

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-519795

(P2017-519795A)

(43) 公表日 平成29年7月20日 (2017.7.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04 103H	4C050
A61P 33/06 (2006.01)	A61P 33/06	4C063
A61P 31/06 (2006.01)	A61P 31/06	4C065
A61P 33/00 (2006.01)	A61P 33/00	4C072
A61P 33/12 (2006.01)	A61P 33/12	4C084
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 130 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2017-500045 (P2017-500045)
 (86) (22) 出願日 平成27年7月6日 (2015.7.6)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年3月6日 (2017.3.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/001368
 (87) 国際公開番号 W02016/000827
 (87) 国際公開日 平成28年1月7日 (2016.1.7)
 (31) 優先権主張番号 14002292.2
 (32) 優先日 平成26年7月4日 (2014.7.4)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

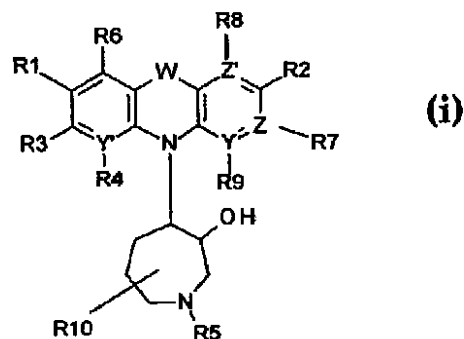
(71) 出願人 591032596
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ
 ト ベシュレンクテル ハフツング
 Merck Patent Gesell
 schaft mit beschrae
 nkter Haftung
 ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ
 ルムシュタット フランクフルター シュ
 トラーセ 250
 Frankfurter Str. 25
 0, D-64293 Darmstadt
 , Federal Republic o
 f Germany
 (74) 代理人 100123788
 弁理士 宮崎 昭夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗寄生生物活性を有するアゼパニル (azepanyl) 誘導体およびそれを含む医薬組成物

(57) 【要約】

本発明は、式 (i) の化合物を提供する。さらに、マ
 ラリアを含む寄生性疾患、および神経変性疾患の処置の
 ために、式 (i) の少なくとも 1 種の化合物を含む、医
 薬組成物が提供される。

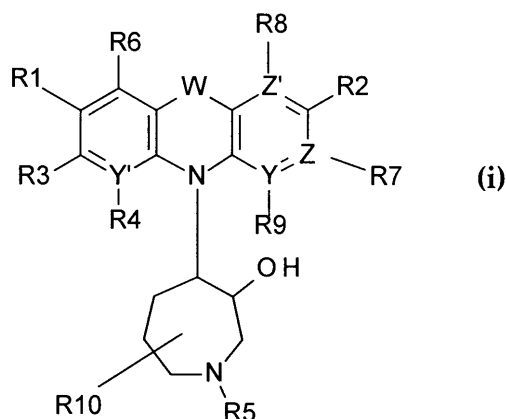


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ラセミ体もしくはエナンチオマー的に純粋な形態もしくはあらゆる比率でのそれぞれのエナンチオマーの富化混合物の、および／またはあらゆる比率でのジアステレオアイソマーの混合物としての、式 (i) に記載の化合物

【化 1】



10

20

(式中、

Wは、C-Sp²-Sp²-C結合、O、SO₂、S、Nから選択され、

Zは、CまたはNから選択され、

Z'は、CまたはNから選択され、

Y'は、CまたはNから選択され、

Yは、CまたはNから選択され、

R1は、H、ハロゲン、CF₃、OMe、Alk、アルコキシ、S-Ak、SMe、SO₂Me、SO₂Alk、NO₂、ケト、アミノ、またはアミドを示し、

30

R2は、H、ハロゲン、CF₃、OMe、アルコキシ、Alk、S-Ak、SMe、SO₂Me、SO₂アルキル、NO₂、ケト、アミノ、またはアミドを示し、

R3は、H、ハロゲン、CF₃、OMe、SO₂、Alk、アルコキシ、S-アルキル、SMe、SO₂Me、SO₂Alk、NO₂、ケト、アミノ、またはアミドを示し、

R4は、H、ハロゲン、CF₃、OMe、Alk、アルコキシ、S-アルキル、SMe、SO₂Me、SO₂Alk、NO₂、ケト、アミノ、またはアミドを示し、

R5は、H、アルキル、ベンジル、アミド、スルホンアミド、Alk、アルコキシ、NO₂、アルコキシ、OMe、NO₂、ケト、アミノ、またはアミドを示し、

R6は、H、アルキル、OMe、SO₂、Alk、アルコキシ、S-アルキル、SMe、SO₂Me、SO₂Alk、NO₂、ケト、アミノ、またはアミドを示し、

40

R7は、H、ハロゲン、SO₂、SO₂Alk、またはS-Alk、Alk、アルコキシ、ケト、アミノ、またはアミドを示し、

R8は、H、ハロゲン、CF₃、alk、アルコキシ、ケト、アミノ、アミド、SO₂、S-Alkを示し、

R9は、H、ハロゲン、CF₃、OMe、Alk、アルコキシ、S-アルキル、SMe、SO₂Me、SO₂Alk、NO₂、ケト、アミノ、アミド、アゼパニル、アゼパニル-3-オール、またはアミノ-アゼパニル-3-オールを示し、

R10は、H、ハロゲン、CF₃、OMe、Alk、アルコキシ、S-アルキル、SMe、SO₂Me、SO₂Alk、NO₂、ケト、アリール、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドを示し、

50

A 1 k は、1 個から 8 個の炭素原子を有する分岐もしくは直鎖アルキル基または 3 個から 6 個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、そこで、1 個から 7 個の H 原子は、独立して、H a 1、OR、COOR、CN、NR₂、フェニル、1 個、2 個または 3 個の C 原子を有する直鎖または分岐アルキル、3 個から 6 個の炭素原子を有するシクロアルキルによって置換されていてもよく、および／あるいは 1 個から 3 個の CH₂ 基は、O、-NR CO-、-CO-、-COO-、-CONR、-NR-もしくは S、または 3 個から 6 個の炭素原子を有するシクロアルキルによって置換されていてもよい）、

ならびに

その薬学的に許容される塩、エステルおよび N-オキシド。

【請求項 2】

R 1 が H、ハロゲン、CF₃、または NO₂ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R 2 が H、ハロゲン、CF₃、または NO₂ である、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R 1、R 2 が両方とも H、Cl、F、CF₃、または NO₂ である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

W が C-S p²-S p²-C 結合である、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】

W が O である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

W が SO₂ 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 N 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】

W が S である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

置換基 R 3、R 4、R 5、R 7、R 8、R 9 および R 10 が H である、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】

Y が C または N である、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】

Y' が C または N 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 13】

Y' および Z' 両方が C 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】

Z、Z' 両方が N 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】

Y'、Z' が両方とも N 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】

Z、Z' 両方が N であり、Y、Y' 両方が C である、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

Z、Z' 両方が C であり、Y、Y' 両方が N である、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

Z、Z' および Y、Y' が C である、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の化合物。

。

10

20

30

40

50

【請求項 19】

R 8 が SO_2 Alk である、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

R 8 がケト ($-\text{CO}$) である、請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

R 8 が NO_2 である、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

R 6 がアルコキシまたはケト ($-\text{CO}$) である、請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 23】

R 6 が、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、または *tert*-ブトキシから選択される、請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 24】

R 3 がアルコキシ、 NO_2 、またはアミン (NH_2) である、請求項 1 から 23 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 25】

R 3 が、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、または *tert*-ブトキシから選択される、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 26】

R 4 が、H、メトキシ、エトキシ、または NO_2 から選択される、請求項 1 から 25 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 27】

R 10 が CF_3 またはケトである、請求項 1 から 26 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 28】

R 9、R 10 両方が H である、請求項 1 から 27 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 29】

医薬としての使用のための、請求項 1 から 28 のいずれか一項に記載の式 (i) の化合物。

【請求項 30】

感染性および寄生性疾患の処置または予防における使用のための、請求項 1 から 28 のいずれか一項に記載の式 (i) の化合物。

【請求項 31】

寄生性疾患が、マラリア、結核、アフリカ睡眠病 (HAT)、シャーガス、リーシュマニア症、オンコセルカ症、フィラリア症、住血吸虫症、または以下の疾患の 1 つ：アカントアメーバ感染症、アカントアメーバ角膜炎感染症、アフリカ睡眠病 (アフリカトリパノソーマ症)、多胞性エキノコックス症 (エキノコックス症、包虫症)、アメーバ症 (赤痢アメーバ感染症)、アメリカトリパノソーマ症 (シャーガス病)、鉤虫症 (鉤虫、皮膚幼虫移行症 [CLM])、住血線虫症 (住血線虫属感染症)、アニサキス症 (アニサキス感染症、シュードテラノーバ感染症)、回虫症 (回虫感染症、腸回虫)、バベシア症 (バベシア感染症)、バランチジウム症 (バランチジウム感染症)、ベイリサスカリアシス (ベイリサスカリス感染症、アライグマ回虫)、ビルハルジア (住血吸虫症)、ブラストシスティス・ホミニス感染症、コロモジラミ外寄生 (シラミ寄生症)、毛細虫症 (キャピラリア感染症)、セルカリア皮膚炎 (水泳性痒疹)、シャーガス病 (アメリカトリパノソーマ症)、メニール鞭毛虫感染症 (非病原性の [無害な] 腸内原虫)、肝吸虫症 (クロノルキス感染症)、CLM (皮膚幼虫移行症、鉤虫症、鉤虫)、「ケジラミ」(陰部シラミ)、クリプトスポリジウム症 (クリプトスポリジウム感染症)、皮膚幼虫移行症 (CLM、鉤虫症、鉤虫)、シクロスポラ症 (シクロスポラ感染症)、囊虫症 (神経囊虫症)、シストイソポーラ感染症 (シストイソポーラ症) 旧イソスポーラ感染症、下痢症、二核アメーバ感染症、裂頭条虫症 (ジフィロボスリウム感染症)、瓜実条虫感染症 (犬もしくは猫条虫感染症)、メジナ虫症 (ギニア虫疾患)、犬条虫 (瓜実条虫感染症)、エキノコックス症

10

20

30

40

50

(多胞性エキノコックス症、包虫症)、象皮症(フィラリア症、リンパ管フィラリア症)、小形アメーバ感染症(非病原性の「無害な」腸内原虫)、大腸アメーバ感染症(非病原性の「無害な」腸内原虫)、エントアメーバ・ディスポー感染症(非病原性の「無害な」腸内原虫)、ハルトマンアメーバ感染症(非病原性の「無害な」腸内原虫)、赤痢アメーバ感染症(アメーバ症)、エントアメーバボレッキ、腸蟯虫症(蟯虫感染症)、肝蛭症(ファスキオラ感染症)、肥大吸虫症(ファシオロプシス感染症)、フィラリア症(リンパ管フィラリア症、象皮症)、食物由来の疾患、ジアルジア症(ジアルジア感染症)、顎口虫症(顎口虫感染症)、ギニア虫疾患(メジナ虫症)、アタマジラミ外寄生(シラミ寄生症)、異形吸虫症(異形吸虫感染症)、包虫症(多胞性エキノコックス症)、膜様条虫症(膜様条虫感染症)、鉤虫感染症(鉤虫症、皮膚幼虫移行症[CLM])、腸回虫(回虫症、回虫感染症)、ヨードアメーバ感染症(非病原性の「無害な」腸内原虫)、イソスポーラ感染症(シストイソスポーラ感染症を参照のこと)、カラアザール(リーシュマニア症、リーシュマニア感染症)、角膜炎(アカントアメーバ感染症)、リーシュマニア症(カラアザール、リーシュマニア感染症)、シラミ外寄生(コロモジラミ、アタマジラミまたは陰部シラミ、シラミ寄生症、シラミ症)、ロア糸状虫症(ロア糸状虫感染症)、リンパ管フィラリア症(フィラリア症、象皮症)、マラリア(マラリア原虫感染症)、微胞子虫症(微胞子虫感染症)、ダニ外寄生(疥癬)、ネグレリア感染症、神経囊虫症(囊虫症)、非病原性の(無害な)腸内原虫、眼幼虫移行症(トキソカラ症、小回虫感染症、内臓幼虫移行症)、オンコセルカ症(河川盲目症)、オピストルキス症(肝吸虫感染症)、肺吸虫症(肺吸虫感染症)、シラミ寄生症(アタマジラミまたはコロモジラミの外寄生)、シラミ症(陰部シラミ外寄生)、蟯虫感染症(腸蟯虫症)、マラリア原虫感染症(マラリア)、ニューモシスティスジロベシ肺炎、シュードテラノーバ感染症(アニサキス症、アニサキス感染症)、陰部シラミ外寄生(「ケジラミ」、シラミ症)、アライグマ回虫感染症(ベイリサスカリアシス、ベイリサスカリス感染症)、河川盲目症(オンコセルカ症)、疥癬、住血吸虫症(ビルハルジア)、睡眠病(アフリカのトリパノソーマ症;アフリカ睡眠病)、糞線虫症(ストロンギロイデス感染症)、水泳性痒疹(セルカリア皮膚炎)、テニア症(条虫感染症、条虫症)、条虫症(テニア症、条虫感染症)、トキソカラ症(小回虫感染症、眼幼虫移行症、内臓幼虫移行症)、トキソプラズマ症(トキソプラズマ感染症)、旅行者下痢症、旋毛虫症(トリヒナ症)、トリヒナ症(旋毛虫症)、トリコモナス症(トリコモナス感染症)、鞭虫症(鞭虫感染症、トリチュリス感染症)、アフリカのトリパノソーマ症(アフリカ睡眠病、睡眠病)、アメリカのトリパノソーマ症(シャーガス病)、内臓幼虫移行症(トキソカラ症、小回虫感染症、眼幼虫移行症)、水系感染症、鞭虫感染症(鞭虫症、トリチュリス感染症)から選択される、請求項30に記載の使用のための化合物。

10

20

30

【請求項32】

寄生性疾患がマラリアまたは脳性マラリアである、請求項30または31に記載の使用のための化合物。

【請求項33】

あらゆる比率でのその混合物を含む、少なくとも1種の、請求項1から28のいずれか一項に記載の化合物、および/または、その薬学的に許容される誘導体、互変異性体、塩、溶媒和物、および、その立体異性体、ならびに、任意に、賦形剤および/またはアジュバントおよび/または担体を含む医薬組成物。

40

【請求項34】

少なくとも1種のさらなる薬学的に活性な化合物を含む、請求項33に記載の医薬組成物。

【請求項35】

寄生性疾患の処置における使用のための、請求項33または請求項34に記載の医薬組成物。

【請求項36】

寄生性疾患が、マラリア、脳性マラリア、アフリカ睡眠病(HAT)、シャーガス、リ

50

ーシュマニア症、オンコセルカ症、フィラリア症、住血吸虫症の群から選択される、請求項 34 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 37】

寄生性疾患が、マラリア、または脳性マラリアである、請求項 35 または請求項 36 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 38】

(a) あらゆる比率でのその混合物を含む、少なくとも 1 種の、請求項 1 から 28 のいずれか一項に記載の式 (I) もしくはそのサブ式のいずれかの化合物、および／またはその薬学的に許容される誘導体および／もしくは溶媒和物および／もしくは立体異性体の有効量、ならびに

(b) 少なくとも 1 種のさらなる医薬活性化合物の有効量を含むキットであって、式 (I) の前記化合物および前記少なくとも 1 種のさらなる薬学的に活性な化合物は、別々の単位剤形として提供されるか、または (a) および (b) の両方を含む単一の単位剤形として提供される、キット。

【請求項 39】

単位剤形が丸薬、カプセル、ロゼンジ、注射剤、坐薬または硬膏剤である、請求項 38 に記載のキット。

【請求項 40】

請求項 1 から 28 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、または請求項 33 もしくは請求項 34 に記載の医薬組成物の薬理学的有効量を、それを必要としている人間に投与することを含む、寄生性疾患で苦しめられる人間を処置する方法。

【請求項 41】

寄生性疾患が、マラリア、脳性マラリア、結核、アフリカ睡眠病 (HAT)、シャーガス、リーシュマニア症、オンコセルカ症、フィラリア症および住血吸虫症を含む群から選択される、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

該方法が、請求項 1 から 28 のいずれか一項に記載の本発明化合物、または請求項 33 もしくは請求項 34 に記載の医薬組成物の薬理学的有効量を、それを必要としている人間に、少なくとも 1 日 1 回、または毎日 2 回もしくは 3 回、または週 2 回、または週 3 回、または少なくとも 2、3、4、5、6 日毎に 1 回、少なくとも 1～18 週間、または少なくとも 2～16 週間、または少なくとも 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15 週の間投与することを含む、請求項 40 または請求項 41 に記載の方法。

【請求項 43】

該方法が、請求項 1 から 28 のいずれか一項に記載の化合物の、または請求項 33 もしくは請求項 34 に記載の医薬組成物の、約 12.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、125 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、175 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、350 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、450 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1 mg/kg 、2.5 mg/kg 、5 mg/kg 、7.5 mg/kg 、10 mg/kg から約 10 mg/kg 、12.5 mg/kg 、15 mg/kg 、17.5 mg/kg 、20 mg/kg 、22.5 mg/kg 、25 mg/kg 、27.5 mg/kg 、30 mg/kg 、35 mg/kg 、40 mg/kg 、45 mg/kg 、50 mg/kg までを、それを必要としている人間に投与することを含む、請求項 40 から 42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

寄生性疾患がマラリア、または脳性マラリアである、請求項 40 から 43 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【0001】

発明の分野

本発明は、抗寄生生物化合物の生成および医薬的使用に関する。より詳しくは、本発明は、式(I)の化合物、マラリアおよび脳性マラリアなどの寄生性疾患の処置におけるそれらの使用を提供する。

【背景技術】

【0002】

背景

マラリアは、人類の歴史における最も壊滅的な地球規模の健康問題の1つを構成する。マラリア原虫の感染症は、毎年207,000,000人を超える人々に影響を及ぼし、約627,000人の(～627,000)小児を死亡させている。(世界マラリアレポート2013)。85%を超えるマラリア症例および90%のマラリアによる死亡は、サブサハラ・アフリカにおいて、主に低年齢小児(すなわち、5歳よりも低年齢の小児)で発生する。

10

【0003】

マラリアは、アノフェレス(*Anopheles*)蚊によって伝染されるマラリア原虫(*Plasmodium*)種によって引き起こされる原生動物疾患である。今日までに知られている400を超えるハマダラカ種があるが、約25種だけが疾患の伝染にとって良い媒介動物である(*Sinka ME.ら、Parasit Vectors 2012; 5:69*)。約200のマラリア原虫種が知られており(*Martinsenら、Mol Phylogenet Evol. 2008 4月; 47(1):261~73*を参照のこと)、そのうち、該属の5つの種だけがヒトにおける全てのマラリア感染症を引き起こす。たいていの症例は、熱帯熱マラリア原虫または三日熱マラリア原虫のいずれかによって引き起こされるが、ヒト感染症は、卵形マラリア原虫、四日熱マラリア原虫、および、東南アジアの一部においては、サルマラリア・二日熱マラリア原虫によって引き起こされることもある。ほとんど全ての死亡は、熱帯熱マラリア原虫(*P. falciparum*)のマラリアによって引き起こされる。熱帯熱マラリア原虫および三日熱マラリア原虫(*P. vivax*)の両方によって引き起こされる妊娠におけるマラリアは、幼児死亡率を増加させる、子宮内成長遅延および流産からの間接的死亡を引き起こす(*Whiteら、(2014) Lancet; 383:723~35*)。

20

30

【0004】

マラリアの病因は多因子であり、重篤な後遺症(*sequelae*)は、3つの一次(*primary*)病態生理学的事象:(i)赤血球破壊;(ii)毛細管静脈への感染赤血球の付着;および(iii)過度の炎症誘発性応答に起因し得る。過度の炎症誘発性応答は、敗血症様徴候および症状、例えば、硬直、頭痛、悪寒、スパイク熱、発汗、血管拡張および低血糖の原因となる。(*Clarkら、Malaria Journal 5(2006); Stevensonら、Nat. Rev. Immunol. 4:169~180(2004); Schofieldら、Nature Reviews Immunology 5:722~735(2005)*)。脳性マラリアは、マラリア感染症の重篤な神経性合併症であり、熱帯諸国における急性非外傷性脳症の主要な原因である(*Idroら、Lancet Neurol. 4:827~840(2005)*)。

40

【0005】

熱帯熱マラリア原虫の生活環は、ハマダラカ属(*anophiline*)蚊によるヒトの真皮への運動型スポロゾイトの接種で始まる。それから、スポロゾイトは肝臓に進み、そこで、スポロゾイトは肝細胞に侵入し、次いで増える。約1週後、肝臓シズントは破裂し、多数のメロゾイトを血流中に放出する。メロゾイトは、次々に、赤血球に侵入し、熱帯熱マラリア原虫の無性生殖サイクルを開始する。一旦赤血球の内側に入ると、メロゾイトは、寄生体胞の内側で発達し、リング、トロホゾイトおよびシズントとして知られている3つの段階によって確認されることができいくつかの生化学的および形態学的変化を

50

経る。赤血球における増殖に続いて、感染赤血球は破裂し、赤血球内サイクルの連続性を可能にするメロゾイトを放出する (Bannister ら、(2000) Parasitol Today 16:427~433)。

【0006】

循環における総無性生殖的寄生生物数がおよそ100,000,000に達すると、病気が開始する。一部の寄生生物は、有性形態(ガメトサイト)に発達する。ガメトサイトは、吸血する(feeding)ハマダラカ属蚊によって吸い上げられ、性的に再生し、蚊の腸において、オーキネートおよび次いでオーシストを形成する。オーシストは破裂し、スポロゾイトを解放し、これは、次の吸血での接種を待ち構えるために、唾液腺に移動する。典型的に、全サイクルはおよそ、約1カ月かかる。

10

【0007】

最近、注入されたスポロゾイトが最初に真皮を横切り、それらの少数だけが毛細血管に移動し、一方で他のものはリンパ管に移動し、最近まで知られていなかった赤血球外形態を生じさせることが証明された。赤血球外形態は、宿主免疫系に重要な影響を有するかもしれない(Amino R ら (2006) Nat Med 12:220~224)。

【0008】

血流において、一部の寄生生物は、ガメトサイトに発達し、これらは、生殖周期が起こるその媒介蚊のための熱帯熱マラリア原虫の感染性形態である。一旦蚊に入ると、ガメトサイトは蚊の腸の中で成熟するが、これは、配偶子形成とも称されるプロセスである。成熟の後に、接合体の形成から起こる雄性および雌性の配偶子の結合を伴う受精が続く。それから、接合体は腸上皮に移動および付着し、そこで、それらはオーシストに発達する。オーシストの破裂に際し、スポロゾイトは放出され、それから、蚊の唾液腺に移動し、蚊が吸血している間に放出される(Ghosh A. ら (2000) Parasitol Today 16:196-201)。

20

【0009】

宿主および媒介蚊における多種多様な寄生生物形態以外の、マラリア原虫のいくつかの種の生活環の注目すべき特徴は、その同調および周期性である。寄生生物の有性形態である、ガメトサイトの形成におけるそのような顕著な周期性は、前世紀の初め以来観察されてきており、マラリア原虫のいくつかの種を用いてなされた全ての研究は、夜に、24時間毎に、通常は蚊の吸血と同時に、ガメトサイト産生ピークの存在を示す。このように、ガメトサイトの概日リズムは、媒介蚊における寄生生物生殖周期の維持のための重要な適応でありそうだ(Garcia CRS. ら (2001) J Biol Rhythms 16:436~443)。今までに、脊椎動物の宿主の血流におけるガメトサイト形成の誘発の原因となるシグナルは、分かりにくいままである。

30

【0010】

赤血球内無性生殖形態の同調の高度さは、24時間の多重時間期間において常に、繰り返し起こる熱発作および震えという結果をもたらし、血流への数十億のメロゾイトの実際的に同時の放出と一致する。血液段階感染症は、四日熱マラリア原虫(P. malariae)感染症の場合に未処置であると、何ヶ月もしくは何年間もまたは何十年間も存続し得る。熱帯地域において、三日熱マラリア原虫は、個体が、最初の再発を抑える、ゆっくり除去される薬物で治療される処置後、典型的に3~4週毎に、または6~8週毎に再発する。温帯地域において、三日熱マラリア原虫は、一次感染症と最初の再発との間の8~10カ月間、潜伏したままであり得る(White NJ.、Malar J 2011;10:e297;White NJ ら、(2014) Lancet;383:723~35)。小児において、再発性の熱帯熱マラリア原虫および三日熱マラリア原虫のマラリアは、成長、発達および学校教育に干渉するので、著しい有害作用を有する。

40

【0011】

マラリア感染症はまた、ヒトゲノムの形状に強い影響を与えており、鎌状赤血球症、ヘモグロビンCおよびE、卵形赤血球症、地中海貧血症、ならびにグルコース-6-ホスフ

50

ェートデヒドロゲナーゼ (G 6 P D) 欠乏症の地理的分布は、防除措置の導入前のマラリアのものとおよそ同様であり、これらの障害がマラリアの存在下で生存利点を与えることが示唆される。ヘモグロビン S [H b S] の場合、ヘテロ接合体はマラリアに対して保護されるのに対して、ホモ接合体は鎌状赤血球症を得る。マラリアに対する保護機構を提供する適応性ゲノム変化は、低い酸素分圧での低下した寄生生物成長 (ヘモグロビン A S [H b A S])、減少した細胞接着 (ヘモグロビン A C [H b A C] および C C [H b C C]、H b A S)、減少した侵入 (卵形赤血球症)、減少した寄生生物密度 (G 6 P D 欠乏症)、および高密度での減少した増殖 (ヘモグロビン A E [H b A E]) を含む (W h i t e N J ら、(2014) L a n c e t ; 383 : 723 ~ 35)。

【0012】

10

マラリアの処置における第一の目的は、重篤な疾患または死亡への無併発性マラリアの進行を防止し、マラリア関連貧血につながる慢性感染症を防止するために、患者血液からのマラリア原虫寄生生物の急速および完全な除去を確実にすることである。さらに、公衆衛生の観点から、処置の手段によって、感染性病原巣 (r e s e r v o i r) を減少することによって、他者への感染症の伝染を減少すること、ならびに、抗マラリア薬に対する耐性の出現および広がりを防止することが重要である。

【0013】

世界保健機関 (W H O) は、熱帯熱マラリア原虫寄生生物によって引き起こされる無併発性マラリアの処置のために、アルテミシニンベースにした併用療法 (A C T s) を推奨している。異なる作用機構を有する2種の活性化化合物を組み合わせることによって、A C T s は、今日利用可能な最も有効な抗マラリア薬である。W H O は、現在、熱帯熱マラリア原虫マラリアに対する使用のための5つのA C T s を推奨している。それぞれのA C T の選択は、熱帯熱マラリア原虫マラリアの局所ひずみ (l o c a l s t r a i n s) に対する治療の有効性研究の結果に基づく。

20

【0014】

熱帯熱マラリア原虫マラリアの処置において、アルテミシニンおよびその誘導体は、経口単剤治療として使用されるべきではなく、それは、これが寄生生物におけるアルテミシニン耐性の発達を促進するからである。さらに、1種の錠剤において共製剤化された、2種の異なる活性化化合物を組み合わせる、固定用量製剤が強く好ましく、共ブリスター化、共パッケージ化またはルース (l o o s e) 錠剤の組合せを超えて推奨され、なぜならば、それらは処置へのアドヒアランス (a d h e r e n c e) を容易にし、単剤治療としての共ブリスター化薬の個々の構成成分の潜在的使用を減少するからである。小児および成人における熱帯熱マラリア原虫の処置計画 (r e g i m e n) は、典型的に、静脈内または筋肉内注射によるアーテスネート 2 . 4 m g / k g、続いて、必要ならば1日1回の継続的な注射を伴う12時間および24時間で2 . 4 m g / k g の投与を含む。注射可能な処置が施されることができない所では、重篤なマラリアを有する患者は、直腸内のアーテスネートでの処置を直ちに受けるべきであり、完全な非経口処置のために適切な施設を参照されるべきである。

30

【0015】

マラリア薬物耐性の発生は熱帯および亜熱帯世界における主要な問題である。そして、それは、薬物の効力において、遺伝的にコード化された低下として定義されることができる、全ての抗感染剤に共通の現象である。抗マラリア薬は、世界的に最も通常使用される薬物の1つである。歴史的に、これらの薬物の投与は比較的管理されてこず、そして、それは、それらの使用頻度との組合せにおいて、クロロキン、プログアニル、ピリメタミン、スルファドキシシン (s u l p h a d o x i e) -ピリメタミンおよびメフロキンなど、第一選択処置において使用される薬物の連続的な終焉へと導いた。これらの薬物は、それらが集中的に展開された多くの地域において90%の臨床応答を生むことができなくなっている (D i n g ら、(2012) M a l a r i a J o u r n a l 11 : 292)。

40

【0016】

50

一部の抗マラリア薬は他のものよりも耐性をより生じやすく、例えば、クロロキンに対する耐性菌は出現するのに数十年かかり、一方で、電子鎖阻害剤であるアトバクオンなどの他の薬物に対して、耐性は、その第1の臨床的使用とほとんど並行して出現する。研究は、薬物 (drug) 耐性を増大させるための差異が分子的基礎を有するということを示しており、クロロキン耐性は、トランスポーター *pfcr1* (クロロキン耐性トランスポーター) におけるいくつかの突然変異を必要とし、一方、アトバクオンに対する耐性は、ミトコンドリアコード化シトクロム *bcl2* (シトクロム *b*) における単一の点突然変異を必要とするのみである (Korsinczky M. ら、Antimicrob Agents Chemother (2000) 44:2100~2108)。耐性の出現およびその広がりには、いくつかの要因によって影響を受ける。それらの中の1つは、集団におけるマラリア寄生生物に対する免疫のレベルであり、例えば、低いまたは不安定な伝染地域において、薬物耐性は急速に広がる。これは、集団における最低の免疫に起因するものであり、したがって、寄生生物感染は、最も処置される可能性のあるような急性症候性疾患につながる。それ故に、薬物耐性は、これらの地域における現存の寄生生物に対する高い薬物圧のために急速に広がりそうである。高いレベルの疾患免疫を有する地域において、薬物耐性の広がりには制限される。ここで、この集団におけるより少ない臨床症状により、処置に対する要求は減少される。

【0017】

現在まで、アルテミシニン (artemisinin) に対する耐性の発達は比較的遅かった。これは、一部には、アルテミシニン誘導体と他の抗マラリア薬との固定用量組合せだけが使用されるべきであるというWHOの推奨による。しかしながら、アルテミシニンの抗寄生活性の低下の第1の徴候が、カンボジアおよびタイで出現しており、寄生生物除去 (clearance) 時間での減少において顕在化している。

【0018】

マラリア耐性を克服するため、ならびに新規および有効な処置選択肢を提供するため、様々な抗マラリア薬が求められており：天然カルバゾールアルカロイドは、民間伝承薬においてマラリアの処置のために使用されている (Heterocycles、79巻、2009、121~144ページ)。

【0019】

カロトリキシニンAおよびBは、潜在的な抗マラリア効果を有する (Tetrahedron 55 (1999) 13513~13520)。カルバゾール誘導体は、熱帯熱マラリア原虫のピリミジン生合成酵素を阻害するために合成されている (J. Med. Chem.、2007、50、186~191)。他のカルバゾール誘導体は、WO0129028、WO2010/010027、WO2007/062399、WO2005/074971およびWO02/060867に開示されている。

【0020】

マラリアおよびそのさらなる広がりを抑制するための無数の努力にもかかわらず、現在利用可能な抗マラリア薬に対する新興耐性を克服する新規および有効な抗マラリア薬のための継続的な要求がある。

【0021】

したがって、マラリアなどの寄生性疾患の処置における使用のための、新規および有効な化合物を提供することが、本発明の目的である。

【発明の概要】

【0022】

本発明者らは、驚くべきことに、本明細書において開示される式 (I) およびそのサブ式 (subformulae) の化合物が、例えばマラリアなどの寄生性疾患の処置における使用に有効であることを見出した。

【0023】

したがって、本発明は、第1の実施態様において、式 (i) の化合物を提供する

【0024】

10

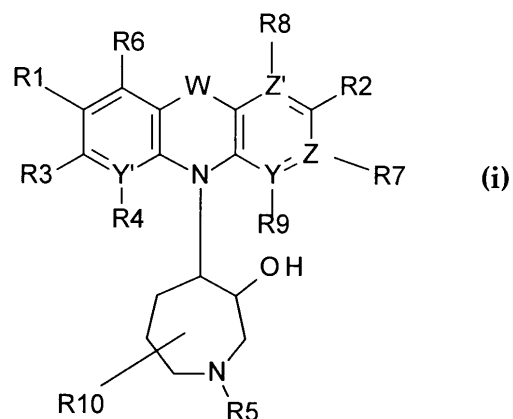
20

30

40

50

【化 1】



10

【0025】

(式中、

20

Wは、C-Sp²-Sp²-C結合、O、SO₂、S、Nから選択され、

Zは、CまたはNから選択され、

Z'は、C、またはNから選択され、

Y'は、CまたはNから選択され、

Yは、CまたはNから選択され、

R1は、H、ハロゲン、CF₃、OMe、Alk、アルコキシ、S-Ak、SMe、SO₂Me、SO₂Alk、NO₂、ケト、アミノ、またはアミドを示し、R2は、H、ハロゲン、CF₃、OMe、アルコキシ、Alk、S-Ak、SMe、SO₂Me、SO₂アルキル、NO₂、ケト、アミノ、またはアミドを示し、R3は、H、ハロゲン、CF₃、OMe、SO₂、Alk、アルコキシ、S-アルキル、SMe、SO₂Me、SO₂Alk、NO₂、ケト、アミノ、またはアミドを示し、

30

R4は、H、ハロゲン、CF₃、OMe、Alk、アルコキシ、S-アルキル、SMe、SO₂Me、SO₂Alk、NO₂、ケト、アミノ、またはアミドを示し、R5は、H、アルキル、ベンジル、アミド、スルホンアミド、Alk、アルコキシ、NO₂、アルコキシ、OMe、NO₂、ケト、アミノ、またはアミドを示し、R6は、H、アルキル、OMe、SO₂、Alk、アルコキシ、S-アルキル、SMe、SO₂Me、SO₂Alk、NO₂、ケト、アミノ、またはアミドを示し、R7は、H、ハロゲン、SO₂、SO₂AlkもしくはS-Alk、Alk、アルコキシ、ケト、アミノ、またはアミドを示し、R8は、H、ハロゲン、CF₃、alk、アルコキシ、ケト、アミノ、アミド、SO₂、S-Alkを示し、

40

R9は、H、ハロゲン、CF₃、OMe、Alk、アルコキシ、S-アルキル、SMe、SO₂Me、SO₂Alk、NO₂、ケト、アミノ、アミド、アゼパニル、アゼパニル-3-オール、またはアミノ-アゼパニル-3-オールを示し、R10は、H、ハロゲン、CF₃、OMe、Alk、アルコキシ、S-アルキル、SMe、SO₂Me、SO₂Alk、NO₂、ケト、アリール、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドを示し、Alkは、1個から8個の炭素原子を有する分岐もしくは直鎖アルキル基または3個から6個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、そこで、1個から7個のH原子は、独立して、Hal、OR、COOR、CN、NR₂、フェニル、1個、2個または3個のC原子を有する直鎖または分岐アルキル、3個から6個の炭素原子を有するシクロアルキルに

50

よって置換されていてもよく、および／あるいは1個から3個のCH₂基は、O、-NR₁CO-、-CO-、-COO-、-CONR₁、-NR₁-もしくはS、または3個から6個の炭素原子を有するシクロアルキルによって置換されていてもよい）。

【0026】

一実施態様によると、本発明は、R₁がH、ハロゲン、CF₃、NO₂である、式(i)に従った化合物を提供する。

【0027】

一実施態様において、本発明は、R₂がH、ハロゲン、CF₃またはNO₂である、式(i)に従った化合物を提供する。

【0028】

一実施態様において、R₁、R₂が両方ともH、Cl、F、CF₃またはNO₂である、式(i)に従った本発明の化合物。

【0029】

一実施態様によると、本発明は、WがC-Sp²-Sp²-C結合、例えばC-C単結合である、上記実施態様に従った化合物を提供する。

【0030】

一実施態様によると、本発明は、WがOである、上記実施態様のいずれか1つに従った化合物を提供する。

【0031】

一実施態様によると、本発明は、WがSO₂である、上記実施態様のいずれか1つに従った化合物を提供する

一実施態様において、本発明は、WがNである、上記実施態様のいずれか1つに従った化合物を提供する。

【0032】

一実施態様において、本発明は、WがSである、上記実施態様のいずれか1つに従った化合物を提供する。

【0033】

一実施態様によると、本発明は、置換基R₃、R₄、R₅、R₇、R₈、R₉およびR₁₀がHである、上記実施態様のいずれか1つに従った化合物(compounds)を提供する。

【0034】

一実施態様において、本発明は、YがCまたはNである、上記実施態様のいずれか1つに従った式(i)の化合物を提供する。

【0035】

一実施態様において、本発明は、Y'がCまたはNである、上記実施態様のいずれか1つに従った式(i)の化合物を提供する。

【0036】

一実施態様において、本発明は、Y'およびZ'両方がCである、上記実施態様のいずれか1つに従った式(i)の化合物を提供する。

【0037】

一実施態様において、本発明は、Z、Z'両方がNである、上記実施態様のいずれか1つに従った式(i)に従った化合物を提供する。

【0038】

一実施態様において、本発明は、Y'、Z'が両方とも本発明の式(i)のためのNである、上記実施態様のいずれか1つに従った化合物を提供する。

【0039】

一実施態様において、本発明は、Z、Z'両方がNであり、Y、Y'両方がCである、上記実施態様のいずれか1つに従った式(i)の化合物を提供する。

【0040】

一実施態様において、本発明は、Z、Z'両方がCであり、Y、Y'両方がNである、

10

20

30

40

50

上記実施態様のいずれか1つに従った式(i)の化合物を提供する。

【0041】

一実施態様において、本発明は、Z、Z'およびY、Y'がCである、上記実施態様のいずれか1つに従った式(i)の化合物を提供する。

【0042】

一実施態様によると、本発明は、R1、R2が両方ともH、Clであるか、または両方がCF₃であるか、または両方がNO₂である、上記実施態様のいずれか1つに従った式(i)の化合物を提供する。

【0043】

一実施態様において、本発明は、置換基(substituent) R1がH、Cl、F、CF₃またはNO₂である、上記実施態様のいずれか1つに従った式(i)に従った化合物を提供する。

10

【0044】

一実施態様において、本発明は、置換基R2がH、Cl、F、CF₃またはNO₂である、上記実施態様のいずれか1つに従った式(i)に従った化合物を提供する。

【0045】

一実施態様によると、本発明は、R8がSO₂Alkであるか、またはR8がケト(=CO)であるか、R8がNO₂である、上記実施態様のいずれか1つに従った化合物を提供する。

【0046】

一実施態様によると、本発明は、R6がアルコキシまたはケト(=CO)である、上記実施態様のいずれか1つに従った式(i)の化合物を提供する。

20

【0047】

好ましい実施態様において、本発明は、R6がメトキシ、エトキシ、プロポキシ、またはtert-ブトキシから選択される、上記実施態様のいずれか1つに従った式(i)の化合物を提供する。

【0048】

一実施態様において、R3がアルコキシ、NO₂、またはアミノ(NH₂)である、上記実施態様のいずれか1つに従った式(i)の本発明の化合物。

【0049】

好ましい実施態様において、本発明は、R3がメトキシ、エトキシ、プロポキシ、またはtert-ブトキシから選択される、上記実施態様のいずれか1つに従った式(i)の化合物を提供する。

30

【0050】

一実施態様において、本発明は、R4がH、メトキシ、エトキシ、またはNO₂から選択される、上記実施態様のいずれか1つに従った式(i)の化合物を提供する。

【0051】

一実施態様によると、本発明は、R10がCF₃またはケトである、上記実施態様のいずれか1つに従った式(i)の化合物を提供する。

【0052】

一実施態様において、本発明は、R9およびR10が両方ともHである、上記実施態様のいずれか1つに従った化合物を提供する。

40

【0053】

1つの項目によると、本発明は、本明細書において開示される式(i)に従った化合物を提供する。

【0054】

一実施態様において、本明細書において定義されるように、本明細書において開示される式(i)またはそのサブ式のいずれか(例えば式(I))の本発明の化合物は、医薬としての使用のため、好ましくは、本明細書において開示される感染性および寄生性疾患の処置における医薬としての使用のためのものである。

50

【0055】

より具体的に言うと、本明細書において開示されるように、本明細書において開示される式(i)またはそのサブ式のいずれか(例えば式(I))の本発明の化合物は、マラリア、または脳性マラリアの処置における使用のためのものである。

【0056】

一実施態様において、本発明は、少なくとも、あらゆる比率(all ratios)でのその混合物を含む、上記実施態様のいずれか1つに従った化合物および／またはその薬学的に許容される誘導体、互変異性体、塩、溶媒和物および立体異性体、ならびに、任意に、賦形剤および／またはアジュバントを含む医薬組成物を提供する。

【0057】

好ましい実施態様において、上記に開示される本発明による医薬組成物は、さらに、少なくとも1種のさらなる薬学的に活性な化合物を含む。

【0058】

一実施態様(embodiment)において、本発明は、本発明のより詳細な態様によると、寄生性疾患が、マラリア、アフリカ睡眠病(HAT)、シャーガス、リーシュマニア症、オンコセルカ症、フィラリア症、住血吸虫症の群から選択され、より具体的に言うと、寄生性疾患がマラリアである、寄生性疾患の処置における使用のための上記に開示される医薬組成物に関する。

【0059】

一実施態様において、本発明は、あらゆる比率でのその混合物を含む、上記に開示される本発明の化合物、および／またはその薬学的に許容される誘導体および／もしくは溶媒和物および／もしくは立体異性体の有効量、ならびに少なくとも1種のさらなる薬学的に活性な化合物の有効量を含むキットを提供する。本明細書において開示される式(i)もしくはそのサブ式のいずれか(例えば式(I))の本発明の化合物、および、少なくとも1種のさらなる薬学的に活性な化合物は、別々の単位剤形として提供されてもよく、または、上記で定義されるように、本明細書において開示される式(i)もしくはそのサブ式のいずれか(例えば式(I))に従った本発明の化合物、および、該少なくとも1種のさらなる薬学的に活性な化合物の両方を含む、単一の単位剤形として提供されてもよい。

【0060】

一実施態様において、本発明のキットの単位剤形は、丸薬(pill)、カプセル、ロゼンジ(lozenge)、注射剤、坐薬または硬膏剤であってもよい。

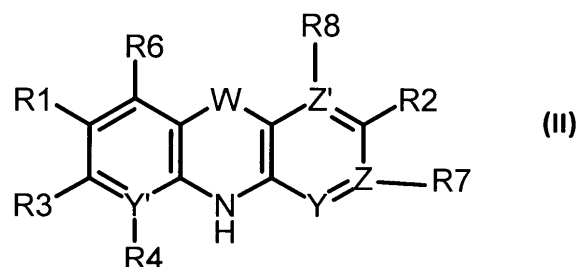
【0061】

1つの項目または実施態様によると、本発明は、

(a) R1～R8およびY'、Y、Z、Z'が上記で定義される、式(II)：

【0062】

【化2】



【0063】

の化合物を、式(III)

10

20

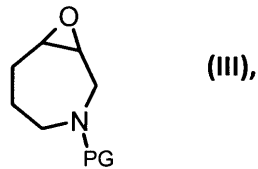
30

40

50

【 0 0 6 4 】

【化 3】



10

【 0 0 6 5 】

の化合物と反応させるステップ、

(b) 保護基 (PG) を除去するステップ

を含む、式 (I) の化合物を調製するプロセスを提供する。

【 0 0 6 6 】

一実施態様によると、本発明は、寄生性疾患で苦しめられる人間の処置の方法を提供し、そこで、該処置方法は、それを必要としている人間に対して、上記実施態様のいずれか 1 つに従った、本明細書において開示される、式 (I) もしくはそのサブ式のいずれか (例えば式 (I)) の化合物、または、上記で定義される医薬組成物の薬理的有効量を投与することを含む。

20

【 0 0 6 7 】

好ましい実施態様において、本発明の方法によって処置されるべき寄生性疾患は、マラリア、脳性マラリア、結核、アフリカ睡眠病 (HAT)、シャーガス、リーシュマニア症、オンコセルカ症、フィラリア症および住血吸虫症を含む群から選択される。

【 0 0 6 8 】

一実施態様において、本発明の方法は、上記実施態様のいずれか 1 つに従った本発明の化合物または上記で定義される医薬組成物を、それを必要としている人間に、少なくとも 1 日 1 回、または毎日 2 回もしくは 3 回、または週 2 回、または週 3 回、または少なくとも 2、3、4、5、6 日毎に 1 回、少なくとも 1 ~ 18 週間、または少なくとも 2 ~ 16 週間、または少なくとも 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15 週の間投与することを含む。

30

【 0 0 6 9 】

一実施態様において、上記に開示される本発明の方法は、本明細書において開示される本発明の化合物の、または本明細書において開示される医薬組成物の、約 12.5 μg / kg 体重から約 50 mg / kg 体重を、それを必要としている人間に投与することを含む。

【 0 0 7 0 】

より好ましくは、上記に開示される本発明の方法によって処置されるべき寄生性疾患は、マラリアまたは脳性マラリアである。

40

本発明の詳細な説明

本発明は下記で詳細に記述されるが、本明細書に記述される、特定の方法論、プロトコールおよび試薬は変えてもよいので、この発明はこれらに限定されないと理解される。本明細書において使用される用語法は、特定の実施態様を記述する目的のみのためであり、添付の請求項によってのみ限定される本発明の範囲を限定することは意図されないとまた理解される。別段に定義されない限り、本明細書において使用される全ての技術的および科学的用語は、当業者によって共通して理解されるものと同じ意味を有する。

【 0 0 7 1 】

以下では、本発明の構成部分を記述するつもりである。これらの構成部分は、特定の実

50

施態様とともに載せられているが、しかしながら、それらは、追加の実施態様を創出するために、任意の方式でおよび任意の数で組み合わせられてもよいと、理解されるべきである。様々に記述される例および好ましい実施態様は、明白に記述される実施態様のみに本発明を限定すると解釈されるべきでない。この記述は、明白に記述される実施態様と、任意の数の開示されるおよび／または好ましい構成部分とを組み合わせる実施態様を支持および包含すると理解されるべきである。さらに、この出願における全ての記述される構成部分の、いずれの入れ替えおよび組合せも、文脈が別段示していない限り、本願の記述によって開示されていると考えられるべきである。

【0072】

この明細書および次に続く請求項の全体にわたって、別段文脈が必要としない限り、「含む (comprise)」という用語、ならびに「含む (comprises)」および「含む (comprising)」などのバリエーションは、述べられた要素 (member)、整数またはステップの包含を暗示するが、他のいかなる述べられていない要素、整数またはステップの排除を暗示しないと理解されるであろう。「からなる (consist of)」という用語は、「含む」という用語の特定の実施態様であり、そこで、他のいかなる述べられていない要素、整数またはステップは除かれる。本発明の文脈において、「含む」という用語は、「からなる」という用語を包含する。

【0073】

本明細書において別段示されるか、または、文脈によって明らかに否定されない限り、「a」および「an」および「the」という用語ならびに本発明を記述する文脈において（特に、請求項の文脈において）使用される同様の言及は、単数および複数の両方を包含すると解釈されるべきである。本明細書における値の範囲の詳述は、単に、その範囲内に入る各々別々の値に個々に言及する簡略表記方法として取り扱うと意図される。本明細書において別段示されない限り、各々個々の値は、本明細書において個々に詳述されているかのように、本明細書中に組み込まれる。本明細書における言語は、本発明の実践に対して、必須の任意のクレームされない構成部分を示していると解釈されるべきでない。

【0074】

いくつかの文献が、この明細書の本文の全体にわたって引用される。これによって、上記または下記にかかわらず、本明細書において引用される文献（全ての、特許、特許出願、科学出版物、製造業者の明細書、使用説明書などを含む）の各々は、それらの全体において、参照により組み込まれる。本明細書において何も、本発明が先行発明によってそのような開示より先立つ権利を与えられないという承認として解釈されるべきではない。

【0075】

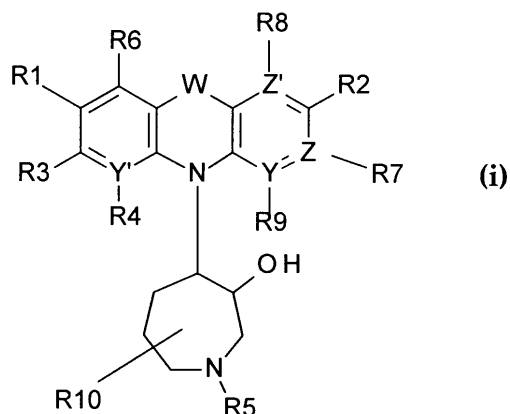
本発明に開示される化学的化合物は、別段示されない限り、IUPAC命名法に従って命名されており、例えば原子および／または分子は、それらのIUPAC命名法によって示される。

【0076】

記述される目的は、本発明によって、好ましくは、添付の請求項の主題によって解決される。より好ましくは、本発明は、ラセミ体もしくはエナンチオマー的に純粋な形態のもしくはあらゆる比率でのそれぞれのエナンチオマーの富化混合物 (enriched mixture) の、および／またはあらゆる比率でのジアステレオアイソマーの混合物としての、式 (i)

【0077】

【化 4】



10

【0078】

(式中、

20

Wは、C-Sp²-Sp²-C結合、O、SO₂、S、Nから選択され、

Zは、CまたはNから選択され、

Z'は、CまたはNから選択され、

Y'は、CまたはNから選択され、

Yは、CまたはNから選択され、

R₁は、H、ハロゲン、CF₃、OMe、Alk、アルコキシ、S-Ak、SMe、SO₂Me、SO₂Alk、NO₂、ケト、アミノ、またはアミドを示し、R₂は、H、ハロゲン、CF₃、OMe、アルコキシ、Alk、S-Ak、SMe、SO₂Me、SO₂アルキル、NO₂、ケト、アミノ、またはアミドを示し、R₃は、H、ハロゲン、CF₃、OMe、SO₂、Alk、アルコキシ、S-アルキル、SMe、SO₂Me、SO₂Alk、NO₂、ケト、アミノ、またはアミドを示し、

30

R₄は、H、ハロゲン、CF₃、OMe、Alk、アルコキシ、S-アルキル、SMe、SO₂Me、SO₂Alk、NO₂、ケト、アミノ、またはアミドを示し、R₅は、H、アルキル、ベンジル、アミド、スルホンアミド、Alk、アルコキシ、NO₂、アルコキシ、OMe、NO₂、ケト、アミノ、またはアミドを示し、R₆は、H、アルキル、OMe、SO₂、Alk、アルコキシ、S-アルキル、SMe、SO₂Me、SO₂Alk、NO₂、ケト、アミノ、またはアミドを示し、R₇は、H、ハロゲン、SO₂、SO₂Alk、もしくはS-Alk、Alk、アルコキシ、ケト、アミノ、またはアミドを示し、R₈は、H、ハロゲン、CF₃、alk、アルコキシ、ケト、アミノ、アミド、SO₂、S-Alkを示し、

40

R₉は、H、ハロゲン、CF₃、OMe、Alk、アルコキシ、S-アルキル、SMe、SO₂Me、SO₂Alk、NO₂、ケト、アミノ、アミド、アゼパニル、アゼパニル-3-オール、またはアミノ-アゼパニル-3-オールを示し、R₁₀は、H、ハロゲン、CF₃、OMe、Alk、アルコキシ、S-アルキル、SMe、SO₂Me、SO₂Alk、NO₂、ケト、アリール、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドを示し、Alkは、1個から8個の炭素原子を有する分岐もしくは直鎖アルキル基または3個から6個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、そこで、1個から7個のH原子は、独立して、Hal、OR、COOR、CN、NR₂、フェニル、1個、2個または3個のC原子を有する直鎖または分岐アルキル、3個から6個の炭素原子を有するシクロアルキルに

50

よって置換されていてもよく、および／あるいは1個から3個の CH_2 基は、 O 、 $-\text{NR}$
 $\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{CONR}$ 、 $-\text{NR}-$ もしくは S 、または3個から6個
の炭素原子を有するシクロアルキルによって置換されていてもよい)に記載の化合物、
ならびに

その薬学的に許容される塩、エステルおよび N -オキシド
によって第1の実施態様に従って解決される。

【0079】

式(i)に従った本発明の化合物に対して使用される「アルキル」という用語は、飽和
直鎖、分岐または環式炭化水素基(即ち、シクロアルキル基)を意味する。アルキルは、
例えば、1個から10個の炭素原子、例えば1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個
、8個、9個または10個の炭素原子を含む基を指すこともできる。本発明の化合物に対
して使用される「アルキル」という用語は、メチル、トリフルオロメチル、エチル、プロ
ピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、ペンチル、シ
クロペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、シクロヘキシル
、シクロヘキシルメチル、3-メチルペンチル、2, 2-ジメチルブチルおよび2, 3-
ジメチルブチルも指すことができる。本発明における式(I)の化合物に対して使用され
る「ヘテロアルキル」という用語は、炭素でない少なくとも1個の原子を鎖内に有するアル
キル基を意味する。好ましいヘテロ原子は、硫黄、酸素および窒素を含む。

10

【0080】

本発明の式(i)とともに使用される「アルコキシ」という用語は、酸素原子によって
連結される直鎖または分岐鎖アルキル基(即ち、 $-\text{O}-$ アルキル)を意味する。特定の実
施態様において、アルコキシは、1個から10個の炭素原子、例えば1個、2個、3個、
4個、5個、6個、7個、8個、9個または10個の炭素原子を含む酸素連結基を指し、
例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロピルオキシ、ブチルオキシ、 i -ブチルオキシ、ペ
ンチルオキシ、ヘキシルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシを、それ
らの異性体を含め、指すことができる。したがって、本発明の化合物とともに使用される
「OMe」という用語は、1個の炭素原子に連結される酸素原子、例えば $\text{O}-\text{CH}_3$ を指
す。

20

【0081】

式(i)に従った発明化合物に対して使用される「 S -アルキル」という用語は、1個
から8個の炭素原子、例えば1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個もしくは8個の
炭素原子を有する上記で定義される、分岐もしくは直鎖アルキル基、または3個から7個
の炭素原子、例えば3個、4個、5個、6個もしくは7個の炭素原子を有するシクロアル
キルを含むことができる、スルフィジル-アルキル残基を指し、そこで、1個から7個の
 H 原子、例えば2個、3個、4個、5個、6個の H 原子は、独立して、 Hal 、 OR 、 C
 OOR 、 CN 、 NR_2 、フェニル、1個、2個または3個の C 原子を有する直鎖または分
岐アルキル、3個から6個の炭素原子を有するシクロアルキルによって置換されていても
よく、および／あるいは1個から3個の CH_2 基は、 O 、 $-\text{NRCO}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}$
 $\text{OO}-$ 、 $-\text{CONR}$ 、 $-\text{NR}-$ もしくは S 、または3個から6個の炭素原子、例えば3個
、4個、5個もしくは6個の炭素原子を有するシクロアルキルによって置換されていても
よい。本発明の化合物に対して使用される「SMe」という用語は、1個の炭素原子を含
む硫化物、即ち $-\text{SCH}_3$ (チオメチル)を指す。

30

40

【0082】

式(i)に従った本発明の化合物とともに使用される「 SO_2Alk 」という用語は、
1個から8個の炭素原子、例えば1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個もしくは8
個の炭素原子を有する上記で定義される分岐もしくは直鎖アルキル基、または3個から7
個の炭素原子、例えば3個、4個、5個、6個もしくは7個の炭素原子を有するシクロア
ルキルを含むことができる、スルホニルアルキル残基を指し、そこで、1個から7個の H
原子、例えば2個、3個、4個、5個、6個の H 原子は、独立して、 Hal 、 OR 、 CO
 OR 、 CN 、 NR_2 、フェニル、1個、2個または3個の C 原子を有する直鎖または分岐

50

アルキル、3個から6個の炭素原子を有するシクロアルキルによって置換されていてもよく、および／あるいは1個から3個のCH₂基は、O、-NRCO-、-CO-、-COO-、-CONR、-NR-もしくはS、または3個から6個の炭素原子、例えば3個、4個、5個もしくは6個の炭素原子を有するシクロアルキルによって置換されていてもよい。したがって、本発明の化合物に対して使用される「SO₂Me」という用語は、メチルスルホニル残基-SO₂CH₃を指す。

【0083】

式(I)に従った本発明の化合物に対して使用される「ハロゲン」または「Hal」、「hal」という用語は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を指すものである。本明細書において開示される、式(i)またはそのサブ式のいずれかに従った本発明の化合物と

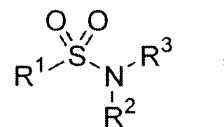
10

【0084】

式(i)に従った発明化合物に対して本発明において使用される、「スルホンアミド」という用語は、構造

【0085】

【化5】



20

【0086】

(式中、例えば、R₁、R₂、R₃は、水素、アルキル、アリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルであってよい)を有する置換基を指す。本発明の化合物とともに使用される模範的なスルホンアミドは、例えば、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、シクロアルキルスルホンアミド、およびヘテロシクリルスルホンアミドを含む。

30

【0087】

R基、例えばR₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、もしくはR₈、Hal、またはAlkが、本発明の化合物において1回を超えて存在する時、各基は、独立して、本明細書において定義される意味の1つを示す。本発明による式(I)の化合物における置換基R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇またはR₈および近隣の(adjacent)の環置換基(substituents)のいずれの相対立体配置は、例えばトランスまたは例えばシス立体配置であってよく、例えば、R₁、R₂および近隣の環置換基の相対立体配置は、例えばトランスであってよいが、シス立体配置も可能であり得る。

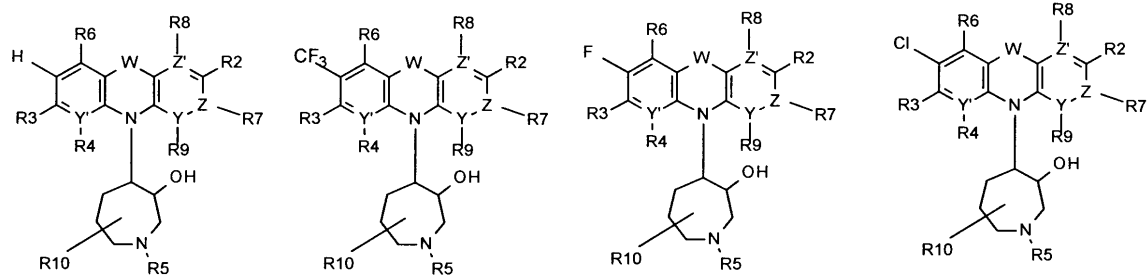
【0088】

本発明による好ましい化合物は、R₁がH、ハロゲン(例えば、F、Cl)、CF₃もしくはNO₂の1つであるか、またはR₂がH、ハロゲン、CF₃もしくはNO₂であるか、またはR₁、R₂の両方がH、ハロゲン、CF₃もしくはNO₂であり、例えば、R₁およびR₂が両方ともF、またはBr、またはCl、CF₃、またはNO₂であることができ、それによって、R₁、R₂が独立してH、Hal、CF₃、NO₂から選択されることができ、例えば、R₁がHであり、R₂がCF₃であるか、またはR₁がCF₃であり、R₂がNO₂であるか、またはR₁がNO₂であり、R₂がHであるか、またはR₁がClであり、R₂がNO₂であるか、またはR₁がFであり、R₂がClであり、例えば以下の構造：

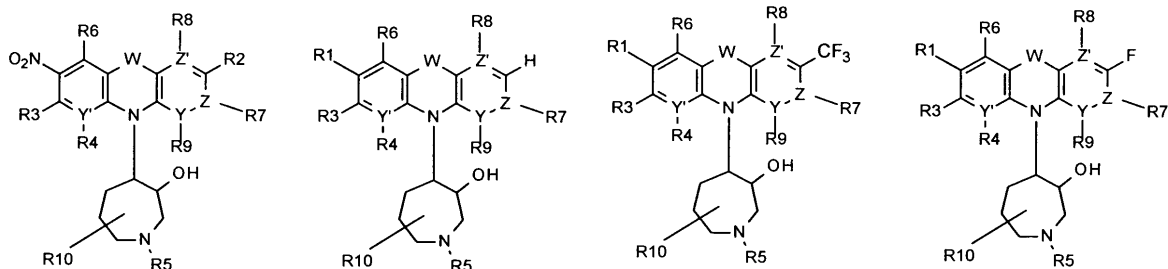
40

【0089】

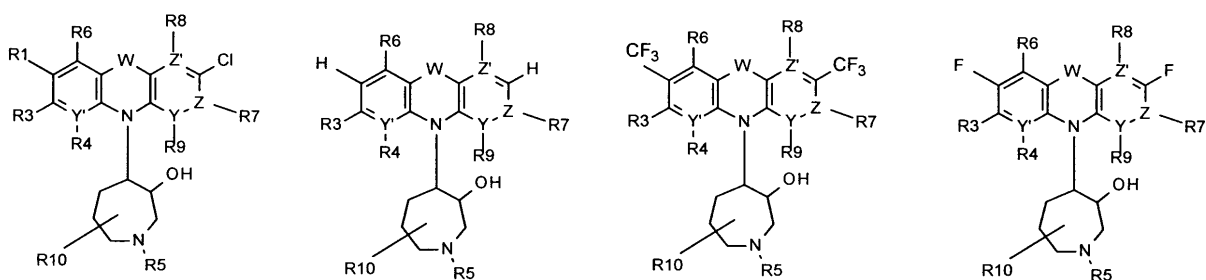
【化 6】



10



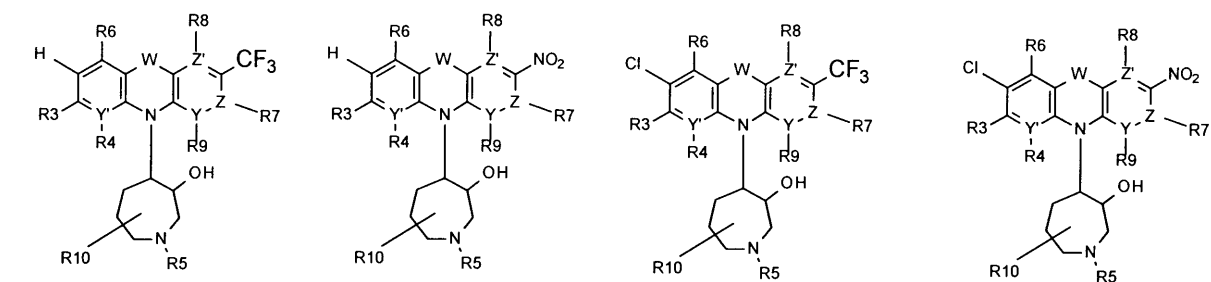
20



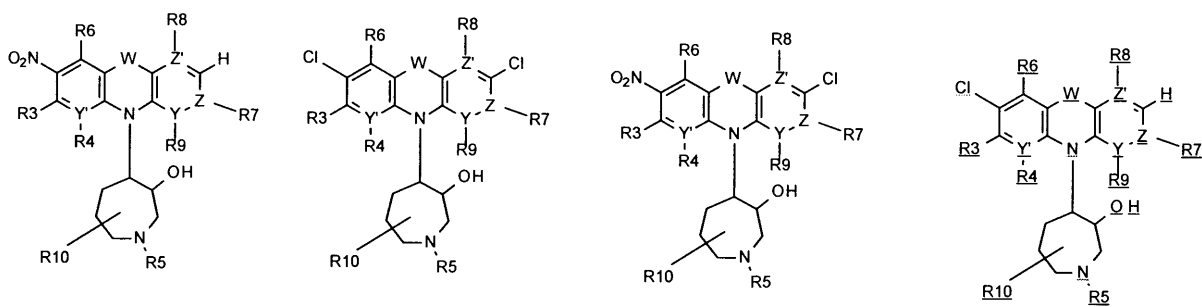
【0090】

【化 7】

30



40



【0091】

50

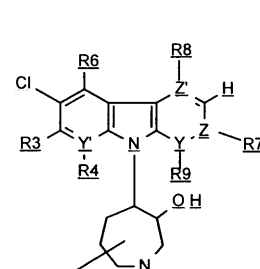
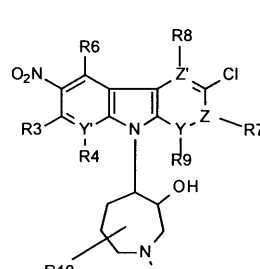
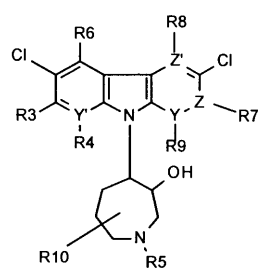
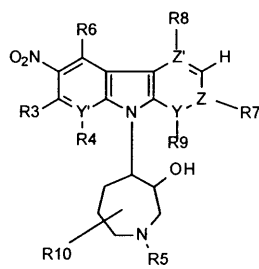
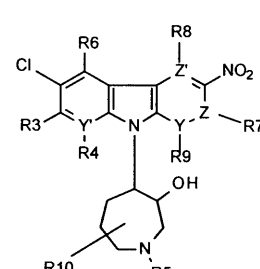
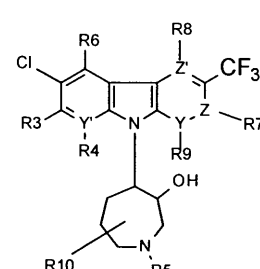
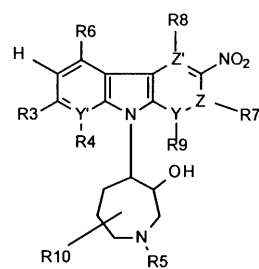
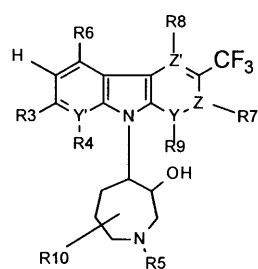
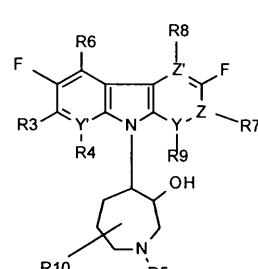
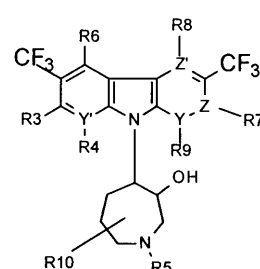
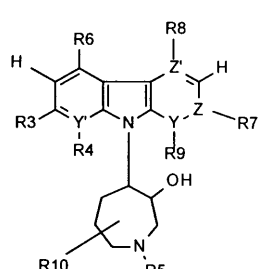
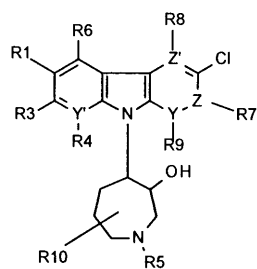
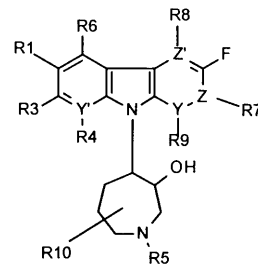
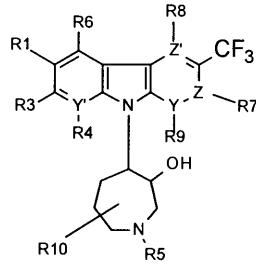
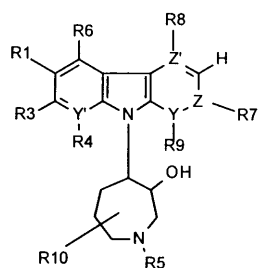
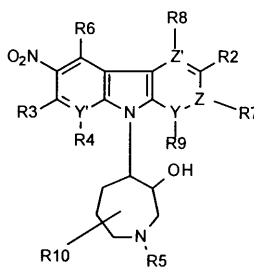
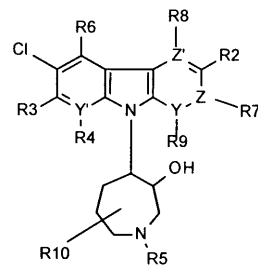
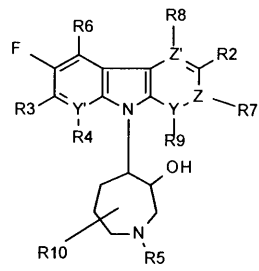
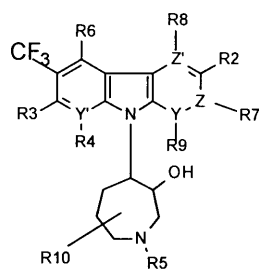
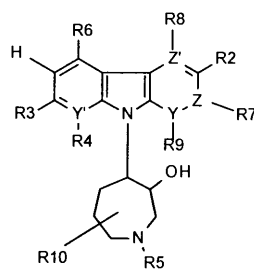
に従った、式（I）の化合物である。

【0092】

本発明の一実施態様において、Wは、上記に開示される式（i）に従った本発明の化合物のための $C-Sp^2-Sp^2-C$ （C-C単結合）であり、それによって、置換基 R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8、R9、R10は、上記で定義される通りであることができ、例えば、式（i）の発明化合物は、以下のサブ式

【0093】

【化 8】



10

20

30

40

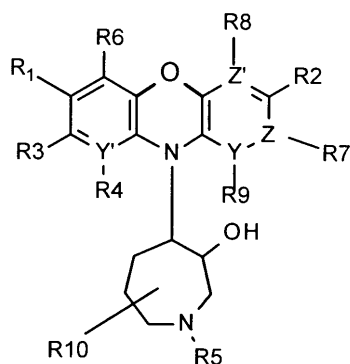
【0094】
を含むことができる。
【0095】

50

本発明の一実施態様において、Wは、上記に開示される式(i)に従った本発明の化合物のためのOであり、例えば、式(i)の発明化合物は、以下のサブ式：

【0096】

【化9】



10

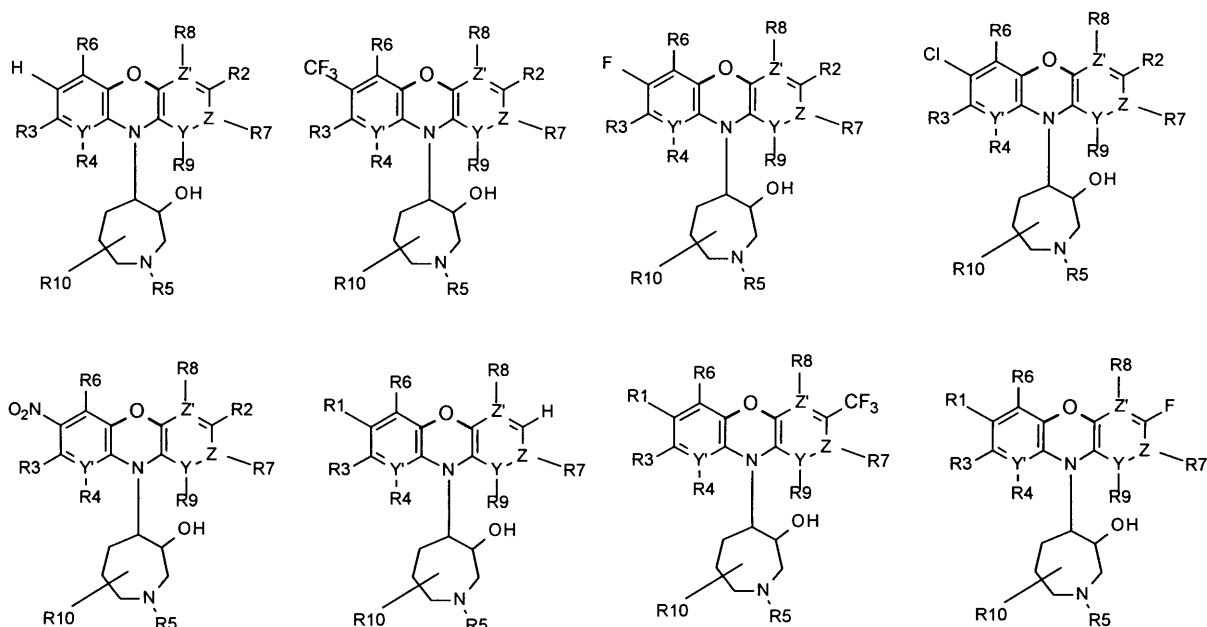
【0097】

の発明化合物を含むことができ、それによって、置換基R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8、R9、R10は、上記で定義される通りであることができ、例えば、R1はH、ハロゲン（例えば、F、Cl）、CF₃、もしくはNO₂であるか、またはR2はH、ハロゲン、CF₃、もしくはNO₂であるか、またはR1、R2の両方がH、ハロゲン、CF₃、もしくはNO₂であり、例えば、R1およびR2は両方ともF、またはBr、またはCl、CF₃、またはNO₂であることができ、それによって、R1、R2は独立してH、Hal、CF₃、NO₂から選択されることができ、例えば、R1はHであり、R2はCF₃であるか、またはR1はCF₃であり、R2はNO₂であるか、またはR1はNO₂であり、R2はHであるか、またはR1はClであり、R2はNO₂であるか、またはR1はFであり、R2はClであり、例えば以下のサブ式

20

【0098】

【化10】

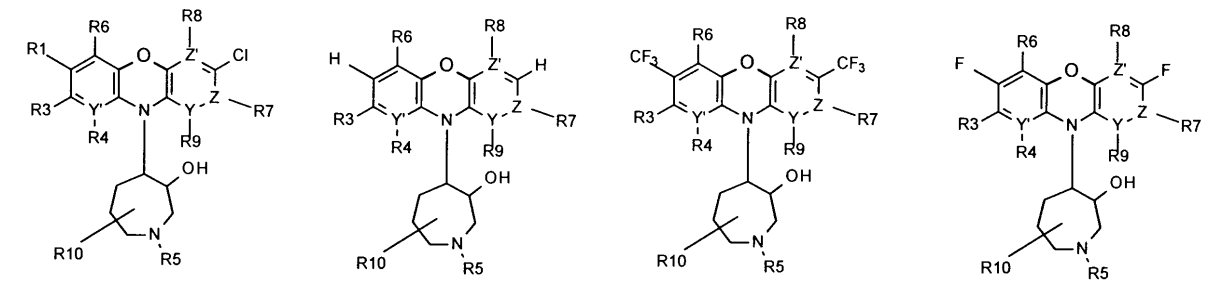


40

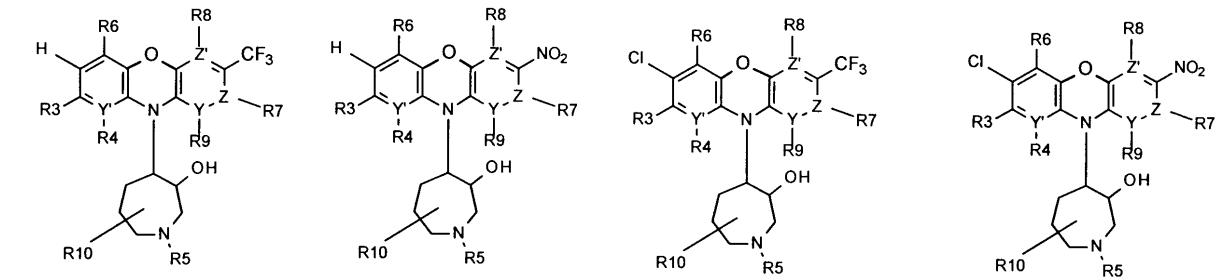
50

【0099】

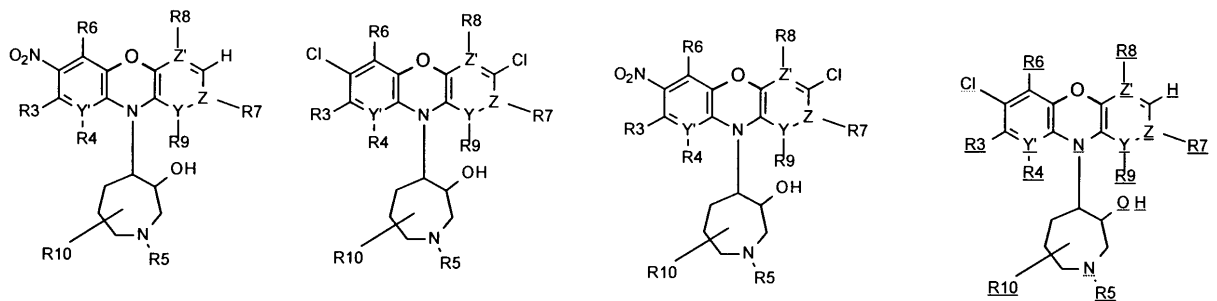
【化11】



10



20



30

【0100】

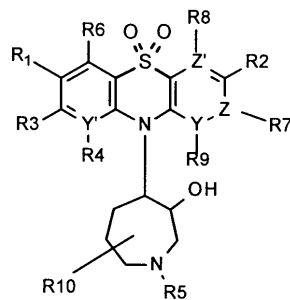
に従う。

【0101】

本発明の一実施態様において、Wは、上記で開示される式(i)に従った本発明の化合物のためのSO₂であり、例えば、式(i)の発明化合物は、以下の構造/サブ式

【0102】

【化12】



40

50

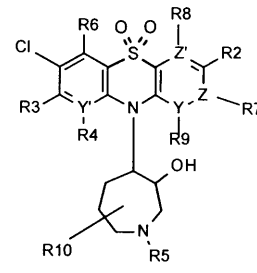
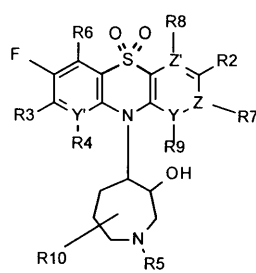
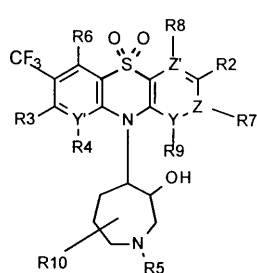
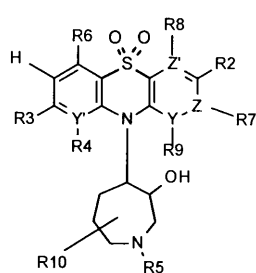
【0103】

の発明化合物を含むことができ、それによって、置換基 R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7、R 8、R 9、R 10 は、上記で定義される通りであることができ、例えば、R 1 は H、ハロゲン（例えば、F、Cl）、CF₃、もしくは NO₂ であるか、または R 2 は H、ハロゲン、CF₃、もしくは NO₂ であるか、または R 1、R 2 の両方が H、ハロゲン、CF₃ もしくは NO₂ であり、例えば、R 1 および R 2 は両方とも F、または Br、または Cl、CF₃、または NO₂ であることができ、それによって、R 1、R 2 は独立して H、Hal、CF₃、NO₂ から選択されることができ、例えば、R 1 は H であり、R 2 は CF₃ であるか、または R 1 は CF₃ であり、R 2 は NO₂ であるか、または R 1 は NO₂ であり、R 2 は H であるか、または R 1 は Cl であり、R 2 は NO₂ であるか、または R 1 は F であり、R 2 は Cl であり、例えば、以下の構造：

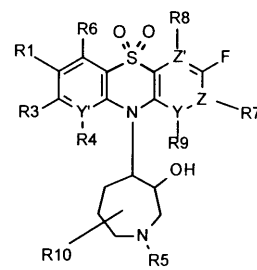
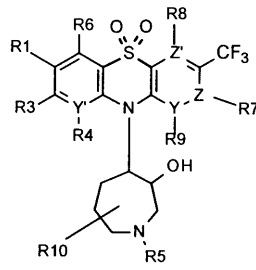
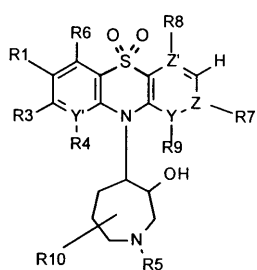
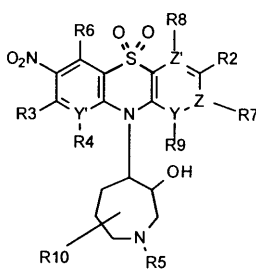
10

【0104】

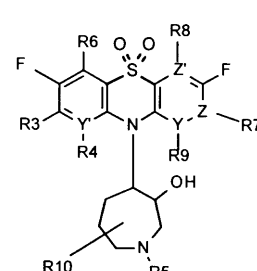
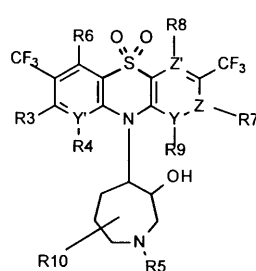
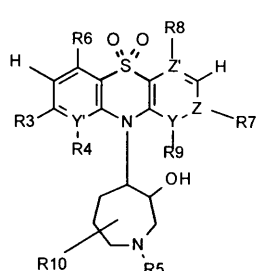
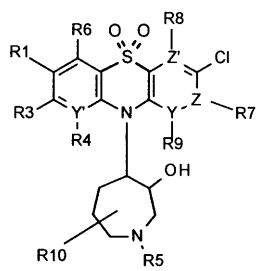
【化 1 3】



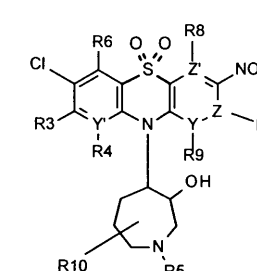
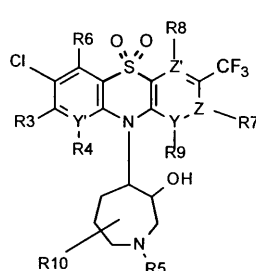
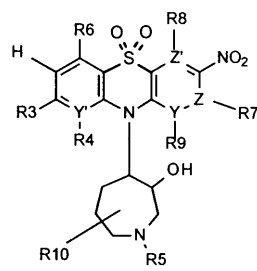
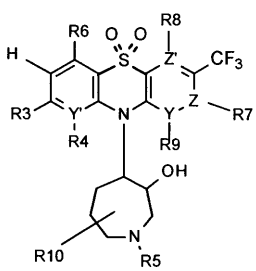
10



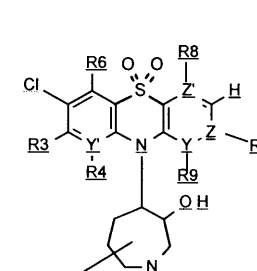
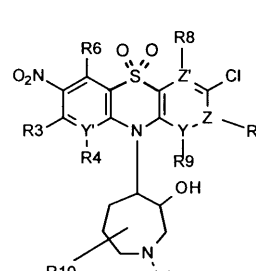
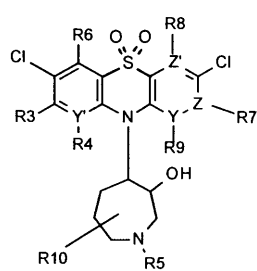
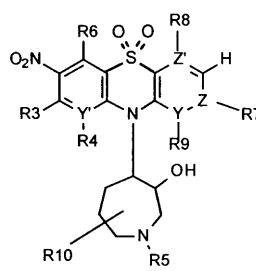
20



30



40



【0105】

に従う。

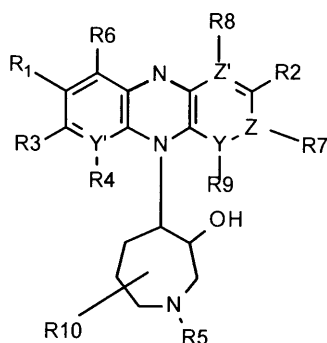
50

【0106】

本発明の一実施態様において、Wは、上記で開示される式(i)に従った本発明の化合物のためのNであり、例えば、式(i)の発明化合物は、以下の構造

【0107】

【化14】



10

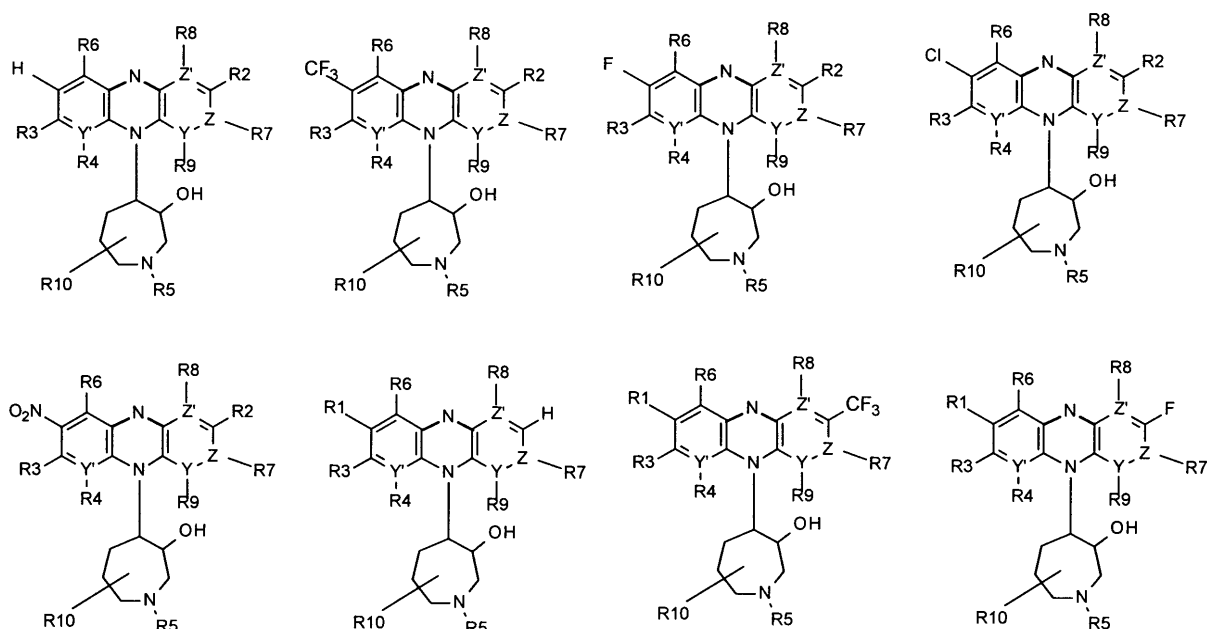
【0108】

を含むことができ、それによって、置換基R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8、R9、R10は、上記で定義される通りであることができ、例えば、R1はH、ハロゲン(例えば、F、Cl)、CF₃、もしくはNO₂であるか、またはR2はH、ハロゲン、CF₃もしくはNO₂であるか、またはR1、R2の両方がH、ハロゲン、CF₃、もしくはNO₂であり、例えば、R1およびR2は両方ともF、またはBr、またはCl、CF₃、またはNO₂であることができ、それによって、R1、R2は独立してH、Hal、CF₃、NO₂から選択されることができ、例えば、R1はHであり、R2はCF₃であるか、またはR1はCF₃であり、R2はNO₂であるか、またはR1はNO₂であり、R2はHであるか、またはR1はClであり、R2はNO₂であるか、またはR1はFであり、R2はClであり、例えば、以下の構造：

20

【0109】

【化15】

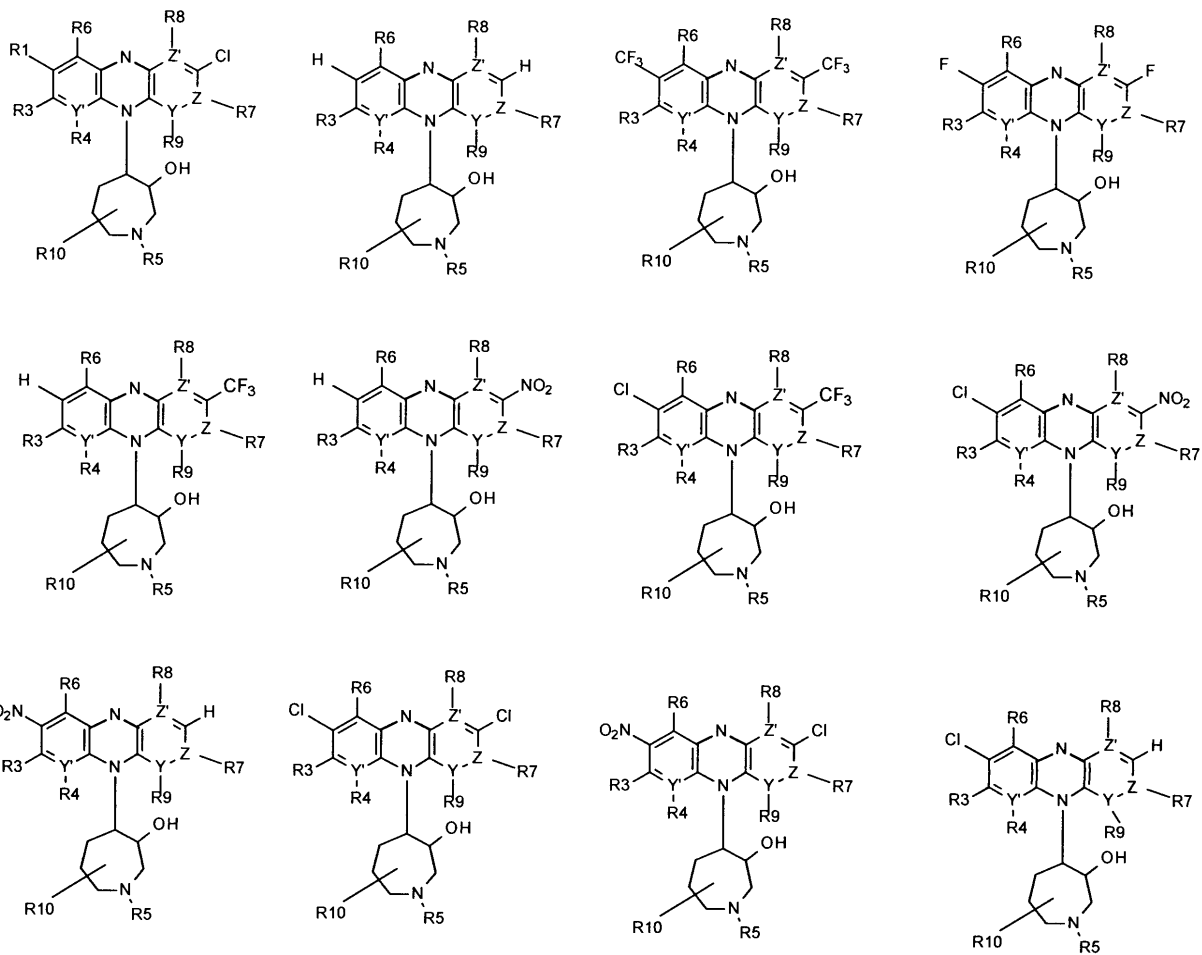


40

【0110】

50

【化 1 6】



10

20

30

【0 1 1 1】

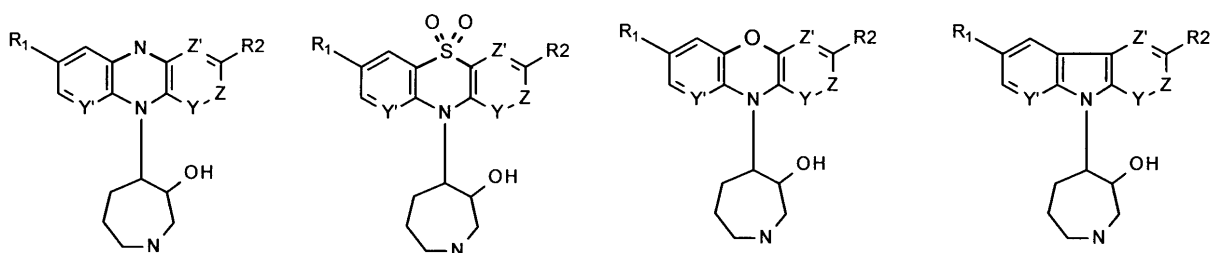
に従う。

【0 1 1 2】

一実施態様において、式 (i) に従った本発明の化合物は、例えばHであることができる、上記で開示される、置換基 (s u s b s t i t u e n t s) R 3、R 4、R 5、R 6、R 7、R 8、R 9およびR 10を含む。例えば、式 (i) に従った本発明の化合物は、下記に開示される一般的なサブ式：

【0 1 1 3】

【化 1 7】



40

50

【0114】

の化合物を含むことができ、それによって、置換基 R₁、R₂は、上記で定義される通りであることができ、例えば、R₁はH、ハロゲン（例えば、F、Cl）、CF₃、もしくはNO₂であるか、またはR₂はH、ハロゲン、CF₃、もしくはNO₂であるか、またはR₁、R₂の両方がH、ハロゲン、CF₃、もしくはNO₂であり、例えば、R₁およびR₂は両方ともF、またはBr、またはCl、CF₃、またはNO₂であることができ、それによって、R₁、R₂は独立してH、Hal、CF₃、NO₂から選択されることができ、例えば、R₁はHであり、R₂はCF₃であるか、またはR₁はCF₃であり、R₂はNO₂であるか、またはR₁はNO₂であり、R₂はHであるか、またはR₁はClであり、R₂はNO₂であるか、またはR₁はFであり、R₂はClである。

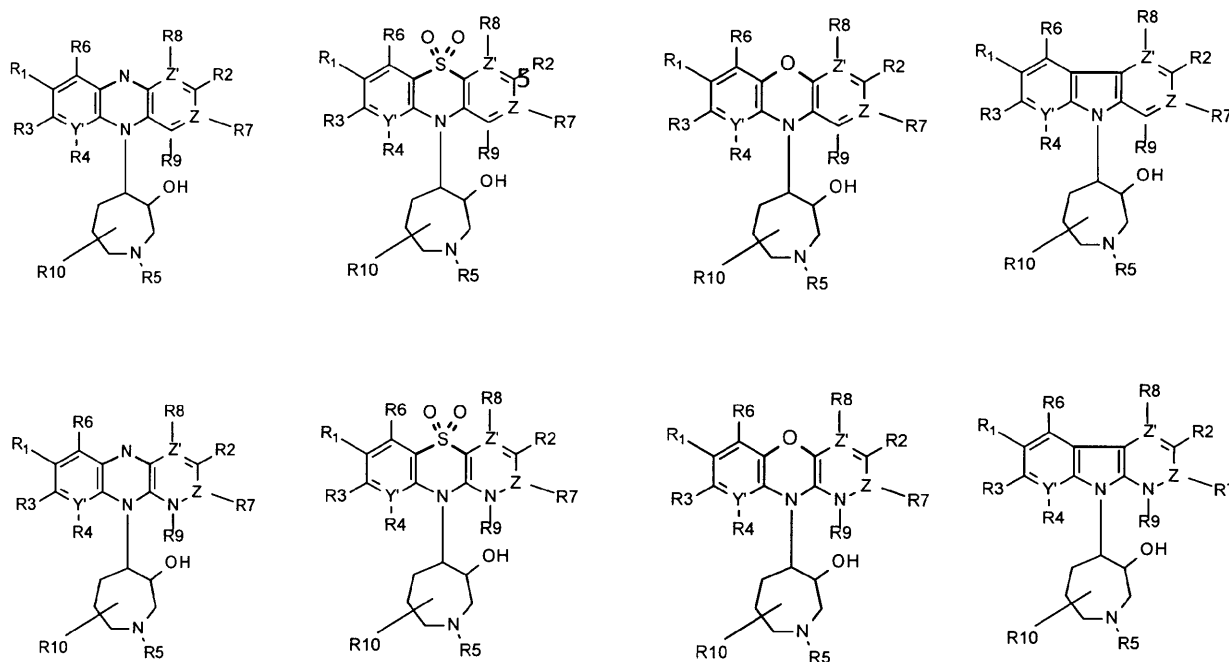
10

【0115】

一実施態様において、上記で開示される、式(i)またはそのサブ式のいずれかに従った本発明の化合物は、YがCまたはNであることができる化合物を含み、例えば式(i)に従った本発明の化合物は、以下のサブ式：

【0116】

【化18】



20

30

40

【0117】

に従った化合物を含むことができ、それによって、置換基 R₁、R₂は、上記で定義される通りであることができ、例えば、R₁はH、ハロゲン（例えば、F、Cl）、CF₃、もしくはNO₂であるか、またはR₂はH、ハロゲン、CF₃、もしくはNO₂であるか、またはR₁、R₂の両方がH、ハロゲン、CF₃、もしくはNO₂であり、例えば、R₁およびR₂は両方ともF、またはBr、またはCl、CF₃、またはNO₂であることができ、それによって、R₁、R₂は独立してH、Hal、CF₃、NO₂から選択されることができ、例えば、R₁はHであり、R₂はCF₃であるか、またはR₁はCF₃であり、R₂はNO₂であるか、またはR₁はNO₂であり、R₂はHであるか、またはR₁はClであり、R₂はNO₂であるか、またはR₁はFであり、R₂はClであり、そ

50

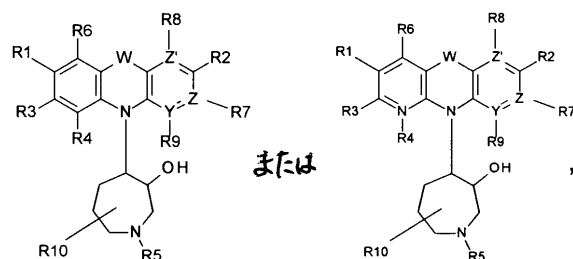
して、例えば、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7、R 8、R 9およびR 10は、上記で定義される通りであることができ、例えば、R 3～R 10はHであることができる。

【0118】

一実施態様において、Y'がCまたはNであることができる、上記で開示される、式(i)またはその(i t)サブ式のいずれかに従った本発明の化合物。例えば、本発明の化合物は、以下のサブ式：

【0119】

【化19】



10

20

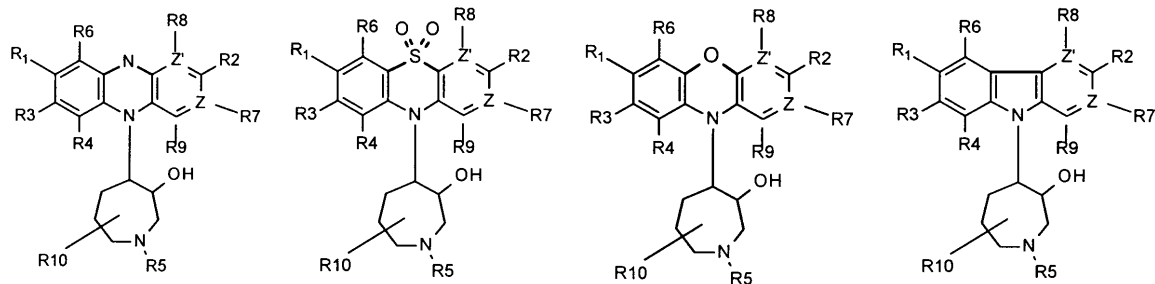
【0120】

に従った化合物を含むことができ、それによって、例えば置換基R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7、R 8、R 9およびR 10は、上記で開示される通りであることができるか、または、例えば置換基R 1～R 10は、上記で開示される通りであることができるか、Yは、上記で開示される通りにCまたはNであることができ、例えば、WはC-S p 2-S p 2-C単結合、N、O、またはS O 2の1つであることができる。例えば、置換基R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7、R 8、R 9およびR 10は、上記で開示される通り、互いに独立して、H、ハロゲン（例えば、F、C l）、C F 3、もしくはN O 2のいずれかであることができるか、または例えば同一であることができるか、またはR 1、R 2の両方がH、ハロゲン、C F 3、もしくはN O 2であり、例えば、R 1およびR 2は両方ともF、またはB r、またはC l、C F 3であることができる。例えば、上記で開示される、式(i)またはそのサブ式のいずれかに従った本発明の化合物に対して、YおよびY'は、上記で開示される通りであることができ、例えばYおよびY'はCであるか、またはY、Y'はNであるか、またはYはCであり、Y'はNであるか、またはYはNであり、Y'はCである。本発明の化合物は、例えば、以下のサブ式：

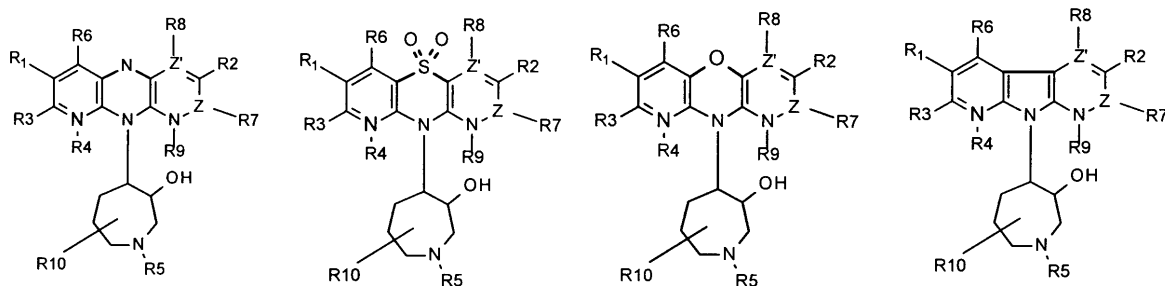
30

【0121】

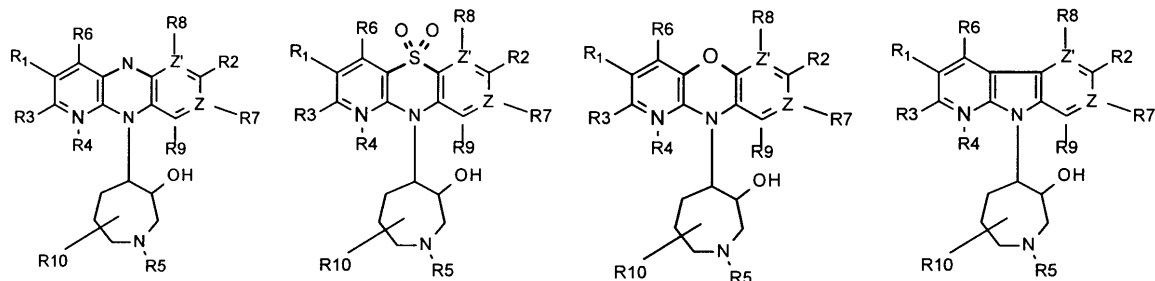
【化 20】



10



20



30

【0122】

の化合物を含むことができる。

【0123】

上記で開示される、式(i)またはそのサブ式のいずれかに従った本発明の化合物に対して、R1～R10は、例えば、上記で開示される通りであることができ、例えば、R1～R10はHであることができるか、または例えば、R1、R2は、上記で開示される通りであることができ、R3～R10は、上記で開示される通りにHであることができる。

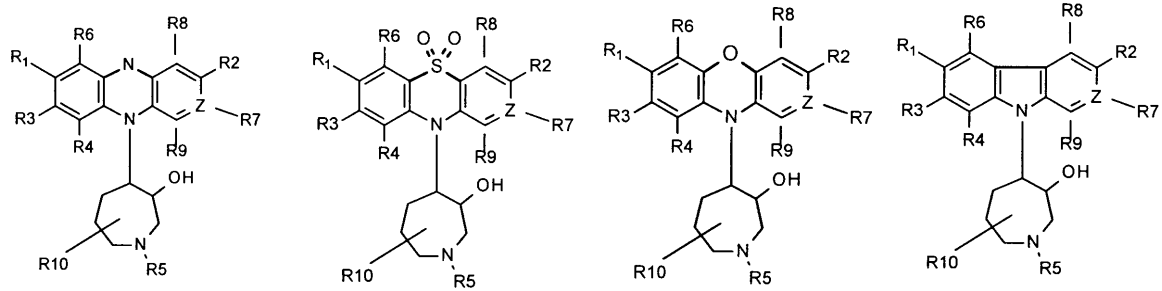
40

【0124】

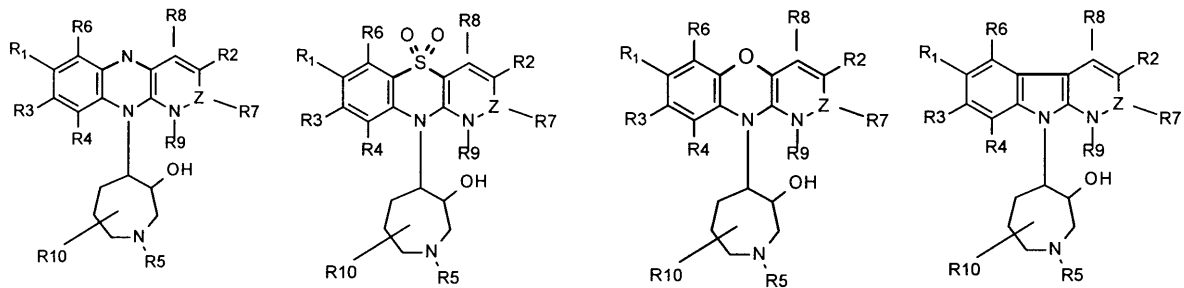
式(i)またはそのサブ式のいずれか1つに従った本発明による化合物は、例えば、Y'およびZ'が両方ともCである化合物も含む。例えば、本発明の化合物は、以下のサブ式

【0125】

【化 2 1】



10



20

【0 1 2 6】

に従った化合物を含むことができる。

【0 1 2 7】

例えば、上記で開示される、式 (i) またはそのサブ式のいずれかに従った本発明の化合物に対して、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉およびR₁₀は、上記で開示される通りであることができる。

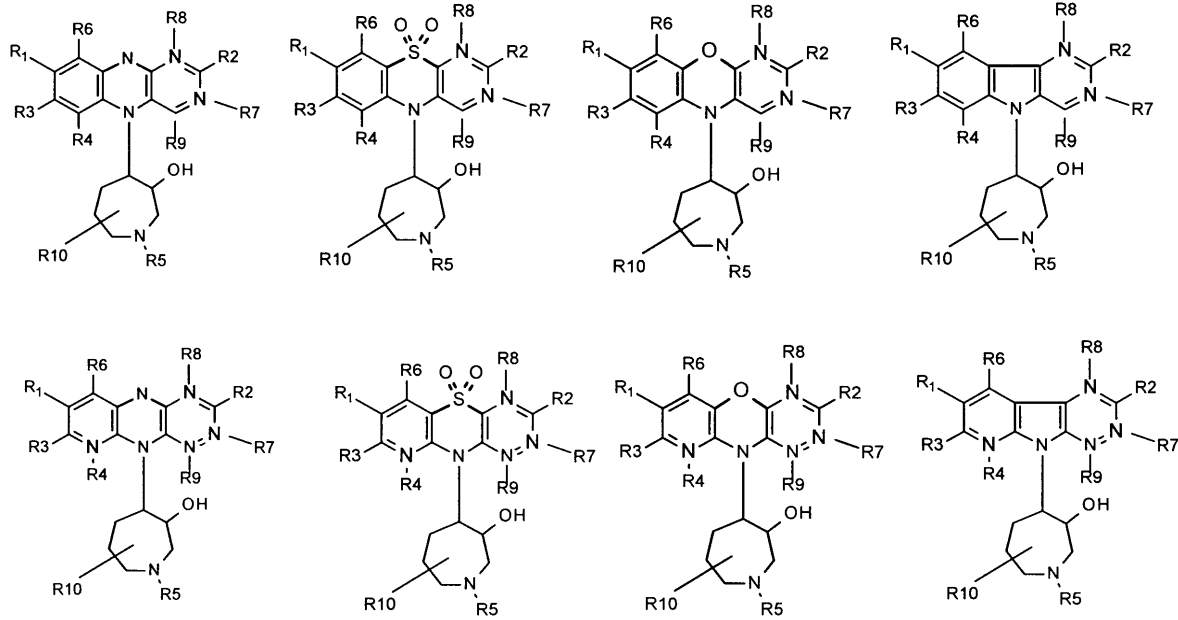
30

【0 1 2 8】

本発明の化合物はまた、ZおよびZ'の両方がNである化合物を含む。例えば、本発明の化合物に対して、Z、Z'はNであり、例えば、W、YおよびY'は、上記で開示される通りであることができ、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉およびR₁₀は、上記で開示される通りであることができる。上記で開示される本発明の化合物は、例えば、以下のサブ式

【0 1 2 9】

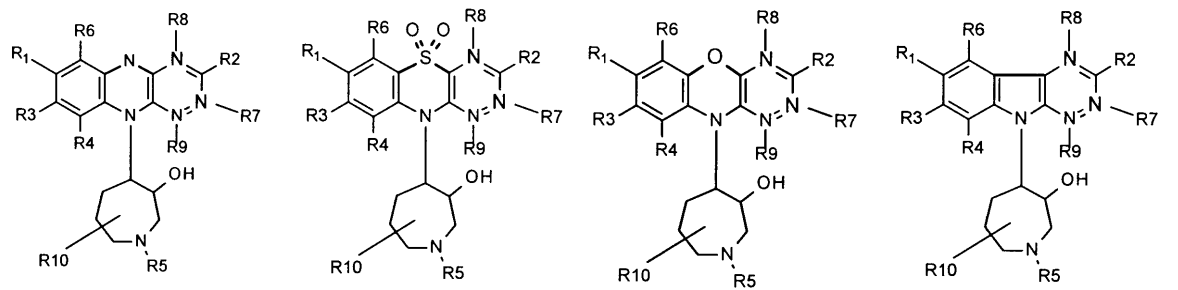
【化 2 2】



10

【 0 1 3 0】

【化 2 3】



20

30

【 0 1 3 1】

に従った化合物を含むことができる。

【 0 1 3 2】

一実施態様によると、上記で開示される、式 (i) またはそのサブ式のいずれかの本発明の化合物はまた、Y'、Z' が両方とも N である化合物、例えば、以下のサブ式

【 0 1 3 3】

40

Chemical structures 1a, 1b, 1c, and 1d are shown, representing various substituted indole derivatives. The structures are defined by the following substituents:

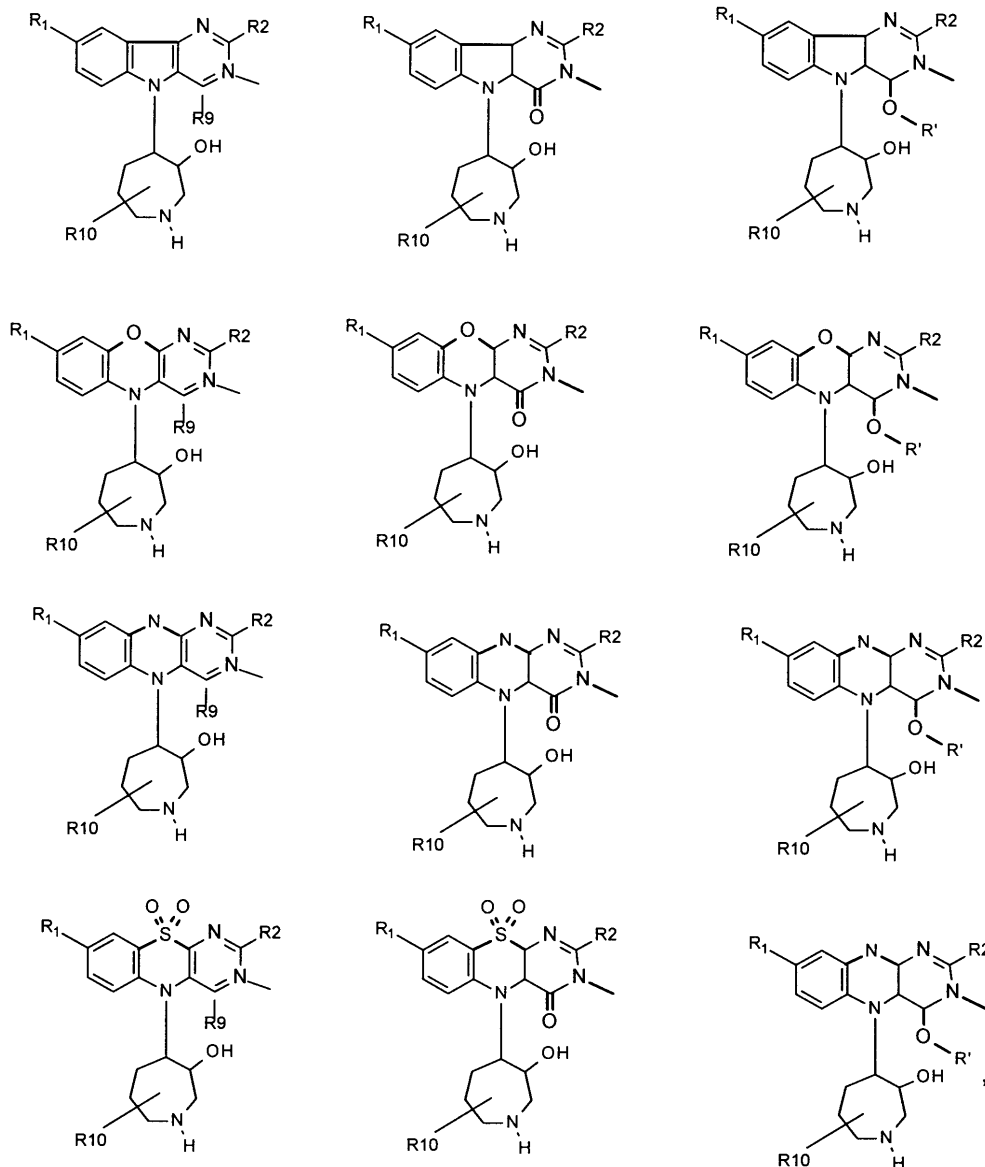
- 1a:** A 2,3,4,5-tetrahydro-1H-indole derivative with substituents R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, and R10.
- 1b:** A 2,3,4,5-tetrahydro-1H-indole derivative with a sulfoxide group (S=O) at position 2 and substituents R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, and R10.
- 1c:** A 2,3,4,5-tetrahydro-1H-indole derivative with a carbonyl group (C=O) at position 2 and substituents R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, and R10.
- 1d:** A 2,3,4,5-tetrahydro-1H-indole derivative with a carbonyl group (C=O) at position 2 and substituents R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, and R10.

Chemical structures 1a, 1b, 1c, and 1d are shown, illustrating various substituents R₁, R₂, R₇, R₉, and R₁₀.

50

【化 2 6】

10



20

30

40

【 0 1 4 0 】

の化合物を含むことができ、それによって、R' はアルキルであり、例えば、R' はメチル、エチルまたはプロピルであることができる。上記で開示される本発明の化合物はまた、本発明のそれぞれのサブ式の各々のエナンチオマーを含む。

【 0 1 4 1 】

一実施態様によると、上記で開示される、式 (i) またはそのサブ式のいずれかの化合

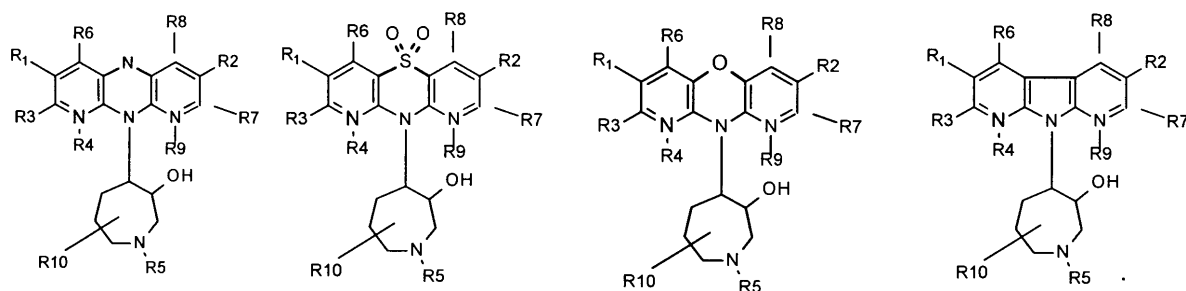
50

物はまた、Z、Z'両方がCであり、Y、Y'両方がNである、化合物を含む。本発明の化合物に対して、置換基R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8、R9およびR10は、上記で開示される通りであることができ、例えば、R1、R2は上記で開示される通りであることができ、R3～R10はHであることができるか、または例えばR7はアルキル、またはアルコキシ、またはHであり、置換基(substituents) R3、R4、R5、R6、R8、R9およびR10はHであるか、または例えばR7はアルキル、またはアルコキシ、または例えばHであり、置換基R3、R4、R5、R6、R8、およびR10はHであり、R9はケト、または例えばHであり、置換基R3、R4、R5、R6、R8およびR10はHであり、R9はアルキル、またはアルコキシである。例えば、本発明の化合物は、サブ式(subformulae)：

10

【0142】

【化27】



20

【0143】

を含む。

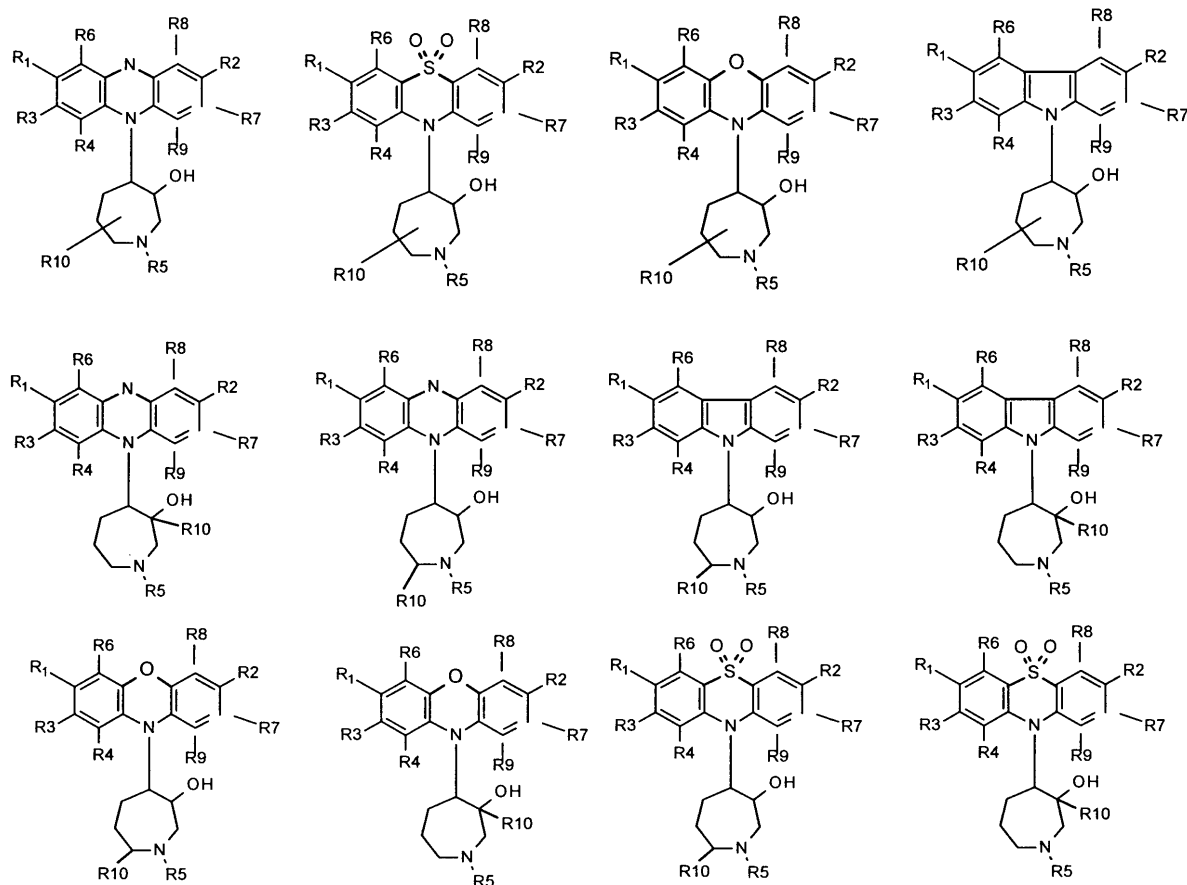
【0144】

一実施態様によると、本発明の化合物において、Z、Z'およびY、Y'はCであり、例えば本発明の化合物は、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8、R9およびR10が上記で開示される通りである、以下のサブ式：

30

【0145】

【化 28】



10

20

30

【0146】

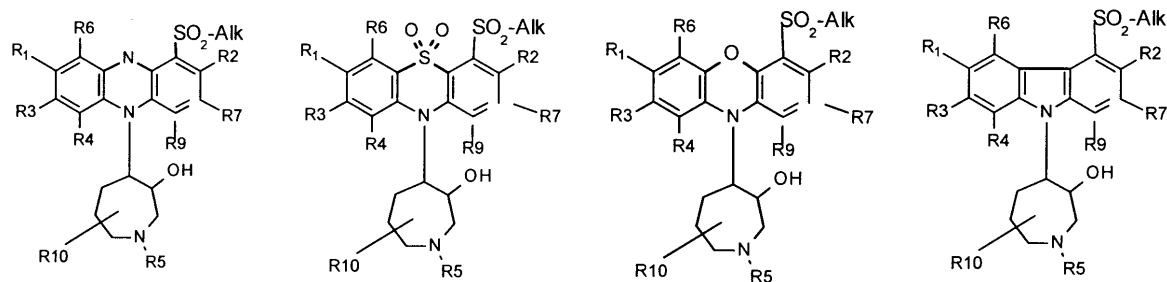
を含む。

【0147】

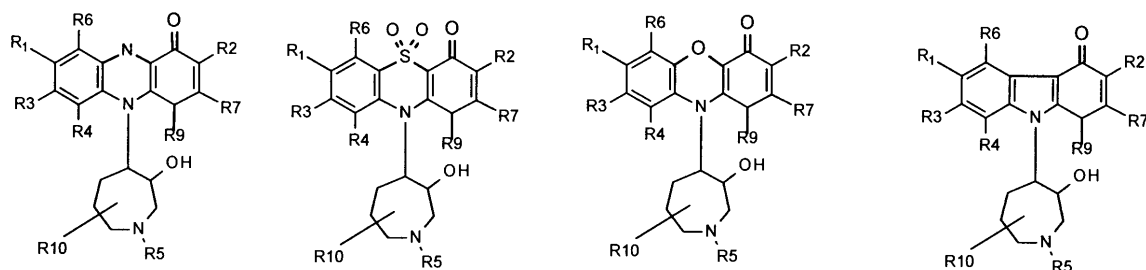
一実施態様において、上記で開示される本発明の化合物は、R8がSO₂Alk、ケト(−CO)またはNO₂である化合物、例えばサブ式

【0148】

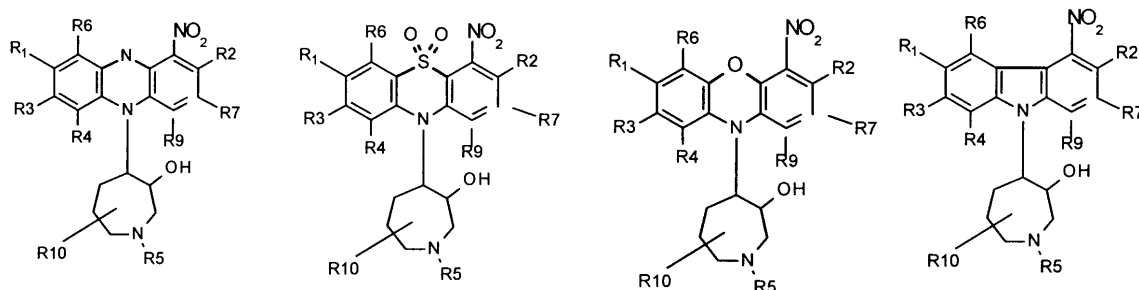
【化 2 9】



10



20



30

【0149】

のいずれか1つに従った化合物を含む。

【0150】

上記で開示されるサブ式に従った本発明の化合物に対して、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R9およびR10は、上記で開示される通りである。

【0151】

一実施態様において、上記で開示される本発明の化合物は、R6がアルコキシまたはケトである化合物を含む。より具体的に言うと、R6は、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、またはtert-ブトキシであることができる。例えば、R6はメトキシであり、R1、R2は上記で定義される通りであり、R3～R10はHであるか、または例えばR6はアルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ）であり、R1、R2は上記で定義される通りであり、R8はNO₂、ケトまたはSO₂Alkである。

40

【0152】

一実施態様によると、上記で開示される、式(i)またはそのサブ式のいずれかに従った本発明の化合物は、R3がアルコキシ、NO₂またはアミノ(NH₂)である化合物を含む。本発明の化合物とともに使用される、アミノという用語は、2個の置換基に結合される窒素基を指し、-NH₂、-NHRまたは-NR₂として表すことができ、そこで各Rは、脂肪族、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールである。

【0153】

より好ましい実施態様において、本発明の化合物に対して、R4はH、メトキシ、エト

50

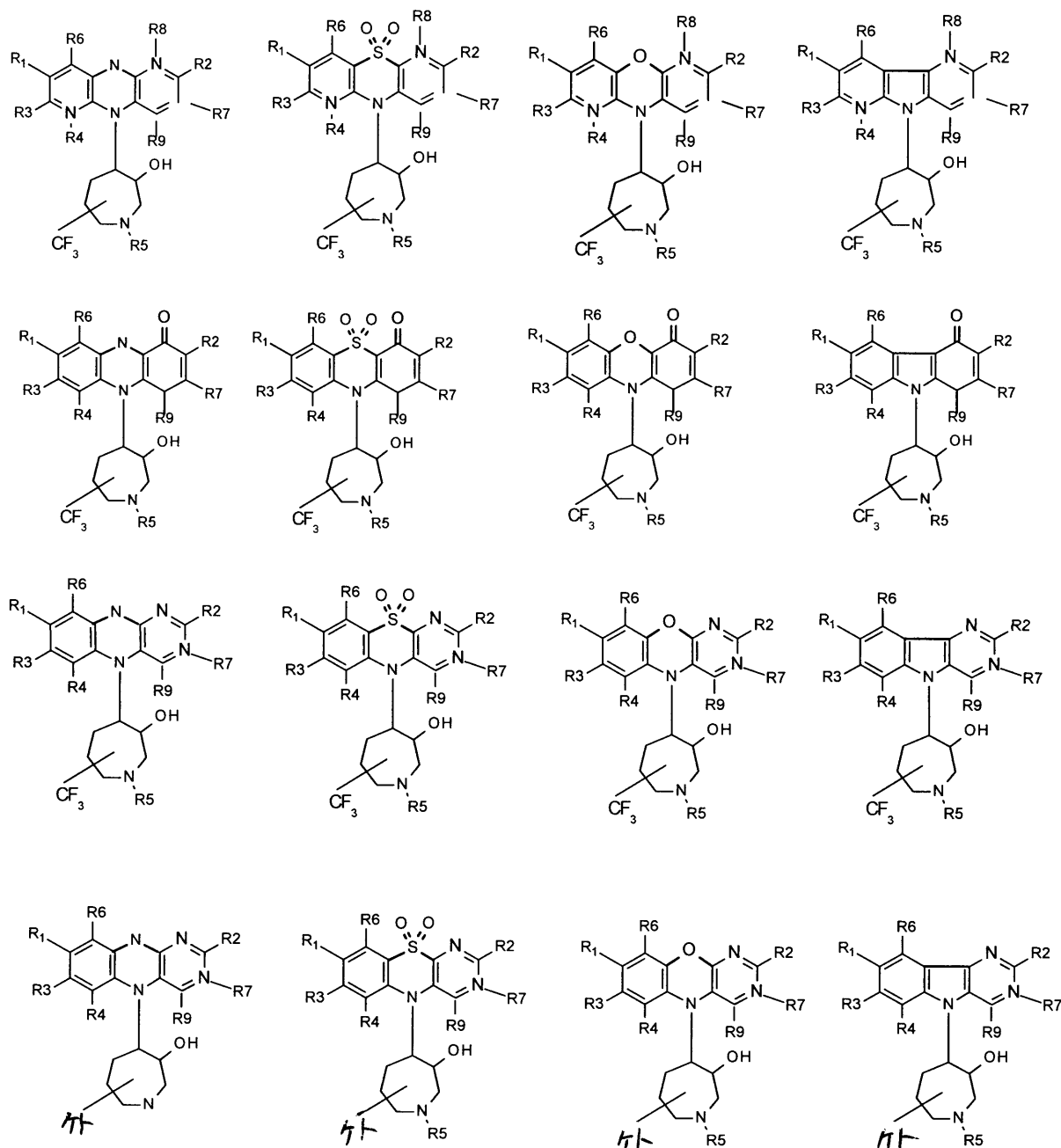
キシ、または NO_2 から選択される。

【0154】

より好ましい実施態様によると、例えば、上記で開示される、式(i)またはそのサブ式のいずれかに従った、上記で開示される本発明の化合物の置換基 R_{10} は、 CF_3 またはケトである。例えば、本発明の化合物は、下記サブ式を含むことができ、それによって、置換基 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 は、上記で開示される通りである：

【0155】

【化30】



【0156】

上記で開示される本発明の化合物はまた、アゼパニルー3-オール環の異なる炭素原子

10

20

30

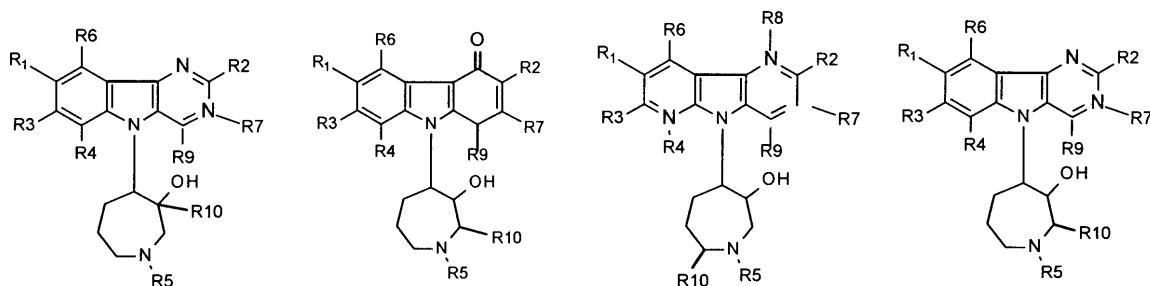
40

50

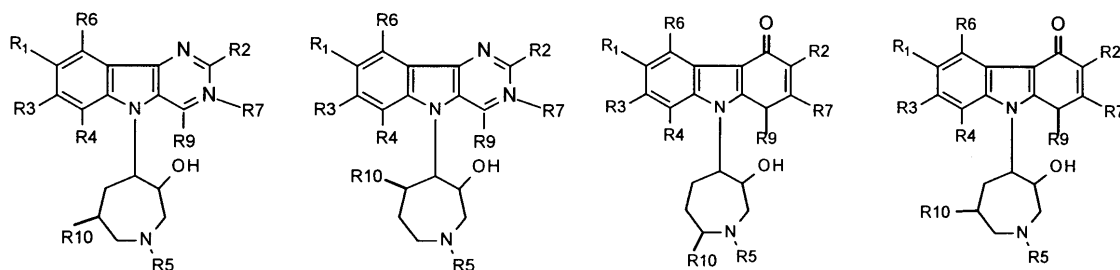
上に位置することができる、R 1 0に関する異性体を含み、例えばR 1 0は、C 2、C 3、C 5、C 6またはC 7に配置されることができ、例えば、本発明の化合物は、それぞれのサブ式のエナンチオマーも包含する下記サブ式：

【0157】

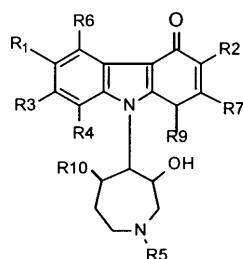
【化31】



10



20



30

【0158】

(式中、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7、R 9およびR 1 0は、例えば、上記で開示される通りである)に従った化合物を含むことができる。

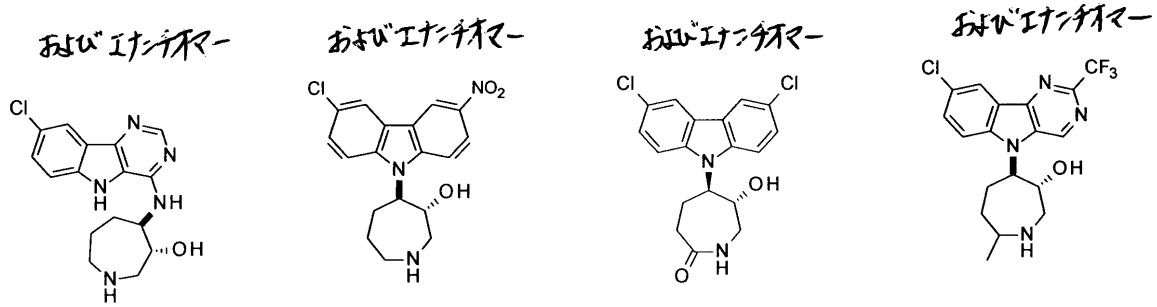
【0159】

より好ましい実施態様によると、本発明の化合物は、化合物 2 5～3 1およびそれらのそれぞれのエナンチオマー、例えば化合物 2 5 ((3 R, 4 R) - 4 - [(8 - クロロ - 5 H - ピリミド [5, 4 - b] インドール - 4 - イル) アミノ] アゼパン - 3 - オール、化合物 2 6 ((3 R, 4 R) - 4 - (3 - クロロ - 6 - ニトロ - カルバゾール - 9 - イル) アゼパン - 3 - オール、化合物 2 7 (5 R, 6 R) - 5 - (3, 6 - ジクロロ - 9 H - カルバゾール - 9 - イル) - 6 - ヒドロキシアゼパン - 2 - オン、化合物 2 8 (3 R, 4 R) - 4 - [8 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミド [5, 4 - b] インドール - 5 - イル] - 7 - メチル - アゼパン - 3 - オール、化合物 3 0 (8 - クロロ - 5 - [(3 R, 4 R) - 3 - ヒドロキシアゼパン - 4 - イル] - 3 H - ピリミド [5, 4 - b] インドール - 4 - オン、化合物 3 1 (3 R, 4 R) - 4 - (8 - クロロ - 4 - メトキシ - ピリミド [5, 4 - b] インドール - 5 - イル) アゼパン - 3 - オール、例えば

40

【0160】

【化 3 2】



10

(化合物 25)

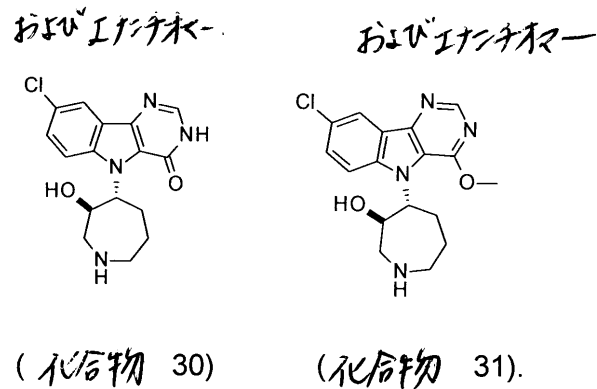
(化合物 26)

(化合物 27)

(化合物 28)

【 0 1 6 1】

【化 3 3】



20

【 0 1 6 2】

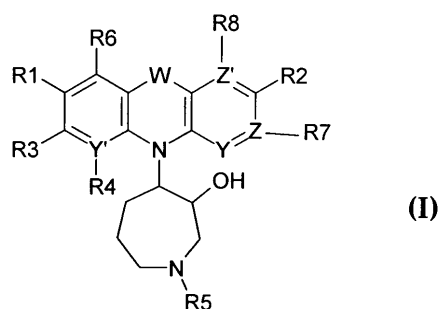
を含む。

【 0 1 6 3】

1つの項目（例えば項目1）によると、本発明はまた、ラセミ体もしくはエナンチオマー的に純粋な形態もしくはあらゆる比率でのそれぞれのエナンチオマーの富化混合物の、および／またはあらゆる比率でのジアステレオアイソマーの混合物としての、式（I）

【 0 1 6 4】

【化 3 4】



40

50

【0165】

(式中、

Wは、C-Sp²-Sp²-C結合、O、SO₂、Sから選択され、

Zは、CまたはNから選択され、

Z'は、C、またはNから選択され、

Y'は、CまたはNから選択され、

Yは、CまたはNから選択され、

R₁は、ハロゲン、CF₃、OMe、アルコキシ、S-Alk、SMe、SO₂Me、SO₂Alkを示し、

10

R₂は、ハロゲン、CF₃、OMe、アルコキシ、S-Alk、SMe、SO₂Me、SO₂アルキルを示し、

R₃は、ハロゲン、CF₃、OMe、SO₂、SO₂Alk、アルコキシ、S-アルキル、SMe、SO₂Me、SO₂Alkを示し、

R₄は、ハロゲン、CF₃、OMe、SO₂Alk、アルコキシ、S-アルキル、SMe、SO₂Me、SO₂Alkを示し、

R₅は、H、アルキル、ベンジル、アミド、スルホンアミドを示し、

R₆は、H、アルキル、OMe、SO₂、SO₂Alk、アルコキシ、S-アルキル、SMe、SO₂Me、SO₂Alkを示し、

R₇は、H、SO₂、SO₂Alk、またはS-Alkを示し、

20

R₈は、H、SO₂、またはS-Alkを示し、

Alkは、1個から8個の炭素原子を有する分岐もしくは直鎖アルキル基または3個から6個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、そこで、1個から7個のH原子は、独立して、Hal、OR、COOR、CN、NR₂、フェニル、1個、2個または3個のC原子を有する直鎖または分岐アルキル、3個から6個の炭素原子を有するシクロアルキルによって置換されていてもよく、および／あるいは1個から3個のCH₂基は、O、-NRCO-、-CO-、-COO-、-CONR、-NR-もしくはS、または3個から6個の炭素原子を有するシクロアルキルによって置換されていてもよい)の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、エステルおよびN-オキシドを提供する。

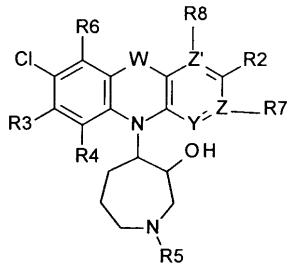
【0166】

30

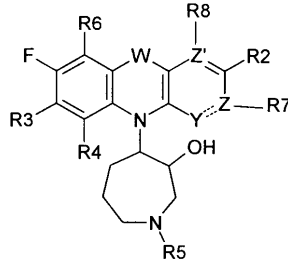
本発明による化合物は、R₁がhalまたはCF₃であり、R₂がHAL、またはCF₃である、式(I)の化合物を含み、より好ましいのは、R₁およびR₂の両方がHALであるか、またはR₁、R₂の両方がCF₃であり、例えば、R₁およびR₂は両方ともF、またはBr、またはCl、またはCF₃であることができる、式(I)の発明化合物、例えば、構造

【0167】

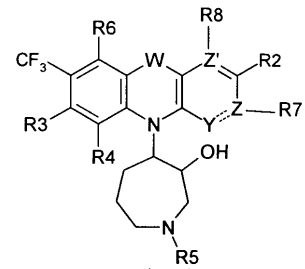
【化 3 5】



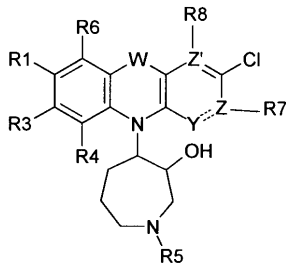
(IIa)



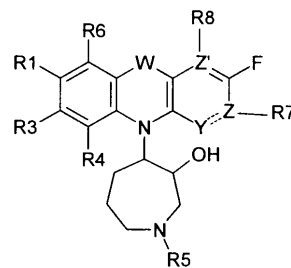
(IIb)



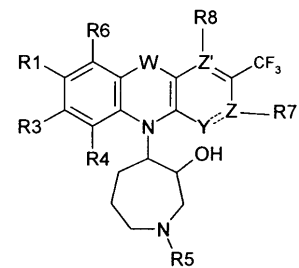
(IIc)



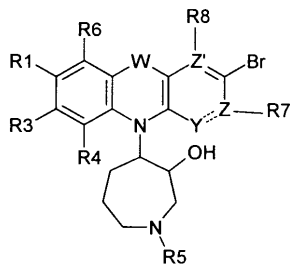
(IId)



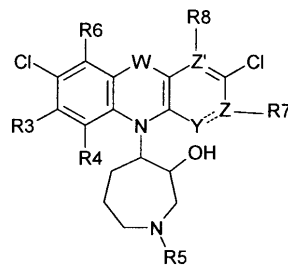
(IIe)



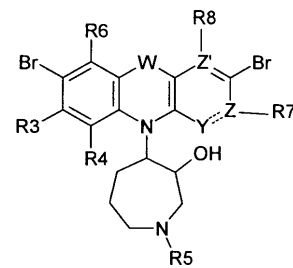
(IIf)



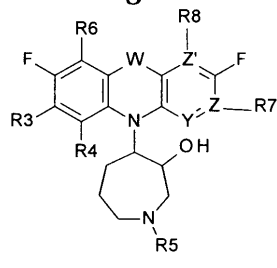
(IIg)



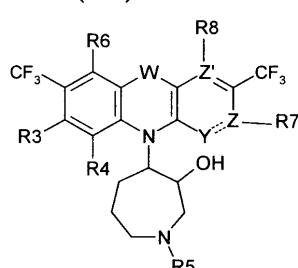
(IIh)



(Iii)



(IIj)



(IIk)

10

20

30

40

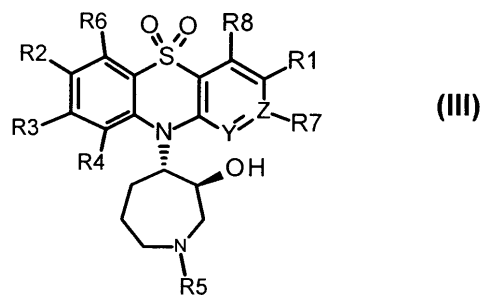
【0168】
を有する化合物である。

【0169】

本発明の1つの項目または実施態様において、Wは、上記で開示される式(I)に従った本発明の化合物のためのSO₂であり、例えば、式(I)の発明化合物は、以下の構造

【0170】

【化 3 6】



10

【0171】

を含むことができ、それによって、置換基 R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7、R 8 は、上記で定義される通りであることができる。例えば、R 1 は H a l、または C F₃、例えば F、C l、または C F₃ であることができる、R 2 は H a l、C l、F または C F₃ であることができる。好ましくは、式 (I I I) に従った本発明の化合物において、R 1、R 2 は両方とも H a l、または C F₃ であり、例えば R 1 および R 2 は両方とも F、C l、または C F₃ である。

20

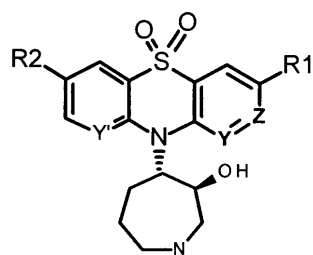
【0172】

1 つの項目または実施態様において、上記で開示される、式 (i)、またはそのサブ式に従った本発明の化合物、例えば構造 (I I a) ~ (I I k)、(I I I) の置換基 R 3、R 4、R 5、R 6、R 7 および R 8 は、全て H である。本発明の 1 つの好ましい項目または実施態様によると、R 3 ~ R 8 は、上記で定義される通りに全て H であり、R 1、R 2 は上記で定義される通りであり、例えば、R 1 および R 2 は両方とも、C l、または C F₃、または F であり、W は、例えば、C - S p² - S p² - C 結合、O、または S であることができるか、または R 4、R 5、R 6 は全て H であり、R 1、R 2、R 7 および R 8。したがって、本発明の化合物は、例えば、式 (I V a)、(I V b)、(I V c)、(I V d) :

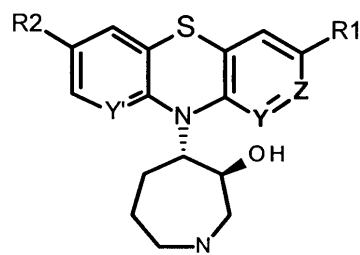
30

【0173】

【化 3 7】

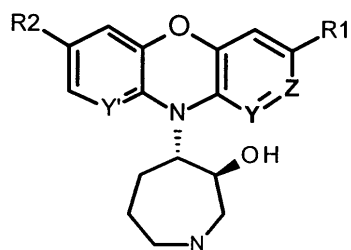


(IVa)

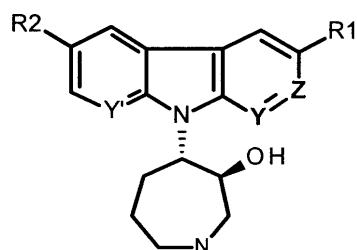


(IVb)

10



(IVc)



(IVd).

20

【0174】

のいずれか1つに従った構造を有することができる。

【0175】

より好ましいのは、Y'がCである、構造(IVa)～(IVd)のいずれか1つに従った化合物である。

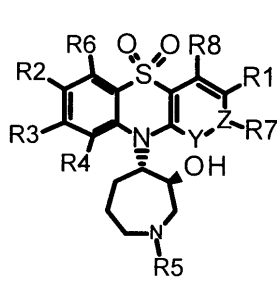
30

【0176】

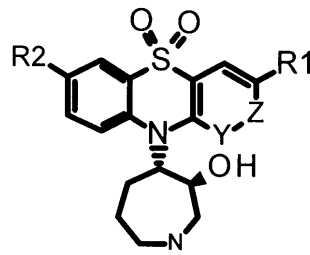
1つの項目または実施態様において、式(I)に従った本発明の化合物は、Y'およびZ'の両方がCである、化合物を含むことができる。したがって、本発明の化合物は、例えば、一般構造(Va)～(Vd')：

【0177】

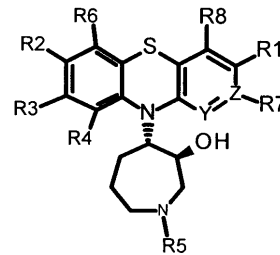
【化 3 8】



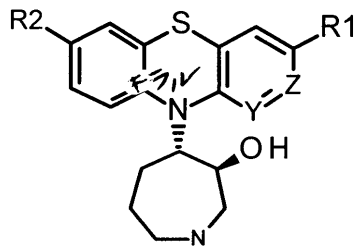
(Va)



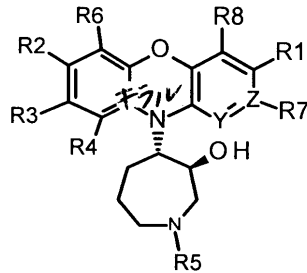
(Va')



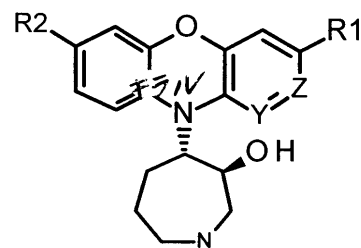
(Vb)



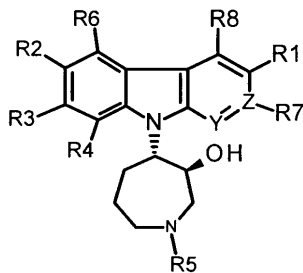
(Vb')



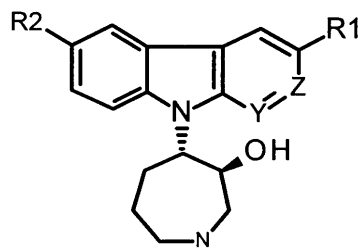
(Vc)



(Vc')



(Vd)



(Vd')

【0178】

の化合物を含むことができる。

【0179】

1つの項目または実施態様によると、本発明の化合物(Va)～(Vd')に対して、置換基R1、R2は両方ともH、またはCF₃であり、例えば、R1、R2は両方ともC1、または両方ともF、または両方ともCF₃である。上記で開示される本発明の化合物において、置換基R3、R4、R5、R6、R7、R8は、例えば、全てHであることができ、R1、R2はF、C1、またはCF₃であることができるか、または例えば、R3はOMeであり、R1、R2は両方ともC1、またはCF₃であり、R4、R5、R

10

20

30

40

50

6、R 7およびR 8は全てHであるか、または例えば、R 4はOMeであり、R 1、R 2は両方ともC 1、またはCF₃であり、R 3、R 5、R 6、R 7およびR 8は全てHであるか、または例えば、R 7はSO₂であり、R 1、R 2は両方ともC 1、またはCF₃であり、R 3、R 4、R 5、R 6およびR 8は全てHであるか、または例えば、R 8はSO₂であり、R 1、R 2は両方ともC 1、またはCF₃であり、R 3、R 4、R 5、R 6およびR 7は全てHである。

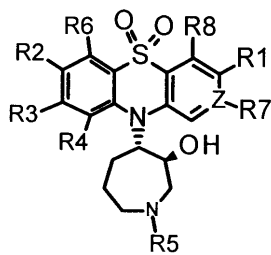
【0180】

本発明による化合物はまた、例えば、Y = Nである化合物、例えば、Y = Nであるか、または例えばY = NおよびZ = C、またはZ = Nである、上記で開示される発明化合物を含むことができる。例えば、本発明の化合物は、以下の構造：

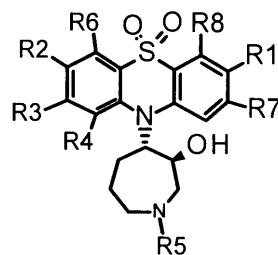
10

【0181】

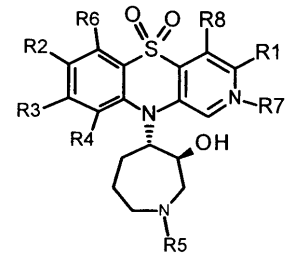
【化39】



(VIa)

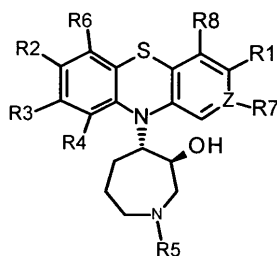


(VIb)

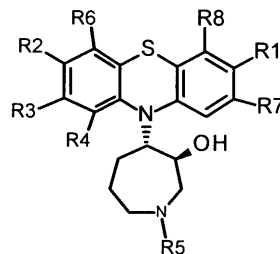


(VIc)

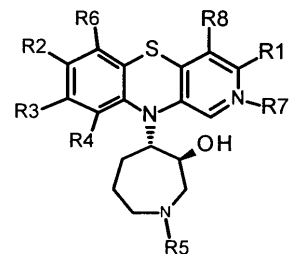
20



(VI d)

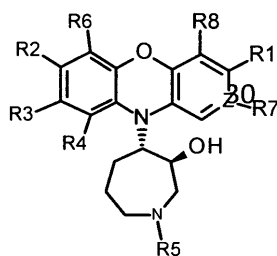


(VIe)

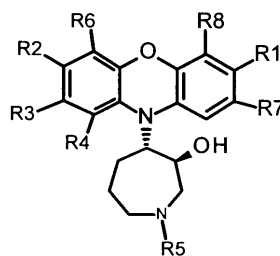


(VI f)

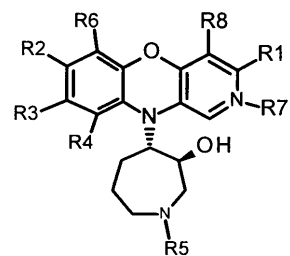
30



(VIg)



(VIh)

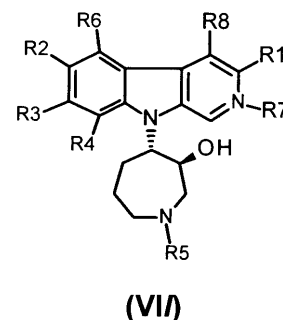
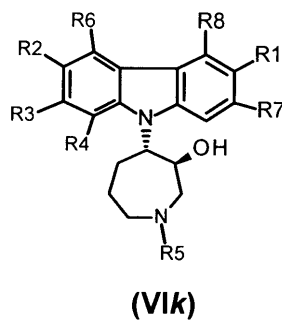
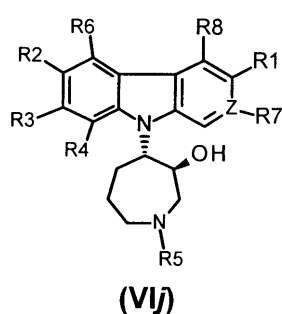


(VI i)

40

【0182】

【化 4 0】



10

【0183】

を含むことができる。

【0184】

1つの項目または実施態様において、上記で開示される本発明の化合物のための置換基 R1、またはR2は、F、C1、またはCF₃から選択され、好ましくは、両方の置換基 R1およびR2は両方とも、F、C1、またはCF₃から選択され、例えば、R1、R2の両方はFであるか、またはR1、R2は両方ともC1であるか、またはR1、R2は両方ともCF₃である。例えば、R1、R2は両方ともC1であり、R3、R4、R5、R6、R7、R8はHであるか、または例えば、R1、R2は両方ともCF₃であり、R3、R4、R5、R6、R7、R8は下記に開示される通りにHであり、例えば、R1、R2は上記で開示される通りであり、R7、またはR8はSO₂Alk、例えばSO₂Meであることができる。

20

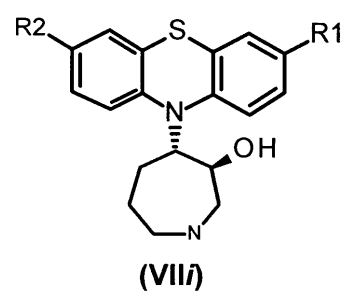
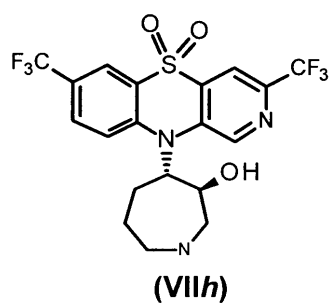
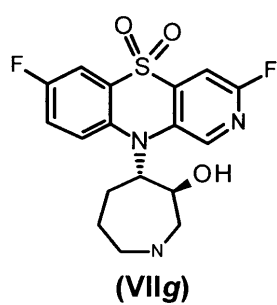
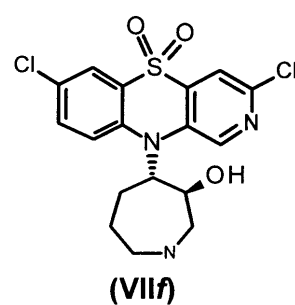
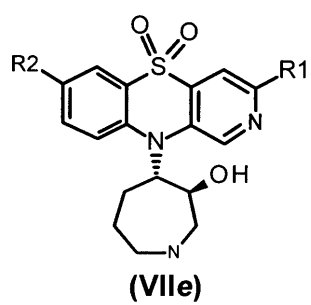
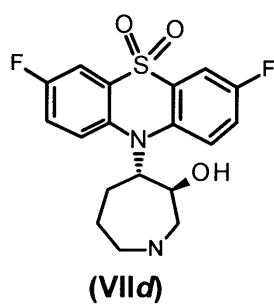
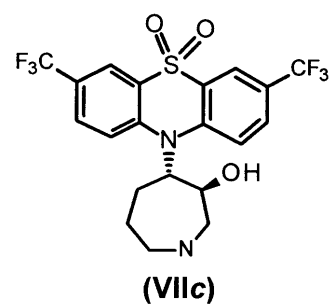
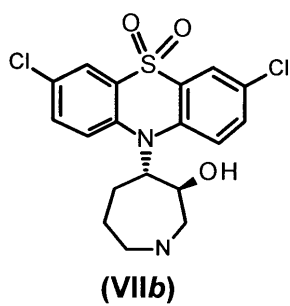
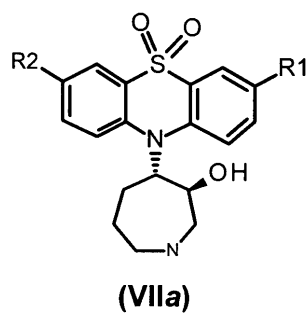
【0185】

本発明の化合物はまた、例えば、R1、R2が両方ともC1、またはCF₃であり、置換基 R3～R8のいずれかがSO₂であることができ、例えば、R1、R2が両方ともC1であり、R8がSO₂Meであるか、または例えば、R1、R2が両方ともCF₃であり、R7がSO₂Meであるか、または例えば、R1、R2が両方ともCF₃であり、R8がSO₂Meである、化合物、例えば、以下の構造：

30

【0186】

【化 4 1】

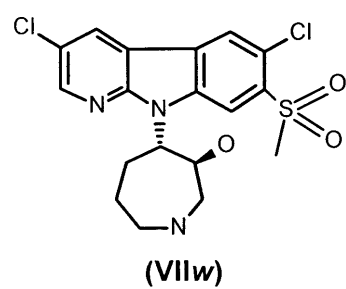
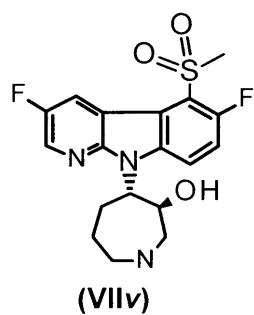
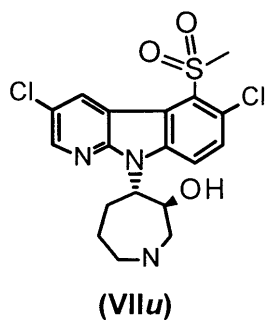
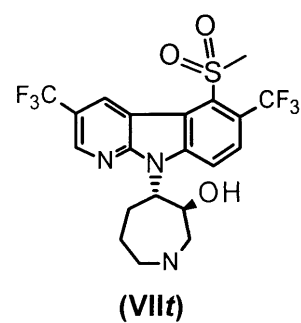
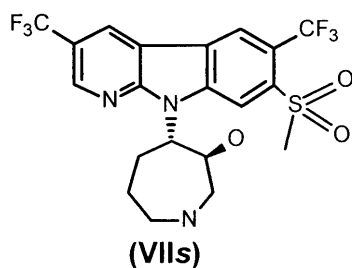
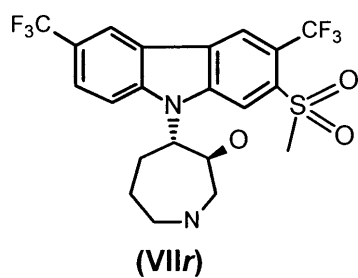
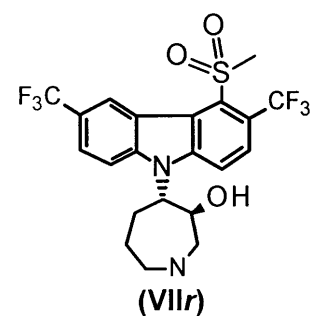
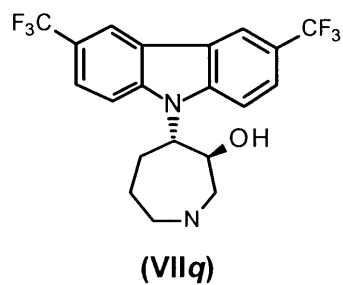
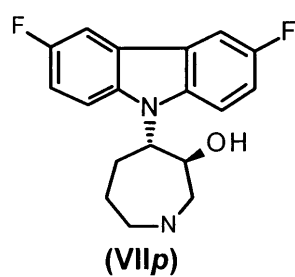
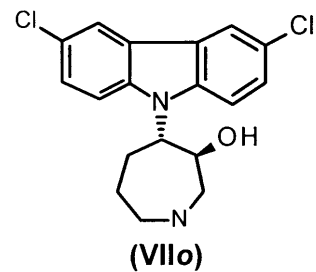
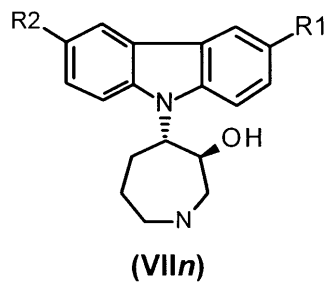
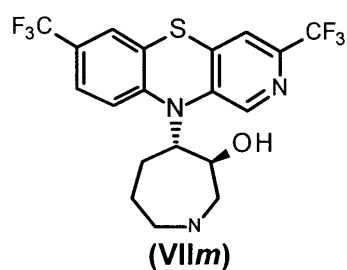
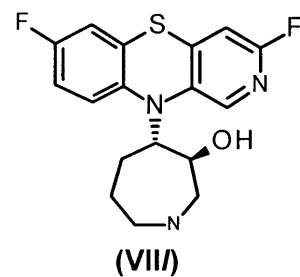
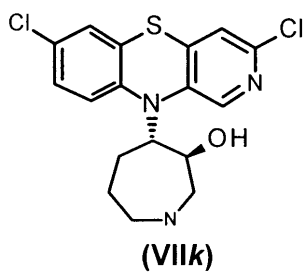
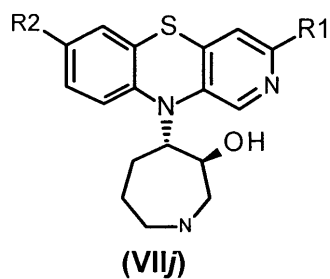


10

20

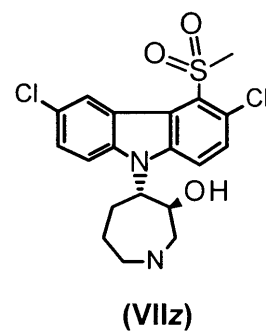
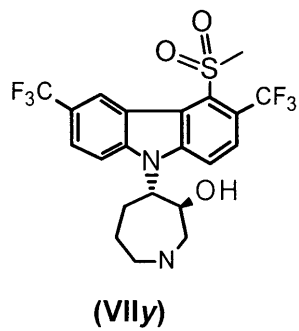
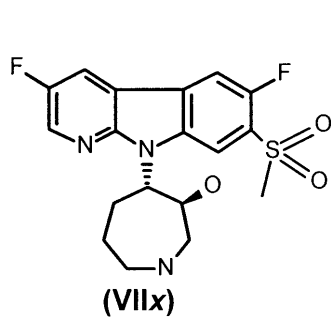
【 0 1 8 7 】

【化 4 2】

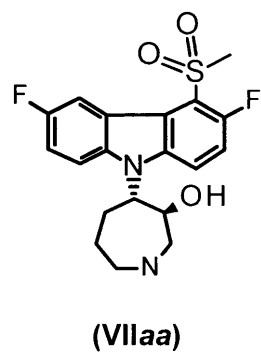


【 0 1 8 8 】

【化 4 3】



10



20

【 0 1 8 9 】

の化合物を含むことができる。

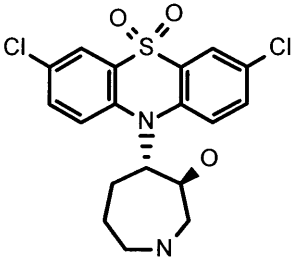
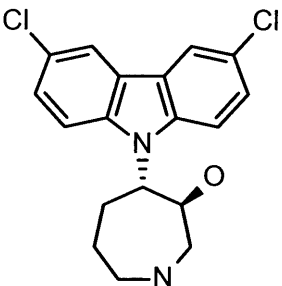
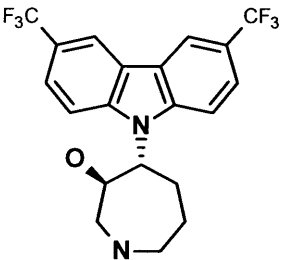
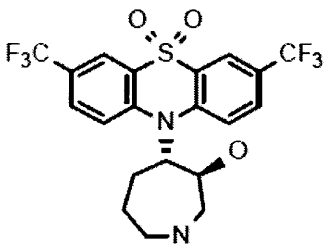
【 0 1 9 0 】

式 (I) の好ましい発明化合物は、下記に開示される化合物 1 ~ 1 6 である：

【 0 1 9 1 】

30

【表 1 - 1】

化合物番号	構造
1	
2	
3	
4	

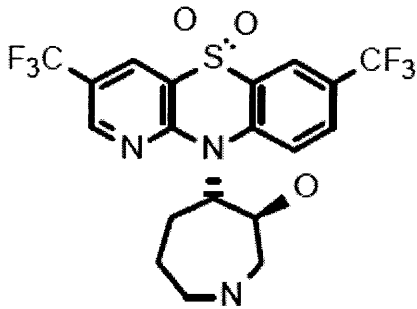
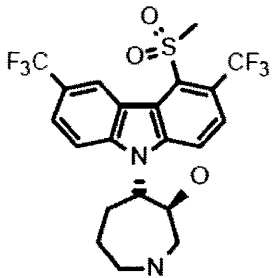
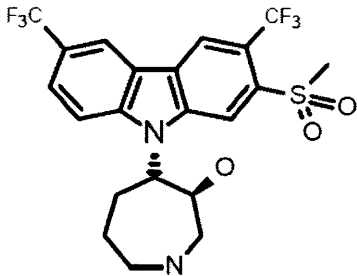
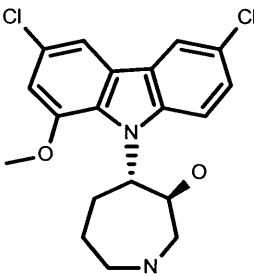
10

20

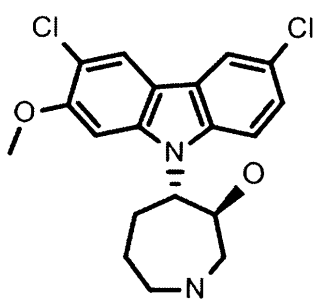
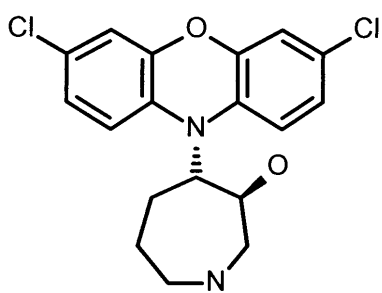
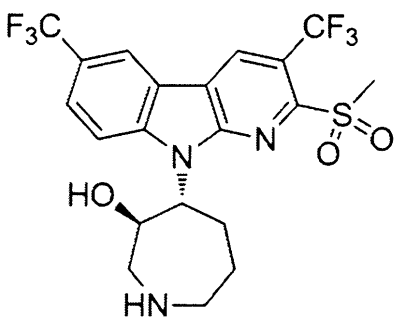
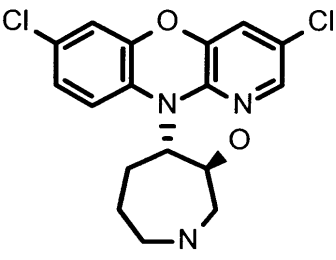
30

40

【表 1 - 2】

5		10
6		20
7		30
8		40

【表 1 - 3】

9	
10	
11	
12	

10

20

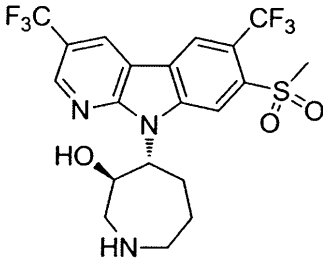
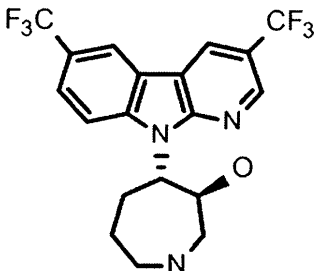
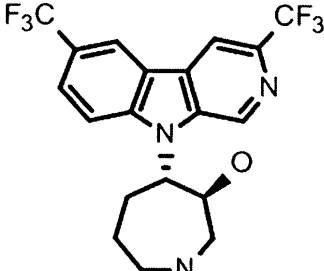
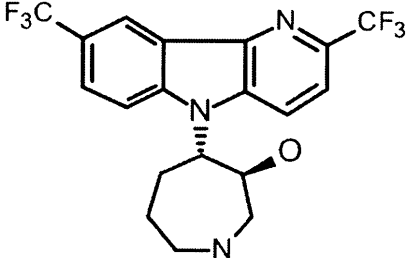
30

40

50

【 0 1 9 4 】

【 表 1 - 4 】

13	
14	
15	
16	

10

20

30

40

【 0 1 9 5 】

本発明の化合物は、上記で開示される、式 (i) またはそのサブ式のいずれか (例えば式 (I)) の純粋なエナンチオマー、同様に、上記で開示される全ての化合物に対する、例えば、上記で開示される請求項 1 から 28 による、または例えば本明細書において開示

50

される項目 1 ～ 26 による全ての化合物に対する、あらゆる比率でのそれらの混合物を包含する。

【0196】

本発明は、上記で開示される、式 (i) またはそのサブ式のいずれか (例えば式 (I)) の化合物、ならびに例えばヒトおよび／または獣医の使用における医薬としての使用のための、医薬としてのそれらの使用を包含する。

【0197】

一実施態様において、本発明は、寄生性および感染性疾患 (ヒトにおけるならびに他の哺乳動物における) の処置または予防における、上記で開示される、式もしくはそのサブ式のいずれか (例えば式 (I)) の化合物、または上記で開示されるそのサブ式に従った
10
いづれかの化合物、例えば化合物 1 ～ 31 などの使用に関する。前記寄生性および感染性疾患は、特に、マラリア、脳性マラリア、HAT (ヒトアフリカトリパノソーマ症)、結核、シャーガス (アメリカトリパノソーマ症)、リーシュマニア症、オンコセルカ症、フィラリア症、および住血吸虫症を含む。

【0198】

本発明の化合物は、アカントアメーバ感染症、アカントアメーバ角膜炎感染症、多胞性エキノコックス症 (エキノコックス症、包虫症)、アメーバ症 (赤痢アメーバ感染症)、鉤虫症 (鉤虫、皮膚幼虫移行症 [CLM])、住血線虫症 (住血線虫属感染症)、アニサキス症 (アニサキス感染症、シュードテラノーバ感染症)、回虫症 (回虫感染症、腸回虫
20
症)、バベシア症 (バベシア感染症)、バランチジウム症 (バランチジウム感染症)、ベイリサスカリアシス (ベイリサスカリス感染症、アライグマ回虫)、ビルハルジア (住血吸虫症)、ブラストシスティス・ホミニス感染症、コロモジラミ外寄生 (シラミ寄生症)、毛細虫症 (キャピラリア感染症)、セルカリア皮膚炎 (水泳性痒疹性)、メニール鞭毛虫感染症 (非病原性の [無害な] 腸内原虫)、肝吸虫症 (クロノルキス感染症)、CLM (皮膚幼虫移行症、鉤虫症、鉤虫)、「ケジラミ」 (陰部シラミ (Public Lice))、クリプトスポリジウム症 (クリプトスポリジウム感染症)、皮膚幼虫移行症 (CLM、鉤虫症、鉤虫)、シクロスポラ症 (シクロスポラ感染症)、囊虫症 (神経囊虫症)、シストイソポーラ感染症 (シストイソポーラ症) 旧イソスポーラ感染症、下痢症、二核アメーバ感染症、裂頭条虫症 (ジフィロボスリウム感染症)、瓜実条虫感染症 (犬もしくは猫
30
条虫感染症)、メジナ虫症 (ギニア虫疾患)、犬条虫 (瓜実条虫感染症)、エキノコックス症 (多胞性エキノコックス症、包虫症)、象皮症 (フィラリア症、リンパ管フィラリア症)、小形アメーバ感染症 (非病原性の [無害な] 腸内原虫)、大腸アメーバ感染症 (非病原性の [無害な] 腸内原虫)、エントアメーバ・ディスパー感染症 (非病原性の [無害な] 腸内原虫)、ハルトマンアメーバ感染症 (非病原性の [無害な] 腸内原虫)、赤痢アメーバ感染症 (アメーバ症)、エントアメーバポレッキ、腸蟯虫症 (蟯虫感染症)、肝蛭症 (ファスキオラ感染症)、肥大吸虫症 (ファシオロプシス感染症)、フィラリア症 (リンパ管フィラリア症、象皮症)、食物由来の疾患、ジアルジア症 (ジアルジア感染症)、顎口虫症 (顎口虫感染症)、ギニア虫疾患 (メジナ虫症)、アタマジラミ外寄生 (シラミ寄生症)、異形吸虫症 (異形吸虫感染症)、包虫症 (多胞性エキノコックス症)、膜様条虫症 (膜様条虫感染症)、鉤虫感染症 (鉤虫症、皮膚幼虫移行症 [CLM])、腸回虫 (回虫症、回虫感染症)、ヨードアメーバ感染症 (非病原性の [無害な] 腸内原虫)、イソ
40
スポーラ感染症 (シストイソスポーラ感染症を参照のこと)、カラアザール (リーシュマニア症、リーシュマニア感染症)、角膜炎 (アカントアメーバ感染症)、リーシュマニア症 (カラアザール、リーシュマニア感染症)、シラミ外寄生 (コロモジラミ、アタマジラミ、または陰部シラミ、シラミ寄生症、シラミ症 (Pthiriasis))、ロア糸状虫症 (ロア糸状虫感染症)、リンパ管フィラリア症 (フィラリア症、象皮症)、マラリア (マラリア原虫感染症)、微孢子虫症 (微孢子虫感染症)、ダニ外寄生 (疥癬)、ネグレリア感染症、神経囊虫症 (囊虫症)、非病原性の (無害な) 腸内原虫、眼幼虫移行症 (トキソカラ症、小回虫感染症、内臓幼虫移行症)、オンコセルカ症 (河川盲目症)、オピストルキス症 (肝吸虫感染症)、肺吸虫症 (肺吸虫感染症)、シラミ寄生症 (アタマジラミ
50

またはコロモジラミの外寄生)、シラミ症(陰部シラミ外寄生)、蟯虫感染症(腸蟯虫症)、マラリア原虫感染症(マラリア)、ニューモシスティスジロベシ肺炎、シュードテラノーバ感染症(アニサキス症、アニサキス感染症)、陰部シラミ外寄生(「ケジラミ」、シラミ症)、アライグマ回虫感染症(ベイリサスカリアシス、ベイリサスカリス感染症)、河川盲目症(オンコセルカ症)、疥癬、住血吸虫症(ビルハルジア)、睡眠病(アフリカのトリパノソーマ症(*Trypanosomiasis, African*);アフリカ睡眠病)、糞線虫症(ストロングロイデス感染症)、水泳性痒疹(セルカリア皮膚炎)、テニア症(条虫感染症、条虫症)、条虫症(テニア症、条虫感染症)、トキシカラ症(小回虫感染症、眼幼虫移行症、内臓幼虫移行症)、トキシプラズマ症(トキシプラズマ感染症)、旅行者下痢症、旋毛虫症(トリヒナ症)、トリヒナ症(旋毛虫症)、トリコモナス症(トリコモナス感染症)、鞭虫症(鞭虫感染症、トリチュリス感染症)、アフリカのトリパノソーマ症(アフリカ睡眠病、睡眠病)、内臓幼虫移行症(トキシカラ症、小回虫感染症、眼幼虫移行症)、水系感染症、鞭虫感染症(鞭虫症、トリチュリス感染症)を含む群から選択される寄生性および/または感染性疾患の処置のために、またはその処置において使用することができる。

10

【0199】

好ましい実施態様において、上記で開示される本発明の化合物は、マラリア、アフリカ睡眠病(HAT)、シャーガス、リーシュマニア症、オンコセルカ症、フィラリア症、住血吸虫症、クリプトスポリジウム症(クリプトスポリジウム感染症)、大腸アメーバ感染症(非病原性の「無害な」腸内原虫)、エントアメーバ・ディスポー感染症(非病原性の「無害な」腸内原虫)、ハルトマンアメーバ感染症(非病原性の「無害な」腸内原虫)、赤痢アメーバ感染症(アメーバ症)、エントアメーバボレッキ、トキシプラズマ症(トキシプラズマ感染症)、動物由来感染症の疾患(動物から人々へ広がる疾患)からなる(*constituting*)群から選択される寄生性および感染性疾患の処置のために、またはそれらの処置において使用されることができ、より好ましくは、本発明の化合物によって処置されるべき寄生性疾患は、マラリア、アフリカ睡眠病(HAT)、シャーガス、リーシュマニア症、住血吸虫症を含む群から選択される。

20

【0200】

いっそう好ましい実施態様(*embodiment*)において、本発明の化合物は、マラリア、または脳性マラリアの処置における使用のためのものである。

30

【0201】

別の特定の実施態様(*embodiment*)において、本発明は、あらゆる比率でのその混合物を含む、少なくとも1種の、上記で開示される、式(I)もしくはそのサブ式のいずれか(例えば式(I))の化合物、および/または、その薬学的に許容される誘導体、互変異性体、塩、溶媒和物および立体異性体、ならびに任意に賦形剤および/またはアジュバントを含む医薬組成物を提供する。本発明の医薬組成物は、ヒト医学において、ならびに例えば獣医学において、適用されることができる。

【0202】

より特定の実施態様において、本発明は、あらゆる比率でのその混合物を含む、少なくとも1種の、上記で開示される、式(i)もしくはそのサブ式のいずれか(例えば式(I))、または上記で開示される関連式の化合物、および/またはその薬学的に許容される誘導体、互変異性体、塩、溶媒和物および立体異性体、ならびに少なくとも1種のさらなる薬学的に活性な化合物を含む医薬組成物を提供する。上記で開示される、式またはそのサブ式のいずれか(例えば式(I))の少なくとも1種の発明化合物と組み合わせられるための、さらなる薬学的に活性な化合物は、例えば、クロロキン、アモジアキン、プログアニル、スルホンアミド、メフロキン、アトバクオン、プリマキン、アルテミシニンおよびアルテミシニン誘導体、ハロファントリン、ドキシサイクリン、テトラサイクリンまたはクリンダマイシンなどの抗マラリア薬の群(*group*)から選択されることができる。したがって、少なくとも、本発明の、上記で開示される、式もしくはそのサブ式のいずれか(例えば式(I))に従った化合物、または上記で開示されるそのサブ式のいずれかに従

40

50

った化合物は、例えば、クロロキンと組み合わせることができ、あるいは、例えば、アルテミシニンおよびアルテミシニン誘導体と組み合わせることができる。本発明の医薬組成物はまた、例えば、少なくとも1種の、上記で開示される、式(I)もしくはそのサブ式のいずれかに従った発明化合物、ならびに、例えばアーテスネートおよびアモジアキン、または例えばアーテスネートおよびメフロキン、または例えばアーテスネートおよびルメファントリン、または例えばアーテスネートおよびスルファドキシン／ピリメタミン、または例えばアーテスネートおよびピロナリジンを含むことができる。

【0203】

本発明の医薬組成物は、上記で開示される、式またはそのサブ式のいずれか（例えば式(I)）に従った少なくとも1種の化合物、および上記で開示される少なくとも1種のさらなる薬学的に活性な化合物を、どんな所与の比率または重量でも含むことができる。例えば、本発明の医薬組成物は、上記で開示される、式(i)もしくはそのサブ式のいずれか（例えば式(I)）、またはそのサブ式のいずれかに従った少なくとも1種の発明化合物、および該少なくとも1種のさらなる薬学的に活性な化合物を、約1:100から約100:1まで、または例えば約2、3、4、5、6、7、8、9、10:90、91、92、93、94、95、96、97、98もしくは99、または例えば約2:50から約50:2まで、または例えば約3:75から約75:3まで、または例えば約4:70から約70:4まで、または例えば約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10対約10、9、8、7、6、5、4、3、2、1の相対比で含むことができる。もし、本発明の医薬組成物が1種を超える、例えば2種または3種の、追加の薬学的に活性な化合物を含むならば、該相対比は、該医薬組成物における、全てのさらなる薬学的に活性な化合物の、累積重量、または、全ての相対的存在量の和に関するものとする。

【0204】

本発明による、上記で開示される、式(i)またはそのサブ式のいずれか（例えば式(I)）の化合物の治療有効量は、例えば、処置されるべき個体の年齢および重量、処置を必要とする正確な状態およびその重症度、製剤の性質、ならびに投与の方法および／または経路を含めた多数の因子に依存し、最終的に、処置する医師(physician)または獣医によって決定される。しかしながら、本発明による化合物の有効量は、例えば、通常、1日当たりレシピエント(哺乳動物)の体重の約0.1mg/kgから約100mg/kgまでの範囲、および特に典型的に1日当たり体重の1mg/kgから10mg/kgまでの範囲であることができる。したがって、70kgの重さがある成体哺乳動物のための1日当たりの実際量は、通常70mgから700mgの間であり、そこで、この量は、1日当たりの単一用量として、または通常、総一日量が同じとなるように、1日当たりの一連の部分用量（例えば、2、3、4、5または6など）で投与されることができる。その塩もしくは溶媒和物または生理学的機能性誘導体の有効量は、本発明による化合物それ自体の有効量の割合(fraction)として決定されることができる。同様の用量は、上記で言及される他の状態の処置に適当であることが、想定されることができる。

【0205】

本発明による医薬組成物は、投与量単位(dosage unit)当たりの活性化合物の所定量を含む投与量単位の形態で投与されることができる。そのような単位は、処置されるべき状態、投与の方法および経路、患者の年齢、重量および状態に依存して、本発明による少なくとも1種の化合物の、例えば、0.5mgから1g、好ましくは1mgから700mg、特に好ましくは約5mgから約100mgまで、または約10mgから約90mgまで、または約15mgから約85mgまで、または約20mgから約80mgまで、または約25mgから約75mgまで、または約40mgから約65mgまで、または約45mgから約60mgまで、または約100mgから約700mgまで、または約125mgから約675mgまで、または約125mgから約650mgまで、または約150mgから約625mgまで、または約175mgから約600mgまで、または約200mg、250mg、300mg、350mg、400mgから約400mg、450mg、500mg、550mgまで、または例えば約7.5mg、10mg、12.

5 mg、15 mg、17.5 mg、20 mg、22.5 mg、25 mg、27.5 mg、30 mg、32.5 mg、35 mg、37.5 mg、40 mg、42.5、47.5 mg、50 mg、55 mg、60、mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、100 mg、110 mg、112.5 mg、125 mg、150 mg、160 mg、175 mg、180 mg、190 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg、500 mg、525 mg、550 mg、575 mg、600 mg、625 mg、650 mg、675 mg、または約700 mgを含むことができるか、あるいは、医薬製剤は、投与量単位当たり活性化合物の所定量を含む投与量単位の形態で投与されることができる。好ましい投与量単位製剤は、上記に示される通りに、本発明の少なくとも1種の化合物の、一日量もしくは部分用量、またはその対応する割合を含むものである。さらに、このタイプの医薬製剤は、医薬技術において通常知られるプロセスを使用して調製されることができる。

【0206】

それに結び付けられることなく、本発明の医薬組成物は、その対象 (subject) に、式 (I) の活性化合物またはその塩の、1 キログラム体重当たり約10、20、50、または100 ナノグラム (ng/kg) から1 キログラム体重当たり約1、2.5、5、10、15、20、25、27.5、30、35、45、50、75 ミリグラム (mg/kg)、好ましくは1 キログラム当たり約10 マイクログラム ($\mu\text{g/kg}$) から約50 mg/kg、例えば約12.5 $\mu\text{g/kg}$ 、25 $\mu\text{g/kg}$ 、50 $\mu\text{g/kg}$ 、75 $\mu\text{g/kg}$ 、100 $\mu\text{g/kg}$ 、125 $\mu\text{g/kg}$ 、150 $\mu\text{g/kg}$ 、175 $\mu\text{g/kg}$ 、200 $\mu\text{g/kg}$ 、250 $\mu\text{g/kg}$ 、300 $\mu\text{g/kg}$ 、350 $\mu\text{g/kg}$ 、400 $\mu\text{g/kg}$ 、450 $\mu\text{g/kg}$ 、500 $\mu\text{g/kg}$ 、600 $\mu\text{g/kg}$ 、750 $\mu\text{g/kg}$ 、1 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg から約10 mg/kg、12.5 mg/kg、15 mg/kg、17.5 mg/kg、20 mg/kg、22.5 mg/kg、25 mg/kg、27.5 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg の用量を提供するために、上記で開示される、式 (i) もしくはそのサブ式のいずれか (例えば式 (I)) の十分な活性化合物、またはその互変異性体、塩、溶媒和物および立体異性体を含むまたは放出することができる。したがって、本発明の医薬組成物は、対象の体表面積 (m^2) が、kg で与えられる対象の体重 (wt) および cm で与えられる対象の身長: $\text{m}^2 = (\text{wt}^{0.425} \times \text{高さ}^{0.725}) \times 7, 184 \times 10^{-3}$ を使用して計算される、デュボア (Dubois) 法に従って計算される、例えば、約0.005 mg/ m^2 、0.01 mg/ m^2 、0.1 mg/ m^2 から約2.5 mg/ m^2 、5.0 mg/ m^2 、7.5 mg/ m^2 、10 mg/ m^2 、15 mg/ m^2 、20 mg/ m^2 、25 mg/ m^2 、50 mg/ m^2 、100 mg/ m^2 、250 mg/ m^2 までの、用量を提供するために、式 (I) の十分な活性化合物を含むまたは放出することができるが、一部の実施態様において、該方法は、この範囲外の用量で化合物または塩または組成物を投与することによって実施されることができる。これらの実施態様の一部において、該方法は、対象に、約0.01、0.02、0.05、0.1、0.25、0.5、1.0、2.5、5、7.5、10、12.5、15、17.5、20、22.5、25、27.5、30、35、40、45、50 mg/ m^2 から約50、52.5、55、57.5、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200 mg/ m^2 までの用量、例えば、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.75、1、2、3、4、5、6、7、8、9 mg/ m^2 から約10、11、12、12.5、13、14、15、17.5、20、22.5、25、27.5、30、32.5、35、37.5、40、45、50 mg/ m^2 までの用量を提供するために、式 (I) の十分な活性化合物の投与を含む。

【0207】

本発明の医薬製剤は、任意の所望の適当な方法を経て、例えば経口 (頬側または舌下を

含む)、直腸、経鼻、局所的(頬側、舌下または経皮を含む)、腔または非経口(皮下、筋肉内、静脈内または皮内を含む)の方法による投与に適合されることができる。そのような製剤は、例えば活性化合物と賦形剤(など)またはアジュバント(など)とを組み合わせることによって、医薬技術で知られる全てのプロセスを使用して調製されることができる。

【0208】

経口投与に適合された本発明による医薬製剤は、例えば、カプセルもしくは錠剤(t a b l e t) ; 粉末もしくは顆粒 ; 水性もしくは非水性の液体中の溶液もしくは懸濁液 ; 食用泡もしくは泡食品 ; または水中油型液体エマルジョンもしくは油中水型液体エマルジョンなど、別々の単位として投与されることができる。

10

【0209】

本発明による、上記で開示される、式(i)またはそのサブ式のいずれか(例えば式(I))の化合物、ならびにその塩、その溶媒和物および生理学および/または薬学的に活性な誘導体はまた、例えば、小単層小胞、大単層小胞および多層状小胞など、リボソーム送達系の形態で投与されることができる。リボソームは、例えばコレステロール、ステアシルアミンまたはホスファチジルコリンなど、様々なリン脂質から形成されることができる。

【0210】

上記で開示される、式(i)またはそのサブ式のいずれか(例えば式(I))の化合物、ならびにその塩、溶媒和物、および、その生理学および/または薬学的に活性な誘導体はまた、該化合物の分子が連結される(c o u p l e d)個々の担体(c a r r i e r)としてモノクローナル抗体を使用して送達されることができる。該化合物はまた、標的医薬担体として、可溶性ポリマーに連結されることができる。そのようなポリマーは、パルミトイル基によって置換される、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノールまたはポリエチレンオキシドポリリジンを含むことができる。該化合物は、さらに、医薬の制御放出の達成に適当である、生分解性ポリマーのクラス、例えば、ポリ乳酸、ポリ-イブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロキシピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーに連結されることができる。

20

30

【0211】

本発明の医薬組成物はまた、処置されるべき個体の表皮との長期にわたる密接な接触のための非依存性硬膏剤として投与されることができる、経皮投与に適合された製剤として提供されることができる。したがって、例えば、活性化合物は、Ph a r m a c e u t i c a l R e s e a r c h、3(6)、318(1986)における一般用語に記載されている通りに、イオン導入によって硬膏剤から送達されることができる。

【0212】

本発明の医薬組成物はまた、例えば、局所投与に適合されることができ、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉末、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾルまたは油として製剤化されることができる。

40

【0213】

眼または例えば粘膜組織などの他の組織、例えば口腔などの処置のため、本発明の組成物および製剤は、好ましくは、局所的軟膏またはクリームとして適用される。

【0214】

本発明の医薬組成物が軟膏として与えられるように製剤化されるべきである場合において、活性化合物は、例えば、パラフィン系のまたは水混和性クリーム基剤のいずれかとともに用いられることができる。代わりに、本発明の、上記で開示される、式(i)もしくはそのサブ式のいずれか(例えば式(I))、または任意のサブ式に従った活性化合物は、例えば、水中油型クリーム基剤または油中水型基剤を伴うクリームを与えるように製剤化されることができる。

50

【0215】

眼への局所適用に適合される、本発明の医薬組成物は、例えば点眼薬を含み、その中に、活性化合物が、適当な担体、特に水性溶媒に溶解または懸濁される。

【0216】

口の中の局所適用に適合される本発明による医薬組成物は、ロゼンジ、香錠 (pastille) および口腔洗浄薬を包含し、直腸投与用に適合される (製剤化される) ものは、例えば、坐薬または浣腸の形態で投与されることができる。

【0217】

例えば担体物質が固体である、経鼻投与に適合される、本発明の医薬組成物は、例えば約10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、70、80、90、100、110、125、150から約160、170、180、190、200、225、250、300、400、500 μm の範囲における、粒子サイズを有する粗粉末を含み、これは、嗅ぎタバコが取り込まれる方式で、例えば、鼻近くに保持される粉末を含有する容器からの経鼻通過を経た急速な吸入によって投与される。担体物質として液体を用いる経鼻スプレーまたは点鼻薬としての投与のための適当な製剤は、水または油中の活性化合物溶液を包含する。

10

【0218】

吸入による投与に適合される本発明の医薬組成物または製剤は、エアロゾルを伴う加圧ディスペンサー、ネブライザーまたは注入器の様々なタイプによって発生されることができる、微粒子粉塵またはミストを包含する。腔投与に適合される本発明の医薬製剤は、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡、またはスプレー製剤として投与されることができる。

20

【0219】

非経口投与に適合される、本発明による医薬製剤は、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤および溶質を含む水性および非水性の無菌注射液；ならびに懸濁液媒体および増粘剤を含むことができる、水性および非水性の無菌懸濁液を含み、そして、それによって、製剤は、処置されるべきレシピエントの血液と等張の状態にされる。製剤は、使用の直前に、注射目的で、無菌担体液体、例えば水の添加だけが必要となるように、単一用量または多用量 (multidose) の容器、例えば密閉されたアンプルおよびバイアル中で投与されることができ、凍結-乾燥された (凍結乾燥) 状態で貯蔵されることができる。該処方に従って調製される、注射液および懸濁液は、無菌の粉末、顆粒および錠剤から調製されることができる。

30

【0220】

上記で開示される本発明の医薬組成物はまた、製剤の特定のタイプに関して当技術において共通して使用される他の薬剤を含むことができ；したがって、例えば、経口投与に適当である組成物は、香味もしくは甘味料および／または抗酸化剤を含むことができる。

【0221】

このタイプの組合せ処置は、該処置の個々の構成成分の同時、連続または別々の調剤を用いて達成されることができる。このタイプの組合せ製品は、本発明による化合物を用いる。

40

【0222】

一実施態様において、上記で開示される本発明の医薬組成物は、上記で定義される寄生性疾患の処置において使用されることができる。好ましくは、本発明の医薬組成物は、マラリア、脳性マラリア、アフリカ睡眠病 (HAT)、シャーガス、リーシュマニア症、オンコセルカ症、フィラリア症、住血吸虫症の群から選択される寄生性疾患の処置のために使用され、より好ましくは、寄生性疾患は、マラリアまたは脳性マラリアである。したがって、寄生性疾患、例えばマラリア、または脳性マラリアの処置における使用のための本発明の医薬組成物は、上記で開示される通りに、例えば、上記で開示される、投薬および投薬レジメンのいずれかで、投与されることができる。それを必要としている人間に提供されるべき本発明の医薬組成物の最も有効な量は、担当の医療関係者 (personel

50

）または医師によって決定されるべきである。

【0223】

別の具体的な実施態様において、本発明は、以下を含むキットを提供する：

(a) あらゆる比率でのそれらの混合物を含む、少なくとも1種の、本明細書において開示される、式(i)もしくはそのサブ式のいずれか(例えば式(I))の化合物、および／またはその薬学的に許容される誘導体および／もしくは溶媒和物および／もしくは立体異性体の有効量

ならびに

(b) 少なくとも1種のさらなる薬学的に活性な化合物の有効量、そこで、本明細書において開示される、式(i)またはそのサブ式のいずれか(例えば式(I))の少なくとも1種の化合物、および、少なくとも1種のさらなる薬学的に活性な化合物は、別々の単位剤形として提供されることができ、または(a)および(b)の両方を含む単一の単位剤形として提供されることができ、任意に、単位剤形は、抗酸化剤をさらに含むことができる。

【0224】

本発明による単位剤形に任意に含まれることができる抗酸化剤または抗酸化剤等は、それらが、単位剤形に含まれる少なくとも1種の発明化合物の医薬的效果もしくは効力に、または少なくとも1種のさらなる薬学的に活性な化合物の医薬的效果もしくは効力に干渉しないように選択される。

【0225】

本発明のキットにおいて、少なくとも1種のさらなる薬学的に活性な化合物は、例えば、上記で開示される、抗マalaria薬、例えばクロロキン、アモジアキン、プログアニル、スルホンアミド、メフロキン、アトバクオン、プリマキン、アルテミシニンおよびアルテミシニン誘導体、ハロファントリン、ドキシサイクリン、テトラサイクリン、クリンダマイシン、または例えば鎮痛剤、または例えば抗炎症剤、例えば非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)などの群から選択されることができる。

【0226】

より具体的に言うと、本発明のキットに含まれる単位剤形は、例えば、本明細書において開示される、式(i)もしくはそのサブ式のいずれか(例えば式(I))の本発明の化合物、あるいは、少なくとも1種の、本明細書において開示される、式(i)もしくはそのサブ式のいずれか(例えば式(I))の化合物、または上記で定義されるあらゆる比率でのそれらの混合物、および任意に、上記で定義される少なくとも1種のさらなる薬学的に活性な化合物を含む医薬組成物、の個々の用量を含む丸薬、カプセル、ロゼンジ、注射剤、坐薬もしくは硬膏剤、または使い捨てのシリンジもしくは自動注入装置であることができる。

【0227】

通常のプロセスに従って、上記で開示される、式(i)またはそのサブ式のいずれか(例えば式(I))の化合物は、当業者によってよく知られた適当な相互変換技術を用いて、上記で開示される、式(i)または例えばそのサブ式のいずれか(例えば式(I))の代替の化合物に変換されることができる。

【0228】

1つの項目において、本発明は、上記で開示される、式(I)およびそのサブ式の化合物を調製するためのプロセスを提供する。通常、上記で開示される、式(I)もしくはそのサブ式のいずれか、例えばサブ式(II)～(VIIa)の任意の個々の化合物、または例えば本発明の化合物1～16のいずれか1つのための合成経路は、各分子の特定の置換基に、中間体の可用性、または市販の出発原料の重要な中間体への変換に依存し、そのような因子は当業者によって理解されている。全ての保護および脱保護方法に対しては、例えばPhilipp J. Kocienski「Protecting groups」、Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994、ならびにTheodora W. GreeneおよびPeter G

10

20

30

40

50

. Wuts「Protective groups in organic synthesis」、Wiley Interscience、第3版 1999を参照のこと。

【0229】

上記で開示される、式(I)またはそのサブ式のいずれかに従った本発明の化合物は、例えば、カップリング反応が、式(I)に従った発明化合物を生成するように進行するのを可能にする、例えば8-オキサ-5-アザビシクロ[5.1.0]オクタンなどの適当な中間体、または任意の適当なその誘導体(derivate)を反応させることによって得られることができる。例えば、本発明の化合物の合成のために使用される中間体におけるアミノ官能基(functions)は、例えばBOC-(tert-ブチルオキシカルボニル)、FMOC-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)、Cbz-(カルボベンジルオキシ)、MeOZ-(p-メトキシベンジルカルボニル)、Ac-(アセチル)、Bz-(ベンゾイル)、PMB-(p-メトキシベンジル)、トシルまたはスルホンアミド基などの、保護基(PG)によって保護されることができる。例えば、カップリング反応において使用されることができる1つの8-オキサ-5-アザビシクロ[5.1.0]オクタン誘導体は、tert-ブチル8-オキサ-5-アザビシクロ[5.1.0]オクタン-5-カルボキシレートである。式(I)に従った本発明の化合物の合成のための使用のための適当な中間体は、以下に限定されないが、例えば3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール、3,6-ジクロロ-9H-カルバゾール、3,6-ビス(トリフルオロメチル)-9H-カルバゾール、3,6-ジクロロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール、3,7-ジクロロ-10H-フェノキサジン、3,7-ジクロロ-10H-フェノチアジン、3,6-ビス(トリフルオロメチル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール、6-クロロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール、3,6-ビス(トリフルオロメチル)-9H-ピリド[3,4-b]インドール、3,6-ジクロロ-2-メトキシ-9H-カルバゾール、3,6-ジクロロ-1-メトキシ-9H-カルバゾール、2-(メチルスルホニル)-3,6-ビス(トリフルオロメチル)-9H-カルバゾール、4-(メチルスルホニル)-3,6-ビス(トリフルオロメチル)-9H-カルバゾールを含む。

【0230】

例えば、tert-ブチル8-オキサ-5-アザビシクロ[5.1.0]オクタン-5-カルボキシレートは、カップリング反応が進行すること、および(amd)主要な反応生成物として、例えば>20%w/w、>30%w/w、>40%w/w、>50%w/w、>60%w/w、>70%w/w、>80%w/wの、式(I)、または例えばそのサブ式(II)~(VIIa)のいずれかの本発明の化合物を生成することを可能にする、適当な反応条件下で上記の中間体のいずれか1つと反応させることができる。反応生成物は、本発明の化合物の全ての立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオアイソマーを含むことができる。もし必要とされるならば、当技術において知られる任意の科学技術、例えばPorter(1991)Pure & Appl. Chem 63巻、第8号、1119~22ページ、またはDavankov(1997)Pure & Appl. Chem. 69巻、第7号、1469~74ページに開示されるものなどに従って、個々の立体異性体の単離のために、キラル分割が実施されることができる。

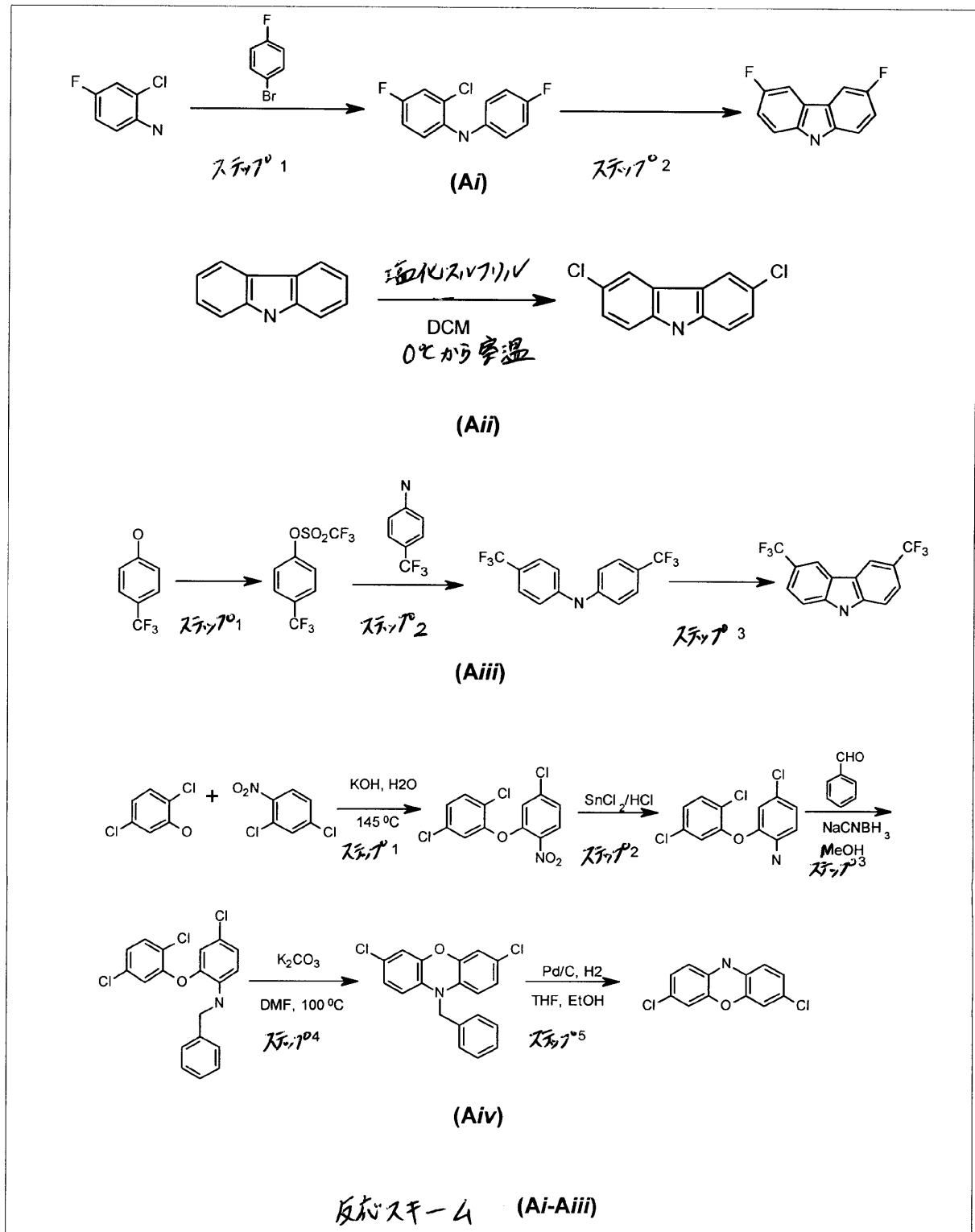
【0231】

式(I)に従った本発明の化合物の合成のために使用されることができる、置換(Substituted)カルバゾールは、当業者に知られる標準的方法によって調製されることができる。例えば、R1、R2は上記で開示される通りであることができ、例えば、R1、R2が両方ともF、またはCl、またはCF₃であることができるカルバゾール誘導体、およびWがC-Sp²-Sp²-C単結合であるカルバゾール誘導体、または例えば、WがOであり、R1、R2が上記で開示される通りに、例えばCl、FまたはCF₃である化合物は、例えば、添付される例においてさらに詳細に記述される、下記に開示され

る反応スキーム（反応スキーム（A i - i v））に従って、または例えばTetrahedron 64 (2008) 6038~6050、米国特許出願公開第US20130040977号に開示される通りに得られることができる。

【0232】

【化44】



10

20

30

40

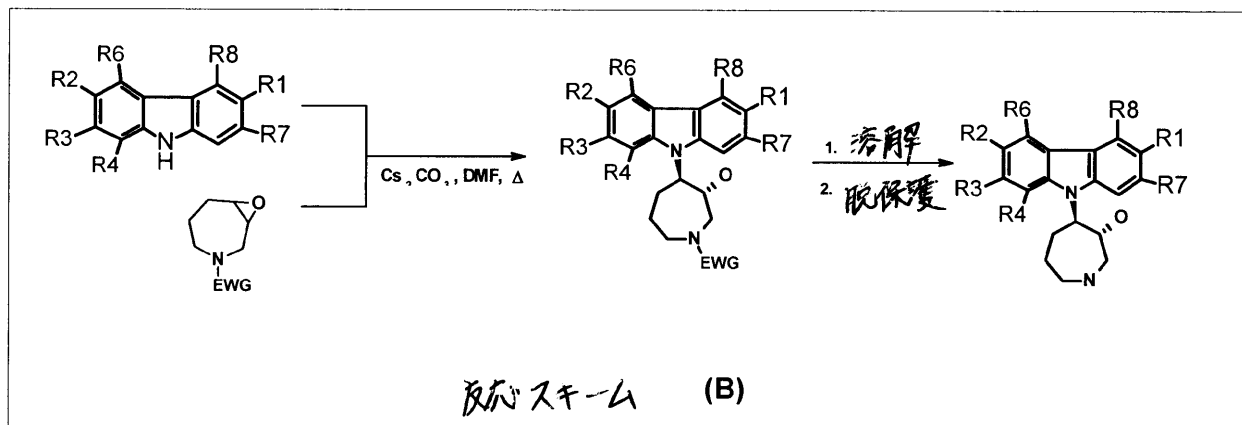
50

【0233】

典型的に、置換基 R 1 ～ R 8 が上記で開示される通りであることができる本発明の一般式 (I) の化合物は、例えば、反応スキーム (B) に開示される反応を経て得られることができ、それによって「EWG」は「電子求引基」を示し、それによって EWG は、例えば、共鳴または誘導性の電子離脱を経た共役 π 系から電子密度を除去する官能基、または、例えば原子であることができる。

【0234】

【化 4 5】



【0235】

しかしながら、本発明の式 (I) のある特定の化合物は、反応スキーム (B) のものとは異なる、異なる合成ストラテジーを必要とすることができる。

1つの項目または実施態様によると、本発明は、寄生性疾患で苦しめられる人間を処置する方法に関し、そこで、該方法は、上記で開示される、本発明の式 (I) もしくはそのサブ式のいずれか (例えば式 (I)) の化合物、または上記で開示される医薬組成物の薬理学的有効量を、それを必要としている人間に投与すること (administering) を含む。

【0236】

より具体的に言うと、本発明による処置の方法は、マラリア、脳性マラリア、結核、アフリカ睡眠病 (HAT)、シャーガス、リーシュマニア症、オンコセルカ症、フィラリア症および住血吸虫症を含む群から選択される、寄生性疾患の処置に関する。

【0237】

より具体的に言うと、本発明の処置方法は、それを必要としている人間に、上記で開示される、式 (I) もしくはそのサブ式のいずれか (例えば式 (I)) に従った本発明の化合物、または上記で開示される医薬組成物を、少なくとも 1 日 1 回、または毎日 2 回もしくは 3 回、または週 2 回、または週 3 回、または少なくとも 2、3、4、5、6 日毎に 1 回、少なくとも 1 ～ 18 週間、または少なくとも 2 ～ 16 週間、または少なくとも 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15 週の間、投与することを含む。

【0238】

1つの項目または実施態様によると、上記で開示される本発明の方法は、それを必要としている人間に、本発明の化合物または本発明の医薬組成物を、上記で開示される通りの量または投薬で、例えば 1 キログラム当たり約 10 マイクログラム ($\mu\text{g}/\text{kg}$) から約 50 mg/kg 体重まで、例えば約 12.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、125 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、175

$\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $200\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $250\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $300\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $350\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $400\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $450\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $500\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $600\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $750\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1\text{mg}/\text{kg}$ 、 $2.5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $7.5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $10\text{mg}/\text{kg}$ から約 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $12.5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $15\text{mg}/\text{kg}$ 、 $17.5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $20\text{mg}/\text{kg}$ 、 $22.5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $25\text{mg}/\text{kg}$ 、 $27.5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $30\text{mg}/\text{kg}$ 、 $35\text{mg}/\text{kg}$ 、 $40\text{mg}/\text{kg}$ 、 $45\text{mg}/\text{kg}$ 、 $50\text{mg}/\text{kg}$ 体重で投与することを含む。

【0239】

より好ましくは、上記で開示される本発明の処置方法は、マラリアまたは脳性マラリアの処置に関する。

10

【0240】

より具体的な実施態様または項目において、本発明はまた、本発明の、本明細書において開示される、式(i)またはそのサブ式のいずれかに従った化合物1~31(例えば、式(I)に従った化合物)、ならびに、例えば本明細書において開示される式(i)またはそのサブ式のいずれか、例えば式(i)など、の本発明化合物の合成のために使用されることができる、対応する反応中間体の調製に関し、その合成は、添付される例に記述される：

中間体

中間体1：tert-ブチル8-オキサ-3-アザビシクロ[5.1.0]オクタン-3-カルボキシレート(int1)

20

中間体2：3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール(int2)

中間体3：3,6-ジクロロ-9H-カルバゾール(int3)

中間体4：3,6-ビス(トリフルオロメチル)-9H-カルバゾール(int4)

中間体5：3,6-ジクロロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール(int5)

中間体6：3,7-ジクロロ-10H-フェノキサジン(int6)

中間体7：3,7-ジクロロ-10H-フェノチアジン(int7)

中間体8：3,6-ビス(トリフルオロメチル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール(int8)

中間体9：6-クロロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール(int9)

30

中間体10：3,6-ビス(トリフルオロメチル)-9H-ピリド[3,4-b]インドール(int10)

中間体11：3,6-ジクロロ-1-メトキシ-9H-カルバゾール(int11)

中間体12：3,6-ジクロロ-2-メトキシ-9H-カルバゾール(int12)

中間体13：3,6-ジクロロ-4-メトキシ-9H-カルバゾール(int13)

中間体14：2-(メチルチオ)-3,6-ビス(トリフルオロメチル)-9H-カルバゾール(int14)

中間体15：4-(メチルチオ)-3,6-ビス(トリフルオロメチル)-9H-カルバゾール(int15)

中間体16 7-メトキシ-2,8-ビス(トリフルオロメチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール(int16)の合成

40

中間体17 7-メトキシ-2,8-ビス(トリフルオロメチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール(int17)の合成

中間体18：N-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン(int18)

中間体19：N-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン(int19)

中間体20：3,6-ビス(トリフルオロメチル)-9H-ピロロ[2,3-b:5,4-c']ジピリジン(int20)

中間体21：3,6-ビス(トリフルオロメチル)-9H-ピロロ[2,3-b:5,4

50

－c'] ジピリジン (i n t 2 1)

中間体 2 2 : 3－クロロ－6－ニトロ－9 H－カルバゾール (i n t 2 2)

中間体 2 3 : t e r t－ブチル 4－メチル 8－オキサ－3－アザビシクロ [5 . 1 . 0]

オクタン－3－カルボキシレート (i n t 2 3)

化合物

化合物 1 :

3, 7－ジクロロ－1 0－((3 R, 4 R)－3－ヒドロキシアゼパン－4－イル)－1 0 H－フェノチアジン 5, 5－ジオキシド、

3, 7－ジクロロ－1 0－((3 S, 4 S)－3－ヒドロキシアゼパン－4－イル)－1 0 H－フェノチアジン 5, 5－ジオキシド

10

化合物 2 :

(3 R, 4 R)－4－(3, 6－ジクロロ－9 H－カルバゾール－9－イル) アゼパン－3－オール

(3 S, 4 S)－4－(3, 6－ジクロロ－9 H－カルバゾール－9－イル) アゼパン－3－オール

化合物 3 :

(3 R, 4 R)－4－[3, 6－ビス (トリフルオロメチル)－9 H－カルバゾール－9－イル] アゼパン－3－オール

(3 S, 4 S)－4－[3, 6－ビス (トリフルオロメチル)－9 H－カルバゾール－9－イル] アゼパン－3－オール

20

化合物 6 :

(3 R, 4 R)－4－[4－メチルスルホニル－3, 6－ビス (トリフルオロメチル) カルバゾール－9－イル] アゼパン－3－オール、

(3 S, 4 S)－4－[4－メチルスルホニル－3, 6－ビス (トリフルオロメチル) カルバゾール－9－イル] アゼパン－3－オール

化合物 7 :

(3 R, 4 R)－4－[2－メチルスルホニル－3, 6－ビス (トリフルオロメチル) カルバゾール－9－イル] アゼパン－3－オール、

(3 S, 4 S)－4－[2－メチルスルホニル－3, 6－ビス (トリフルオロメチル) カルバゾール－9－イル] アゼパン－3－オール

30

化合物 8 :

(3 S, 4 S)－4－(3, 6－ジクロロ－1－メトキシ－9 H－カルバゾール－9－イル) アゼパン－3－オール、

(3 R, 4 R)－4－(3, 6－ジクロロ－1－メトキシ－9 H－カルバゾール－9－イル) アゼパン－3－オール

化合物 9 :

(3 R, 4 R)－4－(3, 6－ジクロロ－2－メトキシ－9 H－カルバゾール－9－イル) アゼパン－3－オール、

(3 S, 4 S)－4－(3, 6－ジクロロ－2－メトキシ－9 H－カルバゾール－9－イル) アゼパン－3－オール

40

化合物 1 0 :

(3 R, 4 R)－4－(3, 7－ジクロロ－1 0 H－フェノキサジン－1 0－イル) アゼパン－3－オール、

(3 S, 4 S)－4－(3, 7－ジクロロ－1 0 H－フェノキサジン－1 0－イル) アゼパン－3－オール

化合物 1 4 :

(3 R, 4 R)－4－[3, 6－ビス (トリフルオロメチル) ピリド [2, 3－b] インドール－9－イル] アゼパン－3－オール、

(3 S, 4 S)－4－[3, 6－ビス (トリフルオロメチル) ピリド [2, 3－b] インドール－9－イル] アゼパン－3－オール

50

化合物 15 :

(3R, 4R) - 4 - [3, 6-ビス(トリフルオロメチル)ピリド [3, 4-b] インドール-9-イル] アゼパン-3-オール、

(3S, 4S) - 4 - [3, 6-ビス(トリフルオロメチル)ピリド [3, 4-b] インドール-9-イル] アゼパン-3-オール

化合物 16 :

(3R, 4R) - 4 - (2, 8-ビス(トリフルオロメチル) - 5H-ピリド [3, 2-b] インドール-5-イル) アゼパン-3-オール

(3S, 4S) - 4 - (2, 8-ビス(トリフルオロメチル) - 5H-ピリド [3, 2-b] インドール-5-イル) アゼパン-3-オール

10

化合物 17 :

(3R, 4R) - 4 - (7-メトキシ-2, 8-ビス(トリフルオロメチル) - 5H-ピリド [3, 2-b] インドール-5-イル) アゼパン-3-オール

化合物 18 :

(3S, 4S) - 4 - (7-メトキシ-2, 8-ビス(トリフルオロメチル) - 5H-ピリド [3, 2-b] インドール-5-イル) アゼパン-3-オール

化合物 19 :

(3R, 4R) - 4 - (8-クロロ-6-メトキシ-2 - (トリフルオロメチル) - 5H-ピリド [3, 2-b] インドール-5-イル) アゼパン-3-オール

化合物 20 :

20

(3S, 4S) - 4 - (8-クロロ-6-メトキシ-2 - (トリフルオロメチル) - 5H-ピリド [3, 2-b] インドール-5-イル) アゼパン-3-オール

化合物 21 :

(3R, 4R) - 4 - (8-クロロ-2 - (トリフルオロメチル) - 5H-ピリミド [5, 4-b] インドール-5-イル) アゼパン-3-オール

化合物 22 :

(3S, 4S) - 4 - (8-クロロ-2 - (トリフルオロメチル) - 5H-ピリミド [5, 4-b] インドール-5-イル) アゼパン-3-オール

化合物 23 :

(3R, 4R) - 4 - (2, 8-ビス(トリフルオロメチル) - 5H-ピロロ [2, 3-b : 4, 5-b'] ジピリジン-5-イル) アゼパン-3-オール

30

化合物 24 :

(3S, 4S) - 4 - (2, 8-ビス(トリフルオロメチル) - 5H-ピロロ [2, 3-b : 4, 5-b'] ジピリジン-5-イル) アゼパン-3-オール

化合物 25 :

(3R, 4R) - 4 - ((8-クロロ-5H-ピリミド [5, 4-b] インドール-4-イル) アミノ) アゼパン-3-オールの合成

化合物 26 :

((3R, 4R) - 4 - (3-クロロ-6-ニトロ-カルバゾール-9-イル) アゼパン-3-オール、

40

化合物 27 :

(5R, 6R) - 5 - (3, 6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9-イル) - 6-ヒドロキシアゼパン-2-オン

化合物 28 :

(3R, 4R) - 4 - [8-クロロ-2 - (トリフルオロメチル) ピリミド [5, 4-b] インドール-5-イル] - 7-メチル-アゼパン-3-オール

化合物 30 :

(8-クロロ-5 - [(3R, 4R) - 3-ヒドロキシアゼパン-4-イル] - 3H-ピリミド [5, 4-b] インドール-4-オン

化合物 31 :

50

((3R, 4R)-4-(8-クロロ-4-メトキシピリミド[5, 4-b]インドール-5-イル)アゼパン-3-オール)、

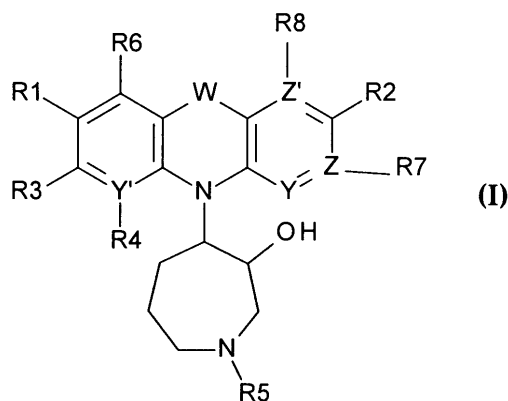
本発明はまた、後の項目を含む：

項目1：

ラセミ体もしくはエナンチオマー的に純粋な形態もしくはあらゆる比率でのそれぞれのエナンチオマーの富化混合物の、および／またはあらゆる比率でのジアステレオアイソマーの混合物としての、式(I)

【0241】

【化46】



10

20

【0242】

(式中、

Wは、C-Sp²-Sp²-C結合、O、SO₂、Sから選択され、

Zは、CまたはNから選択され、

Z'は、C、またはNから選択され、

Y'は、CまたはNから選択され、

Yは、CまたはNから選択され、

R1は、ハロゲン、CF₃、OMe、アルコキシ、S-Ak、SMe、SO₂Me、SO₂Alkを示し、

R2は、ハロゲン、CF₃、OMe、アルコキシ、S-Ak、SMe、SO₂Me、SO₂アルキルを示し、

R3は、ハロゲン、CF₃、OMe、SO₂、アルコキシ、S-アルキル、SMe、SO₂Me、SO₂Alkを示し、

R4は、ハロゲン、CF₃、OMe、アルコキシ、S-アルキル、SMe、SO₂Me、SO₂Alkを示し、

R5は、H、アルキル、ベンジル、アミド、スルホンアミドを示し、

R6は、H、アルキル、OMe、SO₂、アルコキシ、S-アルキル、SMe、SO₂Me、SO₂Alkを示し、

R7は、H、SO₂、SO₂Alk、またはS-Alkを示し、

R8は、H、SO₂、またはS-Alkを示し、

Alkは、1個から8個の炭素原子を有する分岐もしくは直鎖アルキル基または3個から6個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、そこで、1個から7個のH原子は、独立して、Hal、OR、COOR、CN、NR₂、フェニル、1個、2個または3個のC原子を有する直鎖または分岐アルキル、3個から6個の炭素原子を有するシクロアルキルによって置換されていてもよく、および／あるいは1個から3個のCH₂基は、O、-NR

30

40

50

C O -、- C O -、- C O O -、- C O N R、- N R -もしくはS、または3個から6個の炭素原子を有するシクロアルキルによって置換されていてもよい)の化合物、ならびに

その薬学的に許容される塩、エステルおよびN-オキシド。

項目2:

R 1がハロゲン、またはC F₃である、項目1による化合物。

項目3:

R 2がハロゲン、またはC F₃である、項目1または項目2による化合物。

項目4:

R 1、R 2が両方ともC 1、もしくは両方ともFであるか、または両方がC F₃である、項目1~3のいずれか1つによる化合物。 10

項目5:

WがS O₂である、項目1~4のいずれか1つによる化合物。

項目6:

R 3、R 4、R 5、R 7およびR 8がHである、項目1~5のいずれか1つによる化合物。

項目7:

Y'およびZ'両方がCである、項目1~6のいずれか1つによる化合物。

項目8:

R 1、R 2が両方ともC 1であるか、または両方がC F₃である、項目1~7のいずれか1つによる化合物。 20

項目9:

WがC-S p²-S p²-C結合である、項目1~8のいずれか1つによる化合物。

項目10:

YがCである、項目1~9のいずれか1つによる化合物。

項目11:

YがNである、項目1~10のいずれか1つによる化合物。

項目12:

R 1がC 1、F、またはC F₃である、項目11による化合物。

項目13:

R 2がC 1、F、またはC F₃である、項目12による化合物。 30

項目14:

R 1、R 2が両方ともC 1であるか、または両方がC F₃である、項目13による化合物。

項目15:

R 8がS O₂ A l kである、項目9~14のいずれか1つによる化合物。

項目16:

R 6がアルコキシである、項目9~15のいずれか1つによる化合物。

項目17:

R 6がO M eである、項目16による化合物。 40

項目18:

R 3がアルコキシである、項目9~17のいずれか1つによる化合物。

項目19:

R 3がO M eである、項目9~18のいずれか1つによる化合物。

項目20:

WがOである、項目1~19のいずれか1つによる化合物。

項目21:

YがCまたはNである、項目20による化合物。

項目22:

R 2がC 1、F、またはC F₃である、項目20または項目21による化合物。 50

項目 23 :

R₂がCF₃である、項目20～22のいずれか1つによる化合物。

項目 24 :

YがOであり、Z'がNまたはCである、項目20～23のいずれか1つによる化合物。

項目 25 :

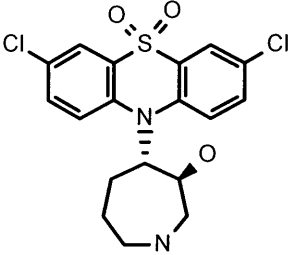
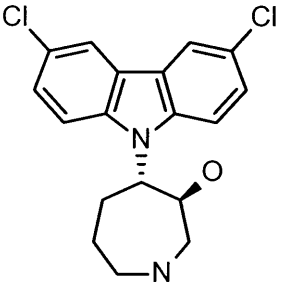
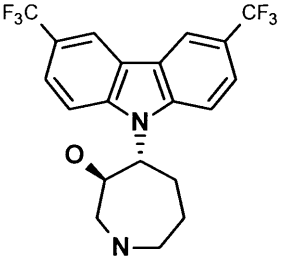
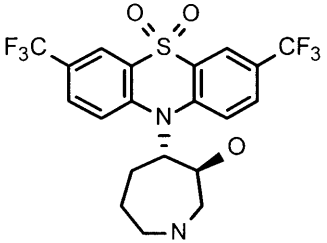
YがNであり、Z'がOである、項目20～24のいずれか1つによる化合物。

項目 26 :

化合物が以下を含む群から選択される、項目1～25のいずれか1つによる化合物：

【0243】

【表 2 - 1】

化合物番号	構造
1	
2	
3	
4	

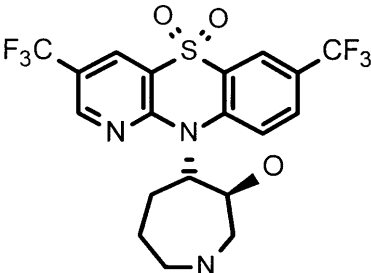
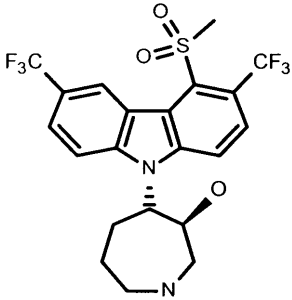
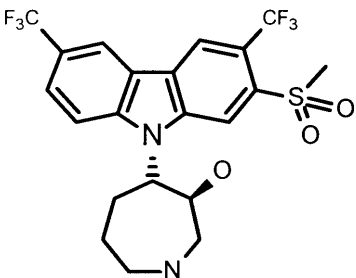
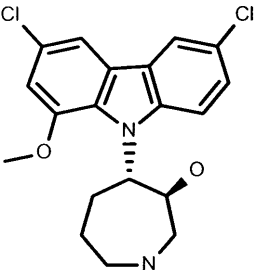
10

20

30

40

【表 2 - 2】

5	
6	
7	
8	

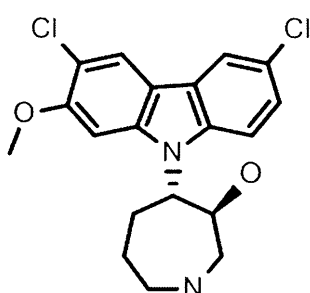
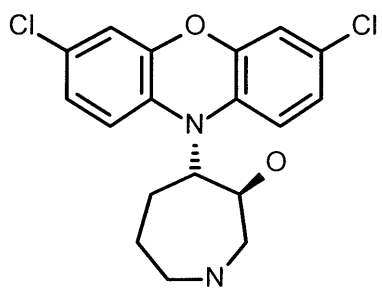
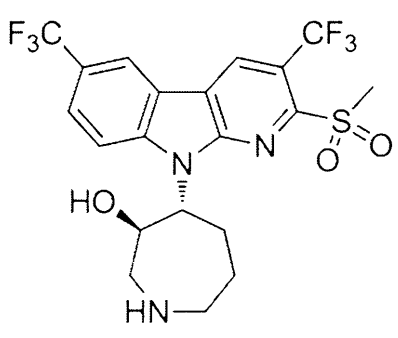
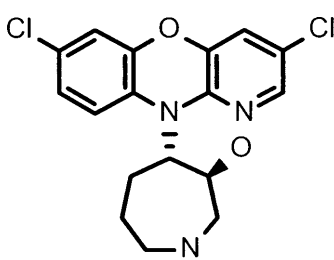
10

20

30

40

【表 2 - 3】

9	
10	
11	
12	

10

20

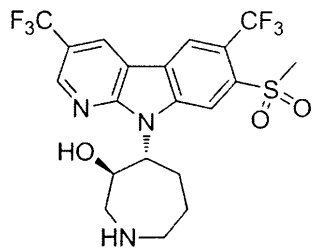
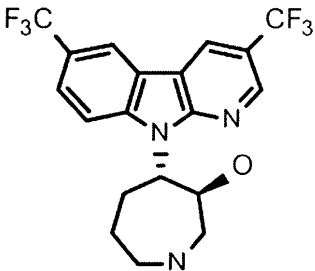
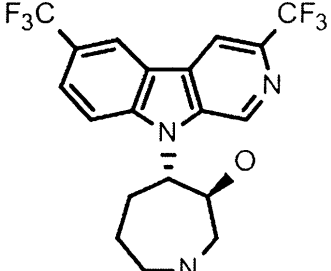
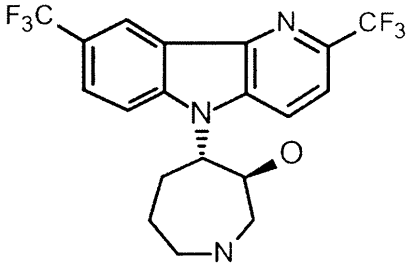
30

40

50

【 0 2 4 6 】

【 表 2 - 4 】

13		10
14		20
15		30
16		40

【 0 2 4 7 】

項目 2 7 :

医薬としての使用のための、項目 1 ~ 2 6 のいずれか 1 つによる式 (I) の化合物。

項目 2 8 :

感染性および寄生性疾患の処置または予防における使用のための、項目 1 ～ 27 のいずれか 1 つによる式 (I) の化合物。

項目 29：

寄生性疾患が、マラリア、結核、アフリカ睡眠病 (H A T)、シャーガス、リーシュマニア症、オンコセルカ症、フィラリア症、住血吸虫症、または以下の疾患の 1 つから選択される、項目 28 による使用のための化合物：アカントアメーバ感染症、アカントアメーバ角膜炎感染症、アフリカ睡眠病 (アフリカトリパノソーマ症)、多胞性エキノコックス症 (エキノコックス症、包虫症)、アメーバ症 (赤痢アメーバ感染症)、アメリカトリパノソーマ症 (シャーガス病)、鉤虫症 (鉤虫、皮膚幼虫移行症 [C L M])、住血線虫症 (住血線虫属感染症)、アニサキス症 (アニサキス感染症、シュードテラノーバ感染症)、回虫症 (回虫感染症、腸回虫)、バベシア症 (バベシア感染症)、バランチジウム症 (バランチジウム感染症)、ベイリサスカリアシス (ベイリサスカリス感染症、アライグマ回虫)、ビルハルジア (住血吸虫症)、ブラストシスティス・ホミニス感染症、コロモジラミ外寄生 (シラミ寄生症)、毛細虫症 (キャピラリア感染症)、セルカリア皮膚炎 (水泳性痒疹)、シャーガス病 (アメリカトリパノソーマ症)、メニール鞭毛虫感染症 (非病原性の [無害な] 腸内原虫)、肝吸虫症 (クロノルキス感染症)、C L M (皮膚幼虫移行症、鉤虫症、鉤虫)、「ケジラミ」(陰部シラミ)、クリプトスポリジウム症 (クリプトスポリジウム感染症)、皮膚幼虫移行症 (C L M、鉤虫症、鉤虫)、シクロスポラ症 (シクロスポラ感染症)、囊虫症 (神経囊虫症)、シストイソポーラ感染症 (シストイソポーラ症) 旧 イソスポーラ感染症、下痢症、二核アメーバ感染症、裂頭条虫症 (ジフィロボスリウム感染症)、瓜実条虫感染症 (犬もしくは猫条虫感染症)、メジナ虫症 (ギニア虫疾患)、犬条虫 (瓜実条虫感染症)、エキノコックス症 (多胞性エキノコックス症、包虫症)、象皮症 (フィラリア症、リンパ管フィラリア症)、小形アメーバ感染症 (非病原性の [無害な] 腸内原虫)、大腸アメーバ感染症 (非病原性の [無害な] 腸内原虫)、エントアメーバ・ディスパー感染症 (非病原性の [無害な] 腸内原虫)、ハルトマンアメーバ感染症 (非病原性の [無害な] 腸内原虫)、赤痢アメーバ感染症 (アメーバ症)、エントアメーバポレッキ、腸蟯虫症 (蟯虫感染症)、肝蛭症 (ファスキオラ感染症)、肥大吸虫症 (ファシオロブシス感染症)、フィラリア症 (リンパ管フィラリア症、象皮症)、食物由来の疾患、ジアルジア症 (ジアルジア感染症)、顎口虫症 (顎口虫感染症)、ギニア虫疾患 (メジナ虫症)、アタマジラミ外寄生 (シラミ寄生症)、異形吸虫症 (異形吸虫感染症)、包虫症 (多胞性エキノコックス症)、膜様条虫症 (膜様条虫感染症)、鉤虫感染症 (鉤虫症、皮膚幼虫移行症 [C L M])、腸回虫 (回虫症、回虫感染症)、ヨードアメーバ感染症 (非病原性の [無害な] 腸内原虫)、イソスポーラ感染症 (シストイソスポーラ感染症を参照のこと)、カラアザール (リーシュマニア症、リーシュマニア感染症)、角膜炎 (アカントアメーバ感染症)、リーシュマニア症 (カラアザール、リーシュマニア感染症)、シラミ外寄生 (コロモジラミ、アタマジラミ、または陰部シラミ、シラミ寄生症、シラミ症)、ロア糸状虫症 (ロア糸状虫感染症)、リンパ管フィラリア症 (フィラリア症、象皮症)、マラリア (マラリア原虫感染症)、微孢子虫症 (微孢子虫感染症)、ダニ外寄生 (疥癬)、ネグレリア感染症、神経囊虫症 (囊虫症)、非病原性の (無害な) 腸内原虫、眼幼虫移行症 (トキソカラ症、小回虫感染症、内臓幼虫移行症)、オンコセルカ症 (河川盲目症)、オピストルキス症 (肝吸虫感染症)、肺吸虫症 (肺吸虫感染症)、シラミ寄生症 (アタマジラミまたはコロモジラミの外寄生)、シラミ症 (陰部シラミ外寄生)、蟯虫感染症 (腸蟯虫症)、マラリア原虫感染症 (マラリア)、ニューモシスティスジロベシ肺炎、シュードテラノーバ感染症 (アニサキス症、アニサキス感染症)、陰部シラミ外寄生 («ケジラミ」、シラミ症)、アライグマ回虫感染症 (ベイリサスカリアシス、ベイリサスカリス感染症)、河川盲目症 (オンコセルカ症)、疥癬、住血吸虫症 (ビルハルジア)、睡眠病 (アフリカのトリパノソーマ症；アフリカ睡眠病)、糞線虫症 (ストロンギロイデス感染症)、水泳性痒疹 (セルカリア皮膚炎)、テニア症 (条虫感染症、条虫症)、条虫症 (テニア症、条虫感染症)、トキソカラ症 (小回虫感染症、眼幼虫移行症、内臓幼虫移行症)、トキソプラズマ症 (トキソプラズマ感染症)、旅行者下痢症、旋毛虫症 (

10

20

30

40

50

トリヒナ症)、トリヒナ症(旋毛虫症)、トリコモナス症(トリコモナス感染症)、鞭虫症(鞭虫感染症、トリチュリス感染症)、アフリカのトリパノソーマ症(アフリカ睡眠病、睡眠病)、アメリカのトリパノソーマ症(Trypanosomiasis, American)(シャーガス病)、内臓幼虫移行症(トキソカラ症、小回虫感染症、眼幼虫移行症)、水系感染症、鞭虫感染症(鞭虫症、トリチュリス感染症)。

項目30:

寄生性疾患がマラリア、または脳性マラリアである、項目28または29による使用のための化合物。

項目31:

あらゆる比率でのその混合物を含む、少なくとも1種の、項目1~26のいずれか1つによる化合物、および/またはその薬学的に許容される誘導体、互変異性体、塩、溶媒和物、およびその立体異性体、ならびに任意に、賦形剤および/またはアジュバントおよび/または担体を含む医薬組成物。

項目32:

少なくとも1種のさらなる薬学的に活性な化合物を含む、項目31による医薬組成物。

項目33:

寄生性疾患の処置における使用のための、項目31または項目32による医薬組成物。

項目34:

寄生性疾患が、マラリア、脳性マラリア、アフリカ睡眠病(HAT)、シャーガス、リーシュマニア症、オンコセルカ症、フィラリア症、住血吸虫症の群から選択される、項目33による使用のための医薬組成物。

項目35:

寄生性疾患がマラリア、または脳性マラリアである、項目33または項目34による使用のための医薬組成物。

項目36:

以下を含むキット:

(a) あらゆる比率でのその混合物を含む、少なくとも1種の、項目1~26のいずれか1つによる式(I)もしくはそのサブ式のいずれかの化合物、および/またはその薬学的に許容される誘導体および/もしくは溶媒和物および/もしくは立体異性体の有効量、
ならびに

(b) 少なくとも1種のさらなる医薬活性化合物の有効量、そこで、式(I)の前記化合物および前記少なくとも1種のさらなる薬学的に活性な化合物は、別々の単位剤形として提供されることができ、または(a)および(b)の両方を含む単一の単位剤形として提供されることができ。

項目37:

単位剤形が丸薬、カプセル、ロゼンジ、注射剤、坐薬または硬膏剤である、項目36によるキット。

項目38:

式(I)の化合物を調製するプロセスであって、

(a) 式(II)

【0248】

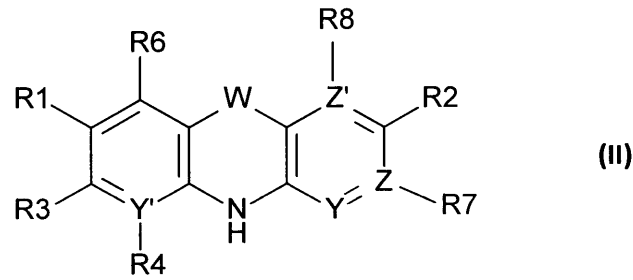
10

20

30

40

【化 4 7】



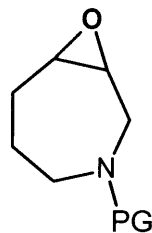
10

【0249】

(式中、R1～R8およびY'、Y、Z、Z'は、項目1に定義される通りである)の化合物を、式(III)

【0250】

【化 4 8】



(III),

20

【0251】

(式中、PGは保護基を示す)の化合物と反応させるステップ、

(b) 保護基PGを除去するステップ

を含むプロセス。

項目39:

項目1～26のいずれか1つによる式(I)の化合物、または項目31もしくは項目32による医薬組成物の薬理的有効量を、それを必要としている人間に投与することを含む、寄生性疾患で苦しめられる人間を処置する方法。

項目40:

寄生性疾患が、マラリア、脳性マラリア、結核、アフリカ睡眠病(HAT)、シャーガス、リーシュマニア症、オンコセルカ症、フィラリア症および住血吸虫症を含む群から選択される、項目39による方法。

項目41:

該方法が、項目1～28のいずれか1つによる本発明の化合物、または項目34もしくは項目35による医薬組成物の薬理的有効量を、それを必要としている人間に、少なくとも1日1回、または毎日2回もしくは3回、または週2回、または週3回、または少なくとも2、3、4、5、6日毎に1回、少なくとも1～18週間、または少なくとも2～16週間、または少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15週の間投与することを含む、項目39または項目40による方法。

項目42:

該方法が、項目1～26のいずれか1つによる化合物の、または項目31もしくは項目

30

40

50

32による医薬組成物の、約12.5 μ g/kg、25 μ g/kg、50 μ g/kg、75 μ g/kg、100 μ g/kg、125 μ g/kg、150 μ g/kg、175 μ g/kg、200 μ g/kg、250 μ g/kg、300 μ g/kg、350 μ g/kg、400 μ g/kg、450 μ g/kg、500 μ g/kg、600 μ g/kg、750 μ g/kg、1mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、7.5mg/kg、10mg/kgから約10mg/kg、12.5mg/kg、15mg/kg、17.5mg/kg、20mg/kg、22.5mg/kg、25mg/kg、27.5mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kgまでを、それを必要としている人間に投与することを含む、項目39～41のいずれか1つによる方法。

10

項目43：

寄生性疾患がマラリア、または脳性マラリアである、項目39～42のいずれか1つによる方法。

例

以下の例は、本発明をさらに例示すると意図される。それらは、本発明の内容または範囲をそれらに限定すると意図されない。

【0252】

以下の略語は、添付される (appended) 例および上記で提供されるの本明細書の全体にわたって使用されることができる：

Ac (アセチル)、ABS (エナンチオ純粋形態)、ACN (アセトニトリル)、brs (ブロードシングレット)、Boc (tert-ブトキシカルボニル)、d (ダブルット)、DCE (ジクロロエタン)、DCM (ジクロロメタン)、DMF (ジメチルホルムアミド)、DMSO (ジメチルスルホキシド)、EA (酢酸エチル)、equiv. (当量)、ESI (エレクトロスプレーイオン化)、Et (エチル)、Et₂O (ジエチルエーテル)、EtOAc (酢酸エチル)、h (時間)、HPLC (高速液体クロマトグラフィー)、L (リットル)、LC (液体クロマトグラフィー)、MD Autoprep (質量指向性 (directed) 分取HPLC)、MeOH (メタノール)、MeOD (重水素化メタノール)、mg (ミリグラム)、min (分)、mL (ミリリットル)、 μ L (マイクロリットル)、M. P. (融点)、mm (ミリメートル)、 μ m (マイクロメートル)、mmol (ミリモル)、m (マルチプレット)、MS (質量分析)、NMR (核磁気共鳴)、PE (石油エーテル)、q (カルテット (quadruplet))、RAC (ラセミ混合物)、Rt (保持時間)、rt (室温)、on (終夜)、s (シングレット)、SFC (超臨界流体クロマトグラフィー) SPE (固相抽出)、TBAF (フッ化テトラブチルアンモニウム)、TFA (トリフルオロ酢酸)、THF (テトラヒドロフラン)、t (トリプレット)、UPLC (超高速液体クロマトグラフィー)。

20

30

【0253】

例の全体にわたって、LCMS、GCMS-分析、HPLC-分析、UPLC、キラルHPLC分析は、下記に開示されるプロトコールに従って行われた：

LCMS-分析：

方法A：

方法A-水中10mMの酢酸アンモニウム；B-ACN；流量：1.2mL/min。

カラム-ZORBAX XDB C18 (50 $\times$ 4.6mm-5 μ m) 二重モード

方法B：

方法A-0.1%のHCOOH；B-ACN；流量：1.2mL/min。

カラム-Atlantis dC18 (50 $\times$ 4.6mm-5 μ m) 二重モード

方法C：

方法A-0.1%のHCOOH；B-MEOH；流量：1.2mL/min。

カラム-Atlantis dC18 (50 $\times$ 4.6mm-5 μ m) 二重モード

方法D：

方法A-0.1%のHCOOH；B-ACN 流量：1.2mL/min。

40

50

カラム-X-t e r r a M S C 8 (5 0 × 4 . 6 m m - 5 μ m) 二重モード

方法E:

方法A-0.1%のHCOOH; B-ACN 流量=1.5 mL/min。

カラム-ZORBA X XDB C18 (50×4.6 mm-5 μm) ポジティブモード

方法F:

方法A-0.1%のHCOOH; B-ACN中0.075%のHCOOH、流量=1.0 mL/min

カラム-PHENOMENEX GEMINI NX C18 (50×4.6 mm-3 μm) 二重モード

GCMS-分析:

方法A:

A c q M e t h o d D B 5 M S _ S P L I T T E R 1 . M

方法B:

A c q M e t h o d H P - 1 M S

UPLC-分析:

方法A:

A c q u i t y H S S T 3 C 1 8 (2 . 1 × 5 0 m m - 1 . 8 μ m)

A c q . 方法: 595 FA. o l p % B: 0 min = 5%、2.0 min = 95%、2.5 min = 5%、3.0 min = 5%

HPLC-分析:

方法A:

方法A: 水中0.1%のTFA; B: ACN; 流量: 1.0 mL/min

カラム: WELCHROM C18 (250×4.6 mm-5 μm)

方法B:

方法A: 水中0.1%のTFA; 流量: 1.0 mL/min

カラム: A t l a n t i s d C 1 8 (2 5 0 × 4 . 6 m m - 5 μ m)

方法C:

方法A: 水中0.1%のTFA、B: メタノール; 流量: 1.0 mL/min

カラム: XDB-C18 (50×4.6 mm-1.8 μm)

方法D:

方法A: 水中10 mMのNH₄OAC、流量: 0.7 mL/min

カラム: p h e n o m e n e x G e m i n i N X C 1 8 (1 5 0 × 4 . 6 m m - 5 μ m)

方法E:

方法A: 水中0.1%のTFA; B: ACN; 流量: 1.0 mL/min

カラム: S Y N C R O N I S C 1 8 (2 5 0 × 4 . 6 m m - 5 μ m)

方法F:

方法A: 水中0.1%のTFA、B: メタノール; 流量: 1.0 mL/min

カラム: A t l a n t i s d C 1 8 (2 5 0 × 4 . 6 m m - 5 μ m)

方法G:

方法A: ヘキサン: IPA (95:05)、流量: 0.8 mL/min

カラム: YMC-PACKシリカ (250×4.6 mm-5 μm)

キラルHPLC:

方法A:

方法: A: ヘキサン: IPA (80:20)、流量: 1.0 mL/min

カラム: C H I R A L P A K I A (2 5 0 × 4 . 6 m m - 5 μ m)

方法B:

方法: A: ヘキサン: エタノール (90:10); 流量: 1.0 mL/min

カラム: C H I R A L P A K A D - H (2 5 0 × 4 . 6 m m - 5 μ m)

方法C:

10

20

30

40

50

方法：A：ヘキサン：エタノール（90：10）；流量：1.0 mL/min。
 カラム：PHENOMENEX LUX C-4（250×4.6 mm-5 μ）

方法D：

方法A：ヘキサン中0.1%のDEA：IPA（90：10）

カラム：CHIRAL PAK IC（250×4.6 mm-5 μ）

方法E：

方法A：ヘキサン：エタノール（95：05）

カラム：CHIRAL PAK IC（250×4.6 mm-5 μ）

方法F：

方法A：ヘキサン：エタノール（80：20）；流量：1.0 mL/min

カラム：CHIRAL PAK AD-H（250×4.6 mm-5 μ）

方法G：

方法A：ヘキサン：エタノール（40：60）；流量：1.0 mL/min

カラム：CHIRAL PAK AD-H（250×4.6 mm-5 μ）

方法H：

方法A：ヘキサン中0.1%のDEA：IPA（95：05）；流量：1.0 mL/min

カラム：CHIRAL PAK IA（250×4.6 mm-5 μ）

方法I：

方法A：ヘキサン：エタノール（60：40）；流量：1.0 mL/min

カラム：PHENOMENEX LUX C-4（250×4.6 mm-5 μ）

方法J：

方法A：ヘキサン：エタノール（95：05）；流量：1.0 mL/min

カラム：PHENOMENEX LUX C-4（250×4.6 mm-5 μ）

方法K：

方法A：ヘキサン：IPA（90：10）；流量：1.0 mL/min

カラム：CHIRAL PAK AD-H（250×4.6 mm-5 μ）

方法L：

方法A：ヘキサン：EtOH（70：30）；流量：1.0 mL/min

カラム：CHIRAL PAK IA（250×4.6 mm-5 μ）

方法M

方法A：ヘキサン中0.1%のDEA：エタノール（50：50）、流量：1.0 mL/min

カラム：CHIRAL PAK IA（250×4.6 mm-5 μ）

方法N：

方法A：ヘキサン：エタノール（30：70）、流量：1.0 mL/min

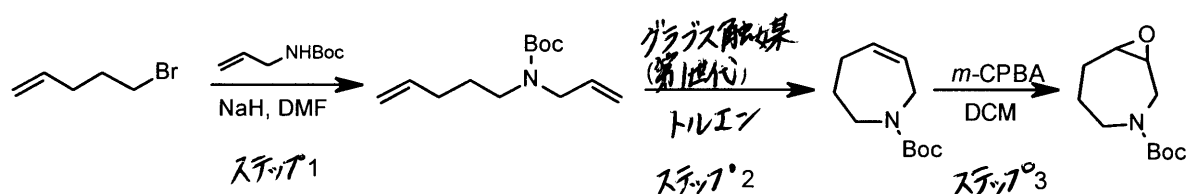
カラム：CHIRAL PAK ADH（250×4.6 mm-5 μ）

例1

tert-ブチル8-オキサ-3-アザビシクロ[5.1.0]オクタン-3-カルボキシレート（中間体1、int1）の合成

【0254】

【化49】



【0255】

ステップ1：DMF（50 mL）中の水素化ナトリウム（9.54 g、238 mmol）の懸濁液に、DMF（100 mL）中のtert-ブチルN-アリルカルバメート（23.0 g、146 mmol）を、滴下による様式にて0℃で添加した。混合物を室温でおよそ30分間攪拌し、0℃に冷却すると、すぐに、DMF（100 mL）中の5-ブロモ-1-ペンテン（24.0 g、175 mmol）をそこに添加した。完全な添加後、反応混合物を室温にし、1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。0～5%の酢酸エチルc／ヘキサンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、粗製生成物をさらに精製して、黄色がかった油を生成物として与えた（収率：29.0 g、88%）。

10

^1H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）： δ 5.71～5.79（m, 2H）、4.92～5.10（m, 4H）、3.73（d, J=4.68 Hz, 2H）、3.08（t, J=7.10 Hz, 2H）、1.92～1.99（m, 2H）、1.52（t, J=7.14 Hz, 2H）、1.36（s, 9H）。

【0256】

ステップ2：トルエン（250 mL）中のboc中間体（7.0 g、31.1 mmol）の溶液に、グラブス第1世代触媒（1.28 g、1.55 mmol）を添加した（触媒を添加する前に、N₂を使用して反応混合物を脱気すべきである）。反応混合物を80℃で1時間加熱し、濃縮して、トルエンを除去し、25～30%のジクロロメタン／ヘキサンを使用するカラムクロマトグラフィーに対する残渣を直接取って、2.0 gの無色の油を生成物として与えた（収率：32.7%）。

20

^1H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）： δ 5.69～5.72（m, 2H）、3.81～3.82（m, 2H）、3.43（t, J=6.00 Hz, 2H）、2.13～2.21（m, 2H）、1.70～1.76（m, 2H）、1.41（s, 1H）。

【0257】

ステップ3：3-クロロペルオキシ安息香酸（2.1 g、12.8 mmol）を、ジクロロメタン（20 mL）中のtert-ブチル2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-1-カルボキシレート（2.0 g、10.1 mmol）の溶液に、0℃で添加した。混合物を室温で終夜攪拌し、それから、Na₂S₂O₃の10%溶液を添加し、混合物をNa₂CO₃の飽和溶液で塩基性化した。有機層を分離し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。4～8%の酢酸エチル／ヘキサンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、粗製生成物をさらに精製して、1.0 gのtert-ブチル8-オキサ-3-アザビシクロ[5.1.0]オクタン-3-カルボキシレートを無色の油として与えた（収率：46.2%）。

30

^1H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）： δ 3.55～3.65（m, 2H）、3.13～3.14（m, 2H）、2.50～2.70（m, 2H）、2.10～2.15（m, 2H）、1.93～2.02（m, 2H）、1.38（s, 9H）。

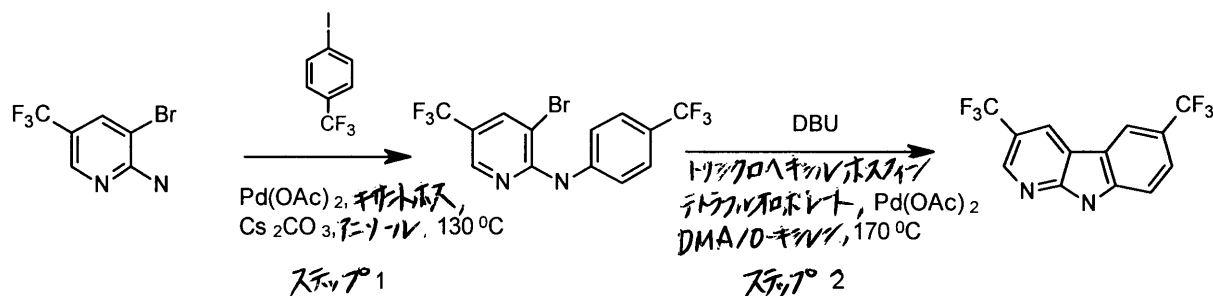
40

例2：

3,6-ビス（トリフルオロメチル）-9H-ピリド[2,3-b]インドール（中間体3、int3）の合成

【0258】

【化50】



10

【0259】

ステップ 1 :

密閉管において、2-アミノ-3-ブロモ-5-トリフルオロメチルピリジン (2.0 g、8.2 mmol)、4-ヨードベンゾトリフルオリド (2.25 g、8.2 mmol)、キサントホス (0.425 g、0.82 mmol) および炭酸セシウム (4.0 g、12.3 mmol) を、アニソール (30 mL) 中で混合した。結果として生じた混合物をアルゴンでパージし、Pd(OAc)₂ (0.276 g、1.23 mmol) を添加し、130℃で12時間加熱した。反応完了後、セライト (登録商標) 床で反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (230~400サイズのメッシュ) によって精製して、黄色の固体3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-アミンを得た (1.2 g、37.7%)。

20

LCMS : (方法B) 385 (M+H)、RT. 4.02 min、

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.47 (d, J = 0.80 Hz, 1H)、8.00 (d, J = 0.40 Hz, 1H)、7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.42 (s, 1H)。

ステップ 2 :

密閉管において、3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-アミン (1.1 g、2.8 mmol)、DBU (0.87 g、5.7 mmol) およびトリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレート (0.103 g、0.28 mmol) を、DMA/O-xylene (1:2) (18 mL) 中で混合した。結果として生じた混合物をアルゴンでパージし、Pd(OAc)₂ (0.031 g、0.014 mmol) を添加し、170℃で24時間加熱した。反応完了後、溶媒を真空下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル (150 mL) で希釈し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (60~120サイズのメッシュ) によって精製して、3,6-ビス(トリフルオロメチル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール (0.440 g、50.5%) を白色の固体として与えた。

40

LCMS : (方法B) 305 (M+H)、RT. 3.56 min、

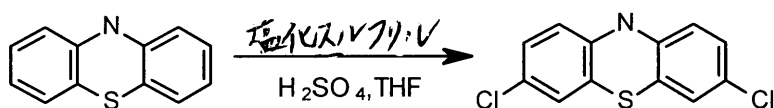
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.76 (s, 1H)、9.23 (d, J = 2.12 Hz, 1H)、8.86 (m, 2H)、7.86 (m, 1H)、7.75 (d, J = 8.56 Hz, 1H)。

例 3 :

3,7-ジクロロ-10H-フェノチアジン (中間体4、int 4) の合成

【0260】

【化 5 1】



10

【0 2 6 1】

THF (70 mL) 中のフェノチアジン (5.0 g、25 mmol) の溶液に、濃 (con) H_2SO_4 の 2 滴を添加し、その後に、N-クロロスクシンイミド (6.6 g、50 mmol) が $0^\circ C$ で続き、反応混合物を同じ温度でさらに 30 分間攪拌した。それから、反応混合物を濃縮して THF を除去し、得られた固体をジクロロメタンから再結晶化した。懸濁液を濾過して、3,7-ジクロロ-10H-フェノチアジンの純粋な生成物 (5.0 g、74.6%) を緑色の固体として与えた。

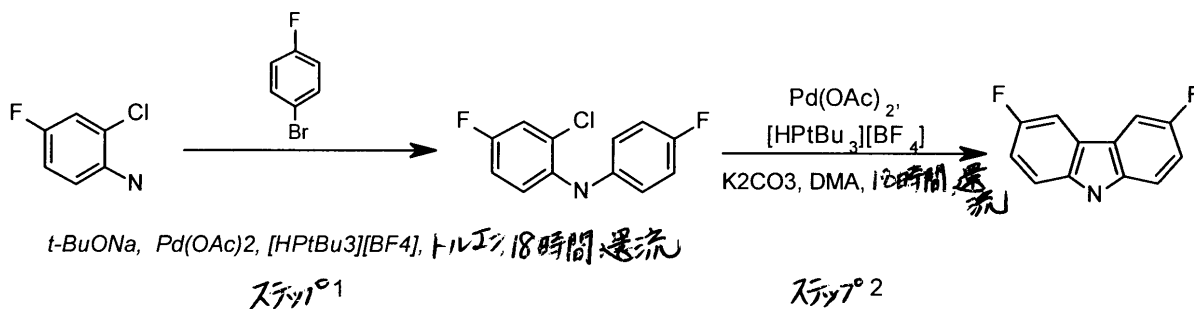
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.84 (s, 1H)、7.02 ~ 7.04 (m, 4H)、6.63 (d, $J = 9.20$ Hz, 2H)。

例 4 :

3,6-ジフルオロ-9H-カルバゾール (中間体 5、int 5) の合成

【0 2 6 2】

【化 5 2】



30

【0 2 6 3】

ステップ1 : 2-クロロ-4-フルオロアニリン (3.0 g、20.6 mmol) および 4-フルオロ-1-プロモベンゼン (3.6 g、20.6 mmol) を、トルエン (120 mL) 中に懸濁させた、[HPtBu₃][BF₄] (0.42 g、1.4 mmol)、NaOtBu (9.9 g、103.0 mmol)、および、Pd(OAc)₂ (0.231 g、1.03 mmol) に添加した。それから、反応を 18 時間加熱還流で行い、冷却させて、そして濃縮して、トルエンを除去した。残渣をジクロロメタン (2 × 100 mL) で抽出し、乾燥させ (Na₂SO₄)、それから、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲル 230 ~ 400 メッシュを使用するカラムクロマトグラフィーによって、粗製生成物を精製して、所望の無色の生成物 2-クロロ-4-フルオロ-N-(4-フルオロフェニル) アニリンを得た (2.0 g、41%)。

40

GC MS : (方法 B) 239.0 (M+H)、RT-4.73 min

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.28 (s, 1H)、7.01 ~ 7.16 (m, 5H)、6.89 ~ 6.88 (m, 1H)、5.84 (s, 1H)。

【0 2 6 4】

50

ステップ 2 : 2-クロロ-4-フルオロ-N-(4-フルオロフェニル)アニリン (1.6 g、6.6 mmol) を、DMA (48 mL) 中に懸濁させた、[HPtBu₃][BF₄] (0.14 g、4.67 mmol)、炭酸カリウム (4.6 g、33.3 mmol)、および、Pd(OAc)₂ (0.074 g、0.33 mmol) に添加した。それから、反応を還流温度で 18 時間攪拌して行い、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲル 230~400 メッシュを使用するカラムクロマトグラフィーによって、粗製生成物を精製して、中間体 5 (int 5) (1.26 g、93%) を白色の固体として与えた。

LCMS : (方法 B) 202.0 (M+H)、RT-3.18 min、

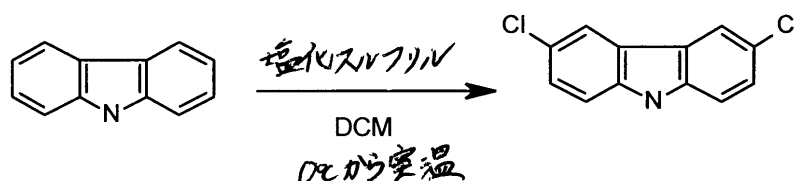
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.00 (s, 1H)、7.67~7.68 (m, 2H)、7.35~7.36 (m, 2H)、7.17~7.18 (m, 2H)。

例 5 :

3,6-ジクロロ-9H-カルバゾール (中間体 6、int 6) の合成

【0265】

【化53】



【0266】

セプタム、機械的攪拌機および温度計が備えられた 3 口の 100 mL 丸底フラスコに、カルバゾール (5.0 g、2.9 mmol) およびジクロロメタン (50 mL) を添加した。懸濁液を 0 °C に冷却した。激しく攪拌しながら、塩化スルソリル (4.8 mL、5.9 mmol) を、温度が 2 °C を超えないような速度で、滴下により添加した。添加に続いて、冷却浴を除去し、反応混合物をさらに 4 時間室温で攪拌した。沈殿した固体を濾別し、ジクロロメタンで洗浄し、乾燥させて、少量の 3-クロロカルバゾールが混入した、4.4 g の精製してない 3,6-ジクロロカルバゾールを得た。残渣を 0.1 L のヘキサン中に懸濁させ、0.5 時間沸騰させて、該少量の 3-クロロカルバゾールを除去した。懸濁液を濾過して、純粋な生成物を与えた (3.0 g、42.9%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.58 (s, 1H)、8.28 (d, J = 2.0 Hz, 2H) 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.42 (dd, J = 8.6 Hz, J = 2.0 Hz, 2H)

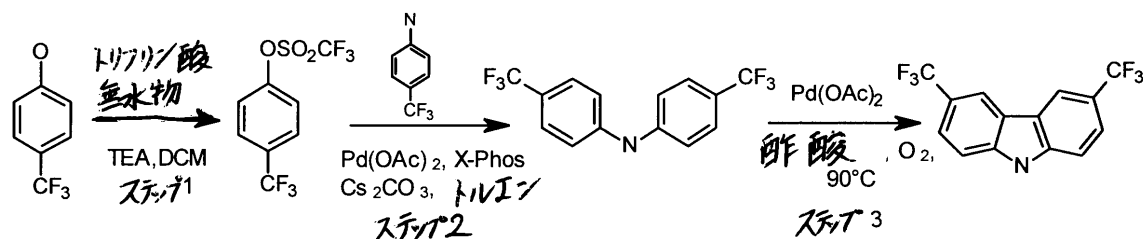
例 6 :

3,6-ビス(トリフルオロメチル)-9H-カルバゾール (中間体 7、int 7) の合成

(米国特許出願公開第 20130040977 号も参照のこと)

【0267】

【化 5 4】



10

【0268】

ステップ1：ジクロロメタン（100 mL）中の4-トリフルオロメチルフェノール（25.0 g、154 mmol）の溶液に、ピリジン（14.6 mL、185 mmol）を添加し、攪拌した。この攪拌溶液に、ジクロロメタン（100 mL）中のトリフルオロ酸無水物（27.9 mL、169 mmol）の溶液を、 0°C で添加した。混合物を 0°C で1時間、およびそれから室温で2.5時間攪拌した。反応を25 mLの水でクエンチし、有機相を NaHCO_3 、1 Mの HCl およびブラインで飽和し、それから、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して、粗製生成物を得た。5%酢酸エチル／石油エーテルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、粗製生成物をさらに精製して、27.4 gの無色の油を生成物として与えた（収率60.4%）。

20

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ）： δ 7.74～7.76（m, 2H）、7.27～7.29（m, 2H）。

【0269】

ステップ2：ステップ1の生成物（5.0 g、16.9 mmol）、4-（トリフルオロメチル）アニリン（3.01 g、18.6 mmol）、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （0.38 g、1.69 mmol）、XPhos（1.2 g、2.5 mmol）および Cs_2CO_3 （6.6 g、20.2 mmol）に、トルエン（100 mL）を添加し、 100°C で3時間、密閉管において窒素下で攪拌した。冷却した後、粗製混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。0～5%の EtOAc ／ Hex を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、粗製生成物をさらに精製して、5.0 gのジアリアルアミンを無色の油として与えた（収率：96%）。

30

LCMS：（方法B）304（M+H）、RT. 3.59 min、

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ）： δ 9.10（s, 1H）、7.58～7.59（m, 4H）、7.25～7.27（m, 4H）。

【0270】

ステップ3：ビス（4-（トリフルオロメチル）フェニル）アミン（5.4 g、17.6 mmol）に、酢酸（54 mL）および $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （0.397 g、1.76 mmol）を添加し、 90°C に12時間、酸素風船下で加熱した。固体 NaHCO_3 を添加して、反応をクエンチし、混合物を酢酸エチルで希釈した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して、粗製生成物を得た。25%酢酸エチル／石油エーテルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、それをさらに精製して、2.8 gの白色固体を与えた（収率：56%）。

40

LCMS：（方法B）303（M+H）、RT. 2.83 min、

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ）： δ 12.12（s, 1H）、8.81（s, 2H）、7.75～7.77（m, 2H）、7.73（d, $J = 8.00\text{ Hz}$, 2H）。

例 7：

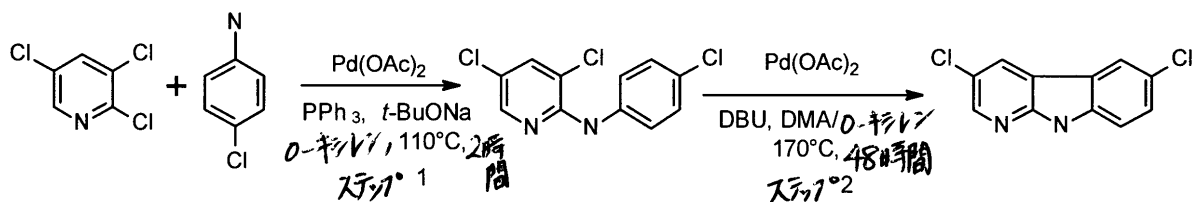
3,6-ジクロロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール（中間体8、int 8）の合

50

成

【0271】

【化55】



10

【0272】

ステップ1:

密閉管において、2, 3, 5-トリクロロピリジン (8.0 g、44 mmol)、4-クロロアニリン (6.17 g、49 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.16 g、44 mmol) およびナトリウム-tert-ブトキシド (5.09 g、53 mmol) を、o-キシレン (80 mL) 中で混合した。結果として生じた混合物をアルゴンでパージし、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.49 g、2.2 mmol) を添加し、 110°C で12時間加熱した。反応完了後、セライト (登録商標) 床で反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (60~120 サイズのメッシュ) によって精製して、黄色の固体 3, 5-ジクロロ-N-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-アミン (7.0 g、58.23%) を得た。

20

LCMS: (方法B) 275 (M+H)、RT. 3.69 min、

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.68 (s, 1H)、8.14 (d, $J=2.28$ Hz, 1H)、8.04 (d, $J=2.32$ Hz, 1H)、7.68~7.66 (m, 2H)、7.34~7.32 (m, 2H)。

ステップ2:

密閉管において、3, 5-ジクロロ-N-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-アミン (4.0 g、14.7 mmol)、DBU (4.4 g、29.5 mmol) およびトリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレート (0.54 g、1.47 mmol) を、DMA/o-キシレン (1:2) (50 mL) 中で混合した。結果として生じた混合物をアルゴンでパージし、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.16 g、0.73 mmol) を添加し、 170°C で48時間加熱した。反応完了後、溶媒を真空下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル (150 mL) で希釈し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (60~120 サイズのメッシュ) によって精製して、3, 6-ジクロロ-9H-ピリド [2, 3-b] インドール中間体 8 (int 8) (1.2 g、34.6%) を黄色の固体として与えた。

30

LCMS: (方法B) 235 (M+H)、RT. 3.34 min、

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.17 (s, 1H)、8.74 (s, 1H)、8.46 (s, 1H)、8.33 (s, 1H)、7.52~7.51 (m, 2H)。

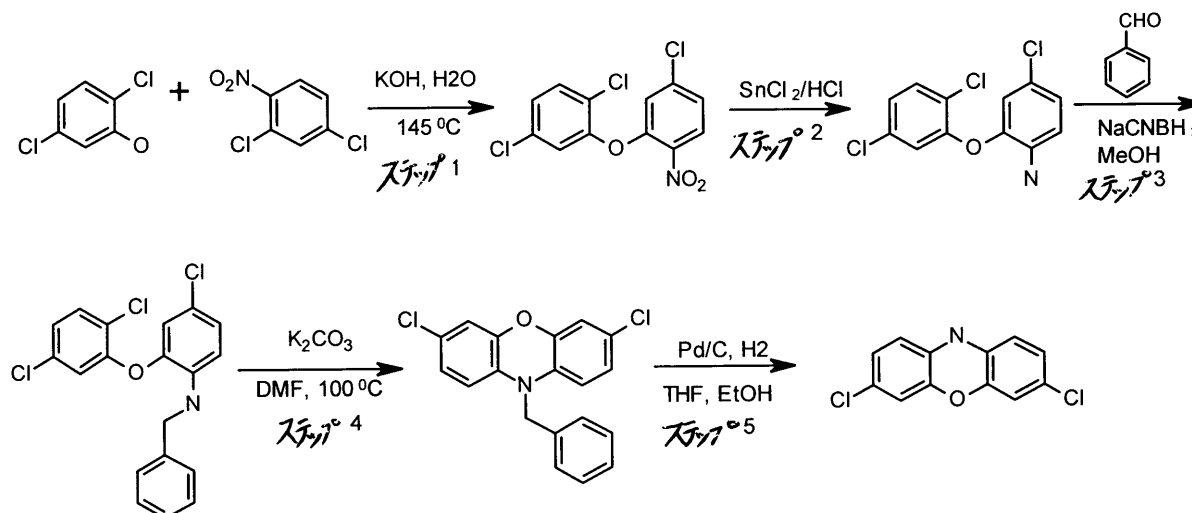
40

例 8

3, 7-ジクロロ-10H-フェノキサジン (中間体 9、int 9) の合成

【0273】

【化 5 6】



10

【0274】

ステップ 1 : 2, 5-ジクロロフェノール (9.78 g、60 mmol) および 1, 4-ジクロロ-2-ニトロベンゼン (11.58 g、60 mmol) の混合物を 120~125 °C に加熱し、攪拌を開始し、その中に、水 2.6 mL 中の KOH ペレット (85%) 4.0 g の溶液を滴下により添加し、温度を 145 °C に上昇させ、さらに 18 h 維持した。その熱い溶液を、水 100 mL 中の 30% 水性 NaOH 1 mL の攪拌溶液中に注いだ。初期に形成された油は数分で固体になり、濾過し、エタノールから再結晶化して、1, 4-ジクロロ-2-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)ベンゼンを黄色の固体として得た (11.5 g、59.9%)。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.26 (d, $J = 2.80$ Hz, 1H)、7.76~7.78 (m, 1H)、7.68 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H)、7.36~7.41 (m, 2H)、7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)。

30

【0275】

ステップ 2 : エタノール (150 mL) : H_2O (50 mL) 混合物中の 1, 4-ジクロロ-2-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)ベンゼン (13.0 g、40.88 mmol) の溶液に、 $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (36.8 g、163.7 mmol) を添加し、反応混合物を 90 °C に 12 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、10% 水酸化ナトリウム溶液を使用して残渣を塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。0~3% の酢酸エチル/ヘキサンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、粗製生成物をさらに精製して、4-クロロ-2-(2, 5-ジクロロフェノキシ)アニリン (7.0 g、59.8%) を、茶色がかった油として与えた。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 7.59 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H)、7.18~7.21 (m, 1H)、6.74~6.85 (m, 3H)、6.53~6.56 (s, 1H)、5.41 (s, 2H)。

【0276】

ステップ 3 : MeOH (100 mL) 中の 4-クロロ-2-(2, 5-ジクロロフェノキシ)アニリン (4.0 g、13.8 mmol) の溶液に、ベンズアルデヒド (1.17 g、11.1 mmol) および酢酸 2 滴を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。2 時間後、反応混合物を 0 °C に冷却し、 NaBH_4 (0.62 g、16.6 mmol) を添加した。完全な添加に際し、反応混合物を室温に温めて、1 時間攪拌する。反応混合物を水でクエンチし、真空中で濃縮し、残渣を水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を

50

分離し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。UPLCによって18質量%を有する粗製生成物を、そのようなものとして次のステップに持っていった。

【0277】

ステップ4：DMF中のN-ベンジル-4-クロロ-2-(2,5-ジクロロフェノキシ)アニリン(0.95g、1.1mmol)の攪拌溶液に、炭酸カリウム(0.33g、2.3mmol)を添加し、反応混合物を100℃で12時間攪拌した。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。粗製生成物をメタノールから再結晶化し、濾過し、乾燥して、10-ベンジル-3,7-ジクロロ-10H-フェノキサジン(0.4g、47%)を白色の固体として得た。

^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.34~7.36 (m, 1H)、7.26~7.28 (m, 3H)、6.71 (s, 4H)、6.53 (s, 2H)、4.91 (s, 2H)。

【0278】

ステップ5：フラスコに、10-ベンジル-3,7-ジクロロ-10H-フェノキサジン(1.0g、2.9mmol)、エタノール(50mL)、THF(50mL)および10%Pd/Cを入れた。混合物を、袋(blander)を使用して室温で30分間、水素化にさらした。3時間後、セライトのパッドで反応混合物を濾過し、溶媒を減圧下で除去した。濾液を蒸発させ、0~5%のEtOAc/Hexを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、(0.4g、54.7%)をオフホワイトの固体として与えた。

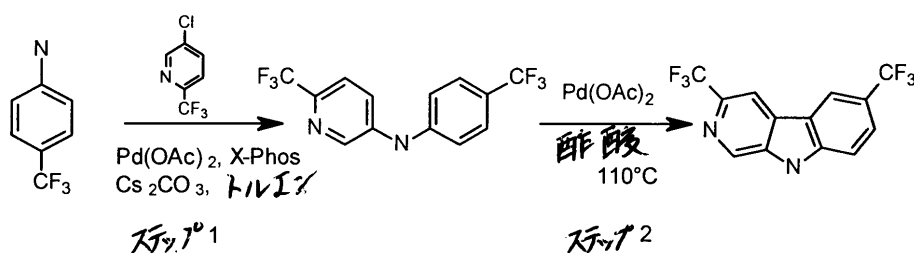
^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.59 (s, 1H)、6.55~6.63 (m, 4H)、6.40~6.43 (m, 2H)。

例9

3,6-ビス(トリフルオロメチル)-9H-ピリド[3,4-b]インドール(中間体10、int10)の合成

【0279】

【化57】



【0280】

ステップ1：密閉管において、5-クロロ-2-トリフルオロメチルピリジン(5.0g、27.5mmol)、4-(トリフルオロメチル)アニリン(4.88g、30.0mmol)、XPhos(0.944g、0.13mmol)および Cs_2CO_3 (13.4g、41.2mmol)を、トルエン(100mL)中で混合した。結果として生じた混合物をアルゴンでパージし、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.62g、0.275mmol)を添加し、110℃で12時間攪拌した。反応完了後、セライト(登録商標)床で反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。0~5%の酢酸エチル/ヘキサンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、粗製生成物をさらに精製して、4.75gの6-(トリフルオロメチル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン

ー3-アミンを白色の固体として与えた（収率：56.3%）。

LCMS：（方法B）307（M+H）、RT. 3.55min、

^1H NMR（300MHz, CDCl_3 ）： δ 8.48（d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H）、7.54~7.61（m, 4H）、7.22~7.27（m, 1H）、（s, 1H）。

【0281】

ステップ2：6-（トリフルオロメチル）-N-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン-3-アミン（4.75g、15mmol）に、酢酸（50mL）およびPd（OAc）₂（3.48g、15mmol）を添加し、100℃に12時間加熱した。反応完了後、セライト（登録商標）床で反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル（200mL）で希釈し、10%の重炭酸ナトリウム溶液、水およびブライン溶液で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。0~14%の酢酸エチル／ヘキサンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、粗製生成物をさらに精製して、0.75gの3, 6-ビス（トリフルオロメチル）-9H-ピリド

〔3, 4-b〕インドールを与えた。

LCMS：（方法E）305（M+H）、RT. 3.43min、

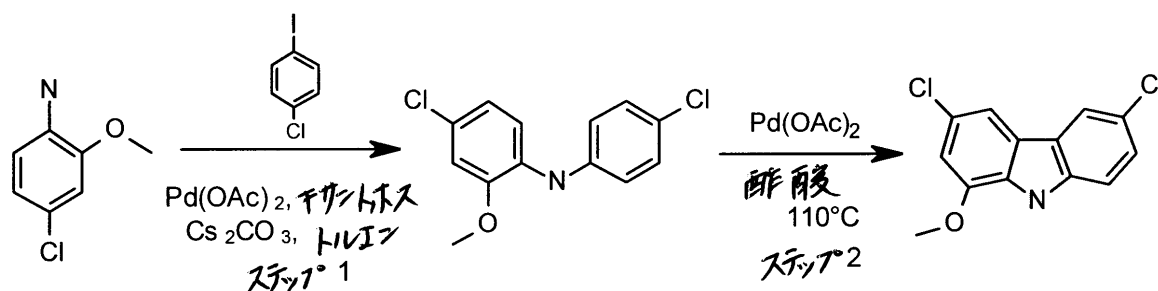
^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ）： δ 8.75~8.78（m, 1H）、7.88（d, $J=8.50\text{Hz}$, 1H）、7.77~7.82（m, 2H）、7.58（d, $J=8.60\text{Hz}$, 1H）。

例10

3, 6-ジクロロ-1-メトキシ-9H-カルバゾール（中間体11、int11）の合成

【0282】

【化58】



【0283】

ステップ1：密閉管において、4-クロロ2-アニシジン（1.0g、6.3mmol）、4-ヨードクロロベンゼン（1.51g、6.3mmol）、キサントホス（0.33g、0.63mmol）およびCs₂CO₃（6.19g、19.0mmol）を、トルエン（20mL）中で混合した。結果として生じた混合物をアルゴンでパージし、Pd（OAc）₂（0.213g、0.95mmol）を添加し、110℃で12時間撹拌した。反応完了後、セライト（登録商標）床で反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。0~1%の酢酸エチル／ヘキサンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、粗製生成物をさらに精製して、0.5gの4-クロロ-N-（4-クロロフェニル）-2-メトキシアニリンを白色の固体として与えた（収率：29.4%）。

LCMS：（方法B）268（M+H）、RT. 3.87min、92.28%（最大）

。

^1H NMR（400MHz, DMSO-d₆）： δ 7.64（s, 1H）、7.21（

dd, $J = 5.20, 6.20 \text{ Hz}$, 2H)、7.14~7.16 (m, 1H)、7.06 (d, $J = 2.40 \text{ Hz}$, 1H)、6.89~7.00 (m, 2H)、6.88 (d, $J = 2.40 \text{ Hz}$, 1H)、3.82 (s, 1H)。

【0284】

ステップ2：4-クロロ-N-(4-クロロフェニル)-2-メトキシアニリン(0.5 g、1.86 mmol)に、酢酸(5 mL)およびPd(OAc)₂(0.12 g、0.55 mmol)を添加し、100℃に12時間加熱した。反応完了後、セライト(登録商標)床で反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、10%重炭酸ナトリウム溶液、水およびブライン溶液で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。0~5%の酢酸エチル/ヘキサンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、粗製生成物をさらに精製して、0.25 gの3,6-ジクロロ-1-メトキシ-9H-カルバゾール int 11を与えた。(収率：50.4%)

10

LCMS：(方法B) 366 (M+H)、RT. 3.72 min、

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.24 (s, 1H)、7.87 (s, 1H)、7.48 (d, $J = 8.40 \text{ Hz}$, 1H)、7.40 (d, $J = 8.40 \text{ Hz}$, 1H)、7.05 (s, 1H)。

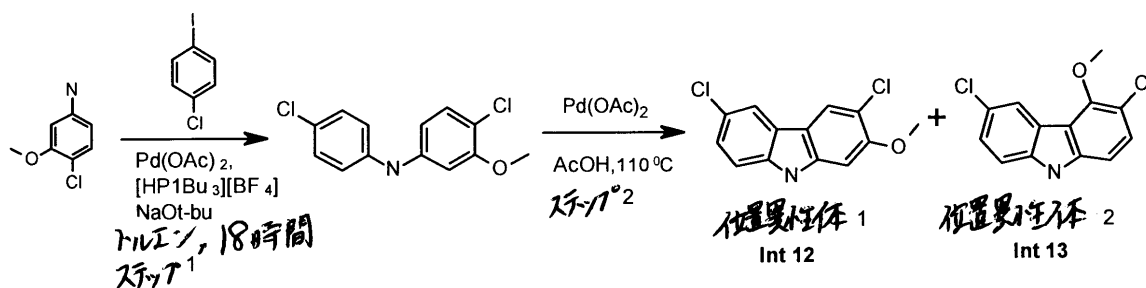
例 11

3,6-ジクロロ-2-メトキシ-9H-カルバゾール int 12、および3,6-ジクロロ-4-メトキシ-9H-カルバゾール int 13の合成：

20

【0285】

【化59】



30

【0286】

ステップ1：

4-クロロ-3-メトキシアニリン(2.0 g、12.6 mmol)、1-クロロ-4-ヨードベンゼン(3.33 g、13.9 mmol、およびナトリウム-tert-ブトキシド(6.04 g、63 mmol)を、トルエン(15 mL)中に入れた。結果として生じた混合物を窒素でパージし、Pd(OAc)₂(0.141 g、0.63 mmol)、[HPtBu₃][BF₄](0.255 g、0.88 mmol)を添加し、110℃で12時間加熱した。反応完了後、セライト床で反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル(200 mL)で希釈し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(230~400サイズのメッシュ)によって精製して、白色の固体4-クロロ-N-(4-クロロフェニル)-3-メトキシアニリンを得た(1.2 g、35.2%)。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.46 (s, 1H)、7.22~7.28 (m, 3H)、7.08~7.10 (m, 2H)、6.75 (s, 1H)、6.64 (d, $J = 8.68 \text{ Hz}$, 1H)、3.80 (s, 3H)。

【0287】

50

ステップ2：密閉管において、4-クロロ-N-(4-クロロフェニル)-3-メトキシアニリン (methoxyaniline) (1.5 g、5.5 mmol)、Pd(OAc)₂を、AcOH (5 mL) 中に入れ、反応混合物を120℃で24時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル (150 mL) で希釈し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (230~4000サイズのメッシュ) によって精製して、Int 12およびInt 13を黄色の固体として与えた。

Int 12：(0.2 g、13.5%)

LCMS：(方法B) 266 (M+H)、RT. 3.62 min。

¹H NMR 400 MHz, DMSO-d₆ : δ 11.42 (s, 1H)、8.26 (s, 1H)、8.17 (d, J=1.60 Hz, 1H)、7.46 (d, J=8.60 Hz, 1H)、7.31~7.33 (s, 1H)、7.14 (s, 1H)、3.94 (s, 3H)。

10

Int 13：(0.05 g、3.5%)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.41 (d, J=1.60 Hz, 1H)、8.32~8.33 (m, 1H)、8.21~8.24 (m, 1H)、7.96~7.99 (m, 1H)、7.72 (s, 1H)、4.13 (s, 3H)。

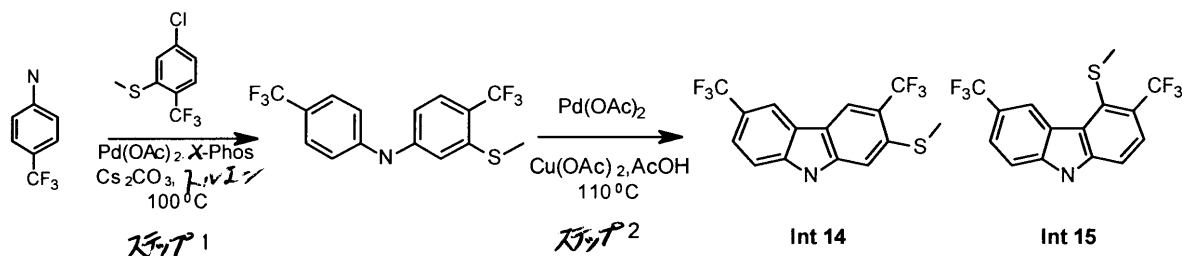
例12：

2-(メチルチオ)-3,6-ビス(トリフルオロメチル)-9H-カルバゾール (中間体14、int 14) および 4-(メチルチオ)-3,6-ビス(トリフルオロメチル)-9H-カルバゾール (中間体15、int 15) の合成：

20

【0288】

【化60】



30

【0289】

ステップ1：密閉管において、4-クロロ2-メチルチオ1-トリフルオロメチルベンゼン (2.0 g、8.8 mmol)、4-(トリフルオロメチル)アニリン (1.56 g、9.7 mmol)、XPhos (0.30 g、0.44 mmol) および Cs₂CO₃ (4.3 g、13.2 mmol) を、トルエン (20 mL) 中で混合した。結果として生じた混合物をアルゴンでパージし、Pd(OAc)₂ (0.395 g、1.76 mmol) を添加し、110℃で12時間攪拌した。反応完了後、セライト (登録商標) 床で反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。0~5%の酢酸エチル/ヘキサンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、粗製生成物をさらに精製して、0.9 gの3-(メチルチオ)-4-(トリフルオロメチル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アニリンを黄色の固体として与えた (収率：29%)。

40

LCMS：(方法B) 350 (M+H)、RT. 3.91 min、

ステップ2：3-(メチルチオ)-4-(トリフルオロメチル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アニリン (0.9 g、2.56 mmol) に、酢酸 (10 mL

50

)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.575 g、2.56 mmol) および $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.02 g、5.12 mmol) を添加し、120℃に18時間、密閉管において加熱した。反応完了後、セライト (登録商標) 床で反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、アンモニア溶液、水、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。酢酸エチル/石油エーテルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、粗製生成物をさらに精製して、溶出物 (elution) 1 を 4- (メチルチオ) -3, 6-ビス (トリフルオロメチル) -9H-カルバゾール Int 15 (0.20 g、22.3%) として、および、溶出物 2 として 2- (メチルチオ) -3, 6-ビス (トリフルオロメチル) -9H-カルバゾール Int 14 (0.13 g、14.5%) を与えた。

Int 15

LCMS: (方法 B) 348 (M+H)、RT. 3.90 min。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.26 (s, 1H)、8.65 (s, 1H)、7.76~7.84 (m, 2H)、7.51~7.58 (m, 2H)、2.48 (s, 3H)。

Int 14

LCMS: (方法 B) 348 (M+H)、RT. 3.74 min。

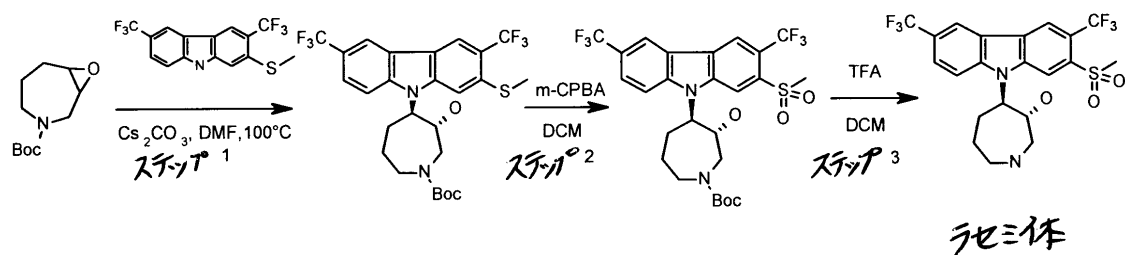
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.31~8.39 (m, 3H)、7.70 (d, $J=8.40$ Hz, 1H)、7.52 (d, $J=8.80$ Hz, 1H)、7.42 (s, 1H)、2.61 (s, 3H)。

例 13

(3R, 4R) -4- [2-メチルスルホニル-3, 6-ビス (トリフルオロメチル) カルバゾール-9-イル] アゼパン-3-オール、(3S, 4S) -4- [2-メチルスルホニル-3, 6-ビス (トリフルオロメチル) カルバゾール-9-イル] アゼパン-3-オール (化合物 7) の合成

【0290】

【化 61】



【0291】

ステップ 1: 乾燥 N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の 2- (メチルチオ) -3, 6-ビス (トリフルオロメチル) -9H-カルバゾール Int 14 (0.1 g、0.29 mmol) の攪拌溶液に、炭酸セシウム (0.139 g、0.429 mmol) を N_2 雰囲気下で添加し、反応混合物を 100℃で1時間攪拌した。1時間後、Int 1 (0.057 g、0.27 mmol) を反応混合物に添加し、攪拌を 100℃で48時間続けた。完了後、反応塊を水で希釈し、酢酸エチル上で抽出し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機相を濃縮し、位置異性体をフラッシュカラムクロマトグラフィー (230~400 サイズのメッシュ) によって精製したところ、溶出物 1 (非極性) は位置異性体 1 (0.030 g、19.1%) であった。

LCMS: (方法 B) 563 (M+H)、RT. 3.93 min、

ステップ2：3-クロロペルオキシ安息香酸（0.018 g、0.109 mmol）を、ジクロロメタン（1 mL）中のboc中間体（0.030 g、0.054 mmol）の溶液に、0℃で添加した。混合物を室温で終夜撹拌した。反応の完了後、反応塊をNa₂CO₃の飽和溶液、水およびブライン溶液で洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。46%の酢酸エチル／ヘキサンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、粗製生成物をさらに精製して、0.30 gを白色の固体として与えた（収率：53%）。

LCMS：（方法B）615（M+H）、RT. 3.69 min、

ステップ3：脱保護をHCl-ジオキサン中に行った。それから、粗製物（crude）を逆相プレップ（prep）によって精製して、化合物7を得た（0.010 g、40.3%）。

LCMS：（方法B）481（M+H）、RT. 2.45 min、

HPLC：（方法A）RT. 11.67 min、

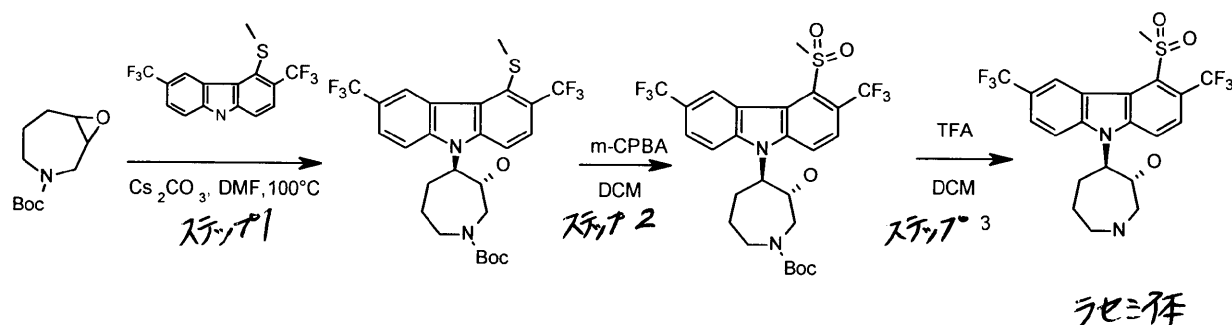
¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 9.13~9.22（m, 4H）、8.65（s, 1H）、8.31（d, J=9.20 Hz, 1H）、7.95（d, J=8.00 Hz, 1H）、5.66（s, 1H）、5.08~5.10（m, 1H）、4.60~4.80（m, 1H）、3.62（s, 3H）、3.50~3.52（m, 1H）、3.02~3.10（m, 1H）、2.80~2.90（m, 1H）、2.15~2.18（m, 1H）。

例14

（3R, 4R）-4-[4-メチルスルホニル-3, 6-ビス（トリフルオロメチル）カルバゾール-9-イル]アゼパン-3-オール、（3S, 4S）-4-（4-（メチルスルホニル）-3, 6-ビス（トリフルオロメチル）-9H-カルバゾール-9-イル）アゼパン-3-オールの合成、（化合物6）

【0292】

【化62】



【0293】

ステップ1：乾燥N,N-ジメチルホルムアミド（1 mL）中の2-（メチルチオ）-3, 6-ビス（トリフルオロメチル）-9H-カルバゾール Int 15（0.1 g、0.29 mmol）の撹拌溶液に、炭酸セシウム（0.139 g、0.429 mmol）をN₂雰囲気下で添加し、反応混合物を100℃で1時間撹拌した。1時間後、Int 1（0.057 g、0.28 mmol）を反応混合物に添加し、撹拌を100℃で48時間続けた。完了後、反応塊を水で希釈し、酢酸エチル上で抽出し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。有機相を濃縮し、位置異性体をフラッシュカラムクロマトグラフィー（230~400サイズのメッシュ）によって精製したところ、溶出物1（非極性）は位置異性体1（0.030 g、19.1%）であった。

LCMS：（方法B）563（M+H）、RT. 3.93 min、

ステップ2：3-クロロペルオキシ安息香酸（0.018 g、0.109 mmol）を、ジクロロメタン（1 mL）中のboc中間体（0.030 g、0.054 mmol）の溶液に、0℃で添加した。混合物を室温で終夜撹拌した。反応の完了後、反応塊をNa₂CO₃の飽和溶液、水およびブライン溶液で洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。46%の酢酸エチル／ヘキサンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、粗製生成物をさらに精製して、0.30 gを白色の固体として与えた（収率：53%）。

LCMS：（方法B）615（M+H）、RT. 3.69 min、

ステップ3：脱保護をHCl-ジオキサン中に行った。それから、粗製物を逆相プレップによって精製して、化合物6を得た。

10

LCMS：（方法B）481（M+H）、RT. 2.45 min、

HPLC：（方法A）RT、11.67 min、

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 9.13~9.22（m, 4H）、8.65（s, 1H）、8.31（d, J=9.20 Hz, 1H）、7.95（d, J=8.00 Hz, 1H）、5.66（s, 1H）、5.08~5.10（m, 1H）、4.60~4.80（m, 1H）、3.62（s, 3H）、3.50~3.52（m, 1H）、3.02~3.10（m, 1H）、2.80~2.90（m, 1H）、2.15~2.18（m, 1H）。

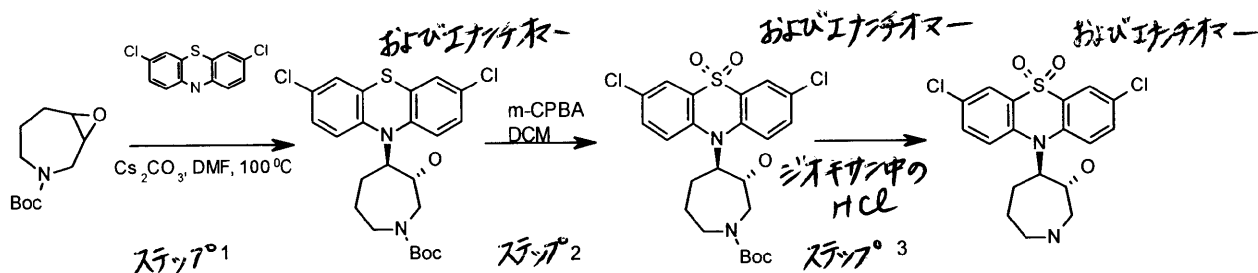
例15

3,7-ジクロロ-10-（（3R,4R）-3-ヒドロシアゼパン-4-イル）-10H-フェノチアジン5,5-ジオキシド、3,7-ジクロロ-10-（（3S,4S）-3-ヒドロシアゼパン-4-イル）-10H-フェノチアジン5,5-ジオキシドの合成、（化合物1）

20

【0294】

【化63】



30

【0295】

ステップ1：乾燥N,N-ジメチルホルムアミド（2 mL）中の3,7-ジクロロ-10H-フェノチアジン int 4（1.0 g、3.7 mmol）の溶液に、炭酸セシウム（2.4 g、7.4 mmol）をN₂雰囲気下で添加し、反応混合物を80℃で1時間撹拌した。1時間後、int 1（1.18 g、5.5 mmol）を反応混合物に添加し、100℃で5日間撹拌させた。反応完了後、反応塊を水で希釈し、酢酸エチル上で抽出し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。有機相を濃縮し、位置異性体をフラッシュカラムクロマトグラフィー（230~400サイズのメッシュ）によって精製したところ、溶出物1（非極性）は位置異性体1であり、溶出物2は位置異性体2であった（少量だけが観察された）。

40

収率：（溶出物1）（位置異性体1）0.15 g、8.8%

HPLC：（方法F）RT、7.08 min、

ステップ2：m-クロロペルオキシ安息香酸（0.134 g、0.7 mmol）を、ジクロロメタン（2 mL）中のtert-ブチル-4-（3,7-ジクロロ-10H-フェ

50

ノチアジン-10-イル)-3-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレート (0.15 g、0.3 mmol) の溶液に 0℃で添加した。混合物を室温で終夜攪拌し、混合物を Na_2CO_3 の飽和溶液で塩基性化した。有機層を分離し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。25～30%の酢酸エチル／ヘキサンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、粗製生成物をさらに精製して、0.057 gの生成物を無色の固体として与えた。

化合物 1 (ラセミ体) : 0.057 g、38%。

HPLC : (方法 B) RT、11.37 min、

ステップ 3 : BOC 基の脱保護を伴う全ての化合物に対して、同じプロトコールを続けた。

化合物 1 (ラセミ体) : 0.035 g、77.7%

LCMS : (方法 B) 415 (M+H)、RT. 2.35 min、

HPLC : (方法 A) RT、11.03 min、

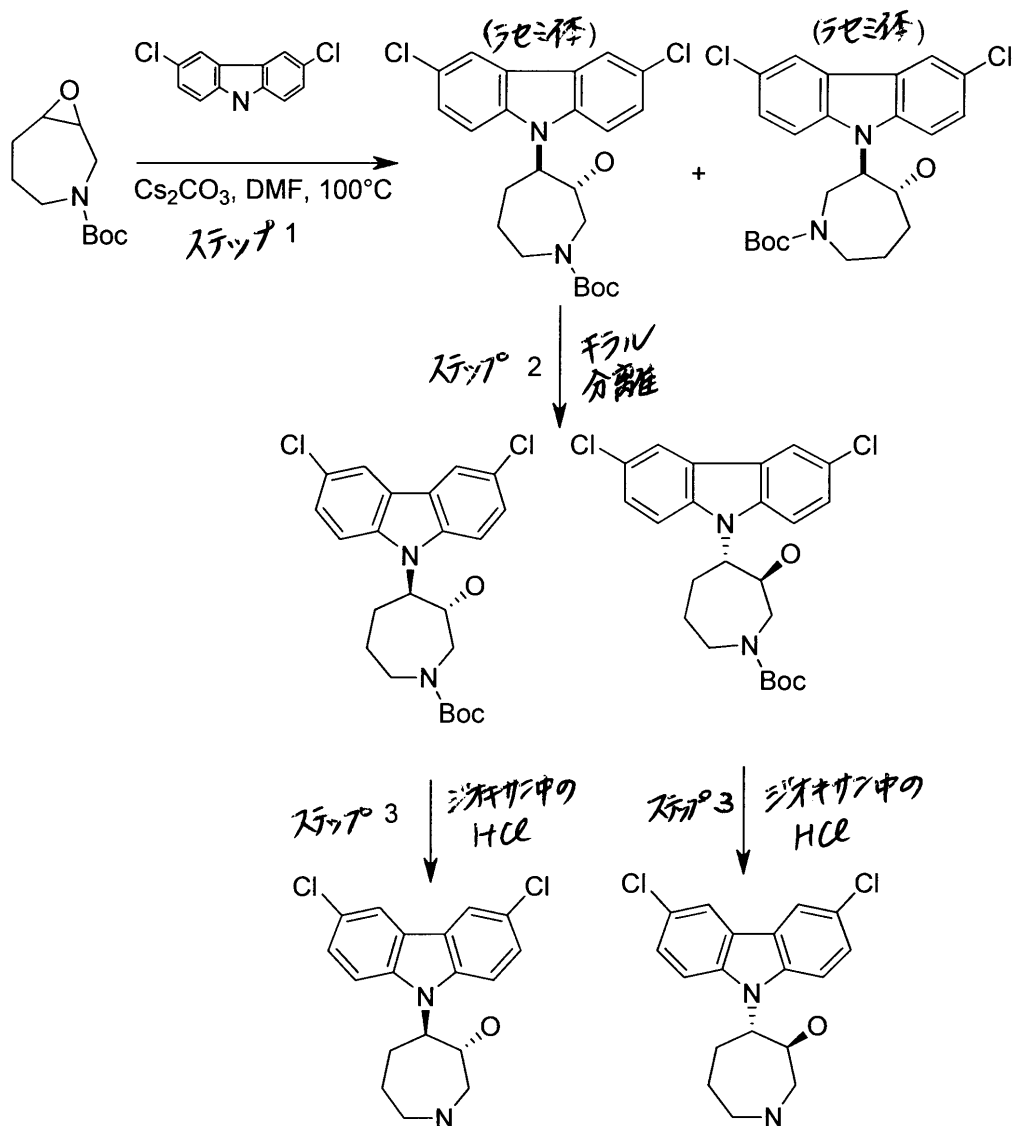
^1H NMR 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: δ 7.96 (d, $J=1.60$ Hz, 2 H)、7.77 (s, 4 H)、5.84 (s, 1 H)、4.65 (s, 1 H)、4.45 (t, $J=9.80$ Hz, 1 H)、3.47～3.50 (m, 1 H)、3.26～3.40 (m, 3 H)、3.03～3.05 (m, 1 H)、2.02～2.06 (m, 3 H)。

例 16

(3R, 4R)-4-(3,6-ジクロロカルバゾール-9-イル)アゼパン-3-オール、(3S, 4S)-4-(3,6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9-イル)アゼパン-3-オール (化合物 2) の合成

【0296】

【化 6 4】



10

20

30

【0297】

ステップ 1：乾燥 N，N-ジメチルホルムアミド（5 mL）中の 3，6-ジクロロ-9-H-カルバゾール（int 6）（0.8 g、3.3 mmol）の攪拌溶液に、炭酸セシウム（2.2 g、6.7 mmol）を N₂ 雰囲気下で添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。1 時間後、int 1（0.56 g、2.6 mmol）を反応混合物に添加し、100℃で 18 時間攪拌させた。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル（100 mL）で希釈し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。有機相を濃縮し、位置異性体をフラッシュカラムクロマトグラフィー（230～400 サイズのメッシュ）によって精製したところ、溶出物 1（非極性）は位置異性体 1（0.25 g、12.3%）であり、溶出物 2 は位置異性体 2（0.15 g、7.4%）であった。

40

LCMS：（方法 A）350.0（M+H）、RT. 3.7 min、

HPLC：（方法 C）RT、16.8 min、

ステップ 2：

方法 H を使用するキラル分取精製に、位置異性体 1 を供し、異性体 1、0.09 g および異性体 2、0.075 g を得た。ジオキサン中の HCl を使用する、それぞれの個々の異性体の脱保護の後、異性体 1 および異性体 2 を得た。

50

異性体 1 :

HPLC : (方法 B) RT、16.8 min、99.1% (最大)

キラル HPLC : (方法 J) - RT、9.58 min、

異性体 2 :

HPLC : (方法 B) RT、16.8 min、97.2% (最大)

キラル HPLC : (方法 J) - RT、14.65 min

異性体 1 : (0.06 g、86%)

LCMS : (方法 B) 350 (M+H)、RT. 2.7 min、

HPLC : (方法 B) RT、12.1 min、

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.43 (s, 2H)、8.33 (s, 2H)、7.93 (s, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.46 (s, 2H)、5.46 (d, J = 5.60 Hz, 1H)、4.76 (t, J = 9.6 Hz, 1H)、4.59 (s, 1H)、3.24 ~ 3.48 (m, 3H)、3.08 ~ 3.20 (m, 1H)、2.61 ~ 2.70 (m, 1H)、2.04 ~ 2.21 (m, 2H)、1.83 ~ 1.85 (m, 1H)。 10

異性体 2 : (0.05 g、86.2%)

LCMS : (方法 B) 350 (M+H)、RT. 2.7 min、

HPLC : (方法 B) RT、12.1 min、

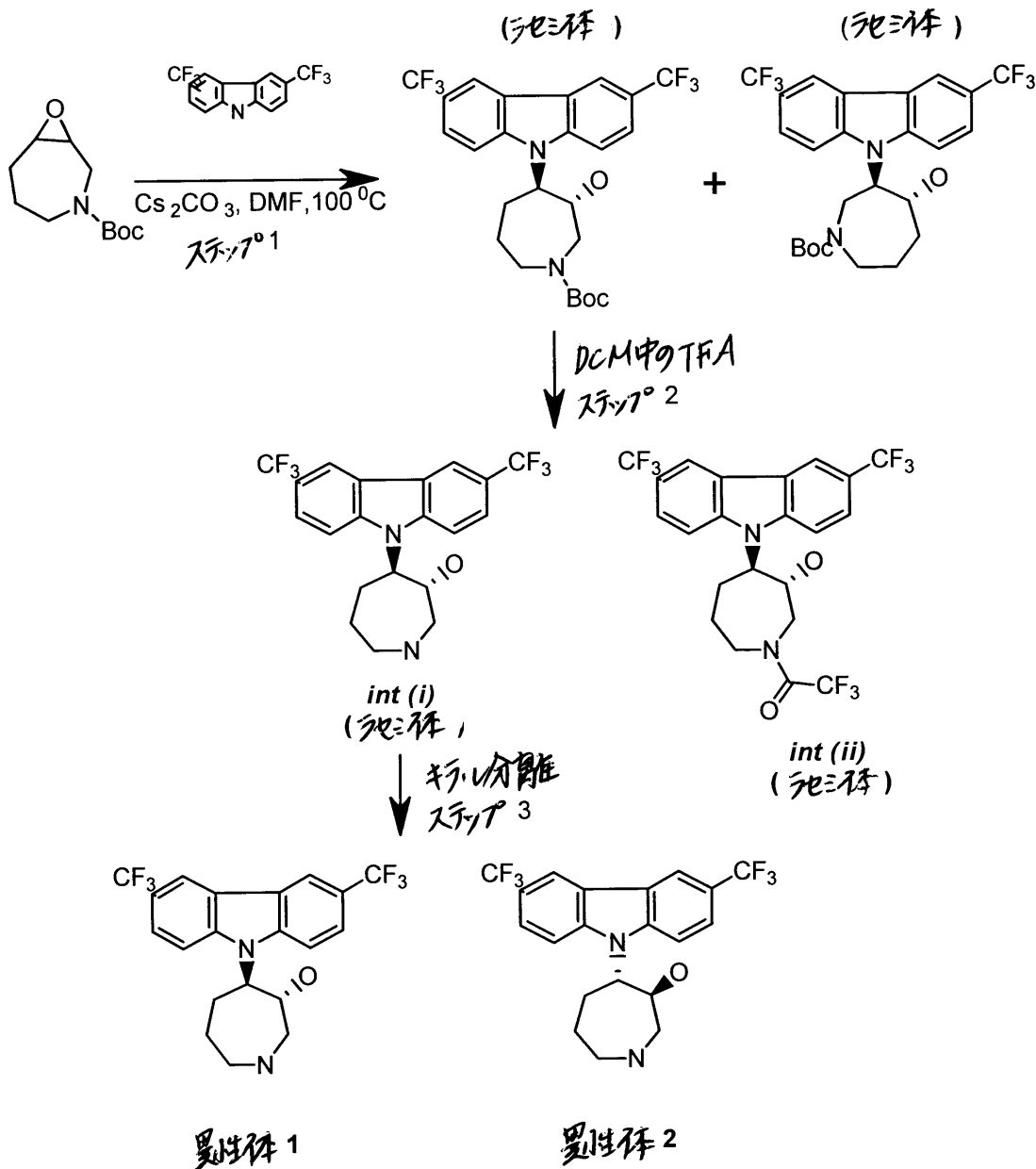
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.39 (s, 2H)、8.33 (s, 2H)、7.97 (s, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.47 (s, 2H)、5.47 (d, J = 5.60 Hz, 1H)、4.75 (t, J = 9.4 Hz, 1H)、4.57 ~ 4.59 (m, 1H)、3.40 ~ 3.44 (m, 1H)、3.24 ~ 3.32 (m, 2H)、3.09 ~ 3.12 (m, 1H)、2.63 ~ 2.66 (m, 1H)、2.04 ~ 2.15 (m, 2H)、1.83 ~ 1.86 (m, 1H)。 20

例 17

(3R, 4R) - 4 - [3, 6-ビス(トリフルオロメチル)カルバゾール-9-イル]
アゼパン-3-オール、(3S, 4S) - 4 - [3, 6-ビス(トリフルオロメチル)カルバゾール-9-イル] アゼパン-3-オール、(化合物 3) の合成

【0298】

【化 6 5】



10

20

30

【0299】

ステップ 1：乾燥 N，N-ジメチルホルムアミド（4 mL）中の 3，6-ジトリフルオロメチル-9H-カルバゾール Int 8（2.0 g、6.5 mmol）の攪拌溶液に、炭酸セシウム（3.17 g、9.75 mmol）を N_2 雰囲気下で添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。1 時間後、int 1（1.8 g、8.5 mmol）を反応混合物に添加し、 100°C で 7 日間攪拌させた。完了後、反応塊を水で希釈し、酢酸エチル上で抽出し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機相を濃縮し、位置異性体をフラッシュカラムクロマトグラフィー（230～400 サイズのメッシュ）によって精製したところ、溶出物 1（非極性）は位置異性体 1（1.2 g、35.2%）であった。

40

LCMS：（方法 B）517.0（M+H）、RT. 4.06 min、

ステップ 2：ジクロロメタン中の Boc 保護中間体（1.2 g、2.4 mmol）の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸（0.545 mL、7.3 mmol）を 0°C に冷却した後で

50

添加し、室温で終夜攪拌した。完了後、反応混合物を10%重炭酸ナトリウム溶液、水、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機相を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(230~400サイズのメッシュ)によって精製したところ、溶出物1はint(ii)(0.3g、25.2%)であり、溶出物2はint(i)(0.62g、64.1%)であった。

Int(i) :

LCMS : (方法B) 417 (M+H)、RT. 2.62min、

HPLC : (方法B) RT、12.70min、

^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) : δ 9.05 (s, 2H)、8.86~8.90 (m, 2H)、7.81~8.09 (m, 4H)、5.52 (d, J=5.2Hz, 1H)、4.88 (t, J=9.40Hz, 1H)、4.58~4.59 (m, 1H)、3.46~3.50 (m, 1H)、3.12~3.19 (m, 1H)、2.66~2.71 (m, 1H)、2.07~2.33 (m, 2H)、1.93~1.97 (m, 1H)。

10

Int(ii) :

UPLC : (方法A) 513 (M+H)、RT. 1.93min、

HPLC : (方法B) RT、15.62min、

^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) : δ 8.86~8.88 (m, 2H)、7.75~8.08 (m, 4H)、5.34~5.35 (m, 1H)、4.76~4.80 (m, 1H)、4.32~4.34 (m, 1H)、4.04~4.09 (m, 1H)、3.81~3.85 (m, 2H)、3.47~3.53 (m, 1H)、1.05 (s, 2H)、1.96~1.99 (m, 1H)。

20

異性体1および異性体2 :

方法Kを使用するキラル分取精製に位置異性体1 int(i)を供し、異性体1、0.070gおよび異性体2、0.070gを得た。

(異性体1) : (0.070g、70%)

LCMS : (方法B) 317.0 (M+H)、RT. 2.62min

HPLC : (方法B) RT、12.95min、

キラルHPLC : (方法M) - RT、4.93min、

^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) : δ 8.83~8.86 (m, 2H)、7.92~8.00 (m, 2H)、7.77 (s, 2H)、4.72~4.78 (m, 2H)、4.21~4.22 (m, 1H)、3.03~3.04 (m, 2H)、2.86~2.91 (m, 1H)、2.67~2.70 (m, 2H)、1.72~1.82 (m, 3H)。

30

異性体2 : (0.070g、70%)

LCMS : (方法B) 317.0 (M+H)、RT. 2.63min、

HPLC : (方法B) RT、12.69min、

キラルHPLC : (方法M) - RT、8.87min、

^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) : δ 9.06 (s, 2H)、8.86~8.90 (m, 2H)、8.09 (s, 2H)、7.80~7.93 (m, 3H)、5.53 (d, J=7.20Hz, 1H)、4.85~4.88 (m, 1H)、4.59 (s, 1H)、3.46~3.49 (m, 1H)、3.15 (s, 1H)、2.62~2.72 (m, 1H)、2.07 (s, 2H)、1.93~1.95 (m, 1H)。

40

例18

(3R, 4R)-4-[3, 6-ビス(トリフルオロメチル)ピリド[2, 3-b]インドール-9-イル]アゼパン-3-オール、(3S, 4S)-4-[3, 6-ビス(トリフルオロメチル)ピリド[2, 3-b]インドール-9-イル]アゼパン-3-オール、(化合物14)の合成

【0300】

Cs_2CO_3 , DMF, 100 °C
 7日 ステップ1

Boc
 ステップ2
 ジオキサン中のHCl

(i)

ステップ2
 ジオキサン中のHCl

(ii)

ステップ1：乾燥N，N-ジメチルホルムアミド（3 mL）中の3，6-ビス（トリフルオロメチル）-9H-ピリド[2，3-b]インドール **int 3**（0.3 g、0.98 mmol）の溶液に、炭酸セシウム（0.481 g、1.479 mmol）をN₂ 雰囲気下で添加し、反応混合物を100℃で1時間攪拌した。1時間後、**int 1**（0.273 g、1.28 mmol）を反応混合物に添加し、100℃で7日間攪拌させた。反応完了後、反応塊を水で希釈し、酢酸エチル上で抽出し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄ 上で乾燥させた。有機相を濃縮し、位置異性体を粗製物から逆相分取HPLCによって分離して、両方の位置異性体の混合物0.2 gを得て、それから、これを順相分取HPLCによって分離して、位置異性体1、0.14 gおよび位置異性体2、0.04 gを単離した。

収率：（溶出物 1）（位置異性体 1） 0. 1 4 0 g、 2 7. 4 %

H P L C : (方法 G) R T、 6 . 8 4 m i n、

収率：（溶出物 2）（位置異性体 2） 0. 0 4 0 g、 7. 8 %

H P L C : (方法 G) R T、 9. 3 5 m i n、

ステップ 2 : BOC 基の脱保護を伴う全ての化合物に対して、同じプロトコルを続けた。

化合物 14 (i) (ラセミ体) : 0.030 g、

L C M S : (方法B) 4 1 8 (M+H)⁺、R T. 2. 5 4 m i n、

H P L C : (方法 B) R T、12.62min、

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.28 (s, 3H)、8.89~8.92 (m, 2H)、8.21~8.23 (m, 1H)、7.92 (d, J=8.40 Hz, 1H)、5.52 (d, J=4.40 Hz, 1H)、5.18~5.21 (m, 1H)、4.80 (s, 1H)、3.56~3.64 (m, 1H)、3.46~3.49 (

m, 1H)、3.32 (s, 1H)、3.15 (s, 1H)、2.66~2.71 (m, 1H)、1.97~2.07 (m, 3H)。

化合物14 (ii) (ラセミ体) : 0.031 g、95.09%

LCMS : (方法B) 336 (M+H)、RT. 2.44 min、

HPLC : (方法B) RT、11.72 min、

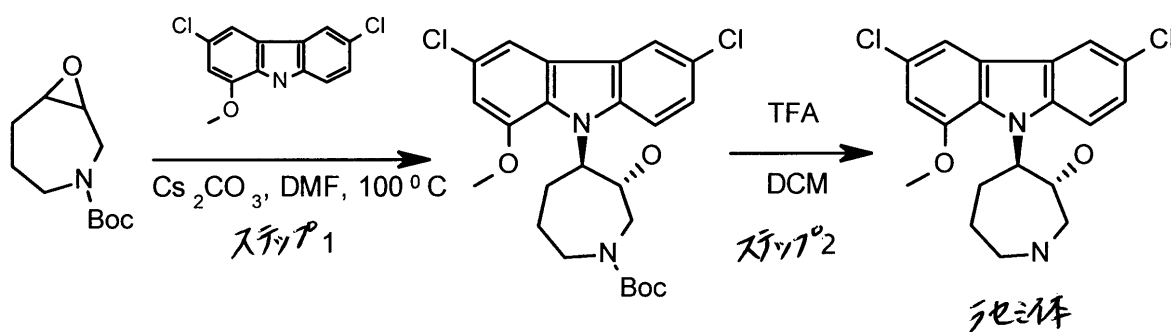
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.40 (br s, 1H)、9.32 (d, J = 1.92 Hz, 1H)、8.92 (d, J = 6.52 Hz, 2H)、8.05~8.07 (m, 1H)、7.97~7.99 (m, 1H)、5.10 (d, J = 4.92 Hz, 1H)、4.49 (s, 1H)、4.03~4.09 (m, 2H)、3.49~3.65 (m, 3H)、2.30~2.33 (m, 2H)、1.91 (s, 2H)。

例19

(3S, 4S) - 4 - (3, 6 - ジクロロ - 1 - メトキシ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) アゼパン - 3 - オール、(3R, 4R) - 4 - (3, 6 - ジクロロ - 1 - メトキシ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) アゼパン - 3 - オール、(化合物8) の合成

【0302】

【化67】



【0303】

ステップ1 : 乾燥N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の3, 6 - ジクロロ - 1 - メトキシ - 9H - カルバゾール Int 11 (0.5 g、1.87 mmol) の攪拌溶液に、炭酸セシウム (0.917 g、2.81 mmol) をN₂ 雰囲気下で添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。1時間後、Int 1 (0.48 g、2.25 mmol) を反応混合物に添加し、100℃で7日間攪拌させた。完了後、反応塊を水で希釈し、酢酸エチル上で抽出し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。有機相を濃縮し、位置異性体をフラッシュカラムクロマトグラフィー (230~400サイズのメッシュ) によって精製したところ、溶出物1 (非極性) は位置異性体1 (0.06 g、6.6%) であった。

LCMS : (方法B) 379 (M+H)、RT. 4.17 min、

化合物8 : (0.030 g、63.2%)

LCMS : (方法B) 381 (M+H)、RT. 2.52 min、

HPLC : (方法A) RT、12.31 min、

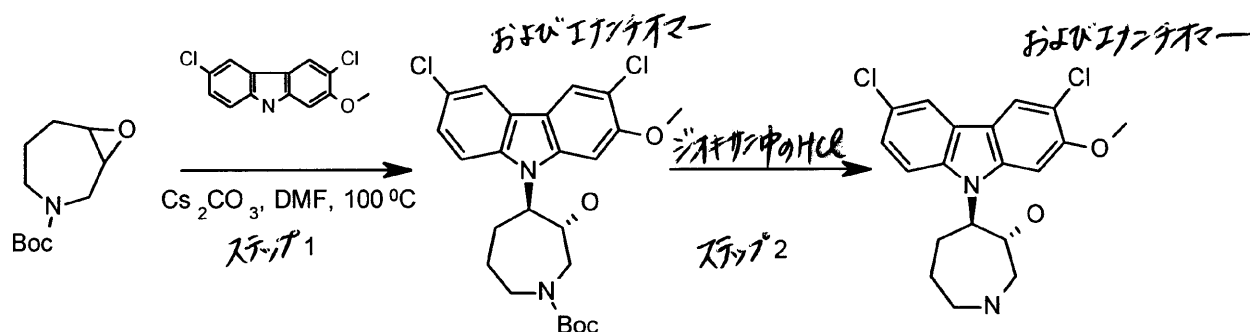
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.70~9.09 (m, 2H)、8.29~8.32 (m, 1H)、8.26 (d, J = 2.00 Hz, 1H)、7.80~7.82 (m, 1H)、7.40~7.44 (m, 1H)、7.08~7.18 (m, 1H)、5.50~5.60 (m, 1H)、4.54~4.77 (m, 2H)、3.98 (s, 3H)、3.37~3.50 (m, 2H)、3.07~3.26 (m, 2H)、1.73~2.08 (m, 4H)。

例 20

(3R, 4R) - 4 - (3, 6 - ジクロロ - 2 - メトキシ - カルバゾール - 9 - イル) アゼパン - 3 - オール、(3S, 4S) - 4 - (3, 6 - ジクロロ - 2 - メトキシ - カルバゾール - 9 - イル) アゼパン - 3 - オール、(化合物 9) の合成

【0304】

【化68】



10

20

【0305】

ステップ 1 : 乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の 3, 6 - ジクロロ - 2 - メトキシ - 9H - カルバゾール Int 12 (0.2 g、0.6 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (0.488 g、1.5 mmol) を N₂ 雰囲気下で添加し、反応混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。1 時間後、tert - ブチル 8 - オキサー 5 - アザビシクロ [5.1.0] オクタン - 5 - カルボキシレート (0.102 g、0.4 mmol) を反応混合物に添加し、80 °C で 18 時間攪拌させた。反応完了後、反応塊を水で希釈し、酢酸エチル上で抽出し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水の Na₂SO₄ 上で乾燥させた。有機相を濃縮し、位置異性体をフラッシュカラムクロマトグラフィー (230 ~ 400 サイズのメッシュ) によって精製したところ、溶出物 1 (非極性) は位置異性体 1 であり、溶出物 2 は位置異性体 2 であった (少量だけが観察された)。

30

収率 : (溶出物 1) (位置異性体 1) 0.07 g、19.4 %

LCMS : (方法 B) 423 (M+H)、RT. 3.56 min、

ステップ 2 : BOC 基の脱保護を伴う全ての化合物に対して、同じプロトコールを続けた。

化合物 9 (ラセミ体) : 0.05 g、90.9 %

LCMS : (方法 B) 379 (M+H)、RT. 2.5 min、

HPLC : (方法 B) RT. 12.27 min、

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : δ 9.28 (s, 1H)、8.34 ~ 8.36 (m, 1H)、8.23 ~ 8.29 (m, 1H)、7.86 ~ 7.88 (m, 1H)、7.31 ~ 7.44 (m, 2H)、5.48 (d, J = 8.40 Hz, 1H)、4.56 ~ 4.80 (m, 2H)、4.02 (s, 1H)、3.49 ~ 3.57 (m, 1H)、3.04 ~ 3.13 (m, 1H)、2.52 ~ 2.68 (m, 2H)、2.05 ~ 2.17 (m, 3H)、1.84 ~ 1.88 (m, 1H)。

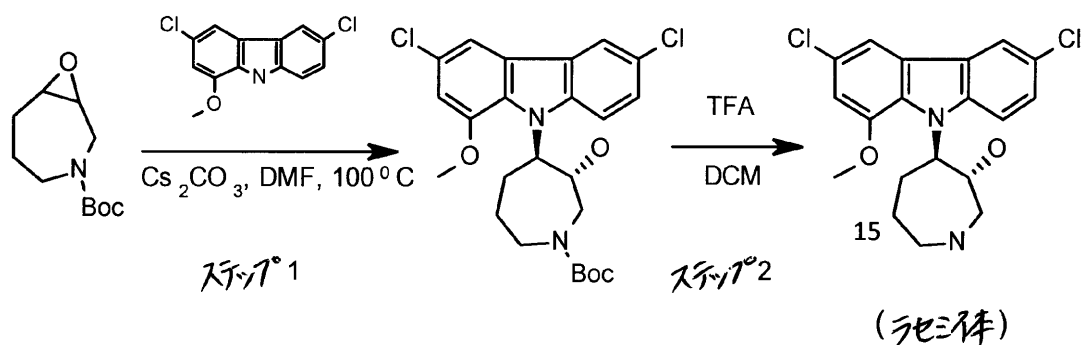
40

例 21

(3S, 4S) - 4 - (3, 6 - ジクロロ - 1 - メトキシ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) アゼパン - 3 - オール、(3R, 4R) - 4 - (3, 6 - ジクロロ - 1 - メトキシ - 9H - カルバゾール - 9 - イル) アゼパン - 3 - オール、(化合物 8) の合成

【0306】

【化 6 9】



10

【0307】

ステップ 1 : 乾燥 N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の 3, 6-ジクロロ-1-メトキシ-9H-カルバゾール Int 11 (0.5 g, 1.87 mmol) の攪拌溶液に、炭酸セシウム (0.917 g, 2.81 mmol) を N₂ 雰囲気下で添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。1 時間後、Int 1 (0.48 g, 2.25 mmol) を反応混合物に添加し、100 °C で 7 日間攪拌させた。完了後、反応塊を水で希釈し、酢酸エチル上で抽出し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。有機相を濃縮し、位置異性体をフラッシュカラムクロマトグラフィー (230 ~ 400 サイズのメッシュ) によって精製したところ、溶出物 1 (非極性) は位置異性体 1 (0.06 g, 6.6 %) であった。

20

LCMS : (方法 B) 379 (M+H)、RT. 4.17 min

化合物 8 : (0.030 g)

LCMS : (方法 B) 381 (M+H)、RT. 2.52 min、

HPLC : (方法 A) RT. 12.31 min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.70 ~ 9.09 (m, 2H)、8.29 ~ 8.32 (m, 1H)、8.26 (d, J = 2.00 Hz, 1H)、7.80 ~ 7.82 (m, 1H)、7.40 ~ 7.44 (m, 1H)、7.08 ~ 7.18 (m, 1H)、5.50 ~ 5.60 (m, 1H)、4.54 ~ 4.77 (m, 2H)、3.98 (s, 3H)、3.37 ~ 3.50 (m, 2H)、3.07 ~ 3.26 (m, 2H)、1.73 ~ 2.08 (m, 4H)。

30

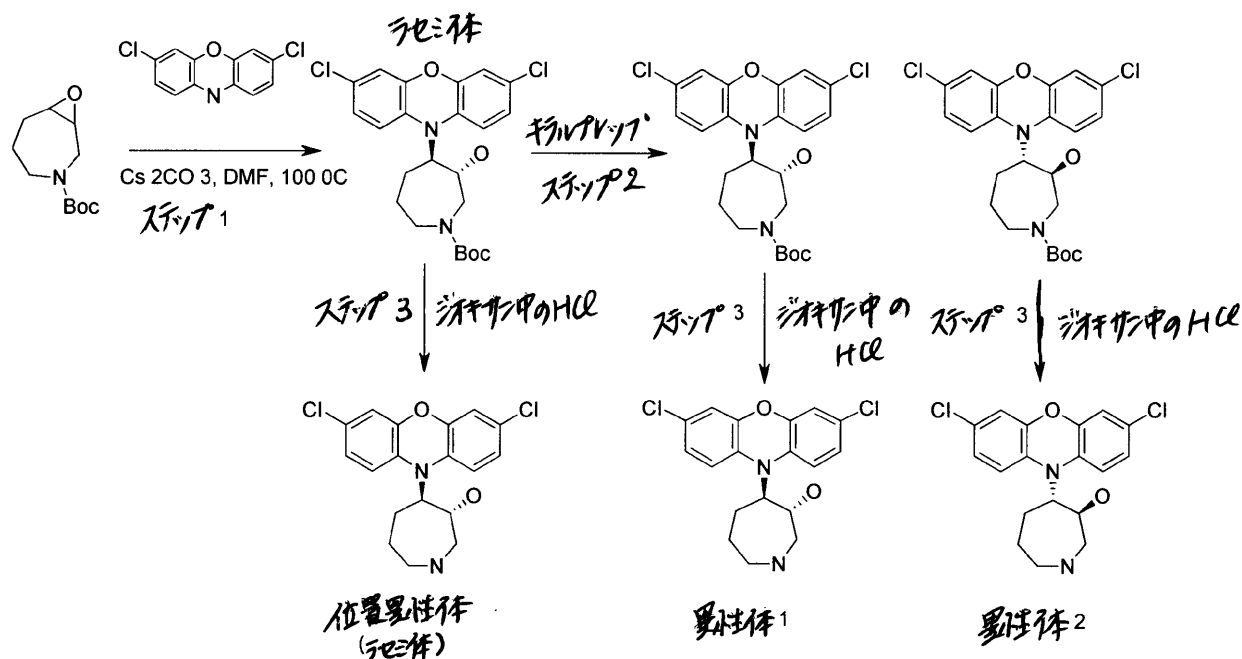
例 2 2

(3R, 4R) - 4 - (3, 7-ジクロロ-10H-フェノキサジン-10-イル) アゼパン-3-オール、(3S, 4S) - 4 - (3, 7-ジクロロ-10H-フェノキサジン-10-イル) アゼパン-3-オール、(化合物 10) の合成

【0308】

40

【化 7 0】



10

20

【0309】

ステップ 1：乾燥 N，N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の 3，7-ジクロロ-10H-フェノキサジン Int 9 (0.55 g、2.18 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (1.41 g、4.3 mmol) を N₂ 雰囲気下で添加し、反応混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。1 時間後、Int 1 (0.371 g、1.74 mmol) を反応混合物に添加し、80 °C で 18 時間攪拌させた。反応完了後、反応塊を水で希釈し、酢酸エチル上で抽出し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。有機相を濃縮し、位置異性体をフラッシュカラムクロマトグラフィー (230～400 サイズのメッシュ) によって精製したところ、溶出物 1 (非極性) は位置異性体 1 であり、溶出物 2 は位置異性体 2 であった。

30

【0310】

標準的なプロトコールを使用して位置異性体 1 (ラセミ体) を脱保護し、HCl 塩として得た (0.017 g、89.4%)。

LCMS：(方法 B) 366 (M+H)、RT、2.47 min、

HPLC：(方法 A) RT、11.37 min、

¹H NMR (400 MHz, MeOD)：δ 6.89 (s, 2H)、6.80～6.82 (m, 2H)、6.72～6.74 (m, 2H)、4.58 (s, 1H)、3.97～3.99 (m, 1H)、3.56～3.59 (m, 1H)、3.44～3.47 (m, 2H)、3.14 (t, J=12.60 Hz, 1H)、2.38～2.48 (m, 1H)、2.12～2.17 (m, 1H)、2.01～2.04 (m, 2H)。

収率：(溶出物 1) (位置異性体 1) 0.17 g、17%。

HPLC：(方法 C) RT、7.35 min、

異性体 1、2：

方法 K を使用するキラル SFC 精製に位置異性体-1 (0.17 g) を供し、異性体 1、0.035 g および異性体 2、0.030 g を得た。それぞれの個々の異性体の脱保護の後、異性体 1 および異性体 2 を得た。

異性体 1：0.025 g、92.5%

40

50

LCMS: (方法B) 366 (M+H)、RT. 2.49min、

HPLC: (方法B) RT、12.13min、

^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.21 (s, 1H)、8.94 (s, 1H)、6.89 (s, 2H)、6.82~6.83 (m, 2H)、6.75~6.81 (m, 2H)、5.84 (d, J=4.80Hz, 1H)、4.43~4.44 (m, 1H)、3.89 (t, J=9.5Hz, 1H)、3.42~3.48 (m, 1H)、3.23~3.25 (m, 2H)、2.99~2.04 (m, 1H)、2.28~2.32 (m, 1H)、1.91~1.98 (m, 3H)。

異性体2: 0.020g、86.9%

LCMS: (方法B) 366 (M+H)、RT. 2.48min、

10

HPLC: (方法B) RT、12.12min、

^1H NMR 400MHz, DMSO-d₆: δ 9.16 (s, 1H)、8.89 (s, 1H)、6.89 (s, 2H)、6.80~6.83 (m, 2H)、6.75~6.77 (m, 2H)、5.85 (d, J=4.80Hz, 1H)、4.44 (d, J=4.40Hz, 1H)、3.89 (t, J=9.40Hz, 1H)、3.42~3.48 (m, 1H)、3.23~3.27 (m, 2H)、2.99~3.04 (m, 1H)、2.30~0.00 (m, 1H)、1.91~1.96 (m, 3H)。

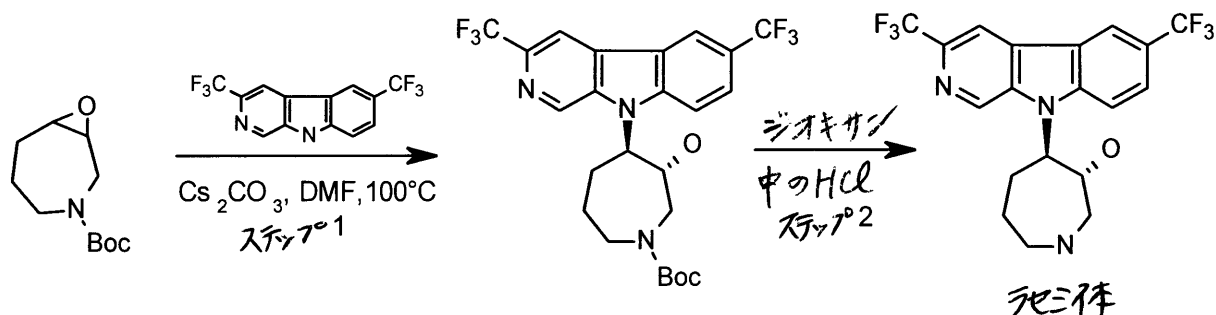
例23

(3R, 4R)-4-[3, 6-ビス(トリフルオロメチル)ピリド[3, 4-b]インドール-9-イル]アゼパン-3-オール、(3S, 4S)-4-[3, 6-ビス(トリフルオロメチル)ピリド[3, 4-b]インドール-9-イル]アゼパン-3-オール、(化合物15)の合成

20

【0311】

【化71】



30

【0312】

ステップ1: 乾燥N, N-ジメチルホルムアミド(3mL)中の3, 6-ビス(トリフルオロメチル)-9H-ピリド[3, 4-b]インドール(int10)(0.20g、0.66mmol)の攪拌溶液に、炭酸セシウム(0.321g、0.99mmol)をN₂雰囲気下で添加し、反応混合物を100℃で1時間攪拌した。1時間後、int1(0.141g、0.66mmol)を反応混合物に添加し、攪拌を100℃で48時間続けた。完了後、反応塊を水で希釈し、酢酸エチル上で抽出し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。有機相を濃縮し、位置異性体をフラッシュカラムクロマトグラフィー(230~400サイズのメッシュ)によって精製したところ、溶出物1(非極性)は位置異性体1(0.02g、6%)であった。

40

LCMS: (方法B) 404 (M+H)、RT. 2.36min、

化合物15: (0.015g、93.6%)

LCMS: (方法B) 481 (M+H)、RT. 2.45min、

HPLC: (方法D) RT、9.93min、88.55%(最大)

50

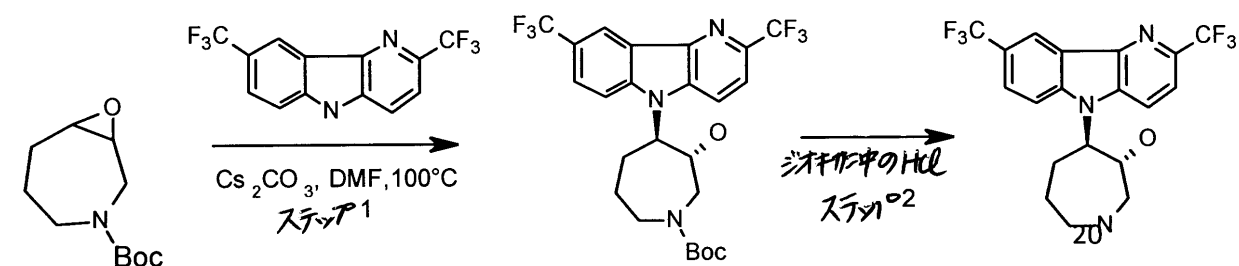
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.46 (s, 1H)、9.34 (s, 1H)、8.79 (s, 1H)、8.59 (s, 1H)、8.41 (s, 1H)、8.22~8.28 (m, 1H)、7.91~8.06 (m, 2H)、5.36 (s, 1H)、5.12 (s, 1H)、4.60 (s, 1H)、3.81 (s, 1H)、3.57 (d, $J=8.00\text{ Hz}$, 1H)、3.35~3.44 (m, 2H)、2.20~2.23 (m, 1H)、1.94~1.96 (m, 1H)。

例 2 4

(3R, 4R)-4-[2, 8-ビス(トリフルオロメチル)ピリド[3, 2-b]インドール-5-イル]アゼパン-3-オール、(3S, 4S)-4-[2, 8-ビス(トリフルオロメチル)ピリド[3, 2-b]インドール-5-イル]アゼパン-3-オール、
(化合物 16) の合成

【0313】

【化72】



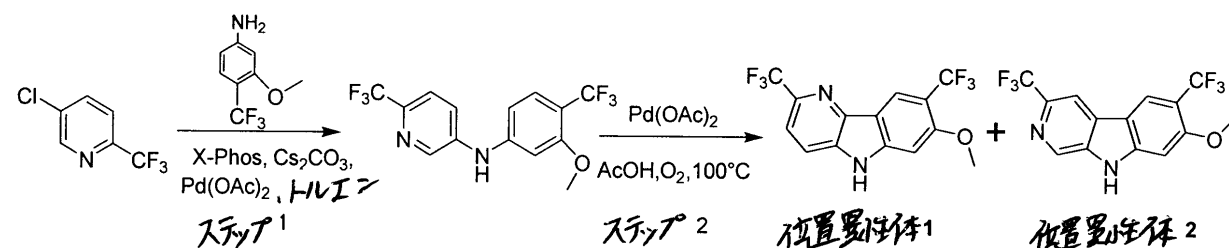
【0314】

例 2 5

7-メトキシ-2, 8-ビス(トリフルオロメチル(trifluoromethyl))-5H-ピリド[3, 2-b]インドール(int 16) の合成

【0315】

【化73】



【0316】

ステップ 1:

密閉管において、3-メトキシ-4-トリフルオロメチルアニリン(5.0 g、26 mmol)、5-クロロ-2-トリフルオロメチルピリジン(4.7 g、26 mmol)および Cs_2CO_3 (10.97 g、33.8 mmol)を、トルエン(100 mL)中で混合し、結果として生じた混合物を窒素でパージし、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.88 g、3.9 mmol)およびX-phos(0.62 g、1.3 mmol)を添加し、100°Cで12時間加熱した。反応完了後、セライト(登録商標)床で反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル(250 mL)で希釈し、水、ブライン溶液で

10

20

30

40

50

洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（230～400サイズのメッシュ）によって精製して、所望の生成物N-（3-メトキシ-4-（トリフルオロメチル）フェニル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-アミンを得た（6.2g、71.2%）。

LC MS：335（M-H）、RT-3.5min、99.75%（最大）

方法A-0.1%の HCOOH ；B- ACN 流量=1.5mL/min。

カラム-Atlantis dC18（50×4.6mm-5 μm ）ネガティブモード
 ^1H NMR（300MHz, DMSO-d_6 ）： δ 9.36（s, 1H）、8.54（d, $J=3.66\text{Hz}$, 1H）、7.72～7.77（m, 2H）、7.50（d, $J=8.52\text{Hz}$, 1H）、6.83～6.92（m, 2H）、3.87（s, 3H）。 10

【0317】

ステップ2：N-（3-メトキシ-4-（トリフルオロメチル）フェニル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-アミン（6.2g、18.4mmol）および $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （4.1g、18.4mmol）を、酢酸（70mL）の中に入れ、100℃に12時間、酸素風船下で加熱した。反応完了後、セライト（登録商標）床で反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル（250mL）で希釈し、 NaHCO_3 溶液、水、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。酢酸エチル/石油エーテルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって最初に粗製生成物を精製し、分取HPLCによってさらに精製して、位置異性体1を7-メトキシ-2,8-ビス（トリフルオロメチル）-5H-ピリド[3,2-b]インドール（0.46g、7.5%）として、および位置異性体2を7-メトキシ-3,6-ビス（トリフルオロメチル）-9H-ピリド[3,4-b]インドール（0.25g、4%）として与えた。 20

位置異性体1（int16）：

LCMS：335（M+H）、RT-3.39min、99.61%（最大）、ポジティブモード

方法A-0.1%の HCOOH ；B- ACN 流量=1.5mL/min。

カラム-ZORBAX XDB C18（50×4.6mm-5 μm ）ポジティブモード
 ^1H NMR：（300MHz, DMSO-d_6 ）： δ 12.14（s, 1H）、8.39（s, 1H）、8.12（d, $J=8.46\text{Hz}$, 1H）、7.86（d, $J=8.43\text{Hz}$, 1H）、7.36（s, 1H）、4.06（s, 3H）。 30

位置異性体2（int17）：

LCMS：335.0（M+H）、RT-3.35min、99.09%（最大）

方法A-0.1%の HCOOH ；B- ACN 流量=1.5mL/min。

カラム-ZORBAX XDB C18（50×4.6mm-5 μm ）ポジティブモード
 ^1H NMR：（300MHz, DMSO-d_6 ）： δ 12.29（s, 1H）、9.01（s, 1H）、8.82（s, 2H）、7.35（s, 1H）、4.02（s, 3H）。

例26

N-（4-クロロ-2-メトキシフェニル）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-アミン（int18、int19）の合成 40

ステップ1：

密閉管において、4-クロロ-2-アニシジン（3.0g、19.0mmol）、5-クロロ-2-トリフルオロメチルピリジン（3.8g、20.9mmol）および Cs_2CO_3 （8.02g、24.7mmol）を、トルエン（50mL）中で混合した。結果として生じた混合物を窒素でバージし、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （0.64g、2.8mmol）およびX-phos（0.45g、0.95mmol）を添加し、140℃で12時間加熱した。反応完了後、セライト（登録商標）床で反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル（200mL）で希釈し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（230～400サイズのメッシュ）によって精製して、所望の生成物N-（4-クロロ-2-メト 50

キシフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - アミンを得た (3.5 g、61.4%)。

LC MS: 303.0 (M+H)、RT-3.45 min、96.03% (最大)

方法A-0.1%のHCOOH; B-ACN 流量=1.5 mL/min。

カラム-ZORBAX XDB C18 (50×4.6 mm-5 μm) ポジティブモード

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.42 (s, 1H)、8.27 (d, J=2.58 Hz, 1H)、7.58 (d, J=8.7 Hz, 1H)、7.21~7.27 (m, 2H)、7.16 (d, J=2.16 Hz, 1H)、6.97 (dd, J=2.17, 9.80 Hz, 1H)、3.81 (s, 3H)。

【0318】

10

ステップ2: N-(4-クロロ-2-メトキシフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - アミン (3.5 g、11.5 mmol) および Pd(OAc)₂ (2.6 g、11.5 mmol) を、酢酸 (40 mL) 中に入れ、100℃に12時間酸素風船下で加熱した。反応完了後、セライト (登録商標) 床で反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、NaHCO₃ 溶液、水、ブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。酢酸エチル/石油エーテルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、粗製生成物をさらに精製して、位置異性体1を8-クロロ-6-メトキシ-2-トリフルオロメチル-5H-ピリド [3, 2-b] インドール (0.8 g、23%) として、および位置異性体2を6-クロロ-8-メトキシ-3-トリフルオロメチル-9H-ピリド [3, 4-b] インドール (0.7 g、20%) として与えた。

20

位置異性体1 (int 18)

LC MS: 301.0 (M+H)、RT-3.43 min、98.0% (最大)

方法A-0.1%のHCOOH; B-ACN 流量=1.5 mL/min。

カラム-ZORBAX XDB C18 (50×4.6 mm-5 μm) ポジティブモード

¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.23 (s, 1H)、8.05 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.80~7.89 (m, 2H)、7.23 (s, 1H)、4.04 (s, 3H)。

位置異性体2 (int 19):

LCMS: 301.0 (M+H)、RT-3.45 min、92.5% (最大)、ポジティブモード

30

方法A-0.1%のHCOOH; B-ACN 流量=1.5 mL/min。

カラム-ZORBAX XDB C18 (50×4.6 mm-5 μm) ポジティブモード

¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.45 (s, 1H)、8.97 (s, 1H)、8.76 (s, 1H)、8.11 (s, 1H)、7.23 (s, 1H)、4.04 (s, 3H)。

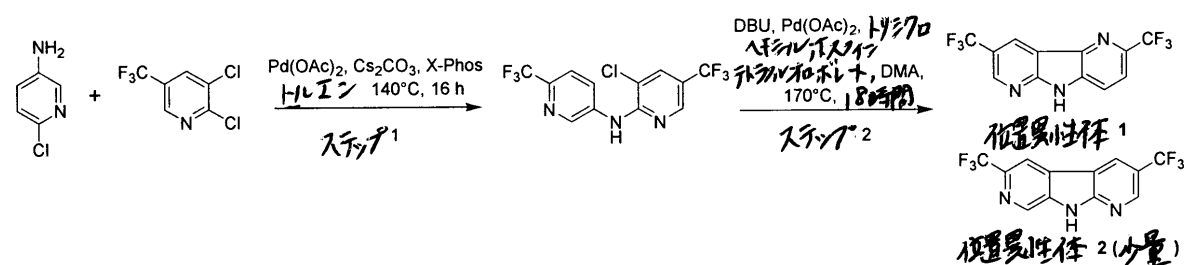
例27:

3,6-ビス(トリフルオロメチル)-9H-ピロロ [2,3-b:5,4-c'] ジピリジン (Int B, int 20、int 21) の合成

【0319】

40

【化74】



50

【0320】

ステップ1：密閉管において、2-クロロピリジン-3-アミン（4.0 g、24.0 mmol）、2,3-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン（7.99 g、37 mmol）、およびCs₂CO₃（11.98 g、37 mmol）を、トルエン（50 mL）中で混合した。結果として生じた混合物を窒素でバージし、Pd(OAc)₂（0.55 g、2.4 mmol）およびX-Phos（0.58 g、1.2 mmol）を添加し、140℃で12時間加熱した。反応完了後、セライト（登録商標）床で反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル（200 mL）で希釈し、水、ブ
 ライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（60～120サイズのメッシュ）によって精製して、黄色の固体3-クロ
 ロー5-(トリフルオロメチル)-N-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリジン-2-アミンを得た（1.2 g、15.03%）。

10

LCMS：340（M-H）、RT. 3.64 min、99.16%（最大）

方法A-0.1%のHCOOH；B-ACN；流量：1.2 mL/min。

カラム-Atlantis dC18（50×4.6 mm-5 μm）二重モード。

¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）：δ 9.55（s, 1H）、9.07（s, 1H）、8.53（s, 1H）、8.35（d, J=8.46 Hz, 1H）、8.33（s, 1H）、7.87（d, J=8.67 Hz, 1H）。

20

【0321】

ステップ2：密閉管において、3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-N-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリジン-2-アミン（1.4 g、4.1 mmol）を、DBU（1.24 g、8.2 mmol）、トリシクロヘキシルホスフィン
 テトラフルオロボレート（0.15 g、0.4 mmol）、Pd(OAc)₂（0.046 g、0.02 mmol）に添加し、DMA（15 mL）中に懸濁させた。反応混合物を15分間バージし、170℃で18時間攪拌した。反応完了後、セライト（登録商標）床
 で反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル（200 mL）で希釈し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。有機相を濃縮し、分取クロマトグラフィーによって精製して、3,6-ビス(トリフルオロメチル)-9
 H-ピロロ[2,3-b:5,4-c']ジピリジン Int Bを得た（0.33 g、26.4%）。

30

LCMS：306（M+H）、RT. 3.14 min、99.61%（最大）

方法A-0.1%のHCOOH；B-ACN 流量=1.5 mL/min。

カラム-ZORBAX XDB C18（50×4.6 mm-5 μm）ポジティブモード

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 13.2（s, 1H）、9.39（d, J=1.64, 1H）、9.13（s, 1H）、9.05（d, J=1.5 Hz, 1H）、8.98（s, 1H）。

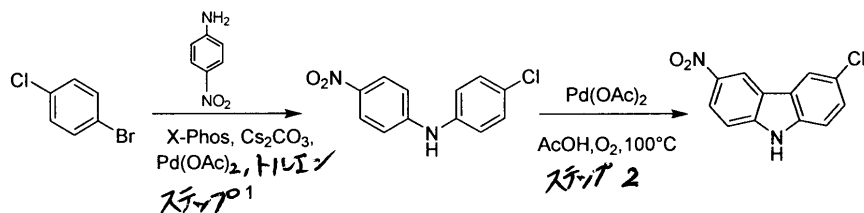
例 28

3-クロロ-6-ニトロ-9H-カルバゾール（int 22）の合成：

40

【0322】

【化75】



50

【0323】

ステップ1:

密閉管において、4-ニトロアニリン (1.0 g、7.23 mmol)、4-ブロモクロロベンゼン (1.66 g、8.68 mmol) および Cs_2CO_3 (3.05 g、9.39 mmol) を、トルエン (10 mL) 中で混合した。結果として生じた混合物を窒素でパージし、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.24 g、0.1 mmol) および X-phos (0.17 g、0.03 mmol) を添加し、100℃で12時間加熱した。反応完了後、セライト (登録商標) 床で反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル (150 mL) で希釈し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (230~400サイズのメッシュ) によって精製して、所望の生成物 4-クロロ-N-4-ニトロフェニルアニリンを得た (1.2 g、66.6%)。

LC MS: 247 (M-H)、RT-3.41 min、98.3% (最大)

方法A-0.1%の HCOOH ; B- ACN 流量=1.5 mL/min。

カラム-ZORBAX XDB C18 (50×4.6 mm-5 μm) ネガティブモード

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.36 (s, 1H)、8.10 (d, $J=9.20$ Hz, 2H)、7.41 (dd, $J=2.00, 6.80$ Hz, 2H)、7.25 (d, $J=8.80$ Hz, 2H)、7.07 (d, $J=9.20$ Hz, 2H)。

【0324】

ステップ2: 4-クロロ-N-4-ニトロフェニルアニリン (1.22 g、4.9 mmol) および $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.1 g、4.9 mmol) を、酢酸 (12 mL) 中に入れ、100℃に12時間酸素風船下で加熱した。反応完了後、セライト (登録商標) 床で反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、 NaHCO_3 溶液、水、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。酢酸エチル/石油エーテルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、粗製生成物を最初に精製して、3-クロロ-6-ニトロ-9H-カルバゾールを得た (0.39 g、35.5%)。

LC MS: 245 (M+H)、RT-3.31 min、99.62% (最大)

方法A-0.1%の HCOOH ; B- ACN 流量=1.5 mL/min。

カラム-ZORBAX XDB C18 (50×4.6 mm-5 μm) ネガティブモード

^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.21 (s, 1H)、9.28 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.32 (dd, $J=2.12, 9.02$ Hz, 1H)、7.45~7.67 (m, 3H)。

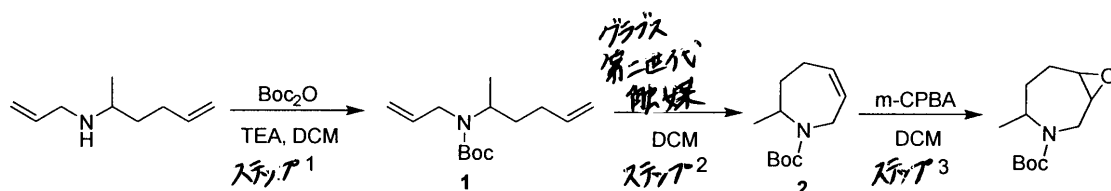
例29

(3R, 4R)-4-(8-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-5H-ピリミド [5, 4-b] インドール-5-イル)-7-メチル-アゼパン-3-オール (化合物28) の合成:

tert-ブチル 4-メチル 8-オキサ-3-アザビシクロ [5.1.0] オクタン-3-カルボキシレート (int 23) の合成:

【0325】

【化76】



10

20

30

40

50

【0326】

ステップ1：THF（75 mL）中のN-アリルヘキサ（allylhex）-5-エン-2-アミン塩酸塩（2.0 g、11.3 mmol）の氷冷溶液に、DMA P（2.08 g、17.1 mmol）およびboc無水物（2.95 g、13.5 mmol）を添加し、室温で終夜撹拌した。反応混合物をDCMと水との間で分配し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。酢酸エチル／石油エーテルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、粗製生成物を最初に精製して、1を与えた（1.7 g、62.9%）。10

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 5.74～5.84（m, 2H）、4.93～5.15（m, 4H）、4.06（s, 1H）、3.64～3.67（m, 2H）、1.93～1.94（m, 2H）、1.50～1.70（m, 1H）、1.39（s, 9H）、1.07（s, 3H）。

【0327】

ステップ2：DCM（170 mL）中の1（1.7 g、7.1 mmol）の溶液に、グラブス第二世代触媒（0.116 g、0.142 mmol）を添加し（触媒を添加する前に、N₂を使用して反応混合物を脱気すべきである）、反応混合物を40℃で1時間加熱した。反応混合物を濃縮してトルエンを除去し、酢酸エチル／石油を使用するカラムクロマトグラフィーに対して残渣を直接入れて、2を与えた（1.2 g、80%）。20

¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）：δ 5.62（s, 2H）、3.98～4.23（m, 2H）、3.53～3.59（m, 1H）、2.28（s, 1H）、1.96～2.06（m, 1H）、1.79～1.91（m, 1H）、1.50～1.69（m, 1H）、1.40（s, 9H）、1.06（s, 3H）。

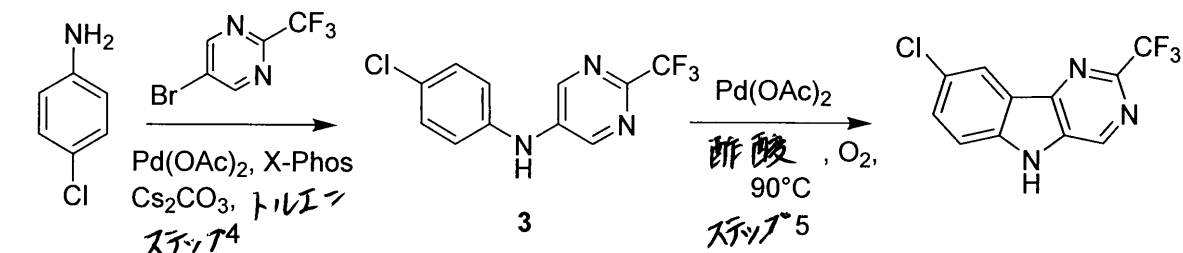
【0328】

ステップ3：3-クロロペルオキシ安息香酸（2.1 g、8.1 mmol）を、DCM（20 mL）中の2（1.2 g、5.6 mmol）の氷冷溶液に0℃で添加した。混合物を室温で終夜撹拌し、それから、Na₂S₂O₃の10%溶液を添加し、混合物をNa₂CO₃の飽和溶液で塩基性化した。有機層を分離し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。EtOAc／Hexを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、粗製生成物をさらに精製して、tert-ブチル4-メチル8-オキサ-3-アザビシクロ[5.1.0]オクタン-3-カルボキシレートが無色の油として与えた（0.48 g、37.2%）。30

¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）：δ 3.93～4.03（m, 1H）、3.85～3.90（m, 1H）、3.27（d, J = 3.87 Hz, 1H）、3.04（s, 1H）、2.86～2.91（m, 1H）、2.00～2.28（m, 1H）、1.61～1.71（m, 1H）、1.42（s, 9H）、1.19～1.42（m, 2H）、1.06（s, 3H）。

【0329】

【化77】



10

20

30

40

50

【0330】

ステップ4：密閉管において、4-クロロアニリン（3.1 g、24.3 mmol）、5-ブロモ-2-トリフルオロメチルピリミジン（5 g、22 mmol）および Cs_2CO_3 （9.29 g、28.6 mmol）を、トルエン（50 mL）中で混合した。結果として生じた混合物を窒素でパージし、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （0.74 g、3.3 mmol）および X-phos （0.524 g、1.1 mmol）を添加し、100℃で12時間加熱した。反応完了後、セライト（登録商標）床で反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル（200 mL）で希釈し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（230～400 サイズのメッシュ）によって精製して、所望の生成物 N-（4-クロロフェニル）-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-アミン3を得た（5.5 g、91.6%）。

LC MS：272.0（M-H）、RT=3.23 min、98.09%（最大）

方法A-0.1%の HCOOH ；B-ACN 流量=1.5 mL/min

カラム-ZORBAX XDB C18（50×4.6 mm-5 μm）二重モード

^1H NMR（400 MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ）：δ 9.23（s，1H）、8.65（s，2H）、7.39（d， $J=1.92\text{ Hz}$ ，2H）、7.28（d， $J=1.84\text{ Hz}$ ，2H）。

【0331】

ステップ5：N-（4-クロロフェニル）-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-アミン3（5.5 g、20.1 mmol）および $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （4.5 g、20.1 mmol）を、酢酸（50 mL）中に入れ、100℃に12時間酸素風船下で加熱した。反応完了後、セライト（登録商標）床で反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル（200 mL）で希釈し、 NaHCO_3 溶液、水、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。酢酸エチル/石油エーテルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、粗製生成物をさらに精製して、8-クロロ-2-トリフルオロメチル-5H-ピリミド[5,4-b]インドールとして与えた（2.0 g、37.3%）。

LC MS：272（M+H）、RT=3.14 min、94.16%（最大）

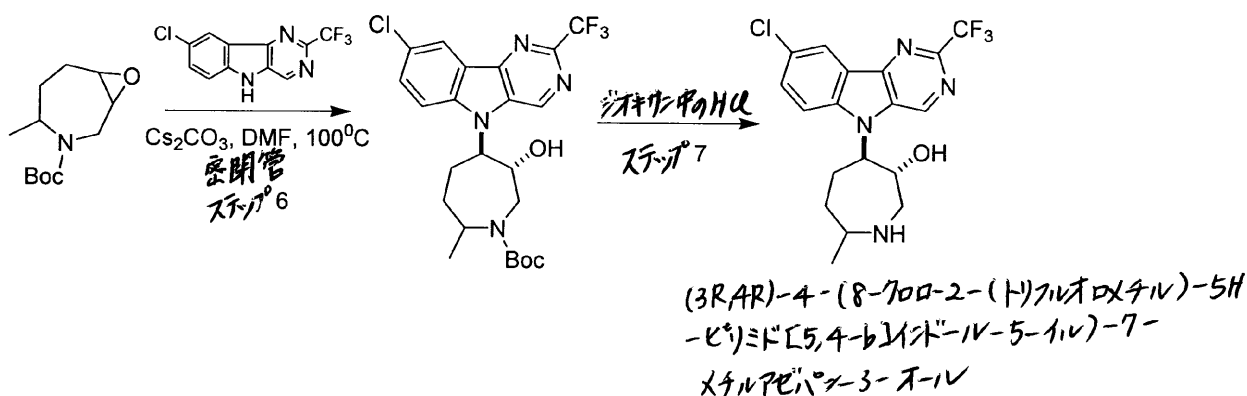
方法A-0.1%の HCOOH ；B-ACN 流量=1.5 mL/min。

カラム-ZORBAX XDB C18（50×4.6 mm-5 μm）二重モード

^1H NMR（300 MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ）：δ 12.51（s，1H）、9.34（s，1H）、8.39（s，1H）、7.81（s，2H）。

【0332】

【化78】



10

20

30

40

50

【0333】

ステップ6：乾燥N，N-ジメチルホルムアミド（3 mL）中の8-クロロ-2-トリフルオロメチル-5H-ピリミド〔5，4-b〕インドール（0.48 g、1.7 mmol）の攪拌溶液に、炭酸セシウム（0.83 g、2.6 mmol）をN₂雰囲気下で添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。1時間後、tert-ブチル4-メチル8-オキサ-3-アザビシクロ〔5.1.0〕オクタン-3-カルボキシレート（0.48 g、2.1 mmol）を反応混合物に添加し、120℃で7日間攪拌させた。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル（100 mL）で希釈し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。有機相を濃縮し、分取HPLCによって精製して、boc中間体（0.11 g、12.5%）を得た。

LCMS：499（M+H）、RT. 3.81 min、97.99%（最大）。

方法A-0.1%のHCOOH；B-ACN 流量=1.5 mL/min。

カラム-ZORBAX XDB C18（50×4.6 mm-5 μm）

HPLC：RT、14.70 min、95.94%（最大）。

方法A：水中10 mMのNH₄OAc；B：MeOH；流量：1.0 mL/min

カラム：Phenomenex Gemini-NX C18（150×4.6 mm-3 μm）

¹H NMR（400 MHz，CD₃OD）：δ 9.34～9.39（m，1H）、8.45～8.48（m，1H）、7.77～7.97（m，2H）、4.71～4.87（m，1H）、3.90～4.07（m，3H）、1.94～2.17（m，5H）、1.43（s，9H）1.13（s，3H）。

【0334】

ステップ7：

ジオキサン中のHClを使用する、上記boc中間体の脱保護後、（3R，4R）-4-（8-クロロ-2-（トリフルオロメチル）-5H-ピリミド〔5，4-b〕インドール-5-イル）-7-メチルアゼパン-3-オール（化合物28）を得た。（0.013 g、86.6%）

LCMS：399（M+H）、RT. 2.22 min、93.15%（最大）。

方法A-0.1%のHCOOH；B-ACN 流量=1.5 mL/min。

カラム-ZORBAX XDB C18（50×4.6 mm-5 μm）

HPLC：RT、10.275 min、92.09%（最大）。

方法A：水中10 mMのNH₄OAc；B：MeOH；流量：1.0 mL/min

カラム：Phenomenex Gemini-NX C18（150×4.6 mm-3 μm）

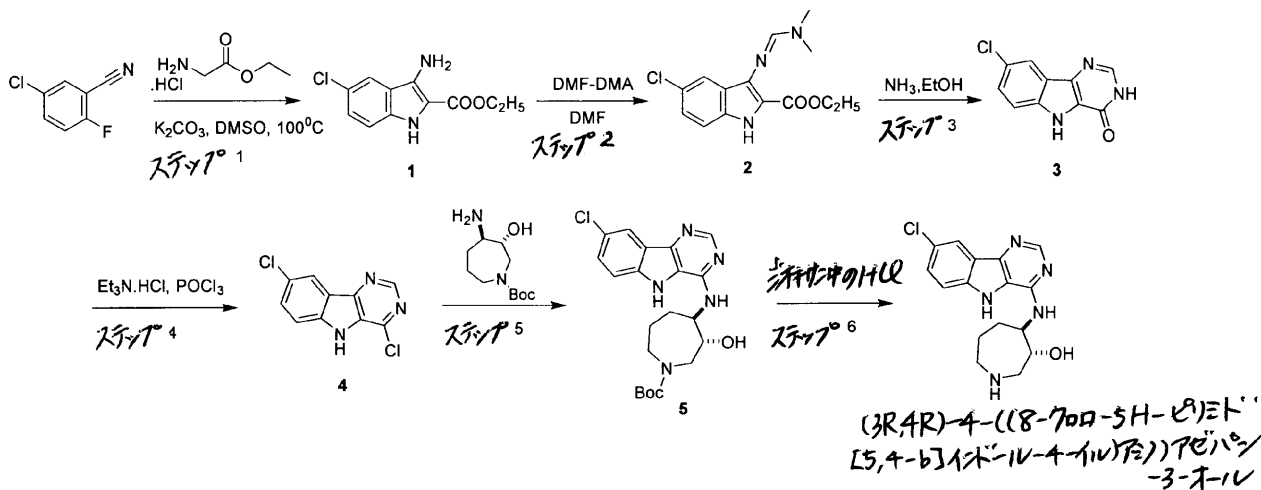
¹H NMR（400 MHz，CD₃OD）：δ 9.38（s，1H）、8.49（s，1H）、7.82（s，2H）、5.19～5.24（m，1H）、4.57～4.58（m，1H）、4.36（s，1H）、3.56～3.69（m，2H）、2.37～2.42（m，1H）、2.12～2.16（m，3H）、1.50（s，3H）。

例30

（3R，4R）-4-（（8-クロロ-5H-ピリミド〔5，4-b〕インドール-4-イル）アミノ）アゼパン-3-オール（化合物25）の合成

【0335】

【化 79】



10

【0336】

ステップ1：DMSO（100 mL）中の5-クロロ-2-フルオロベンズニトリル（10.0 g、64.2 mmol）、エチルグリシネート塩酸塩（7.9 g、64.2 mmol）および炭酸カリウム（22.17 g、160 mmol）の溶液を、100℃で12時間撹拌した。それから、反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（500 mL×2）で抽出し、水（500 mL×3）およびブライン溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。酢酸エチル／石油エーテルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、粗製生成物を最初に精製して、所望の生成物エチル3-アミノ-5-クロロ-1H-インドール-2-カルボキシレート1を得た（5.0 g、32.6%）。

20

LC MS：239（M-H）、RT=2.88 min、81.6%（最大）

方法A-0.1%のHCOOH；B-ACN 流量=1.5 mL/min。

カラム-ZORBAX XDB C18（50×4.6 mm-5 μm）二重モード

30

¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）：δ 10.59（s，1H）、8.23（s，1H）、7.82～7.87（m，2H）、7.32（d，J=9.20 Hz，1H）、5.71（s，2H）、4.27～4.32（m，2H）、1.33（t，J=7.20 Hz，3H）。

【0337】

ステップ2：DMF（10 mL）中のエチル-3-アミノ-5-クロロ-1H-インドール-2-カルボキシレート1（5.0 g、20.9 mmol）の溶液に、N，N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール10 mLを添加し、100℃で2時間撹拌した。反応の完了後、反応混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル（100 mL）で希釈し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。酢酸エチル／石油エーテルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、粗製生成物を精製して、2を与えた（2.5 g、40.6%）。

40

¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）：δ 7.78（s，1H）、7.49（d，J=2.00 Hz，1H）、7.31（d，J=8.80 Hz，1H）、7.19（dd，J=2.2および8.4 Hz，1H）、4.19～4.25（m，2H）、2.99（s，6H）、1.27（t，J=7.20 Hz，3H）。

【0338】

ステップ3：エタノール（20 mL）中の2（2.5 g、8.5 mmol）の溶液に、NH₄OH溶液（20 mL）を添加し、70℃で終夜加熱した。揮発分を真空中で除去し、得られた固体を濾過し、酢酸エチル／ペット（pet）エーテル混合物で洗浄し、乾燥

50

して、3を得た（1.5 g、83.3%）。

LC MS：218（M-H）、RT-2.23 min、92.3%（最大）

方法A-0.1%のHCOOH；B-ACN 流量=1.5 mL/min。

カラム-ZORBAX XDB C18（50×4.6 mm-5 μm）ネガティブモード

¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）：δ 12.30（s, 2H）、8.00（d, J=9.96 Hz, 1H）、7.56（d, J=8.73 Hz, 1H）、7.47（d, J=6.75 Hz, 1H）。

【0339】

ステップ4：3（1.5 g、6.8 mmol）をPOCl₃（15 mL）中に配置し、トリエチルアミン塩酸塩を添加し、混合物を100℃に終夜加熱した。反応を室温に冷却し、過剰のPOCl₃を真空下で蒸発させた。残渣を無水DCM（50 mL）中に溶解させ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（50 mL）およびDCM（50 mL）の急速攪拌溶液に0℃で滴下により添加した。混合物を1時間攪拌し、それから、水相をDCM（3×0.50 mL）で抽出した。有機相を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（1×50 mL）、水（1×50 mL）、およびブライン（1×50 mL）で洗浄し、それから、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4を与えた（1.0 g、62.5%）。

LC MS：239（M+H）、RT-2.88 min、97.8%（最大）

方法A-0.1%のHCOOH；B-ACN 流量=1.5 mL/min。

カラム-ZORBAX XDB C18（50×4.6 mm-5 μm）

¹H NMR：（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 12.59（s, 1H）、8.90（s, 1H）、8.29（s, 1H）、7.71~7.77（m, 2H）、

ステップ5：イソプロピルアルコール（2.0 mL）中の4（0.1 g、0.42 mmol）の溶液に、DIPEA（0.108 g、0.8 mmol）およびtertブチル（3R, 4R）-4-アミノ-3-ヒドロキシアゼパン（hydroxyazepeneas）-1-カルボキシレート（0.116 g、0.5 mmol）を添加し、混合物を100℃に終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル（100 mL）で希釈し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。酢酸エチル/石油エーテルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、粗製生成物を精製して、5を得た（0.03 g、16.6%）。

LC MS：432.2（M+H）、RT-3.31 min、99.62%（最大）

方法A-0.1%のHCOOH；B-ACN 流量=1.5 mL/min。

カラム-ZORBAX XDB C18（50×4.6 mm-5 μm）

¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）：δ 8.40（s, 1H）、8.15（d, J=1.84 Hz, 1H）、7.58（d, J=8.80 Hz, 1H）、7.51（d, J=8.72 Hz, 1H）、4.16~4.18（m, 1H）、3.75~3.77（m, 1H）、3.50~3.71（m, 3H）、3.12~3.22（m, 1H）、2.17~2.20（m, 1H）、1.91~1.95（m, 3H）、1.48（s, 9H）。

【0340】

ステップ6：ジオキサン中のHClを使用する、上記boc中間体の脱保護後、（3R, 4R）-4-（（8-クロロ-5H-ピリミド[5, 4-b]インドール-4-イル）アミノ）アゼパン-3-オールを得た（0.016 g、84.2%）。

LCMS：332（M+H）、RT、1.759 min、98.53%（最大）。

方法A-0.1%のTFA；B-ACN 流量=1.5 mL/min。

カラム-ZORBAX XDB C18（50×4.6 mm-5 μm）ポジティブモード

HPLC：RT、7.93 min、97.7%（最大）。

方法A：水中0.1%のTFA；B：ACN；流量：1.0 mL/min

カラム：Welchrom C18（250×4.6 mm-5 μm）

¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）：δ 8.81（s, 1H）、8.17（d, J=2.02 Hz, 1H）、7.81（d, J=8.92 Hz, 1H）、7.70（dd, J=2.04, 8.96 Hz, 1H）、4.33~4.34（m, 1H）、3.62~

10

20

30

40

50

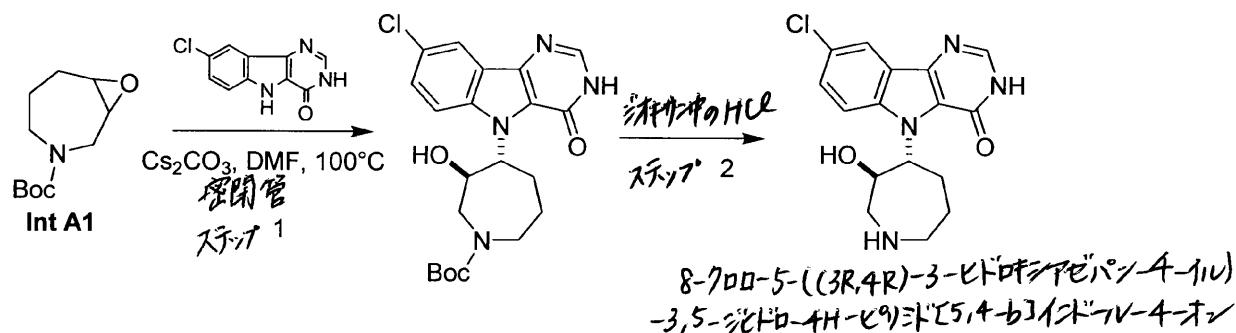
3.72 (m, 2H)、3.40~3.50 (m, 3H)、2.20~2.40 (m, 2H)、2.08~2.11 (m, 2H)。

例 3 1

8-クロロ-5-((3R,4R)-3-ヒドロキシアゼパン-4-イル)-3,5-ジヒドロ-4H-ピリミド[5,4-b]インドール-4-オン(化合物30)の合成:

【0341】

【化80】



10

20

【0342】

ステップ1: 乾燥DMF(3mL)中の8-クロロ-3,5-ジヒドロ-4H-ピリミド[5,4-b]インドール-4-オン(0.5g、2.2mmol)の攪拌溶液に、炭酸セシウム(1.1g、3.4mmol)をN₂雰囲気下で添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。1時間後、Int A1(0.61g、2.8mmol)を反応混合物に添加し、100℃で7日間攪拌させた。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。有機相を濃縮し、分取HPLCによって精製し、単離した(0.06g、6.1%)。

LCMS: 433(M+H)、RT. 2.94min、99.47%(最大)。

方法A-0.1%のHCOOH; B-ACN 流量=1.5mL/min。

カラム-ZORBAX XDB C18(50×4.6mm-5μm)

HPLC: RT、5.63min、92.96%(最大)。

方法A: 水中0.1%のTFA; B: MeOH; 流量: 1.0mL/min

カラム: Atlantis dC18(50×4.6mm-5μm)

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 8.22(d, J=8.80Hz, 1H)、8.07(s, 1H)、7.56(d, J=8.80Hz, 1H)、7.45(d, J=2.00Hz, 1H)、4.33~4.38(m, 1H)、3.92~3.98(m, 1H)、3.64~3.65(m, 2H)、3.36~3.37(m, 1H)、3.11~3.17(m, 2H)、2.02~2.12(m, 1H)、1.94~1.96(m, 2H)、1.50(s, 9H)。

ステップ2:

ジオキサン中のHClを使用する上記boc中間体の脱保護後、8-クロロ-5-((3R,4R)-3-ヒドロキシアゼパン-4-イル)-3,5-ジヒドロ-4H-ピリミド[5,4-b]インドール-4-オンを得た(0.012g、80%)。

LCMS: 333(M+H)、RT. 1.92min、95.39%(最大)。

方法A-0.1%のHCOOH; B-ACN 流量=1.5mL/min。

カラム-ZORBAX XDB C18(50×4.6mm-5μm) ポジティブモード

HPLC: RT、6.69min、94.68%(最大)。

方法A: 水中10mMのNH₄OAc; B: MeOH; 流量: 1.0mL/min

カラム: Phenomenex Gemini-NX C18(150×4.6mm-3

30

40

50

μm)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.70 (s, 1H)、8.10 (s, 1H)、7.62~7.62 (m, 1H)、7.54~7.54 (m, 1H)、4.62~4.63 (m, 2H)、3.70~3.72 (m, 1H)、3.49~3.49 (m, 2H)、3.15~3.32 (m, 1H)、2.60~2.70 (m, 1H)、2.15~2.30 (m, 2H)、2.00~2.10 (m, 1H)。

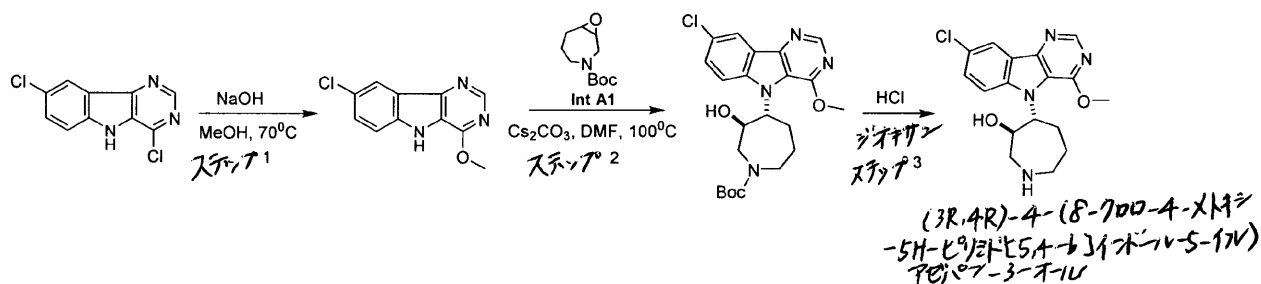
例 3 2

(3R, 4R)-4-(8-クロロ-4-メトキシ-5H-ピリミド[5, 4-b]インドール-5-イル)アゼパン-3-オール(化合物 31)の合成

【0343】

【化 81】

10



20

【0344】

ステップ1: メタノール(10.0 mL)中の4, 8-ジクロロ-5H-ピリミド[5, 4-b]インドール(0.30 g、1.24 mmol)の攪拌溶液に、水酸化ナトリウム(0.074 g、1.87 mmol)を添加し、反応混合物を70°Cで終夜攪拌した。完了後、反応混合物を酢酸エチル(100 mL)で希釈し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機相を濃縮して、8-クロロ-4-メトキシ-5H-ピリミド[5, 4-b]インドールを与えた(0.28 g、96.5%)。

30

LCMS: 234.0 (M+H)、RT. 2.67 min、98.54% (最大)。

方法A-0.1%の HCOOH ; B- ACN 流量=1.5 mL/min。

カラム-ZORBAX XDB C18 (50×4.6 mm-5 μm) ポジティブモード
 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.56 (s, 1H)、8.10 (d, $J=2.00$ Hz, 1H)、7.60 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)、7.51 (dd, $J=2.0$ および 8.8 Hz, 1H)、4.13 (s, 3H)。

【0345】

ステップ2: 乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(3.0 mL)中の8-クロロ-4-メトキシ-5H-ピリミド[5, 4-b]インドール(0.28 g、1.20 mmol)の攪拌溶液に、炭酸セシウム(0.59 g、1.80 mmol)を N_2 雰囲気下で添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。1時間後、Int A1(0.384 g、1.80 mmol)を反応混合物に添加し、100°Cで7日間攪拌させた。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル(100 mL)で希釈し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機相を濃縮し、分取HPLCによって精製して、0.020 g (3.72%)の所望の生成物を与えた。

40

LCMS: 447.0 (M+H)、RT. 3.26 min、95.54% (最大)。

方法A-0.1%の HCOOH ; B- ACN 流量=1.5 mL/min。

カラム-ZORBAX XDB C18 (50×4.6 mm-5 μm) ポジティブモード
 ステップ3:

ジオキサン中の HCl を使用する、上記boc中間体の脱保護後、(3R, 4R)-4-(8-クロロ-4-メトキシ-5H-ピリミド[5, 4-b]インドール-5-イル)

50

アゼパン-3-オールを得た (0.010 g、66.6%)

LCMS: 347.2 (M+H)、RT: 2.05 min、97.72% (最大)

方法A-水中0.1%のギ酸; B-アセトニトリル 流量=1.5 mL/MIN

カラム-Zorbax XDBC18 (50×4.6 mm-5 μm)

HPLC: RT、7.36 min、96.16% (最大)

方法: 水中10 mMのNH₄OAc、B: アセトニトリル 流量: 1.0 mL/min

カラム: Phenomenex Gemini-NX C18 (150×4.6 mm、3 μm)

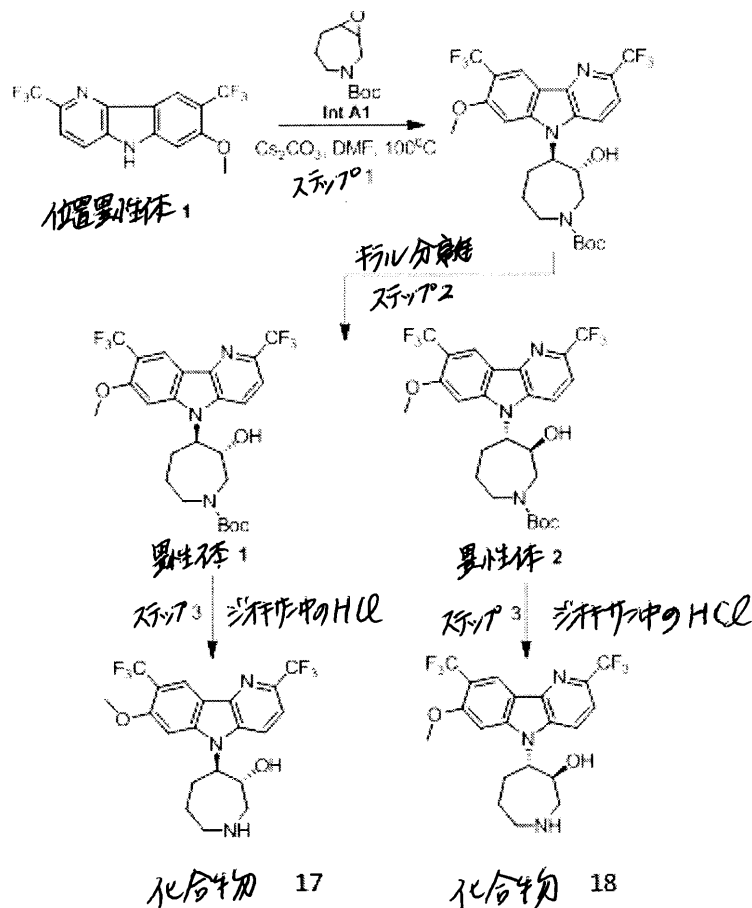
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.48 (s, 1H)、8.10 (d, J=1.60 Hz, 1H)、7.66~7.68 (m, 1H)、7.59 (dd, J=2.00, 8.80 Hz, 1H)、4.56~4.60 (m, 2H)、4.26 (s, 3H)、3.45~3.50 (m, 2H)、3.14~3.31 (m, 1H)、2.60~2.69 (m, 1H)、2.17~2.24 (m, 2H)、2.00~2.17 (m, 1H)。

例 33

(3R, 4R)-4-[7-メトキシ-2, 8-ビス(トリフルオロメチル)ピリド[3, 2-b]インドール-5-イル]アゼパン-3-オール (化合物 17) および (3S, 4S)-4-(7-メトキシ-2, 8-ビス(トリフルオロメチル)-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-5-イル)アゼパン-3-オール (位置異性体 1 = int 16) の合成:

【0346】

【化82】



10

20

30

40

50

【0347】

ステップ1：乾燥N，N-ジメチルホルムアミド（5 mL）中の位置異性体1（int 16）（0.46 g、1.3 mmol）の攪拌溶液に、炭酸セシウム（0.633 g、1.9 mmol）をN₂雰囲気下で添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。1時間後、Int A1（0.36 g、1.6 mmol）を反応混合物に添加し、100℃で7日間攪拌させた。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル（100 mL）で希釈し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。有機相を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（230～400サイズのメッシュ）によって精製し、溶出物1（非極性）を単離した（0.15 g、20%）。

LCMS：549（M+H）、RT. 3.24 min、99.9%（最大）。 10

方法A-0.1%のHCOOH；B-ACN 流量=1.5 mL/min。

カラム-ZORBAX XDB C18（50×4.6 mm-5 μm）ポジティブモード
キラルHPLC：RT、6.94 min、49.68%（最大）、12.90 min、49.92%（最大）

方法A：ヘキサン：IPA（90：10）

カラム：CHIRAL PAK IA（250×4.6 mm-5 μm）

¹H NMR：（400 MHz，MeOD）：δ 9.15（s，1H）、8.95（s，1H）、8.60（d，J=10.52 Hz，1H）、7.47（d，J=12.00 Hz，1H）、4.87～4.89（m，2H）、4.69～4.71（m，2H）、4.04（s，3H）、3.94～3.99（m，2H）、3.47～3.49（m，1H）、2.55～2.57（m，2H）、2.03～2.11（m，1H）、1.58（s，9H）。 20

ステップ2：

上記方法を使用するキラル分取精製に、このboc中間体を供し、異性体1、0.05 gおよび異性体2、0.06 gを得た。

異性体1：

キラルHPLC：RT、7.03 min、99.22%（最大）

方法A：ヘキサン：IPA（90：10）

カラム：CHIRAL PAK IA（250×4.6 mm-5 μm）

異性体2： 30

キラルHPLC：RT、12.22 min、94%（最大）

方法A：ヘキサン：IPA（90：10）

カラム：CHIRAL PAK IA（250×4.6 mm-5 μm）

ステップ3：

ジオキサン中のHClを使用するそれぞれの個々の異性体の脱保護の後、化合物17および化合物18を得た。

化合物17：（0.027 g、83.3%）

LCMS：448（M+H）、RT. 2.57 min、99.54%（最大）

方法A-0.1%のHCOOH；B-ACN 流量=1.5 mL/min。

カラム-ZORBAX XDB C18（50×4.6 mm-5 μm）ポジティブモード
HPLC：RT、9.6 min、99.09%（最大） 40

方法A：水中0.1%のTFA、流量：0.7 mL/min

カラム：Atlantic dC18（50×4.6 mm-5 μm）

¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）：δ 8.43～8.50（m，2H）、7.90（s，1H）、7.60（s，1H）、4.90～4.91（m，1H）、4.55（s，1H）、4.07（s，3H）、3.29～3.48（m，4H）、3.16～3.20（m，1H）、2.02～2.10（m，3H）。

化合物18：（0.035 g、100%）

LCMS：448（M+H）、RT；2.56 min、99.07%（最大）

方法A-0.1%のHCOOH；B-ACN 流量=1.5 mL/min。 50

カラム-ZORBAX XDB C18 (50×4.6mm-5μm) ポジティブモード
HPLC: RT、12.02min、98.48% (最大)

方法A: 水中0.1%のTFA、流量: 0.7mL/min

カラム: Atlantic dC18 (50×4.6mm-5μm)

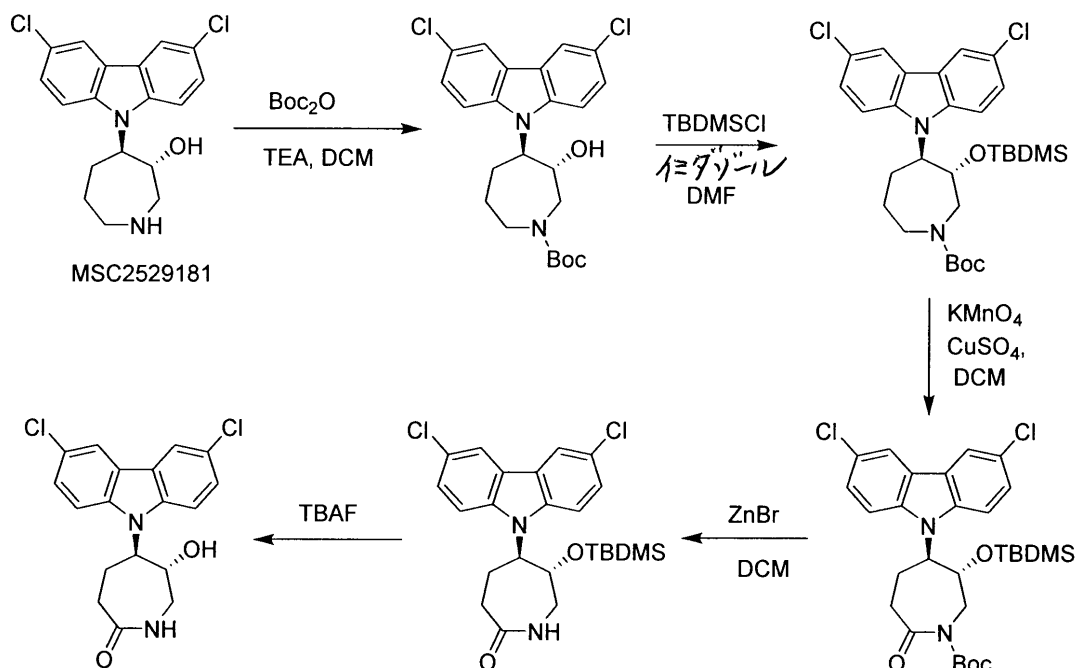
¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.44 (s, 2H)、7.91 (s, 1H)、7.57 (s, 1H)、4.86~4.87 (m, 1H)、4.54~4.56 (m, 1H)、4.05 (s, 3H)、3.40~3.55 (m, 4H)、3.20~3.25 (m, 1H)、2.33~2.49 (m, 3H)。

例34

(5R, 6R)-5-(3, 6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9-イル)-6-ヒドロキシアゼパン-2-オンの合成、(化合物27)

【0348】

【化83】



【0349】

ステップ1: (3S, 4S)-4-(3, 6-ジクロロ-カルバゾール-9-イル)-アゼパン-3-オール (ラセミ体) (1g、2.8mmol) を、DCM (10ml) 中に入れ、それにトリエチルアミン (0.724g、7.1mmol) を添加し、反応混合物を5分間攪拌し、それから、反応混合物を0℃に冷却し、それにboc無水物 (0.732g、3.3mmol) を添加し、添加後、反応混合物を室温で2時間攪拌 (attired) した。反応混合物をDCM (50ml) で希釈し、水 (2×25mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、それから、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲル230~400メッシュを使用するカラムクロマトグラフィーによって、粗製生成物を精製して、所望の生成物tert-ブチル-(3R, 4R)-4-(3, 6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9-イル)-3-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレート (carboxylate) を得た (1.1g、91.6%)。

LCMS: (M+H) 349、RT. 4.07min、98.34% (最大)。

方法A-0.1%のHCOOH; B-ACN 流量=1.5mL/min。

カラム-ZORBAX XDB C18 (50×4.6mm-5μm) ポジティブモード

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.32~8.38 (m, 2H)、7.71 (d, J =8.80 Hz, 1H)、7.42~7.46 (m, 3H)、5.07 (d, J =5.60 Hz, 1H)、4.51 (q, J =10.00 Hz, 1H)、4.26~4.27 (m, 1H)、3.71~3.85 (m, 2H)、3.05~3.19 (m, 2H)、2.26~2.34 (m, 1H)、1.94~1.96 (m, 2H)、1.80~1.84 (m, 1H)、1.48 (s, 9H)。

【0350】

ステップ2: tert-ブチル(3R, 4R)-4-(3, 6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9イル)-3-ヒドロキシアゼペン-1-カルボキシレート(1g、2.2 mmol)をDCM(20 mL)の中に入れ、それにイミダゾール(0.224 g、3.3 mmol)を添加し、反応混合物を0℃に冷却し、それにTBDMSClを添加し、反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物をDCM(50 mL)で希釈し、水(2×25 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、それから、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲル230~400メッシュを使用するカラムクロマトグラフィーによって、粗製生成物を精製して、所望の生成物 tert-ブチル(3R, 4R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-(3, 6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9イル)-2-オキシアゼペン(oxyazepene)-1-カルボキシレートを得た(0.7g、20%)

ステップ3: tert-ブチル(3R, 4R)-6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-(3, 6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9イル)-3-ヒドロキシアゼペン-1-カルボキシレート(0.7g、1.2 mmol)を、DCM(10 mL)の中に入れ、それに KMnO_4 のプレミックス粉末(0.707g、4.4 mmol)および CuSO_4 を添加し、反応混合物を室温で24時間、密閉管において攪拌した。セライト(登録商標)で反応混合物を濾過し、DCMで洗浄し、濾液を真空中で濃縮し、酢酸エチル/石油エーテルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、得られた粗製物を直接精製して、tert-ブチル(5R, 6R)-4-(3, 6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9イル)-3-オキシアゼペン-1-カルボキシレートを与えた(0.11g、15.3%)

UPLC: (M+H) 477、RT. 1.70 min、97.68% (最大)。

(方法): Acquity HSS T3 C18 (2.1×50 mm-1.8 μm)
Acq. 方法 3070 FA. 01p%B: 0 min=30% 1.25~2.0 min=95% 2.5 min=30% 3.0 min=30%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.00 (s, 1H)、7.27~7.53 (m, 5H)、4.34~4.54 (m, 3H)、3.50~3.59 (m, 1H)、2.76~2.99 (m, 3H)、2.06~2.18 (m, 1H)、1.71 (s, 9H)、0.45 (s, 9H)、(s, 3H)、(s, 3H)。

【0351】

ステップ4: tert-ブチル(5R, 6R)-4-(3, 6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9イル)-3-オキシアゼペン-1-カルボキシレート(0.11g、0.019 mmol)をDCM(3 mL)の中に入れ、亜鉛ブロミド(0.214g、0.09 mmol)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をDCM(50 mL)で希釈し、水(2×25 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、それから、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲル230~400メッシュを使用するカラムクロマトグラフィーによって、粗製生成物を精製して、所望の生成物を得た。酢酸エチル/石油エーテルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、得られた粗製物を直接精製して、rac-tert-ブチル(5R, 6R)-4-(3, 6-ジクロロ-9H-カルバゾール-9イル)-3-ヒドロキシアゼペン-1-カルボキシレートを与えた(0.016g、15.3%)。UPLC: (M+H) 477、RT. 1.39 min、94.84% (最大)。

(方法): Acquity HSS T3 C18 (2.1×50 mm-1.8 μm)

A c q . 方 法 3 0 7 0 F A . o l p % B : 0 m i n = 3 0 % 1 . 2 5 ~ 2 . 0 m i n = 9 5 % 2 . 5 m i n = 3 0 % 3 . 0 m i n = 3 0 %

^1H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 8.08~8.13 (m, 2H)、7.64 (d, J = 8.80 Hz, 2H)、7.42 (d, J = 2.00 Hz, 2H)、4.77~4.88 (m, 1H)、4.39~4.44 (m, 1H)、3.59~3.65 (m, 1H)、3.28~3.32 (m, 1H)、3.00 (t, J = 12.80 Hz, 1H)、2.75~2.79 (m, 1H)、2.46 (q, J = 6.40 Hz, 1H)、2.13~2.15 (m, 1H)、0.43 (s, 9H)、(s, 3H)、(s, 3H)。

【0352】

ステップ5：乾燥CHCl₃ (1 mL) 中の () (0.016 g、2.6 mmol) の攪拌溶液に、TBAF (1.2 g、4 mmol) の1 M溶液をN₂雰囲気下で添加し、反応混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物をDCM (50 mL) で希釈し、水 (2 × 25 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、それから、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲル230~400メッシュを使用するカラムクロマトグラフィーによって、粗製生成物を精製して、所望の化合物27を得た (0.003 g、5.8%)。UPLC : 363 (M+H)、RT. 1.36 min、98.06% (最大)。

(方法) : Acquity HSS T3 C18 (2.1 × 50 mm - 1.8 μm)
A c q . 方 法 : 5 9 5 F A . o l p % B : 0 m i n = 5 % 2 . 0 m i n = 9 5 % 2 . 5 m i n = 5 % 3 . 0 m i n = 5 %

例35

本発明の選択化合物の薬物動態 (Pharmacokinetic) 特性

培養された熱帯熱マラリア原虫を使用して、本発明の選択化合物をそれらの抗マラリア活性に対して分析 (assay) した。これは以下のプロトコールに従って行われることができる：

熱帯熱マラリア原虫の培養：

熱帯熱マラリア原虫系統NF54をResearch and Reference Reagent Resource Center (MR4) (Manassas, VA) から得た。その2つの系統をTragerおよびJensenの方法の修正によってインビトロにて維持した。完全培地において5%ヘマトクリットで懸濁されたA陽性 (A+) ヒト赤血球中に、培養を維持した。5 gのalbumax II (Gibco-Invitrogen、カタログ番号11021037)、2.5 mgのゲンタマイシン (Sigma Aldrich)、25 mMのHEPES (Invitrogen)、5 mgのヒポキサンチン (Sigma)、および1 LのRPMI 1640 (Invitrogen、カタログ番号11875085)。培養を100 mmのペトリ皿において (BD Falcon) 15 mLの体積で成長させ、4%のCO₂ および3%のO₂ という標準ガス環境において温度37℃でトリガスインキュベーター (カタログ番号3131、Thermo Scientific Forma Series II Water Jacketed) 中で保持した。ギムザ染色 (Geimsa stain) での染色に続いて、100X (油浸) 倍率で薄い塗抹標本 (smear) を使用して寄生生物の成長および形態を毎日観察した。

熱帯熱マラリア原虫成長分析

このプロトコールまたはその変形物は、熱帯熱マラリア原虫の成長をインビトロで阻害する、本発明の選択化合物の効力を判定するために使用されることができる。

【0353】

以前に、Desjardinsおよび同僚 (colleague) (Antimicrob. Agents Chemother.、16 (6)、710、1979) によって記述される従来の [3H] ヒポキサンチン取り込み分析によって、寄生生物の成長が分析物において検出された。[3H] ヒポキサンチン取り込み分析を実施するため、新たな抗マラリア剤は、1 : 1で、ヒポキサンチンのない完全培地中へ、100 μLの最終体積に (最終抗マラリア剤濃度範囲、10,000 nMから4.8 nMは、特殊な場合に变化す

10

20

30

40

50

ることができる)、96ウェル無菌細胞培養プレートにおいて連続的に希釈された。1ウェル当たり、100 μ Lの熱帯熱マラリア原虫培養(0.3%pおよび1.25%h一同調された環段階)を添加し、添加によって、抗マラリア剤は、そのウェルにおける最終DMISO濃度が0.1%を超えないように希釈される。該研究において使用される全ての培養は、適合させたalbu max IIである。マイクロタイタープレートをチャンバー中にて標準ガス環境において37 $^{\circ}$ Cで72時間インキュベートした。インキュベーションの48時間後、および50 μ L(0.5 μ Ci/ウェル)の3H-ヒポキサンチン(比活性、20Ci/mmol、濃度1.0mCi/ml; American Radiolabelled Chemicals, Inc., St. Louis, MO)の添加より前に、培養が成長していることを保証する、塗抹標本を作製することによって、培養成長を評価した。分析プレートを24時間さらにインキュベートする。インキュベーション期間に続いて、FilterMate細胞ハーベスター(Perkin Elmer)を用いてユニフィルター96 GF/Bプレート上で、プレートを採取し、蒸留水で洗浄して、過剰の放射化学物質(radiochemical)を除去し、プレートを乾燥させるために37 $^{\circ}$ Cで終夜または60 $^{\circ}$ Cで1時間保持した。50 μ LのMicroscintシンチレーションカクテル(Microscint-High Efficiency LSC-Cocktail; Perkin Elmer)をユニフィルター96 GF/Bプレートに添加し、15~20分間保持した。そのプレートをTop Count NXTマイクロプレートシンチレーションおよび発光カウンター(Perkin Elmer)においてカウントした。寄生対照および非寄生対照の赤血球における[3H]ヒポキサンチン取り込みに対する平均値を算出した。

【0354】

結果として生じた分析データは、表1に提供される。

【0355】

【表3】

化合物	EC50 (nM)
2	36.37
3	2.55
6(ラセミ体)	45.93
8(ラセミ体)	32.89
9	18.03
10(ラセミ体)	21.01
10(異性体1)	20.25
14(i)	16.59
14(ii)	26.88
17	12.8
18	5.4
19	24.0
20	13.1
21	41.7
22	46.1
23	11.2
24	2.3
27	28.18

表1: [3H]-ヒポキサンチンの取り込みを72時間で50%(EC₅₀)阻害する、濃度としてnMで表される熱帯熱マラリア原虫NF54に対する、選択された発明化合物の抗マラリア活性

【0356】

インビボ分析例16および17に記述される化合物番号2および3についての、熱帯熱マラリア原虫 PF3D/0087/N9に対するインビボ効力。

【0357】

熱帯熱マラリア原虫－マラリアのマウスモデルにおけるインビボ活性は、Angulo-Barturen I、Jimenez-Diaz MB、Mulet T、Rullas J、Herrerros Eら（2008）PLoS ONE 3（5）：e2252. doi：10.1371/journal.pone.0002252によって提供されるプロトコールから適合させた。

10

【0358】

この研究は、ヒト赤血球が移植されたNODscidIL2Rγnullマウスの末梢血液において成長する熱帯熱マラリア原虫に対する、化合物番号2および3の治療的有効性を測定する。「4日試験」を使用して、化合物番号2および3の抗マラリア効力を評価した。

【0359】

該研究において概算された効力のパラメータは、a) ビヒクル処置マウスに関して感染後7日目に寄生虫血症を90%減少する、 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ での化合物番号2および3の用量（ED90として示されるパラメータ）である。

20

【0360】

化合物番号2および3に対するED90は、それぞれ、 $< 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ および $< 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ であった。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/001368

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/04 C07D413/04 C07D417/04 C07D471/04 C07D487/04
 A61K31/55 A61P33/06

ADD.

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JÉRÔME MOLETTE ET AL: "Identification and Optimization of an Aminoalcohol-Carbazole Series with Antimalarial Properties", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 4, no. 11, 14 November 2013 (2013-11-14), pages 1037-1041, XP055189170, ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/ml400015f table 1; compound 12 -----	1-44
A,P	WO 2014/108168 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 17 July 2014 (2014-07-17) claims 1,11 -----	1-44

☐ 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 application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 August 2015

Date of mailing of the international search report

25/08/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Johnson, Claire

Information on patent family members

PCT/EP2015/001368

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
PCT/EP2015/001368

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 33, 38(all partially)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ EP2015/ 001368

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 33, 38(all partially)

The term "pharmaceutically acceptable derivatives thereof used in claims 33 and 38 is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical feature to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claims unclear, Article 6 PCT. The claims have been searched disregarding this term.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P 33/14 (2006.01)		A 6 1 P 33/14		4 C 0 8 6
A 6 1 P 33/10 (2006.01)		A 6 1 P 33/10		
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 K 45/00		
A 6 1 K 31/403 (2006.01)		A 6 1 K 31/403		
A 6 1 K 31/55 (2006.01)		A 6 1 K 31/55		
C 0 7 D 417/04 (2006.01)		C 0 7 D 417/04	C S P	
C 0 7 D 413/04 (2006.01)		C 0 7 D 471/04	1 0 3 Z	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)		C 0 7 D 413/04		
C 0 7 D 498/04 (2006.01)		C 0 7 D 471/04	1 0 3 S	
		C 0 7 D 487/04	1 4 4	
		C 0 7 D 498/04	1 1 2 T	

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

(74)代理人 100127454

弁理士 緒方 雅昭

(72)発明者 スパンジャンベルグ、 トマ

スイス国 セアシュー 1 2 0 3 ジュネーブ ル デ シアルミーユ 3 4

Fターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB04 CC08 DD10 EE03 FF02 GG02 HH04
 4C063 AA01 BB02 CC19 CC54 CC64 DD08 DD19 EE01
 4C065 AA04 AA05 AA18 BB04 CC09 DD02 EE02 HH01 HH03 JJ01
 JJ02 KK06 KK09 LL01 PP08
 4C072 AA01 AA06 BB02 BB06 CC02 CC11 DD10 EE07 FF07 GG05
 HH07 UU01
 4C084 AA19 NA05
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC12 BC31 CB05 GA07 GA09 GA10 MA02
 MA05 MA35 MA37 MA41 MA60 MA66 NA14 ZB35 ZB37 ZB38
 ZB39