H-インドール-6-カルボキシレート(1当量)のDCM(0.25M溶液)中溶液を添加し、該混合物を-78℃で30分間攪拌した。Et₃N(8当量)を添加し、該混合物を0℃まで加温させた。この温度で、攪拌を2時間続け、次いで室温で終夜攪拌を続けた。該混合物をDCMで希釈し、次いで水、1NのHCl、NaHCO₃飽和水溶液および塩水で洗浄した。Na₂SO₄で乾燥させた後、すべての揮発分を真空中で蒸発させた。残留物をFC(PE:EtOAc、9:1)によって精製した。溶媒の蒸発後、黄色の発泡体(88%)として製造物を得た。(ES⁺)m/z 432.1(M+H)⁺。

10

【0146】

工程8：メチルrel-(3aS, 14bS)-10-シクロヘキシル-13-メトキシ-1-メチル-1, 2, 3, 3a, 4, 14b-ヘキサヒドロインドロ[2, 1-a]ピロロ[3, 2-d][2]ベンズアゼピン-7-カルボキシレート

メチル1-アリル-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-カルボキシレート(1当量)をトルエン(0.05M溶液)に溶解させ、サルコシン(1.1当量)を添加した。90分間にわたって110℃に加熱した後、20容量%のDMFを添加し、加熱を2時間続けた。室温まで冷却した後、該混合物をEtOAcで希釈し、得られた溶液を1NのHCl、NaHCO₃飽和水溶液および塩水で抽出した。Na₂SO₄で乾燥させた後、すべての揮発分を真空中で蒸発させた。残留物をFC(PE:EtOAc、8:2)によって精製した。無色の発泡体(61%)として製造物を得て、それをさらに特徴づけることなく次の反応に使用した。

20

【0147】

工程9：メチル13-シクロヘキシル-3-メトキシ-6-[2-(メチルアミノ)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-インドロ[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-10-カルボキシレート

メチル10-シクロヘキシル-13-メトキシ-1-メチル-1, 2, 3, 3a, 4, 14b-ヘキサヒドロインドロ[2, 1-a]ピロロ[3, 2-d][2]ベンズアゼピン-7-カルボキシレートのEtOAcおよびMeOH1:1中0.06M溶液に対してPd/C(10重量%、0.5当量)を添加し、該混合物を室温にて水素雰囲気下で18時間攪拌した。所望の化合物が微量しか検出されなかったため、該混合物を50℃で8時間加熱した。セライトパッドで濾過した後、溶媒を真空中で除去し、残留物をさらに精製することなく次の工程に使用した。MS(ES⁺)m/z 461(M+H)⁺。

30

【0148】

工程10：メチル6-{2-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]エチル}-13-シクロヘキシル-3-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドロ[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-10-カルボキシレート

ジ-tert-ブチルジカーボネート(1.5当量)およびEt₃N(3当量)をメチル13-シクロヘキシル-3-メトキシ-6-[2-(メチルアミノ)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-インドロ[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-10-カルボキシレートのDCM中0.1M溶液に添加し、該混合物を室温で1時間攪拌した。すべての揮発分を真空中で除去し、残留物をEtOAcに溶解させた。得られた溶液をNaHCO₃飽和水溶液および塩水で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で蒸発させた。残留物にFC(PE:EtOAc2:1)を施した。溶媒の蒸発後に、白色固体(収率45%、2工程)として製造物を得た。(ES⁺)m/z 561(M+H)⁺。

40

50

【0149】

工程11：6- {2- [(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] エチル} -13-シクロヘキシル-3-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドロ [2, 1-a] [2] ベンズアゼピン-10-カルボン酸

メチル6- {2- [(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] エチル} -13-シクロヘキシル-3-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドロ [2, 1-a] [2] ベンズアゼピン-10-カルボキシレートのジオキサン中0.05M溶液に対して、1MのKOH水溶液(10当量)を添加し、該混合物を70℃に加熱した。2時間後、該混合物を1NのHClで中和し、次いですべての揮発分を真空中で除去した。残留物をDCMで処理し、濾過して塩を除去した。粗製物をさらに精製することなく次の工程に使用した。(ES⁺) m/z 547 (M+H)⁺。

10

【0150】

工程12：tert-ブチル(2- {13-シクロヘキシル-10- [({ [(2, 2-ジメトキシエチル) (メチル) アミノ] スルホニル} アミノ) カルボニル] -3-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドロ [2, 1-a] [2] ベンズアゼピン-6-イル} エチル) メチルカルバメート

6- {2- [(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] エチル} -13-シクロヘキシル-3-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドロ [2, 1-a] [2] ベンズアゼピン-10-カルボン酸のDCM(0.07M)中溶液に対して、N-(2, 2-ジメトキシエチル)-N-メチルスルファミド(2当量、実施例1、工程1)、EDC(3当量)およびDMAP(5当量)を添加した。該混合物を40℃で3時間攪拌し、次いでEtOAcで希釈し、1NのHCl、1NのNaOH溶液および塩水で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で蒸発させ、残留物を精製することなく次の工程に使用した。(ES⁺) m/z 727 (M+H)⁺。

20

【0151】

工程13：13-シクロヘキシル-3-メトキシ-17, 20-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-6, 10-(エタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [2, 1-a] [2] ベンズアゼピン-14-オン16, 16-ジオキシド

tert-ブチル(2- {13-シクロヘキシル-10- [({ [(2, 2-ジメトキシエチル) (メチル) アミノ] スルホニル} アミノ) カルボニル] -3-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドロ [2, 1-a] [2] ベンズアゼピン-6-イル} エチル) メチルカルバメートのDCM:H₂O(99:1)中0.02M溶液に対して、TFA(170当量)を添加し、該混合物を40℃で1時間攪拌した。すべての揮発分を真空中で除去し、残留物をEt₂Oで粉砕した。(ES⁺) m/z 581 (M+H)⁺。次いで、粗製物をMeOH(0.1M)に溶解させ、HOAc(5当量)を添加した後に、Et₃N(3当量)およびNaCNBH₃(2当量)を添加した。室温で2時間攪拌した後、揮発分を真空中で除去し、製造物を質量誘導RP-HPLCによって単離した。凍結乾燥後、白色固体を得た(収率12%、4工程)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, TFA-d, 300K) δ 8.25(s, 1H)、7.89(d, 1H, J 8.4)、7.49(d, 1H, J 8.26)、7.41(d, 1H, J 8.26)、7.06-7.05(m, 1H)、7.01-7.00(m, 1H)、4.40(d, 1H, J 15.54)、4.01-3.96(m, 1H)、3.85(s, 3H)、3.82-3.75(m, 1H)、3.67-3.55(m, 3H)、3.42-3.38(m, 2H)、2.96(s, 3H)、2.86-2.73(m, 4H)、2.28-2.24(m, 1H)、2.04(s, 3H)、2.01-1.77(m, 3H)、1.75-1.67(m, 3H)、1.55-1.48(m, 2H)、1.42-1.35(m, 2H)、1.22-1.18(m, 1H); MS(ES⁺): m/z 565.5 (M+H⁺)。

30

40

【0152】

(実施例11)

50

(7R) - 14 - シクロヘキシル - 3 - フルオロ - 18, 21, 24 - トリメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - 7, 11 - (エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 15 - オン 17, 17 - ジオキシド

工程 1: メチル 3 - シクロヘキシル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 1H - インドール - 6 - カルボキシレート

(2 - (メトキシメトキシ) - 4 - { [(4 - メチルフェニル) スルホニル] オキシ} フェニル) ホウ酸の代わりに (4 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) ホウ酸 (97%) を使用して、該化合物を実施例 8 の工程 4 と同様にして調製した。(ES⁺) m/z 368 (M+H)⁺。

10

【0153】

工程 2: (7R) - 14 - シクロヘキシル - 3 - フルオロ - 18, 21, 24 - トリメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - 7, 11 - (エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 15 - オン 17, 17 - ジオキシド

メチル 3 - シクロヘキシル - 2 - [2 - ヒドロキシ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] - 1H - インドール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 3 - シクロヘキシル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 1H - インドール - 6 - カルボキシレートを使用して、実施例 8 の工程 8 - 17 に記載されたものと同様の化学的手法を用いて表題の化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K) δ 1.10 - 1.20 (m, 1H)、1.27 - 1.38 (m, 2H)、1.40 - 1.47 (m, 1H)、1.62 - 1.73 (m, 2H)、1.78 - 1.86 (m, 1H)、1.86 - 1.98 (m, 3H)、2.34 (s, 3H)、2.82 (s, 3H)、3.01 (s, 3H)、3.25 - 3.50 (m, 5H)、3.50 - 3.62 (m, 3H)、3.85 - 3.98 (m, 2H)、4.05 - 4.15 (m, 1H)、4.30 - 4.39 (m, 1H)、4.48 - 4.58 (m, 1H)、7.16 - 7.23 (m, 1H)、7.28 (br d, J = 9.8, 1H)、7.37 - 7.47 (m, 3H)、7.91 (d, J = 8.6, 1H)、8.00 (s, 1H)、11.69 (br s, 1H); (ES⁺) m/z 598 (M+H)⁺。

20

【0154】

(実施例 12)

(7R) - 14 - シクロヘキシル - 24 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 21 - エチル - 3 - フルオロ - 18 - メチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - 7, 11 - (エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 15 - オン 17, 17 - ジオキシド

工程 1: メチル (7R) - 7 - (ベンジルアミノ) - 14 - シクロヘキシル - 3 - フルオロ - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 11 - カルボキシレート

メチル (7R) - 7 - アミノ - 14 - シクロヘキシル - 3 - フルオロ - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 11 - カルボキシレート (実施例 11、工程 5) を HC(OMe)₃ (50 当量) に溶解させ、ベンズアルデヒド (1.1 当量) の HC(OMe)₃ (50 当量) 中溶液を添加した。該混合物を室温で終夜攪拌して、イミンを形成させた。すべての揮発分を蒸発させ、残留物を MeOH/HOAc (0.05 M) に溶解させた。NaCNBH₃ (1.1 当量) を添加し、該混合物を室温で 1 時間攪拌した。該溶液を次の工程にそのまま使用した。(ES⁺) m/z 513 (M+H)⁺。

40

【0155】

工程 2: メチル (7R) - 7 - (ベンジル {2 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] エチル} アミノ) - 14 - シクロヘキシル - 3 - フルオロ - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 11 - カルボキシレート

50

先の工程による NaCNBH_3 を含有するメチル (7R) - 7 - (ベンジルアミノ) - 14 - シクロヘキシル - 3 - フルオロ - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 11 - カルボキシレート の MeOH/HOAc 中溶液に対して、 $\text{N-Boc-2-アミノアセトアルデヒド}$ (1.5 当量) を添加し、溶液を室温で攪拌した。1 時間後、すべての揮発分を蒸発させた。残留物を EtOAc で処理し、得られた溶液を NaHCO_3 飽和水溶液および塩水で洗浄した。 Na_2SO_4 で乾燥させた後、すべての揮発分を真空中で蒸発させた。黄色の残留物に $\text{FC}(\text{PE}:\text{EtOAc} 8:2+1\%\text{NEt}_3)$ を施した。溶媒の蒸発後に、無色の固体 (71%) として製造物を得た。 $(\text{ES}^+) m/z \quad 656 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

【0156】

10

工程 3: (7R) - 7 - (ベンジル {2 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] エチル} アミノ) - 14 - シクロヘキシル - 3 - フルオロ - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 11 - カルボン酸

メチル (7R) - 7 - (ベンジル {2 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] エチル} アミノ) - 14 - シクロヘキシル - 3 - フルオロ - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 11 - カルボキシレート のジオキサン (0.1 M) 中溶液に対して 2 M の KOH 水溶液 (3 当量) を添加した。該混合物を 60°C まで加温した。2 時間後、1 N の HCl 水溶液を添加することによって該混合物を中和し、すべての揮発分を真空中で蒸発させた。残留物を EtOAc および水で処理した。有機相を分離させ、水層を EtOAc で抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させた後、すべての揮発分を真空中で蒸発させた (97%)。 $(\text{ES}^+) m/z \quad 652 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

20

【0157】

工程 4: tert-ブチル [2 - (ベンジル {(7R) - 14 - シクロヘキシル - 11 - [(2, 2-ジメトキシエチル) (メチル) アミノ] スルホニル} アミノ) カルボニル] - 3 - フルオロ - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 7 - イル} アミノ) エチル] カルバメート

該化合物を実施例 8 の工程 15 と同様にして調製した (95%)。 $(\text{ES}^+) m/z \quad 822 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

【0158】

30

工程 5: (7R) - 7 - [(2-アミノエチル) (ベンジル) アミノ] - 14 - シクロヘキシル - 3 - フルオロ - N - {[メチル (2-オキソエチル) アミノ] スルホニル} - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 11 - カルボキサミド

tert-ブチル [2 - (ベンジル {(7R) - 14 - シクロヘキシル - 11 - [(2, 2-ジメトキシエチル) (メチル) アミノ] スルホニル} アミノ) カルボニル] - 3 - フルオロ - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 7 - イル} アミノ) エチル] カルバメートを THF (50 mM) に溶解させ、3 M の HCl 水溶液 (10 当量) を添加した。溶液を 60°C まで加温し、2 時間攪拌した。次いで、該溶液を次の工程にそのまま使用した。 $(\text{ES}^+) m/z \quad 676 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

40

【0159】

工程 6: (7R) - 24 - ベンジル - 14 - シクロヘキシル - 3 - フルオロ - 18 - メチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - 7, 11 - (エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 15 - オン 17, 17 - ジオキシド

先の工程による (7R) - 7 - [(2-アミノエチル) (ベンジル) アミノ] - 14 - シクロヘキシル - 3 - フルオロ - N - {[メチル (2-オキソエチル) アミノ] スルホニル} - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 11 - カルボキサミド の THF 中溶液を MeOH (10 mM) で希釈し、 MeOH 中 2

50

MのNaOHでpHを5に調整した。NaCNBH₃（2当量）を一度に添加し、得られた混合物を室温で45分間攪拌した。すべての揮発分を蒸発させた。残留物をEtOAcで処理し、得られた溶液をNaHCO₃飽和水溶液および塩水で洗浄した。Na₂SO₄で乾燥させた後、すべての揮発分を真空中で蒸発させた（94%）。(ES⁺) m/z 660 (M+H)⁺。

【0160】

工程7：(7R)-24-ベンジル-14-シクロヘキシル-21-エチル-3-フルオロ-18-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド

(7R)-24-ベンジル-14-シクロヘキシル-3-フルオロ-18-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシドをMeOH/THF/HOAc（0.05M）に溶解させ、アセトアルデヒド（5当量）を添加した後にNaCNBH₃（2当量）を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、次いですべての揮発分を蒸発させた。残留物をEtOAcで処理し、得られた溶液をNaHCO₃飽和水溶液および塩水で洗浄した。Na₂SO₄で乾燥させた後、すべての揮発分を真空中で蒸発させた。黄色の残留物にFC（EtOAc：MeOH、95：5+1%NEt₃）を施した。溶媒の蒸発後、無色の固体（43%）として製造物を得た。(ES⁺) m/z 688 (M+H)⁺。

【0161】

工程8：(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-3-フルオロ-18-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド

(7R)-24-ベンジル-14-シクロヘキシル-21-エチル-3-フルオロ-18-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシドをMeOH（30mM）に溶解させ、該溶液をMeOH（3当量）中1.25MのHClで処理した。得られた混合物を40℃まで加温し、Pd/C（10%w/w、1当量）を添加した。スラリーを水素雰囲気下で2時間攪拌し、次いで触媒をCelite（登録商標）で濾別した。次いで、すべての揮発分を真空中で蒸発させた。残留物をEtOAcとNaHCO₃飽和水溶液の間で分離させ、有機相を回収した。Na₂SO₄で乾燥させた後、すべての揮発分を真空中で蒸発させた（定量）。(ES⁺) m/z 598 (M+H)⁺。

【0162】

工程9：tert-ブチル{2-[(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-3-フルオロ-18-メチル-17, 17-ジオキシド-15-オキソ-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-24-イル]エチル}メチルカルバメート

MeCHOの代わりにtert-ブチルメチル（2-オキソエチル）カルバメート（Tetrahedron 2002年、58、1719-1737頁に従って調製）（定量）を使用して、工程7と同様にして、(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-3-フルオロ-18-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシドから該化合物を調製した。(ES⁺) m/z 755 (M+H)⁺。

【0163】

工程10：(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-3-フルオロ-18-メ

チル-24-[2-(メチルアミノ)エチル]-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド

tert-ブチル{2-[(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-3-フルオロ-18-メチル-7, 17-ジオキシド-15-オキソ-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-24-イル]エチル}メチルカルバメートをDCMとTFAの3:1混合物に溶解させ、得られた溶液を室温で1時間攪拌し、次いですべての揮発分を減圧下で蒸発させた(定量)。(ES⁺)m/z 655 (M+H)⁺。

【0164】

工程11: (7R)-14-シクロヘキシル-24-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-21-エチル-3-フルオロ-18-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド

MeCHOの代わりにHCHO(水中37%)を使用して、工程7と同様にして、(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-3-フルオロ-18-メチル-24-[2-(メチルアミノ)エチル]-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシドから該化合物を調製した。粗製物をDMSOに溶解させ、調製RP-HPLCによって精製した。製造物留分の凍結乾燥後、無色の非晶質の物質(12%、TFA塩)として製造物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 330K) δ 1.13-1.22(m, 1H)、1.22(t, J 9.8, 3H)、1.29-1.37(m, 2H)、1.40-1.47(m, 1H)、1.62-1.73(m, 2H)、1.80-1.89(m, 1H)、1.90-1.98(m, 3H)、2.62-2.83(m, 4H)、2.84(s, 6H)、2.96-3.46(m, 7H)、3.07(s, 3H)、3.46-3.61(m, 3H)、3.85-4.04(m, 4H)、4.15-4.24(m, 1H)、4.55(d, J 14.7, 1H)、7.09-7.21(m, 2H)、7.37-7.43(m, 1H)、7.53(d, J 8.4, 1H)、7.90(d, J 8.4, 1H)、8.19(s, 1H)、9.30(br s, 1H); (ES⁺)m/z 669 (M+H)⁺。

【0165】

(実施例13)

(+)-14-シクロヘキシル-18, 22-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド

工程1: メチル14-シクロヘキシル-7-メチレン-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

メチル3-シクロヘキシル-2-(2-ヒドロキシフェニル)-1H-インドール-6-カルボキシレート(国際特許出願のWO2006/046030に記載されているように調製)(0.12M)のDMF中溶液をKO^tBu(2.1当量)で一度に処理した。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、次いで3-クロロ-2-(クロロメチル)プロパー-1-エン(1.1当量)で一滴ずつ処理した。得られた溶液を室温で終夜攪拌してから、HCl(1N)を添加することによって失活させ、EtOAcに抽出した。一緒にした有機層をNaHCO₃飽和水溶液および塩水で洗浄してから(Na₂SO₄で)乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物をFC(PE/EtOAc 85:15)によって精製して、黄色油(97%)として製造物を得た。(ES⁺)m/z 402 (M+H)⁺。

【0166】

工程2: メチル(7R, S)-14-シクロヘキシル-7-(ヒドロキシメチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-

カルボキシレート

メチル 14-シクロヘキシル-7-メチレン-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート (0.14 M) の THF 中溶液を 0℃ まで冷却し、THF (5 当量) 中 0.5 M の 9-BBN で処理した。得られた溶液を室温まで加温し、3 時間攪拌してから 0℃ まで再冷却した。1 N の NaOH (3 当量) および H₂O₂ (2 当量) を添加し、該溶液を 2 時間にわたって室温まで加温してから EtOAc で希釈した。有機層を水で洗浄し、次いで塩水で洗浄してから (Na₂SO₄ で) 乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。その物質をさらに精製することなく採用した。(ES⁺) m/z 420 (M+H)⁺。

【0167】

工程 3: メチル (7R, S) - 14-シクロヘキシル-7- ({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] オキシ } メチル) -7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

メチル-14-シクロヘキシル-7 (R, S) - (ヒドロキシメチル) -7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート (0.14 M) の DCM 中溶液を TsCl (3.5 当量) およびピリジン (3.5 当量) で処理し、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。HCl (1 N) を添加することによって反応物を失活させ、EtOAc に抽出した。一緒にした有機層を NaHCO₃ 飽和水溶液および塩水で洗浄してから (Na₂SO₄ で) 乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物を FC (PE/EtOAc 9:1) によって精製して、黄色油 (2, 3 工程にわたって 95%) として製造物を得た。(ES⁺) m/z 574 (M+H)⁺。

【0168】

工程 4: メチル 7 (R, S) - (シアノメチル) - 14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

メチル 14-シクロヘキシル-7 (R, S) - ({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] オキシ } メチル) -7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート (0.35 M) の DMF 中溶液を NaCN (1.2 当量) で処理し、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。NaHCO₃ 飽和水溶液を添加することによって反応物を失活させ、EtOAc に抽出した。一緒にした有機層を塩水で洗浄してから (Na₂SO₄ で) 乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物を FC (PE/EtOAc 9:1) によって精製して、黄色発泡体 (90%) として製造物を得た。(ES⁺) m/z 429 (M+H)⁺。

【0169】

工程 5: メチル 7 (R, S) - (2-アミノエチル) - 14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

酸化プラチナ (IV) (0.5 当量) をメチル 7 (R, S) - (シアノメチル) - 14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート (0.20 M) の MeOH 中溶液に添加した。反応容器内の雰囲気を変え、反応物を室温で 4 時間激しく攪拌した。反応容器を N₂ で洗浄し、反応混合物を (MeOH および EtOAc で十分に洗浄した) セライトのプラグで濾過した。揮発分を真空中で除去して、粗製物を得て、それを FC (EtOAc/MeOH/Et₃N 93:5:2) によって精製して、黄色油 (12%) として製造物を得た。(ES⁺) m/z 433 (M+H)⁺。

【0170】

工程 6: メチル 7 (R, S) - (2- { [N- (tert-ブトキシカルボニル) -β-アラニル] アミノ } エチル) - 14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

メチル 7 (R, S) - (2-アミノエチル) - 14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒド

10

20

30

40

50

ロー 6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート (0.14M) の DCM 中溶液を N-(tert-ブトキシカルボニル)-β-アラニン (2 当量) で処理した後、HATU (1.3 当量) および DIPEA (2.5 当量) で処理し、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、一緒にした有機層を NaHCO₃ 飽和水溶液、HCl (1N) および塩水で洗浄してから (Na₂SO₄ で) 乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。製造物をさらに精製することなく次の工程にそのまま使用した。(ES⁺) m/z 604 (M+H)⁺。

【0171】

工程 7: メチル 7 (R, S) - {2 - [[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-β-アラニル] (メチル) アミノ] エチル} - 14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

メチル 7 (R, S) - (2 - { [N-(tert-ブトキシカルボニル)-β-アラニル] アミノ} エチル) - 14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート (0.18M) の DMF 中溶液を水素化ナトリウム (2.4 当量) で処理し、得られた溶液を室温で 15 分間攪拌した。次いで、ヨウ化メチル (2.2 当量) を添加し、反応物を室温で 90 分間攪拌した。反応が不十分であったため、さらに NaH (鉱油中 60% 分散液; 2 当量) および MeI (1.5 当量) を添加し、攪拌を 1 時間続けた。反応物を EtOAc で希釈し、一緒にした有機層を HCl (1N)、次いで塩水で 2 回洗浄してから (Na₂SO₄ で) 乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物を FC (PE/EtOAc 8:2 から 6:4) によって精製して、黄色油 (工程 6、7 にわたって 49%) として製造物を得た。(ES⁺) m/z 632 (M+H)⁺。

【0172】

工程 8: メチル 14-シクロヘキシル-7 (R, S) - {2 - [メチル (N-メチル-β-アラニル) アミノ] エチル} - 7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

メチル 7 (R, S) - {2 - [[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-β-アラニル] (メチル) アミノ] エチル} - 14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート (0.09M) の DCM 中溶液を TFA (20 当量) で処理し、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、一緒にした有機層を NaHCO₃ 飽和水溶液、次いで塩水で洗浄してから (Na₂SO₄ で) 乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。製造物をさらに精製することなく次の工程にそのまま使用した。(ES⁺) m/z 532 (M+H)⁺。

【0173】

工程 9: メチル 14-シクロヘキシル-7 (R, S) - (2 - {メチル [3 - (メチルアミノ) プロピル] アミノ} エチル) - 7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

メチル 14-シクロヘキシル-7 (R, S) - {2 - [メチル (N-メチル-β-アラニル) アミノ] エチル} - 7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート (0.02M) の THF 中溶液を BH₃-DMS 錯体 (THF 中 2M; 10 当量) で一滴ずつ処理した。得られた溶液を室温で 3 時間攪拌した。HCl/MeOH (1.25M) を慎重に添加することによって反応物を失活させ、得られた溶液を 2 時間還流させた。該混合物を冷却してから、真空中で濃縮した。粗製物を FC (EtOAc/MeOH/Et₃N 90:8:2) によって精製して、黄色油 (工程 8、9 にわたって 48%) として製造物を得た。(ES⁺) m/z 518 (M+H)⁺。

【0174】

工程 10: メチル 14-シクロヘキシル-7 R - (2 - {メチル [3 - (メチルアミノ

）プロピル] アミノ} エチル) - 7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレートおよびメチル14-シクロヘキシル-7S-(2-{メチル[3-(メチルアミノ)プロピル]アミノ}エチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

メチル14-シクロヘキシル-7(R, S)-(2-{メチル[3-(メチルアミノ)プロピル]アミノ}エチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレートをMeOHに溶解させ、異性体をSFCクロマトグラフィー(固定相: Chiralcel OD-H 250×10mm; 移動相: 0.4% ジエチルアミン/CO₂ を含む25% EtOH; 流量10mL/分; カラム圧力: 100バール; カラム温度: 35℃; 検出UV 254nm)によって分離した。こうして得られた(化合物回収率60%)異性体過剰の2つの部分を、上記の条件と同じ条件を用いて、SFC分析によって測定した: 異性体A(滞留時間6.95分、e.e. > 98%) $[\alpha]_D^{20} = -30.9$ (c=0.14, MeOH); 異性体B(滞留時間9.07分、e.e. 98%) $[\alpha]_D^{20} = +21.0$ (c=0.2, MeOH)。

10

【0175】

工程11: メチル7Rまたは7S-{2-[{3-[{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]スルホニル}(メチル)アミノ]プロピル}(メチル)アミノ]エチル}-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

20

メチル14-シクロヘキシル-(7Rまたは7S)-(2-{メチル[3-(メチルアミノ)プロピル]アミノ}エチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート(SFC分離による異性体A)(0.09M)のTHF中溶液を塩化N-[1-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]スルホニル}ピリジン-4(1H)-イリデン]-N-メチルメタンアミニウム(1.5当量)(文献の手順: Organic Letters 2001年、3、2241に従って調製)で処理し、室温で終夜攪拌した。反応物をHCl(1N)とEtOAcの間で分離させ、層を分離した。一緒にした有機相を塩水で洗浄し、(Na₂SO₄で)乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物をFC(EtOAc/PE8:2)によって精製して、無色の油(91%)として製造物を得た。(ES⁺)m/z 697 (M+H)⁺。

30

【0176】

工程12: 7Rまたは7S-{2-[{3-[{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]スルホニル}(メチル)アミノ]プロピル}(メチル)アミノ]エチル}-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸

2NのNaOH(水溶液)(10当量)をメチル(7Rまたは7S)-{2-[{3-[{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]スルホニル}(メチル)アミノ]プロピル}(メチル)アミノ]エチル}-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート(0.08M)のMeOH中溶液に添加し、反応物を60℃で2時間攪拌した。反応物を室温まで冷却してから、EtOAcで希釈した。一緒にした有機層をNH₄Cl水溶液、次いで塩水で洗浄してから(Na₂SO₄で)乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。その物質をさらに精製することなく採用した。(ES⁺)m/z 683 (M+H)⁺。

40

【0177】

工程13: 7Rまたは7S-{2-[{3-[(アミノスルホニル)(メチル)アミノ]プロピル}(メチル)アミノ]エチル}-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸

(7Rまたは7S)-{2-[{3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]スルホニル}(メチル)アミノ]プロピル}(メチル)アミノ]エチル}-14-シク

50

ロヘキシルー-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸 (0.07M) のDCM中溶液をTFA (20当量) で処理し、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応が不十分であったため、さらにTFA (20当量) を添加し、攪拌を3時間続けた。反応物を真空中で濃縮し、残留物をHCl/Et₂Oから3回蒸発させた。製造物をさらに精製することなく次の工程にそのまま使用した。(ES⁺) m/z 583 (M+H)⁺。

【0178】

工程14: 7Rまたは7S-14-シクロヘキシルー-18, 22-ジメチルー-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド

(7Rまたは7S)-{2-[{3-[(アミノスルホニル)(メチル)アミノ]プロピル}(メチル)アミノ]エチル}-14-シクロヘキシルー-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸 (0.009M) のDCM中溶液をEDC (1.5当量) およびDMAP (5当量) で処理し、得られた混合物を室温で72時間攪拌し、次いで40℃で2時間攪拌してから、真空中で濃縮した。残留物をRP-HPLC (Waters Xterraカラム; MeCN/H₂O/0.1% TFAの勾配) によって精製した。純粋の化合物を含む部分を一緒にし、HClの存在下で凍結乾燥して、白色粉末 (工程12、13、14にわたって9%) として製造物を得た。この物質を¹H NMRによって (プロトン化によるキラル窒素による) 異性体の2:1*混合物として特徴づけた。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆ + TFA, 330K) δ 1.19-1.33 (m, 5H)、1.46-1.72 (m, 4H)、1.82-2.04 (m, 4H)、2.10-2.15*および2.27-2.34 (m, 2H)、2.63-2.72 (m, 1H)、2.77および2.81* (s, 3H)、3.03および3.07* (s, 3H)、3.13-3.18 (m, 1H)、3.23-3.35 (m, 1H)、3.55-4.08 (m, 7H)、4.38-4.41および4.67-4.71* (m, 1H)、7.14-7.24 (m, 1H)、7.27-7.40 (m, 2H)、7.42-7.51 (m, 1H)、7.53-7.60 (m, 1H)、7.86-7.93 (m, 1H)、8.04および8.47* (s, 1H); (ES⁺) m/z 565 (M+H)⁺; [α]_D²⁰ = +22.0 (c=0.1, MeOH)。

【0179】

(実施例14)

(一)-14-シクロヘキシルー-18, 22-ジメチルー-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド

実施例13の工程1-10に記載されているように調製されたメチル14-シクロヘキシルー(7Rまたは7S)-(2-{メチル[3-(メチルアミノ)プロピル]アミノ}エチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート (SFC分離による異性体B) から出発して、実施例13の工程11-14について記載されているものと同様の化学的手法を用いて表題の化合物を調製した。(ES⁺) m/z 565 (M+H)⁺; [α]_D²⁰ = -21.0 (c=0.1, MeOH)。

【0180】

(実施例15)

(7S)-14-シクロヘキシルー-18, 24-ジメチルー-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド

tert-ブチル(2S)-2-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)アジリジン-1-カルボキシレート (文献の手順: Travins, J. M.; Etzkorn, F. A. Tetrahedron Lett. 1998年、39、9

10

20

30

40

50

398-9392頁に従って調製)から出発して、実施例1の工程1-10について記載されているものと同様の化学的手法を用いて表題の化合物を調製した。(ES⁺)m/z 566 (M+H)⁺; [α]_D²⁰ = -75.3 (c = 0.1, DMSO)。

【0181】

(実施例16)

(7R, S)-14-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-18, 23-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-11, 7-(メタノイミノチオイミノブタノイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド

工程1:メチル(7R, S)-14-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-7-({[(4-メチルフェニル)スルホニル]オキシ}メチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

メチル3-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-2-(2-ヒドロキシフェニル)-1H-インドール-6-カルボキシレート(国際特許出願のWO2007/054741に記載されているように調製)(23%)から出発して、実施例13の工程1-3について記載されているものと同様の化学的手法を用いて表題の化合物を調製した。(ES⁺)m/z 592 (M+H)⁺。

【0182】

工程2:メチル(7R, S)-14-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-7-[(メチルアミノ)メチル]-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

THF中メチル(7R, S)-14-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-7-({[(4-メチルフェニル)スルホニル]オキシ}メチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート(0.5M)を等容量のMeNH₂のMeOH(過剰)中27%溶液で処理した。得られた混合物を密閉管内において65℃で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をFC(PE中50-100%EtOAc)によって精製して、表題の化合物(72%)を得た。(ES⁺)m/z 451 (M+H)⁺。

【0183】

工程3:メチル(7R, S)-7-{ [{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタノイル} (メチル)アミノ]メチル}-14-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

メチル(7R, S)-14-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-7-[(メチルアミノ)メチル]-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート(0.05当量)と4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタン酸(1.1当量)のTHF中混合物に対してHATU(1.05当量)を添加し、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応物を水で失活させ、EtOAcで抽出し、有機層を(Na₂SO₄)で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をFC(PE中25-50%EtOAc)によって精製して、所望の化合物(44%)を得た。(ES⁺)m/z 636 (M+H)⁺。

【0184】

工程4:(7R, S)-7-{ [{4-[(tert-ブトキシカルボニル) (メチル)アミノ]ブタノイル} (メチル)アミノ]メチル}-14-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸

NaH(鉱油中60%分散液; 4.5当量)のTHF(0.3M)中懸濁液に対して、メチル(7R, S)-7-{ [{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタノイル} (メチル)アミノ]メチル}-14-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-

2-フルオロシクロヘキシル]-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート)のTHF(0.1M)中溶液を添加した。該混合物を室温で1時間攪拌してから、MeI(4.5当量)を導入した。得られた混合物を2日間攪拌した。反応物をH₂Oで失活させ、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、(Na₂SO₄で)乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を次の工程にそのまま使用した。(ES⁺)m/z 636(M+H)⁺。

【0185】

工程5:ベンジル(7R, S)-7-{[4-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]ブタノイル}(メチル)アミノ]メチル}-14-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

(7R, S)-7-{[4-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]ブタノイル}(メチル)アミノ]メチル}-14-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸(0.02M)とK₂CO₃(4.5当量)のアセトン中混合物に対して、臭化ベンジル(4.5当量)を添加した。得られた混合物を室温で3-4時間攪拌してから、水で失活させ、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、(Na₂SO₄で)乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をFC(EtOAc/PE, 1:1)によって精製して、表題の化合物(工程4および5にわたって86%)を得た。(ES⁺)m/z 726(M+H)⁺。

【0186】

工程6:ベンジル(7R, S)-14-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-7-(メチル[4-(メチルアミノ)ブタノイル]アミノ)メチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

ベンジル(7R, S)-7-{[4-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]ブタノイル}(メチル)アミノ]メチル}-14-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート(0.02M)のDCM中溶液に対して、TFA(>350当量)を添加した。得られた混合物を1-2時間攪拌し、次いで揮発分を真空中で除去し、残留物をNaHCO₃飽和水溶液とEtOAcの間で分離させた。有機層を(Na₂SO₄で)乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を次の工程にそのまま使用した。

【0187】

工程7:ベンジル(7R, S)-14-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-7-(メチル[4-(メチルアミノ)ブチル]アミノ)メチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

BH₃·Me₂S(THF中2M; 1.05当量)をベンジル(7R, S)-14-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-7-(メチル[4-(メチルアミノ)ブタノイル]アミノ)メチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート(0.013M)のTHF中溶液に添加した。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応物をMeOHおよび希HClで失活させた後、該混合物をNaHCO₃飽和水溶液で塩基性化し、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、(Na₂SO₄で)乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を次の工程にそのまま使用した。

【0188】

工程8:ベンジル(7R, S)-7-{[4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]スルホニル}(メチル)アミノ]ブチル}(メチル)アミノ]メチル}-14-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-7, 8-

ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

(tert-ブトキシカルボニル) { [4- (ジメチルアミノ) ピリジニウム-1-イル] スルホニル} アザニド (1.8 当量) (文献の手順: *Organics Letters* 2001年、3、2241に従って調製) をベンジル (7R, S)-14- [(1R, 2S) または (1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-7- ({メチル [4- (メチルアミノ) ブチル] アミノ } メチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート (0.013M) の THF 中溶液に添加した。得られた混合物を室温で2-3時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を FC (25-50% EtOAc/PE) によって精製して、表題の化合物 (工程6-8にわたって54%) を得た。 (ES⁺) m/z 791 (M+H)⁺。

10

【0189】

工程9: (7R, S)-7- { [{4- [{ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] スルホニル} (メチル) アミノ] ブチル} (メチル) アミノ] メチル}-14- [(1R, 2S) または (1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸

Pd(OH)₂/C (0.25重量当量) を THF 中ベンジル (7R, S)-7- { [{4- [{ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] スルホニル} (メチル) アミノ] ブチル} (メチル) アミノ] メチル}-14- [(1R, 2S) または (1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート (0.01M) に添加した。得られた混合物を室温および大気圧で終夜水素化した。次いで、触媒を濾別し、濾液を真空中で濃縮して、表題の化合物 (98%) を得た。 (ES⁺) m/z 701 (M+H)⁺。

20

【0190】

工程10: (7R, S)-7- { [{4- [(アミノスルホニル) (メチル) アミノ] ブチル} (メチル) アミノ] メチル}-14- [(1R, 2S) または (1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸

(7R, S)-7- { [{4- [{ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] スルホニル} (メチル) アミノ] ブチル} (メチル) アミノ] メチル}-14- [(1R, 2S) または (1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸 (0.01M) の DCM 中溶液に対して、TFA (>600当量) を添加した。得られた混合物を1-2時間攪拌してから揮発分を真空中で除去して、製造物を得て、それを次の工程にそのまま使用した。 (ES⁺) m/z 601 (M+H)⁺。

30

【0191】

工程11: (7R, S)-14- [(1R, 2S) または (1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-18, 23-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-11, 7- (メタノイミノチオイミノブタノイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド

40

(7R, S)-7- { [{4- [(アミノスルホニル) (メチル) アミノ] ブチル} (メチル) アミノ] メチル}-14- [(1R, 2S) または (1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸 (0.002M) と EDC (5.2当量) と DMAP (12.3当量) および Et₃N (19.8当量) との THF 中混合物を室温で2-3日間攪拌した。揮発分を真空中で蒸発させ、残留物を調製 HPLC (Sepax GP C18 30×150mm; TFA: 0.1%; CH₃CN/H₂O: 45-80%) によって精製した。純粋の化合物を含む部分を一緒にし、HCl の存在下で凍結乾燥して、ジアステレオ異性体の混合物 (24%) として表題の化合物の HCl 塩を得た。¹H NMR

50

R (600 MHz, DMSO- d_6 , 320 K) δ 1.06–2.28 (m, 13 H)、2.52–5.18 (m, 18 H)、7.11–7.60 (m, 5 H)、7.83–8.49 (m, 2 H)、9.91–10.29 (m, 1 H)、11.13–11.78 (m, 1 H); (ES⁺) m/z 583 (M+H)⁺。

【0192】

(実施例17)

(20S)–31–シクロヘキシル–10–メチル–19, 22–ジオキサ–9–チア–1, 8, 10, 13–テトラアザヘキサシクロ [18. 9. 1. 1², 6. 1. 3, 2⁹. 0¹³, 1⁷. 0²³, 2⁸] トリアコンター–2 (32), 3, 5, 23, 25, 27, 29 (31)–ヘプタエン–7–オン9, 9–ジオキシド

10

工程1：ベンジル1–ベンジルプロリネート

臭化ベンジル (2当量) および K₂CO₃ (2.5当量) を DL–プロリンの DMF 中溶液 (0.6 M) に添加した。反応物を 100 °C で終夜攪拌した。該溶液を室温まで冷却させ、次いで EtOAc で希釈し、1 N の HCl、塩水で洗浄してから Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物を FC (PE/EtOAc 90:10) によって精製して、製造物 (43%) を得た。(ES⁺) m/z 296 (M+H)⁺。

【0193】

工程2：(1–ベンジルピロリジン–2–イル) メタノール

ベンジル1–ベンジルプロリネートの THF 中溶液 (0.06 M) を氷浴中で冷却し、LiAlH₄ (3当量) で処理した。得られた混合物を室温で3時間攪拌してから、H₂O を添加することによって失活させた。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、次いで Solka–Flocc のパッドで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗製物を FC (PE/EtOAc 6:4+1% NEt₃) によって精製して、オフホワイトの固体 (62%) としての表題の化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.66–1.81 (m, 2 H)、1.82–1.97 (m, 2 H)、2.25–2.34 (m, 1 H)、2.40–2.53 (m, 1 H)、2.71–2.77 (m, 1 H)、2.94–3.01 (m, 1 H)、3.34–3.39 (m, 1 H)、3.40–3.45 (m, 1 H)、3.63–3.68 (m, 1 H)、3.95–3.99 (m, 1 H)、7.26–7.30 (m, 5 H)。

20

【0194】

工程3：塩化1–ベンジル–2–(クロロメチル)ピロリジニウム

(1–ベンジルピロリジン–2–イル) メタノールを塩化チオニル (45当量) に徐々に添加し、得られた混合物を 35 °C で15時間攪拌した。すべての揮発分を真空中で除去した。黄色の油状残留物を Et₂O で処理し、再蒸発させて、過剰の塩化チオニルを追い出した。次いで、粗製物を高真空ポンプで2時間乾燥させて、製造物 (100%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.85–2.01 (m, 1 H)、2.15–2.32 (m, 3 H)、2.85–3.05 (m, 1 H)、3.43–3.54 (m, 1 H)、3.65–3.79 (m, 1 H)、3.92–4.02 (m, 2 H)、4.20–4.22 (m, 1 H)、4.41–4.43 (m, 1 H)、7.44–7.62 (m, 5 H)。

30

40

【0195】

工程4：メチル (7S)–7–[(1–ベンジルピロリジン–2–イル) メトキシ]–14–シクロヘキシル–7, 8–ジヒドロ–6H–インドロ [1, 2–e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン–11–カルボキシレート

トルエン (0.17 m) 中メチル (7S)–14–シクロヘキシル–7–ヒドロキシ–7, 8–ジヒドロ–6H–インドロ [1, 2–e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン–11–カルボキシレート (国際特許出願の WO2006/046030 に記載されているように調製) を 30% の NaOH (水溶液) (10当量) および臭化テトラブチルアンモニウム (0.25当量) で処理した。該溶液を室温で30分間攪拌し、次いで塩化1–ベンジル–2–(クロロメチル)ピロリジニウム (2.5当量) を該溶液に添加し、得られた混

50

合物を60℃で終夜攪拌した。トルエンを真空中で除去し、残留物をEtOAcに吸収させ、1NのHCl（水溶液）、塩水で洗浄してからNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物をFC（PE/EtOAc 50:50+1%NEt₃）によって精製して、製造物（80%）を得た。（ES⁺）m/z 579（M+H）⁺。

【0196】

工程5：メチル（7S）-14-シクロヘキシル-7-（ピロリジン-2-イルメチル）-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

メチル（7S）-7-〔（1-ベンジルピロリジン-2-イル）メトキシ〕-14-シクロヘキシル-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート（0.07M）のEtOAc中溶液に対して、過剰のAcOH（>50当量）およびPd（OH）₂/Cを添加した。反応フラスコ内の雰囲気はH₂を充填し、反応物を室温にてH₂雰囲気（バルーン）下で2時間激しく攪拌した。該混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗製物をFC（EtOAc/PE 6:4+1%NEt₃からEtOAc/PE 8:2+1%NEt₃+5%MeOHの勾配）によって精製して、製造物（50%）を得た。（ES⁺）m/z 489（M+H）⁺。

10

【0197】

工程6：メチル（7S）-7-〔（1-〔2-〔（tert-ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ〕エチル〕ピロリジン-2-イル）メトキシ〕-14-シクロヘキシル-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

20

メチル（7S）-14-シクロヘキシル-7-（ピロリジン-2-イルメチル）-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレートのMeOH/THF（2/1）中溶液（0.02M）に対してAcOH（触媒）を添加した後、tert-ブチルメチル（2-オキシエチル）カルバメート（2当量、Tetrahedron 2002年、58、1719-1737頁に記載されているように調製）を添加した。反応物を室温で30分間攪拌し、その時点でNaCNBH₃（2当量）を添加し、該混合物を40℃で1時間攪拌した。さらなるtert-ブチルメチル（2-オキシエチル）カルバメート（1当量）およびNaCNBH₃（5当量）を添加し、該反応物を40℃でさらに30分間攪拌した。NaHCO₃飽和水溶液を添加することによって反応物を失活させた。水相をEtOAcで抽出し、一緒にした有機相を塩水で洗浄してから（Na₂SO₄で）乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。製造物をさらに精製することなく次の工程に使用した。（ES⁺）m/z 646（M+H）⁺。

30

【0198】

工程7：メチル（7S）-14-シクロヘキシル-7-（〔1-〔2-（メチルアミノ）エチル〕ピロリジン-2-イル〕メトキシ）-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

メチル（7S）-7-〔（1-〔2-〔（tert-ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ〕エチル〕ピロリジン-2-イル）メトキシ〕-14-シクロヘキシル-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート（0.06M）のDCM中溶液を過剰のTFA（>50当量）で処理した。該混合物を室温で2時間攪拌した。揮発分を真空中で除去し、残留物をEtOAcとNaHCO₃飽和水溶液の間で分離させた。水相をEtOAcで抽出し、有機相と一緒にし、塩水で洗浄し、（Na₂SO₄で）乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、製造物（82%）を得た。その物質をさらに精製することなく採用した。（ES⁺）m/z 546（M+H）⁺。

40

【0199】

工程8：メチル（7S）-7-〔（1-〔2-〔〔（tert-ブトキシカルボニル）アミノ〕スルホニル〕（メチル）アミノ〕エチル〕ピロリジン-2-イル）メトキシ〕-14-シクロヘキシル-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]

50

ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

メチル(7S)-14-シクロヘキシル-7-({1-[2-(メチルアミノ)エチル]ピロリジン-2-イル}メトキシ)-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート(0.05M)のTHF中溶液に対して、(tert-ブトキシカルボニル){[4-(ジメチルアミノ)ピリジニウム-1-イル]スルホニル}アザニド(文献の手順:Organic Letters 2001年、3、2241に従って調製)(1.2当量)を添加し、得られた混合物を室温で2.5時間攪拌した。該溶液をEtOAcで希釈し、1NのHCl、塩水で洗浄してから(Na₂SO₄で)乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物をFC(EtOAc/PE85:15+1%NEt₃)によって精製して、製造物(14%)を得た。(ES⁺)m/z 725 (M+H)⁺。

10

【0200】

工程9:(7S)-7-[(1-{2-[{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]スルホニル}(メチル)アミノ]エチル}ピロリジン-2-イル)メトキシ]-14-シクロヘキシル-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸

メチル(7S)-7-[(1-{2-[{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]スルホニル}(メチル)アミノ]エチル}ピロリジン-2-イル)メトキシ]-14-シクロヘキシル-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート(7mM)のMeOH中溶液を2NのNaOH(10当量)で処理した。該混合物を60℃で3時間攪拌した。MeOHを真空中で除去し、残留物をEtOAcに溶解させ、6NのHClを添加することによって中和した。水相をEtOAcで抽出し、有機相を一緒にし、塩水で洗浄し、(Na₂SO₄で)乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、製造物を得た。その物質をさらに精製することなく採用した。(ES⁺)m/z 711 (M+H)⁺。

20

【0201】

工程10:(7S)-7-[(1-{2-[(アミノスルホニル)(メチル)アミノ]エチル}ピロリジン-2-イル)メトキシ]-14-シクロヘキシル-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸

(7S)-7-[(1-{2-[{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]スルホニル}(メチル)アミノ]エチル}ピロリジン-2-イル)メトキシ]-14-シクロヘキシル-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸(7mM)のDCM中溶液を過剰のTFA(>100当量)で処理した。該混合物を室温で3.5時間攪拌した。揮発分を真空中で除去した。残留物をトルエンに溶解させ、再蒸発させて、過剰のTFAを追い出した。物質をさらに精製することなく採用した。(ES⁺)m/z 611 (M+H)⁺。

30

【0202】

工程11:(20S)-31-シクロヘキシル-10-メチル-19,22-ジオキサ-9-チア-1,8,10,13-テトラアザヘキサシクロ[18.9.1.1^{2,6}.1^{3,29}.0^{13,17}.0^{23,28}]ドトリアコンター2(32),3,5,23,25,27,29(31)-ヘプタエン-7-オン9,9-ジオキシド

40

(7S)-7-[(1-{2-[(アミノスルホニル)(メチル)アミノ]エチル}ピロリジン-2-イル)メトキシ]-14-シクロヘキシル-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸のDCM中溶液(7mM)に対して、DMAP(5当量)およびEDC(2当量)を添加し、得られた混合物を40℃で2時間加熱し、次いで室温で終夜加熱した。揮発分を真空中で除去し、残留物をDMSOに再溶解させた。0.1%TFAの勾配で緩衝されたMeCN/TFAで分離するRP-HPLC(固定相:カラムWaters XTERRA調製C18、5um、19×100mm)によって精製した。製造物を含む部分を一緒にし、凍結乾燥して、異性体の混合物としての白色粉末(34%)として製造物を得た。¹H NMR(600

50

MHz, DMSO- d_6 + TFA, 320 K) δ 1.15–2.02 (m, 14H)、2.68–2.70 (m, 1H)、2.94–3.08 (m, 3H)、3.14–4.11 (m, 11H)、4.32–4.61 (m, 2H)、4.81–4.90 (m, 1H)、7.16–7.39 (m, 2H)、7.40–7.49 (m, 1H)、7.50–7.57 (m, 2H)、7.85–7.94 (m, 1H)、8.13–8.43 (m, 1H); (ES⁺) m/z 593 (M+H)⁺。

【0203】

(実施例18)

(18R)–29–シクロヘキシル–10, 17–ジメチル–20–オキサ–9–チア–1, 8, 10, 14, 17–ペンタアザヘキサシクロ [16. 9. 1. 1², 6. 1³, 27. 1¹¹, 14. 0²¹, 2⁶] ヘントリアコンター–2 (31), 3, 5, 21, 23, 25, 27 (29)–ヘプタエン–7–オン9, 9–ジオキシド 10

工程1: tert–ブチル [1–(2–クロロエチル) ピロリジン–3–イル] メチルカルバメート

tert–ブチルメチル (ピロリジン–3–イル) カルバメート (1当量) の MeOH 中溶液に対して、クロロアセトアルデヒド (H₂O 中 50 重量%) (2.4 当量) を添加し、pH を HOAc で 6 に調整し、溶液を 1 時間攪拌させた。次いで、NaCNBH₃ (1.5 当量) を添加し、該溶液を 3 時間攪拌させた。反応物を NaHCO₃ 飽和水溶液で処理し、DCM で希釈し、H₂O および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で蒸発させて、黄色油 (98%) として表題の化合物を得た。(ES⁺) m/z 263 (M+H)⁺。 20

【0204】

工程2: メチル (7R)–7–[(2–{3–[(tert–ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] ピロリジン–1–イル} エチル) (メチル) アミノ]–14–シクロヘキシル–7, 8–ジヒドロ–6H–インドロ [1, 2–e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン–11–カルボキシレート

メチル (7R)–14–シクロヘキシル–7–(メチルアミノ)–7, 8–ジヒドロ–6H–インドロ [1, 2–e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン–11–カルボキシレート (1当量) の MeCN 中溶液を tert–ブチル [1–(2–クロロエチル) ピロリジン–3–イル] メチルカルバメート (2.4 当量) および NEt₃ (2 当量) で処理し、マイクロ波オーブンにて 140 °C で加熱した。溶媒を真空中で除去し、残留物を FC (Biotage; DCM/MeOH) によって精製して、白色粉末 (64%) として表題の化合物を得た。(ES⁺) m/z 645 (M+H)⁺。 30

【0205】

工程3: メチル (7R)–14–シクロヘキシル–7–(メチル {2–[3–(メチルアミノ) ピロリジン–1–イル] エチル} アミノ)–7, 8–ジヒドロ–6H–インドロ [1, 2–e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン–11–カルボキシレート

メチル (7R)–7–[(2–{3–[(tert–ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] ピロリジン–1–イル} エチル) (メチル) アミノ]–14–シクロヘキシル–7, 8–ジヒドロ–6H–インドロ [1, 2–e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン–11–カルボキシレートを DCM に溶解させ、TFA で処理した。該溶液を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、淡黄色の発泡体として製造物を得た。(ES⁺) m/z 545 (M+H)⁺。 40

【0206】

工程4: メチル (7R)–7–[(2–{3–[{[(tert–ブトキシカルボニル) アミノ] スルホニル} (メチル) アミノ] ピロリジン–1–イル} エチル) (メチル) アミノ]–14–シクロヘキシル–7, 8–ジヒドロ–6H–インドロ [1, 2–e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン–11–カルボキシレート

tert–BuOH/DCM (2M、1.1 当量) を、0 °C に冷却したクロロスルホンイソシアネート (1.1 当量) の乾燥 DCM 中攪拌混合物に添加した。該混合物を 0 °C 50

で90分間攪拌させた。メチル(7R)-14-シクロヘキシル-7-(メチル{2-[3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]エチル}アミノ)-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート(1.0当量)およびNEt₃(3.0当量)の乾燥DCM中溶液を添加し、該混合物を0℃で1時間、そして室温でさらに2時間攪拌した。すべての揮発分の蒸発後に得られた残留物をEtOAcに吸収させ、HCl(1N)で希釈し、塩水で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮し、残留物をFC(Biotage; DCM/MeOH)によって精製して、白色粉末(52%)として表題の化合物を得た。(ES⁺) m/z 724 (M+H)⁺。

【0207】

工程5: (7R)-7-[(2-{3-[[{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]スルホニル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-イル}エチル)(メチル)アミノ]-14-シクロヘキシル-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸

メチル(7R)-7-[(2-{3-[[{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]スルホニル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-イル}エチル)(メチル)アミノ]-14-シクロヘキシル-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレートのジオキサン中溶液をKOH水溶液(1M)(3当量)で処理し、70℃で1時間加熱した。すべての揮発分の蒸発後に得られた残留物をEtOAcに吸収させ、HCl(1N)で酸性化し、有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮して、白色粉末として表題の化合物を得た。(ES⁺) m/z 710 (M+H)⁺。

【0208】

工程6: (7R)-7-[(2-{3-[(アミノスルホニル)(メチル)アミノ]ピロリジン-1-イル}エチル)(メチル)アミノ]-14-シクロヘキシル-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸

(7R)-7-[(2-{3-[[{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]スルホニル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-イル}エチル)(メチル)アミノ]-14-シクロヘキシル-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸のDCM中溶液をTFAで処理し、該溶液を1時間攪拌させた。すべての揮発分を真空中で除去して、淡黄色の発泡体として製造物を得た。(ES⁺) m/z 610 (M+H)⁺。

【0209】

工程7: (18R)-29-シクロヘキシル-10,17-ジメチル-20-オキサ-9-チア-1,8,10,14,17-ペンタアザヘキサシクロ[16.9.1.1².6.1.3,27.1¹¹.1⁴.0²¹.2⁶]ヘントリアコンター-2(31),3,5,21,23,25,27(29)-ヘプタエン-7-オン9,9-ジオキシド

(7R)-7-[(2-{3-[(アミノスルホニル)(メチル)アミノ]ピロリジン-1-イル}エチル)(メチル)アミノ]-14-シクロヘキシル-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸のDCM中溶液をEDC(2当量)およびDMAP(3当量)で処理し、該溶液を35℃で1時間攪拌させた。すべての揮発分の蒸発後に得られた残留物を自動RP-HPLCによって精製して、ビスTFA塩および2つのジアステレオ異性体の1:1の比の混合物(a/b)として表題の化合物を得た。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆, 300K, ビスTFA塩) δ 8.36-8.23(bs, 1H-a)、7.94-7.83(m, 1H-a, 1H-b)、7.82-7.74(bs, 1H-b)、7.59-7.48(m, 2H-a, 1H-b)、7.41-7.28(m, 3H-a, 4H-b)、4.92-4.78(m, 2H-a, 1H-b)、4.62-4.46(m, 2H-b, 1H-a)、4.15-3.82(m, 2H-a, 2H-b)、3.60-3.40(m, 2H-a, 2H-b)、3.22-3.11(m, 1H-a)、2.98(s, 3H-a)、

3. 50-2. 79 (m, 6H-a, 6H-b)、2. 97-2. 89 (m, 1H-b)、2. 86 (s, 3H-b)、2. 78-2. 61 (m, 1H-a, 1H-b)、2. 24 (s, 3H-a)、2. 21 (s, 3H-b)、2. 34-2. 09 (m, 2H-a, 2H-b)、2. 02-1. 82 (m, 4H-a, 4H-b)、1. 78-1. 65 (m, 2H-a, 2H-b)、1. 54-1. 42 (m, 1H-a, 1H-b)、1. 40-1. 29 (m, 2H-a, 2H-b)、1. 22-1. 11 (m, 1H-a, 1H-b) ; (ES⁺) m/z 592 (M+H)⁺。

【0210】

(実施例19)

(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-4, 18, 24-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド

10

工程1: 1-(メトキシメトキシ)-2-メチルベンゼン

NaH (鉱油中60%分散液; 1. 2当量) のEt₂O/DMF (5: 1、0. 2M) 中懸濁液に対して、o-クレゾールのEt₂O (1当量、2M) 中溶液を15分間にわたって一滴ずつ添加した。MOMClのEt₂O (1. 1当量、2M) を添加し、該混合物を30分間攪拌し、次いでH₂O中に注ぎ、Et₂Oで抽出した。一緒にした有機抽出物を1NのNaOH、H₂Oおよび塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、表題の化合物を得た。製造物をさらに精製することなく次の工程に使用した。

20

【0211】

工程2: [2-(メトキシメトキシ)-3-メチルフェニル] ホウ酸

-60℃で冷却した1-(メトキシメトキシ)-2-メチルベンゼンのジエチルエーテル(0. 3M) 中溶液に対して、ペンタン(1. 7M、1. 4当量) 中tBuLiを一滴ずつ添加し、該混合物を1時間攪拌しながら、0℃まで加温し、次いで0℃でさらに2時間加温した。該混合物を-78℃まで冷却し、B(OMe)₃のTHF(3当量、3. 0M) 中溶液を一滴ずつ添加し、該混合物を室温間に到達させ、終夜攪拌した。該混合物を0℃まで冷却し、1NのHClを添加し、次いで反応混合物を2時間攪拌した。すべての揮発分を減圧下で除去し、残留物をEtOAcで抽出した。一緒にした抽出物をH₂Oおよび塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、黄色固体を得て、それをPEで粉砕して、白色固体を得て、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。

30

【0212】

工程3: メチル3-シクロヘキシル-2-[2-(メトキシメトキシ)-3-メチルフェニル]-1H-インドール-6-カルボキシレート

(2-(メトキシメトキシ)-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]オキシ}フェニル)ホウ酸の代わりに[2-(メトキシメトキシ)-3-メチルフェニル]ホウ酸(83%)を使用して、実施例8の工程4と同様にして該化合物を調製した。(ES⁺) m/z 408 (M+H)⁺。

40

【0213】

工程4: (7R)-14-シクロヘキシル-4, 18, 24-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド

実施例8の工程7-17について記載されているものと同様の化学的手法を用いて表題の化合物を調製した。(ES⁺) m/z 580 (M+H)⁺。

【0214】

工程5: (7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-4, 18, 24-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 1

50

7-ジオキシド

先の工程による反応物にアセトアルデヒド（10当量）を添加した後、HOAc（触媒）およびNaCNBH₃（5当量）を添加した。30分後、すべての揮発分を真空中で除去し、残留物をEtOAcに吸収させ、NaHCO₃飽和水溶液および塩水で洗浄した。Na₂SO₄で乾燥させた後、粗製物を（0.1% TFAで緩衝された）MeCN/H₂Oの勾配で溶離する自動RP-HPLCによって精製した。製造物を含む部分を一緒にし、凍結乾燥して、白色粉末（25%ビスTFA塩）として製造物を得た。

【0215】

¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆, 300K）δ 1.02-1.17（m, 1H）、1.21（t, J 6.7, 3H）、1.30-1.52（m, 3H）、1.78-1.86（m, 2H）、1.86-1.98（m, 4H）、2.37（s, 3H）、2.60（s, 3H）、3.03（s, 3H）、3.13-3.33（m, 3H）、3.33-3.50（m, 5H）、3.50-3.63（m, 2H）、3.64-3.79（m, 1H）、3.83-3.99（m, 1H）、3.99-4.14（m, 2H）、4.31-4.41（m, 1H）、4.61（d, J 14.8, 1H）、7.12-7.31（m, 2H）、7.40-7.52（m, 2H）、7.91（d, J 8.5, 1H）、8.08（s, 1H）、11.7（br s, 1H）；（ES⁺）m/z 608（M+H）⁺。

【0216】

（実施例20）

（7R）-14-シクロヘキシル-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-（エピミノエタノオキシエタノイミノチオイミノメタノ）インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド

工程1：メチル（7R）-7-〔〔2-〔2-（ベンジルオキシ）エトキシ〕エチル〕（tert-ブトキシカルボニル）アミノ〕-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

〔2-（ベンジルオキシ）エトキシ〕アセトアルデヒドを商業的に入手可能な2-〔2-（ベンジルオキシ）エトキシ〕エタノールのスワーン酸化によって調製した。先述のアルデヒドおよびメチル（7R）-7-アミノ-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート（実施例1の工程4に記載されているように調製）のCH(OMe)₃中0.15M溶液を室温で終夜攪拌した。揮発分を真空中で除去した後に得られた残留物をMeOH（0.15Mのナトリウム）に溶解させ、NaCNBH₃（2.3当量）を添加し、該混合物を4時間攪拌させた。すべての揮発分を蒸発させ、残留物をEtOAcに溶解させ、NaHCO₃および塩水で洗浄した。Na₂SO₄で乾燥させた後、すべての揮発分を真空中で蒸発させた。FC（Bio tage、PE/EtOAc 1：1から1：3および0.5% NEt₃）により、35%のメチル（7R）-7-〔〔2-〔2-（ベンジルオキシ）エトキシ〕エチル〕アミノ〕-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレートを得た。

【0217】

後者のTHF中1M溶液を40℃にてジ-tert-ブチルジカーボネート（1.5当量）で終夜処理し、蒸発後に得られた残留物をEtOAcに溶解させ、NaHCO₃飽和水溶液および塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗製物（定量）をさらに精製することなく使用した。

【0218】

工程2：メチル（7R）-7-（（tert-ブトキシカルボニル）〔2-〔2-（メチルアミノ）エトキシ〕エチル〕アミノ）-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート
メチル（7R）-7-〔〔2-〔2-（ベンジルオキシ）エトキシ〕エチル〕（ter

t-ブトキシカルボニル) アミノ] - 14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート Me OH/Ac OH 10:1 (0.06 M) に溶解させ、炭素上パラジウム (10%、0.25 当量) を添加した。該混合物を脱気し、水素雰囲気を用いた。該混合物を室温で攪拌させた。2 日後に、すべての揮発分を真空中で蒸発させ、EtOAc および Me OH を溶媒として使用してセライトで残留物を濾過した。真空中で溶媒を蒸発させた後、メチル (7R) - 7 - { (tert-ブトキシカルボニル) [2- (2-ヒドロキシエトキシ) エチル] アミノ} - 14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレートを得た。DMA P (0.2 当量) および MsCl (1.2 当量) を、先の粗製物および NEt₃ (1.5 当量) の乾燥 DCM 中 0.06 M 溶液に添加し、該混合物を室温で 90 分間攪拌した。飽和 NaHCO₃ で失活させた後、該混合物を DCM で抽出し、一緒にした有機相を 1 N の HCl および塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。粗メシレートおよび NEt₃ (4 当量) の 0.07 M 溶液を 80 °C にて 2 M の MeNH₂/THF (22 当量) で終夜処理し、蒸発させて残留物を得て、それをそのまま使用した。収率 70% (3 つの工程)。(ES⁺) m/z 606 (M+H)⁺。

10

【0219】

工程 3: メチル (7R) - 7 - [(tert-ブトキシカルボニル) (2- {2- [{ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] スルホニル} (メチル) アミノ] エトキシ} エチル) アミノ] - 14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

20

クロロスルホニルイソシアネート (1.2 当量) を乾燥 DCM (0.2 M) に溶解させ、t-BuOH のエーテル中 1.3 当量の 2 M 溶液を 0 °C で添加し、1 時間攪拌した後、メチル (7R) - 7 - ((tert-ブトキシカルボニル) {2- [2- (メチルアミノ) エトキシ] エチル} アミノ) - 14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート (1 当量) および NEt₃ (3 当量) の乾燥 DCM 中 1 M 溶液を一滴ずつ添加し、0 °C で 30 分間、次いで室温で 2 時間攪拌を続けた。すべての揮発分を真空中で蒸発させ、残留物を EtOAc に吸収させ、1 N の HCl および塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。粗製物を FC (Biota ge、PE/EtOAc 1:1 から 1.3 の勾配) によって精製して、40 % の表題の化合物を得た。(ES⁺) m/z 785 (M+H)⁺。

30

【0220】

工程 4: (7R) - 14-シクロヘキシル-18-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11- (エピミノエタノオキシエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン 17, 17-ジオキシド

メチル (7R) - 7 - [(tert-ブトキシカルボニル) (2- {2- [{ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] スルホニル} (メチル) アミノ] エトキシ} エチル) アミノ] - 14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレートをジオキサン (0.07 M) に溶解させ、1 M の KOH 溶液 (10 当量) を添加した。該混合物を 75 °C で 3 時間攪拌させた。0 °C まで冷却した後、該溶液の pH を 1 M の HCl で pH 6 に調整し、すべての揮発分を真空中で除去した。残留物を EtOAc で抽出した。一緒にした有機相を H₂O および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。すべての揮発分を真空中で蒸発させた。残留物を乾燥 DCM に溶解させ、TFA (35 当量) を添加し、該混合物を室温で攪拌させた。2 時間後、すべての揮発分を真空中で蒸発させた。残留物 ((7R) - 7 - [(2- {2- [(アミノスルホニル) (メチル) アミノ] エトキシ} エチル) アミノ] - 14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸) を乾燥 DCM (0.07 M) に吸収させ、DMA P (3 当量) および EDC (2 当量) を添加し、該混合物を 40 °C で 1 時間攪拌し、EDC のいくつかの結晶を添加し、攪拌を 1 時間続けた。蒸発後に得られた残留物を EtOAc で

40

50

抽出した。一緒にした有機相を NH_4Cl および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して表題の化合物を得て、それをさらに精製することなく使用した。収率：粗製物として定量。(ES⁺) m/z 553 (M+H)⁺。

【0221】

工程4：(7R)-14-シクロヘキシル-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノオキシエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド

NaCNBH_3 (2当量)を(7R)-14-シクロヘキシル-18-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノオキシエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド、HCHO (3当量)およびAcOH (10当量)のMeOH中攪拌溶液に添加し、該混合物を室温で2時間攪拌した。蒸発させて残留物を得て、それをDMSOに吸収させ、調製RP-HPLCによって精製した。留分の凍結乾燥後、白色固体(35%)として表題の化合物を得た。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, 330K, ピスTFA塩) δ 7.97 (b. s, 1H)、7.95 (d, 1H, J 8.4)、7.58 (t, 1H, J 7.7)、7.48 (b. d, 1H, J 8.4)、7.41 (d, 1H, J 6.3)、7.36-7.33 (m, 2H)、4.90 (d, 1H, J 15.2)、4.49 (b. s, 1H)、4.35 (dd, 1H, J 8.3, 12.3)、4.28 (b. s, 1H)、3.93-3.86 (m, 1H)、3.82-3.68 (m, 5H)、3.61-3.50 (m, 2H)、3.42-3.35 (m, 1H)、3.01 (s, 3H)、2.92 (s, 3H)、2.75-2.66 (m, 1H)、1.99-1.82 (m, 4H)、1.74-1.66 (m, 2H)、1.50 (b. d, 1H, J 11.8)、1.41-1.29 (m, 2H)、1.21-1.10 (m, 1H); (ES⁺) m/z 567 (M+H)⁺。

【0222】

(実施例21)

(16S, 18R)-29-シクロヘキシル-10, 17-ジメチル-20-オキサ-9-チア-1, 8, 10, 13, 17-ペンタアザヘキサシクロ[16.9.1.1².6.1.3.27.1¹³.16.0²¹.2⁶]ヘントリアコンター-2(31), 3, 5, 21, 23, 25, 27(29)-ヘプタエン-7-オン9, 9-ジオキシド

工程1：メチル(7R)-7-[[(3S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル](メチル)アミノ]-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

AcOH (4当量)をtert-ブチル3-オキソピロリジン-1-カルボキシレート(1.5当量)およびメチル(7R)-7-アミノ-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート(1当量、実施例1の工程4に記載されているように調製)の乾燥DCE (1M)中攪拌混合物に添加した。30分後、Na(OAc)₃BH (1.8当量)を添加し、該混合物を室温で4時間攪拌した。蒸発させて乾固して残留物を得て、それをEtOAcに吸収させ、NaHCO₃飽和水溶液および塩水で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮した。AcOH (4当量)を先述の粗製物(1当量)とHCHOのH₂O (2当量)中37%溶液との乾燥MeOH (1M)中攪拌混合物に添加した。NaCNBH₃ (1.6当量)を添加し、該混合物を室温で3時間攪拌した。蒸発させて乾固して残留物を得て、それをEtOAcに吸収させ、NaHCO₃飽和水溶液および塩水で洗浄し、次いで乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製物をFC (Biota ge, PE: EtOAc: トルエン、4: 3: 3)によって精製して、メチル(7R)-7-[[(3S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル](メチル)アミノ]-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート(43%)およびそのジアステレオ異性体のメチル(7R)-7-

[(3R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピロリジン-3-イル] (メチル) アミノ] - 14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート (43%) を得た。 (ES⁺) m/z 588 (M+H)⁺。

【0223】

工程2: tert-ブチル (3S) - 3 - [{ (7R) - 14-シクロヘキシル-11 - [({ [2, 2-ジメトキシエチル] (メチル) アミノ } スルホニル) アミノ] カルボニル } - 7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-7-イル] (メチル) アミノ] ピロリジン-1-カルボキシレート

1MのKOH (3.5当量) をメチル (7R) - 7 - [[(3S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピロリジン-3-イル] (メチル) アミノ] - 14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート (1当量) のジオキサン中0.3M溶液に添加し、該混合物を75℃で12時間攪拌した。1NのHClを添加することによって0℃でpHを (pH=6まで) 調整し、次いですべての揮発分を蒸発させ、固体の残留物をCHCl₃に吸収させ、塩を濾別した。濾液を真空中で濃縮して残留物を得て、それを乾燥DCM (0.05M) に吸収させた。DMAP (3.5当量)、EDC (1.5当量) およびN- (2, 2-ジメトキシエチル) -N-メチルスルファミド (1.5当量; 実施例1の工程1に記載されているように調製) を添加し、該混合物を40℃で1時間攪拌した。蒸発後に得られた残留物をEtOAcで抽出した。一緒にした有機相を1MのHCl、NaHCO₃ 飽和水溶液および塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して表題の化合物を得て、それをさらに精製することなく使用した。 (ES⁺) m/z 754 (M+H)⁺。

【0224】

工程3: (16S, 18R) - 29-シクロヘキシル-10, 17-ジメチル-20-オキサ-9-チア-1, 8, 10, 13, 17-ペンタアザヘキサシクロ [16. 9. 1. 1². 6. 1³. 2⁷. 1¹³. 1⁶. 0²¹. 2⁶] ヘントリアコンター2 (31), 3, 5, 21, 23, 25, 27 (29) -ヘプタエン-7-オン9, 9-ジオキシド tert-ブチル (3S) - 3 - [{ (7R) - 14-シクロヘキシル-11 - [({ [2, 2-ジメトキシエチル] (メチル) アミノ } スルホニル) アミノ] カルボニル } - 7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-7-イル] (メチル) アミノ] ピロリジン-1-カルボキシレートのDCM/TF A 3: 1中0.05M溶液を室温で1.5時間攪拌した。蒸発によって得られた残留物をMeOHに溶解させ、NEt₃ (5当量) を添加した後、NaCNBH₃ (3当量) およびAcOH (10当量) を添加し、該混合物を室温で4時間攪拌した。

【0225】

MeOHを真空中で除去した後に得られた残留物をNaHCO₃ 飽和水溶液およびEtOAcに吸収させ、EtOAcで抽出した。さらに洗浄することなく、有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、残留物をRP-HPLCによって精製して、留分の凍結乾燥後に白色固体 (6%) として表題の化合物を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (s, 1H)、7.77 (d, 1H, J 8.4)、7.64 (d, 1H, J 8.4)、7.52 (t, 1H, J 7.6)、7.34-7.27 (m, 3H)、4.66 (d, 1H, J 15.6)、4.23 (dd, 1H, J 4.6, 11.2)、4.05 (b. t, 1H, J 11.2)、3.90-3.80 (m, 2H)、3.70-3.00 (m, 7H, 水シグナルで一部不明確)、2.98-2.90 (m, 1H)、2.80-2.60 (m, 2H)、2.75 (s, 3H)、2.32-2.18 (m, 1H)、2.22 (s, 3H)、1.98-1.87 (m, 3H)、1.84-1.65 (m, 4H)、1.50-1.45 (m, 1H)、1.37-1.27 (m, 2H)、1.15-1.08 (m, 1H); (ES⁺) m/z 592 (M+H)⁺。

【0226】

(実施例22)

(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-18, 24-ジメチル-4-プロピル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン-17, 17-ジオキシド

工程1: メチル2-[2-(アリルオキシ)フェニル]-3-シクロヘキシル-1H-インドール-6-カルボキシレート

メチル3-シクロヘキシル-2-(2-ヒドロキシフェニル)-1H-インドール-6-カルボキシレート(公開国際特許出願のWO2006/046030に記載されているように調製)をMeCN/DCM(1:1、0.1M)に懸濁させ、K₂CO₃(1当量)を添加した。攪拌混合物に臭化アリル(1.1当量)を添加し、該混合物を50℃まで加温した。4時間後、さらに0.5当量の臭化アリルを添加し、終夜加熱を続けた。該混合物を濾過し、フィルタケーキを高温酢酸エチルで抽出した。一緒にした濾液を真空中で蒸発させた。残留物を高温DCMに溶解させ、PEを添加することによって沈殿させた。沈殿を回収し、真空中で乾燥させた。ベージュ色の結晶性粉末として製造物を得た(81%)。(ES⁺)m/z 390(M+H)⁺。

10

【0227】

工程2: メチル2-(3-アリル-2-ヒドロキシフェニル)-3-シクロヘキシル-1H-インドール-6-カルボキシレート

メチル2-[2-(アリルオキシ)フェニル]-3-シクロヘキシル-1H-インドール-6-カルボキシレートをそのまま220℃に加熱した。出発材料は、約190℃で液状化し、暗褐色に変化した。1時間後、出発材料が消費された。褐色の液体は、室温まで冷却されると固化した。製造物をFC(biotageカラム、PE:EtOAc、9:1)を単離した。溶媒の蒸発後、ベージュ色の非晶質の固体(80%)としての製造物を得た。(ES⁺)m/z 390(M+H)⁺。

20

【0228】

工程3: メチル3-シクロヘキシル-2-(2-ヒドロキシ-3-プロピルフェニル)-1H-インドール-6-カルボキシレート

メチル2-(3-アリル-2-ヒドロキシフェニル)-3-シクロヘキシル-1H-インドール-6-カルボキシレートをEtOAc(0.08M)に溶解させた。Pd/C(10%)を添加した後、HOAcを添加し、該混合物を脱気し、Arで洗浄した。脱気後、H₂雰囲気を用い、該混合物を室温で攪拌させた。30分後、反応が完了し、触媒を濾別した。溶媒の蒸発後、黄色固体(98%)として製造物を得た。(ES⁺)m/z 392(M+H)⁺。

30

【0229】

工程4: (7R)-7-[(2-アミノエチル)(メチル)アミノ]-14-シクロヘキシル-N-{[メチル(2-オキソエチル)アミノ]スルホニル}-4-プロピル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキサミド

実施例1の工程3-9について記載されているものと同様の化学的手法を用いて表題の化合物を調製した。(ES⁺)m/z 624(M+H)⁺。

40

【0230】

工程5: (7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-18, 24-ジメチル-4-プロピル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン-17, 17-ジオキシド

(7R)-7-[(2-アミノエチル)(メチル)アミノ]-14-シクロヘキシル-N-{[メチル(2-オキソエチル)アミノ]スルホニル}-4-プロピル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキサミドをMeOH(0.9mM)に溶解させ、NEt₃およびHOAcを添加した後、NaCNBH₃を添加した。30分後、「M+H」⁺=608の閉環中間体が形成され、M

50

e C H O を添加した。一晩後、すべての揮発分を真空中で蒸発させ、残留物を M e C N に溶解させた。製造物を質量誘導 R P - H P L C によって単離した。凍結乾燥後、無色の粉末を得た (6%)。¹ H N M R (400 M H z, D M S O - d₆) δ 8.09 (s, 1 H)、7.91 (d, 1 H, J 8.6)、7.47-7.45 (m, 2 H)、7.30-7.27 (m, 1 H)、7.21-7.19 (m, 1 H)、4.62 (d, 1 H, J 14.9)、4.41-4.36 (m, 1 H)、3.98-3.84 (m, 3 H)、3.58-3.13 (m, 8 H)、3.04-2.98 (m, 4 H)、2.67 (q, 3 H, J 7.26)、2.63-2.56 (m, 1 H)、2.34 (s, 3 H)、1.95-1.65 (m, 10 H)、1.48-1.09 (m, 8 H)、0.98 (t, 3 H, J 7.26); (E S⁺) m/z 636 (M+H)⁺。

10

【0231】

(実施例 23)

31-シクロヘキシル-8-オキサ-24-チア-1, 4, 16, 23, 25-ペンタアザヘプタシクロ [23.2.2.1⁴.6.1.6.1¹⁵.1⁸.1¹⁷.2¹.0⁹.1⁴] トリトリアコンター-9, 11, 13, 15 (31), 17 (30), 18, 20-ヘプタエン-22-オン 24, 24-ジオキシド

工程 1: 5, 5-ビス (プロモメチル) -2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン

T s O H-水和物 (0.1 当量) を 2, 2-ビス (プロモメチル) プロパン-1, 3-ジオールのアセトン/2, 2-ジメトキシプロパン (10:1) 中 0.2 M 溶液に 0℃で添加し、該溶液を室温で 2 時間攪拌した。E t O A c を用いて中性のアルミナのパッドで濾過して、真空中での溶媒の蒸発後に白色固体 (定量) として表題の化合物を得た。¹ H N M R (300 M H z, C D C l₃, 300 K) δ 3.80 (s, 4 H)、3.58 (s, 4 H)、1.42 (s, 6 H)。

20

【0232】

工程 2: メチル 14'-シクロヘキシル-2, 2-ジメチルスピロ [1, 3-ジオキサン-5, 7'-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン] -11'-カルボキシレート

N a H (5 当量、鉱油中 60% 分散液) を、メチル 3-シクロヘキシル-2- (2-ヒドロキシフェニル) -1 H-インドール-6-カルボキシレート (公開国際特許出願の W O 2006/046030 に記載されているように調製) の D M F (0.1 M) 中脱気溶液に添加し、該溶液を室温で 20 分間攪拌させた。次いで、該混合物を、70℃に予備加熱された油浴に入れ、5, 5-ビス (プロモメチル) -2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン (1.5 当量) の乾燥 D M F (0.4 m) 中脱気溶液を添加し、該混合物を 1 時間攪拌した。さらなる求電子試薬 (1.5 当量) を添加し、攪拌を 70℃で 3 時間続けた。反応物を N H₄ C l 飽和水溶液で失活させ、1 N の H C l で酸性化し、E t₂ O で抽出した。有機層を H₂ O および塩水で洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。粗製物を F C (P E / E t O A c) によって精製して、表題の化合物 (50%) および回収された出発材料 (44%) を得た。(E S⁺) m/z 490 (M+H)⁺。

30

【0233】

工程 3: メチル 1- {2- [4- (アミノスルホニル) ピペラジン-1-イル] エチル} -14'-シクロヘキシルスピロ [アゼチジン-3, 7'-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン] -11'-カルボキシレート

40

触媒の T s O H-水和物を、メチル 14'-シクロヘキシル-2, 2-ジメチルスピロ [1, 3-ジオキサン-5, 7'-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン] -11'-カルボキシレートの M e O H / T H F 1:2 (0.03 M) 中懸濁液に添加し、該溶液を室温で 3 時間攪拌した。E t O A c を溶離剤として使用して中性のアルミナのパッドで濾過して、真空中で溶媒を蒸発させた後に、メチル 14-シクロヘキシル-7, 7-ビス (ヒドロキシメチル) -7, 8-ジヒドロ-6 H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート (定量) を得た。この物質を乾燥 M e C N (0.2 M) に溶解させ、D I P E A (4.0 当量) およびトリフルオロメタ

50

ンスルホン酸無水物（3.5当量）を0℃で添加した。該混合物を0℃で15分間攪拌し、次いでさらなるDIP EA（4当量）を室温で添加した。tert-ブチル4-（2-アミノエチル）ピペラジン-1-カルボキシレート（2当量）を添加し、該混合物を70℃で1時間攪拌した。真空中で溶媒を除去した後、EtOAcを添加し、該溶液をH₂Oおよび塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。粗メチル1-
 {2-[4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]エチル}-14'-シクロヘキシルスピロ[アゼチジン-3,7'-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン]-11'-カルボキシレートをDCM/TF A 3:1（0.13M）に吸収させ、室温で2時間攪拌した。該混合物を蒸発させて乾固させ、残留物をEtOAcに溶解させた。該溶液をNaHCO₃飽和水溶液および塩水で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させた。残留物を乾燥ジオキサン（0.06M）に溶解させ、スルファミド（5当量）を添加した。該混合物を乾留させながら室温で3時間、次いで終夜攪拌した。蒸発後に得られた残留物をFC（EtOAc/MeOH、9:1）によって精製して、40%の収率で表題の化合物を得た。（ES⁺）m/z 222（M+H）⁺。

10

【0234】

工程4: 31-シクロヘキシル-8-オキサ-24-チア-1,4,16,23,25-ペンタアザヘプタシクロ[23.2.2.1^{4,6}.1.^{6,16}.1^{15,18}.1^{17,21}.0^{9,14}]トリトリアコンター-9,11,13,15（31）,17（30）,18,20-ヘプタエン-22-オン24,24-ジオキシド

20

0.1MのKOH水溶液（3当量）を、メチル1-
 {2-[4-(アミノスルホニル)ピペラジン-1-イル]エチル}-14'-シクロヘキシルスピロ[アゼチジン-3,7'-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン]-11'-カルボキシレートのジオキサン中0.1M溶液に添加し、該混合物を70℃で150分間攪拌した。1MのHClをpH=6まで添加し、該化合物をEtOAcで抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をDCM（0.05M）に溶解させ、40℃にてDMAP（3当量）およびEDC（1.5当量）で90分間処理した。蒸発後に得られた残留物をRP-HPLCによって精製して、ビス-TFA塩（15%）として表題の化合物を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆, 300K）δ 8.17（b. s, 1H）、7.89（d, 1H, J 8.3）、7.46（b. s, 2H）、7.24
 -7.16（m, 3H）、5.15（d, 1H, J 17.4）、4.16-4.05（m, 2H）、4.05-3.78（m, 2H）、3.78-3.15（m, 6H）、3.15-2.40（m, 10H, DMSOシグナルで一部不明確）、2.00-1.80（m, 4H）、1.80-1.62（m, 2H）、1.62-1.50（m, 1H）、1.40-1.22（m, 3H）；（ES⁺）m/z 590（M+H）⁺。

30

【0235】

（実施例24）

（7R）-14-シクロヘキシル-18,19,19,21,24-ペンタメチル-7,8-ジヒドロ-6H-7,11-（エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ）インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17,17-ジオキシド

40

工程1: tert-ブチル（2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル）メチルカルバメート

N-（tert-ブトキシカルボニル）-N,2-ジメチルアミンのTHF（0.17M）中溶液を室温にてTHF（10当量、2M）中BH₃-DMS錯体で処理し、該混合物を45℃で8時間攪拌した。反応物をH₂Oで慎重に失活させ、pHを2MのNa₂CO₃で9に調整した。次いで、該混合物をEtOAcで抽出し、塩水で洗浄した。Na₂SO₄で乾燥させた後、粗製物をFC（PE中10-50%EtOAc）によって精製して製造物を得た。（ES⁺）m/z 204（M+H）⁺。

【0236】

50

工程 2 : t e r t - ブチル (1 , 1 - ジメチル - 2 - オキソエチル) メチルカルバメート

先述の化合物を D C M (0 . 1 M) に溶解させ、該混合物に D M P (1 . 5 当量) を一度で添加した。該混合物を 1 時間攪拌し、E t ₂ O で希釈し、N a ₂ S ₂ O ₃ を含有する N a H C O ₃ 飽和水溶液で処理した。該混合物を 5 分間攪拌し、次いで E t ₂ O を添加し、層を分離した。有機相を N a H C O ₃ 飽和水溶液および H ₂ O で洗浄し、N a ₃ S O ₄ で乾燥させ、蒸発させた。粗製物をさらに精製することなく使用した。(E S ⁺) m / z 202 (M + H) ⁺。

【 0 2 3 7 】

工程 3 : メチル (7 R) - 7 - [(2 - アミノエチル) (メチル) アミノ] - 1 4 - シクロヘキシル - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - インドロ [1 , 2 - e] [1 , 5] ベンゾオキサゾシン - 1 1 - カルボキシレート

メチル (7 R) - 7 - [{ 2 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] エチル } (メチル) アミノ] - 1 4 - シクロヘキシル - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - インドロ [1 , 2 - e] [1 , 5] ベンゾオキサゾシン - 1 1 - カルボキシレート (実施例 1 、 工程 6) を実施例 8 の工程 1 1 と同様にして処理した (1 0 0 %) 。 (E S ⁺) m / z 463 (M + H) ⁺。

【 0 2 3 8 】

工程 4 : メチル (7 R) - 7 - [{ 2 - [{ 2 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] - 2 - メチルプロピル } (メチル) アミノ] エチル } (メチル) アミノ] - 1 4 - シクロヘキシル - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - インドロ [1 , 2 - e] [1 , 5] ベンゾオキサゾシン - 1 1 - カルボキシレート

先述の化合物と工程 2 による化合物とを実施例 8 の工程 1 2 および 1 3 と同様にして反応させて、表題の化合物を得た。(E S ⁺) m / z 662 (M + H) ⁺。

【 0 2 3 9 】

工程 5 : メチル (7 R) - 1 4 - シクロヘキシル - 7 - [メチル (2 - { [2 - メチル - 2 - (メチルアミノ) プロピル] アミノ } エチル) アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - インドロ [1 , 2 - e] [1 , 5] ベンゾオキサゾシン - 1 1 - カルボキシレート

該物質を実施例 1 の工程 4 と同様にして先述の化合物から調製した (1 0 0 %) 。 (E S ⁺) m / z 562 (M + H) ⁺。

【 0 2 4 0 】

工程 6 : メチル (7 R) - 7 - [{ 2 - [{ 2 - [{ [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] スルホニル } (メチル) アミノ] - 2 - メチルプロピル } (メチル) アミノ] エチル } (メチル) アミノ] - 1 4 - シクロヘキシル - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - インドロ [1 , 2 - e] [1 , 5] ベンゾオキサゾシン - 1 1 - カルボキシレート

クロルスルホニルイソシアネート (1 当量) および B u O H (1 . 3 当量) を D C M (0 . 1 M) 中 0 ° C で 9 0 分間攪拌した。工程 6 による化合物および N E t ₃ (5 当量) の D C M (0 . 0 4 M) 中溶液を添加し、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。すべての揮発分を真空中で除去した。粗製物を F C (E t O A c + 2 % N E t ₃ 中 2 - 1 0 %) によって精製して、表題の化合物 (5 9 %) を得た。(E S ⁺) m / z 741 (M + H) ⁺。

【 0 2 4 1 】

工程 7 : (7 R) - 7 - [{ 2 - [{ 2 - [{ [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] スルホニル } (メチル) アミノ] - 2 - メチルプロピル } (メチル) アミノ] エチル } (メチル) アミノ] - 1 4 - シクロヘキシル - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - インドロ [1 , 2 - e] [1 , 5] ベンゾオキサゾシン - 1 1 - カルボン酸

先述の化合物を実施例 1 0 の工程 1 1 と同様にして処理した (7 1 %) 。 (E S ⁺) m / z 727 (M + H) ⁺。

【 0 2 4 2 】

工程 8 : (7 R) - 7 - [{ 2 - [{ 2 - [(アミノスルホニル) (メチル) アミノ]

－2－メチルプロピル} (メチル) アミノ] エチル} (メチル) アミノ] －14－シクロヘキシル－7, 8－ジヒドロ－6H－インドロ [1, 2－e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン－11－カルボン酸

該物質を実施例1の工程4と同様にして工程8で調製した化合物から調製した(100%)。(ES⁺) m/z 627 (M+H)⁺。

【0243】

工程9：(7R)－14－シクロヘキシル－18, 19, 19, 21, 24－ペンタメチル－7, 8－ジヒドロ－6H－7, 11－(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2－e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン－15－オン17, 17－ジオキシド

先述の化合物を実施例8の工程14と同様にして反応させた(23%、TFA塩)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + 2% TFA, 300 K) δ 1.07－1.20 (m, 1H)、1.26－1.36 (m, 3H)、1.39 (s, 3H)、1.43－1.52 (m, 1H)、1.57 (s, 3H)、1.64－1.77 (m, 2H)、1.80－1.88 (m, 1H)、1.89－2.02 (m, 3H)、2.73 (s, 3H)、2.93 (s, 3H)、3.08 (s, 3H)、3.33－3.44 (m, 1H)、3.51－3.65 (m, 3H)、3.65－3.81 (m, 2H)、3.89－4.00 (m, 1H)、4.04－4.17 (m, 1H)、4.27 (見かけ t, J 11.0, 1H)、4.43－4.56 (m, 1H)、4.73 (d, J 15.2, 1H)、7.31－7.44 (m, 3H)、7.53 (d, J 8.4, 1H)、7.58 (見かけ t, J 7.8, 1H)、7.95 (d, J 8.4, 1H)、8.09 (s, 1H)、11.7 (br s, 1H); (ES⁺) m/z 608 (M+H)⁺。

【0244】

(実施例25)

(7R)－14－シクロヘキシル－18, 21－ジメチル－7, 8－ジヒドロ－6H－7, 11－(プロパノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ [1, 2－e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン－15－オン17, 17－ジオキシド (A25)

工程1：(4S)－4－ベンジル－3－ペンタ4－エノイル－1, 3－オキサゾリジン－2－オン

－78℃まで冷却された(4S)－4－ベンジル1, 3－オキサゾリジノンのTHF中溶液に対して、ヘキサン(2.5M、1.1当量)中n-BuLiを一滴ずつ添加した。得られた溶液を－78℃で30分間攪拌し、次いで塩化4－ペンテノイルのTHF(4M、1.1当量)中溶液を一滴ずつ添加した。得られた混合物を－78℃で20分間攪拌し、次いで0℃まで到達させ、それをさらに40分間攪拌した。NH₄Cl飽和水溶液を添加することによって反応物を失活させてから、H₂OとEtOAcの間で分離させた。層を分離し、水相をEtOAcで抽出した。一緒にした有機抽出物を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。PE/EtOAc(10:1)で溶離するFCによって残留物を精製して、無色の油(72%)として製造物を得た。(ES⁺) m/z 260 (M+H)⁺。

【0245】

工程2：(4S)－4－ベンジル－3－[2－(ヒドロキシメチル)ペンタ4－エノイル]－1, 3－オキサゾリジン－2－オン

先述の化合物をDCM(0.2M)に溶解させ、0℃まで冷却した。TiCl₄(1.1当量)を該混合物に一滴ずつ添加した後、ヒューニツヒ塩基(1.1当量)を添加し、得られた濃赤色の混合物を0℃で40分間攪拌した。s-トリオキサン(1.1当量)を一度に反応混合物に添加した後、TiCl₄(1.1当量)を一滴ずつ添加した。反応混合物を0℃で3時間攪拌し、次いでNH₄Cl飽和水溶液を一滴ずつ添加することによって失活させた。該混合物を30分間攪拌し、H₂O中に注ぎ、DCMで抽出した。一緒にした有機抽出物をNH₄Cl飽和水溶液で1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた橙色の油をさらに精製することなく使用した。(ES⁺)

m/z 290 ($M+H$)⁺。

【0246】

工程3：(4S)－4－ベンジル－3－[(2R)－2－({tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ}メチル)ペンタ－4－エノイル]－1, 3－オキサゾリジン－2－オン

先述の化合物をDCM(0.2M)に溶解させ、室温にてDMAP(0.1当量)、NEt₃(1.5当量)およびtert-ブチルジメチルクロシラン(1.2当量)で処理した。該混合物を室温で18時間攪拌し、次いで酢酸エチルを添加し、得られた混合物をHCl(1N)で洗浄し、NaHCO₃飽和水溶液、水および塩水で洗浄した。一緒にした有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をPE/EtOAc(20:1)で溶離するFCによって精製して、無色の油(2工程にわたって73%)として製造物を得た。(ES⁺) m/z 404 ($M+H$)⁺; [α]_D²⁰ = +32.9° (c=1.3, CHCl₃)。

10

【0247】

工程4：(2S)－2－({tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ}メチル)ペンタ－4－エン－1－オール

先述の化合物をEt₂O(0.19M)に溶解させ、0℃まで冷却させた。固体のLiBH₄(1.2当量)を一度に添加した後、メタノール(1.2当量)を一滴ずつ添加した。得られた混合物を0℃で40分間攪拌し、次いで室温で90分間攪拌した。次いで、該混合物を0℃まで冷却し、NaHCO₃飽和水溶液を30分間にわたって慎重に添加した。二相混合物を0℃で1時間にわたって激しく攪拌し、次いでH₂O中に注いだ。水相をEtOAcで抽出し、一緒にした有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をPE/EtOAc(12:1)で溶離するFCによって精製して、無色の油(80%)として製造物を得た。(ES⁺) m/z 231 ($M+H$)⁺; [α]_D²⁰ = -4.1° (c=1.4, CHCl₃)。

20

【0248】

工程5：(2R)－2－({tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ}メチル)ペンタ－4－エン－1－イルメタンスルホネート

先述の化合物をDCM(0.5M)に溶解させ、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(2当量)を添加し、該混合物を0℃まで冷却した。MsCl(1.2当量)を一滴ずつ添加し、該混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、反応混合物をEtOAcで希釈し、HCl(1N)、NaHCO₃飽和水溶液および塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をさらに精製することなく使用した(98%)。(ES⁺) m/z 309 ($M+H$)⁺。

30

【0249】

工程6：メチル2－(2－{[(2S)－2－({tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ}メチル)ペンタ－4－エン－1－イル]オキシ}フェニル)－3－シクロヘキシル－1H－インドール－6－カルボキシレート

メチル3－シクロヘキシル－2－(2－ヒドロキシーフェニル)－1H－インドール－6－カルボキシレート(公開国際特許出願のWO2006/046030に記載されているように調製)のDMA(0.1M)中溶液をCs₂CO₃(1.2当量)で処理し、60℃に加熱した。先述の工程で調製したメシレートをDMA溶液(0.5M)として30分間にわたって添加し、得られた混合物を65－70℃に加熱し、15分間放置した。室温まで冷却した後、該溶液をEtOAcで希釈し、H₂O(3x)および塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて乾固させた。残留物を、PE/EtOAc(20:1)で溶離するFCによって精製して、無色の固体(79%)としての製造物を得た。(ES⁺) m/z 562 ($M+H$)⁺。

40

【0250】

工程7：メチル3－シクロヘキシル－2－(2－{[(2R)－2－(ヒドロキシメチル)ペンタ－4－エン－1－イル]オキシ}フェニル)－1H－インドール－6－カルボ

50

キシメート

先述の化合物のTHF（0.1M）中溶液を室温にてTBAF（1.0当量、THF中1.0M）で処理し、20分間攪拌した。THFのほとんどを真空中で除去し、残留物をEtOAcで希釈した。HCl（1N）、水および塩水で洗浄した後、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、PE/EtOAc（8：1から5：1）で溶離するFCによって精製して、黄色の発泡体（93%）として製造物を得た。（ES⁺）m/z 448（M+H）⁺；[α]_D²⁰：+13.4°（c=0.93、CHCl₃）。

【0251】

工程8：メチル（7R）-7-アリル-14-シクロヘキシル-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

先述の化合物を工程5に記載されているようにそのメシレートに変換し、粗製物をDMA（0.3M）に溶解させ、65℃に加熱されたCs₂CO₃（2当量）のDMA中懸濁液に40分間にわたって一滴ずつ添加した（最終濃度0.080M）。添加完了後、該混合物をその温度でさらに1.5時間攪拌し、次いで室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、H₂O（4x）および塩水（2x）で洗浄した。一緒にした有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、PE/EtOAcで溶離するFCによって精製して、無色の発泡体（86%）として製造物を得た。（ES⁺）m/z 430（M+H）⁺；[α]_D²⁰：+68.6°（c=0.7、CHCl₃）。

【0252】

工程9：メチル（7R）-14-シクロヘキシル-7-（3-ヒドロキシプロピル）-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

先述の化合物のTHF（1.0M）中溶液を、0℃に冷却された9-BBNのTHF（0.5M、2.5当量）中溶液に添加した。得られた混合物を室温で24時間攪拌し、次いで0℃まで冷却した。水酸化ナトリウム（1M、5当量）を添加した後に、過酸化水素（35%、5当量）を一滴ずつ添加した。得られた混合物を0℃で15分間、次いで室温でさらに30分間攪拌した。水を添加し、該混合物をEtOAcおよびDCMで数回抽出した。一緒にした有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、PE/EtOAc（9：1から2：1、2%MeOHを含む）で溶離するFCによって精製して、無色の発泡体（75%）として製造物を得た。（ES⁺）m/z 448（M+H）⁺。

【0253】

工程10：メチル（7R）-7-〔3-〔〔2-〔（tert-ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ〕エチル〕-（メチル）アミノ〕プロピル〕-14-シクロヘキシル-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

先述の化合物をDCM（0.12M）に溶解させ、DMP（1.5当量）を使用して対応するアルデヒドに酸化させた。室温で1時間攪拌した後、反応物をEtOAcで希釈し、NaHCO₃飽和水溶液とNa₂S₂O₃飽和水溶液の混合物（1：1、v/v、2x）、水および塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗アルデヒドを室温で1,2-DCE（0.12M）に溶解させた。得られた溶液に対して、tert-ブチルメチル〔2-（メチルアミノ）エチル〕カルバメート（商業的に入手可能なN,N'-ジメチルエチレンジアミンから欧州特許出願第1998/296811号に記載されているように調製）（1.5当量）を添加した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（1.4当量）を添加した。1.5時間後、水酸化ナトリウム（1M、2当量）を添加し、該混合物を10分間激しく攪拌した。EtOAcで希釈後、有機相を水および塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、PE/EtOAc（1：1、0.5%NEt₃および0.5%MeOH）で溶離するFCによって精製して、粘着性の発泡体（69%）として製造物を得た。

(ES⁺) m/z 618 (M+H)⁺。

【0254】

工程11：メチル(7R)-7-{3-[{2-[{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}-スルホニル]}(メチル)アミノ]エチル}(メチル)アミノ]プロピル}-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

先述の化合物をDCM(0.08M)に溶解させ、TFAを添加した(165当量)。室温で30分間攪拌した後、反応混合物を蒸発させて乾固させ、EtOAcに吸収させ、NaHCO₃飽和水溶液で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗アミンをTHF(0.2M)に溶解させ、(tert-ブトキシカルボニル){「4-(ジメチルイミノ)ピリジン-1(4H)-イル」スルホニル}アザニド(1.2当量)(文献の手順：Winum, J.-Yら、Org. Lett. 2001年、3、2241-2243頁に従って調製)を添加した。得られた混合物を18時間にわたって40℃に加熱し、室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、HCl(1N)、NaHCO₃飽和水溶液および塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色油(91%)として製造物を得て、それをさらに精製することなく使用した。(ES⁺) m/z 697 (M+H)⁺。

【0255】

工程12：(7R)-7-{3-[{2-[{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}スルホニル]}(メチル)アミノ]-エチル}(メチル)アミノ]プロピル}-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸

先述の化合物をジオキサン(0.07M)に溶解させ、KOH(1M、10当量)を添加した。該混合物を3.5時間にわたって65℃に加熱し、室温まで冷却し、EtOAcで希釈した。HCl(1N)を、水相が約2のpHを有するまで添加した。水相を分離し、EtOAcで抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、透明の油(99%)として製造物を得て、それをさらに精製することなく使用した。(ES⁺) m/z 683 (M+H)⁺。

【0256】

工程13：(7R)-7-{3-[{2-(アミノスルホニル)}(メチル)アミノ]エチル}(メチル)アミノ]プロピル}-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸

DCM(0.03M)中先述の化合物をTFA(52当量)で処理し、該混合物を50℃に加熱した。20分後、すべての攪拌揮発分を真空中で除去し、残留物を水とEtOAcの間で分離させた。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色固体(73%)として製造物を得て、それをさらに精製することなく使用した。(ES⁺) m/z 583 (M+H)⁺。

【0257】

工程14：(7R)-14-シクロヘキシル-18, 21-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(プロパノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド

EDC(3当量)およびDMAP((5当量)および該混合物を15時間にわたって40℃に加熱する)を使用して、実施例18の工程7と同様にして表題の化合物を調製した。すべての揮発分の蒸発後に得られた残留物を自動RP-HPLCによって精製して、そのTFA塩(23%)および2つの異性体の混合物(8:1)として表題の化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 300K, 主異性体のデータ) δ 0.97-1.08(m, 1H)、1.10-1.21(m, 1H)、1.25-1.53(m, 4H)、1.63-1.75(m, 2H)、1.78-2.05(m, 6H)、2.60-2.72(m, 1H)、2.74-2.80(m, 1H)、2.85(bs, 3H)、3.08(s, 3H)、3.1-3.49(m, 5H, 水で一部隠れている)、3

10

20

30

40

50

. 54-3.70 (m, 2H)、3.78-3.98 (m, 2H)、4.38 (d, J 14.5, 1H)、4.44 (bs, 1H)、7.29-7.40 (m, 3H)、7.47 (d, J 7.9 Hz, 1H)、7.58 (app. t, J 7.9 Hz, 1H)、7.91 (d, J 8.5, 1H); 8.02 (s, 1H)、9.89 (bs, 1H)、11.9 (bs, 1H); MS (ES⁺) m/z 565 (M+H)⁺; [α]_D²⁰: +22. (c=0.28, CH₃CN)。

【0258】

(実施例26)

(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-18, 24-ジメチル-4-(ピペリジン-1-イルメチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド(A26)

工程1: メチル3-シクロヘキシル-2-(3-ホルミル-2-メトキシフェニル)-1H-インドール-6-カルボキシレート

メチル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(国際特許出願のWO2004/087714のように調製)、(3-ホルミル-2-メトキシフェニル)ホウ酸(1.5当量)およびPd(PPh₃)₂Cl₂(0.1当量)をジオキサン(0.008M)に溶解させた。該溶液を脱気し、Arで洗浄した。2MのNa₂CO₃溶液(1当量)を添加し、該混合物を2時間にわたって110℃に加熱した。すべての揮発分を真空中で蒸発させ、残留物をEtOAcに溶解させ、セライトで濾過し、真空中で蒸発させた。残留物を、(PE/EtOAc 1:1で)溶離するシリカゲルのプラグで濾過した。製造物を含む部分を蒸発させ、Et₂Oで粉碎した後、オフホワイトの固体(77%)としてメチル3-シクロヘキシル-2-(3-ホルミル-2-メトキシフェニル)-1H-インドール-6-カルボキシレートを得た。(ES⁺) m/z 392 (M+H)⁺。

【0259】

工程2: メチル3-シクロヘキシル-2-(3-ホルミル-2-ヒドロキシフェニル)-1H-インドール-6-カルボキシレート

先述の化合物を乾燥DCM(0.1M)に溶解させ、BBr₃(DCM中1M、2当量)で一滴ずつ処理した。室温で1時間攪拌した後、過剰のMeOHを一滴ずつ添加し、攪拌を20分間続けた。揮発分を蒸発させ、該混合物をEtOAcと1NのHClとの間で分離させた。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。Et₂Oで粉碎した後、メチル3-シクロヘキシル-2-(3-ホルミル-2-ヒドロキシフェニル)-1H-インドール-6-カルボキシレート(75%)を純粋の形で得た。(ES⁺) m/z 378 (M+H)⁺。

【0260】

工程3: メチル3-シクロヘキシル-2-[2-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル]-1H-インドール-6-カルボキシレート

先述の化合物およびNaBH(OAc)₃の1, 2-DCME中懸濁液を室温で終夜攪拌した。NaHCO₃飽和水溶液の添加後、該混合物をEtOAcに抽出した。一緒にした有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題の化合物を得て、それをさらに精製することなく使用した。(ES⁺) m/z 447 (M+H)⁺。

【0261】

工程4: メチル(7R)-7-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-14-シクロヘキシル-4-(ピペリジン-1-イルメチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

該化合物をメチル3-シクロヘキシル-2-[2-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル]-1H-インドール-6-カルボキシレートおよびtert-ブチル(2R)-2-({[(4-ニトロフェニル)スルホニル]オキシ}メチル)アジ

10

20

30

40

50

リジン-1-カルボキシレートから実施例1の工程3と同様にして調製した。該化合物をさらに精製することなく使用した。(ES⁺) m/z 602 (M+H)⁺。

【0262】

工程5：メチル(7R)-7-アミノ-14-シクロヘキシル-4-(ピペリジン-1-イルメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

該化合物をメチル(7R)-7-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-14-シクロヘキシル-4-(ピペリジン-1-イルメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレートから実施例1の工程4と同様にして調製した。(ES⁺) m/z 502 (M+H)⁺。

10

【0263】

工程6：メチル(7R)-14-シクロヘキシル-7-(メチルアミノ)-4-(ピペリジン-1-イルメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

該化合物をメチル(7R)-7-アミノ-14-シクロヘキシル-4-(ピペリジン-1-イルメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレートから実施例1の工程5と同様にして調製した。(ES⁺) m/z 516 (M+H)⁺。

【0264】

工程7：メチル(7R)-7-[{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}(メチル)アミノ]-14-シクロヘキシル-4-(ピペリジン-1-イルメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

20

該化合物をメチル(7R)-14-シクロヘキシル-7-(メチルアミノ)-4-(ピペリジン-1-イルメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレートおよびtert-ブチル(2-オキソエチル)カルバメートから実施例1の工程6と同様にして調製した。該化合物をさらに精製することなく使用した。(ES⁺) m/z 659 (M+H)⁺。

【0265】

工程8：(7R)-7-[{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}(メチル)アミノ]-14-シクロヘキシル-4-(ピペリジン-1-イルメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸

30

該化合物をメチル(7R)-7-[{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}(メチル)アミノ]-14-シクロヘキシル-4-(ピペリジン-1-イルメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレートから実施例1の工程7と同様にして調製した。(ES⁺) m/z 645 (M+H)⁺。

【0266】

工程9：tert-ブチル{2-[[(7R)-14-シクロヘキシル-11-[(2,2-ジメトキシエチル)(メチル)アミノ]スルホニル]アミノ]カルボニル]-4-(ピペリジン-1-イルメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-7-イル}(メチル)アミノ]エチル}カルバメート

40

該化合物を(7R)-7-[{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}(メチル)アミノ]-14-シクロヘキシル-4-(ピペリジン-1-イルメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸およびN-(2,2-ジメトキシエチル)-N-メチルスルファミド(実施例1の工程1に記載されているように調製)から実施例1の工程8と同様にして調製した。(ES⁺) m/z 826 (M+H)⁺。

50

【0267】

工程10：(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-18, 24-ジメチル-4-(ピペリジン-1-イルメチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド

該化合物をtert-ブチル{2-[[(7R)-14-シクロヘキシル-11-[[[(2, 2-ジメトキシエチル)(メチル)アミノ]スルホニル]アミノ)カルボニル]-4-(ピペリジン-1-イルメチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-7-イル](メチル)アミノ]エチル}カルバメートから実施例1の工程9および10ならびに実施例3に記載されている手順に従ってワンプットで調製した。

10

【0268】

0.1% TFA 勾配で緩衝されたMeCN/H₂Oで溶離する自動RP-HPLCによって精製を行った。製造物を含む部分を一緒にし、凍結乾燥して白色粉末(2%)として製造物を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 300 K) δ 1.08-1.99(m, 19H)、2.50-2.75(m, 8H, DMSOシグナルで一部不明確)、2.89-3.61(m, 17H)、3.85-4.54(m, 3H)、7.36-7.52(m, 2H)、7.55-7.79(m, 2H)、7.91(d, J 8.7, 1H)、8.12(s, 1H) 9.30(bs, 1H); (ES⁺) m/z 691 (M+H)⁺。

20

【0269】

(実施例27)

(7R)-14-シクロヘキシル-4-メトキシ-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン-17, 17-ジオキシド(A27)

工程1：メチル3-シクロヘキシル-2-(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1H-インドール-6-カルボキシレート

該化合物を(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ホウ酸から実施例8の工程4と同様にして調製した。FC(PE:EtOAc、4:1から1:1)後99%。(ES⁺) m/z 380 (M+H)⁺。

30

【0270】

工程2：メチル3-シクロヘキシル-2-{3-メトキシ-2-[(2S)-オキシラン-2-イルメトキシ]フェニル}-1H-インドール-6-カルボキシレート

該化合物をメチル3-シクロヘキシル-2-(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1H-インドール-6-カルボキシレート(100%)から実施例8の工程8と同様にして調製した(100%)。(ES⁺) m/z 436 (M+H)⁺。

【0271】

工程3：メチル(7S)-14-シクロヘキシル-7-ヒドロキシ-4-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

40

該化合物を実施例8の工程9と同様にして調製した(粗製物として100%、精製を行わなかった。)(ES⁺) m/z 436 (M+H)⁺。

【0272】

工程4：メチル(7R)-7-アジド-14-シクロヘキシル-4-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

該化合物を実施例8の工程10と同様にして調製した(定量)。(ES⁺) m/z 461 (M+H)⁺。

【0273】

50

工程 5：メチル（7R）-7-アミノ-14-シクロヘキシル-4-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

先の工程による反応混合物を実施例 8 の工程 11 と同様にして処理した（41%、酸性の pH において EtOAc で抽出し、有機層から純粋な形で析出させた。）。（ES⁺）m/z 435（M+H）⁺。

【0274】

工程 6：メチル（7R）-7- [{2- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] エチル} (メチル) アミノ] -14-シクロヘキシル-4-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

該化合物を tert-ブチルメチル（2-オキソエチル）カルバメートの代わりに tert-ブチル（2-オキソエチル）カルバメートを使用して、実施例 8 の工程 12 および 13 と同様にして調製した。（75%；FC によって精製、PE：EtOAc 2：1 から 1：1+0.2% NEt₃）。（ES⁺）m/z 592（M+H）⁺。

【0275】

工程 7：（7R）-7- [{2- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] エチル} (メチル) アミノ] -14-シクロヘキシル-4-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸

該化合物を実施例 8 の工程 14 と同様にして調製した（74%）。（ES⁺）m/z 578（M+H）⁺。

【0276】

工程 8：tert-ブチル {2- [{ (7R)-14-シクロヘキシル-11- [({2, 2-ジメトキシフェニル} (メチル) アミノ] スルホニル} アミノ) カルボニル] -4-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-7-イル} (メチル) アミノ] エチル} カルバメート

該化合物を実施例 8 の工程 15 と同様にして調製した（100%粗製物として）；（ES⁺）m/z 758（M+H）⁺。

【0277】

工程 9：（7R）-7- [(2-アミノエチル) (メチル) アミノ] -14-シクロヘキシル-4-メトキシ-N- { [メチル（2-オキソエチル）アミノ] スルホニル} -7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキサミド

TFA（22 当量）を先述の粗製物の乾燥 DCM 中 1.5 M 溶液に添加し、該混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。蒸発させて残留物を得て、それをそのまま使用した。（ES⁺）m/z 612（M+H）⁺。

【0278】

工程 10：（7R）-14-シクロヘキシル-4-メトキシ-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-（エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ）インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン-17, 17-ジオキシド

該化合物を実施例 8 の工程 17 と同様にして調製した（16%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆, 300 K）δ 1.08-1.20（m, 1H）、1.27-1.40（m, 2H）、1.40-1.49（m, 1H）、1.65-1.74（m, 2H）、1.78-1.99（m, 4H）、2.41（s, 3H）、2.69（br s, 1H）、2.98（s, 3H）、3.25-3.45（m, 8H）、3.91（s, 3H）、3.96-4.15（m, 3H）、4.51（d, J 11.2, 1H）、4.64（d, J 14.4, 1H）、6.94（br d, J 6.0, 1H）、7.27-7.32（m, 2H）、7.44（d, J 8.0, 1H）、7.91（d, J 8.0, 1H）、8.01（s, 1H）；（ES⁺）m/z 596（M+H）⁺。

【0279】

(実施例28)

(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-4-メトキシ-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン-17, 17-ジオキシド(A28)

実施例27の工程10で得られた化合物から実施例3と同様にして調製した(35%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 300K) δ 1.08-1.20(m, 1H)、1.20-1.26(n, 3H)、1.28-1.39(m, 2H)、1.39-1.47(m, 1H)、1.64-1.75(m, 2H)、1.70-2.00(m, 4H)、2.58(s, 3H)、2.62-2.72(m, 1H)、3.22(s, 3H)、3.15-3.61(m, 9H)、3.70-3.78(m, 1H)、3.92(s, 3H)、3.90-4.02(m, 1H)、4.02-4.12(m, 2H)、4.44-4.48(m, 1H)、4.69(d, J 15.6, 1H)、6.95(br d, J 6.8, 1H)、7.27-7.34(m, 2H)、7.49(d, J 8.5, 1H)、7.93(d, J 8.5, 1H)、8.06(s, 1H); (ES⁺) m/z 624 (M+H)⁺。

10

【0280】

(実施例29)

(7R)-14-シクロヘキシル-4-メトキシ-18, 24-ジメチル-21-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン-17, 17-ジオキシド(A29)

実施例27の工程10で得られた化合物から、アセトアルデヒドの代わりに1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(35%)を使用して、実施例3と同様にして調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 300K) δ 1.06-1.20(m, 1H)、1.27-1.38(m, 2H)、1.38-1.46(m, 1H)、1.64-1.74(m, 2H)、1.80-1.98(m, 4H)、2.54(s, 3H)、2.64-2.73(m, 1H)、3.03(s, 3H)、3.21-3.48(m, 6H)、3.63-3.78(m, 2H)、3.85(s, 3H)、3.91(s, 3H)、3.92-4.07(m, 3H)、4.21(br d, J 14.4, 1H)、4.33(br d, J 14.4, 1H)、4.39-4.43(m, 1H)、4.68(d, J 14.8, 1H)、6.95(d, J 6.8, 1H)、7.26-7.34(m, 2H)、7.48(d, J 8.2, 1H)、7.61(s, 1H)、7.89(s, 1H)、7.92(d, J 8.2, 1H)、8.04(s, 1H); (ES⁺) m/z 690 (M+H)⁺。

20

30

【0281】

(実施例30)

2-[(7R)-14-シクロヘキシル-18, 21-ジメチル-17, 17-ジオキシド-15-オキソ-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-24-イル]-N-メチルアセトアミド(A30)

工程1: メチル(7R)-7-(ベンジルアミノ)-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

表題の化合物をメチル(7R)-7-アミノ-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレートから実施例12の工程1と同様にして調製した。(ES⁺) m/z 495 (M+H)⁺。

40

【0282】

50

工程 2：メチル（7R）-7-（ベンジル {2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}アミノ)-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

表題の化合物をメチル（7R）-7-（ベンジルアミノ）-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレートから実施例 12 の工程 2 と同様にして調製した（72%）。(ES⁺) m/z 638 (M+H)⁺。

【0283】

工程 3：（7R）-7-（ベンジル {2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}アミノ)-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸

表題の化合物をメチル（7R）-7-（ベンジル {2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}アミノ)-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレートから実施例 12 の工程 3 と同様にして調製した。(ES⁺) m/z 624 (M+H)⁺。

【0284】

工程 4：tert-ブチル [2-（ベンジル {（7R）-14-シクロヘキシル-11-[({ [(2, 2-ジメトキシエチル) (メチル) アミノ] スルホニル } アミノ) カルボニル]-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-7-イル} アミノ) エチル] カルバメート

表題の化合物を（7R）-7-（ベンジル {2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}アミノ)-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸から実施例 12 の工程 4 と同様にして調製した。(ES⁺) m/z 804 (M+H)⁺。

【0285】

工程 5：（7R）-7-[(2-アミノエチル)（ベンジル）アミノ]-14-シクロヘキシル-N-{ [メチル（2-オキソエチル）アミノ] スルホニル }-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキサミド

表題の化合物を tert-ブチル [2-（ベンジル {（7R）-14-シクロヘキシル-11-[({ [(2, 2-ジメトキシエチル) (メチル) アミノ] スルホニル } アミノ) カルボニル]-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-7-イル} アミノ) エチル] カルバメートから実施例 12 の工程 5 と同様にして調製した。(ES⁺) m/z 658 (M+H)⁺。

【0286】

工程 6：（7R）-24-ベンジル-14-シクロヘキシル-18-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-（エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ）インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン-17, 17-ジオキシシド

表題の化合物を（7R）-7-[(2-アミノエチル)（ベンジル）アミノ]-14-シクロヘキシル-N-{ [メチル（2-オキソエチル）アミノ] スルホニル }-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキサミドから実施例 12 の工程 6 と同様にして調製した。(ES⁺) m/z 642 (M+H)⁺。

【0287】

工程 7：（7R）-24-ベンジル-14-シクロヘキシル-18, 21-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-（エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ）インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン-17, 17-ジオキシシド

表題の化合物を（7R）-24-ベンジル-14-シクロヘキシル-18-メチル-7

10

20

30

40

50

, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシドから実施例12の工程7と同様にして調製した。(ES⁺) m/z 656 (M+H)⁺。

【0288】

工程8: (7R)-14-シクロヘキシル-18, 21-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド

表題の化合物を(7R)-24-ベンジル-14-シクロヘキシル-18, 21-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシドから実施例12の工程8と同様にして調製した(定量)。(ES⁺) m/z 566 (M+H)⁺。

10

【0289】

工程9: [(7R)-14-シクロヘキシル-18, 21-ジメチル-17, 17-ジオキシド-15-オキソ-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-24-イル]酢酸

先述の化合物のMeOH(0.1M)中溶液を、pHが5になるまでHOAcで処理した。NaCNBH₃(2当量)を一度に添加し、得られた混合物を室温で90分間攪拌した。すべての揮発分を真空中で蒸発させた。残留物をEtOAcで処理し、得られた溶液をNaHCO₃飽和水溶液および塩水で洗浄した。Na₂SO₄で乾燥させた後、すべての揮発分を真空中で蒸発させた。粗製物をさらに精製することなく使用した。(ES⁺) m/z 624 (M+H)⁺。

20

【0290】

工程10: 2-[(7R)-14-シクロヘキシル-18, 21-ジメチル-17, 17-ジオキシド-15-オキソ-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-24-イル]-N-メチルアセトアミド

先述の化合物をDCM/DMA(2:1、0.1M)に溶解させ、得られた溶液に対してDMAp(5当量)およびEDC(1.5当量)を添加した。該混合物を5分間攪拌し、次いでMeNH₂HCl(2当量)を添加し、攪拌を16時間続けた。すべての揮発分を真空中で除去し、残留物をDMSOに溶解させ、質量誘導RP-HPLCによって精製した。凍結乾燥後、無色の非晶質の物質(16%、TFA塩)として製造物を得た。¹H

30

NMR(400MHz, DMSO-d₆+3% TFA, 330K) δ 1.09-1.22(m, 1H)、1.29-1.42(m, 2H)、1.45-1.55(m, 1H)、1.64-1.77(m, 2H)、1.81-1.87(m, 1H)、1.88-2.00(m, 3H)、2.67(s, 3H)、2.71(m, 1H)、2.87(s, 3H)、3.06(s, 3H)、3.07-3.14(m, 2H)、3.15-3.25(m, 2H)、3.30(s, 2H)、3.35-3.44(m, 1H)、3.46-3.55(m, 2H)、3.59-3.70(m, 1H)、3.92(br d, J 10.0Hz, 1H)、3.93-4.03(m, 2H)、4.47(d, J 14.8Hz, 1H)、4.49-4.58(m, 1H)、7.30-7.41(m, 3H)、7.46(d, J 8.0Hz, 1H)、7.56(br t, J 7.4Hz, 1H)、7.83(br s, 1H)、7.90(d, J 8.4Hz, 1H)、8.06(s, 1H); MS(ES⁺) m/z 637 (M+H)⁺。

40

【0291】

(実施例31)

(7R)-14-シクロヘキシル-24-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-18, 21, 21-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノ

50

エタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド (A31)

工程1: 3, 3-ジメチルペンター-4-エナル

該化合物を、Tetrahedron Lett 2004年、45(14)、2039-2942頁に記載されているように、3, 3-ジメチルペンター-4-エン-1-オールのスワーン酸化によって調製した(95%)。

【0292】

工程2: メチル(7R)-7-[(tert-ブトキシカルボニル)(3, 3-ジメチルペンター-4-エン-1-イル)アミノ]-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

該化合物を、[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]アセトアルデヒドの代わりに3, 3-ジメチルペンター-4-エナルを使用して実施例20の工程1と同様にして調製し、FC(PE/EtOAc 9:1から5:1)によって精製した。収率100%。(ES⁺) m/z 601 (M+H)⁺。

【0293】

工程3: メチル(7R)-7-[(tert-ブトキシカルボニル)(5-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルペンチル)アミノ]-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

BH₃DMS (3.4当量)を、先述の化合物の乾燥THF中1M溶液に0℃で添加し、該混合物を室温で2時間攪拌した。0℃まで冷却した後、H₂Oを慎重に添加し、次いで過ホウ酸ナトリウム四水和物(10当量)を添加し、該混合物を室温で3時間攪拌した。H₂Oで希釈後、反応物をEtOAcで抽出し、塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。粗製物をFC(PE/EtOAc 2:1)によって精製して、表題の化合物(72%)を得た。(ES⁺) m/z 619 (M+H)⁺。

【0294】

工程4: メチル(7R)-7-{[(tert-ブトキシカルボニル)[3, 3-ジメチル-5-(メチルアミノ)ペンチル]アミノ}-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

DMAP (0.1当量)およびMsCl (1.5当量)を、先述の化合物およびNEt₃ (3当量)の乾燥MeCl中0.05M溶液に添加し、該混合物を室温で3時間攪拌した。この溶液を85℃にてさらなるNEt₃ (3当量)および2MのMeNH₂/THF (22当量)で終夜処理し、蒸発させて残留物を得て、それをEtOAcに吸収させ、NaHCO₃飽和水溶液および塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した(97%)。(ES⁺) m/z 632 (M+H)⁺。

【0295】

工程5: メチル(7R)-7-((tert-ブトキシカルボニル){5-[[[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]スルホニル](メチル)アミノ]-3, 3-ジメチルフェニル]アミノ}-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

実施例20の工程3と同様にして調製した。(粗製物として94%)。(ES⁺) m/z 833 (M+Na)⁺。

【0296】

工程6: (7R)-7-((5-[(アミノスルホニル)(メチル)アミノ]-3, 3-ジメチルペンチル)アミノ)-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸

1MのKOH水溶液を、先の粗製物の乾燥ジオキササン中0.2M溶液に添加し、該混合物を75℃で終夜攪拌した。1NのHClを添加した後、反応混合物をEtOAcで抽出し、塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を乾燥DCM(0.1M)に溶解させ、室温にてTFA(20当量)で2時間処理し、次いですべての揮発分を真空中で除去して

10

20

30

40

50

、残留物を得て、それをそのまま使用した（95%）。(ES⁺) m/z 597 (M+H)⁺。

【0297】

工程7：(7R)-7-{[5-[(アミノスルホニル)(メチル)アミノ]-3,3-ジメチルペンチル][2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-14-シクロヘキシル-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-1-カルボン酸

NaCNBH₃（2当量）を、先の粗製物とEt₃N（5当量）とtert-ブチル（2-オキソエチル）カルバメート（1.5当量）とのMeOH（0.08M）中攪拌混合物に添加した。AcOH（11当量）を添加し、該混合物を室温で3時間攪拌した。MeOHを蒸発させ、H₂Oを添加し、EtOAcで抽出し、有機相を少量の塩水で1回洗浄し、乾燥させ、濃縮し、この粗製物を乾燥DCM（0.2M）に吸収させ、室温にてTFA（20当量）で2時間処理した。蒸発させて乾固させて残留物を得て、それをMeOH（0.1M）に吸収させた。NEt₃（6当量）、HCHO（7当量）の37%水溶液およびNaCNBH₃（4当量）を添加し、次いでAcOH（10当量）を添加し、該混合物を室温で3時間攪拌した。すべての揮発分を真空中で蒸発させ、H₂OおよびEtOAcを添加した。相を分離し、有機相を少量の塩水で1回洗浄し、乾燥させ、濃縮した。粗製物をそのまま使用した（74%）。(ES⁺) m/z 668 (M+H)⁺。

【0298】

工程8：(7R)-14-シクロヘキシル-24-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-18,21,21-トリメチル-7,8-ジヒドロ-6H-7,11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17,17-ジオキシド

EDC（2当量）を先の粗製物とDMAP（4当量）との乾燥DMF（0.04M）中攪拌混合物に添加し、該混合物を65℃で90分間攪拌した。DMFを部分的に蒸発させ、残留物をDMSOに吸収させ、自動RP-HPLCによって精製して、表題の化合物（7%）を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆, 300K）δ 0.88（s, 3H）、0.93（s, 3H）、1.10-1.20（m, 1H）、1.21-1.39（m, 4H）、1.42-1.63（m, 2H）、1.64-1.76（m, 2H）、1.80-2.00（m, 4H）、2.14-2.25（m, 1H）、2.50-2.87（m, 5H, DMSOシグナルに一部かぶり）、2.83（s, 6H）、3.01（s, 3H）、3.05-3.13（m, 1H）、3.13-3.25（m, 2H）、3.26-3.38（m, 1H）、3.47-3.59（m, 1H）、3.86-3.97（m, 1H）、3.97-4.08（m, 1H）、4.21-4.30（m, 1H）、4.60（d, J 14.7, 1H）、7.28-7.38（m, 3H）、7.47（d, J 8.3, 1H）、7.54-7.58（m, 1H）、7.90（d, J 8.3, 1H）、8.08（s, 1H）、11.66（br s, 1H）；(ES⁺) m/z 650 (M+H)⁺。

【0299】

（実施例32）

(7R)-14-シクロヘキシル-18,21,24-トリメチル-4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-7,8-ジヒドロ-6H-7,11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17,17-ジオキシド（A32）

工程1：2-(ベンジルオキシ)-6-ブロモフェニル

tert-ブチルアミン（2当量）をトルエン（1M）に溶解させ、該溶液を-30℃まで冷却した。温度を維持しながらBr₂（1当量）を一滴ずつ添加した。該混合物を30分間攪拌させ、次いでそれを-78℃まで冷却した。2-ベンジルオキシフェノール（1当量）のDCM（6M）中溶液を一滴ずつ添加した。該混合物を3時間にわたって室温に到達させた。該混合物をEt₂Oで希釈し、H₂Oを添加した。該混合物を1NのHC

10

20

30

40

50

1、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 飽和水溶液および塩水で洗浄した。 Na_2SO_4 で乾燥させた後、すべての揮発分を真空中で蒸発させた。残留物を FC (PE: EtOAc、9:1) によって精製した。その無色の油をさらに特徴づけることなく次の反応に使用した。(ES⁻) m/z 277、279 (M-H)⁻。

【0300】

工程2：メチル3-シクロヘキシル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキシボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-カルボキシレート

メチル2-ブロモ-3-シクロヘキシルインドール-6-カルボキシレート (国際特許出願のWO2004/087714に記載されているように調製) をジオキサン (0.4 M) に溶解させ、該溶液に対して NEt₃ (4当量)、Pd(OAc)₂ (0.05当量) および2-(ジシクロヘキシル)ホスフィノビフェニル (0.19当量) を添加した。ピナコロボラン (3当量) を一滴ずつ添加し、該混合物を80℃で1時間加熱した。該混合物を室温まで冷却し、次いでNH₄Cl 飽和水溶液で失活させた。該混合物をEt₂Oで抽出した。一緒にした有機相を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。すべての揮発分を真空中で蒸発させた。残留物を FC (PE: EtOAc、9:1) によって精製した。製造物留分の蒸発後、黄色の固体を得た。この物質をDCMに溶解させ、PEを添加して結晶化させた。ベージュ色の結晶性粉末 (44%) として製造物を得た。(ES⁺) m/z 384 (M+H)⁺。

【0301】

工程3：メチル2-[3-(ベンジルオキシ)-2-ヒドロキシフェニル]-3-シクロヘキシル-1H-インドール-6-カルボキシレート

先述の化合物および2-(ベンジルオキシ)-6-ブロモフェノール (1.5当量) をジオキサン (0.11 M) に溶解させた。該溶液を脱気し、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.1当量) を添加した後、2 Mの Na_2CO_3 溶液 (6当量) を添加した。該混合物をAr雰囲気下で100℃に加熱した。1時間後、すべての揮発分を真空中で蒸発させ、残留物をEtOAcに溶解させた。得られた混合物を1 NのHCl、NaHCO₃ 飽和水溶液および塩水で洗浄した。 Na_2SO_4 で乾燥させた後、すべての揮発分を真空中で蒸発させた。残留物を FC (PE: EtOAc、9:1) によって精製した。溶媒を蒸発させた後、無色の発泡体を得た (45%)。(ES⁺) m/z 456 (M+H)⁺。

【0302】

工程4：メチル(7R)-4-(ベンジルオキシ)-7-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-14-シクロヘキシル-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

該化合物をメチル2-[3-(ベンジルオキシ)-2-ヒドロキシフェニル]-3-シクロヘキシル-1H-インドール-6-カルボキシレートから実施例1の工程3と同様にして調製した (76%)。(ES⁺) m/z 611 (M+H)⁺。

【0303】

工程5：メチル(7R)-7-アミノ-4-(ベンジルオキシ)-14-シクロヘキシル-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

該化合物をメチル(7R)-4-(ベンジルオキシ)-7-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-14-シクロヘキシル-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレートから実施例1の工程4と同様にして調製した。(ES⁺) m/z 511 (M+H)⁺。

【0304】

工程6：メチル(7R)-4-(ベンジルオキシ)-14-シクロヘキシル-7-(メチルアミノ)-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

該化合物をメチル(7R)-7-アミノ-4-(ベンジルオキシ)-14-シクロヘキシル-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン

10

20

30

40

50

ー 1 1 -カルボキシレートから実施例 1 の工程 5 と同様にして調製した (60%)。(ES⁺) m/z 525 (M+H)⁺。

【0305】

工程 7: メチル (7R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 7 - [{ 2 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] エチル } (メチル) アミノ] - 1 4 - シクロヘキシル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - インドロ [1, 2 - e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 1 1 - カルボキシレート

先述の化合物の MeOH 中溶液に対して HOAc (2 当量) を添加した後、N-Boc-アミノアセトアルデヒド (1.2 当量) を添加した。該混合物を 15 分間攪拌させ、次いで NaBH(OAc)₃ (1.5 当量) を添加し、得られた溶液を室温で終夜攪拌させた。沈殿が観察された。該混合物を DCM で希釈し、得られた溶液を NaHCO₃ 飽和水溶液および塩水で抽出した。Na₂SO₄ で乾燥させた後、すべての揮発分を真空中で蒸発させた。残留物を FC (PE: EtOAc、8:2) によって精製した。溶媒の蒸発後、黄色の非晶質の固体 (78%) として製造物を得た。(ES⁺) m/z 668 (M+H)⁺。

【0306】

工程 8: メチル (7R) - 7 - [{ 2 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] エチル } (メチル) アミノ] - 1 4 - シクロヘキシル - 4 - ヒドロキシ - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - インドロ [1, 2 - e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 1 1 - カルボキシレート

先述の化合物の EtOAc/HOAc 中溶液に対して Pd/C (10%) を添加した。脱気後、H₂ 雰囲気を用い、該混合物を室温で終夜攪拌させた。該混合物を Ar で洗浄し、濾過した。フィルタケーキを EtOAc で洗浄し、一緒にした濾液を真空中で蒸発させた。残留物をさらに特徴づけることなく次の反応に使用した (定量)。

【0307】

工程 9: メチル (7R) - 7 - [{ 2 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] エチル } (メチル) アミノ] - 1 4 - シクロヘキシル - 4 - (2-ピロリジン-1-イルエトキシ) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - インドロ [1, 2 - e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 1 1 - カルボキシレート

先述の化合物を DMF (0.05 M) に溶解させ、NaH (2.2 当量) を添加した。室温で 5 分間攪拌した後、3 - (2-クロロエチル) ピロリジン塩酸塩 (1.1 当量) を添加し、該混合物を終夜 50 °C まで加温した。NH₄Cl 飽和水溶液を添加することによって反応物を失活させた。製造物を DCM で抽出した。一緒にした有機相を塩水で洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥させ、すべての揮発分を真空中で蒸発させた。残留物を FC (PE: EtOAc、6:4 + 1% MeOH + 1% NEt₃) によって精製した。溶媒の蒸発後、無色の非晶質の固体として製造物を得た (50%)。(ES⁺) m/z 675 (M+H)⁺。

【0308】

工程 10: (7R) - 7 - [{ 2 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] エチル } (メチル) アミノ] - 1 4 - シクロヘキシル - 4 - (2-ピロリジン-1-イルエトキシ) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - インドロ [1, 2 - e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 1 1 - カルボン酸

該化合物をメチル (7R) - 7 - [{ 2 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] エチル } (メチル) アミノ] - 1 4 - シクロヘキシル - 4 - (2-ピロリジン-1-イルエトキシ) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - インドロ [1, 2 - e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 1 1 - カルボキシレートから実施例 1 の工程 7 と同様にして調製した (定量)。(ES⁺) m/z 661 (M+H)⁺。

【0309】

工程 11: tert-ブチル { 2 - [[(7R) - 1 4 - シクロヘキシル - 1 1 - [({ [(2, 2 - ジメトキシエチル) (メチル) アミノ] スルホニル } アミノ) カルボニル

]-4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-7-イル](メチル)アミノ]エチル}カルバメート

該化合物を(7R)-7-[{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}(メチル)アミノ]-14-シクロヘキシル-4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸から実施例1の工程8と同様にして調製した(79%)。(ES⁺)m/z 841 (M+H)⁺。

【0310】

工程12:(7R)-7-[(2-アミノエチル)(メチル)アミノ]-14-シクロヘキシル-N-{[メチル(2-オキソエチル)アミノ]スルホニル}-4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキサミド

該化合物をtert-ブチル{2-[[(7R)-14-シクロヘキシル-11-[[{(2,2-ジメトキシエチル)(メチル)アミノ]スルホニル]アミノ)カルボニル]-4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-7-イル](メチル)アミノ]エチル}カルバメートから実施例1の工程9と同様にして調製した(定量)。その物質をさらに特徴づけることなく次の反応に使用した。

【0311】

工程13:(7R)-14-シクロヘキシル-18,21,24-トリメチル-4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-7,8-ジヒドロ-6H-7,11-(エタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17,17-ジオキシド

該化合物を、(7R)-7-[(2-アミノエチル)(メチル)アミノ]-14-シクロヘキシル-N-{[メチル(2-オキソエチル)アミノ]スルホニル}-4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキサミドから、アセトアルデヒドの代わりにホルムアルデヒドのH₂O中37%溶液を使用して実施例22の工程11と同様にして調製した(11%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ 8.04(s, 1H)、7.93(d, 1H, J 8.4)、7.48-7.46(d, 1H, J 8.4)、7.36-7.31(m, 2H)、7.03-6.98(m, 2H)、4.60(d, 1H, J 15.6)、4.44-4.33(m, 3H)、4.00-3.90(m, 3H)、3.71-3.69(m, 4H)、3.41-3.31(m, 2H)、3.25-3.15(m, 3H)、3.04(s, 3H)、2.86-2.83(m, 3H)、2.67-2.65(m, 1H)、2.32(s, 3H)、2.07-1.89(m, 10H)、1.73-1.65(m, 2H)、1.43-1.31(m, 4H)、1.14-1.10(m, 2H); (ES⁺)m/z 693 (M+H)⁺。

【0312】

(実施例33)

(7R)-14-シクロヘキシル-4-メトキシ-18,22-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-7,11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17,17-ジオキシド(A33)

工程1:メチル4-アジドブタノエート

メチル-4-ブロモブチレートのDMSO(0.6m)中溶液に対してNaN₃(1.5当量)を攪拌しながら添加した。該懸濁液を5時間にわたって攪拌しながら加熱した(45-50℃、油浴)。冷却後、H₂Oを添加し、該混合物をEt₂Oで抽出した。有機抽出物を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、粗油を精製することなく使用した(99%)。

【0313】

工程2：4-アジドブタノン酸

メチル4-アジドブタノエートを1NのNaOH（1.2当量）に懸濁させ、最小限のMeOHを添加して、反応混合物を均質にした。室温で1時間放置後、MeOHを真空中で除去した。該水溶液をEt₂Oで抽出し、濃HClでpH=0に酸性化した。次いで、酸をエーテルで抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させた。得られた粗油をさらに精製することなく使用した（定量）。

【0314】

工程3：（4S）-3-（4-アジドブタノイル）-4-ベンジル-1,3-オキサゾリジン-2-オン

NEt₃を、-78℃に冷却された4-アジドブタノン酸のTHF（0.3M）中攪拌混合物に添加し、この温度で攪拌を10分間続けた。塩化ピバロイル（1.3当量）を一滴ずつ添加した。得られた混合物を0℃まで加温し、1時間攪拌してから、-78℃まで再冷却した。個別のフラスコ内で、（4S）-4-ベンジル-1,3-オキサゾリジン-2-オンをTHF（0.8M）に溶解させ、-78℃まで冷却してから、N-BuLi（1.6m、1.35当量）を10分間にわたって一滴ずつ添加した。該混合物を-78℃で1時間攪拌し、次いでシリンジを使用して-68℃の混合無水物の溶液に移した。反応物を-78℃で1時間攪拌し、次いで室温でさらに1時間攪拌した。反応物を、NH₄Cl飽和水溶液の添加によって失活させてから、H₂OとEtOAcの間で分離させた。相を分離し、水相をEtOAcで再抽出した。一緒にした有機抽出物を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、10から30%EtOAc/PEで溶離するFCによって精製して、無色の油（74%）として製造物を得た。（ES⁺）m/z 289（M+H）⁺。

【0315】

工程4：（4S）-3-〔（2R）-4-アジド-2-（ヒドロキシメチル）ブタノイル〕-4-ベンジル-1,3-オキサゾリジン-2-オン

先述の化合物をDCM（0.1M）に溶解させ、-10℃まで冷却した。TiCl₄（1.1当量）を、内部温度が0℃を超えないように、該混合物に一滴ずつ添加した。該混合物をさらに30分間攪拌し、次いでヒューニツヒ塩基（1.15当量）を、内部温度が0℃を超えないように添加した。その濃赤色の溶液を-10℃でさらに45分間攪拌した。s-トリオキサン（1.2当量）を一度に反応混合物に添加した後、TiCl₄（1.1当量）を一滴ずつ添加した。反応混合物を-10℃で2時間攪拌し、次いでNaHCO₃飽和水溶液を一滴ずつ添加することによって失活させた。該混合物を30分間攪拌し、H₂O中に注ぎ、DCMで抽出した。一緒にした有機抽出物をNH₄Cl飽和水溶液で1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。30から70%のEtOAc/PEで溶離するFCによって残留物を精製して、無色の油（61%）として製造物を得た。（ES⁺）m/z 319（M+H）⁺；[α]_D²⁰：+42.9°（c=1、CHCl₃）。

【0316】

工程5：（4s）-3-〔（2R）-4-アジド-2-（{〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ}メチル）ブタノイル〕-4-ベンジル-1,3-オキサゾリジン-2-オン

先述の化合物をDCM（0.17M）に溶解させ、室温にてDMAP（0.1当量）およびNEt₃（1.8当量）で処理した。該溶液を0℃まで冷却し、tert-ブチルジメチルクロシラン（1.5当量）を一度に添加した。該混合物を0℃で30分間攪拌し、室温まで加温し、さらに18時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃飽和水溶液中に注ぎ、DCMで抽出した。一緒にした有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。10から20%のEtOAc/PEで溶離するFCによって残留物を精製して、無色の油（90%）として製造物を得た。（ES⁺）m/z 433（M+H）⁺；[α]_D²⁰：+30.2°（c=1、CHCl₃）。

10

20

30

40

50

【0317】

工程6：(2S)－4－アジド－2－({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)ブタン－1－オール

先述の化合物をEt₂O(0.17M)に溶解させ、MeOH(1.1当量)で処理し、0℃まで冷却した。LiBH₄(1.1当量)を一度に添加し、該混合物を0℃で30分間攪拌した。該混合物を室温まで加温し、1時間攪拌した、次いで、該混合物を0℃まで冷却し、NaHCO₃飽和水溶液を30分間にわたって慎重に添加した。尼僧混合物を0℃で1時間激しく攪拌し、次いでH₂O中に注いだ。水層をEtOAcで抽出し、一緒にした有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。10から20%のEtOAc/PEで溶離するFCによって残留物を精製して、無色の油(60%)として製造物を得た。(ES⁺)m/z 260 (M+H)⁺; [α]_D²⁰: -1.5° (c=1、CHCl₃)。

10

【0318】

工程7：(2R)－4－アジド－2－({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)ブチルメタンスルホネート

先述の化合物をDCM(0.13M)に溶解させ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2当量)を添加し、該混合物を0℃まで冷却した。MsCl(1.1当量)を一滴ずつ添加し、該混合物を0℃で15分間攪拌し、次いで室温まで加温し、さらに15分間攪拌した。次いで、反応混合物を1NのHCl中に注ぎ、DCMで抽出した。一緒にした有機抽出物をNaHCO₃飽和水溶液および塩水で1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をさらに精製することなく使用した(95%)。

20

【0319】

工程8：メチル2－(2－{ [(2S)－4－アジド－2－({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)ブチル]オキシ}－3－メトキシフェニル)－3－シクロヘキシル－1H－インドール－6－カルボキシレート

メチル3－シクロヘキシル－2－(2－ヒドロキシ－3－メトキシフェニル)－1H－インドール－6－カルボキシレート(実施例27、工程1)のDMA(0.1M)中溶液を60℃にてCs₂CO₃(1.0当量)で処理し、30分間攪拌した。(2R)－4－アジド－2－({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)ブチルメタンスルホネートを一度に添加し、該混合物を60℃で18時間攪拌した。冷却後、該溶液をEtOAcで希釈し、H₂O(x3)および塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて乾固させた。10から30%のEtOAc/PEで溶離するFCによって残留物を精製して、無色の固体(69%)として製造物を得た。(ES⁺)m/z 621 (M+H)⁺; [α]_D²⁰: +1.2° (c=1、CHCl₃)。

30

【0320】

工程9：メチル2－(2－{ [(2R)－4－アジド－2－(ヒドロキシメチル)ブチル]オキシ}－3－メトキシフェニル)－3－シクロヘキシル－1H－インドール－6－カルボキシレート

先述の化合物のTHF(0.1M)中溶液を室温にてTBAF(1.1当量、THF中1.0m)で処理し、1時間攪拌した。反応混合物を1NのHCl中に注ぎ、DCMで抽出した。一緒にした有機抽出物をNaHCO₃飽和水溶液および塩水で1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をさらに精製することなく使用した(定量)。(ES⁺)m/z 507 (M+H)⁺。

40

【0321】

工程10：メチル2－{2－[[(2S)－4－アジド－2－{ [(メチルスルホニル)オキシ]メチル}ブチル]オキシ}－3－メトキシフェニル}－3－シクロヘキシル－1H－インドール－6－カルボキシレート

メチル2－(2－{ [(2R)－4－アジド－2－(ヒドロキシメチル)ブチル]オキシ}－3－メトキシフェニル)－3－シクロヘキシル－1H－インドール－6－カルボキシレートから工程7と同様にして表題の化合物を調製した。残留物をさらに精製すること

50

なく使用した（99％）。(ES⁺) m/z 585 (M+H)⁺。

【0322】

工程11：メチル（7R）-7-（2-アジドエチル）-14-シクロヘキシル-4-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

先述の化合物のDMA（0.5M）中溶液を、60℃に加熱されたCs₂CO₃のDMA中懸濁液（最終濃度0.05M）に30分間にわたって一滴ずつ添加した。添加完了の30分後に、混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、H₂O（x2）および塩水（x2）で洗浄した。一緒にした有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。20から35％のEtOAc/PEで溶離するFCによって残留物を精製して、無色の固体（67％）として製造物を得た。(ES⁺) m/z 489 (M+H)⁺；[α]_D²⁰：+34.6°（c=1、CHCl₃）。

10

【0323】

工程12：メチル（7R）-7-（2-アミノエチル）-14-シクロヘキシル-4-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

先述の化合物をEtOAc/MeOH（1：1, 0.15M）に溶解させた。Pd/C（10％w/w、0.1当量）を添加し、該混合物を室温にてH₂雰囲気下で終夜攪拌し、次いでMeOHで洗浄しながらCelite（登録商標）の短パッドで濾過した。残留物をさらに精製することなく使用した（94％）。(ES⁺) m/z 463 (M+H)⁺。

20

【0324】

工程13：メチル（7R）-14-シクロヘキシル-4-メトキシ-7-〔2-（メチルアミノ）エチル〕-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

表題の化合物を、メチル（7R）-7-（2-アミノエチル）-14-シクロヘキシル-4-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレートから実施例1の工程5と同様にして調製した。粗製物をさらに精製することなく使用した（99％）。(ES⁺) m/z 477 (M+H)⁺。

30

【0325】

工程14：メチル（7R）-7-〔2-〔[N-（tert-ブトキシカルボニル）-N-メチル-β-アラニル]（メチル）アミノ〕エチル〕-14-シクロヘキシル-4-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

表題の化合物をメチル（7R）-14-シクロヘキシル-4-メトキシ-7-〔2-（メチルアミノ）エチル〕-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレートおよびN-（tert-ブトキシカルボニル）-N-メチル-β-アラニンから実施例13の工程6と同様にして調製した。50から75％のEtOAc/PEで溶離するFCによって粗製物を精製して、無色の固体（63％）として製造物を得た。(ES⁺) m/z 662 (M+H)⁺。

40

【0326】

工程15：メチル（7R）-14-シクロヘキシル-4-メトキシ-7-（2-〔メチル〔3-（メチルアミノ）プロピル〕アミノ〕エチル）-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

表題の化合物をメチル（7R）-7-〔2-〔[N-（tert-ブトキシカルボニル）-N-メチル-β-アラニル]（メチル）アミノ〕エチル〕-14-シクロヘキシル-4-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレートから実施例13の工程9と同様にして調製した。粗製物をさらに精製することなく使用した（定量）。(ES⁺) m/z 549 (M+H)⁺。

50

。

【0327】

工程16：メチル(7R)-7-{2-[{3-[{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}スルホニル]}(メチル)アミノ]プロピル}(メチル)アミノ]エチル}-14-シクロヘキシル-4-メトキシ-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

表題の化合物をメチル(7R)-14-シクロヘキシル-4-メトキシ-7-(2-{メチル[3-(メチルアミノ)プロピル]アミノ}エチル)-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレートから実施例18の工程4と同様にして調製した。粗製物をさらに精製することなく使用した(96%)。(ES⁺)m/z 728 (M+H)⁺。

10

【0328】

工程17：(7R)-7-{2-[{3-[{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}スルホニル]}(メチル)アミノ]プロピル}(メチル)アミノ]エチル}-14-シクロヘキシル-4-メトキシ-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸

表題の化合物をメチル(7R)-7-{2-[{3-[{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}スルホニル]}(メチル)アミノ]プロピル}(メチル)アミノ]エチル}-14-シクロヘキシル-4-メトキシ-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレートから実施例18の工程5と同様にして調製した。粗製物をさらに精製することなく使用した(86%)。(ES⁺)m/z 714 (M+H)⁺。

20

【0329】

工程18：(7R)-7-{2-[{3-[{(アミノスルホニル)}(メチル)アミノ]プロピル}(メチル)アミノ]エチル}-14-シクロヘキシル-4-メトキシ-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸

表題の化合物を(7R)-7-{2-[{3-[{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}スルホニル]}(メチル)アミノ]プロピル}(メチル)アミノ]エチル}-14-シクロヘキシル-4-メトキシ-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸から実施例18の工程6と同様にして調製した。粗製物をさらに精製することなく使用した(定量)。(ES⁺)m/z 614 (M+H)⁺。

30

【0330】

工程18：(7R)-14-シクロヘキシル-4-メトキシ-18,22-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-7,11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17,17-ジオキシド

表題の化合物を(7R)-7-{2-[{3-[{(アミノスルホニル)}(メチル)アミノ]プロピル}(メチル)アミノ]エチル}-14-シクロヘキシル-4-メトキシ-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸から実施例18の工程7と同様にして調製した。すべての揮発分の蒸発後に得られた残留物を自動RP-HPLCによって精製して、ビスTFA塩および2つの異性体の混合物として表題の化合物を得た(20%)。

40

【0331】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + 3% TFA, 300 K, 主異性体のデータ) δ 1.05-1.21 (m, 1H)、1.25-1.38 (m, 2H)、1.39-1.47 (m, 1H)、1.56-1.77 (m, 4H)、1.79-1.86 (m, 1H)、1.87-2.00 (m, 3H)、2.01-2.13 (m, 1H)、2.20-2.33 (m, 1H)、2.60-2.72 (m, 1H)、2.74-2.80 (

50

m, 1H)、2.81 (br s, 3H)、3.02 (s, 3H)、3.05–3.14 (m, 2H)、3.19–3.37 (m, 2H)、3.53–3.65 (m, 2H)、3.68–3.82 (m, 2H)、3.89 (s, 3H)、4.35 (d, J 14.8 Hz, 1H)、4.52 (m, 1H)、6.93 (d, J 7.6 Hz, 1H)、7.19–7.31 (m, 2H)、7.48 (d, J 8.6 Hz, 1H)、7.90 (d, J 8.6 Hz, 1H)、8.05 (br s, 1H); MS (ES⁺) m/z 596 (M+H)⁺。

【0332】

(実施例34)

30-シクロヘキシル-18-オキサ-2-チア-1, 3, 10, 24-テトラアザヘキサシクロ[2.2.2.1^{5,9}.1.8.11.0^{10,20}.0^{12,17}]ヘントリアコンター5(31), 6, 8, 11(30), 12, 14, 16-ヘプタエン-4-オン2, 2-ジオキシド(A34)

10

工程1: メチル14-シクロヘキシル-7-ホルミル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

メチル14-シクロヘキシル-7-(ヒドロキシメチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート(実施例13の工程1-2に記載されているように調製)のDCM中溶液(0.03M)をDMP(0.04M; 1.25当量)のDCM中溶液に室温で添加した。次いで、反応物を室温で1時間攪拌させた。該混合物をEtOAcで希釈し、NaHCO₃飽和水溶液とチオ硫酸ナトリウム(水溶液)(3x)の1:1混合物で洗浄してから、塩水で洗浄し、(Na₂SO₄で)乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、薄色ガラス(98%)として製造物を得た。その物質をさらに精製することなく採用した。(ES⁺) m/z 418 (M+H)⁺; 436 (M+H₂O+H)⁺。

20

【0333】

工程2: メチル7-[3-tert-ブトキシ-3-オキソプロパー1-エン-1-イル]-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

(tert-ブトキシカルボニルメチレン)トリフェニルホスホラン(1.12当量)をTHF中メチル14-シクロヘキシル-7-ホルミル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート(0.02M)に直接添加し、該混合物を室温で終夜攪拌した。揮発分を真空中で除去した。残留物をEtOAcと1NのHCl(水溶液)の間で分離させた。有機相を1NのHCl(水溶液)、NaHCO₃飽和水溶液、塩水で洗浄し、次いで(Na₂SO₄で)乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(10% EtOAc/PE)によって精製して、二重結合幾何異性体の混合物として製造物(93%)を得た。(ES⁺) m/z 516 (M+H)⁺; 538 (M+Na)⁺。

30

【0334】

工程3: メチル7-(3-tert-ブトキシ-3-オキソプロピル)-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

40

塩化コバルト六水和物(触媒; 0.12当量)をメチル7-[3-tert-ブトキシ-3-オキソプロパー1-エン-1-イル]-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレートのMeOH(0.02M)中溶液に添加した。塩化コバルトが溶解すると、NaBH₄(5.4当量)を導入した。溶液の灰/黒色への暗色化と共に激しい発泡が認められた。約5分後に、発泡が鎮静し、反応物の暗色が反応と共に解消され、10分以内に黄色に戻った。反応混合物をEtOAcと1NのHCl(水溶液)との間で分離させた。有機相をNaHCO₃飽和水溶液、水および塩水で洗浄してから、(Na₂SO₄で)乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。製造物をさらに精製することなく採用した(97%)。(E

50

S^+) m/z 518 ($M+H$)⁺; 540 ($M+Na$)⁺。

【0335】

工程4: 3-[14-シクロヘキシル-11[(メトキシカルボニル)-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-7-イル]プロパン酸

TFA (>150当量) および数滴の水をメチル7-(3-tert-ブトキシ-3-オキソプロピル)-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート(0.03M)のDCM中攪拌溶液に室温で添加した。反応物を60℃(油浴温度)で1時間加熱した。さらなるTFA(約60当量)を導入し、加熱を2時間続けた。揮発分を真空中で除去した。残留物をEtOAcに吸収させ、1NのHCl(水溶液)、塩水で洗浄してから、(Na_2SO_4 で)乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留するtert-BuOHをEt₂O/PE中での音波処理によって除去して製造物(45%)を得た。(97%)。(ES⁺) m/z 462 ($M+H$)⁺; 484 ($M+Na$)⁺。

10

【0336】

工程5: メチル7{3-[4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]-3-オキソプロピル}-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

HATU(1.1当量)をtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(1.1当量)とDIPEA(2.5当量)と3-[14-シクロヘキシル-11-(メトキシカルボニル)-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-7-イル]プロパン酸(0.03M)のDMF中攪拌混合物に室温にてN₂下で添加した。反応物を50℃で10分間加熱した。反応物を室温まで冷却させてから、EtOAcと1NのHCl(水溶液)との間で分離させた。有機相を1NのHCl、NaHCO₃飽和水溶液、水および塩水で洗浄してから、(Na_2SO_4 で)乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。その物質をさらに精製することなく採用した(88%)。(ES⁺) m/z 630 ($M+H$)⁺; 652 ($M+Na$)⁺。

20

【0337】

工程6: メチル14-シクロヘキシル-7-(オキソ-3-ピペラジン-1-イルプロピル)-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

DCM中メチル7{3-[4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]-3-オキソプロピル}-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート(0.04M)をTFA(170当量)で処理し、室温で終夜攪拌した。次いで、揮発分を真空中で除去し、残留物をNaHCO₃飽和水溶液とEtOAcの間で分離させた。一緒にした有機相を塩水で洗浄し、(Na_2SO_4 で)乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、オフホワイトの発泡体(100%)として製造物を得て、それをさらに精製することなく使用した。(ES⁺) m/z 530 ($M+H$)⁺。

30

【0338】

工程7: メチル14-シクロヘキシル-7-(3-ピペラジン-1-イルプロピル)-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

メチル14-シクロヘキシル-7-(オキソ-3-ピペラジン-1-イルプロピル)-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート(0.08M)のTHF中溶液をBH₃DMS錯体(THF中2M; 10当量)で一滴ずつ処理した。得られた溶液を室温で2.5時間攪拌した。HCl/MeOH(1.25M)を慎重に添加することによって反応物を失活させ、得られた溶液を2時間還流させた。次いで、揮発分を真空中で除去し、残留物をNaHCO₃飽和水溶液とEtOAcの間で分離させた。一緒にした有機相を塩水で洗浄し、(Na_2SO_4 で)

40

50

乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色発泡体（100%）として製造物を得て、それをさらに精製することなく使用した。（ES⁺）m/z 516（M+H）⁺。

【0339】

工程8：メチル7-[3-(4-{[(tert-ブトキシカルボニル)（メチル）アミノ]スルホニル}ピペラジン-1-イル)プロピル]-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

メチル14-シクロヘキシル-7-(3-ピペラジン-1-イルプロピル)-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート（0.11M）の乾燥THF中溶液に対して、(tert-ブトキシカルボニル){[4-(ジメチルイミノ)ピリジン-1(4H)-イル]スルホニル}アザニド（1当量）（文献の手順：Winum, J.-Yら、Org. Lett. 2001年、3、2241-2243頁に従って調製）を添加し、該混合物を40℃で2時間攪拌した。反応物を室温まで冷却させてから、EtOAcで希釈した。一緒にした有機相を1NのHCl（水溶液）、NaHCO₃飽和水溶液、次いで塩水で洗浄し、(Na₂SO₄で)乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色発泡体（58%）として製造物を得て、それをさらに精製することなく使用した。（ES⁺）m/z 695（M+H）⁺。

10

【0340】

工程9：7-[3-(4-{[(tert-ブトキシカルボニル)（メチル）アミノ]スルホニル}ピペラジン-1-イル)プロピル]-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸

20

2NのNaOH（水溶液）（30当量）をメチル7-[3-(4-{[(tert-ブトキシカルボニル)（メチル）アミノ]スルホニル}ピペラジン-1-イル)プロピル]-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート（0.06M）のMeOH中溶液に添加し、反応物を70℃で3時間攪拌した。反応物を室温まで冷却させてから、真空中でMeOHの容量を減少させた。残留物を1NのHCl（水溶液）とEtOAcとの間で分離させて、水相を酸性にした。水相を再びEtOAcで抽出し、一緒にした有機相を塩水で洗浄してから、(Na₂SO₄で)乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。その物質をさらに精製することなく採用した。（ES⁺）m/z 681（M+H）⁺。

30

【0341】

工程10：7-{3-[4-(アミノスルホニル)ピペラジン-1-イル]プロピル}-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸

DCM中7-[3-(4-{[(tert-ブトキシカルボニル)（メチル）アミノ]スルホニル}ピペラジン-1-イル)プロピル]-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸（0.07M）をTFA（200当量）で処理し、室温で1時間攪拌した。次いで、揮発分を真空中で除去し、残留物を1NのHCl（水溶液）とEtOAcとの間で分離させた。一緒にした有機相を塩水で洗浄し、(Na₂SO₄で)乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をEt₂O中2MnO₂HClで処理して、ベージュ色の固体（65%）として製造物を得て、それをさらに精製することなく使用した。（ES⁺）m/z 581（M+H）⁺。

40

【0342】

工程11：30-シクロヘキシル-18-オキサ-2-チア-1, 3, 10, 24-テトラアザヘキサシクロ[2.2.2.1^{5,9}.1.8,11.0^{10,20}.0^{12,17}]ヘントリアコンター-5(31), 6, 8, 11(30), 12, 14, 16-ヘプタエン-4-オン2, 2-ジオキシド

7-{3-[4-(アミノスルホニル)ピペラジン-1-イル]プロピル}-14-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキ

50

サゾシン-11-カルボン酸 (0.04 M) の DCM 中溶液に対して EDC (1.5 当量) および DMA P (3 当量) を添加した。該混合物を 50 °C で 2 時間攪拌してから、室温まで冷却し、すべての揮発分を真空中で除去した。残留物を RP-HPLC (Waters Sunfire カラム; MeCN/H₂O/0.1% TFA の勾配) によって精製した。純粋の化合物を含む部分を一緒にし、凍結乾燥して、白色粉末 (19%) として製造物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + TFA, 335 K) δ 1.16–1.23 (m, 2H)、1.31–1.39 (m, 2H)、1.47–1.50 (m, 1H)、1.69–1.73 (m, 2H)、1.83–2.19 (nr, 7H)、2.64–2.66 (m, 1H)、3.29–3.36 (m, 4H)、3.49–3.74 (m, 7H)、3.89–3.93 (m, 2H)、4.28–4.39 (m, 1H)、4.40–4.44 (m, 1H)、7.28–7.32 (m, 2H)、7.35–7.37 (m, 1H)、7.45–7.47 (m, 1H)、7.52–7.56 (m, 1H)、7.90–7.92 (m, 2H); (ES⁺) m/z 563 (M+H)⁺。

10

【0343】

(実施例 35)

(-) -14-シクロヘキシル-3-メトキシ-18, 22-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン 17, 17-ジオキシド (A35)

工程 1: 2-[4-メトキシ-2-(メトキシメトキシ) フェニル]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン

20

ピナコール酸ホウ素 (3.5 当量)、Et₃N (4 当量)、Pd(OAc)₂ (0.05 当量) および 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニル (0.19 当量) を 1-ブロモ-4-メトキシ-2-(メトキシメトキシ) ベンゼン (JACS, 2007 年、129、6716–6717 頁に記載されているように調製) のトルエン (0.1 M) 中溶液に添加した。反応物を 1.5 時間にわたって 80 °C に加熱した。該混合物を冷却し、EtOAc で希釈し、1 N の HCl (水溶液)、塩水で洗浄し、(Na₂SO₄ で) 乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して、製造物を得て、それをさらに精製することなく採用した (定量)。(ES⁺) m/z 295 (M+H)⁺。

【0344】

30

工程 2: メチル 3-シクロヘキシル-2-[4-メトキシ-2-(メトキシメトキシ) フェニル]-1H-インドール-6-カルボキシレート

メチル 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 (商業的に入手可能なメチルインドール-6-カルボキシレートから国際特許出願の国際公開第 2004087714 に記載されているように調製) と 2-[4-メトキシ-2-(メトキシメトキシ) フェニル]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (2 当量) と 2 M の Na₂CO₃ (水溶液) (6 当量) とのジオキサン (0.16 M) 中混合物を調製した。次いで、該混合物を窒素で脱気し、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (0.2 当量) を添加した。得られた混合物を、予備加熱された油浴中に 110 °C で 2 時間浸した。該混合物を冷却し、EtOAc で希釈し、1 N の HCl (水溶液)、塩水で洗浄し、(Na₂SO₄ で) 乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。粗製物を自動 FC (PE/EtOAc 9:1) によって精製して、製造物 (93%) を得た。(ES⁺) m/z 424 (M+H)⁺。

40

【0345】

工程 3: メチル 3-シクロヘキシル-2-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-1H-インドール-6-カルボキシレート

3 M の HCl (水溶液) (4 当量) をメチル 3-シクロヘキシル-2-[4-メトキシ-2-(メトキシメトキシ) フェニル]-1H-インドール-6-カルボキシレートの MeOH (0.05 M) 中攪拌混合物に添加し、該混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。該混合物を冷却し、溶媒を真空中で濃縮し、残留物を EtOAc で希釈し、NaHCO₃ 飽和水

50

溶液、塩水で洗浄し、(Na₂SO₄で)乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して、表題の化合物(95%)を得た。(ES⁺)m/z 380 (M+H)⁺。

【0346】

工程4:メチル14-シクロヘキシル-7-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

実施例13(工程1-2)について記載されているのと同じ手法を用いて、メチル3-シクロヘキシル-2-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-1H-インドール-6-カルボキシレートから出発して、表題の化合物を調製した(41%)。(ES⁺)m/z 450 (M+H)⁺。

10

【0347】

工程5:(+)-および(-)-メチル14-シクロヘキシル-7-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

メチル14-シクロヘキシル-7-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレートの鏡像異性体を、キラルSF(Chiralpak IAカラム、変性剤25%(MeOH:0.2% Et₂NH)、圧力100バール、温度35℃)を介して分離して、第1の溶離([α]_D²⁰-24(c=1, MeOH))異性体および第2の溶離([α]_D²⁰+26(c=1, MeOH))異性体を得た。(ES⁺)m/z 450 (M+H)⁺。

20

【0348】

工程6:(-)-14-シクロヘキシル-3-メトキシ-18,22-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-7,11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17,17-ジオキシド

実施例13(工程3-9および11-14)について記載されているのと同じ手法を用いて、(+)-メチル14-シクロヘキシル-7-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート(SFCによる第2の溶離異性体)から出発して、表題の化合物を調製した。(0.1% TFAで緩衝された)MeCN/H₂O勾配で溶離する自動RP-HP LCによって精製した。純粋の化合物を含む部分を一緒にし、凍結乾燥して、白色粉末(26%)として製造物を得た。¹H NMR(600 MHz, Py-d₅, 320 K) δ 1.12-1.26(m, 3H)、1.35-1.41(m, 3H)、1.69-1.70(m, 2H)、1.75-1.77(m, 1H)、1.86-1.88(m, 1H)、2.05-2.27(m, 10H)、2.56-2.62(m, 2H)、2.99-3.03(m, 1H)、3.34(s, 3H)、3.56-3.68(m, 4H)、3.90(s, 3H)、4.13-4.15(m, 1H)、4.19-4.21(m, 1H)、6.93-6.97(m, 2H)、7.40(d, J 8.4, 1H)、7.92-7.93(m, 1H)、8.09(d, J 8.4, 1H)、8.21(s, 1H)。(ES⁺)m/z 595 (M+H)⁺; [α]_D²⁰-47(c=0.1, MeOH)。

30

40

【0349】

(実施例36)

(+)-14-シクロヘキシル-3-メトキシ-18,21-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-7,11-(プロパノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17,17-ジオキシド(A36)

工程1:3-[14-シクロヘキシル-3-メトキシ-11-(メトキシカルボニル)-7,8-ジヒドロ-6H-インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾオキサゾシン-7-イル]プロパン酸

実施例34(工程1-4)について記載されているのと同じ手法を用いて、14-シク

50

ロヘキシルー７－（ヒドロキシメチル）－３－メトキシ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－イン
ドロ〔１，２－*e*〕〔１，５〕ベンゾオキサゾシン－１１－カルボキシレート（実施例３
５の工程１－４に記載されているように調製）から出発して、表題の化合物を調製した。
（ ES^+ ） m/z ４９２（ $\text{M}+\text{H}$ ）⁺。

【０３５０】

工程２：メチルー７－〔３－〔〔２－〔（*tert*－ブトキシカルボニル）メチル〕アミ
ノ〕エチル〕（メチル）アミノ〕－３－オキソプロピル〕－１４－シクロヘキシルー３－
メトキシ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－インドロ〔１，２－*e*〕〔１，５〕ベンゾオキサゾ
シン－１１－カルボキシレート

tert－ブチルピペラジン－１－カルボキシレートの代わりに *tert*－ブチルメチ
ル〔２－（メチルアミノ）エチル〕カルバメート（商業的に入手可能な *N,N'*－ジメチ
ルエチレンジアミンから、欧州特許出願第１９９８／２９６８１１号に記載されているよ
うに調製）を使用して、実施例３４（工程５）について記載されているのと同じ手法を適
用して、３－〔１４－シクロヘキシルー３－メトキシ－１１－（メトキシカルボニル）－
７，８－ジヒドロ－６Ｈ－インドロ〔１，２－*e*〕〔１，５〕ベンゾオキサゾシン－７－
イル〕プロパン酸から出発して表題の化合物を調製した。（ ES^+ ） m/z ６６２（ $\text{M}+\text{H}$ ）⁺。

【０３５１】

工程３：（＋）－１４－シクロヘキシルー３－メトキシ－１８，２１－ジメチルー７，
８－ジヒドロ－６Ｈ－７，１１－（プロパノイミノエタノイミノチオイミノメタノ）イン
ドロ〔１，２－*e*〕〔１，５〕ベンゾオキサゾシン－１５－オン１７，１７－ジオキシド

実施例３４（工程６－１１）について記載されているのと同じ手法を用いて、メチルー
７－〔３－〔〔２－〔（*tert*－ブトキシカルボニル）メチル〕アミノ〕エチル〕（メチ
ル）アミノ〕－３－オキソプロピル〕－１４－シクロヘキシルー３－メトキシ－７，８－
ジヒドロ－６Ｈ－インドロ〔１，２－*e*〕〔１，５〕ベンゾオキサゾシン－１１－カルボ
キシレートから出発して表題の化合物を調製した。製造物を RP-HPLC （*Waters*
Sunfire カラム C18 OBD １０ μM ；１９×２５０ mm $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}/0.1\% \text{TFA}$ の勾配）によって精製した。純粋の製造物を含む部分を一緒にし、
凍結乾燥してラセミ混合物（８％）を得た。該ラセミ混合物を、キラル SFC （*Chiralpak*
AS-H カラム、変性剤４０％（*iPrOH*；０．４％ Et_2NH ）、圧
力１００ bar 、温度３５℃）を介して分離して、第１の溶離（滞留時間１０．６３分）
（ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 18.0$ （ $c = 0.1$ 、 MeOH ））異性体および第２の溶離（滞留時
間１３．１６分）（ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 18.0$ （ $c = 1$ 、 MeOH ））異性体を得た。¹ H

NMR （６００ MHz cryo ， $\text{DMSO}-d_6 + \text{TFA}$ ，３００ K ） δ ０．９２－
１．１６（*m*，１ H ）、１．２５－１．４９（*m*，４ H ）、１．６５－１．７７（*m*，３
 H ）、１．７８－１．９８（*m*，７ H ）、２．６１－２．６７（*m*，１ H ）、２．８７（
s，３ H ）、３．０９（*s*，３ H ）、３．１６－３．２８（*m*，２ H ）、３．３１－３．
３７（*m*，１ H ）、３．５４－３．６２（*m*，２ H ）、３．６４－３．６９（*m*，１ H ）、
３．７８－３．９５（*m*，５ H ）、４．２８－４．４２（*m*，２ H ）、６．８７－６．９１
（*m*，２ H ）、７．２３－７．２４（*m*，１ H ）、７．４１－７．４９（*m*，１ H ）、７
．６１（*d*， $J = 8.2$ ，１ H ）、８．０８（*s*，１ H ）。（ ES^+ ） m/z ５９５（ $\text{M}+\text{H}$ ）⁺。

【０３５２】

（実施例３７）

（－）－１４－シクロヘキシルー３－メトキシ－１８，２１－ジメチルー７，８－ジヒ
ドロ－６Ｈ－７，１１－（プロパノイミノエタノイミノチオイミノメタノ）インドロ〔１
，２－*e*〕〔１，５〕ベンゾオキサゾシン－１５－オン１７，１７－ジオキシド（ A37
）

工程１：（－）－１４－シクロヘキシルー３－メトキシ－１８，２１－ジメチルー７，
８－ジヒドロ－６Ｈ－７，１１－（プロパノイミノエタノイミノチオイミノメタノ）イン

ドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド
表題の化合物を実施例36のように調製し、それは、キラルSFC (Chiralpak AS-Hカラム、変性剤40% (iPrOH; 0.4% Et₂NH)、圧力100
バール、温度35℃) による第2の溶離異性体である (滞留時間13.16分; $[\alpha]_D^{20} = -18.0$ (c=0.1, MeOH))。 (ES⁺) m/z 595 (M+H)⁺。

【0353】

(実施例38)

14-[(1R, 2S) または (1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-3-
メトキシ-18, 22-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノ
プロパノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド (A38)

10

工程1: メチル14-[(1R, 2S) または (1S, 2R)-2-フルオロシクロヘ
キシル]-7-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-6H-インド
ロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

実施例35 (工程1-4) について記載されているのと同じ手法を用いて、(-)-メ
チル2-プロモ-3-[(1R, 2S) または (1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキ
シル]-1H-インドール-6-カルボキシレート (異性体A-国際特許出願のWO20
07054741に記載されているように調製) から出発して表題の化合物を調製した。

【0354】

工程2: 14-[(1R, 2S) または (1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル
]-3-メトキシ-18, 22-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタ
ノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオ
キサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド

20

実施例13 (工程3-9および11-14) について記載されているのと同じ手法を用
いて、メチル14-[(1R, 2S) または (1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキ
シル]-7-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレートから出発して表題
の化合物を調製した。残留物をRP-HPLC (Sepax GP C18 30×10
0mm; 勾配H₂O中40-75%CH₃CN; 0.1%TFAで緩衝された溶媒) によ
って精製した。純粋の化合物を含む部分を一緒にし、HClの存在下で凍結乾燥して、ジ
アステレオ異性体の混合物 (全体で5%) として表題の化合物のHCl塩を得た。¹H
NMR (300MHz, CD₃CN, 300K) δ 1.11-2.40 (m, 13H)
、2.62-3.38 (m, 11H)、3.61-4.09 (m, 7H)、4.36-4
.68 (m, 2H)、4.88-5.32 (m, 1H)、6.64-7.18 (m, 2H
)、7.34-7.62 (m, 2H)、7.69-8.21 (m, 2H); (ES⁺) m
/z 613 (M+H)⁺。

30

【0355】

(実施例39)

(7Rまたは7S)-14-シクロヘキシル-18, 21-ジメチル-7, 8-ジヒド
ロ-6H-7, 11-(メタノオキシエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) イ
ンドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド
(A39)

40

工程1: (+) および (-)-メチル14-シクロヘキシル-7-(ヒドロキシメチル)
) -7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-
11-カルボキシレート

メチル14-シクロヘキシル-7-(ヒドロキシメチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-
インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート (Ch
iralpak ADカラム、改質剤40%MeOH、圧力100バール、温度35℃)
を介して分離して、第1の溶離 ($[\alpha]_D^{20} = -43.5$ (c=0.1, MeOH)) 異
性体および第2の溶離 ($[\alpha]_D^{20} = +43.6$ (c=1, MeOH)) 異性体を得た。

50

(ES^+) m/z 420 ($M+H$)⁺。

【0356】

工程2：(7Rまたは7S) - 7 - ({ 2 - [ベンジル (メチル) アミノ] エトキシ } メチル) - 14 - シクロヘキシル - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - インドロ [1, 2 - e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 11 - カルボン酸

(+) - メチル 14 - シクロヘキシル - 7 - (ヒドロキシメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - インドロ [1, 2 - e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 11 - カルボキシレート (第2の溶離異性体) のトルエン (0.04M) 中溶液を30% w/vのNaOH (10当量) および臭化テトラブチルアンモニウム (0.25当量) で処理した後、塩化N - ベンジル - 2 - クロロ - N - メチルエタンアミニウム (実施例7の工程1に記載されているように調製) (2.5当量) で処理した。得られた溶液を65℃で18時間攪拌した。トルエンを真空中で除去し、残留物をEtOAcに吸収させ、1NのHCl (水溶液) および塩水で洗浄してから、(Na_2SO_4) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、油として製造物を得て、それをさらに精製することなく使用した。(ES^+) m/z 553 ($M+H$)⁺。

10

【0357】

工程3：(7Rまたは7S) - 7 - ({ 2 - [ベンジル (メチル) アミノ] エトキシ } メチル) - 14 - シクロヘキシル - N - { [(2, 2 - ジメトキシエチル) (メチル) アミノ] スルホニル } - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - インドロ [1, 2 - e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 11 - カルボキサミド

20

(7Rまたは7S) - 7 - ({ 2 - [ベンジル (メチル) アミノ] エトキシ } メチル) - 14 - シクロヘキシル - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - インドロ [1, 2 - e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 11 - カルボン酸の乾燥DCM (0.06M) 中溶液をDMAP (3当量)、EDC (1.5当量) およびN - (2, 2 - ジメトキシエチル) - N - メチルスルファミド (実施例1の工程1に記載されているように調製) で処理した。該混合物を40℃で2時間攪拌し、次いでEtOAcで希釈し、1NのHCl (水溶液)、NaHCO₃ 飽和水溶液および塩水で洗浄し、(Na_2SO_4) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して表題の化合物を得た。粗製物をさらに精製することなく次の工程に使用した。(ES^+) m/z 733 ($M+H$)⁺。

【0358】

30

工程4：(7Rまたは7S) - 14 - シクロヘキシル - N - { [(2, 2 - ジメトキシエチル) (メチル) アミノ] スルホニル } - 7 - { [2 - (メチルアミノ) エトキシ] メチル } - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - インドロ [1, 2 - e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 11 - カルボキサミド

(7Rまたは7S) - 7 - ({ 2 - [ベンジル (メチル) アミノ] エトキシ } メチル) - 14 - シクロヘキシル - N - { [(2, 2 - ジメトキシエチル) (メチル) アミノ] スルホニル } - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - インドロ [1, 2 - e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 11 - カルボキサミドのMeOH (0.06M) 中溶液をAcOH (1当量) およびPd/C (2当量) で処理した。得られた混合物をH₂ 雰囲気下で12時間攪拌した。該混合物を濾過し、次いで真空中で濃縮して表題の化合物を得た。粗製物をさらに精製することなく次の工程に使用した。(ES^+) m/z 643 ($M+H$)⁺。

40

【0359】

工程5：(7Rまたは7S) - 14 - シクロヘキシル - 7 - { [2 - (メチルアミノ) エトキシ] メチル } - N - { [メチル (2 - オキソエチル) アミノ] スルホニル } - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - インドロ [1, 2 - e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 11 - カルボキサミド

(7Rまたは7S) - 14 - シクロヘキシル - N - { [(2, 2 - ジメトキシエチル) (メチル) アミノ] スルホニル } - 7 - { [2 - (メチルアミノ) エトキシ] メチル } - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - インドロ [1, 2 - e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン - 11 - カルボキサミド (0.05M) のDCM中溶液を過剰のTFAおよびH₂O (>それぞれ

50

れ>50当量)で処理した。該混合物を40℃で40分間攪拌した。該溶液を室温まで冷却させ、次の工程に使用した。(ES⁺)m/z 597 (M+H)⁺。

【0360】

工程6: (7Rまたは7S)-14-シクロヘキシル-18, 21-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(メタノオキシエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド

先述の工程から得られたDCM溶液を無水MeOHで希釈して(0.01Mの最終基質濃度を得て)、pHをEt₃NでpH5-6に調整した。NaBH₃CN(10当量)を導入し、該混合物を室温で1時間攪拌し、次いで数滴のNaHCO₃飽和水溶液で失活させ、真空中で濃縮した。(0.1%TFAで緩衝された)MeCN/H₂Oで溶離する自動RP-PLCによって精製した。製造物を含む部分を一緒にし、凍結乾燥して、白色粉末(5つの工程にわたって7%)として製造物を得た。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆+TFA, 300K) δ 1.12-1.20(m, 1H)、1.26-1.39(m, 2H)、1.44-1.55(m, 1H)、1.63-1.74(m, 2H)、1.79-1.86(m, 1H)、1.88-2.00(m, 3H)、2.30-2.40(m, 1H)、2.65-2.75(m, 1H)、2.90(s, 3H)、3.06(s, 3H)、3.20-3.30(m, 1H)、3.37-3.43(m, 1H)、3.44-3.53(m, 3H)、3.54-3.65(m, 2H)、3.66-3.95(m, 5H)、4.40-4.48(m, 1H)、4.55-4.65(m, 1H)、7.20-7.27(m, 1H)、7.29-7.34(m, 1H)、7.36-7.43(m, 2H)、7.52-7.58(m, 1H)、7.88(d, J 8.4, 1H)、8.08(s, 1H); (ES⁺)m/z 581 (M+H)⁺; [α]_D²⁰+11(c=0.1, MeOH)。

【0361】

(実施例40)

(7R)-14-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-18, 21-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(プロパノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド

工程1: (2S)-5-アジド-2-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)ペンタン-1-オール

表題の化合物を実施例33の工程1-6のメチル4-プロモブタノエートについて記載されている方法と同様にしてメチル5-プロモペンタノエートから調製した。フラッシュクロマトグラフィー(9:1から7:3PE:EtOAc)によって精製して、無色の油(38%)として製造物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 300K) δ 0.03(s, 6H)、0.87(s, 9H)、1.28-1.33(m, 2H)、1.48-1.53(m, 1H)、1.53-1.61(m, 2H)、3.28-3.31(m, 2H)、3.32-3.36(m, 2H)、3.50(dd, J 10.0, 5.6, 1H)、3.57(dd, J 10.0, 5.6, 1H)、4.34-4.36(m, 1H); [α]_D²⁰=-6.5(c=2.2, CHCl₃)。

【0362】

工程2: (2R)-5-アジド-2-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)ペンチルメタンスルホネート

(2S)-5-アジド-2-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)ペンタン-1-オールを実施例33の工程7と同様にして処理して、表題の化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 300K) δ 0.05(s, 6H)、0.87(s, 9H)、1.28-1.43(m, 2H)、1.56-1.63(m, 2H)、1.82-1.88(m, 1H)、3.16(s, 3H)、3.31-3.35(m, 2H)、3.52-3.62(m, 2H)、4.16(d, J 5.6, 2

H)。

【0363】

工程3：メチル(7R)-7-(3-アジドプロピル)-14-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

実施例33の工程8-11の3-アジドエチル類似体について記載されているのと同じ手法を用いて、メチル3-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-2-(2-ヒドロキシフェニル)-1H-インドール-6-カルボキシレート(国際特許出願のWO2007/054741に記載されているように調製)および(2R)-5-アジド-2-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)ペンチルメタンスルホネートから表題の化合物を調製した(全体で25%)。(ES⁺) m/z 491 (M+H)⁺; [α]_D²⁰ = +47.9 (c = 1.05, CHCl₃)。 10

【0364】

工程4：メチル(7R)-7-(3-アミノプロピル)-14-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

メチル(7R)-7-(3-アジドプロピル)-14-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート(0.23M)の乾燥MeOH中溶液に対して、N₂下で、酢酸(1当量)を添加し、次いでPd/C(0.15重量当量)を添加した。反応容器内の雰囲気はH₂を充填し、反応物をH₂雰囲気(バルーン)下で終夜激しく攪拌した。反応物をN₂で洗浄し、セライトのパッドで濾過した。次いで、濾液を真空中で濃縮し、残留物をNaHCO₃飽和水溶液とEtOAcの間で分離させた。一緒にした有機相を塩水で洗浄し、(Na₂SO₄で)乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して表題の化合物(100%)を得て、それをさらに精製することなく使用した。(ES⁺) m/z 465 (M+H)⁺。 20

【0365】

工程5：メチル(7R)-14-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-7-[3-(メチルアミノ)プロピル]-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート 30

メチル(7R)-7-(3-アミノプロピル)-14-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート(0.17M)のTHF中溶液を2, 2, 2-トリフルオロエチルギ酸塩(1.5当量)で一滴ずつ処理し、室温で終夜攪拌した。揮発分を真空中で除去し、残留物をTHFに溶解し(0.09M)、BH₃DMS錯体(THF中2M; 5当量)で一滴ずつ処理した。得られた溶液を室温で3時間攪拌した。HCl/MeOH(1.25M)を慎重に添加することによって反応物を失活させ、得られた溶液を2時間還流させた。次いで、揮発分を真空中で除去し、残留物をNaHCO₃飽和水溶液とEtOAcの間で分離させた。一緒にした有機相を塩水で洗浄し、(Na₂SO₄で)乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物をさらに精製することなく次の工程に使用した(100%)。(ES⁺) m/z 479 (M+H)⁺。 40

【0366】

工程6：メチル(7R)-7-{3-[{2-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]エチル}(メチル)アミノ]プロピル}-14-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

tert-ブチルメチル(2-オキソエチル)カルバメート(2当量)(tetrahedron, 2002年、58、1719に記載されているように調製)をメチル(7R)-14-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-7 50

ー [3- (メチルアミノ) プロピル] -7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート (0.17M) の THF 中溶液に室温で添加した後、HOAc (触媒) を添加した。1 時間後、すべての揮発分を真空中で除去し、残留物を MeOH に再溶解させた (0.17M)。NaCNBH₃ (3 当量) を添加し、得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液で洗浄した。一緒にした有機相を塩水で洗浄し、(Na₂SO₄ で) 乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物をさらに精製することなく次の工程に使用した (100%)。 (ES⁺) m/z 636 (M+H)⁺。

【0367】

工程 7: メチル (7R) -14- [(1R, 2S) または (1S, 2R) -2-フルオロシクロヘキシル] -7- (3- {メチル [2- (メチルアミノ) エチル] アミノ} プロピル) -7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート

DCM 中メチル (7R) -7- {3- [{2- [(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] エチル} (メチル) アミノ] プロピル} -14- [(1R, 2S) または (1S, 2R) -2-フルオロシクロヘキシル] -7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレート (0.10M) を TFA (25 当量) で処理し、室温で終夜攪拌した。次いで、揮発分を真空中で除去し、残留物を NaHCO₃ 飽和水溶液と EtOAc の間で分離させた。一緒にした有機相を塩水で洗浄し、(Na₂SO₄ で) 乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、白色の発泡体 (100%) として製造物を得て、それをさらに精製することなく使用した。 (ES⁺) m/z 536 (M+H)⁺。

【0368】

工程 8: (7R) -7- {3- [{2- [(アミノスルホニル) (メチル) アミノ] エチル} (メチル) アミノ] プロピル} -14- [(1R, 2S) または (1S, 2R) -2-フルオロシクロヘキシル] -7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸

実施例 34 の工程 8-10 に記載されているのと同じ手法を用いて、メチル (7R) -14- [(1R, 2S) または (1S, 2R) -2-フルオロシクロヘキシル] -7- (3- {メチル [2- (メチルアミノ) エチル] アミノ} プロピル) -7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボキシレートから表題の化合物を調製した (全体で 80%)。 (ES⁺) m/z 601 (M+H)⁺。

【0369】

工程 9: (7R) -14- [(1R, 2S) または (1S, 2R) -2-フルオロシクロヘキシル] -21-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11- (プロパノイミノエタノイミノチオイミノメタノ) インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド

(7R) -7- {3- [{2- [(アミノスルホニル) (メチル) アミノ] エチル} (メチル) アミノ] プロピル} -14- [(1R, 2S) または (1S, 2R) -2-フルオロシクロヘキシル] -7, 8-ジヒドロ-6H-インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾオキサゾシン-11-カルボン酸 (0.05M) の DCM 中溶液に対して、EDC (2 当量) および DMAP (3.5 当量) を添加した。該混合物を室温で 2 時間攪拌してから、室温まで冷却し、EtOAc で希釈した。該混合物を 1N の HCl (水溶液) で洗浄し、次いで塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を RP-HPLC (Waters Sunfire カラム; MeCN/H₂O/0.1% TFA の勾配) によって精製した。純粋の化合物を含む部分を一緒にし、凍結乾燥して、白色粉末 (20%) として製造物を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆ + TFA, 300 K) δ 0.98-1.14 (m, 2H)、1.42-1.64 (m, 5H)、1.74-1.83 (m, 1H)、1.88-2.09 (m, 3H)、2.2

0.27 (m, 1H)、2.42–2.50 (m, 1H)、2.79–2.84 (m, 1H)、2.87 (s, 3H)、3.10 (s, 3H)、3.16–3.26 (m, 2H)、3.30–3.39 (m, 1H)、3.59–3.69 (m, 3H)、3.84–3.98 (m, 2H)、4.38–4.49 (m, 2H)、5.10 (dm, J_{HF} 50.7, 1H)、7.32–7.33 (m, 2H)、7.47–7.48 (m, 2H)、7.54–7.56 (m, 1H)、7.95 (d, J 8.4, 1H)、8.04 (s, 1H); (ES⁺) m/z 583 (M+H)⁺. $[\alpha]_D^{20} +8.1$ (c=0.88, MeOH)。

【0370】

化合物A1–A40を上記細胞ベースのHCV複製アッセイ（実施例ii））でアッセイし、それらの結果をIC₅₀活性範囲として表Aに報告する。

10

【0371】

【表1】

表A: 化合物A1–A40によるHCVサブゲノム複製の阻害

化合物	IC ₅₀ (nM)	化合物	IC ₅₀ (nM)
A1	+++	A21	+++
A2	+++	A22	++
A3	+++	A23	++
A4	+++	A24	++
A5	+++	A25	+++
A6	++	A26	+++
A7	++	A27	+++
A8	+++	A28	+++
A9	++	A29	+++
A10	++	A30	++
A11	+++	A31	+++
A12	+++	A32	+++
A13	++	A33	+++
A14	+++	A34	++
A15	+	A35	+++
A16	++	A36	++
A17	++	A37	+++
A18	+++	A38	+++
A19	+++	A39	+++
A20	++	A40	+++

20

30

40

活性範囲:

+++; < 25 nM; ++; 25 – 150 nM; +; 150 – 500 nM; * > 500 nM

【0372】

以下の表は、これらの一部およびさらなる非限定的な実施例を示す。

【0373】

【表 2】

表1:16員大環状分子

実施例 番号	化合物名	IC ₅₀ [*] (nM)	手順	m/z (ES ⁺)
101	14-シクロヘキシル-18, 22-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	++	C	565
102	(7R)-21-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-14-シクロヘキシル-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	A, B	700
103	(7R)-14-シクロヘキシル-21-(2-ヒドロキシエチル)-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	A, B	610
104	(7R)-14-シクロヘキシル-21-イソブチル-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	A, B	622
105	(7R)-14-シクロヘキシル-21-(N, N-ジメチルグリシル)-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	A, B	651
106	(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-18-(2-ヒドロキシエチル)-24-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	A, B	624
107	(7R)-14-シクロヘキシル-21, 24-ジエチル-18-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	A, B	608

*HCVサブゲノム複製の阻害

【 0 3 7 4 】

【表 3】

表2:様々な大環状分子

実施例 番号	化合物名	IC ₅₀ [*] (nM)	手順	m/z (ES ⁺)
201	20-ベンジル-13-シクロヘキシル-17, 23-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-6, 10-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[2, 1-a][2]ベンゾアゼピン-14-オン16, 16-ジオキシド	*	A	640
202	(7R)-14-シクロヘキシル-2-フルオロ-18, 21, 24-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	A	598
203	(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-3-フルオロ-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	A, B	612
204	(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-3-フルオロ-18-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	++	A, B	598
205	(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-2-フルオロ-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	A, B	612
206	(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-2-フルオロ-18-メチル-24-(ピリジン-3-イルメチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	A, B	689
207	(7R)-14-シクロヘキシル-3-フルオロ-21-イソプロピル-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	A, B	626
208	(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-3-フルオロ-18-メチル-24-[2-(メチルアミノ)エチル]-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	++	A, B	655
209	(7R)-14-シクロヘキシル-2-フルオロ-21-イソプロピル-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	A, B	626
210	(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-3-メトキシ-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	A, B	624
211	(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-18, 24-ジメチル-3-(ピリジン-2-イルメトキシ)-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	A, B	701

10

20

30

40

212	(7R)-14-シクロヘキシル-18, 21, 24-トリメチル-4-プロピル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	++	A, B	622
213	(7R)-14-シクロヘキシル-21-イソプロピル-18, 24-ジメチル-4-プロピル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	++	A, B	650
214	(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-24-(2-ヒドロキシエチル)-3, 18-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	A, B	638
215	(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-3, 18, 24-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	A, B	608
216	(7R)-14-シクロヘキシル-3, 18, 21, 24-テトラメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	A, B	594
217	(7R)-14-シクロヘキシル-24-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-21-エチル-18-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	A, B	651
218	(7R)-14-シクロヘキシル-21-イソプロピル-3, 18, 24-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	A, B	622
219	(7R)-14-シクロヘキシル-24-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-21-エチル-4, 18-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	A, B	665
220	(7R)-14-シクロヘキシル-21-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	A, B	637

*HCVサブゲノム複製の阻害

【 0 3 7 5 】

10

20

30

【表 4】

表3:様々な大環状分子

実施例 番号	化合物名	IC ₅₀ [*] (nM)	手順	m/z (ES ⁺)
301	(18R)-29-シクロヘキシル-10, 17-ジメチル-20-オキサ -9-チア-1, 8, 10, 13, 17-ペンタアザヘキサシクロ[16. 9. 1. 1 ^{2,6} . 1 ^{3,27} . 1 ^{13,16} . 0 ^{21,26}]ヘントリアコンター-2(31), 3, 5, 21, 23, 25, 27(29)-ヘプタエン-7-オン9, 9-ジオキシド	+++	A	592
302	(3R)-31-シクロヘキシル-2, 22-ジメチル-5-オキサ-21 -チア-2, 13, 20, 22, 25-ペンタアザヘキサシクロ[23. 2. 2. 1 ^{3,13} . 1 ^{12,15} . 1 ^{14,18} . 0 ^{6,11}]ドトリアコンター-6, 8, 10, 12(31), 14(30), 15, 17-ヘプタエン-19-オン21, 21-ジオキシド	+++	A	606
303	(5R)-31-シクロヘキシル-4, 24-ジメチル-7-オキサ-23 -チア-1, 4, 15, 22, 24-ペンタアザヘキサシクロ[23. 2. 2. 1 ^{5,15} . 1 ^{14,17} . 1 ^{16,20} . 0 ^{8,13}]ドトリアコンター-8, 10, 12, 14(31), 1 6(30), 17, 19-ヘプタエン-21-オン23, 23-ジオキシド	+++	C	606
304	(20R)-31-シクロヘキシル-21-メチル-18-オキサ-2 -チア-1, 3, 10, 21, 24-ペンタアザヘキサシクロ[22. 3. 2. 1 ^{5,9} . 1 ^{8,11} . 1 ^{10,20} . 0 ^{12,17}]ドトリアコンター-5(32), 6, 8, 11 (31), 12, 14, 16-ヘプタエン-4-オン2, 2-ジオキシド	+++	A	592
305	(5R)-31-シクロヘキシル-4, 24-ジメチル-7-オキサ-23 -チア-1, 4, 15, 22, 24-ペンタアザヘキサシクロ[23. 2. 2. 1 ^{5,15} . 1 ^{14,17} . 1 ^{16,20} . 0 ^{8,13}]ドトリアコンター-8, 10, 12, 14(31), 1 6(30), 17, 19-ヘプタエン-21-オン23, 23-ジオキシド	+++	C	620
306	(20R)-31-シクロヘキシル-21-メチル-18, 24-ジオキサ -2-チア-1, 3, 10, 21-テトラアザヘキサシクロ[23. 2. 2. 1 ^{5,9} . 1 ^{8,11} . 1 ^{10,20} . 0 ^{12,17}]ドトリアコンター-5(32), 6, 8, 11 (31), 12, 14, 16-ヘプタエン-4-オン2, 2-ジオキシド	+	C	593
307	(20R)-31-シクロヘキシル-21-[2-(ジメチルアミノ)エチ ル]-18, 24-ジオキサ-2-チア-1, 3, 10, 21-テトラア ザヘキサシクロ[23. 2. 2. 1 ^{5,9} . 1 ^{8,11} . 1 ^{10,20} . 0 ^{12,17}]ドトリアコ ンター-5(32), 6, 8, 11(31), 12, 14, 16-ヘプタエン-4- オン2, 2-ジオキシド	+	C	650
308	(20R)-30-シクロヘキシル-21-(2-フルオロエチル)-1 8-オキサ-2-チア-1, 3, 10, 21, 24-ペンタアザヘキサ シクロ[22. 2. 2. 1 ^{5,9} . 1 ^{8,11} . 1 ^{10,20} . 0 ^{12,17}]ヘントリアコンター 5(31), 6, 8, 11(30), 12, 14, 16-ヘプタエン-4-オン 2, 2-ジオキシド	++	A	610
309	(20R)-21-ペンジル-31-シクロヘキシル-18-オキサ -2-チア-1, 3, 10, 21, 24-ペンタアザヘキサシクロ[22. 3. 2. 1 ^{5,9} . 1 ^{8,11} . 1 ^{10,20} . 0 ^{12,17}]ドトリアコンター-5(32), 6, 8, 11(31), 12, 14, 16-ヘプタエン-4-オン2, 2-ジオキシド	+	A	668

*HCVサブゲノム複製の阻害

【 0 3 7 6 】

10

20

30

40

【表 5】

表4:様々な大環状分子

実施例 番号	化合物名	IC ₅₀ * (nM)	手順	m/z (ES ⁺)
401	(7S)-14-シクロヘキシル-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	++	A	566
402	(7R)-14-シクロヘキシル-24-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-18-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノオキシエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	C	624
403	(7R)-4-アリル-14-シクロヘキシル-21-エチル-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	++	A, B	634
404	(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-4-フルオロ-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	A, B	612
405	(7R)-14-シクロヘキシル-4-フルオロ-21-イソプロピル-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	A, B	626
406	(7R)-14-シクロヘキシル-21-エチル-18, 24-ジメチル-4-(トリフルオロメチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+	A, B	662
407	(7R)-14-シクロヘキシル-4-(シクロプロピルメチル)-18, 21, 24-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	A, B	634
408	2-[(7R)-14-シクロヘキシル-18, 21-ジメチル-17, 17-ジオキシド-15-オキソ-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-24-イル]アセトアミド	++	A, B	623
409	(7R)-14-シクロヘキシル-18, 21-ジメチル-24-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	A, B	660
410	(7R)-14-シクロヘキシル-18, 24-ジメチル-4-(モルホリン-4-イルメチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	++	A, B	665
411	(7R)-4-(ベンジルオキシ)-14-シクロヘキシル-18, 21, 24-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	++	A, B	686

10

20

30

40

412	(7R)-14-シクロヘキシル-4-メトキシ-18, 21, 24-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキンド	+++	A, B	610
413	(7R)-14-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-18, 21, 24-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキンド	+++	A, B	598

*HCVサブゲノム複製の阻害

10

【 0 3 7 7 】

【表 6】

表5:様々な大環状分子

実施例 番号	化合物名	IC ₅₀ [*] (nM)	手順	m/z (ES ⁺)
501	14-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-18, 22-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	++	C	583
502	30-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-23-メチル-18-オキサ-2-チア-1, 3, 10, 23-テトラアザヘキサシクロ[22. 2. 2. 1 ^{5,9} . 1 ^{8,11} . 1 ^{10,20} . 0 ^{12,17}]ヘントリアコンター-5(31), 6, 8, 11(30), 12, 14, 16-ヘプタエン-4-オン2, 2-ジオキシド	++	A	595
503	30-[(1R, 2S)または(1S, 2R)-2-フルオロシクロヘキシル]-22-メチル-18-オキサ-2-チア-1, 3, 10, 22-テトラアザヘキサシクロ[22. 2. 2. 1 ^{5,9} . 1 ^{8,11} . 1 ^{10,20} . 0 ^{12,17}]ヘントリアコンター-5(31), 6, 8, 11(30), 12, 14, 16-ヘプタエン-4-オン2, 2-ジオキシド	++	C	595
504	30-シクロヘキシル-23-メチル-6-オキサ-22-チア-1, 14, 21, 23-テトラアザヘキサシクロ[22. 2. 2. 1 ^{4,14} . 1 ^{3,16} . 1 ^{15,19} . 0 ^{7,12}]ヘントリアコンター-7, 9, 11, 13(30), 15(29), 16, 18-ヘプタエン-20-オン22, 22-ジオキシド	++	C	577
505	(7R)または(7S)-14-シクロヘキシル-22-メチル-18-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	++	C	648
506	(7R)または(7S)-14-シクロヘキシル-22-イソプロピル-18-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	C	593
507	(7R)または(7S)-14-シクロヘキシル-22-(2-ヒドロキシエチル)-18-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	C、B	595
508	31-シクロヘキシル-18-オキサ-2-チア-1, 3, 10, 24-テトラアザヘキサシクロ[22. 3. 2. 1 ^{5,9} . 1 ^{8,11} . 1 ^{10,20} . 0 ^{12,17}]ドトリアコンター-5(32), 6, 8, 11(31), 12, 14, 16-ヘプタエン-4-オン2, 2-ジオキシド	++	C	577
509	14-シクロヘキシル-21-イソプロピル-18-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(プロパノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	C	593
510	(7R)-14-シクロヘキシル-4-メトキシ-18, 21-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(プロパノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	C	595

10

20

30

40

511	(7R)-14-シクロヘキシル-18, 21-ジメチル-4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(プロパノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, S]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキソ	+++	A, B	678
512	(7R)-14-シクロヘキシル-18, 21, 21, 24-テトラメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノペンタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキソ	+	C	593
513	(7R)-14-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロヘキシル]-4, 18, 21-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(プロパノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキソ	+++	C	597
514	2-[(7R)-14-シクロヘキシル-4, 18, 24-トリメチル-7, 17-ジオキソ-15-オキソ-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-21-イル]-N, N-ジメチルアセトアミド	+++	A, B	665
515	(7R)-14-シクロヘキシル-4, 18, 24-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキソ	+++	A	580
516	(7R)-14-シクロヘキシル-4, 18, 21, 24-テトラメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキソ	+++	A, B	594
517	(7R)-14-シクロヘキシル-4, 18, 24-トリメチル-21-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキソ	+++	A, B	674
518	(7R)-14-シクロペンチル-18, 21, 24-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エピミノエタノオキシエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキソ	+++	A, B	566
519	(7R)-14-シクロヘキシル-4-メトキシ-18, 24-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(プロパノイミノエタノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキソ	++	C	597
520	(7R)-14-シクロヘキシル-4, 18, 22-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキソ	+++	C	579
521	(7R)-14-シクロヘキシル-4, 18, 22-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキソ	+++	C	579

10

20

30

40

522	(7R)-14-シクロヘキシル-22-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4, 18-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	C	636
523	(20R)-30-シクロヘキシル-15-メトキシ-23-メチル-18-オキサー-2-チア-1, 3, 10, 23-テトラアザヘキサシクロ[22. 2. 2. 1 ^{5,9} . 1 ^{8,11} . 1 ^{10,20} . 0 ^{12,17}]ヘントリアコンター-5(31), 6, 8, 11(30), 12, 14, 16-ヘプタエン-4-オン2, 2-ジオキシド	+++	C	607
524	(7R)-14-シクロヘキシル-20, 20-ジフルオロ-3-メトキシ-18, 22-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+	C	631
525	(7R)-14-シクロヘキシル-20-フルオロ-3-メトキシ-18, 22-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-7, 11-(エタノイミノプロパノイミノチオイミノメタノ)インドロ[1, 2-e][1, 5]ベンゾオキサゾシン-15-オン17, 17-ジオキシド	+++	C	613

*HCVサブゲノム複製の阻害

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050555

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D513/16 C07D515/16 A61K31/407 A61P31/12

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2008/075103 A (ANGELETTI P IST RICHERCHE BIO [IT]; STANSFIELD IAN [IT]; KOCH UWE [IT]) 26 June 2008 (2008-06-26) examples	1-20
A	WO 2007/054741 A (ANGELETTI P IST RICHERCHE BIO [IT]; DI FILIPPO MARCELLO [IT]; HARPER S) 18 May 2007 (2007-05-18) claims; examples	1-20
A	WO 2007/029029 A (ANGELETTI P IST RICHERCHE BIO [IT]; NARJES FRANK [IT]; STANSFIELD IAN) 15 March 2007 (2007-03-15) claims; examples	1-20
A	WO 2006/046039 A (ANGELETTI P IST RICHERCHE BIO [IT]; ERCOLANI CATERINA [IT]; HABERMANN) 4 May 2006 (2006-05-04) claims; examples	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 October 2008

Date of mailing of the international search report

29/10/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentian 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fazzi, Raffaella

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2008/050555

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008075103 A	26-06-2008	NONE	
WO 2007054741 A	18-05-2007	AU 2006313539 A1	18-05-2007
		CA 2628937 A1	18-05-2007
		EP 1948660 A1	30-07-2008
WO 2007029029 A	15-03-2007	AU 2006288860 A1	15-03-2007
		CA 2621841 A1	15-03-2007
		EP 1926733 A2	04-06-2008
WO 2006046039 A	04-05-2006	AR 051469 A1	17-01-2007
		AU 2005298403 A1	04-05-2006
		AU 2005298412 A1	04-05-2006
		BR PI0516972 A	30-09-2008
		CA 2585084 A1	04-05-2006
		CA 2585113 A1	04-05-2006
		EP 1807403 A2	18-07-2007
		EP 1807397 A2	18-07-2007
		WO 2006046030 A2	04-05-2006
		JP 2008517986 T	29-05-2008
		JP 2008517987 T	29-05-2008
		KR 20070068427 A	29-06-2007

フロントページの続き

(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

(72)発明者 コンテ, イツマコラータ
イタリア国、イー１－０００４０・ポメツイア（ローマ）、ビア・ポンテイーナ・キロメトロ・３０．６００、イ・エルレ・ビ・エンメ

(72)発明者 ハーベルマン, イエルク
イタリア国、イー０００４０・ポメツイア（ローマ）、ビア・ポンテイーナ・キロメトロ・３０．６００、イ・エルレ・ビ・エンメ

(72)発明者 マツケイ, アンジエラ・クレア
イタリア国、イー０００４０・ポメツイア（ローマ）、ビア・ポンテイーナ・キロメトロ・３０．６００、イ・エルレ・ビ・エンメ

(72)発明者 ナルイエス, フランク
イタリア国、イー０００４０・ポメツイア（ローマ）、ビア・ポンテイーナ・キロメトロ・３０．６００、イ・エルレ・ビ・エンメ

(72)発明者 リコ・フエレイラ, マリア・デル・ロサリオ
イタリア国、イー０００４０・ポメツイア（ローマ）、ビア・ポンテイーナ・キロメトロ・３０．６００、イ・エルレ・ビ・エンメ

(72)発明者 スタンسفイールド, イアン
イタリア国、イー０００４０・ポメツイア（ローマ）、ビア・ポンテイーナ・キロメトロ・３０．６００、イ・エルレ・ビ・エンメ

Fターム(参考) 4C072 AA02 AA06 AA07 BB03 BB07 CC02 CC11 CC16 DD10 EE19
FF11 GG01 GG07 HH01 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB31 MA01 MA04 NA14 ZA75 ZB33 ZC20