

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2009-209068

(P2009-209068A)

(43) 公開日 平成21年9月17日(2009.9.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 223/18 (2006.01)	C07D 223/18 C S P	4C063
C07D 401/06 (2006.01)	C07D 401/06	4C086
C07D 409/06 (2006.01)	C07D 409/06	
C07D 403/06 (2006.01)	C07D 403/06	
A61K 31/55 (2006.01)	A61K 31/55	

審査請求 未請求 請求項の数 11 O L (全 47 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-52623 (P2008-52623)
 (22) 出願日 平成20年3月3日(2008.3.3)

(71) 出願人 504137912
 国立大学法人 東京大学
 東京都文京区本郷七丁目3番1号
 (74) 代理人 100089705
 弁理士 社本 一夫
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100080137
 弁理士 千葉 昭男
 (74) 代理人 100096013
 弁理士 富田 博行
 (74) 代理人 100122644
 弁理士 寺地 拓己

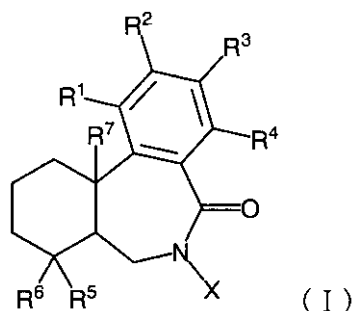
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カリウムチャンネル開口薬

(57) 【要約】

【課題】カリウムチャンネル開口活性、特にBKチャンネル開口活性を有し、医薬品として有用である新規な化合物を提供することである。さらに本発明の目的は、当該化合物の合成方法、当該化合物の合成に有用な中間体、および当該化合物を含む医薬組成物を提供することである。

【解決手段】式(I)：



[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ およびXは、本明細書中に定義されたとおりである]で表される化合物、または医薬として許容なその塩、もしくはその溶媒和物が提供される。

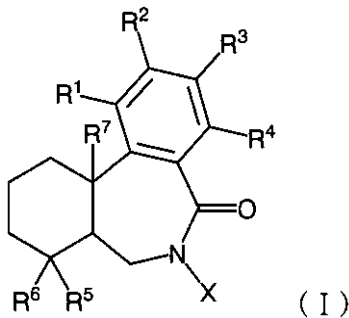
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、独立に、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_n C_{1-6}$ アルキル(ここで n は0~2から選択される整数である)および C_{1-6} アルキルカルボニルから選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシおよび $-S(O)_n C_{1-6}$ アルキルは、炭素原子上を1以上のハロゲン原子またはヒドロキシにより置換されていてもよく；

20

R^{11} および R^{12} は、独立に、水素原子、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルキルカルボニルから選択され、または結合する窒素原子と一緒にあって、5~7員ヘテロ環を形成してもよく；

R^5 は、 $-COOR^{13}$ 、 $-CONR^{14}R^{15}$ またはテトラゾール-5-イルであり；

R^{13} は、水素原子、または1以上の R_a により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；

R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子および1以上の R_a により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルから選択され、または結合する窒素原子と一緒にあって、5~7員ヘテロ環を形成してもよく；

30

R^6 および R^7 は、独立に、水素原子、ヒドロキシおよび C_{1-10} アルキルから選択され；

X は、水素原子、1以上の R_a により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、1以上の R_a により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、または1以上の R_a により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニルであり；

R_a は、独立に、ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、1以上の R_b により置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル、1以上の R_b により置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、1以上の R_b により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、1以上の R_c により置換されていてもよいアリーール、1以上の R_c により置換されていてもよいヘテロシクリル、1以上の R_c により置換されていてもよいアリーールオキシ、1以上の R_c により置換されていてもよいヘテロシクリルオキシ、 $-NR^{21}R^{22}$ 、および $-S(O)_n R^{23}$ (ここで n は0~2から選択される整数である)から選択され；

40

R^{21} および R^{22} は、独立に、水素原子、1以上の R_b により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、1以上の R_c により置換されていてもよいアリーール、および1以上の R_c により置換されていてもよいヘテロシクリルから選択され；

R^{23} は、1以上の R_b により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；

R_b は、独立に、ハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、1以上の R_c により置換されていてもよいアリーール、1以上の R_c により置換されていてもよいヘテロシクリル、1以上の R_c により置換されていてもよ

50

いアリールオキシ、1以上のR_cにより置換されていてもよいヘテロシクリルオキシ、1以上のR_cにより置換されていてもよいC₇₋₁₄アラルキルオキシ、ヘテロシクリルC₁₋₆アルコキシ(当該基に含まれるヘテロシクリル部分は、1以上のR_cにより置換されていてもよい)、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、C₇₋₁₄アラルキルオキシC₁₋₆アルコキシ(当該基に含まれるアリール部分は、1以上のR_cにより置換されていてもよい)、ヘテロシクリルC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ(当該基に含まれるヘテロシクリル部分は、1以上のR_cにより置換されていてもよい)、-NR^{2,4}R^{2,5}および-S(O)_nR^{2,6}(ここでnは0~2から選択される整数である)から選択され;ここで、上記基に含まれるアルコキシ部分は1以上のハロゲン原子で置換されていてもよく;

10

R^{2,4}およびR^{2,5}は、独立に、水素原子およびC₁₋₆アルキルから選択され;

R^{2,6}は、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルであり;

R_cは、独立に、ハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいヘテロシクリルオキシ、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいヘテロシクリル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、アミノC₁₋₆アルキル、およびアミノC₁₋₆アルコキシから選択され;

20

さらに式中のシクロヘキサン環に含まれる置換可能な炭素原子は、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキルおよびオキソから選択される置換基により独立に置換されていてもよく、式中のアゼピン環に含まれる置換可能な炭素原子は、ヒドロキシおよびC₁₋₆アルキルから選択される置換基により独立に置換されていてもよい]

で表される化合物、医薬として許容なその塩、またはその溶媒和物。

【請求項2】

R⁴が、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、または-S(O)_nC₁₋₆アルキル(ここでnは0~2から選択される整数である)であり、ここで前記C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシおよび-S(O)_nC₁₋₆アルキルは、炭素原子上を1以上のハロゲン原子またはヒドロキシにより置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物、医薬として許容なその塩、またはその溶媒和物。

30

【請求項3】

Xが、1以上のR_aにより置換されていてもよいC₂₋₄アルキル、1以上のR_aにより置換されていてもよいC₂₋₄アルケニル、または1以上のR_aにより置換されていてもよいC₂₋₄アルキニルであり;R_aは、請求項1に定義されたとおりである;請求項1または2に記載の化合物、医薬として許容なその塩、またはその溶媒和物。

【請求項4】

R²が、水素原子またはハロゲン原子である、請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物、医薬として許容なその塩、またはその溶媒和物。

40

【請求項5】

R⁴が、ハロゲン原子である、請求項1~4のいずれか1項に記載の化合物、医薬として許容なその塩、またはその溶媒和物。

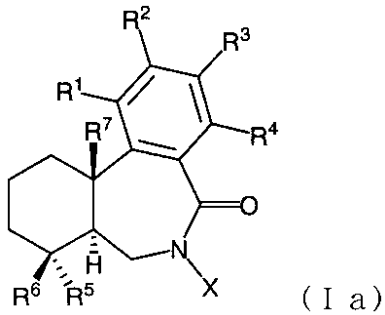
【請求項6】

R⁵が-COOR^{1,3}である、請求項1~5のいずれか1項に記載の化合物、医薬として許容なその塩、またはその溶媒和物。

【請求項7】

式(Ia):

【化 2】



10

【式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および X は、独立に、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に定義されたとおりである】

で表される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、医薬として許容なその塩、またはその溶媒和物。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、医薬として許容なその塩、またはその溶媒和物を含む医薬組成物。

【請求項 9】

脳梗塞、脳血管虚血、虚血性心疾患、頻尿、尿失禁疾患、過活動膀胱および気管支喘息から選択される疾患の治療または予防のために使用する、請求項 8 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 10】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、または医薬として許容なその塩、もしくはその溶媒和物を含むカリウムチャネル開口薬。

【請求項 11】

BKチャネルに作用する、請求項 10 に記載のカリウムチャネル開口薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、カリウムチャネル開口薬、特に Ca^{2+} 依存性カリウムチャネルの開口薬として作用する化合物、または医薬として許容なその塩、もしくはその溶媒和物に関する。さらに、本発明は、当該化合物の製造方法、および当該化合物の製造に有用な合成中間体に関する。さらに本発明は、当該化合物を含む医薬組成物、および当該化合物のカリウムチャネル開口剤としての使用に関する。

30

【背景技術】

【0002】

平滑筋細胞に発現する Ca^{2+} 依存性カリウムチャネル (large conductance Ca^{2+} -activated K^+ channel; Maxi K^+ チャネルまたはBKチャネル) は平滑筋の弛緩に関わるイオンチャネルであり、脳梗塞をはじめ脳血管虚血や虚血性心疾患、過活動膀胱、頻尿・尿失禁疾患や気管支喘息など我々のクオリティーオブライフに直結する幅広い疾患に関与する。化合物によるBKチャネルの開口の調節は創薬のターゲットとして注目されている。

40

【0003】

BKチャネルは、細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇による生体膜の脱分極に反応し、速やかに開口して膜の過分極をおこし、 Ca^{2+} の流入を減少させ細胞死を回避する一種の生体防衛機構としての役割を果たしている。BKチャネルはサブユニットとサブユニットの各 4 分子から構成され、サブユニットがチャネルの本体を形成し、サブユニットはサブユニットの機能を修飾する。BKチャネルをはじめとする K^+ チャネルは 4 回回転対称性 (ホモ・テトラマー) を有することが知られている (非特許文献 1)。そのため、BKチャネル開口薬の結合部位も回転対称に 4 カ所配置していると考えられている。

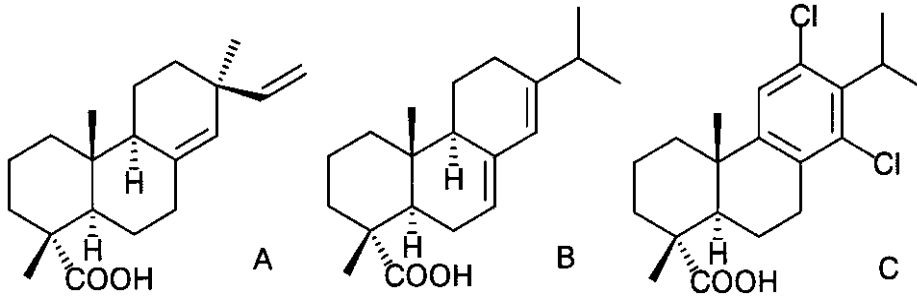
【0004】

50

サブユニットの結合の仕方や機能調節の分子レベルでのメカニズムは不明であるが、サブユニットに結合し開口活性を示す天然化合物が既に見いだされている。ピマル酸（式A）にはBKチャネルのサブユニットと相互作用し開口する活性があるが、ピマル酸と高度に構造が類似するアピエチン酸（式B）には開口活性がないことが確認されている（非特許文献2）。一方でジクロロデヒドロアピエチン酸（式C）にはサブユニットを介した開口活性があることが確認されている（特許文献1、非特許文献3）。

【0005】

【化1】



10

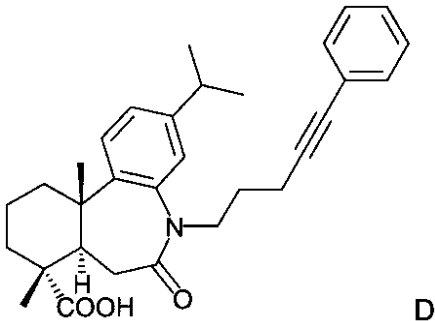
【0006】

さらに、BKチャネル開口活性を有する化合物として、1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b]アゼピン-2-オン骨格を有する化合物（例えば、式Dの化合物など）が報告されている（特許文献2および非特許文献4）。

20

【0007】

【化2】



30

【0008】

【特許文献1】国際公開WO2002/087559号

【特許文献2】特開2007-186480号公報

【非特許文献1】J. Pharmacol. Sci. 第94巻(4)：第339～347頁、2004年；

【非特許文献2】Molecular Pharmacology、第62巻、第836～846頁、2002年；

【非特許文献3】Bioorganic Medicinal Chemistry Letters、第13巻、第3971～3974頁、2003年

40

【非特許文献4】Bioorg. Med. Chem.、14巻、8014-8031頁、2006年

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

BKチャネル開口活性を有する既存の化合物についてはいずれも十分な活性を有するとはいえず、活性のさらなる向上が求められている。また、BKチャネル開口薬として上市され臨床で使用されている医薬品は存在せず、BKチャネル開口活性を有する新規な化合物の発見が求められている。

【課題を解決するための手段】

50

【 0 0 1 0 】

本発明者は、上記課題を達成するために鋭意研究を進めたところ、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ[c]アゼピン - 1 - オン骨格を有する新規な化合物が B K チャネル開口活性を有することを発見して本発明を完成させた。

【 0 0 1 1 】

本発明の目的は、カリウムチャネル開口活性、特に B K チャネル開口活性を有し、医薬品として有用である新規な化合物を提供することである。さらに本発明の目的は、当該化合物を含む医薬組成物を提供することである。

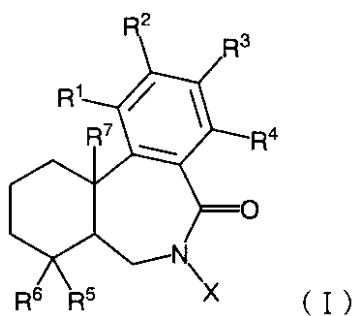
【 0 0 1 2 】

すなわち、本発明の一つの側面によれば、式 (I) :

10

【 0 0 1 3 】

【 化 3 】



(I)

20

【 0 0 1 4 】

[式中、R¹、R²、R³ および R⁴ は、独立に、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 アルコキシ、- NR^{1 1} R^{1 2}、- S (O)_n C₁ - 6 アルキル (ここで n は 0 ~ 2 から選択される整数である) および C₁ - 6 アルキルカルボニルから選択され、ここで前記 C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 アルコキシおよび - S (O)_n C₁ - 6 アルキルは、炭素原子上を 1 以上のハロゲン原子またはヒドロキシにより置換されていてもよく；

R^{1 1} および R^{1 2} は、独立に、水素原子、C₁ - 6 アルキルおよび C₁ - 6 アルキルカルボニルから選択され、または結合する窒素原子と一緒にあって、5 ~ 7 員ヘテロ環を形成してもよく；

30

R⁵ は、- COOR^{1 3}、- CONR^{1 4} R^{1 5} またはテトラゾール - 5 - イルであり；

R^{1 3} は、水素原子、または 1 以上の R_a により置換されていてもよい C₁ - 6 アルキルであり；

R^{1 4} および R^{1 5} は、独立に、水素原子および 1 以上の R_a により置換されていてもよい C₁ - 6 アルキルから選択され、または結合する窒素原子と一緒にあって、5 ~ 7 員ヘテロ環を形成してもよく；

R⁶ および R⁷ は、独立に、水素原子、ヒドロキシおよび C₁ - 10 アルキルから選択され；

40

X は、水素原子、1 以上の R_a により置換されていてもよい C₁ - 10 アルキル、1 以上の R_a により置換されていてもよい C₂ - 10 アルケニル、または 1 以上の R_a により置換されていてもよい C₂ - 10 アルキニルであり；

R_a は、独立に、ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、1 以上の R_b により置換されていてもよい C₁ - 6 アルコキシカルボニル、1 以上の R_b により置換されていてもよい C₁ - 6 アルコキシ、1 以上の R_b により置換されていてもよい C₃ - 10 シクロアルキル、1 以上の R_c により置換されていてもよいアリーール、1 以上の R_c により置換されていてもよいヘテロシクリル、1 以上の R_c により置換されていてもよいアリーールオキシ、1 以上の R_c により置換されていてもよいヘテロシクリルオキシ、- NR^{2 1} R^{2 2}、および - S (O)_n R^{2 3} (ここで n は 0 ~ 2 から選択される整数である) から

50

選択され；

R^{21} および R^{22} は、独立に、水素原子、1以上の R_b により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、1以上の R_c により置換されていてもよいアリール、および1以上の R_c により置換されていてもよいヘテロシクリルから選択され；

R^{23} は、1以上の R_b により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；

R_b は、独立に、ハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、1以上の R_c により置換されていてもよいアリール、1以上の R_c により置換されていてもよいヘテロシクリル、1以上の R_c により置換されていてもよいアリールオキシ、1以上の R_c により置換されていてもよいヘテロシクリルオキシ、1以上の R_c により置換されていてもよい C_{7-14} アラルキルオキシ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシ（当該基に含まれるヘテロシクリル部分は、1以上の R_c により置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{7-14} アラルキルオキシ C_{1-6} アルコキシ（当該基に含まれるアリール部分は、1以上の R_c により置換されていてもよい）、ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ（当該基に含まれるヘテロシクリル部分は、1以上の R_c により置換されていてもよい）、 $-NR^{24}R^{25}$ および $-S(O)_nR^{26}$ （ここで n は0~2から選択される整数である）から選択され；ここで、上記基に含まれるアルコキシ部分は1以上のハロゲン原子で置換されていてもよく；

R^{24} および R^{25} は、独立に、水素原子および C_{1-6} アルキルから選択され；

R^{26} は、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；

R_c は、独立に、ハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいヘテロシクリルオキシ、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいヘテロシクリル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ C_{1-6} アルキル、およびアミノ C_{1-6} アルコキシから選択され；

さらに式中のシクロヘキサン環に含まれる置換可能な炭素原子は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルおよびオキシから選択される置換基により独立に置換されていてもよく、式中のアゼピン環に含まれる置換可能な炭素原子は、ヒドロキシおよび C_{1-6} アルキルから選択される置換基により独立に置換されていてもよい]

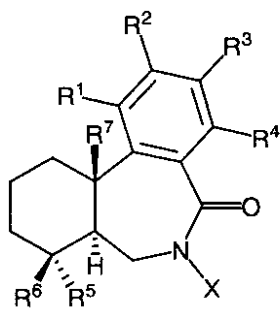
で表される化合物、医薬として許容なその塩、またはその溶媒和物が提供される。

【0015】

本発明の別の側面によれば、式(Ia)：

【0016】

【化4】



【0017】

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および X は、独立に、本明細書において定義されたとおりである]

10

20

30

40

50

で表される化合物、医薬として許容なその塩、またはその溶媒和物が提供される。

【0018】

本発明の別の側面によれば、式(I)または式(Ia)の化合物であって、以下の化合物:

[4R, 4aR, 11bS] - 8, 10 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸メチルエステル;

[4R, 4aR, 11bS] - 8, 10 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸;

[4R, 4aR, 11bS] - 8 - クロロ - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸メチルエステル;

[4R, 4aR, 11bS] - 8 - クロロ - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸;

[4R, 4aR, 11bS] - 8, 10 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4, 6, 11b - トリメチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸メチルエステル;

[4R, 4aR, 11bS] - 8, 10 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4, 6, 11b - トリメチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸;

[4R, 4aR, 11bS] - 8 - クロロ - 9 - イソプロピル - 4, 6, 11b - トリメチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸メチルエステル;

[4R, 4aR, 11bS] - 8 - クロロ - 9 - イソプロピル - 4, 6, 11b - トリメチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸;

[4R, 4aR, 11bS] - 8, 10 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 7 - オキソ - 6 - (ペント - 4 - イニル) - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸メチルエステル;

[4R, 4aR, 11bS] - 8, 10 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 7 - オキソ - 6 - (ペント - 4 - イニル) - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸;

[4R, 4aR, 11bS] - 8, 10 - ジクロロ - 6 - [5 - (4 - ヨードフェニル) - ペント - 4 - イニル] - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸メチルエステル;

[4R, 4aR, 11bS] - 8, 10 - ジクロロ - 6 - [5 - (4 - ヨードフェニル) - ペント - 4 - イニル] - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸;

[4R, 4aR, 11bS] - 8, 10 - ジクロロ - 6 - [5 - (3 - ヨードフェニル) - ペント - 4 - イニル] - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸メチルエステル;

[4R, 4aR, 11bS] - 8, 10 - ジクロロ - 6 - [5 - (3 - ヨードフェニル) - ペント - 4 - イニル] - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピ

10

20

30

40

50

ン - 4 - カルボン酸；

[4 R , 4 a R , 1 1 b S] - 8 , 1 0 - ジクロロ - 6 - [5 - (2 - ヨードフェニル) - ペント - 4 - イニル] - 9 - イソプロピル - 4 , 1 1 b - ジメチル - 7 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 1 1 b - オクタヒドロ - 1 H - ジベンゾ [c , e] アゼピン - 4 - カルボン酸メチルエステル；

[4 R , 4 a R , 1 1 b S] - 8 , 1 0 - ジクロロ - 6 - [5 - (2 - ヨードフェニル) - ペント - 4 - イニル] - 9 - イソプロピル - 4 , 1 1 b - ジメチル - 7 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 1 1 b - オクタヒドロ - 1 H - ジベンゾ [c , e] アゼピン - 4 - カルボン酸；

[4 R , 4 a R , 1 1 b S] - 8 , 1 0 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4 , 1 1 b - ジメチル - 7 - オキソ - 6 - (5 - フェニルペン - 4 - イニル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 1 1 b - オクタヒドロ - 1 H - ジベンゾ [c , e] アゼピン - 4 - カルボン酸メチルエステル；

[4 R , 4 a R , 1 1 b S] - 8 , 1 0 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4 , 1 1 b - ジメチル - 7 - オキソ - 6 - (5 - フェニルペン - 4 - イニル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 1 1 b - オクタヒドロ - 1 H - ジベンゾ [c , e] アゼピン - 4 - カルボン酸

を含まない、前記化合物が提供される。

【 0 0 1 9 】

本発明の1つの態様において、式 (I) および式 (I a) の R^4 は、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または $-S(O)_n C_{1-6}$ アルキル (ここで n は 0 ~ 2 から選択される整数である) であり、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシおよび $-S(O)_n C_{1-6}$ アルキルは、炭素原子上を 1 以上のハロゲン原子またはヒドロキシにより置換されていてもよい。

【 0 0 2 0 】

本発明のさらなる態様において、式 (I) および式 (I a) の X は、1以上の R_a により置換されていてもよい C_{2-4} アルキル、1以上の R_a により置換されていてもよい C_{2-4} アルケニル、または 1 以上の R_a により置換されていてもよい C_{2-4} アルキニルであり； R_a は、既に定義されたとおりである。

【 0 0 2 1 】

本発明のさらなる態様において、式 (I) および式 (I a) の X は、1以上の R_a により置換されていてもよい C_{2-4} アルキル、1以上の R_a により置換されていてもよい C_{2-4} アルケニル、または 1 以上の R_d により置換されている C_{2-4} アルキニルであり； R_d は、独立に、ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、1以上の R_b により置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル、1以上の R_b により置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、1以上の R_b により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、1以上の R_c により置換されていてもよいアリール、1以上の R_c により置換されていてもよいヘテロシクリル、1以上の R_c により置換されていてもよいアリールオキシ、1以上の R_c により置換されていてもよいヘテロシクリルオキシ、 $-NR^{21}$ R^{22} 、および $-S(O)_n R^{23}$ (ここで n は 0 ~ 2 から選択される整数である) から選択され； R_a 、 R_b 、 R^{21} 、 R^{22} および R^{23} は、既に定義されたとおりである。

【 0 0 2 2 】

本発明のさらなる態様において、式 (I) および式 (I a) の X は、1以上の R_a により置換されていてもよい C_{2-10} アルキル、または 1 以上の R_a により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニルである。

【 0 0 2 3 】

本発明のさらなる態様において、式 (I) および式 (I a) の R^2 は、水素原子またはハロゲン原子である。

本発明のさらなる態様において、式 (I) および式 (I a) の R^4 は、ハロゲン原子である。

10

20

30

40

50

【0024】

本発明のさらなる態様において、式(I)および式(Ia)のR⁵は、-COOR¹³である。

本発明のさらなる側面によれば、式(I)または式(Ia)で表される化合物、医薬として許容なその塩、またはその溶媒和物を含む医薬組成物が提供される。当該医薬組成物は、特に限定はされないが、例えば、脳梗塞、脳血管虚血、虚血性心疾患、頻尿、尿失禁疾患、過活動膀胱および気管支喘息から選択される疾患の治療または予防のために使用することができる。

【0025】

本発明のさらなる側面によれば、式(I)または式(Ia)で表される化合物、医薬として許容なその塩、またはその溶媒和物を含むカリウムチャンネル開口薬、特に、BKチャンネルに作用するカリウムチャンネル開口薬もまた提供される。

10

【0026】

本明細書において「C₁₋₁₀アルキル」とは、炭素数1~10の直鎖状、分岐鎖状、環状または部分的に環状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、3-メチルブチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3-エチルブチル、および2-エチルブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロプロピルメチルなどが含まれ、例えば、C₂₋₁₀アルキル、C₁₋₆アルキルおよびC₁₋₃アルキルなども含まれる。また、本明細書において「C₁₋₆アルキル」には、例えばC₁₋₃アルキルなども含まれる。

20

【0027】

本明細書において「C₂₋₁₀アルケニル」とは、炭素数2~10の直鎖状、分岐鎖状、環状または部分的に環状のアルケニル基を意味し、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル(アリル)、1-メチルビニル、シクロペンテニル、およびシクロヘキセニルなどが含まれ、例えば、C₂₋₆アルケニルおよびC₂₋₄アルケニルなども含まれる。

【0028】

本明細書において「C₂₋₁₀アルキニル」とは、炭素数2~10の直鎖状、分岐鎖状、環状または部分的に環状のアルキニル基を意味し、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル(プロパルギル)、2-シクロプロピルエチニルなどが含まれ、例えば、C₂₋₆アルキニルおよびC₂₋₄アルキニルなども含まれる。

30

【0029】

本明細書において「C₁₋₁₀アルコキシ」とは、アルキル部分として既に定義した炭素数1~10のアルキル基を有するアルキルオキシ基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、s-ブトキシ、i-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペントキシ、3-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、1-メチルブトキシ、1-エチルプロポキシ、n-ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、1-メチルペントキシ、3-エチルブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロプロピルメチルオキシなどが含まれ、例えば、C₁₋₆アルコキシおよびC₁₋₃アルコキシなども含まれる。また、本明細書において「C₁₋₆アルコキシ」には、例えばC₁₋₃アルコキシなども含まれる。

40

【0030】

本明細書において「-S(O)_nC₁₋₆アルキル」とは、C₁₋₆アルキルチオ、C₁₋₆アルキルスルフェニル、またはC₁₋₆アルキルスルホニルを意味し、これらの基のアルキル部分は、既に定義したC₁₋₆アルキル基である。-S(O)_nC₁₋₆アルキルには-S(O)_nC₁₋₃アルキルも含まれる。

【0031】

本明細書において「C₁₋₆アルキルカルボニル」とは、アルキル部分として既に定義

50

したC₁₋₆アルキル基を有するアルキルカルボニル基を意味し、例えばC₁₋₃アルキルカルボニルが含まれる。

【0032】

本明細書において「C₇₋₁₄アラルキル」とはアリアル基を含む炭素数が7~14のアリアルアルキル基を意味し、例えば、ベンジル、1-フェネチル、2-フェネチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチルなどが含まれる。

【0033】

本明細書において「アリアル」とは、特に限定されないが、炭素数6~14、例えば炭素数6~10の芳香族炭化水素環を有するアリアル基を意味し、例えば、フェニル、1-ナフチルおよび2-ナフチルなどが含まれる。

10

【0034】

本明細書においてハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子などが挙げられる。

本明細書において、窒素原子と一緒にあって5~7員ヘテロ環を形成する場合の「5~7員ヘテロ環」は、飽和、部分不飽和、または不飽和の含窒素5~7員ヘテロ環を意味し、当該ヘテロ環は、さらなる1以上の窒素原子を含んでいてもよく、および/または酸素原子および硫黄原子から選択される1以上のヘテロ原子を含んでいてもよい。5~7員ヘテロ環の例としては、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、ピロリジン、ペペリジン、ピペラジン、ホモピペリジン、ホモピペラジンおよびモルホリンなどが挙げられる。

20

【0035】

本明細書において「ヘテロシクリル」とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される1以上のヘテロ原子を含む、飽和、部分不飽和、または不飽和の4~10員ヘテロ環式基を意味する。ヘテロシクリルの例としては、ピリジル、ピリミジル、ピラジル、トリアジニル、キノリル、キノキサリル、キナゾリル、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピロリジル、ペペリジル、ピペラジニル、ホモピペリジル、ホモピペラジニルおよびモルホリルなどが挙げられる。

【0036】

本明細書において、「アリアルオキシ」、「ヘテロシクリルオキシ」および「C₇₋₁₄アラルキルオキシ」に含まれる、「アリアル」、「ヘテロシクリル」および「C₇₋₁₄アラルキル」は、それぞれ既に定義したとおりである。

30

【0037】

本発明の化合物には、互変異性体、幾何異性体、光学異性体等の各種の立体異性体、およびそれらの混合物が含まれる。

本明細書における「医薬として許容な塩」とは、医薬品として使用されうる塩であれば特に限定されず、上記式(I)および(Ia)の化合物は、例えばR⁵がカルボキシの場合、カルボン酸塩であってもよい。本発明化合物が塩基と形成する塩としては、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基との塩；メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン等の有機塩基との塩；リシン、オルニチン等の塩基性アミノ酸との塩およびアンモニウム塩が挙げられる。当該塩は、酸付加塩であってもよく、かかる塩としては、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸；ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸；アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸との酸付加塩が挙げられる。

40

【0038】

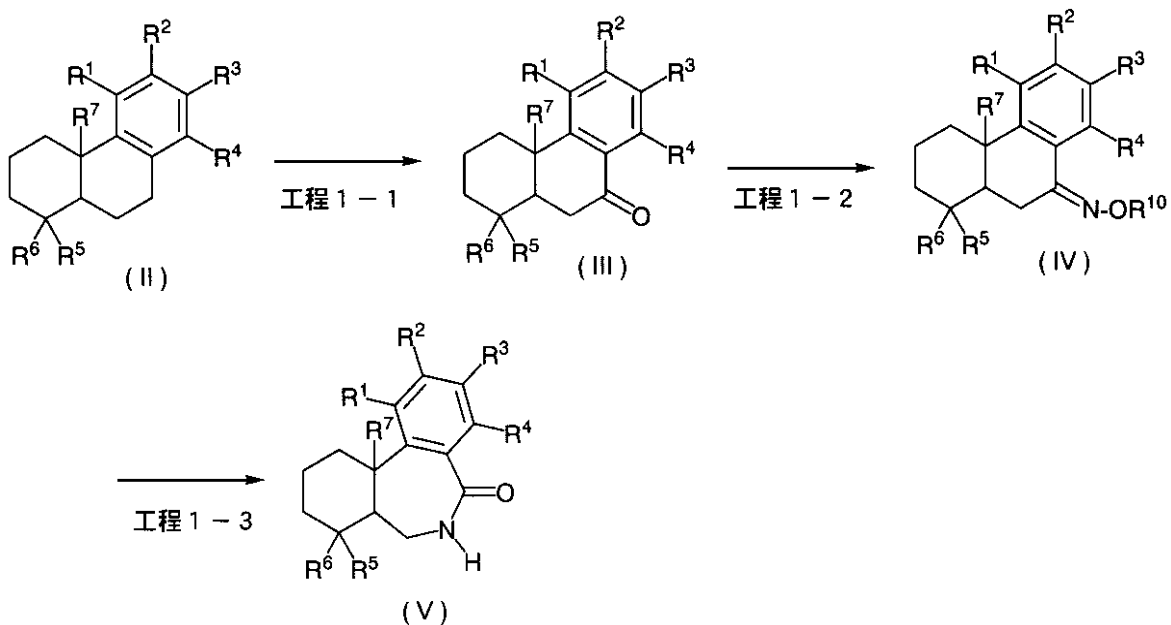
本発明化合物には、水和物、医薬として許容される各種溶媒和物（例えば、水和物など）、および結晶多形等も含まれる。

本発明に係る式(I)の化合物は、例えば、以下のスキームに示す工程により合成することができる。

【0039】

50

【化5】
スキーム1



10

【0040】

20

[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は本明細書で既に定義したとおりであり、R¹⁰は水素原子、または-SO₂-R¹⁶であり、R¹⁶はC₁-₆アルキル、C₁-₆ハロアルキル、フェニル(ここで、当該フェニルは、C₁-₆アルキルまたはハロゲン原子により置換されていてもよい)である]。

【0041】

工程1-1は、適当な酸化剤(例えば、CrO₃、SeO₂、KMnO₄、O₂/CuCl₂(CuCl)、NaIO₄、NaBrO₃、H₂O₂、tBuOOHなど)を使用し、適当な溶媒(例えば、酢酸、アセトニトリルなど)中で行うことができ、系中に添加物(例えば無水酢酸など)を存在させることが好ましい。例えば、無水酢酸の存在下、酢酸中でCrO₃を使用して本工程における酸化を行うことができる。当該工程は、特に限定はされないが、0~150、好ましくは40~60の反応温度、および1~17時間、好ましくは5~10時間の反応時間で行うことができる。

30

【0042】

工程1-2は、工程1-1で得たケトンとヒドロキシアミン塩酸塩を適当な溶媒(例えば、エタノール、水、t-ブタノール、アセトニトリルなど)中で、塩基(例えばピリジン、3級アミン、NaHCO₃、NaOHなど)の存在下反応させることにより行うことができる。当該工程は、特に限定はされないが、0~150、好ましくは50~100の反応温度、および30分~17時間、好ましくは2時間~5時間の反応時間で行うことができる。得られたオキシムをそのまま次の反応に使用することもできるが、より収率よく工程1-3を行うために、R¹⁰が-SO₂-R¹⁶(例えば、メシル、トシル、ベンゼンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニルなど)である化合物に変換してもよい。当該変換は、適当な試薬(例えば、トシルクロリド、メシルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリド、無水トリフルオロメタンスルホン酸など)を使用して、適当な溶媒(例えば、ピリジンなど)中で、塩基(例えばピリジン、3級アミン、水酸化ナトリウムなど)の存在下行うことができる。反応条件は、特に限定はされないが、0~150、好ましくは20~50の反応温度、および1時間~3日、好ましくは10時間~20時間の反応時間で行うことができる。

40

【0043】

工程1-3は、工程1-2で得られたオキシムまたはその誘導体を酸性条件下で反応させることにより行うことができる。使用できる酸としては、例えば、H₃PO₄、CF₃

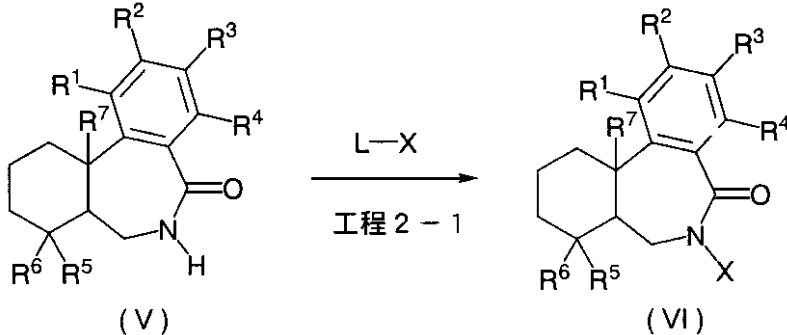
50

CO₂H、P₂O₅などが挙げられ、反応条件は、特に限定はされないが、0～150、好ましくは10～30の反応温度、および10分～17時間、好ましくは30分～2時間の反応時間で行うことができる。

【0044】

【化6】

スキーム2



10

【0045】

[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびXは、本明細書で既に定義したとおりであり、Lは脱離基（例えば、ハロゲン原子、メシル基、トシル基、トリフルオロメタンスルホニル基を含む）である]。

20

【0046】

工程2-1は、適当な塩基（例えば、水素化ナトリウム、水酸化カリウムなど）の存在下、適当な溶媒（例えば、DMF、THF、メタノール、エチレングリコールなど）中に行うことができ、さらに適当な添加物（例えば、クラウンエーテル（18-クラウンエーテル-6など）など）を使用してもよい。反応条件は、特に限定はされないが、0～200、好ましくは50～80の反応温度、および1時間～3日、好ましくは15時間～20時間の反応時間で行うことができる。本スキームにおいて、好ましい脱離基Lとしては、ハロゲン原子（例えばヨウ素原子および臭素原子）、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、トシルオキシ、メシルオキシなどが挙げられる。

30

【0047】

本工程で使用される試薬L-Xとしては、例えば、置換基を有してもよいC₁₋₁₀アルキルハライド、置換基を有してもよいC₂₋₁₀アルキニルハライド、置換基を有してもよいC₂₋₁₀アルケニルハライドが挙げられ、好ましくは置換基を有するC₁₋₁₀アルキルプロミド、置換基を有するC₂₋₁₀アルキニルプロミド、置換基を有するC₁₋₁₀アルケニルプロミドが挙げられる。試薬L-Xは、購入により入手可能であるか、文献において既知であるか、または標準的な合成手段によって調製可能である。

【0048】

上記スキーム中において、保護が必要な官能基について保護基を導入してもよい。当該保護基の選択およびその導入方法は、当該技術分野における当業者によって容易に成し遂げることができると解される。例えば、式(I)および(Ia)においてR⁵がカルボキシである場合は、当該カルボキシを適当なエステル（例えば、C₁₋₁₀アルキルエステル、C₇₋₁₄アラルキルエステルなど）に変換して反応を行い、その後適当な条件（酸もしくはアルカリ加水分解、または水素添加など）により脱保護することにより目的の化合物を得ることができる。

40

【0049】

本発明の医薬組成物は、種々の剤形、例えば、経口投与のためには、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤、液剤、乳剤、懸濁液、溶液剤、酒精剤、シロップ剤、エキス剤、エリキシル剤とすることができ、非経口剤としては、例えば、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤などの注射剤；経皮投与または貼付剤、軟膏またはローション；口腔内投与のための舌下剤、口腔貼付剤；ならびに経鼻投与のためのエアゾール剤

50

とすることができるが、これらには限定されない。これらの製剤は、製剤工程において通常用いられる公知の方法により製造することができる。

【0050】

当該医薬組成物は、一般に用いられる各種成分を含みうるものであり、例えば、1種以上の薬学的に許容され得る賦形剤、崩壊剤、希釈剤、滑沢剤、着香剤、着色剤、甘味剤、矯味剤、懸濁化剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、補助剤、防腐剤、緩衝剤、結合剤、安定剤、コーティング剤等を含みうる。また本発明の医薬組成物は、持続性または徐放性剤形であつてもよい。

【0051】

本発明の医薬組成物の投与量は、投与経路、患者の体型、年齢、体調、疾患の度合い、発症後の経過時間等により、適宜選択することができる。本発明の医薬組成物は、治療有効量および/または予防有効量の上記式(I)または(Ia)の化合物を含むことができる。本発明において上記式(I)または(Ia)の化合物は、一般に0.1~20000mg/日/成人、例えば10~200mg/日/成人、好ましくは30~100mg/日/成人の用量で使用されうる。当該医薬組成物の投与は、単回投与または複数回投与であってもよく、例えば降圧薬(カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬)、気管支拡張薬(β₂受容体作動薬)、尿失禁治療薬(ムスカリン受容体拮抗薬)などの作用性を有する他の薬剤と組み合わせて使用することもできる。

10

【実施例】

20

【0052】

以下、本発明の好適な実施例についてさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0053】

試薬およびデータ測定

試薬は特に言及がない限り購入したものをさらに精製することなく使用した。¹H-NMRは、ケミカルシフトをppmで表示し、測定溶媒として重クロロホルム(CDCI₃)を使用した場合はテトラメチルシラン(TMS)を内部標準とし、重ジメチルスルホキシド((CD₃)₂SO)を使用した場合はそれ自身のピークを内部標準とした。質量分析はJEOL MStation JMS-700スペクトロメーターを使用し、元素分析はYanaco CHN CORDERスペクトロメーターを使用した。フラッシュカラムクロマトグラフィーには、関東化学silica gel 60N(40-50μm)を使用した。融点はhot-stage microscopeを使用して測定し、補正は行わなかった。収率は精製後の単離収率を表示した。

30

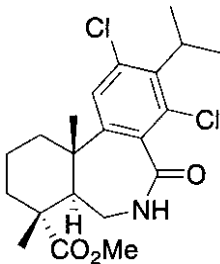
【0054】

実施例1：[4R, 4aR, 11bS]-8, 10-ジクロロ-9-イソプロピル-4, 11b-ジメチル-7-オキソ-2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b-オクタヒドロ-1H-ジベンゾ[c, e]アゼピン-4-カルボン酸メチルエステル

【0055】

【化7】

40



【0056】

6, 8-ジクロロ-7-イソプロポキシ-1, 4a-ジメチル-9-トシルオキシイミ

50

ノ - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - オクタヒドロ - フェナントレン - 1 - カルボン酸メチルエステル (製造例 1; 3.39 g、5.98 mmol) をトリフルオロ酢酸 (27.2 mL) に 0 で加え、混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。減圧下で濃縮し、トルエンで共沸することにより溶媒を留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) により精製し、表題の化合物を無色の固体として得た (1.98 g、収率 80.3%)。

【0057】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz / CDCl_3) : δ = 7.15 (1H, s)、4.04 (1H, m)、3.62 (3H, s)、3.36 (1H, m)、2.86 (1H, dd、 J = 16.1 Hz、 J = 6.4 Hz)、2.60 - 2.78 (1H, brs)、2.46 (1H, d、 J = 7.3 Hz)、2.36 - 2.51 (1H, m)、1.55 - 1.90 (8H, m)、1.31 - 1.50 (9H, m)。

10

【0058】

出発物質として使用した 6, 8 - ジクロロ - 7 - イソプロポキシ - 1, 4a - ジメチル - 9 - トシルオキシミノ - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - オクタヒドロ - フェナントレン - 1 - カルボン酸メチルエステルは、以下の方法で製造した。

【0059】

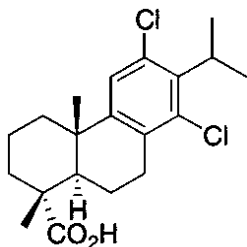
製造例 1

[工程 1] 6, 8 - ジクロロ - 7 - イソプロピル - 1, 4a - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - オクタヒドロ - フェナントレン - 1 - カルボン酸の調製

20

【0060】

【化 8】



【0061】

四塩化炭素 (18 mL) 中の 7 - イソプロピル - 1, 4a - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - オクタヒドロ - フェナントレン - 1 - カルボン酸 (6.00 g、20 mmol) の溶液に、10% $\text{FeCl}_3 / \text{SiO}_2$ (300 mg) および 1% $\text{DDQ} / \text{SiO}_2$ (300 mg) を加えた。反応混合物を室温で攪拌し、暗所にて $\text{Cl}_2 /$ 四塩化炭素溶液 (2.4 M、120 mL) を 0 で一度に加え、その後室温で一晩攪拌した。得られた溶液を飽和 Na_2SO_3 水溶液 (100 mL) に注ぎ、 CHCl_3 (70 x 3 mL) で抽出した。有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して減圧下溶媒を留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : AcOEt = 7 : 1) で洗浄し、表題の化合物を無色の固体として得た (4.71 g、収率 63.8%)。

30

【0062】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz / CDCl_3) : δ = 7.23 (1H, s)、3.88 (1H, brs)、2.91 (1H, dd、 J = 19.6 Hz、 J = 5.3 Hz)、2.65 - 2.78 (1H, m)、2.22 (1H, d、 J = 13.0 Hz)、2.11 (1H, d、 J = 13.0 Hz)、1.71 - 1.75 (5H, m)、1.61 - 1.66 (2H, m)、1.37 (6H, d、 J = 7.20 Hz)、1.25 (3H, s)、1.10 - 1.25 (1H, m)。

40

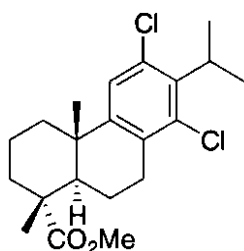
【0063】

[工程 2] 6, 8 - ジクロロ - 7 - イソプロピル - 1, 4a - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - オクタヒドロ - フェナントレン - 1 - カルボン酸メチルエステルの調製

50

【0064】

【化9】



【0065】

10

メタノール (25 mL) およびトルエン (50 mL) 中の 6, 8 - ジクロロ - 7 - イソプロピル - 1, 4 a - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 4 a, 9, 10, 10 a - オクタヒドロ - フェナントレン - 1 - カルボン酸 (4.71 g、12.7 mmol) の溶液に、TMSCHN₂ / Et₂O 溶液 (2.0 M、8.6 mL) を滴下して加え、反応混合物を室温で15分間攪拌した。その後、酢酸を加えてクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : AcOEt = 20 : 1) で精製し、表題の化合物を無色の固体として得た (4.60 g、収率 87%)。

【0066】

20

¹H - NMR (400 MHz / CDCl₃) : δ = 7.13 (1H, s)、4.00 (1H, m)、3.68 (3H, s)、3.45 (1H, d, J = 13.2 Hz)、2.68 - 2.87 (2H, m)、2.05 (1H, d, J = 11.6 Hz)、1.58 - 1.77 (5H, m)、1.46 (3H, s)、1.38 (6H, d, J = 7.20 Hz)、1.27 (3H, s)、1.10 - 1.25 (1H, m)。

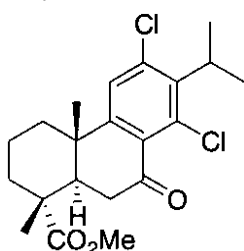
【0067】

[工程3] 6, 8 - ジクロロ - 7 - イソプロピル - 1, 4 a - ジメチル - 9 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 4 a, 9, 10, 10 a - オクタヒドロ - フェナントレン - 1 - カルボン酸メチルエステルの調製

【0068】

【化10】

30



【0069】

40

酢酸 (75 mL) 中の 6, 8 - ジクロロ - 7 - イソプロピル - 1, 4 a - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 4 a, 9, 10, 10 a - オクタヒドロ - フェナントレン - 1 - カルボン酸メチルエステル (4.60 g、12 mmol) の溶液に、Ac₂O (60 mL) および酢酸 (30 mL) 中の CrO₃ (1.52 g、15.2 mmol、1.2 当量) の溶液を 0 で10分間かけて滴下して加えた。反応混合物を 50 で一晩攪拌し、その後冷却して、氷水 (200 mL) に注ぎ込み、CHCl₃ (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、水 (100 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL × 3) および食塩水 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、その後減圧下で溶媒を留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : AcOEt = 7 : 1) で洗浄し、表題の化合物を無色の固体として得た (3.17 g、収率 72.5%)。

【0070】

50

¹H - NMR (400 MHz / CDCl₃) : δ = 7.15 (1H, s)、4.04 (1H, m)、3.67 (3H, s)、3.46 (1H, d, J = 13.6 Hz)、2.6

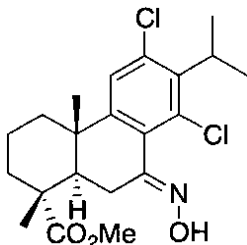
1.272 (2H, m)、2.36 - 2.46 (1H, m)、1.61 - 1.82 (5H, m)、1.54 (3H, s)、1.40 (6H, d、 $J = 6.8 \text{ Hz}$)、1.31 (3H, s)。

【0071】

【工程4】6, 8-ジクロロ-9-ヒドロキシミノ-7-イソプロピル-1, 4a-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a-オクタヒドロ-フェナントレン-1-カルボン酸メチルエステルの調製

【0072】

【化11】



10

【0073】

EtOH (33.5 mL) 中の6, 8-ジクロロ-7-イソプロピル-1, 4a-ジメチル-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a-オクタヒドロ-フェナントレン-1-カルボン酸メチルエステル (3.17 g、7.98 mmol)、ピリジン (1.05 mL)、 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (864 mg、12.4 mmol、1.5当量) の混合物を100 で一晩攪拌し、その後冷却した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン: AcOEt = 7:1) により精製して、表題の化合物を無色の固体として得た (3.17 g、収率96.4%)。

20

【0074】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz / CDCl_3): δ = 7.15 (1H, s)、4.06 (1H, m)、3.67 (3H, s)、3.41 (1H, d、 $J = 12.0 \text{ Hz}$)、2.95 - 3.01 (1H, m)、2.31 (1H, dd、 $J = 18.7 \text{ Hz}$ 、 13.8 Hz)、2.21 (1H, dd、 $J = 18.7 \text{ Hz}$ 、 5.7 Hz)、1.55 - 1.75 (5H, m)、1.41 (6H, d、 $J = 16.0 \text{ Hz}$)、1.35 (3H, s)、1.25 (3H, s)。

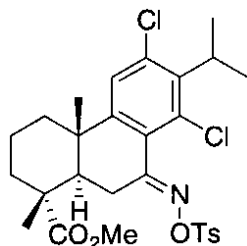
30

【0075】

【工程5】6, 8-ジクロロ-7-イソプロピル-1, 4a-ジメチル-9-トシルオキシミノ-1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a-オクタヒドロ-フェナントレン-1-カルボン酸メチルエステルの調製

【0076】

【化12】



40

【0077】

ピリジン (24 mL) 中の6, 8-ジクロロ-9-ヒドロキシミノ-7-イソプロピル-1, 4a-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a-オクタヒドロ-フェナントレン-1-カルボン酸メチルエステル (3.17 g、7.69 mmol) の溶液に、トシルクロリド (2.20 mg、11.54 mmol、1.5当量) を室温に加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ、 CHCl_3 (5

50

0 mL × 3) で抽出した。有機相を、塩酸 (50 mL) および水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : AcOEt = 7 : 1) により精製し、表題の化合物を無色の固体として得た (3.39 g、収率 77.8%)。

【0078】

¹H-NMR (400 MHz / CDCl₃) : = 7.87 (2H、d、J = 8.4 Hz)、7.31 (2H、d、J = 8.4 Hz)、3.96 (1H、m)、3.67 (3H、s)、3.37 (1H、d、J = 13.6 Hz)、2.96 (1H、dd、J = 13.6 Hz、19.2 Hz)、2.47 (1H、d、J = 5.6 Hz)、2.43 (3H、s)、2.14 (1H、dd、J = 13.7 Hz、5.7 Hz)、1.5 - 1.68 (5H、m)、1.50 - 1.80 (9H、m)、1.21 (3H、s)。

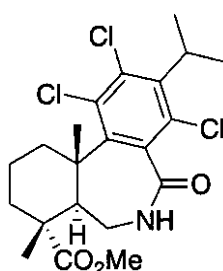
10

【0079】

実施例 2 : [4R, 4aR, 11bS] - 8, 10, 11 - トリクロロ - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸メチルエステル

【0080】

【化13】



20

【0081】

5, 6, 8 - トリクロロ - 7 - イソプロポキシ - 1, 4a - ジメチル - 9 - トシルオキシミノ - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - オクタヒドロ - フェナントレン - 1 - カルボン酸メチルエステル (製造例 2 ; 2.50 g、4.17 mmol) をトリフルオロ酢酸 (17 mL) に 0 で加え、混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下でトルエンと共沸留去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) により精製し、表題の化合物を無色の固体として得た (1.50 g、収率 81%)。

30

【0082】

出発物質として使用した 5, 6, 8 - トリクロロ - 7 - イソプロポキシ - 1, 4a - ジメチル - 9 - トシルオキシミノ - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - オクタヒドロ - フェナントレン - 1 - カルボン酸メチルエステルは、以下の方法で製造した。

【0083】

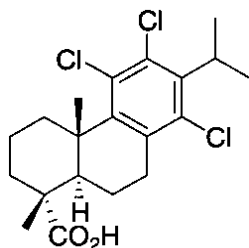
製造例 2

[工程 1] 5, 6, 8 - トリクロロ - 7 - イソプロピル - 1, 4a - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - オクタヒドロ - フェナントレン - 1 - カルボン酸の調製

40

【0084】

【化14】



【0085】

四塩化炭素 (7 mL) 中の 7 - イソプロピル - 1, 4 a - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 4 a, 9, 10, 10 a - オクタヒドロ - フェナントレン - 1 - カルボン酸 (2.01 g、6.69 mmol) の溶液に、FeCl₃ (503 mg、3.10 mmol) および 1% DDQ / SiO₂ (119 mg) を加えた。反応混合物を室温で攪拌し、暗所にて Cl₂ / 四塩化炭素溶液 (2.4 M、40 mL) を 0 で一度に加え、その後室温で一晩攪拌した。得られた溶液を飽和 Na₂SO₃ 水溶液 (100 mL) に注ぎ、CHCl₃ (70 × 3 mL) で抽出した。有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して減圧下溶媒を留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : AcOEt = 7 : 1) で洗浄し、表題の化合物を無色の固体として得た (0.97 g、収率 35%)。

10

【0086】

¹H - NMR (400 MHz / CDCl₃) : δ = 4.01 (1H, m)、3.45 (1H, d, J = 1.24 Hz)、2.81 - 2.90 (2H, m)、2.06 (1H, d, J = 11.2 Hz)、1.60 - 1.90 (5H, m)、1.51 - 1.59 (2H, m)、1.48 (3H, s)、1.38 (6H, d, J = 7.20 Hz)、1.29 (3H, s)、1.10 - 1.25 (1H, m)。

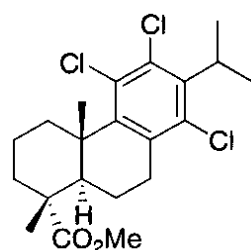
20

【0087】

[工程 2] 5, 6, 8 - トリクロロ - 7 - イソプロピル - 1, 4 a - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 4 a, 9, 10, 10 a - オクタヒドロ - フェナントレン - 1 - カルボン酸メチルエステルの調製

【0088】

【化15】



30

【0089】

メタノール (26 mL) およびトルエン (52 mL) 中の 5, 6, 8 - トリクロロ - 7 - イソプロピル - 1, 4 a - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 4 a, 9, 10, 10 a - オクタヒドロ - フェナントレン - 1 - カルボン酸 (2.51 g、6.20 mmol) の溶液に、TMSCHN₂ / Et₂O 溶液 (2.0 M、5.4 mL、10.8 mmol) を滴下して加え、反応混合物を室温で 15 分間攪拌した。その後、酢酸を加えてクエンチし、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : AcOEt = 20 : 1) で精製し、表題の化合物を無色の固体として得た (2.26 g、収率 87%)。

40

【0090】

¹H - NMR (400 MHz / CDCl₃) : δ = 4.00 (1H, m)、3.68 (3H, s)、3.45 (1H, d, J = 13.2 Hz)、2.68 - 2.87 (2H, m)、2.05 (1H, d, J = 11.6 Hz)、1.58 - 1.77 (5H, m)、1.46 (3H, s)、1.38 (6H, d, J = 7.20 Hz)、1.27 (3H, s)、

50

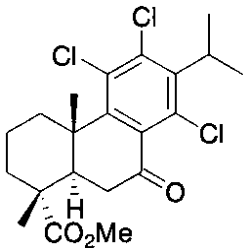
1.10 - 1.25 (1H, m)。

【0091】

[工程3] 5, 6, 8 - トリクロロ - 7 - イソプロピル - 1, 4a - ジメチル - 9 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - オクタヒドロ - フェナントレン - 1 - カルボン酸メチルエステルの調製

【0092】

【化16】



10

【0093】

酢酸 (100 mL) 中の 5, 6, 8 - トリクロロ - 7 - イソプロピル - 1, 4a - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - オクタヒドロ - フェナントレン - 1 - カルボン酸メチルエステル (6.82 g、14.6 mmol) の溶液に、Ac₂O (100 mL) および酢酸 (50 mL) 中の CrO₃ (2.30 g、23.0 mmol、1.5 当量) の溶液を 0 で 10 分間かけて滴下して加えた。反応混合物を 50 で一晩攪拌し、その後冷却して、氷水 (200 mL) に注ぎ込み、CHCl₃ (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、水 (100 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL × 3) および食塩水 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、その後減圧下で溶媒を留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : AcOEt = 7 : 1) で洗浄し、表題の化合物を無色の固体として得た (3.19 g、収率 51%)。

20

【0094】

¹H - NMR (400 MHz / CDCl₃) : δ = 4.04 (1H, m)、3.67 (3H, s)、3.46 (1H, d, J = 13.6 Hz)、2.61 - 2.72 (2H, m)、2.36 - 2.46 (1H, m)、1.61 - 1.82 (5H, m)、1.54 (3H, s)、1.40 (6H, d, J = 6.8 Hz)、1.31 (3H, s); MS m/z 453.1 ([M(³⁵Cl₃) + H]⁺)、455.1 ([M(³⁵Cl₂³⁷Cl) + H]⁺)、456.1 ([M(³⁵Cl³⁷Cl₂) + H]⁺)、458.1 ([M(³⁷Cl₃) + H]⁺)、469.1 ([M(³⁵Cl₃) + Na]⁺)、471.1 ([M(³⁵Cl₂³⁷Cl) + Na]⁺)、473.1 ([M(³⁵Cl³⁷Cl₂) + Na]⁺)、475.1 ([M(³⁷Cl₃) + Na]⁺)、497.1 ([M(³⁵Cl₃) + K]⁺)、499.1 ([M(³⁵Cl₂³⁷Cl) + K]⁺)、501.1 ([M(³⁵Cl³⁷Cl₂) + K]⁺)、503.1 ([M(³⁷Cl₃) + K]⁺)。

30

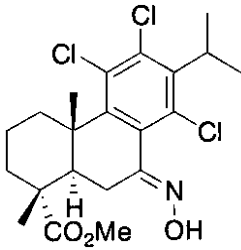
【0095】

[工程4] 5, 6, 8 - トリクロロ - 9 - ヒドロキシミノ - 7 - イソプロピル - 1, 4a - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - オクタヒドロ - フェナントレン - 1 - カルボン酸メチルエステルの調製

40

【0096】

【化17】



【0097】

エタノール (3.7 mL) 中の 5, 6, 8 - トリクロロ - 7 - イソプロピル - 1, 4 a - ジメチル - 9 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 4 a, 9, 10, 10 a - オクタヒドロ - フェナントレン - 1 - カルボン酸メチルエステル (354 mg、0.851 mmol)、ピリジン (0.14 mL)、NH₂OH・HCl (102 mg、1.46 mmol、1.7 当量) の混合物を 100 で一晩攪拌し、その後冷却した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : AcOEt = 7 : 1) により精製して、表題の化合物を無色の固体として得た (334 mg、収率 91%)。

10

【0098】

¹H-NMR (400 MHz / CDCl₃) : δ = 4.06 (1H, m)、3.67 (3H, s)、3.41 (1H, d, J = 12.0 Hz)、2.95 - 3.01 (1H, m)、2.31 (1H, dd, J = 18.7 Hz、13.8 Hz)、2.21 (1H, dd、J = 18.7 Hz、5.7 Hz)、1.55 - 1.75 (5H, m)、1.41 (6H、d、J = 16.0 Hz)、1.35 (3H, s)、1.25 (3H, s) ; MS m/z 446.1 ([M(³⁵Cl₃) + H]⁺)、448.1 ([M(³⁵Cl₂³⁷Cl) + H]⁺)、450.1 ([M(³⁵Cl³⁷Cl₂) + H]⁺)、452.1 ([M(³⁷Cl₃) + H]⁺)、468.1 ([M(³⁵Cl₃) + Na]⁺)、470.1 ([M(³⁵Cl₂³⁷Cl) + Na]⁺)、472.1 ([M(³⁵Cl³⁷Cl₂) + Na]⁺)、474.1 ([M(³⁷Cl₃) + Na]⁺)、484.1 ([M(³⁵Cl₃) + K]⁺)、486.1 ([M(³⁵Cl₂³⁷Cl) + K]⁺)、488.1 ([M(³⁵Cl³⁷Cl₂) + K]⁺)、490.1 ([M(³⁷Cl₃) + K]⁺)。

20

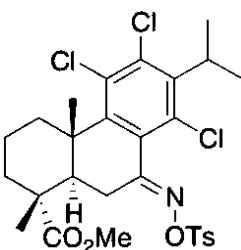
30

【0099】

[工程5] 5, 6, 8 - トリクロロ - 7 - イソプロピル - 1, 4 a - ジメチル - 9 - トシルオキシイミノ - 1, 2, 3, 4, 4 a, 9, 10, 10 a - オクタヒドロ - フェナントレン - 1 - カルボン酸メチルエステルの調製

【0100】

【化18】



40

【0101】

ピリジン (8 mL) 中の 5, 6, 8 - トリクロロ - 9 - ヒドロキシイミノ - 7 - イソプロピル - 1, 4 a - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 4 a, 9, 10, 10 a - オクタヒドロ - フェナントレン - 1 - カルボン酸メチルエステル (986 mg、2.29 mmol) の溶液に、トシルクロリド (640.2 mg、3.358 mmol、1.5 当量) を室温で加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ、CHCl₃ (50 mL × 3) で抽出した。有機相を、塩酸 (50 mL) および水 (50 mL) で洗

50

浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ（ヘキサン： AcOEt = 7：1）により精製し、表題の化合物を無色の固体として得た（1.15 g、収率86%）。

【0102】

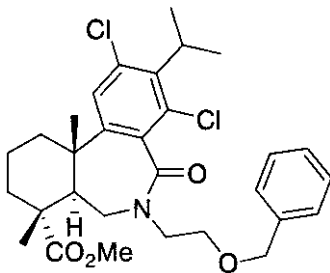
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz / CDCl_3) : δ = 7.87 (2H, d, J = 8.4 Hz)、7.31 (2H, d, J = 8.4 Hz)、3.96 (1H, m)、3.67 (3H, s)、3.37 (1H, d, J = 13.6 Hz)、2.96 (1H, dd, J = 13.6 Hz、19.2 Hz)、2.47 (1H, d, J = 5.6 Hz)、2.43 (3H, s)、2.14 (1H, dd, J = 13.7 Hz、5.7 Hz)、1.5 - 1.68 (5H, m)、1.50 - 1.80 (9H, m)、1.21 (3H, s) ; $\text{MS } m/z$ 600.1 ($[\text{M} (^{35}\text{Cl}_3) + \text{H}]^+$)、602.1 ($[\text{M} (^{35}\text{Cl}_2 ^{37}\text{Cl}) + \text{H}]^+$)、604.1 ($[\text{M} (^{35}\text{Cl} ^{37}\text{Cl}_2) + \text{H}]^+$)、606.1 ($[\text{M} (^{37}\text{Cl}_3) + \text{H}]^+$)、622.1 ($[\text{M} (^{35}\text{Cl}_3) + \text{Na}]^+$)、624.1 ($[\text{M} (^{35}\text{Cl}_2 ^{37}\text{Cl}) + \text{Na}]^+$)、626.1 ($[\text{M} (^{35}\text{Cl} ^{37}\text{Cl}_2) + \text{Na}]^+$)、628.1 ($[\text{M} (^{37}\text{Cl}_3) + \text{Na}]^+$)、638.1 ($[\text{M} (^{35}\text{Cl}_3) + \text{K}]^+$)、640.1 ($[\text{M} (^{35}\text{Cl}_2 ^{37}\text{Cl}) + \text{K}]^+$)、642.1 ($[\text{M} (^{35}\text{Cl} ^{37}\text{Cl}_2) + \text{K}]^+$)、644.1 ($[\text{M} (^{37}\text{Cl}_3) + \text{K}]^+$)。 10

【0103】

実施例3：[4R, 4aR, 11bS] - 6 - [2 - (ベンジルオキシ)エチル] - 8, 10 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸メチルエステル 20

【0104】

【化19】



【0105】

DMF (4 mL) 中の水素化ナトリウム (60% 鉱油懸濁物、24.0 mg、0.6 mmol、1.5 当量) の懸濁液に、0 で、DMF (1.0 mL) 中の [4R, 4aR, 11bS] - 8, 10 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸メチルエステル (165 mg、0.4 mmol) を滴下して加えた。2 - ベンジルオキシエチルプロミド (107 mg、0.5 mmol、1.25 当量) を加え、混合物を 70 で 40 時間攪拌した。その後、反応混合物を水に注ぎ、 Et_2O (10 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ（ヘキサン： AcOEt = 3：1）で精製し、表題の化合物を無色の固体として得た (138.5 mg、収率63%)。 40

【0106】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz / CDCl_3) : δ = 7.26 - 7.33 (5H, m)、7.19 (1H, bs)、4.51 (2H, s)、4.42 - 4.49 (1H, m)、3.94 (1H, bs)、3.66 - 3.80 (3H, m)、3.56 (3H, s)、3.10 - 3.17 (1H, m)、3.03 (1H, d, J = 12.3 Hz)、2.16 (1H, d, J = 8.4 Hz)、1.69 - 1.93 (6H, m)、1.39 (12H, m) 50

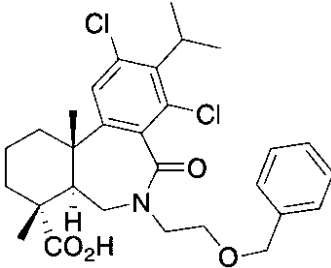
; MS m/z 546.2 ($[M+H]^+$).

【0107】

実施例 4 : [4R, 4aR, 11bS] - 6 - [2 - (ベンジルオキシ)エチル] - 8, 10 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸

【0108】

【化20】



10

【0109】

メタノール (3 mL) 中の [4R, 4aR, 11bS] - 6 - [2 - (ベンジルオキシ)エチル] - 8, 10 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸メチルエステル (138.5 mg、0.25 mmol)、水酸化カリウム (140 mg、2.5 mmol、10 当量) および 18 - クラウンエーテル - 6 (166 mg、0.63 mmol、2.5 当量) の混合物を 80 で 40 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を水 (5 mL) で希釈し、2 N 塩酸で酸性化し、 $CHCl_3$ (10 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を無色の固体として得た (155.0 mg、収率 95%)。

20

【0110】

1H -NMR (400 MHz / $CDCl_3$) : δ = 7.26 - 7.33 (5H, m)、7.17 (1H, bs)、4.49 (2H, s)、4.27 - 4.40 (1H, m)、3.98 (1H, bs)、3.68 - 3.80 (3H, m)、3.10 - 3.18 (2H, m)、2.13 (1H, d, J = 8.4 Hz)、1.69 - 1.93 (6H, m)、1.45 (3H, s)、1.39 - 1.42 (9H, m); MS m/z 530.1865 ($[M-H]^-$).

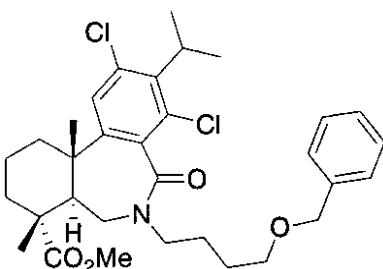
30

【0111】

実施例 5 : [4R, 4aR, 11bS] - 6 - [4 - (ベンジルオキシ)ブチル] - 8, 10 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸メチルエステル

【0112】

【化21】



40

【0113】

50

2 - ベンジルオキシエチルブロミドに代えて4 - ベンジルオキシブチルブロミドを使用した以外は、実施例3と同様の手法により、表題化合物を無色の固体として得た（収率67%）。

【0114】

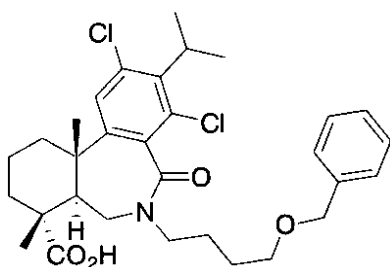
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz / CDCl_3) : δ = 7.26 - 7.33 (5H, m)、7.17 (1H, bs)、4.53 (2H, s)、4.39 - 4.46 (1H, m)、3.96 (1H, bs)、3.64 (3H, s)、3.57 - 3.60 (4H, m)、2.77 - 2.95 (2H, m)、2.21 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、1.69 - 1.95 (9H, m)、1.45 (3H, s)、1.39 - 1.42 (9H, m) ; MS m/z 574.2491 ($[\text{M} + \text{H}]^+$)。 10

【0115】

実施例6 : [4R, 4aR, 11bS] - 6 - [4 - (ベンジルオキシ)ブチル] - 8, 10 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e]アゼピン - 4 - カルボン酸

【0116】

【化22】



20

【0117】

出発物質として [4R, 4aR, 11bS] - 6 - [4 - (ベンジルオキシ)ブチル] - 8, 10 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e]アゼピン - 4 - カルボン酸メチルエステルを使用した以外は、実施例4と同様の手法により、表題化合物を無色の固体として得た（収率95%）。 30

【0118】

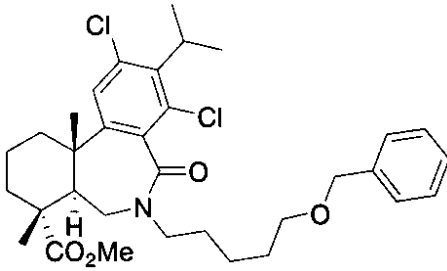
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz / CDCl_3) : δ = 7.29 - 7.32 (5H, m)、7.17 (1H, bs)、4.48 (2H, s)、4.24 - 4.35 (1H, m)、3.93 (1H, bs)、3.61 - 3.70 (2H, m)、3.42 - 3.54 (2H, m)、2.80 - 2.89 (2H, m)、2.17 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、1.63 - 1.94 (9H, m)、1.40 (6H, d, $J = 10.0\text{ Hz}$)、1.39 (6H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$) ; MS m/z 558.2 ($[\text{M} - \text{H}]^-$)。 40

【0119】

実施例7 : [4R, 4aR, 11bS] - 6 - [5 - (ベンジルオキシ)ペンチル] - 8, 10 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e]アゼピン - 4 - カルボン酸メチルエステル

【0120】

【化 2 3】



【 0 1 2 1】

10

2 - ベンジルオキシエチルブロミドに代えて5 - ベンジルオキシペンチルブロミドを使用した以外は、実施例 3 と同様の手法により、表題化合物を無色の固体として得た（収率 75 %）。

【 0 1 2 2】

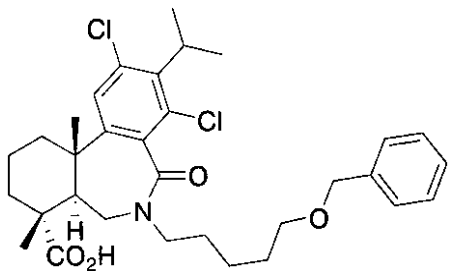
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz / CDCl_3) : δ = 7.26 - 7.35 (5 H, m)、7.17 (1 H, bs)、4.48 (2 H, s)、4.24 - 4.32 (1 H, m)、3.94 (1 H, bs)、3.61 (3 H, s)、3.57 - 3.61 (1 H, m)、3.42 - 3.50 (3 H, m)、2.71 - 2.83 (2 H, m)、2.18 (1 H, d, $J = 14.3$ Hz)、1.59 - 1.92 (1 H, m)、1.41 (6 H, d, $J = 10.0$ Hz)、1.38 (6 H, d, $J = 6.8$ Hz) ; MS m/z 588.2647 ($[\text{M} + \text{H}]^+$)。 20

【 0 1 2 3】

実施例 8 : [4 R , 4 a R , 1 1 b S] - 6 - [5 - (ベンジルオキシ) ペンチル] - 8 , 1 0 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4 , 1 1 b - ジメチル - 7 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 1 1 b - オクタヒドロ - 1 H - ジベンゾ [c , e] アゼピン - 4 - カルボン酸

【 0 1 2 4】

【化 2 4】



30

【 0 1 2 5】

出発物質として [4 R , 4 a R , 1 1 b S] - 6 - [5 - (ベンジルオキシ) ペンチル] - 8 , 1 0 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4 , 1 1 b - ジメチル - 7 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 1 1 b - オクタヒドロ - 1 H - ジベンゾ [c , e] アゼピン - 4 - カルボン酸メチルエステルを使用した以外は、実施例 4 と同様の手法により、表題化合物を無色の固体として得た（収率 95 %）。 40

【 0 1 2 6】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz / CDCl_3) : δ = 7.27 - 7.33 (5 H, m)、7.17 (1 H, bs)、4.47 (2 H, s)、4.24 - 4.34 (1 H, m)、3.93 (1 H, bs)、3.61 - 3.64 (1 H, m)、3.42 - 3.50 (3 H, m)、2.78 - 2.83 (2 H, m)、2.16 (1 H, d, $J = 8.3$ Hz)、1.59 - 1.96 (1 H, m)、1.44 (3 H, m)、1.37 - 1.41 (9 H, m) ; MS m/z 572.2334 ($[\text{M} - \text{H}]^-$)。 50

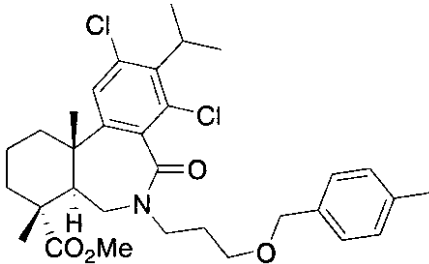
【 0 1 2 7】

50

実施例 9 : [4 R , 4 a R , 1 1 b S] - 8 , 1 0 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4 , 1 1 b - ジメチル - 6 - [3 - (4 - メチルベンジルオキシ) プロピル] - 7 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 1 1 b - オクタヒドロ - 1 H - ジベンゾ [c , e] アゼピン - 4 - カルボン酸メチルエステル

【 0 1 2 8 】

【 化 2 5 】



10

【 0 1 2 9 】

2 - ベンジルオキシエチルプロミドに代えて 3 - (4 - メチルベンジルオキシ) プロピルプロミドを使用した以外は、実施例 3 と同様の手法により、表題化合物を無色の固体として得た (収率 8 7 %)。

【 0 1 3 0 】

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z / C D C l ₃) : = 7 . 1 1 - 7 . 2 7 (5 H , m) 、 4 . 4 9 (2 H , s) 、 4 . 3 4 - 4 . 4 5 (1 H , m) 、 3 . 9 3 (1 H , b s) 、 3 . 7 7 - 3 . 8 9 (3 H , m) 、 3 . 1 0 - 3 . 1 8 (2 H , m) 、 2 . 2 4 (3 H , s) 、 2 . 1 3 (1 H , d , J = 8 . 4 H z) 、 1 . 6 9 - 1 . 9 3 (9 H , m) 、 1 . 3 9 - 1 . 4 6 (1 2 H , m) ; M S m / z 5 7 4 . 2 4 9 1 ([M + H] ⁺)。

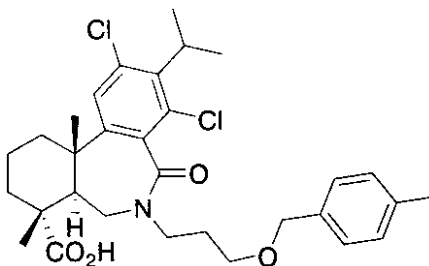
20

【 0 1 3 1 】

実施例 1 0 : [4 R , 4 a R , 1 1 b S] - 8 , 1 0 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4 , 1 1 b - ジメチル - 6 - [3 - (4 - メチルベンジルオキシ) プロピル] - 7 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 1 1 b - オクタヒドロ - 1 H - ジベンゾ [c , e] アゼピン - 4 - カルボン酸

【 0 1 3 2 】

【 化 2 6 】



30

【 0 1 3 3 】

出発物質として [4 R , 4 a R , 1 1 b S] - 6 - [3 - (4 - メチルベンジルオキシ) プロピル] - 8 , 1 0 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4 , 1 1 b - ジメチル - 7 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 1 1 b - オクタヒドロ - 1 H - ジベンゾ [c , e] アゼピン - 4 - カルボン酸メチルエステルを使用した以外は、実施例 4 と同様の手法により、表題化合物を無色の固体として得た (収率 5 5 %)。

40

【 0 1 3 4 】

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z / C D C l ₃) : = 7 . 2 6 - 7 . 3 3 (5 H , m) 、 4 . 5 0 (2 H , s) 、 4 . 3 9 - 4 . 4 6 (1 H , m) 、 3 . 9 4 (1 H , b s) 、 3 . 6 8 - 3 . 8 0 (2 H , m) 、 3 . 1 1 - 3 . 1 6 (2 H , m) 、 2 . 3 4 (3 H , s) 2 . 1 3 (1 H , d , J = 8 . 4 H z) 、 1 . 6 9 - 1 . 9 2 (9 H , m) 、 1 . 5 7 (3 H , m) 、 1 . 3 7 - 1 . 4 5 (9 H , m) ; M S m / z 5 5 8 . 2 ([M - H] ⁻)。

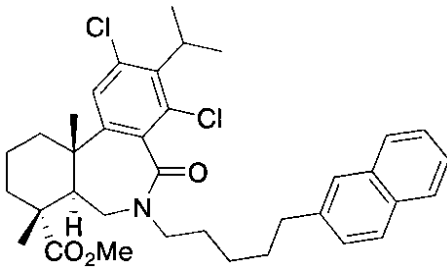
50

【0135】

実施例 11 : [4R, 4aR, 11bS] - 8, 10 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 6 - [3 - (2 - ナフチル) ペンチル] - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸メチルエステル

【0136】

【化27】



10

【0137】

2 - ベンジルオキシエチルプロミドに代えて 5 - (2 - ナフチル) ペンチルプロミドを使用した以外は、実施例 3 と同様の手法により、表題化合物を無色の固体として得た (収率 62%)。

【0138】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz / CDCl_3) : δ = 7.73 - 7.80 (3H, m)、7.58 (1H, s)、7.37 - 7.45 (2H, m)、7.30 (1H, d, $J = 8.4$ Hz)、7.17 (1H, bs)、4.27 - 4.36 (1H, m)、3.93 (1H, bs)、3.60 (3H, s)、2.76 - 2.82 (1H, m)、2.65 - 2.73 (3H, m)、2.16 (1H, d, $J = 8.4$ Hz)、1.59 - 1.91 (13H, m)、1.53 (3H, m)、1.41 (6H, s)、1.38 (3H, s)。

20

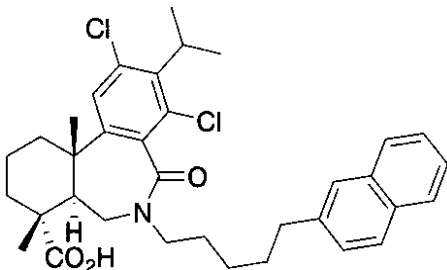
【0139】

実施例 12 : [4R, 4aR, 11bS] - 8, 10 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 6 - [3 - (2 - ナフチル) ペンチル] - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸

30

【0140】

【化28】



40

【0141】

出発物質として [4R, 4aR, 11bS] - 8, 10 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 6 - [3 - (2 - ナフチル) ペンチル] - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸メチルエステルを使用した以外は、実施例 4 と同様の手法により、表題化合物を無色の固体として得た (収率 77%)。

【0142】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz / CDCl_3) : δ = 7.73 - 7.80 (3H, m)、7.58 (1H, s)、7.37 - 7.45 (2H, m)、7.30 (1H, d, $J = 8.4$ Hz)、7.17 (1H, bs)、4.27 - 4.36 (1H, m)、3.93 (1

50

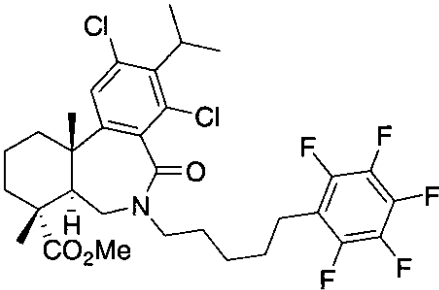
H、bs)、2.76 - 2.82 (1H、m)、2.65 - 2.73 (3H、m)、2.16 (1H、d、 $J = 8.4 \text{ Hz}$)、1.64 - 1.92 (13H、m)、1.47 (3H、m)、1.38 - 1.42 (9H、m); MS m/z 592.2 ($[M - H]^-$)

【0143】

実施例13：[4R, 4aR, 11bS] - 8, 10 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 6 - [5 - (ペンタフルオロフェニル)ペンチル] - 7 - オキシソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸メチルエステル

【0144】

【化29】



【0145】

2 - ベンジルオキシエチルブロミドに代えて5 - (ペンタフルオロフェニル)ペンチルブロミドを使用した以外は、実施例3と同様の手法により、表題化合物を無色の固体として得た (収率63%)。

【0146】

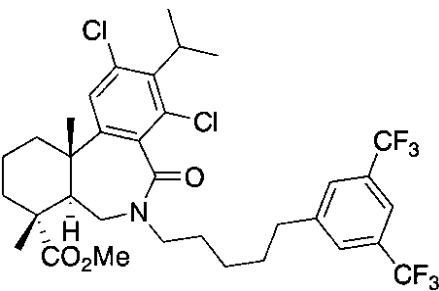
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz / CDCl_3) : δ = 7.17 (1H、bs)、4.27 - 4.36 (1H、m)、3.94 (1H、bs)、3.63 (3H、s)、2.76 - 2.82 (1H、m)、2.65 - 2.73 (3H、m)、2.19 (1H、d、 $J = 8.4 \text{ Hz}$)、1.57 - 1.96 (13H、m)、1.39 - 1.44 (12H、m)。

【0147】

実施例14：[4R, 4aR, 11bS] - 8, 10 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 5 - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ペンチル - 7 - オキシソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸メチルエステル

【0148】

【化30】



【0149】

2 - ベンジルオキシエチルブロミドに代えて5 - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ペンチルブロミドを使用した以外は、実施例3と同様の手法により、表題化合物を無色の固体として得た (収率70%)。

【0150】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz / CDCl_3) : δ = 7.65 (1H、s)、7.58 (1H、s)、7.60 (1H、s)、7.19 (1H、bs)、3.80 - 3.92 (1H

10

20

30

40

50

、m)、3.40 - 3.63 (3H、m)、2.60 - 2.75 (3H、m)、2.47 (1H、dd、 $J = 2.4 \text{ Hz}$ 、 10.8 Hz)、2.23 (1H、d、 $J = 8.4 \text{ Hz}$)、1.55 - 1.94 (11H、m)、1.45 (3H、m)、1.38 (6H、m)、1.27 (3H、s)。

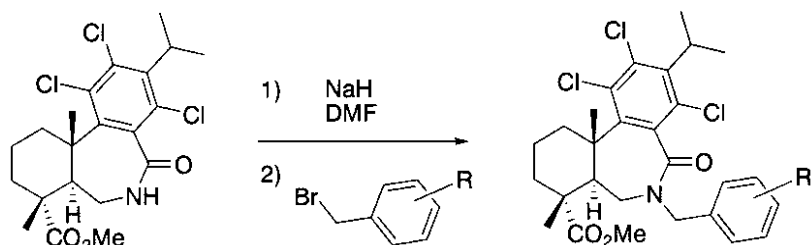
【0151】

実施例 15 ~ 31

実施例 15 ~ 31 の化合物を以下の手法により合成した。

【0152】

【化31】



10

【0153】

DMF (2 mL) 中の水素化ナトリウム (60% 鉱油懸濁物; 19 mg、0.405 mmol、1.5 当量) の懸濁液に、0 で、DMF (1.3 mL) 中の [4R, 4aR, 11bS]-8, 10, 11-トリクロロ-9-イソプロピル-4, 11b-ジメチル-7-オキソ-2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b-オクタヒドロ-1H-ジベンゾ [c, e] アゼピン-4-カルボン酸メチルエステル (120 mg、0.270 mmol) の溶液を滴下して加え、その後、DMF (1.3 mL) 中の目的物に対応するベンジルプロミド (0.484 mmol、1.8 当量) を滴下して加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後水へ注ぎ込み、 CHCl_3 (30 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をオープンクロマトグラフィー (ヘキサン: AcOEt = 5:1) で精製し、目的の化合物を得た。

20

【0154】

得られた化合物 (実施例 15 ~ 31) の物性データなどを以下に示す。

30

【0155】

【表 1 - 1】

実施例番号	構造式	NMRデータ	収率
15		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz/ CDCl_3) : $\delta=7.21$ (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)、 7.10 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)、 5.73 (1H, m)、 4.03 (1H, m)、 $3.85-4.00$ (1H, m)、 3.50 (3H, s)、 3.39 (1H, m)、 $2.59-2.80$ (3H, m)、 2.37 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)、 2.29 (3H, s)、 $1.76-1.90$ (3H, m)、 1.69 (3H, s)、 1.50 (3H, s)、 1.48 (6H, m)、 1.26 (1H, m)	94%
16		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz/ DMSO-d_6) : $\delta=7.38$ (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)、 7.28 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)、 5.35 (1H, m)、 $3.90-4.10$ (2H, m)、 3.55 (3H, s)、 3.39 (1H, m)、 $2.35-2.75$ (3H, m)、 2.27 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$)、 $1.40-1.80$ (6H, m)、 $1.20-1.55$ (10H, m)	82%
17		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz/ CDCl_3) : $\delta=7.24$ (2H, d, $J=9.6\text{Hz}$)、 7.81 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$)、 5.67 (1H, m)、 4.02 (1H, m)、 $3.85-4.00$ (1H, m)、 3.50 (3H, s)、 3.36 (3H, m)、 3.36 (1H, m)、 $2.50-2.75$ (3H, m)、 2.34 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)、 $1.56-1.89$ (6H, m)、 $1.20-1.55$ (10H, m)	93%
18		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz/ CDCl_3) : $\delta=8.19$ (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)、 7.51 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)、 5.72 (1H, m)、 4.13 (1H, m)、 $3.85-4.05$ (1H, m)、 3.50 (3H, s)、 3.45 (1H, m)、 $2.52-2.81$ (3H, m)、 2.41 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)、 $1.71-1.89$ (3H, m)、 1.67 (3H, s)、 1.49 (3H, s)、 1.42 (6H, d, $J=6.40\text{Hz}$)、 $1.20-1.26$ (1H, m)	85%
19		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz/ CDCl_3) : $\delta=7.24$ (2H, m)、 7.19 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)、 5.75 (1H, m)、 $3.85-4.04$ (2H, m)、 3.50 (3H, s)、 $3.39-3.55$ (1H, m)、 $2.50-2.92$ (4H, m)、 2.34 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)、 $1.61-1.90$ (6H, m)、 $1.30-1.60$ (9H, m)、 $1.20-1.30$ (7H, m)	82%

10

20

30

40

【 0 1 5 6 】

【表 1 - 2】

実施例番号	構造式	NMRデータ	収率
20		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz/ CDCl_3) : δ = 7.40 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.0Hz), 5.72 (1H, m), 4.13 (1H, m), 3.85-4.05 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.45 (1H, m), 2.52-2.81 (3H, m), 2.41 (1H, d, J = 8.0Hz), 1.71-1.89 (3H, m), 1.67 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.42 (6H, d, J = 6.40Hz), 1.20-1.26 (1H, m)	52%
21		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz/ CDCl_3) : δ = 7.30-7.62 (9H, m), 5.82 (1H, m), 3.90-4.04 (2H, m), 3.50 (3H, s), 3.40-3.60 (1H, m), 2.78 (1H, m), 2.50-2.70 (2H, m), 2.37 (1H, d, J = 7.6Hz), 1.58-1.90 (6H, m), 1.30-1.60 (9H, m), 1.20-1.30 (1H, m)	97%
22		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz/ DMSO-d_6) : δ = 7.57 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.0Hz), 5.39 (1H, br s), 4.06 (1H, m), 3.85-4.02 (1H, m), 3.41-3.60 (1H, br s), 3.50 (3H, s), 2.73 (1H, m), 2.45-2.61 (2H, br s), 2.35 (1H, d, J = 8.0Hz), 1.56-1.89 (7H, m), 1.37-1.50 (10H, m)	72%
23		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz/ CDCl_3) : δ = 8.02 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.0Hz), 5.96 (1H, d, J = 5.3Hz), 3.95-4.08 (1H, m), 3.50 (3H, s), 3.08 (1H, dd, J = 8.0, 8.0Hz), 2.70 (1H, m), 2.58 (1H, d, J = 12.4Hz), 2.41 (1H, d, J = 16.4Hz), 2.31 (1H, d, J = 8.0Hz), 1.20-2.00 (16H, m)	81%
24		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz/ CDCl_3) : δ = 7.58 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.0Hz), 5.74 (1H, m), 3.92-4.11 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.50 (1H, m), 2.50-2.79 (3H, m), 2.38 (1H, d, J = 7.2Hz), 1.61-1.90 (6H, m), 1.30-1.60 (9H, m), 1.20-1.30 (1H, m)	95%

10

20

30

40

【 0 1 5 7 】

【表 1 - 3】

実施例番号	構造式	NMRデータ (および質量分析データ)	収率
25		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz/ CDCl_3) : $\delta=7.36$ (2H, d, $J=9.6\text{Hz}$)、 7.17 (2H, d, $J=9.6\text{Hz}$)、 5.72 (1H, m)、 $3.89-4.11$ (2H, m)、 3.60 (3H, s)、 3.49 (1H, m)、 $2.59-3.55$ (3H, m)、 2.39 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)、 $1.61-1.90$ (6H, m)、 $1.30-1.60$ (9H, m)、 $1.20-1.30$ (1H, m)	82%
26		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz/ CDCl_3) : $\delta=7.05-7.15$ (3H, m)、 6.91 (1H, m)、 5.71 (1H, m)、 $4.03-4.07$ (1H, m)、 3.88 (1H, m)、 3.60 (3H, s)、 $3.30-3.40$ (1H, m)、 $2.55-2.72$ (3H, m)、 2.32 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)、 2.27 (3H, m)、 $1.60-1.90$ (6H, m)、 $1.45-1.56$ (9H, m)、 1.25 (1H, m)	72%
27		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz/ CDCl_3) : $\delta=7.40-7.61$ (5H, m)、 5.78 (1H, m)、 $3.97-4.06$ (2H, m)、 3.60 (3H, s)、 $3.48-3.54$ (1H, m)、 $2.50-2.73$ (3H, m)、 2.38 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)、 $1.60-1.95$ (6H, m)、 $1.40-1.50$ (9H, m)、 $1.20-1.30$ (1H, m) ; MS m/z 558.1058 ($[\text{M} (^{35}\text{C}_3) -\text{H}]^-$)、592.1082 ($[\text{M} (^{35}\text{C}1^{37}\text{C}_2) -\text{H}]^-$)	97%
28		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz/ CDCl_3) : $\delta=7.28$ (1H, s)、 $7.09-7.18$ (4H, m)、 5.71 (1H, m)、 4.03 (1H, m)、 $3.80-4.00$ (1H, m)、 3.50 (3H, s)、 3.43 (1H, m)、 $2.50-2.70$ (3H, m)、 2.37 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)、 $1.60-1.95$ (6H, m)、 $1.40-1.50$ (9H, m)、 $1.20-1.30$ (1H, m)	82%
29		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz/ CDCl_3) : $\delta=6.81-7.17$ (5H, m)、 $5.61-5.75$ (1H, m)、 $3.86-4.10$ (2H, m)、 3.50 (3H, s)、 $3.23-3.41$ (1H, m)、 $2.46-2.78$ (3H, m)、 2.35 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)、 2.31 (3H, m)、 $1.60-1.95$ (6H, m)、 $1.40-1.50$ (9H, m)、 $1.20-1.30$ (1H, m)	97%

10

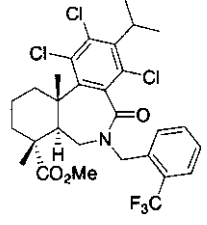
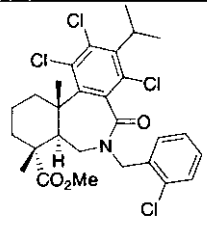
20

30

【 0 1 5 8 】

40

【表 1 - 4】

実施例番号	構造式	NMRデータ	収率
30		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz/ CDCl_3) : δ =7.63 (2H, d, $J=4.0\text{Hz}$)、7.52 (1H, m)、7.36 (1H, m)、5.76 (1H, m)、4.41 (1H, m)、4.00-4.03 (2H, m)、3.50 (3H, s)、2.60-2.78 (2H, m)、2.32-2.56 (2H, m)、1.60-1.95 (6H, m)、1.40-1.50 (9H, m)、1.20-1.30 (1H, m)	89%
31		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz/ CDCl_3) : δ =7.48 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)、7.10-7.20 (3H, m)、5.54-5.57 (1H, m, C H)、4.32 (2H, m)、4.01 (1H, m)、3.57-3.63 (1H, m)、3.50 (3H, s)、2.50-2.89 (3H, m)、2.41 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)、1.60-1.95 (6H, m)、1.40-1.50 (9H, m)、1.20-1.30 (1H, m)	89%

10

【0159】

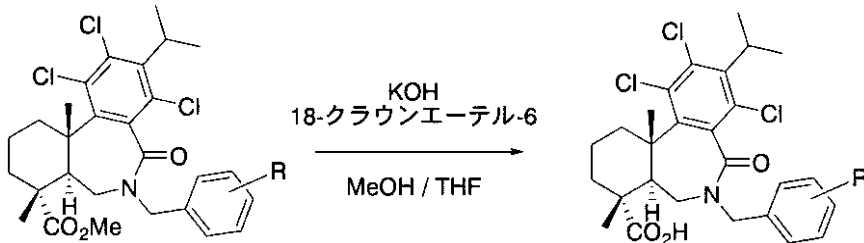
実施例 32 ~ 47

実施例 32 ~ 47 の化合物を以下の手法により合成した。

20

【0160】

【化 32】



30

【0161】

メタノール / THF (15 / 1) 中の実施例 15 ~ 31 で製造したメチルエステル、KOH (0.4 M、10 当量) および 18-クラウンエーテル-6 (0.1 M、2.5 当量) の溶液を 80 で一晩攪拌した。冷却後、減圧下で溶媒を除去し、残渣を水 (5 mL) で希釈し、2 N 塩酸で酸性化し、 CHCl_3 (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下溶媒を留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : AcOEt = 2 : 1) で精製し、原料に対応する目的のカルボン酸を得た。なお、実施例 36、37、40、42、43 については、反応をマイクロ波照射下 145 で 45 分間行った。

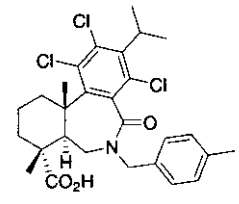
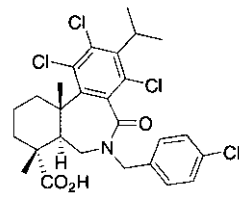
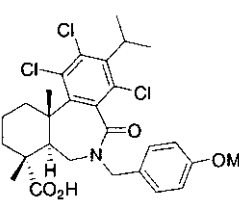
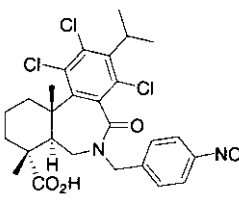
【0162】

得られたカルボン酸 (実施例 32 ~ 47) の物性データなどを以下に示す。

40

【0163】

【表 2 - 1】

実施例番号	構造式	NMR、融点、質量分析データ	収率
32		融点: >300°C (CH ₂ Cl ₂ /ヘキサンから再結晶、無色の固体); ¹ H-NMR (400MHz/CDCl ₃): δ=7.21 (2H, d, J=8.0Hz), 7.10 (2H, d, J=8.0Hz), 5.73 (1H, m, CH), 4.03 (1H, m), 3.85-4.00 (1H, m), 3.39 (1H, m), 2.59-2.80 (3H, m), 2.37 (1H, d, J=8.0Hz), 2.29 (3H, s), 1.76-1.90 (3H, m), 1.69 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.48 (6H, m), 1.26 (1H, m); MS m/z 558.14 ([M (³⁵ Cl ₃) +H] ⁺), 560.14 ([M (³⁵ Cl ₂ ³⁷ Cl) +H] ⁺); 元素分析、計算値 (C ₂₈ H ₃₂ Cl ₃ NO ₃): C, 62.64; H, 6.01; N, 2.61; 実測値: C, 62.39; H, 6.16; N, 2.67	80%
33		融点: >300°C (CH ₂ Cl ₂ /ヘキサンから再結晶、無色の固体); ¹ H-NMR (400MHz/DMSO-d ₆): δ=7.38 (2H, d, J=8.0Hz), 7.28 (2H, d, J=8.0Hz), 5.35 (1H, m), 3.90-4.10 (2H, m), 3.39 (1H, m), 2.35-2.75 (3H, m), 2.27 (1H, d, J=4.0Hz), 1.40-1.80 (6H, m), 1.20-1.55 (10H, m); MS m/z 578.08 ([M (³⁵ Cl ₃) +H] ⁺), 580.07 ([M (³⁵ Cl ₂ ³⁷ Cl) +H] ⁺); 元素分析、計算値 (C ₂₇ H ₂₉ Cl ₄ NO ₃): C, 58.19; H, 5.24; N, 2.51; 実測値: C, 58.30; H, 5.32; N, 2.53	80%
34		融点: 277.5-278.8°C (CH ₂ Cl ₂ /ヘキサンから再結晶、無色の固体); ¹ H-NMR (400MHz/CDCl ₃): δ=7.24 (2H, d, J=9.6Hz, ArH), 7.81 (2H, d, J=8.4Hz, ArH), 5.67 (1H, m, CH), 4.02 (1H, m, CH (CH ₃) ₂), 3.85-4.00 (1H, m, CH), 3.36 (3H, m, OCH ₃), 3.36 (1H, m, CH), 2.50-2.75 (3H, m, CH), 2.34 (1H, d, J=8.0Hz, CH), 1.56-1.89 (6H, m, CH, CH ₃), 1.20-1.55 (10H, m, CH, CH ₃); MS m/z 573.8 ([M (³⁵ Cl ₃) +H] ⁺), 575.8 ([M (³⁵ Cl ₂ ³⁷ Cl) +H] ⁺), 577.1 ([M (³⁵ Cl ³⁷ Cl ₂) +H] ⁺), 579.1 ([M (³⁷ Cl ₃) +H] ⁺); 元素分析、計算値 (C ₂₈ H ₃₂ Cl ₃ NO ₄): C, 60.82; H, 5.83; N, 2.53; 実測値: C, 61.19; H, 5.94; N, 2.43	82%
35		融点: >300°C (CH ₂ Cl ₂ /ヘキサンから再結晶、淡黄色固体); ¹ H-NMR (400MHz/CDCl ₃): δ=8.19 (2H, d, J=8.0Hz, ArH), 7.51 (2H, d, J=8.0Hz, ArH), 5.72 (1H, m, CH), 4.13 (1H, m, CH (CH ₃) ₂), 3.85-4.05 (1H, m, CH), 3.45 (1H, m, CH), 2.52-2.81 (3H, m, CH), 2.41 (1H, d, J=8.0Hz, CH), 1.71-1.89 (3H, m, CH), 1.67 (3H, s, CH ₃), 1.49 (3H, s, CH ₃), 1.42 (6H, d, J=6.40Hz, CH (CH ₃) ₂), 1.20-1.26 (1H, m, CH); MS m/z 588.7 ([M (³⁵ Cl ₃) +H] ⁺), 590.7 ([M (³⁵ Cl ₂ ³⁷ Cl) +H] ⁺), 592.7 ([M (³⁵ Cl ³⁷ Cl ₂) +H] ⁺); 元素分析、計算値 (C ₂₇ H ₂₉ Cl ₃ N ₂ O ₅): C, 57.10; H, 5.15; N, 4.93; 実測値: C, 57.43; H, 5.34; N, 4.94	26%

10

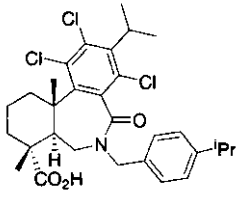
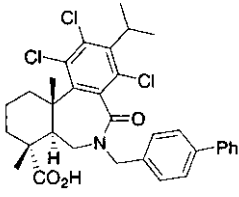
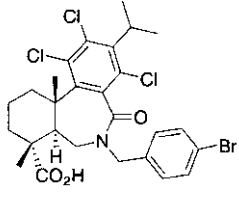
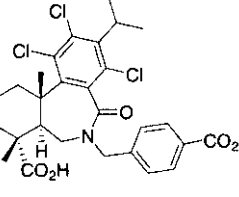
20

30

40

【0164】

【表 2 - 2】

実施例番号	構造式	NMR、融点、質量分析データ	収率
36		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz/ CDCl_3) : $\delta=7.24$ (2H, m)、 7.19 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)、 5.75 (1H, m)、 $3.85-4.04$ (2H, m)、 $3.39-3.55$ (1H, m)、 $2.50-2.92$ (4H, m)、 2.34 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)、 $1.61-1.90$ (6H, m)、 $1.30-1.60$ (9H, m)、 $1.20-1.30$ (7H, m) ; MS m/z 564.2 ($[\text{M} (^{35}\text{Cl}_3) + \text{H}]^+$)、566.2 ($[\text{M} (^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}) + \text{H}]^+$)、568.2 ($[\text{M} (^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}_2) + \text{H}]^+$)、586.2 ($[\text{M} (^{35}\text{Cl}_3) + \text{Na}]^+$)、588.2 ($[\text{M} (^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}) + \text{Na}]^+$)、590.2 ($[\text{M} (^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}_2) + \text{Na}]^+$)	80%
37		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz/ CDCl_3) : $\delta=7.30-7.62$ (9H, m, ArH)、 5.82 (1H, m, CH)、 $3.90-4.04$ (2H, m, CH, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、 $3.40-3.60$ (1H, m, CH)、 2.78 (1H, m, CH)、 $2.50-2.70$ (2H, m, CH)、 2.37 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$, CH)、 $1.58-1.90$ (6H, m, CH, CH_3)、 $1.30-1.60$ (9H, m, CH_3)、 $1.20-1.30$ (1H, m, CH, CH_3) ; MS m/z 598.2 ($[\text{M} (^{35}\text{Cl}_3) + \text{H}]^+$)、600.2 ($[\text{M} (^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}) + \text{H}]^+$)、620.2 ($[\text{M} (^{35}\text{Cl}_3) + \text{Na}]^+$)、622.2 ($[\text{M} (^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}) + \text{Na}]^+$)	60%
38		融点： $>300^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2 /ヘキサンから再結晶、無色の固体) ; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz/ $\text{DMSO}-d_6$) : $\delta=7.57$ (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$, ArH)、 7.29 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$, ArH)、 5.39 (1H, brs, CH)、 4.06 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、 $3.85-4.02$ (1H, m, CH)、 $3.41-3.60$ (1H, brs, CH)、 2.73 (1H, m, CH)、 $2.45-2.61$ (2H, brs, CH)、 2.35 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$, CH)、 $1.56-1.89$ (7H, m, CH, CH_3)、 $1.37-1.50$ (10H, m, CH_3 , CH) ; MS m/z 600.0456 ($[\text{M} (^{35}\text{Cl}_3) + \text{H}]^+$)、602.0407 ($[\text{M} (^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}) + \text{H}]^+$)、604.0371 ($[\text{M} (^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}_2) + \text{H}]^+$)、606.0366 ($[\text{M} (^{37}\text{Cl}_3) + \text{H}]^+$) ; 元素分析、計算値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{BrCl}_3\text{NO}_3 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$) : C, 53.49 ; H, 4.90 ; N, 2.31 ; 実測値 : C, 53.23 ; H, 4.80 ; N, 2.29	34%
39		融点： $192.5-193.8^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2 /ヘキサンから再結晶、無色の針状結晶) ; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz/ CDCl_3) : $\delta=8.02$ (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)、 7.44 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)、 5.96 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$)、 $3.95-4.08$ (1H, m)、 3.08 (1H, dd, $J=8.0, 8.0\text{Hz}$)、 2.70 (1H, m)、 2.58 (1H, d, $J=12.4\text{Hz}$)、 2.41 (1H, d, $J=16.4\text{Hz}$)、 2.31 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)、 $1.20-2.00$ (16H, m) ; MS m/z 566.1256 ($[\text{M} (^{35}\text{Cl}_3) + \text{H}]^+$)、568.1247 ($[\text{M} (^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}) + \text{H}]^+$)、570.1218 ($[\text{M} (^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}_2) + \text{H}]^+$) ; 元素分析、計算値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{Cl}_3\text{NO}_5 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$) : C, 58.39 ; H, 5.33 ; N, 2.43 ; 実測値 : C, 58.12 ; H, 5.32 ; N, 2.34	37%

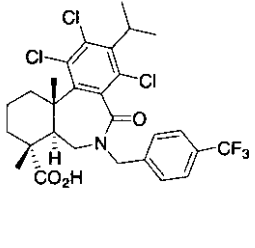
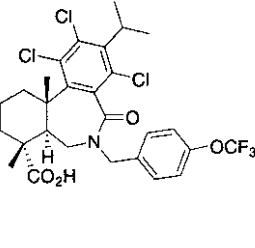
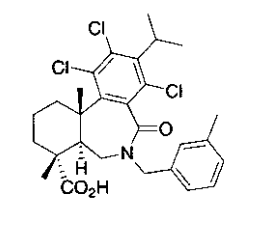
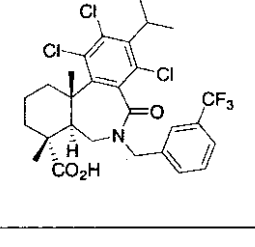
10

20

30

40

【表 2 - 3】

実施例番号	構造式	NMRデータ (および質量分析データ)	収率
40		融点: 272.0-273.5℃ (CH ₂ Cl ₂ /ヘキサンから再結晶、無色の針状結晶); ¹ H-NMR (400MHz/CDCl ₃): δ=7.58 (2H, d, J=8.0Hz)、7.45 (2H, d, J=8.0Hz)、5.74 (1H, m)、3.92-4.11 (2H, m)、3.50 (1H, m)、2.50-2.79 (3H, m)、2.38 (1H, d, J=7.2Hz)、1.61-1.90 (6H, m)、1.30-1.60 (9H, m)、1.20-1.30 (1H, m); MS m/z 590.1 ([M (³⁵ Cl ₃) +H] ⁺)、612.09 ([M (³⁵ Cl ₃) +Na] ⁺); 元素分析、計算値 (C ₂₈ H ₂₉ Cl ₃ F ₃ NO ₃): C、56.91; H、4.95; N、2.37; 実測値: C、56.94; H、5.08; N、2.25	88%
41		融点: 223.5-234.9℃ (CH ₂ Cl ₂ /ヘキサンから再結晶、無色の固体); ¹ H-NMR (400MHz/CDCl ₃): δ=7.36 (2H, d, J=9.6Hz)、7.17 (2H, d, J=9.6Hz)、5.72 (1H, m)、3.89-4.11 (2H, m)、3.49 (1H, m)、2.59-3.55 (3H, m)、2.39 (1H, d, J=8.0Hz)、1.61-1.90 (6H, m)、1.30-1.60 (9H, m)、1.20-1.30 (1H, m); MS m/z 606.09 ([M (³⁵ Cl ₃) +H] ⁺)、628.08 ([M (³⁵ Cl ₃) +Na] ⁺); 元素分析、計算値 (C ₂₈ H ₂₉ Cl ₃ F ₃ NO ₄): C、55.41; H、4.82; N、2.31; 実測値: C、55.43; H、4.85; N、2.30	79%
42		融点: 205.5-207.8℃ (CH ₂ Cl ₂ /ヘキサンから再結晶、無色の固体); ¹ H-NMR (400MHz/CDCl ₃): δ=7.05-7.15 (3H, m)、6.91 (1H, m)、5.71 (1H, m)、4.03-4.07 (1H, m)、3.88 (1H, m)、3.30-3.40 (1H, m)、2.55-2.72 (3H, m)、2.32 (1H, d, J=7.6Hz)、2.27 (3H, m)、1.60-1.90 (6H, m)、1.45-1.56 (9H, m)、1.25 (1H, m); MS m/z 558.1 ([M (³⁵ Cl ₃) +H] ⁺)、560.1 ([M (³⁵ Cl ₂ ³⁷ Cl) +H] ⁺); 元素分析、計算値 (C ₂₈ H ₃₂ Cl ₃ NO ₃): C、62.64; H、6.01; N、2.61; 実測値: C、62.72; H、6.08; N、2.55	88%
43		¹ H-NMR (400MHz/CDCl ₃): δ=7.40-7.61 (5H, m, ArH)、5.78 (1H, m, CH)、3.97-4.06 (2H, m, CH, CH (CH ₃) ₂)、3.48-3.54 (1H, m, CH)、2.50-2.73 (3H, m, CH)、2.38 (1H, d, J=7.6Hz, CH)、1.60-1.95 (6H, m, CH, CH ₃)、1.40-1.50 (9H, m, CH ₃)、1.20-1.30 (1H, m, CH); MS m/z 558.1058 ([M (³⁵ Cl ₃) -H] ⁻)、592.1082 ([M (³⁵ Cl ₁ ³⁷ Cl ₂) -H] ⁻)	71%

10

20

30

【 0 1 6 6 】

【表 2 - 4】

実施例番号	構造式	NMRデータ	収率
44		融点: 215.7-217.0℃ (CH ₂ Cl ₂ /ヘキサンから再結晶、無色の針状結晶); ¹ H-NMR (400MHz/CDCl ₃): δ=7.28 (1H, s, ArH), 7.09-7.18 (4H, m, ArH), 5.71 (1H, m, CH), 4.03 (1H, m, CH (CH ₃) ₂), 3.80-4.00 (1H, m, CH), 3.43 (1H, m, CH), 2.50-2.70 (3H, m, CH), 2.37 (1H, d, J=7.6 Hz, CH), 1.60-1.95 (6H, m, CH, CH ₃), 1.40-1.50 (9H, m, CH ₃), 1.20-1.30 (1H, m, CH); MS m/z 554.0820 ([M (³⁵ Cl ₃) -H] ⁻), 556.0810 ([M (³⁵ Cl ₂ ³⁷ Cl) -H] ⁻), 558.0780 ([M (³⁵ Cl ³⁷ Cl ₂) -H] ⁻); 元素分析、計算値 (C ₂₇ H ₂₉ Cl ₄ NO ₃): C, 58.19; H, 5.24; N, 2.51; 実測値: C, 58.32; H, 5.39; N, 2.51	68%
45		融点: 287.0-289.8℃ (CH ₂ Cl ₂ /ヘキサンから再結晶、無色の立方体結晶); ¹ H-NMR (400MHz/CDCl ₃): δ=6.81-7.17 (5H, m), 5.61-5.75 (1H, m), 3.86-4.10 (2H, m), 3.23-3.41 (1H, m), 2.46-2.78 (3H, m), 2.35 (1H, d, J=8.0 Hz), 2.31 (3H, m), 1.60-1.95 (6H, m), 1.40-1.50 (9H, m), 1.20-1.30 (1H, m); MS m/z 558.1 ([M (³⁵ Cl ₃) +H] ⁺), 560.4 ([M (³⁵ Cl ₂ ³⁷ Cl) +H] ⁺); 元素分析、計算値 (C ₂₈ H ₃₂ Cl ₃ NO ₃): C, 62.64; H, 6.01; N, 2.61; 実測値: C, 62.50; H, 6.16; N, 2.60	96%
46		¹ H-NMR (400MHz/CDCl ₃): δ=7.63 (2H, d, J=4.0 Hz), 7.52 (1H, m), 7.36 (1H, m), 5.76 (1H, m), 4.41 (1H, m), 4.00-4.03 (2H, m), 2.60-2.78 (2H, m), 2.32-2.56 (2H, m), 1.60-1.95 (6H, m), 1.40-1.50 (9H, m), 1.20-1.30 (1H, m); MS m/z 558.1058 ([M (³⁵ Cl ₃) -H] ⁻), 592.1082 ([M (³⁵ Cl ³⁷ Cl ₂) -H] ⁻)	83%
47		融点: 265.7-267.8℃ (CH ₂ Cl ₂ /ヘキサンから再結晶、無色の立方体結晶); ¹ H-NMR (400MHz/CDCl ₃): δ=7.48 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.10-7.20 (3H, m), 5.54-5.57 (1H, m), 4.32 (2H, m), 4.01 (1H, m), 3.57-3.63 (1H, m), 2.50-2.89 (3H, m), 2.41 (1H, d, J=8.0 Hz), 1.60-1.95 (6H, m), 1.40-1.50 (9H, m), 1.20-1.30 (1H, m); MS m/z 554.0820 ([M (³⁵ Cl ₃) -H] ⁻), 556.0810 ([M (³⁵ Cl ₂ ³⁷ Cl) -H] ⁻), 558.0780 ([M (³⁵ Cl ³⁷ Cl ₂) -H] ⁻); 元素分析、計算値 (C ₂₇ H ₂₉ Cl ₄ NO ₃ ·1/6 H ₂ O): C, 57.87; H, 5.28; N, 2.50; 実測値: C, 57.59; H, 5.28; N, 2.47	83%

10

20

30

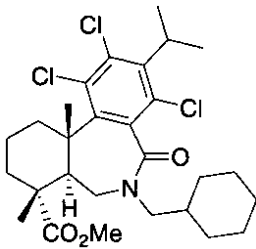
40

【0167】

実施例 48: [4R, 4aR, 11bS] - 8, 10, 11 - トリクロロ - 6 - シクロヘキシルメチル - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸メチルエステル

【0168】

【化 3 3】



【0169】

DMF (4 mL) 中の水素化ナトリウム (60% 鉱油懸濁物; 32 mg、0.67 mmol、1.5 当量) の懸濁液に、0 で、DMF (1.5 mL) 中の [4R, 4aR, 11bS] - 8, 10, 11 - トリクロロ - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸メチルエステルの溶液 (200 mg、0.45 mmol) を滴下して加えた。DMF (1.5 mL) 中のプロモメチルシクロヘキサン (100 μL、1.4 g/mL、0.82 mmol、1.8 当量) を反応混合物に滴下して加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した後に、水に注ぎ込み、CHCl₃ (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をオープンカラム (ヘキサン: AcOEt = 5:1) で精製し、表題の化合物を無色の固体として得た (227.7 mg、収率 94%)。

10

20

【0170】

¹H - NMR (400 MHz / CDCl₃): δ = 4.14 (1H, m)、4.03 (1H, m)、3.68 (1H, m)、2.78 (1H, m)、2.50 - 2.70 (3H, m)、2.37 (1H, d, J = 7.6 Hz)、1.56 - 1.95 (12H, m)、1.34 - 1.50 (9H, s)、1.06 - 1.31 (4H, m)、0.88 - 1.05 (2H, m)。

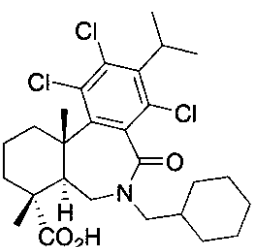
【0171】

実施例 49: [4R, 4aR, 11bS] - 8, 10, 11 - トリクロロ - 6 - シクロヘキシルメチル - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸

30

【0172】

【化 3 4】



【0173】

メタノール (3.7 mL) および THF (0.7 mL) 中の [4R, 4aR, 11bS] - 8, 10, 11 - トリクロロ - 6 - シクロヘキシルメチル - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸メチルエステル (158.8 mg、0.298 mmol)、KOH (168 mg、3.00 mmol、10 当量) および 18 - クラウンエーテル - 6 (198 mg、0.7 mmol、2.5 当量) の混合物を 80 で一晩攪拌した。冷却後、溶媒を減圧下留去し、残渣を水 (5 mL) で希釈し、2N 塩酸で酸性化し、CHCl₃ (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下留去した。残渣をフラッ

40

50

シクロマトグラフィー（ヘキサン：AcOEt = 2 : 1）で精製し、表題の化合物を無色の固体として得た（114.2 mg、0.218 mmol、収率73%）。

【0174】

融点：229.5 - 231.0（CH₂Cl₂/ヘキサンから再結晶）；¹H-NMR（400 MHz / CDCl₃）： = 4.14（1H、m）、4.03（1H、m）、3.68（1H、m）、2.78（1H、m）、2.50 - 2.70（3H、m）、2.37（1H、d、J = 7.6 Hz）、1.56 - 1.95（12H、m）、1.34 - 1.50（9H、s）、1.06 - 1.31（4H、m）、0.88 - 1.05（2H、m）；MS m/z 528.17（[M（³⁵Cl₃）+H]⁺）、532.177（[M（³⁵Cl³⁷Cl₂）+H]⁺）、542.19（[M（³⁵Cl₃）+Na]⁺）、544.18（[M（³⁵Cl₂³⁷Cl）+Na]⁺）、546.18（[M（³⁵Cl³⁷Cl₂）+Na]⁺）；元素分析、計算値（C₂₈H₃₂Cl₃NO₃：C、62.64；H、6.01；N、2.61；実測値：C、62.81；H、6.18；N、2.53。

10

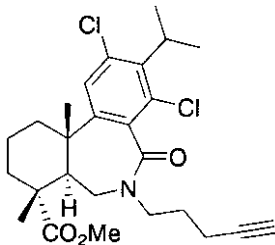
【0175】

実施例50：[4R, 4aR, 11bS]-8, 10-ジクロロ-9-イソプロピル-4, 11b-ジメチル-7-オキソ-6-ペント-4-イニル-2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b-オクタヒドロ-1H-ジベンゾ[c, e]アゼピン-4-カルボン酸メチルエステル

【0176】

20

【化35】



【0177】

DMF（10 ml）中の[4R, 4aR, 11bS]-8, 10-ジクロロ-9-イソプロピル-4, 11b-ジメチル-7-オキソ-2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b-オクタヒドロ-1H-ジベンゾ[c, e]アゼピン-4-カルボン酸メチルエステル（596 mg、1.45 mmol）の溶液に、0 で、水素化ナトリウム（76.0 mg、1.90 mmol）を加え、0 で10分間攪拌した。その後、5-ヨードペント-1-イン（1.40 g、7.22 mmol）を加え、室温で一晩攪拌した。水を加えて反応をクエンチし、Et₂Oで抽出した。有機相を、水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：AcOEt = 7 : 1 v/v）で精製し、白色の固体として表題の化合物を得た（562 mg、81%）。

30

【0178】

¹H-NMR（400 MHz、CDCl₃）： = 7.17（1H、bs）、4.24 - 4.31（1H、m）、3.93（1H、bs）、3.62 - 3.70（1H、m）、3.62（3H、s）、3.01 - 3.08（1H、m）、2.86（1H、d、J = 16.2 Hz）、2.17（1H、d、J = 8.5 Hz）、2.24 - 2.29（2H、m）、1.96 - 1.98（1H、m）、1.72 - 1.90（5H、m）、1.63 - 1.72（3H、m）、1.43（3H、s）、1.38（9H、m）。

40

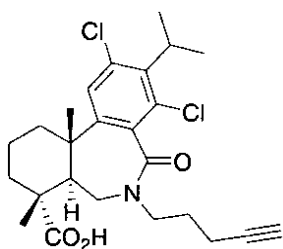
【0179】

実施例51：[4R, 4aR, 11bS]-8, 10-ジクロロ-9-イソプロピル-4, 11b-ジメチル-7-オキソ-6-ペント-4-イニル-2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b-オクタヒドロ-1H-ジベンゾ[c, e]アゼピン-4-カルボン酸

50

【0180】

【化36】



【0181】

10

メタノール (50 ml) 中の [4R, 4aR, 11bS] - 8, 10 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 7 - オキソ - 6 - ペント - 4 - イニル - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸メチルエステル (2.00 g, 4.18 mmol) の溶液に、水酸化カリウム (2.35 g, 41.9 mmol)、18 - クラウンエーテル - 6 (2.76 g, 10.4 mmol) を加え、80 で一晩攪拌した。反応混合物を CHCl_3 で抽出し、有機相を 2 M 塩酸、その後水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : AcOEt = 3 : 1 v/v) で精製し、表題の化合物を白色の固体として得た (1.86 g, 96%)。

【0182】

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7.17 (1H, bs), 4.28 (1H, m), 3.92 (1H, bs), 3.69 (1H, dd, $J = 16.1$ Hz, $J = 8.6$ Hz), 3.04 (1H, m), 2.97 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 2.26 (2H, m), 2.14 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 1.81 - 2.00 (6H, m), 1.72 (2H, m), 1.37 - 1.43 (12H, m)。

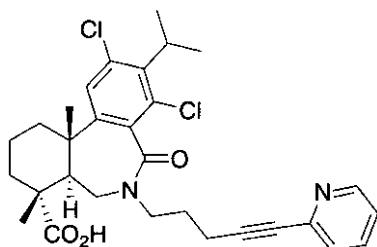
【0183】

実施例 52 : [4R, 4aR, 11bS] - 8, 10 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 7 - オキソ - 6 - [5 - (2 - ピリジル) ペント - 4 - イニル] - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸

30

【0184】

【化37】



【0185】

40

Et_3N (3 ml) 中の [4R, 4aR, 11bS] - 8, 10 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 7 - オキソ - 6 - ペント - 4 - イニル - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸 (100 mg, 0.215 mmol) の溶液に、2 - ヨードピリジン (52.9 mg, 0.258 mmol, 1.2 当量)、 $[\text{Pd}(\text{Ph}_3)]_2\text{Cl}_2$ (20.0 mg, 0.0285 mmol)、および CuI (20.0 mg, 0.105 mmol) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。水を加えて反応をクエンチし、 Et_2O で抽出した。有機相を、2 M 塩酸、その後水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : AcOEt = 3 : 1 v/v) で精製し、表題の化合物を無色の油状物として得た (19.7 mg, 収率 17%)

50

。得られた油状物は、後に固化した。

【0186】

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.49 (1H, m)、7.72 (1H, t, J = 6.2 Hz)、7.42 (1H, d, J = 7.9 Hz)、7.27 - 7.31 (1H, m)、7.18 (1H, bs)、4.28 - 4.35 (1H, m)、3.92 (1H, bs)、3.80 (1H, d, J = 16.2 Hz)、3.50 - 3.65 (2H, m)、2.58 - 2.65 (1H, m)、2.44 - 2.52 (1H, m)、2.25 - 2.40 (1H, m)、1.78 - 2.05 (6H, m)、1.60 - 1.64 (2H, m)、1.52 (3H, s)、1.45 (3H, s)、1.37 - 1.43 (6H, m); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 179.6、168.1、147.8、146.7、142.0、141.0、137.9、135.9、133.5、128.2、123.3、92.5、79.8、53.6、50.6、48.5、46.7、40.8、38.9、35.7、26.1、23.2、19.6、19.3、19.2、18.6、16.2; ESI-HRMS: 計算値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$) ($[\text{M}-\text{H}]^-$): 539.1868; 実測値: 539.1872; 融点: 135.5 ~ 136.0。

10

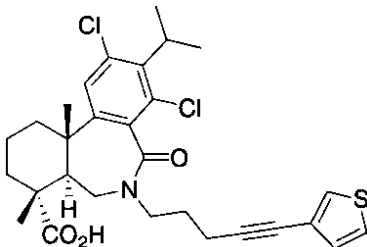
【0187】

実施例 53: [4R, 4aR, 11bS]-8, 10-ジクロロ-9-イソプロピル-4, 11b-ジメチル-7-オキソ-6-[5-(3-チエニル)ペント-4-イニル]-2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b-オクタヒドロ-1H-ジベンゾ[c, e]アゼピン-4-カルボン酸

20

【0188】

【化38】



30

【0189】

2-ヨードピリジンに代えて3-ヨードチオフェンを使用した以外は、実施例 52 と同じ手法により、表題の化合物を得た (収率 14%)。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.29 (1H, dd, J = 3.0 Hz, J = 1.1 Hz)、7.12 (1H, dd, J = 5.0 Hz, J = 3.0 Hz)、7.17 (1H, bs)、7.00 (1H, dd, J = 5.0 Hz, J = 1.2 Hz)、4.30 (1H, m)、3.94 (1H, bs)、3.57 (1H, dd, J = 16.0 Hz, J = 8.7 Hz)、3.09 (1H, m)、2.88 (1H, d, J = 16.3 Hz)、2.45 (2H, t, J = 7.1 Hz)、2.06 (1H, d, J = 8.4 Hz)、1.97 - 2.04 (1H, m)、1.75 - 1.95 (5H, m)、1.70 (2H, m)、1.37 - 1.46 (12H, m); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 182.8、168.3、146.1、141.2、136.1、133.8、129.9、127.9、125.0、122.5、88.4、76.6、50.5、49.6、48.5、47.2、39.7、39.0、37.0、27.2、21.8、19.6、19.3、18.1、17.9、16.8; 質量分析 計算値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{S}$): C: 63.73、H: 6.09、N: 2.56; 実測値 C: 64.11、H: 6.49、N: 2.44; ESI-HRMS: ($\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{S}$) ($[\text{M}-\text{H}]^-$): 544.1480; 実測値: 544.1483; 融点: 124.0 ~ 124.3 (AcOEt / ヘキサンから再結晶、無色の立方体状結晶)。

40

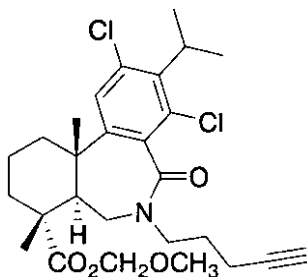
【0190】

50

実施例 54 : [4 R , 4 a R , 1 1 b S] - 8 , 1 0 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4 , 1 1 b - ジメチル - 7 - オキソ - 6 - ペント - 4 - イニル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 1 1 b - オクタヒドロ - 1 H - ジベンゾ [c , e] アゼピン - 4 - カルボン酸メトキシメチルエステル

【 0 1 9 1 】

【 化 3 9 】



10

【 0 1 9 2 】

トリエチルアミン (4 m l) 中の [4 R , 4 a R , 1 1 b S] - 8 , 1 0 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4 , 1 1 b - ジメチル - 7 - オキソ - 6 - ペント - 4 - イニル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 1 1 b - オクタヒドロ - 1 H - ジベンゾ [c , e] アゼピン - 4 - カルボン酸 (2 6 1 m g 、 0 . 5 6 2 m m o l) の溶液に、メトキシメチルクロリド (9 1 . 0 m g 、 1 . 1 3 m m o l) を加え、室温で 3 0 分攪拌した。反応混合物に水を加え、E t ₂ O で抽出し、有機相を 2 M 塩酸、その後水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : A c O E t = 5 : 1 v / v) で精製し、表題の化合物を白色の固体として得た (2 5 8 m g 、 9 0 %) 。

20

【 0 1 9 3 】

¹ H - N M R (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) : = 7 . 1 7 (1 H 、 b s) 、 5 . 1 7 (2 H 、 d d 、 J = 2 0 . 2 H z 、 J = 5 . 9 H z) 、 4 . 2 7 (1 H 、 m) 、 3 . 9 2 (1 H 、 b s) 、 3 . 6 8 (1 H 、 d d 、 J = 1 6 . 1 H z 、 J = 8 . 6 H z) 、 3 . 4 1 (3 H 、 s) 、 3 . 0 4 (1 H 、 m) 、 2 . 9 3 (1 H 、 d 、 J = 1 6 . 2 H z) 、 2 . 2 5 (2 H 、 t d 、 J = 7 . 1 H z 、 J = 1 . 7 H z) 、 2 . 1 9 (1 H 、 d 、 J = 8 . 5 H z) 、 1 . 8 0 - 2 . 0 0 (7 H 、 m) 、 1 . 7 2 (2 H 、 m) 、 1 . 4 4 (3 H 、 s) 、 1 . 3 7 - 1 . 4 0 (9 H 、 m) 。

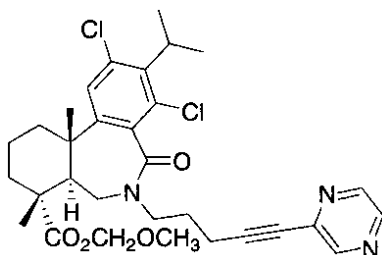
30

【 0 1 9 4 】

実施例 55 : [4 R , 4 a R , 1 1 b S] - 8 , 1 0 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4 , 1 1 b - ジメチル - 7 - オキソ - 6 - [5 - (ピラジン - 2 - イル) ペント - 4 - イニル] - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 1 1 b - オクタヒドロ - 1 H - ジベンゾ [c , e] アゼピン - 4 - カルボン酸メトキシメチルエステル

【 0 1 9 5 】

【 化 4 0 】



40

【 0 1 9 6 】

トリエチルアミン (3 m l) 中の [4 R , 4 a R , 1 1 b S] - 8 , 1 0 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4 , 1 1 b - ジメチル - 7 - オキソ - 6 - ペント - 4 - イニル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 1 1 b - オクタヒドロ - 1 H - ジベンゾ [c , e] アゼピン

50

- 4 - カルボン酸メトキシメチルエステル (100 mg、0.197 mmol) の溶液に、2 - ヨードピラジン (48.7 mg、0.236 mmol、1.2 当量)、[Pd (Ph₃)]₂ Cl₂ (20.0 mg、0.0285 mmol)、および CuI (20.0 mg、0.105 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、Et₂O で抽出し、2 M 塩酸、その後水で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : AcOEt = 3 : 1 v / v) により精製し、表題の化合物を白色の固体として得た (94.6 mg、収率 82%)。

【 0197】

¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) : = 8.62 (1H、m)、8.46 (1H、m)、8.42 (1H、m)、7.18 (1H、bs)、5.12 (2H、m)、4.37 (1H、m)、3.93 (1H、bs)、3.71 (1H、dd、J = 16.1 Hz、J = 8.7 Hz)、3.37 (3H、s)、3.06 (1H、m)、2.90 (1H、d、J = 16.1 Hz)、2.57 (2H、t、J = 7.2 Hz)、2.20 (1H、d、J = 8.6 Hz)、1.75 - 2.10 (6H、m)、1.71 (2H、m)、1.45 (3H、s)、1.35 - 1.45 (9H、m)。

10

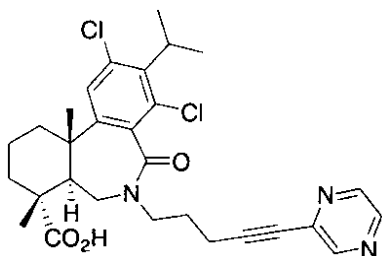
【 0198】

実施例 56 : [4R, 4aR, 11bS] - 8, 10 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 7 - オキソ - 6 - [5 - (ピラジン - 2 - イル) ペント - 4 - イニル] - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸

20

【 0199】

【 化 41】



30

【 0200】

3 M 塩酸 / THF (2 ml / 2 ml) 中の [4R, 4aR, 11bS] - 8, 10 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 4, 11b - ジメチル - 7 - オキソ - 6 - [5 - (ピラジン - 2 - イル) ペント - 4 - イニル] - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b - オクタヒドロ - 1H - ジベンゾ [c, e] アゼピン - 4 - カルボン酸メトキシメチルエステル (100 mg、0.17 mmol) の溶液を 50 で 8 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、Et₂O で抽出した。有機相を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : AcOEt = 4 : 1 v / v) により精製し、表題の化合物を白色の固体として得た (66.4 mg、収率 72%)。

40

【 0201】

¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) : = 8.68 (1H、m)、8.51 (1H、m)、8.46 (1H、m)、7.16 (1H、bs)、4.34 (1H、m)、3.93 (1H、bs)、3.64 (1H、m)、3.52 (1H、m)、3.38 - 3.47 (1H、m)、2.65 (1H、m)、2.54 (1H、m)、2.20 - 2.30 (1H、m)、1.75 - 2.00 (6H、m)、1.63 - 1.66 (2H、m)、1.49 (3H、s)、1.35 - 1.45 (9H、m) ; ¹³C - NMR (100 MHz、CDCl₃) : = 180.1、168.3、148.0、146.3、143.4、142.6、141.1、139.8、136.0、133.5、95.4、78.0、51.7、50.1、48.3、47.0、40.1、38.9、36.4、26.2

50

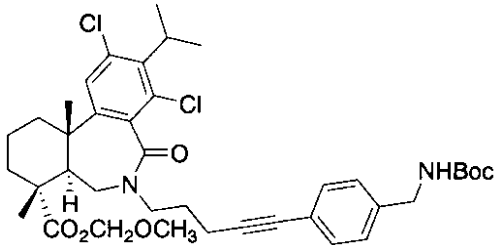
、 22.3、19.5、19.2、18.4、18.2、16.6；ESI-HRMS：計算値（ $C_{29}H_{34}Cl_2N_3O_3$ （ $[M+H]^+$ ））：542.1977；実測値：542.1972；融点：134.6 - 135.0。

【0202】

実施例 57：[4R, 4aR, 11bS]-8, 10-ジクロロ-9-イソプロピル-4, 11b-ジメチル-7-オキソ-6-[5-{4-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノメチル]フェニル}ペント-4-イニル]-2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b-オクタヒドロ-1H-ジベンゾ[c, e]アゼピン-4-カルボン酸メトキシメチルエステル

【0203】

【化42】



【0204】

2-ヨードピラジンに代えて1-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-4-ヨードベンゼンを使用した以外は、実施例 55 と同じ手法により、表題の化合物を得た（収率 39%）。

【0205】

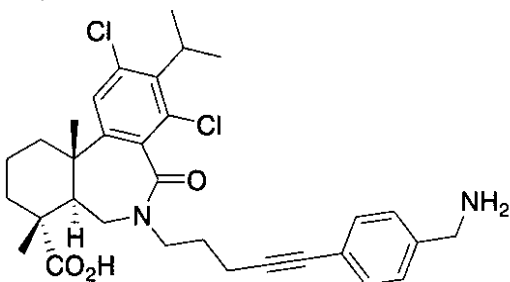
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$)： δ = 7.33 (2H, m)、7.15 - 7.21 (3H, m)、4.97 - 5.22 (2H, m)、4.82 (1H, bs)、4.35 (1H, m)、4.26 (2H, d, J = 5.5 Hz)、3.94 (1H, bs)、3.72 (1H, dd, J = 16.1 Hz, J = 8.7 Hz)、3.34 (3H, s)、3.09 (1H, m)、2.93 (1H, d, J = 16.2 Hz)、2.47 (2H, t, J = 6.9 Hz)、2.20 (1H, d, J = 8.4 Hz)、1.50 - 2.10 (8H, m)、1.35 - 1.50 (21H, m)。

【0206】

実施例 58：[4R, 4aR, 11bS]-8, 10-ジクロロ-9-イソプロピル-4, 11b-ジメチル-7-オキソ-6-[5-{4-(アミノメチル)フェニル}ペント-4-イニル]-2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b-オクタヒドロ-1H-ジベンゾ[c, e]アゼピン-4-カルボン酸

【0207】

【化43】



【0208】

出発物質として [4R, 4aR, 11bS]-8, 10-ジクロロ-9-イソプロピル-4, 11b-ジメチル-7-オキソ-6-[5-{4-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノメチル]フェニル}ペント-4-イニル]-2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11b-オクタヒドロ-1H-ジベンゾ[c, e]アゼピン-4-カルボン酸メトキシ

10

20

30

40

50

メチルエステルを使用した以外は、実施例 5 6 と同じ手法により、表題の化合物を得た (収率 66%)。

【0209】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.36 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.25 (3H, m), 4.18 (1H, m), 3.80 - 3.96 (3H, m), 3.54 (1H, dd, J = 16.0 Hz, J = 8.9 Hz), 3.22 (1H, m), 3.14 (1H, m), 3.07 (1H, d, J = 16.0 Hz), 2.42 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.23 (1H, d, J = 8.6 Hz), 1.75 - 2.00 (4H, m), 1.50 - 1.75 (4H, m), 1.30 - 1.50 (12H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ = 185.3, 170.9, 149.6, 142.2, 137.6, 134.7, 134.6, 133.6, 130.1, 126.3, 91.5, 81.9, 53.4, 51.5, 51.4, 50.2, 44.4, 41.5, 40.9, 39.2, 28.4, 22.7, 20.3, 20.1, 20.0, 17.9; ESI-MS: 計算値 ($\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)): 569.2338; 実測値: 569.2342; 融点: 196.4 - 197.0。

10

【0210】

生物活性試験

Ion Works Quattro (Molecular Device社製) を使用したオートメーションパッチクランプ法により、ヒトBKチャネルのサブユニットを発現させたCHO細胞 (理化学研究所バイオリソースセンターより入手) を用いて化合物の活性評価を行った。試験は、V.H. John et al. J Biol Screen 2007;12;50-60、A.Finkel et al. J Biol Screen 2006;11;488-496の記載に基づいて行った。また測定は、Finke, A.; Wittel, A.; Yang, N.; Handram, S.; Hughes, J.; Costantin, J., Journal of Biomolecular Screening, 2006, 11 (5), 488-496に記載されたPopulation Patch Clamp法に準じた。

20

【0211】

本試験は、384ウェルのPatchPlate PPCTMデバイスを使用して行った。各ウェルにExternal buffer (NaCl 137mM, KCl 4mM, $\text{MgCl}_2/6\text{H}_2\text{O}$ 1mM, $\text{CaCl}_2/2\text{H}_2\text{O}$ 2mM, Glucose 10mM, HEPES 10mM (pH 7.4)) を10 μL 添加し、その後、CHO細胞懸濁液 (External buffer中、 2.0×10^6 cells/mlの細胞濃度) を5 mL とBAPTA-AM (同仁化学薬品) を20 μM となるように添加した。その後、Internal buffer (KCl 140mM, $\text{MgCl}_2/6\text{H}_2\text{O}$ 1mM, HEPES 20mM (pH 7.3)) にAmphotericin B (イオノフォア) (Sigma-Aldrich) を終濃度が108 μM となるように添加し、細胞膜にイオンを透過させるポアを形成し、Pre電流を測定した。その後、DIDS (Ca^{2+} 依存性 Cl^- Channel の阻害剤, Sigma-Aldrich) を終濃度300 μM となるように、およびIonomycin (細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させる, Sigma-Aldrich) を終濃度1.2 μM となるようにそれぞれExternal bufferに添加し、Post-1st電流測定した。その後、試験化合物 (DMSO溶液、終濃度30 μM) をExternal bufferに添加し、post-2nd電流を測定した。なお、電流の各測定は100 mVで電位固定して行った。測定した化合物添加前のPre電流を100とした場合の、試験化合物添加時の電流の値を、試験化合物のヒトBKチャネル開口活性値として図1に示す。

30

【0212】

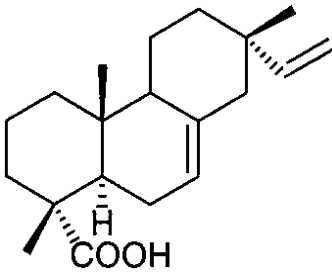
[試験結果]

比較例としてI p A (下式):

40

【0213】

【化 4 4】



【 0 2 1 4】

10

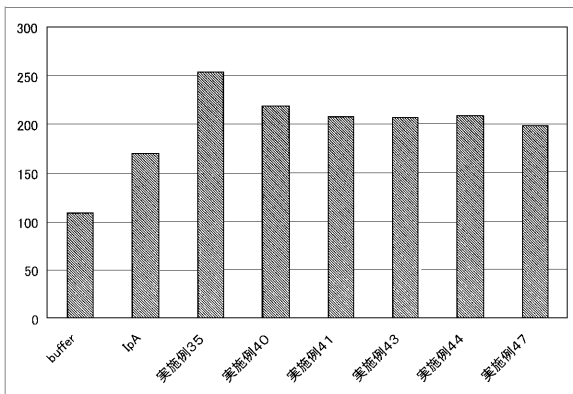
を使用した。当該試験結果より、本発明に係る化合物がヒトBKチャネル開口活性を有することが確認された。

【図面の簡単な説明】

【 0 2 1 5】

【図 1】本発明の化合物のヒトBKチャネル開口活性を示す、オートメーションパッチクランプ法による試験結果の一例を示すグラフである。

【 図 1】



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 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10		
A 6 1 P 13/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/10		
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06		

(72)発明者 大和田 智彦
 東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内

(72)発明者 坂巻 裕子
 東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内

(72)発明者 樺澤 洋治
 東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内

(72)発明者 安富 英理子
 東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB03 CC19 CC34 CC92 DD12 DD19 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC32 BC48 GA04 GA07 GA08 MA01 MA04
 NA14 ZA36 ZA59 ZA81 ZC41