

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-512588

(P2022-512588A)

(43)公表日 令和4年2月7日(2022.2.7)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 3 8	4 C 0 5 0
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	4 C 0 5 7
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	4 C 0 7 2
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 H 0 3 9

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全494頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-518181(P2021-518181)	(71)出願人	598032106
(86)(22)出願日	令和1年10月4日(2019.10.4)		バーテックス ファーマシューティカルズ
(85)翻訳文提出日	令和3年5月21日(2021.5.21)		インコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2019/054681		VERTEX PHARMACEUTI
(87)国際公開番号	WO2020/081257		CALS INCORPORATED
(87)国際公開日	令和2年4月23日(2020.4.23)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2
(31)優先権主張番号	62/742,148		2 1 0 , ポストン , ノーザン アベニ
(32)優先日	平成30年10月5日(2018.10.5)		ュー 5 0
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100078282
			弁理士 山本 秀策
(31)優先権主張番号	62/768,662	(74)代理人	100113413
(32)優先日	平成30年11月16日(2018.11.16)		弁理士 森下 夏樹
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	ブライ , キャバン マッキーオン
			アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		2 1 0 , ポストン , ノーザン アベニ
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アルファ1アンチトリプシンのモジュレーター

(57)【要約】

アルファ1アンチトリプシン欠損症(AATD)を治療するのに有用であり得る、新規化合物、組成物、ならびにそれを使用する方法ならびに調製する方法。

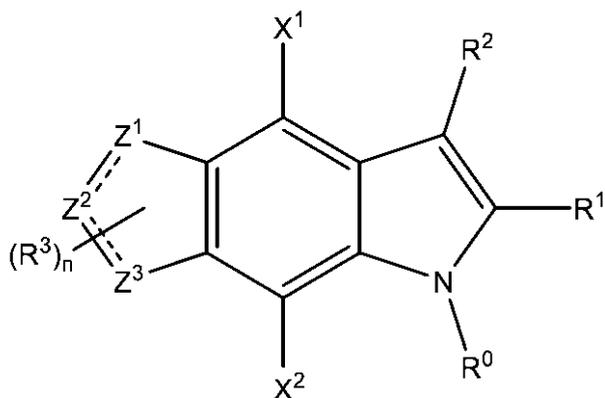
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1):

【化 2 9 6】



(I)、

10

(式中、

(i) R⁰は、

(a) C₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、アルキル基は、1 ~ 4個のR^Aで場合により置換されている;ならびに

20

(b) 1 ~ 4個のR^A

(式中、各R^Aは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、チオール、スルホン酸、スルホンアミド、スルフィンアミド、アミノ、アミド、5 ~ 10員の芳香環、およびC₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状の基から独立して選択され、C₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルスルフィンアミド、アミノアルキル、およびアルキルアミドから選択され、5 ~ 10員の芳香環およびC₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、ハロゲンおよびメトキシから選択される1 ~ 4個の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている5 ~ 10員の芳香環から選択され;

(ii) R¹は、

30

(a) C₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基であって、アルキル基は、

ハロゲン、

カルボン酸、

シアノ、および

アルキル基およびアルコキシ基から選択され、1 ~ 4個のハロゲンで場合により置換され

ている、C₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状の基から選択される1 ~ 4個の置換基で場合

により置換されている、C₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、

(b)

ハロゲン、

シアノ、および

40

1 ~ 4個のハロゲンで場合により置換されている、C₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状の

アルキル基から選択される1 ~ 4個の置換基で場合により置換されているC₁ ~ C₈の直鎖

、分岐、および環状のアルコキシ基;

(c) C₁ ~ C₈の複素環、ならびに

(d) C₂ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択され;

(iii) R²は、

水素、

シアノ、

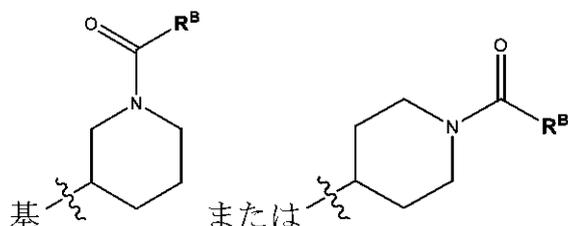
ハロゲン、

アルキルアミド基、

50

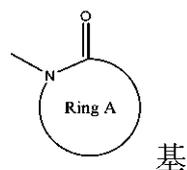
オキシ基、
 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基、
 5または6員のヘテロアリール基、
 シアノ基、
 アミノ基、
 アミノアルキル基、
 アルキルアミド基、
 アルキルスルホニル基、
 アルキルスルホンアミド基、
 アルキルスルホキシド基、
 【化297】

10



(式中、 R^B は、アミノ基、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、およびO-R
 C 基(式中、 R^C は、アリール基で置換された $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキ
 ル基から選択される)から選択される)、
 基N-C(O)- R^B (式中、 R^B は、アミノ基、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル
 基、およびO- R^C 基(式中、 R^C は、アリール基で置換された $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、およ
 び環状のアルキル基から選択される)から選択される)、
 【化298】

20



30

(式中、環Aは、環A窒素に加えて1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4~8員
 の環から選択される)、および/または
 ウロン酸でエステル化されたカルボン酸基で場合により置換されている $C_1 \sim C_8$ の直鎖、
 分岐、および環状アルキル基、
 $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、
 $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルキニル基、
 $A-CO_2R^4$ 基(式中、Aは、場合により存在し、存在する場合、
 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基、
 $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、
 $C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、
 $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル、
 $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、
 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキルに
 連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルから選択され、
 Aの最大3個の炭素原子は、1~4個のハロゲンまたは1~3個の $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、も
 しくは環状の基で場合により置換され、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、または環状の基は、アル
 キル基およびアルコキシ基から選択され、直鎖、分岐、または環状の $C_1 \sim C_4$ の基は、1
 ~4個のハロゲンで場合により置換され、

40

50

R⁴は、水素、C₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびにC₂～C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、

A-C(O)NH₂基(式中、Aは、場合により存在し、存在する場合、

C₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基、

C₂～C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

C₁～C₈の直鎖または分岐のアルキル基に連結したC₃～C₈のシクロアルキル、

C₃～C₈のシクロアルキル基に連結したC₁～C₈の直鎖または分岐のアルキル、

C₃～C₈のシクロアルキル基に連結したC₃～C₈のシクロアルキル、

C₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基に連結したC₃～C₈のシクロアルキルに連結したC₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキルから選択され、

10

Aの最大3個の炭素原子は、1～4個のハロゲンまたは1～3個のC₁～C₄の直鎖、分岐、もしくは環状の基で場合により置換され、C₁～C₄の直鎖、分岐、または環状の基は、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、直鎖、分岐、または環状のC₁～C₄の基は、1～4個のハロゲンで場合により置換され、

R⁴は、水素、C₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびにC₂～C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、

C(O)NR⁶R⁷(式中、R⁶およびR⁷は、水素、

C₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、

C₂～C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

20

シアノ、ハロゲンから選択される1個または複数の置換基で場合により置換されている4～8員の複素環、

C₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、および

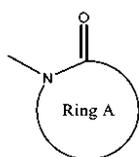
C₂～C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

またはR⁶およびR⁷は、それらが結合している窒素と一緒に、それらが結合している窒素に加えて、1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4～8員の環を形成し、環は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、およびC₁～C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される置換基で場合により置換される)、

SO₂R⁵基(式中、R⁵は、C₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびにC₂～C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、ならびに

30

【化299】



基

(式中、環Aは、環A窒素に加えて1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4～8員の環である)から選択され;

(iv) X¹およびX²は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C₁～C₆の直鎖、分岐、および環状基から独立して選択され、C₁～C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキル基から選択され、C₁～C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、1～4個のハロゲンで場合により置換され;

40

(v) 各

【化300】

==

は、単結合または二重結合を表し、ただし、一つ以下の

【化301】

==

50

は、二重結合であり;

(vi) 各 R^3 は、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびに $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基から独立して選択され、直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基は、1~4個のハロゲンで場合により置換され;

(vii) n は、0、1、2、および3から選択される整数であり、

(viii) Z^1 、 Z^2 、および Z^3 は、炭素、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択され、 Z^1 、 Z^2 、および/または Z^3 が、炭素または窒素である場合、炭素および窒素の価数は、水素原子、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐状、および環状のアルキル、またはシアノで満たされる)の化合物、その互変異性体、前述のいずれかの医薬的に許容される塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体が示され得る。

10

【請求項2】

R^0 が、ヘテロアリール環から選択される、請求項1、14、または16のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容される塩、または化合物、互変異性体、もしくは塩の重水素化誘導体。

【請求項3】

R^0 が、フェニルである、請求項1、14、または16のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容される塩、または化合物、互変異性体、もしくは塩の重水素化誘導体。

【請求項4】

R^0 が、1~2個の置換基で置換されている、請求項1~3、14、または16のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容される塩、または化合物、互変異性体、もしくは塩の重水素化誘導体。

20

【請求項5】

前記1~2個の置換基が、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_4$ アルキル基から独立して選択される、請求項1~4、14、または16のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容される塩、または化合物、互変異性体、もしくは塩の重水素化誘導体。

【請求項6】

R^0 が、フッ素および/またはメチル基で置換されている、請求項1~5、14、または16のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容される塩、または化合物、互変異性体、もしくは塩の重水素化誘導体。

30

【請求項7】

R^1 が、 $C_1 \sim C_3$ 直鎖および分岐のアルキル基ならびに $C_4 \sim C_6$ 環状のアルキル基から選択される、請求項1、14、または16のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容される塩、または化合物、互変異性体、もしくは塩の重水素化誘導体。

【請求項8】

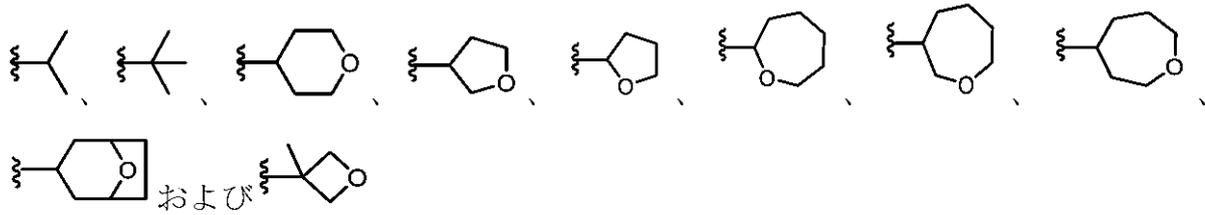
R^1 が、1個の炭素原子がヘテロ原子により置換されている C_6 環状のアルキル基から選択される、請求項7、14、または16のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容される塩、または化合物、互変異性体、もしくは塩の重水素化誘導体。

40

【請求項9】

R^1 が、

【化 3 0 2】



から選択される、実施形態 1 ~ 8、14、もしくは 16 のいずれか一つの化合物、その互変異性体、化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容される塩、または化合物、互変異性体、もしくは塩の重水素化誘導体。 10

【請求項 10】

Z1、Z2、および Z3 の少なくとも一つが、窒素である、請求項 1、14、または 16 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容される塩、または化合物、互変異性体、もしくは塩の重水素化誘導体。

【請求項 11】

Z1、Z2、および Z3 の二つが、窒素であり、他が、炭素および窒素から選択される、請求項 10 に記載の化合物、その互変異性体、化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容される塩、または化合物、互変異性体、もしくは塩の重水素化誘導体。

【請求項 12】

式 1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、および 12-2:

20

30

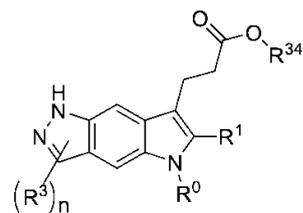
40

50

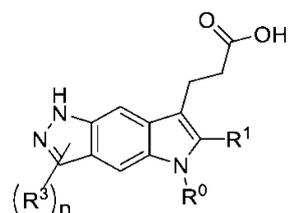
【化 3 0 3】



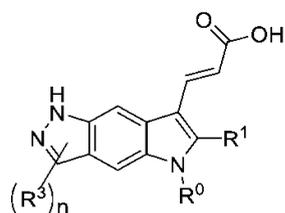
1-6



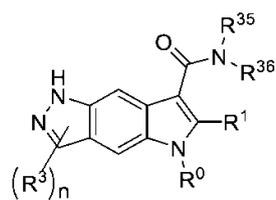
3-4



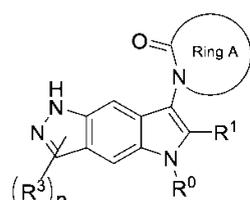
3-5



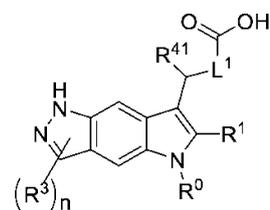
3-6



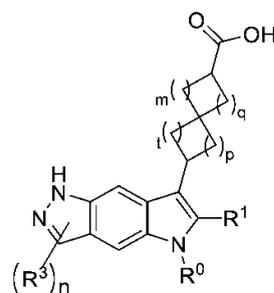
4-3



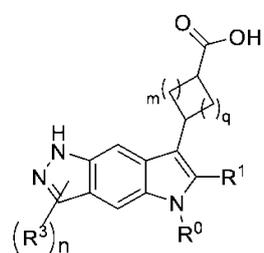
5-3



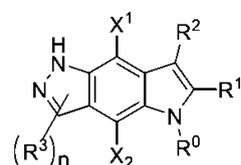
6-4



7-4

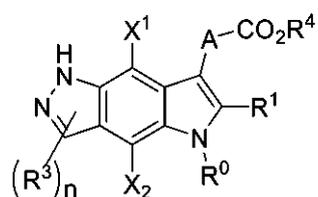


8-4



12-1

【化 3 0 4】



12-2

10

20

30

40

50

(式中、

R^0 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^1 、 X^2 、 A 、および n は、式(1)の化合物について定義され、 R^{34} は、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択され；

R^{35} および R^{36} は、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択されるか；または R^{35} および R^{36} は、それらが結合しているN原子と一緒に、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基で場合により置換されている、4～6員の環を形成し；

R^{41} は、H、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択され；

L^1 は、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、

$C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル、

$C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキルに連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルから選択され、

L^1 の最大3個の炭素原子は、1～3個の $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、もしくは環状の基で場合により置換されており、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、または環状の基は、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、直鎖、分岐、または環状の $C_1 \sim C_4$ 基は、1～4個のハロゲンで場合により置換されており、

m は、0～3から選択される整数であり、 q は、0～3から選択される整数であり、ただし、(i) m が0であるなら、 q は、少なくとも1であり；

(i) q が0であるなら、次に、 m は少なくとも1であり；

t は、0～3から選択される整数であり、 p は、0～3から選択される整数であり、ただし、(i) t が0であるなら、 p は、少なくとも2であり；

(ii) p が0であるなら、 t は少なくとも2である)のいずれか一つの化合物その互変異性体、このような化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容される塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体である。

【請求項13】

10

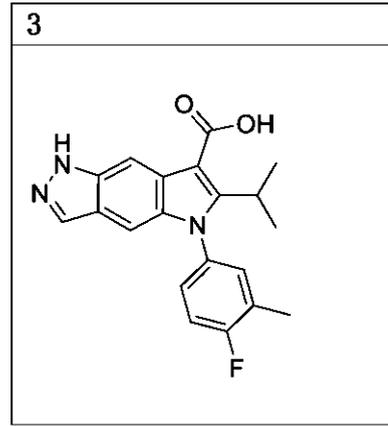
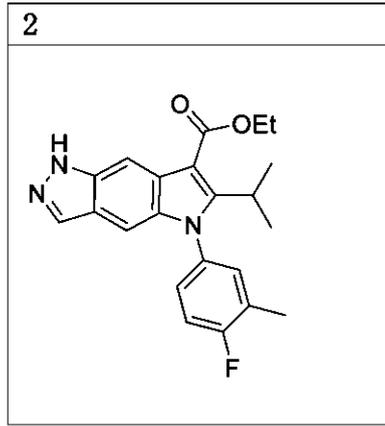
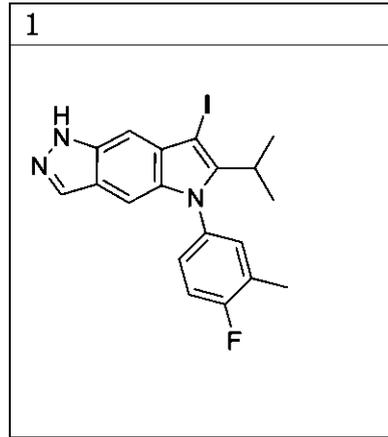
20

30

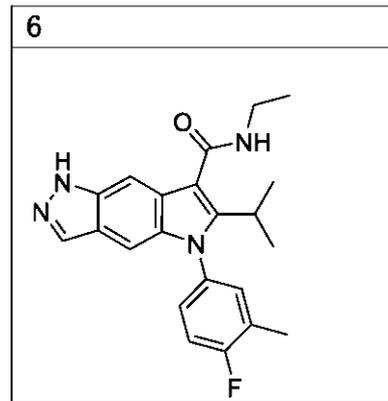
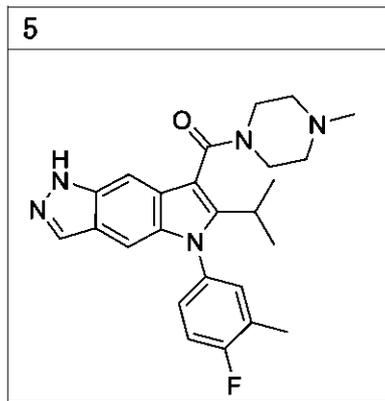
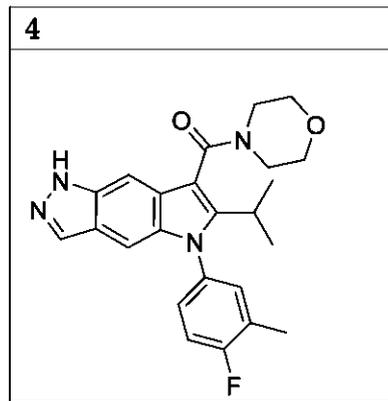
40

50

【化 3 0 5】



10



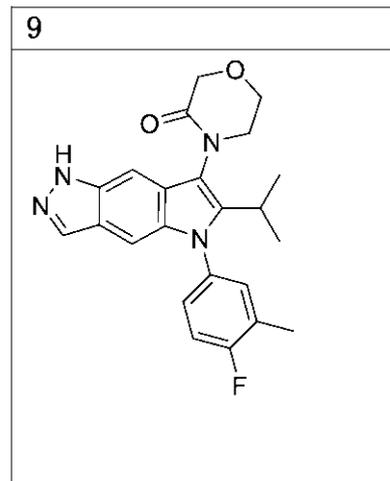
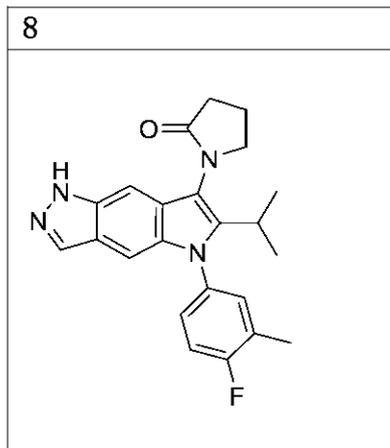
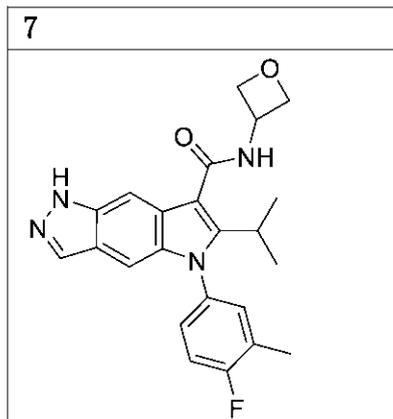
20

30

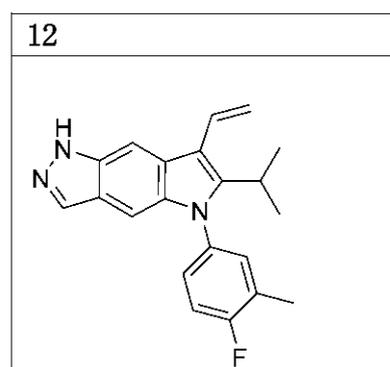
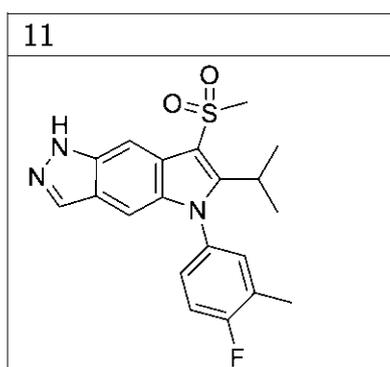
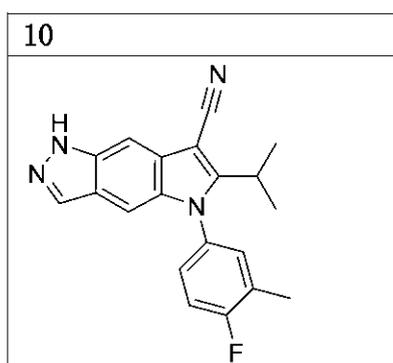
40

50

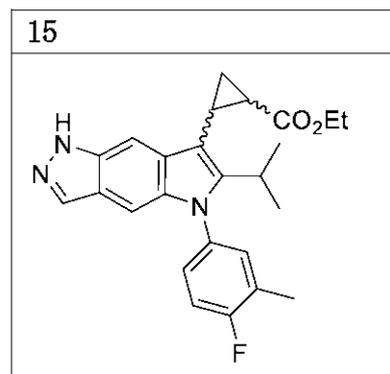
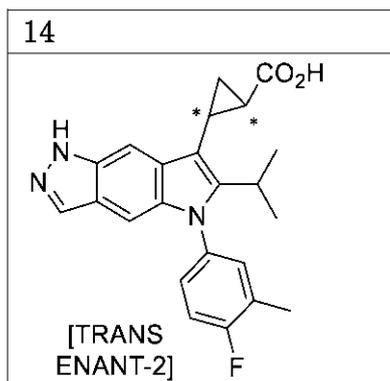
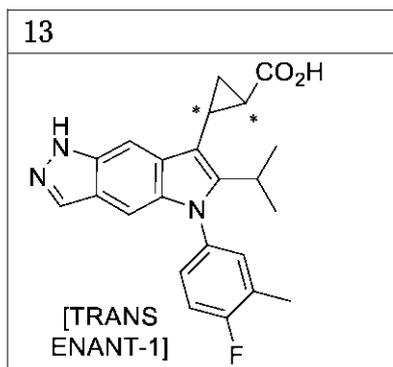
【化 3 0 6】



10



20

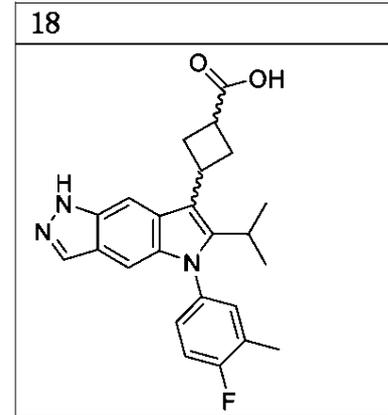
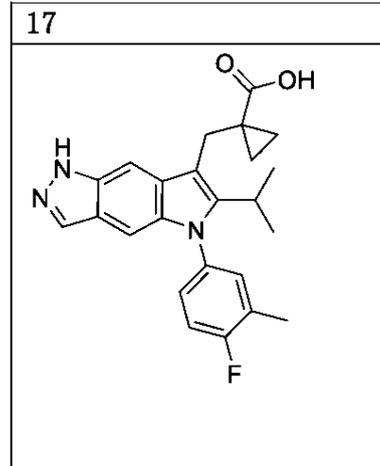
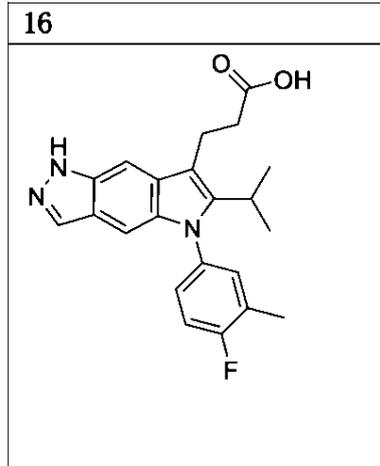


30

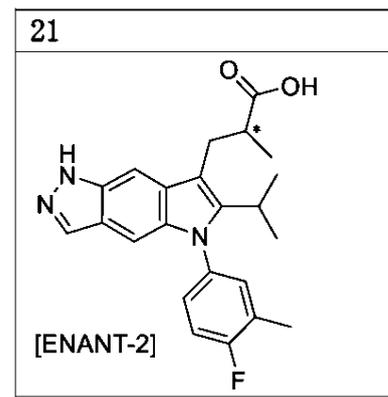
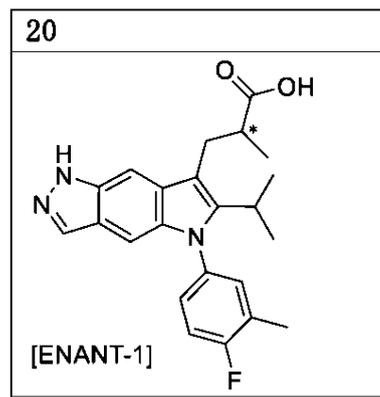
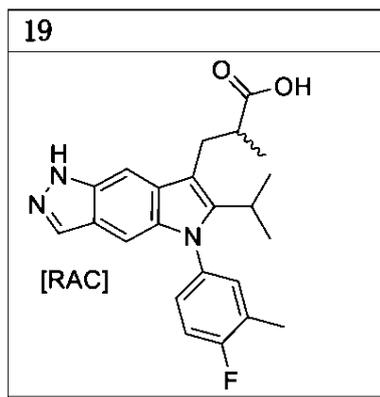
40

50

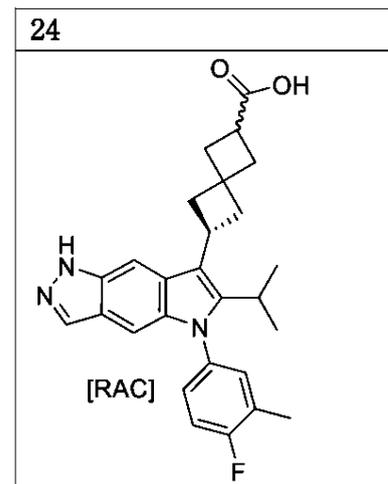
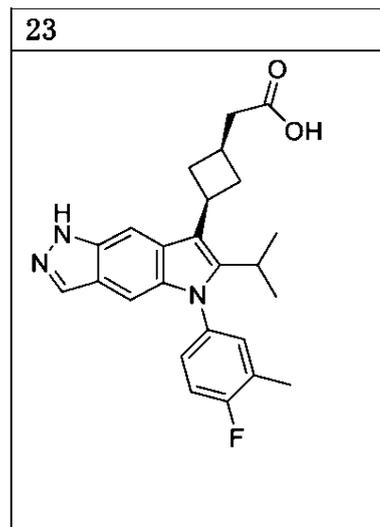
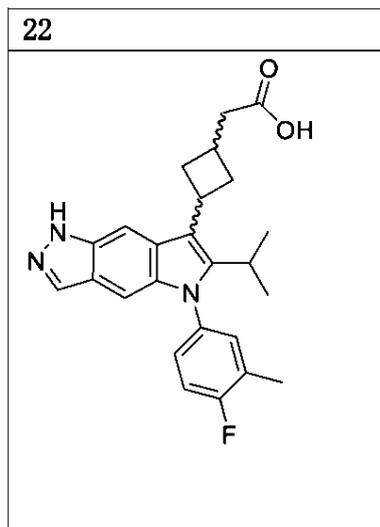
【化 3 0 7】



10



20

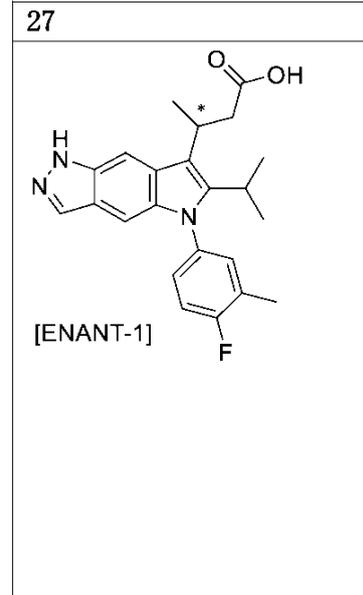
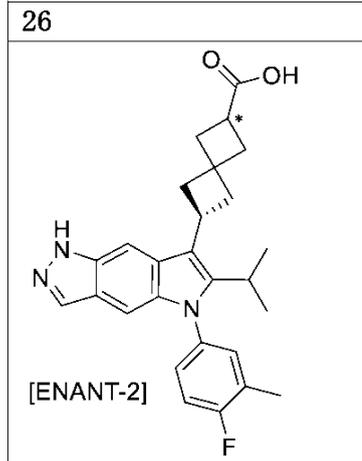
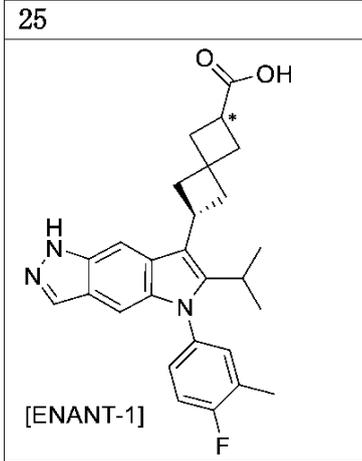


30

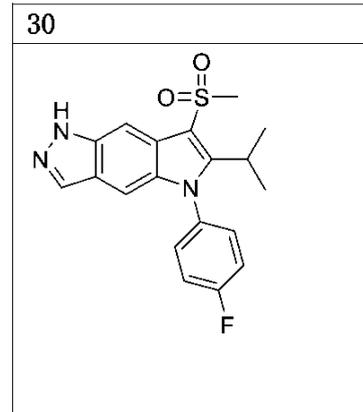
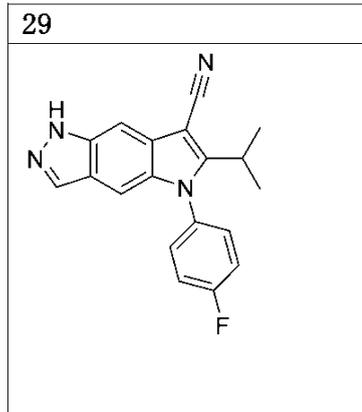
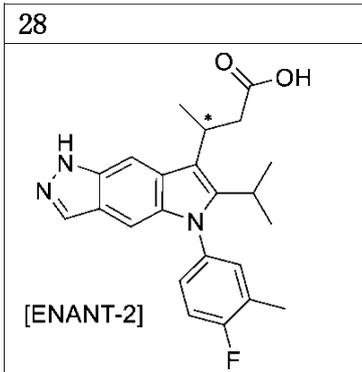
40

50

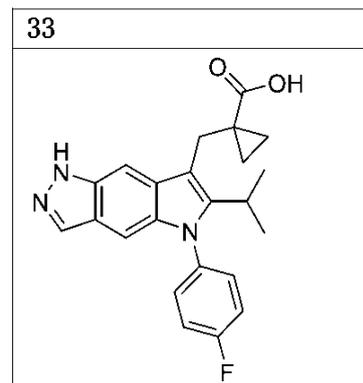
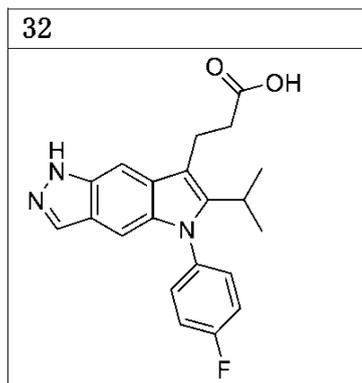
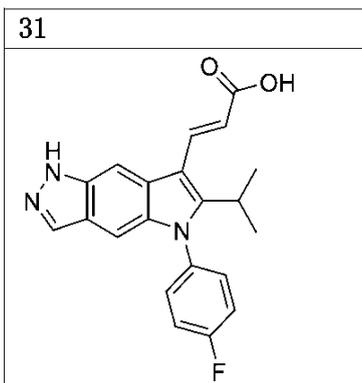
【化 3 0 8】



10



20

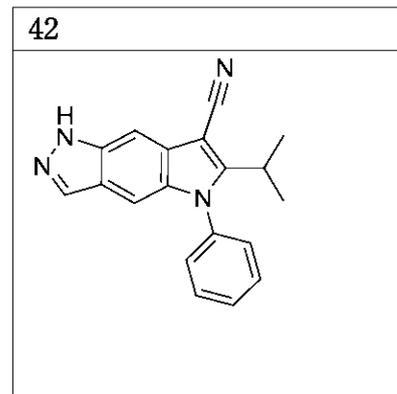
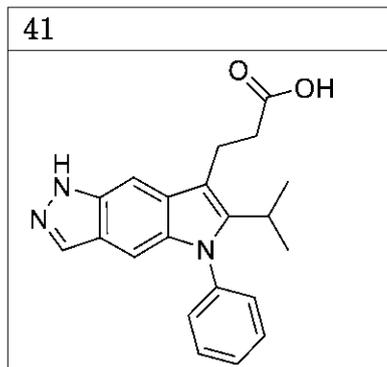
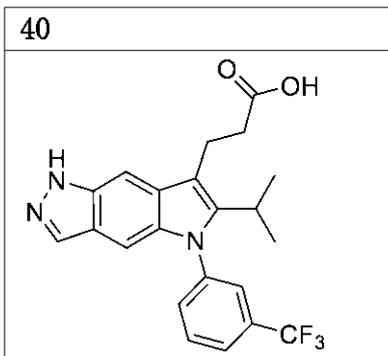
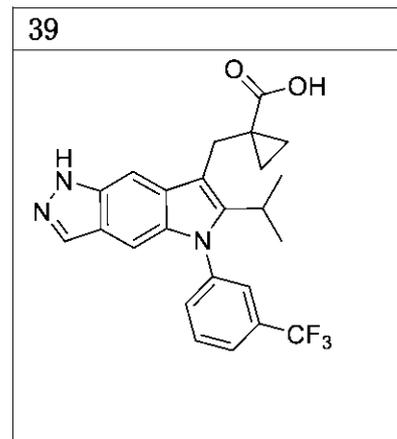
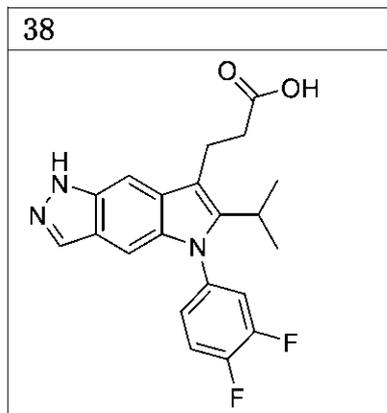
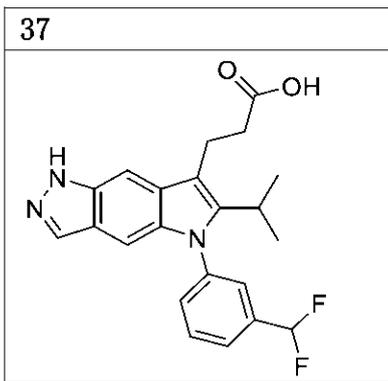
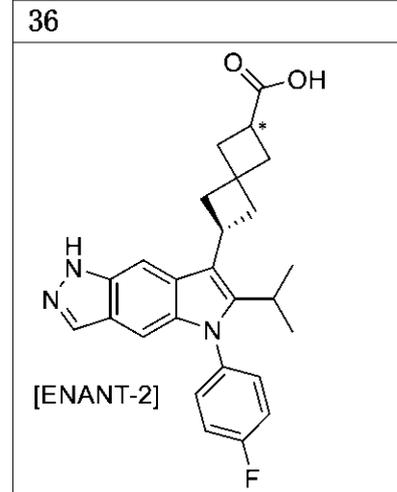
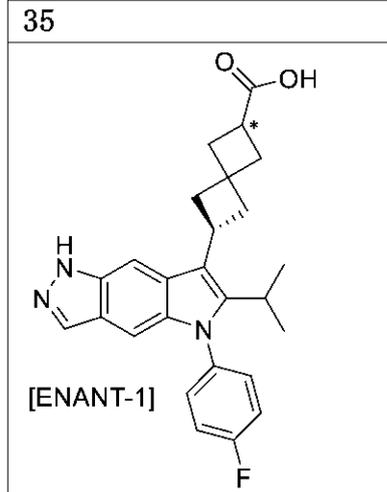
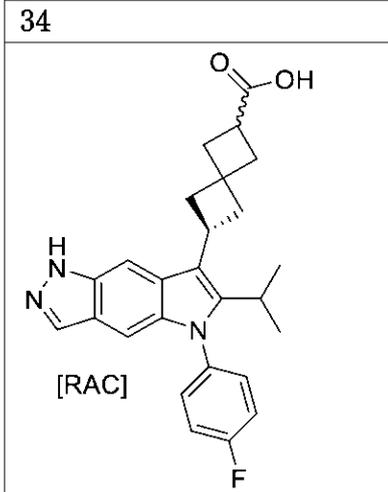


30

40

50

【化 3 0 9】



10

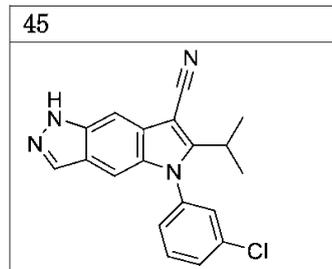
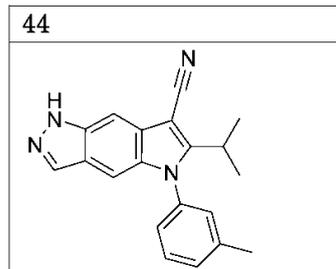
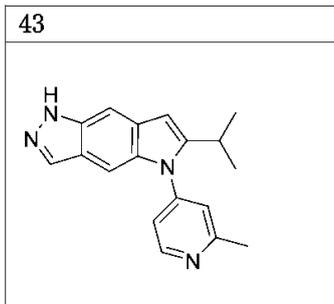
20

30

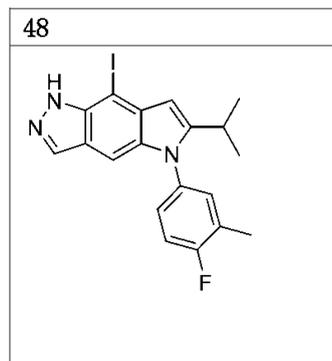
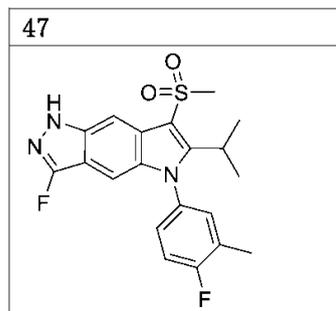
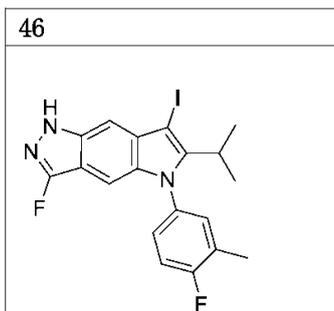
40

50

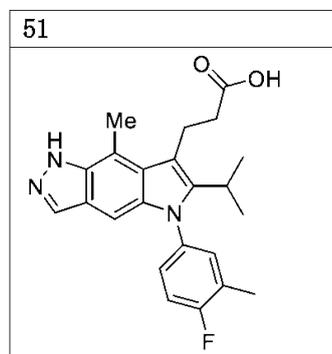
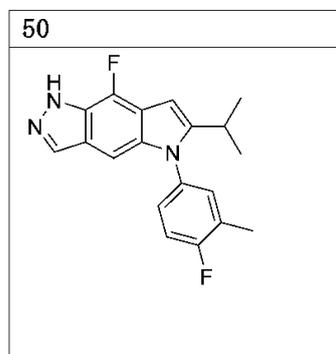
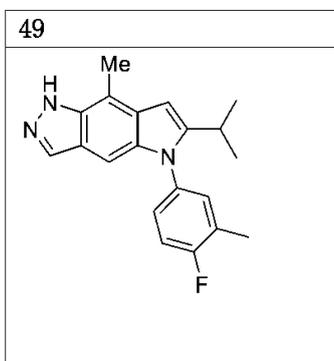
【化 3 1 0】



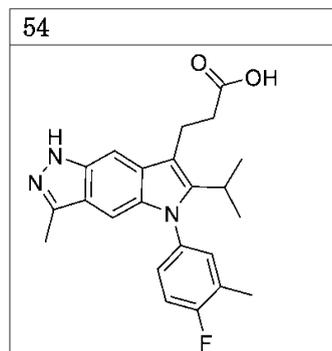
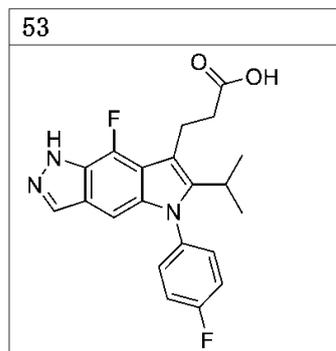
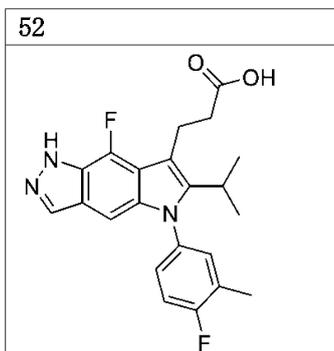
10



20



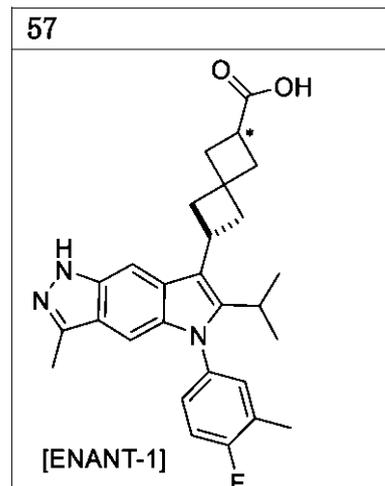
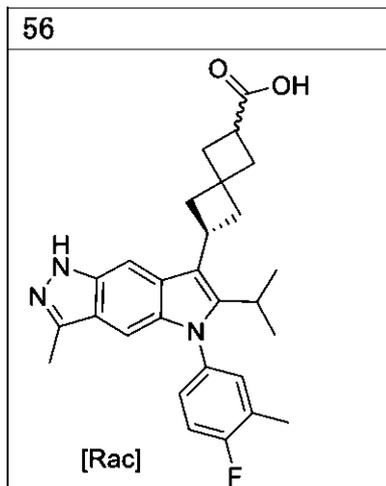
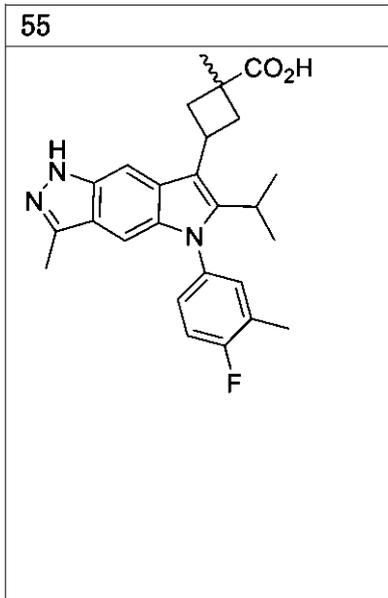
30



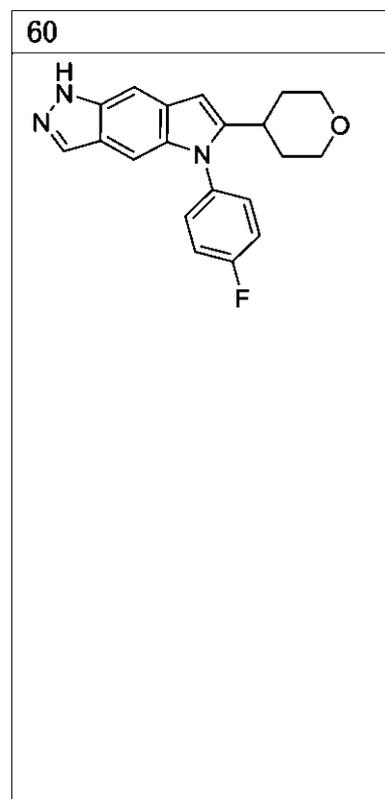
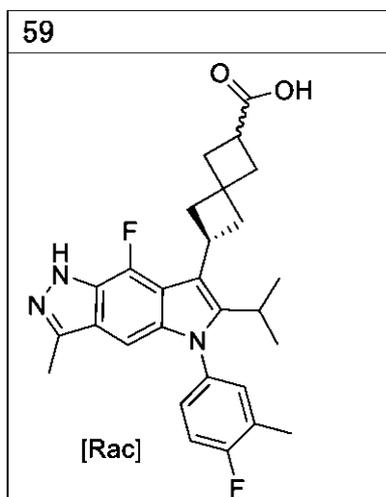
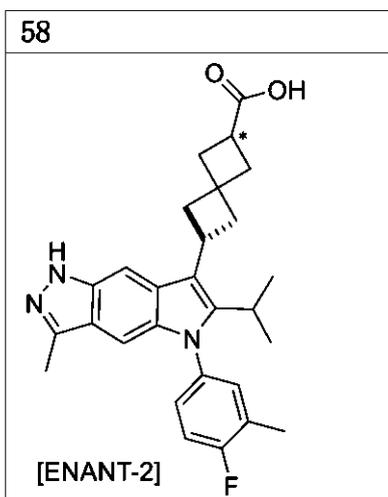
40

50

【化 3 1 1】



10



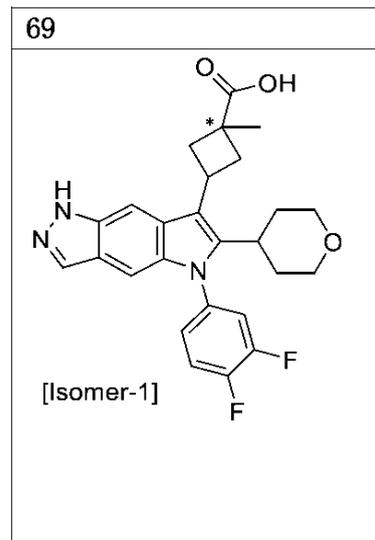
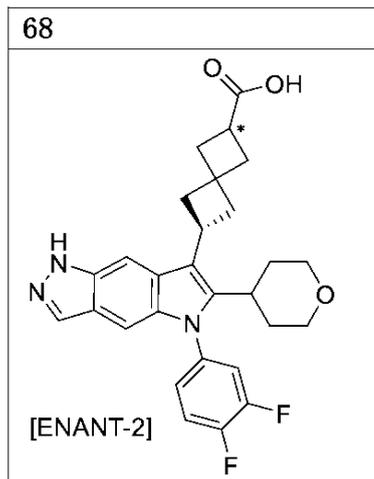
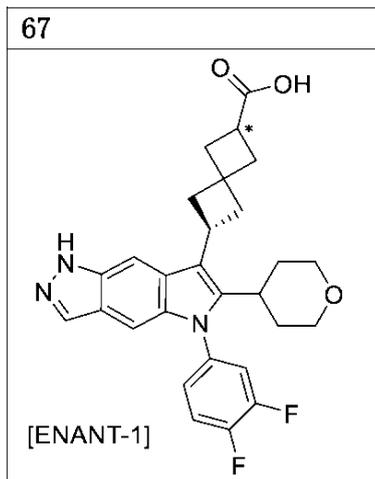
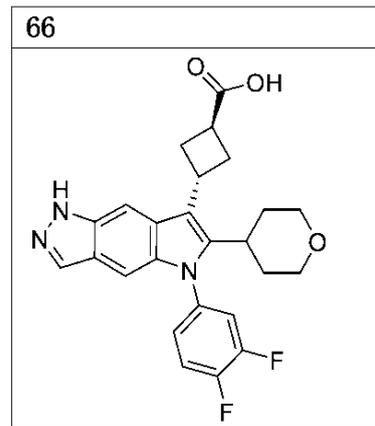
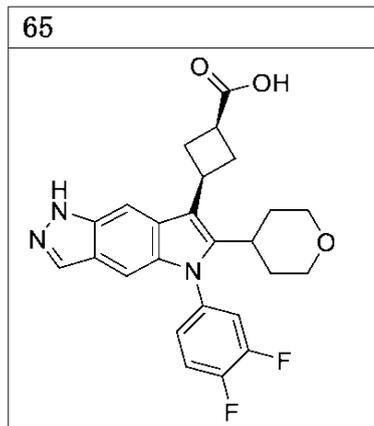
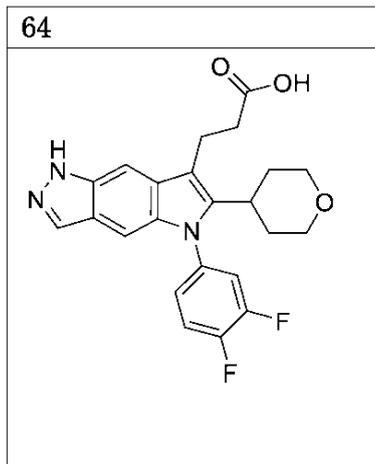
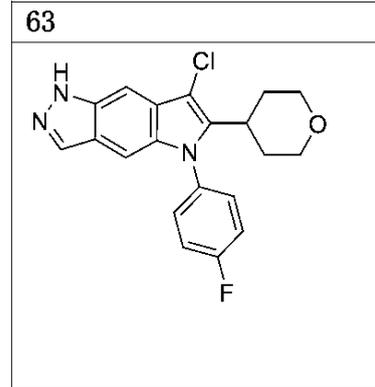
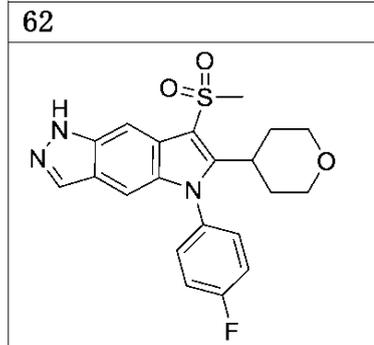
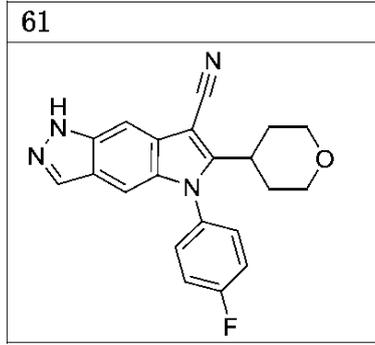
20

30

40

50

【化 3 1 2】



10

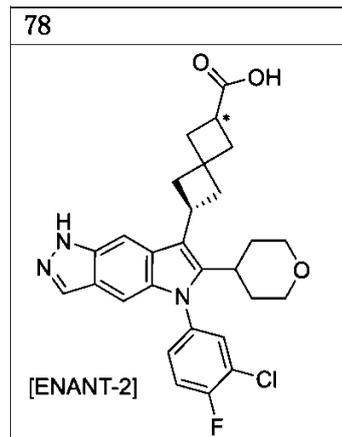
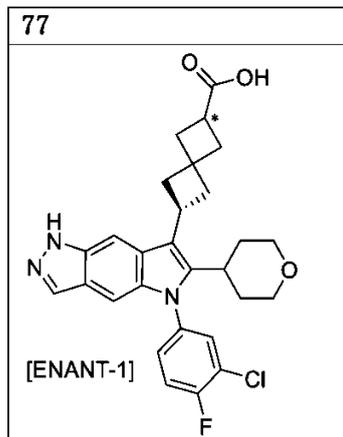
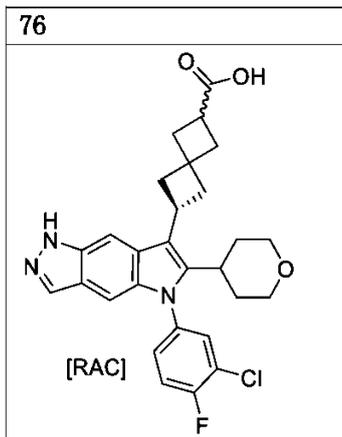
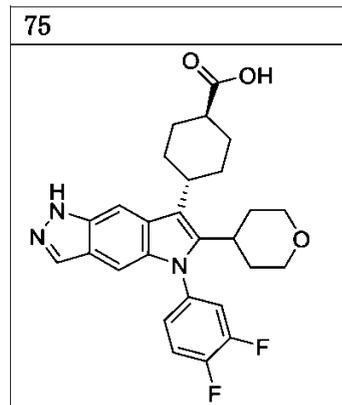
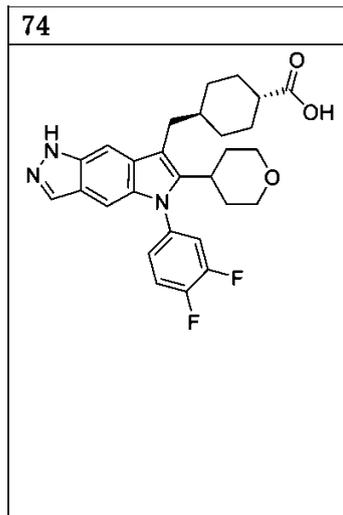
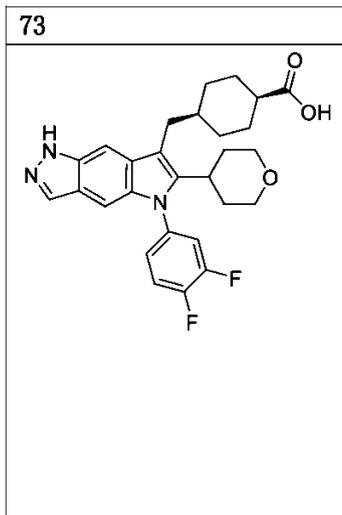
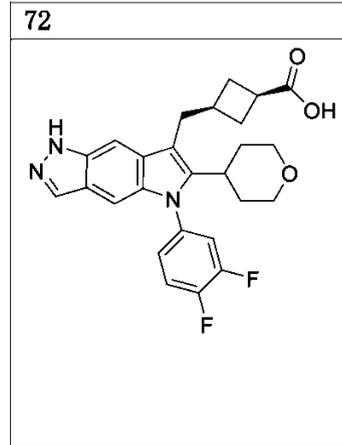
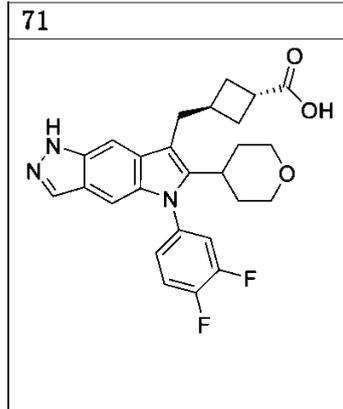
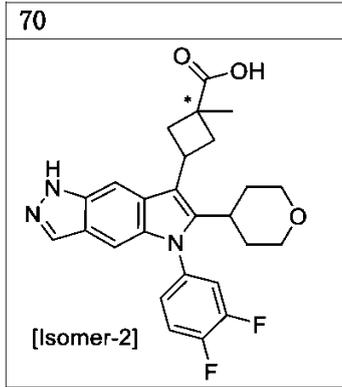
20

30

40

50

【化 3 1 3】



10

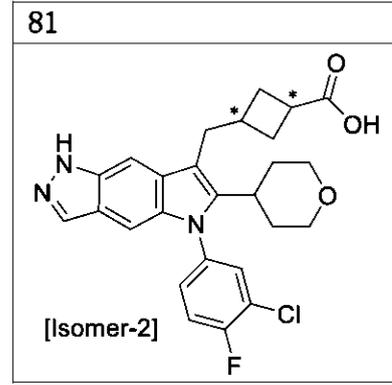
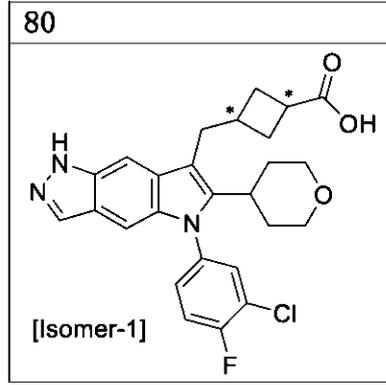
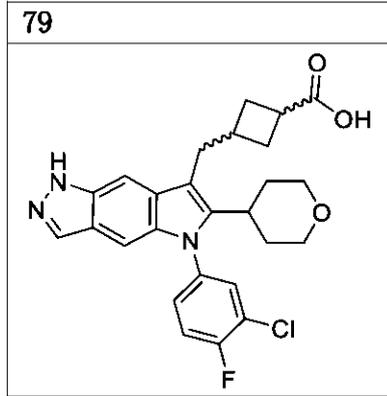
20

30

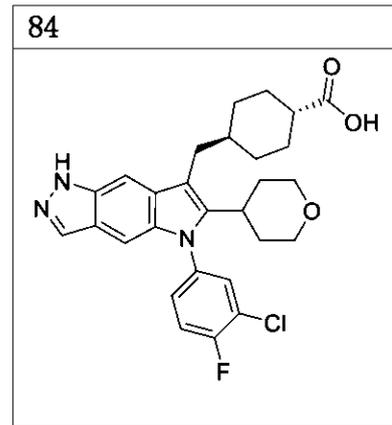
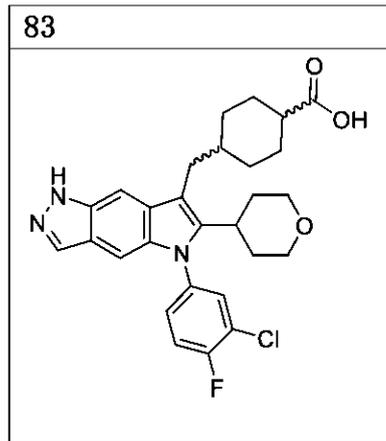
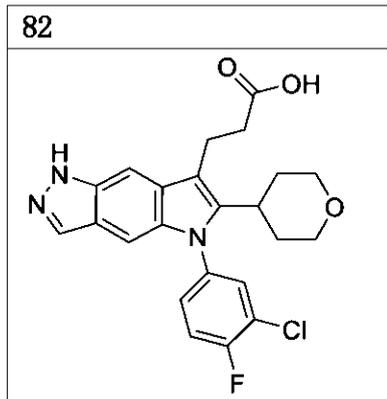
40

50

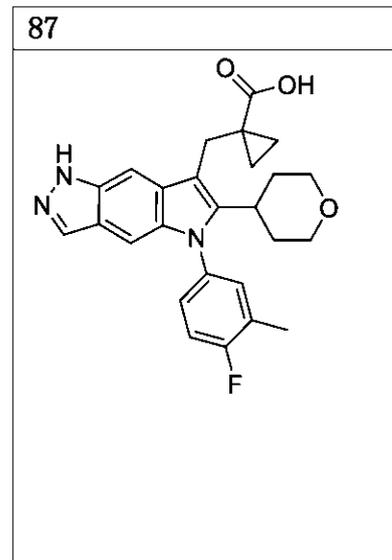
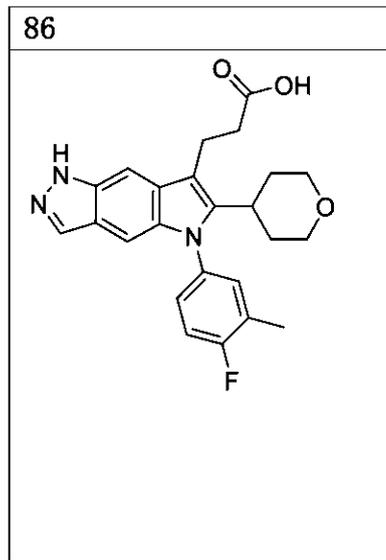
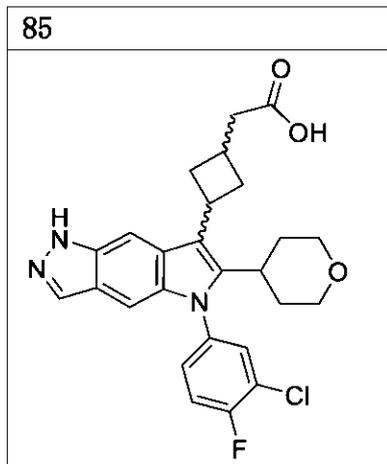
【化 3 1 4】



10



20

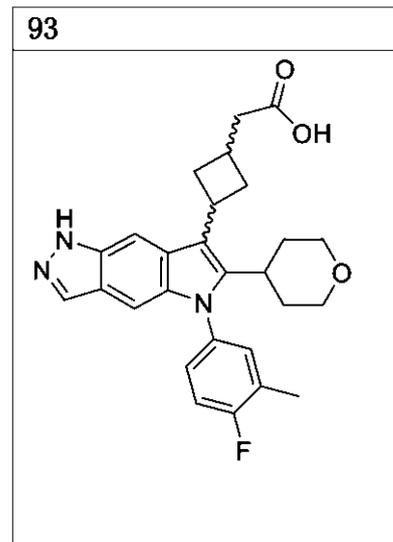
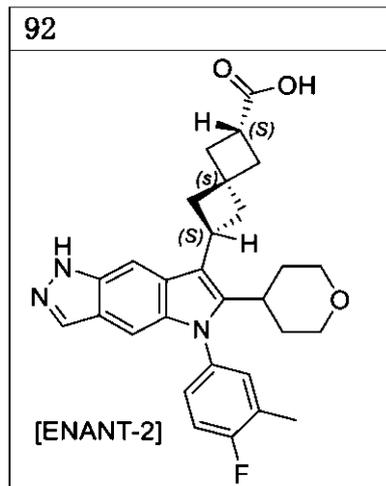
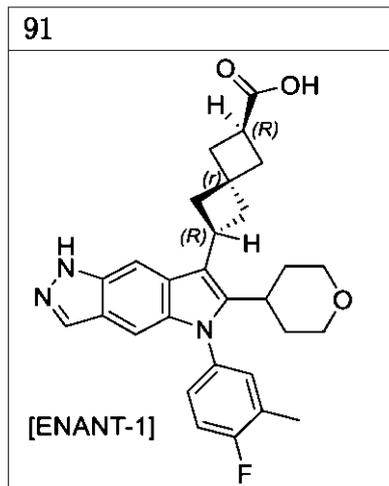
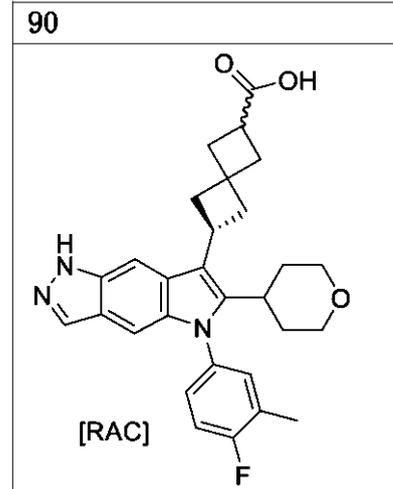
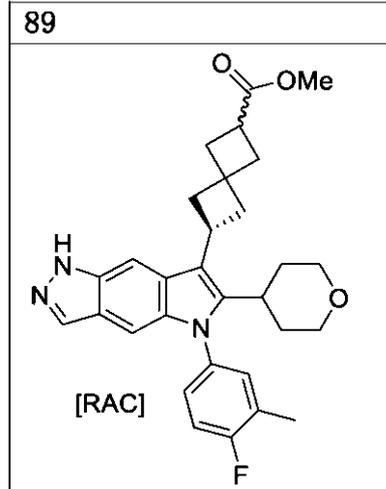
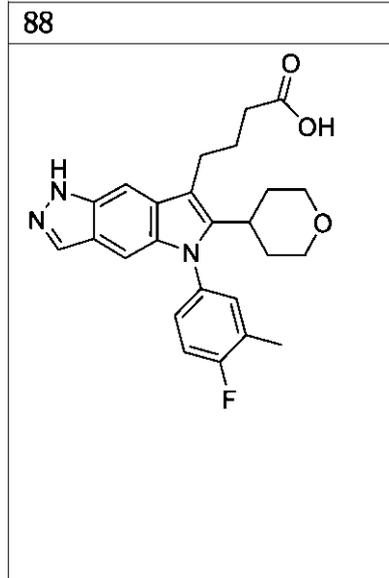


30

40

50

【化 3 1 5】



10

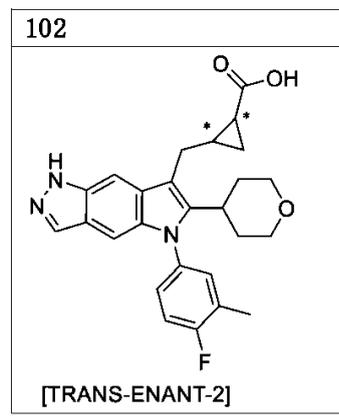
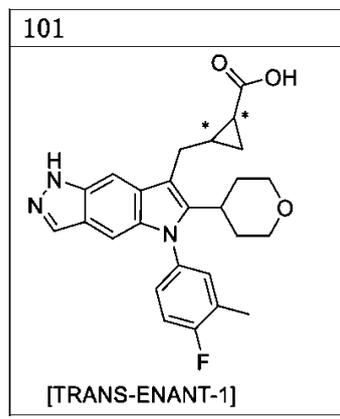
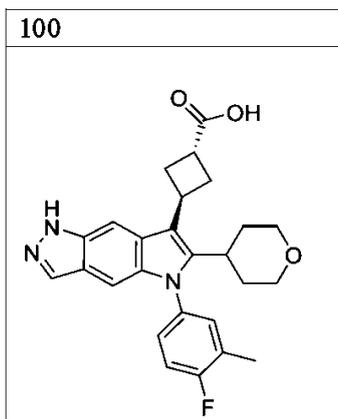
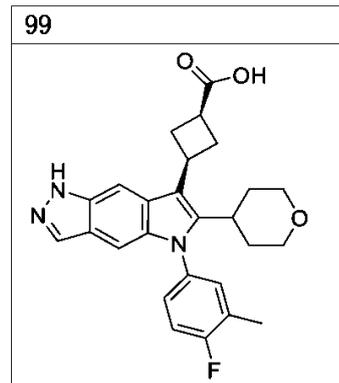
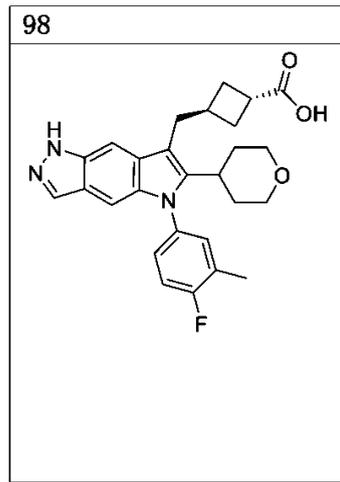
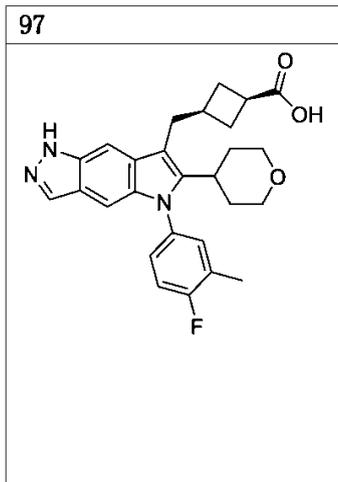
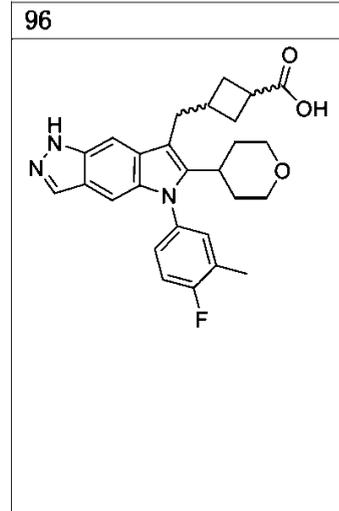
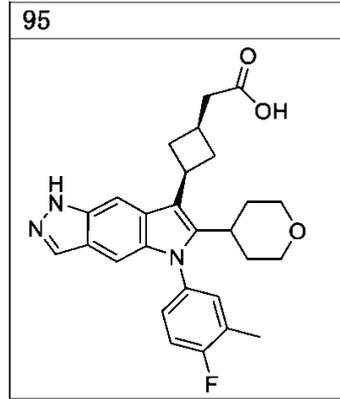
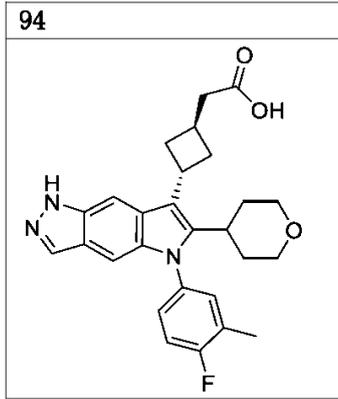
20

30

40

50

【化 3 1 6】



10

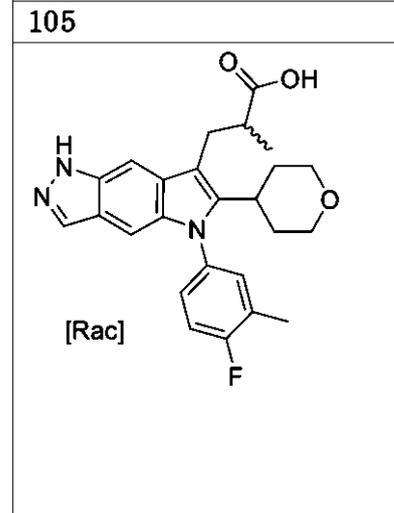
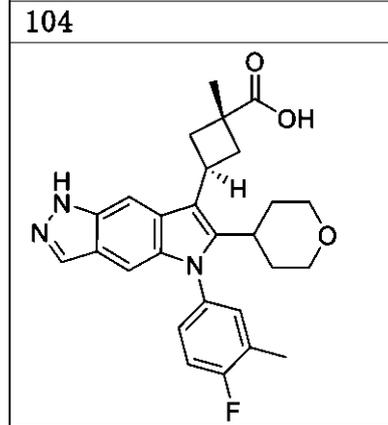
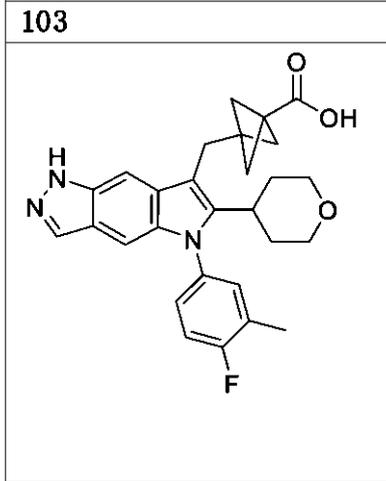
20

30

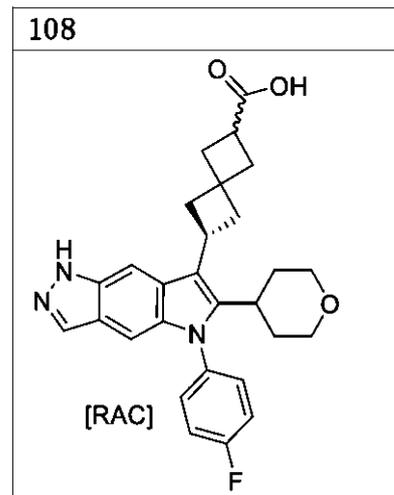
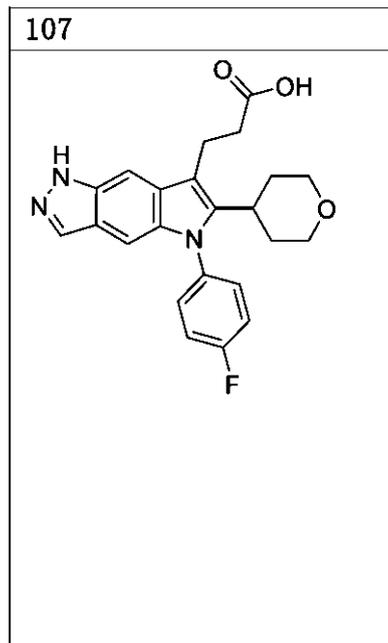
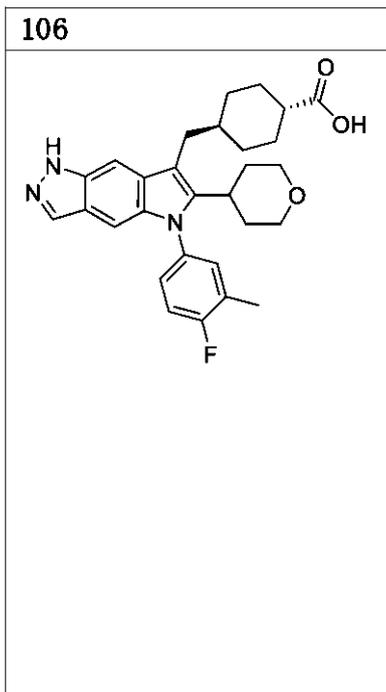
40

50

【化 3 1 7】



10



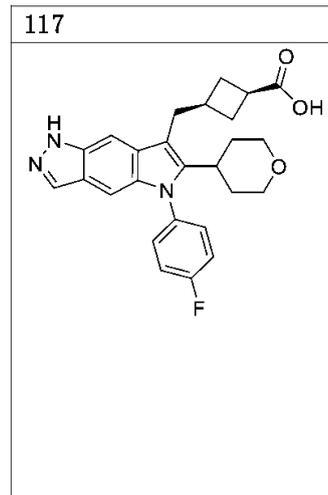
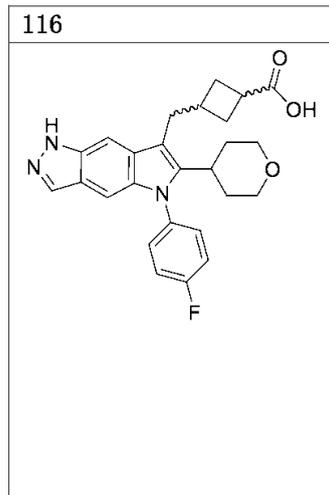
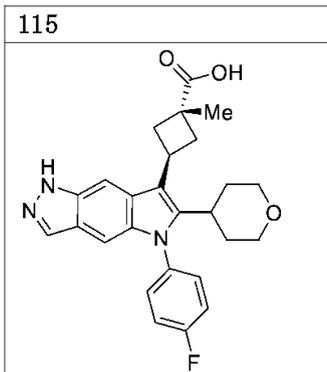
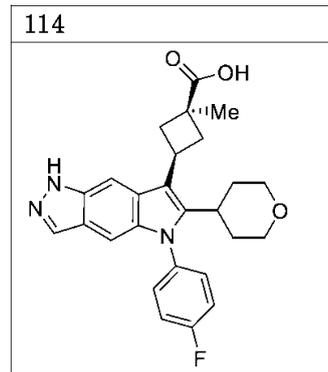
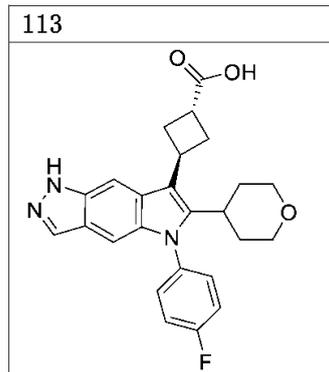
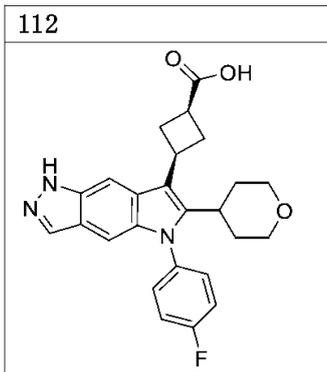
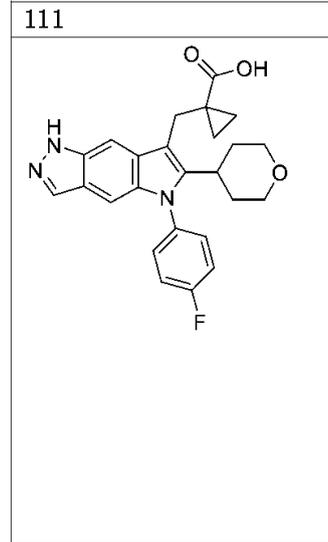
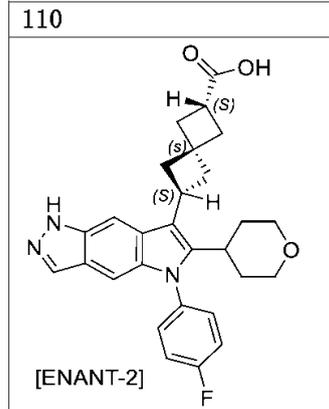
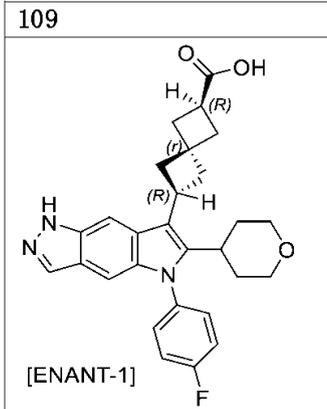
20

30

40

50

【化 3 1 8】



10

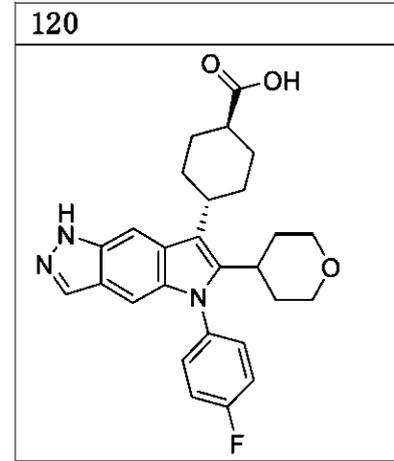
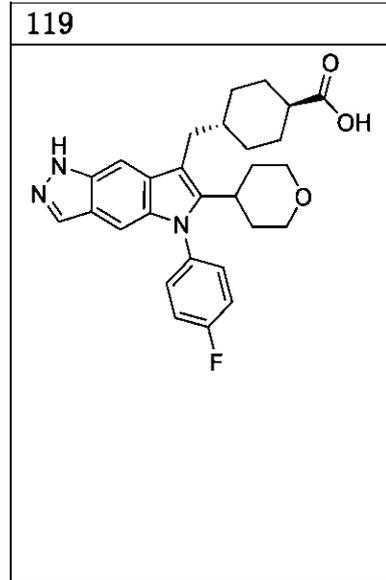
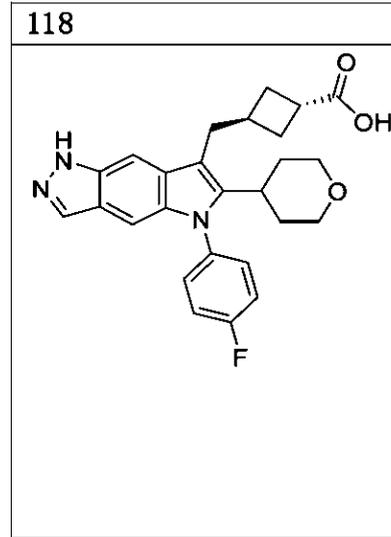
20

30

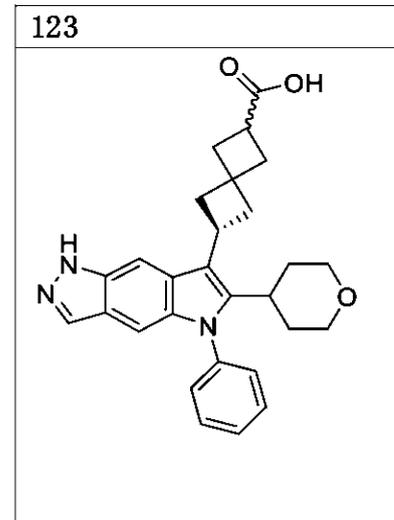
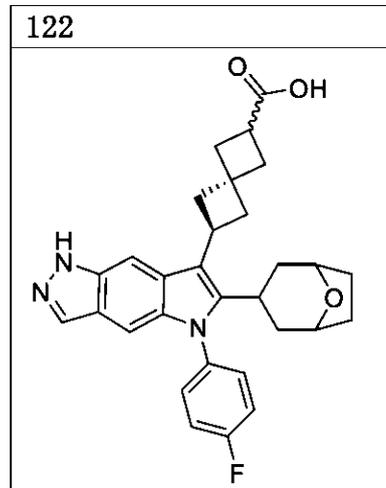
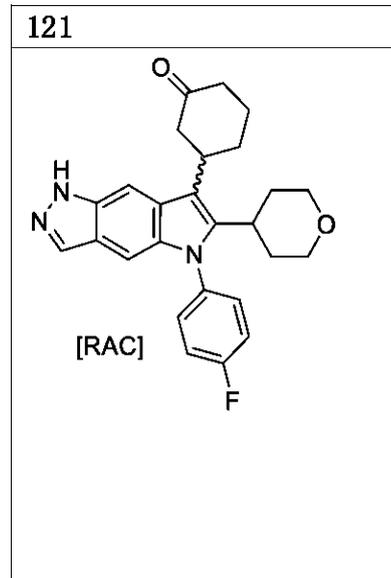
40

50

【化 3 1 9】



10



20

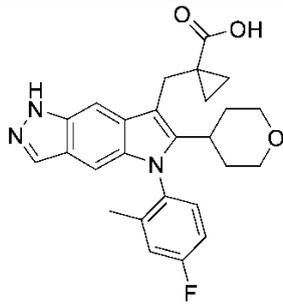
30

40

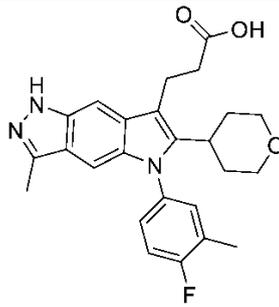
50

【化 3 2 0】

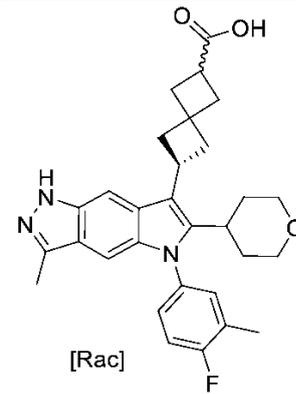
124



125

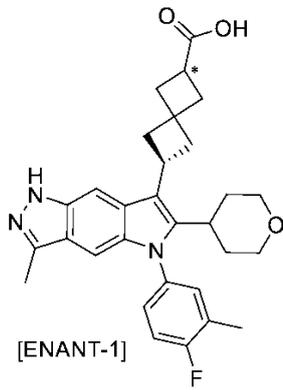


126

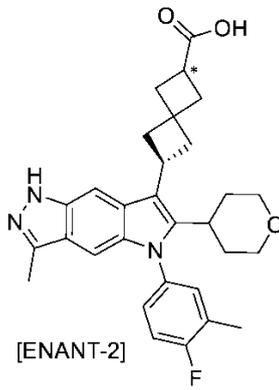


10

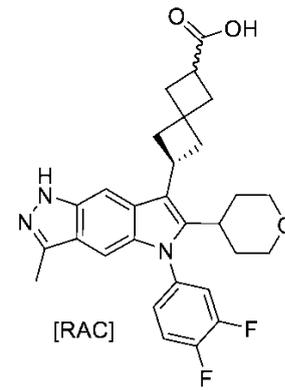
127



128

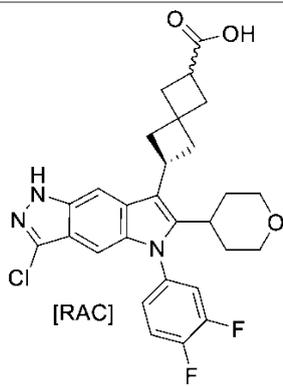


129

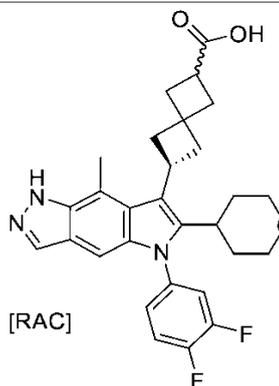


20

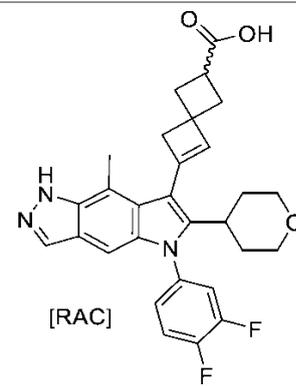
130



131



132

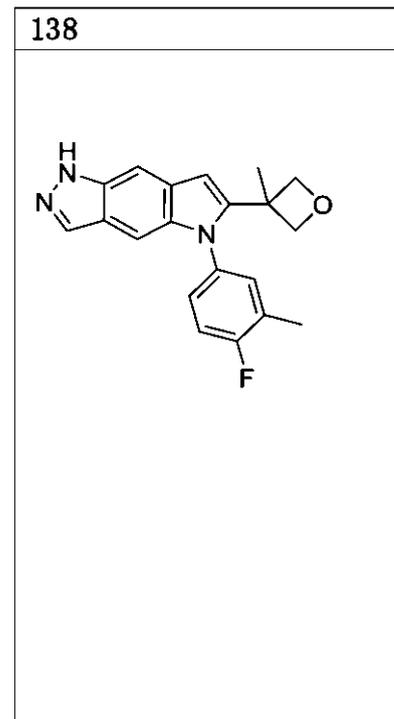
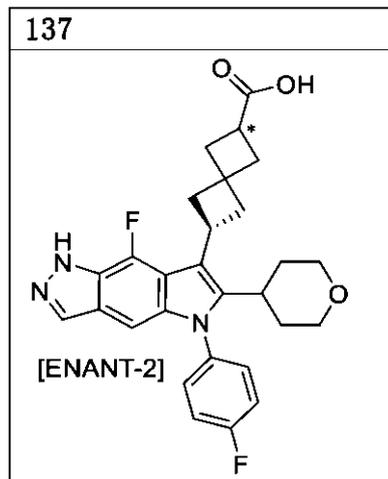
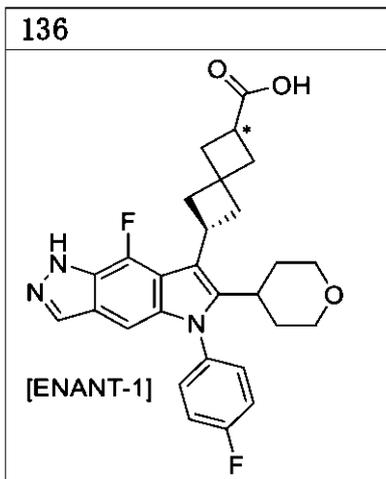
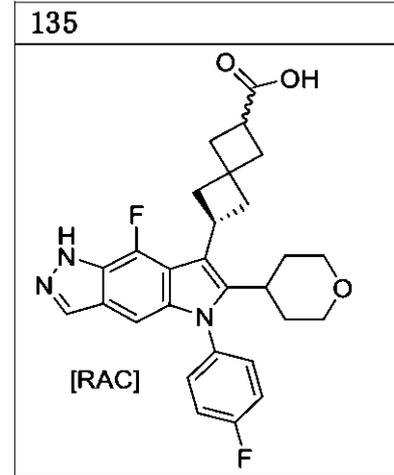
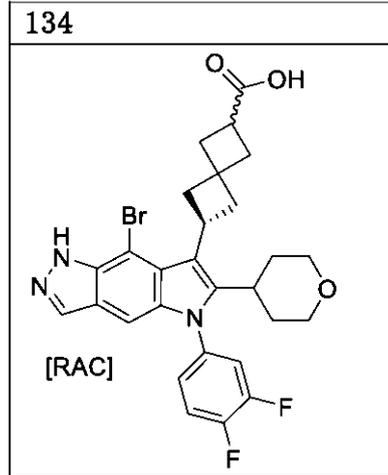
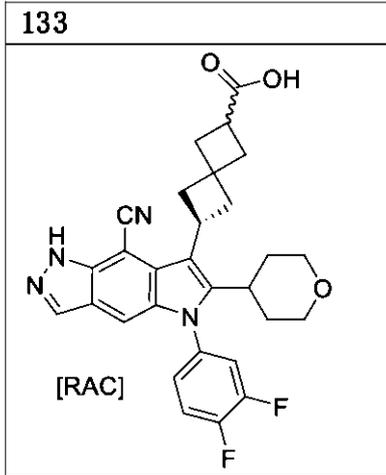


30

40

50

【化 3 2 1】



10

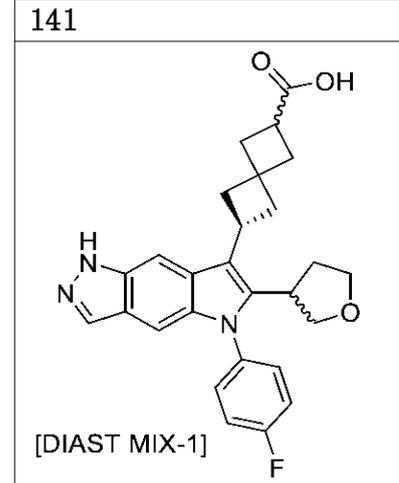
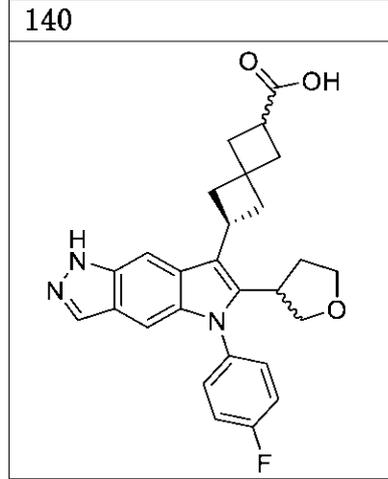
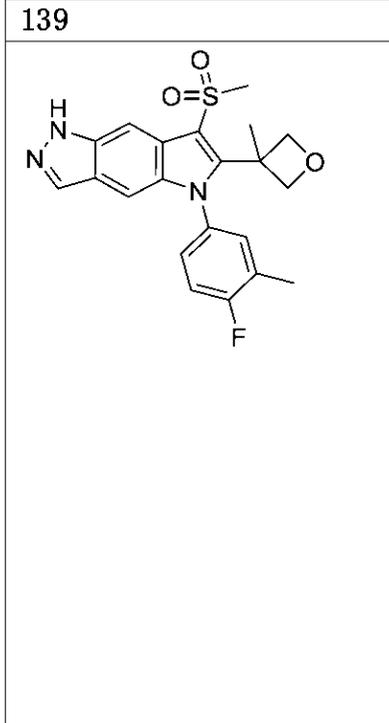
20

30

40

50

【化 3 2 2】



10

20

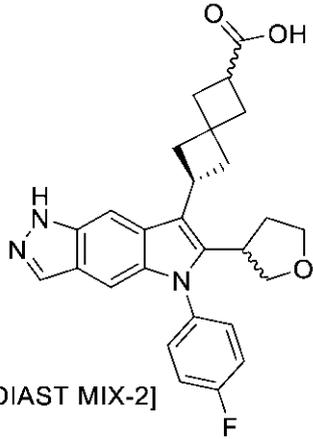
30

40

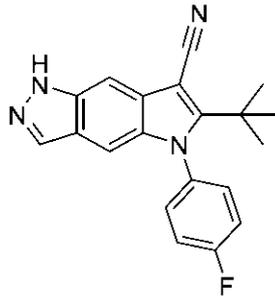
50

【化 3 2 3】

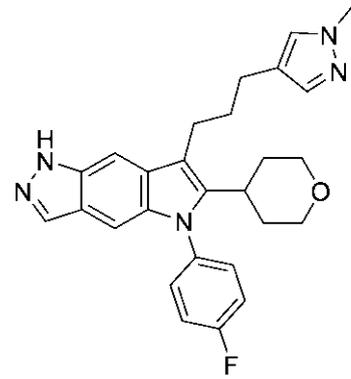
142



143

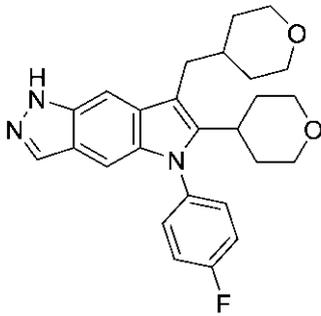


144

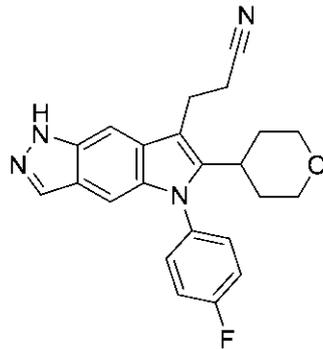


10

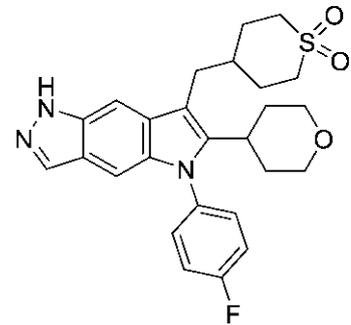
145



146



147



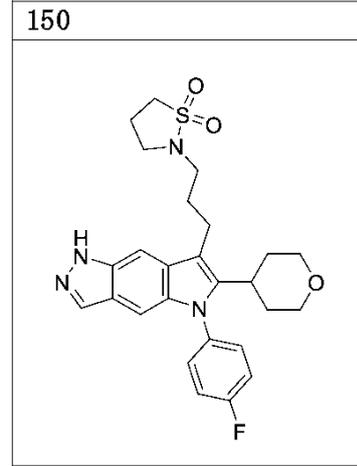
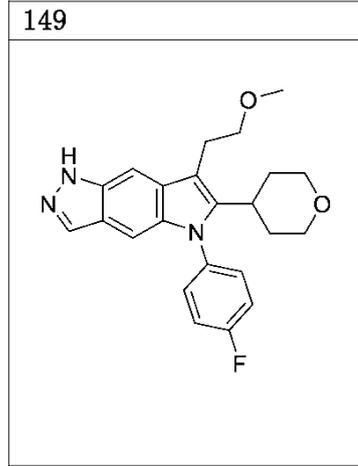
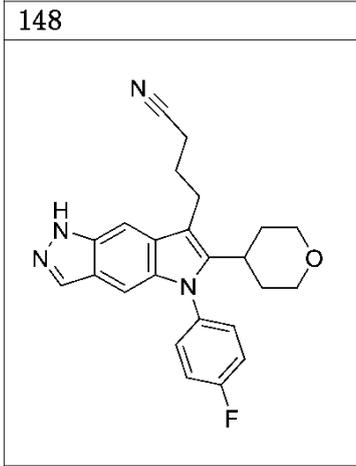
20

30

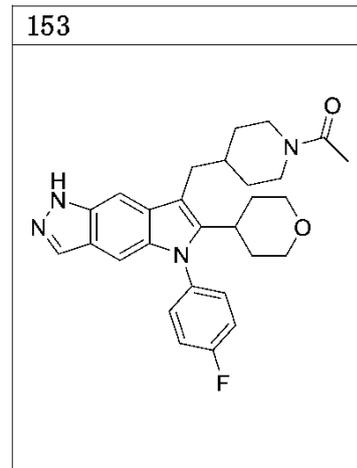
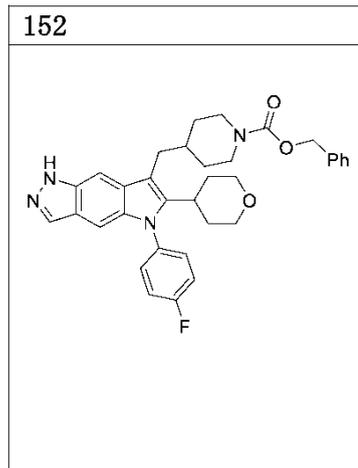
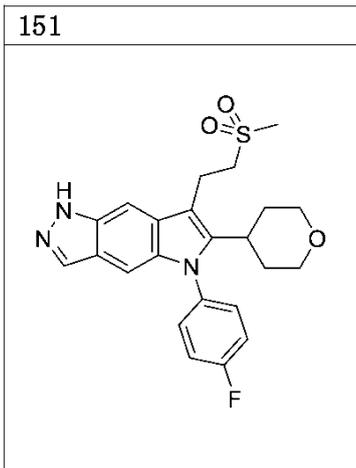
40

50

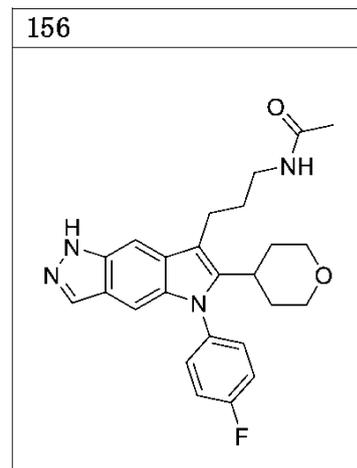
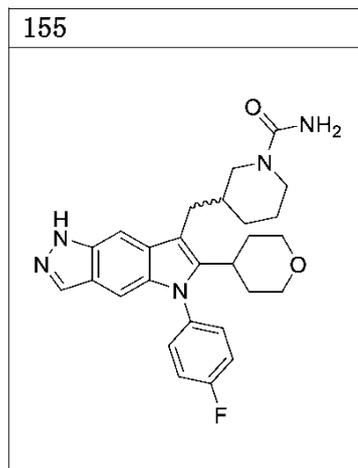
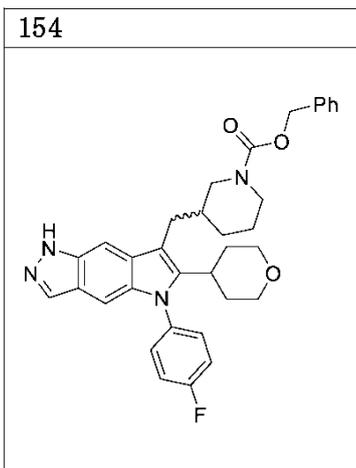
【化 3 2 4】



10



20

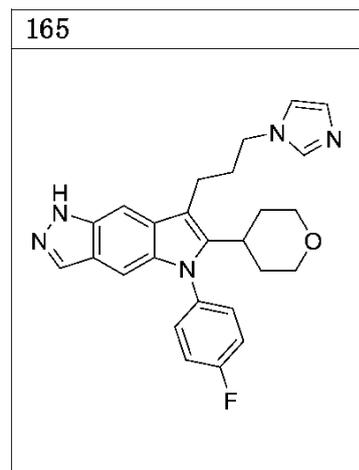
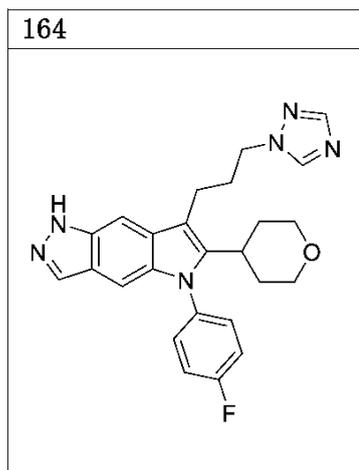
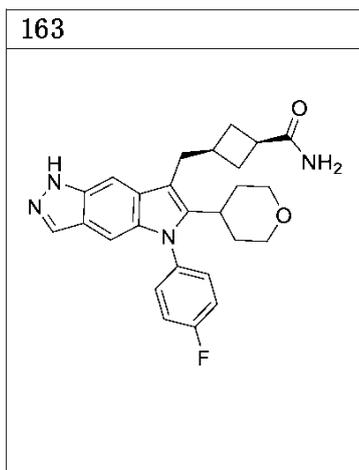
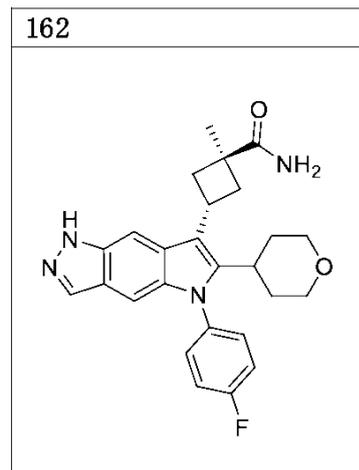
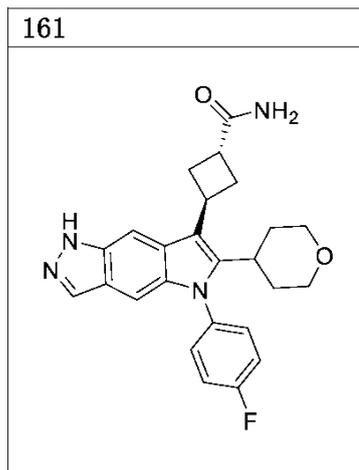
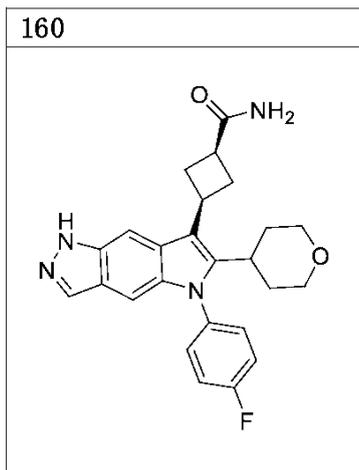
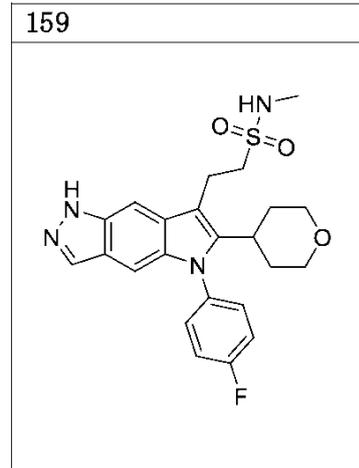
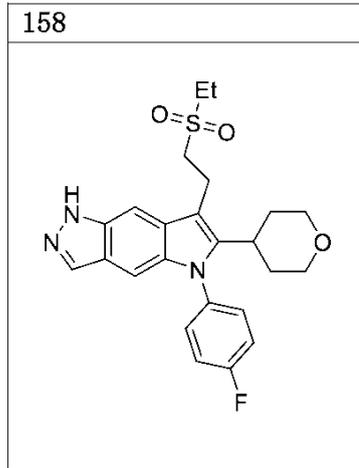
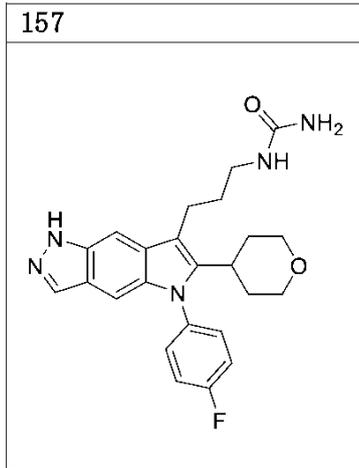


30

40

50

【化 3 2 5】



10

20

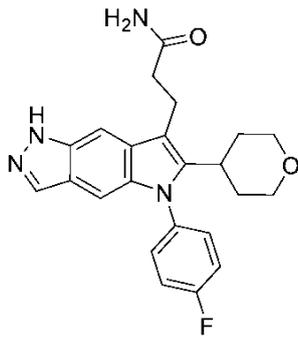
30

40

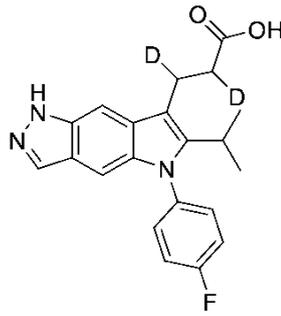
50

【化 3 2 6】

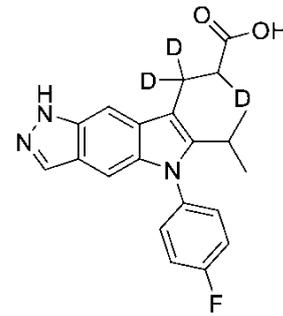
166



167

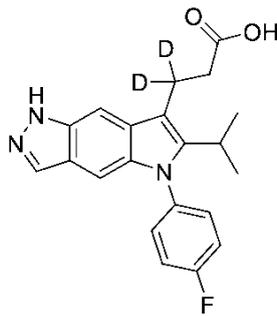


168

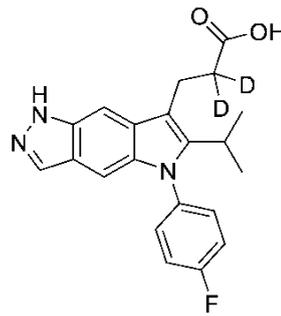


10

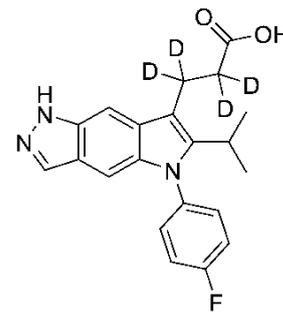
169



170

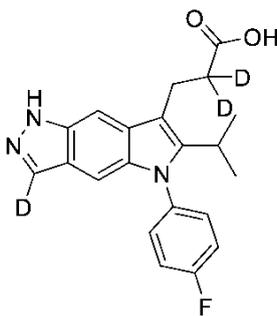


171

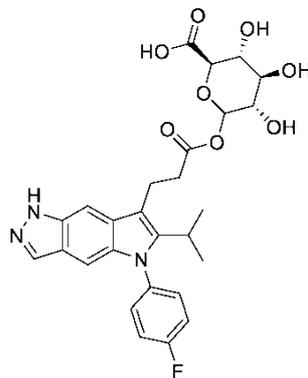


20

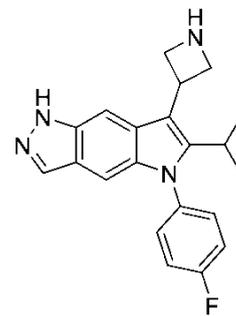
172



173



174

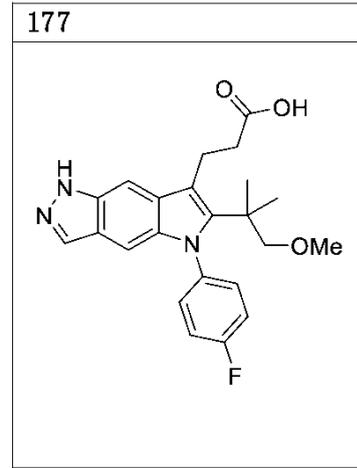
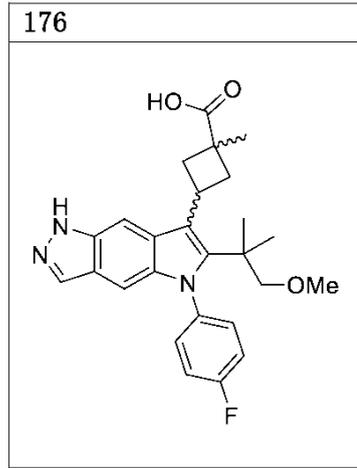
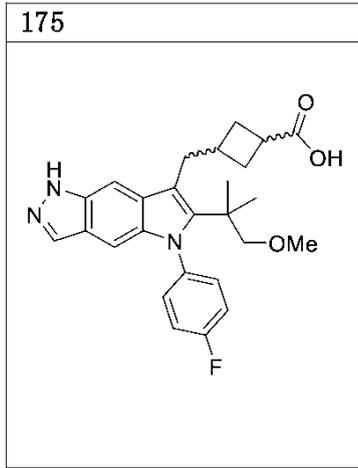


30

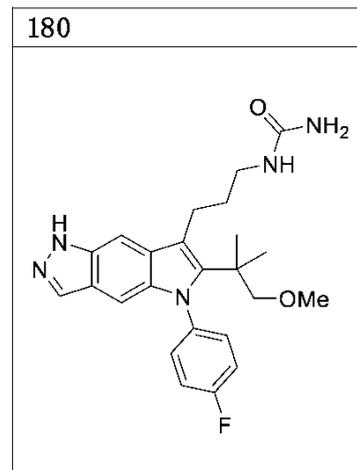
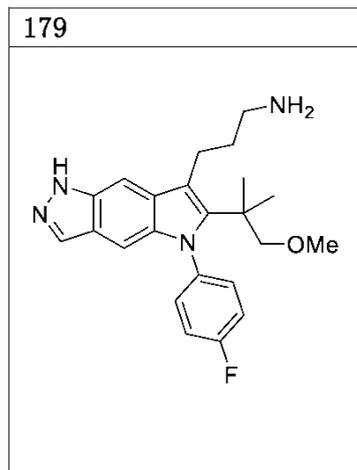
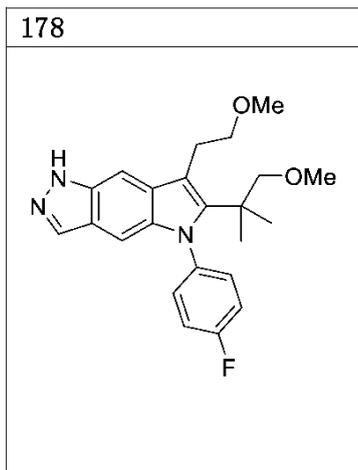
40

50

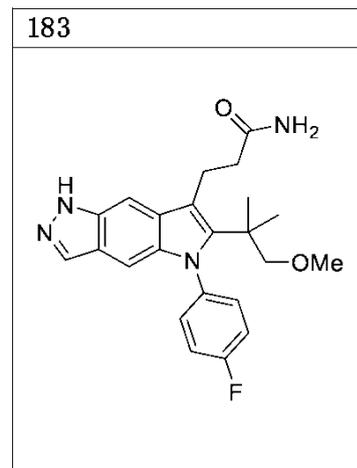
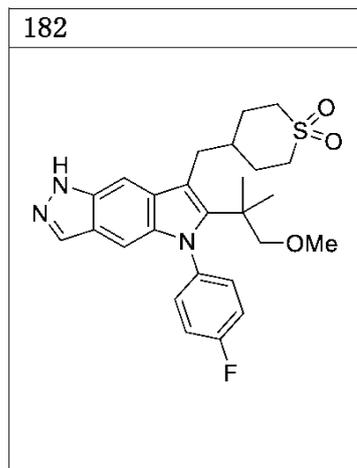
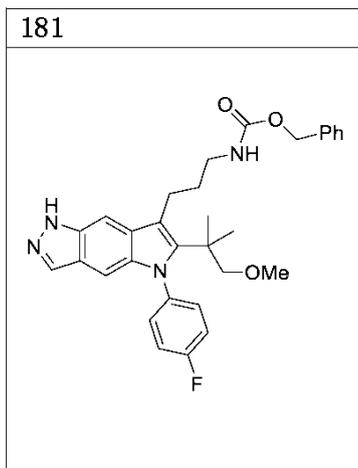
【化 3 2 7】



10



20

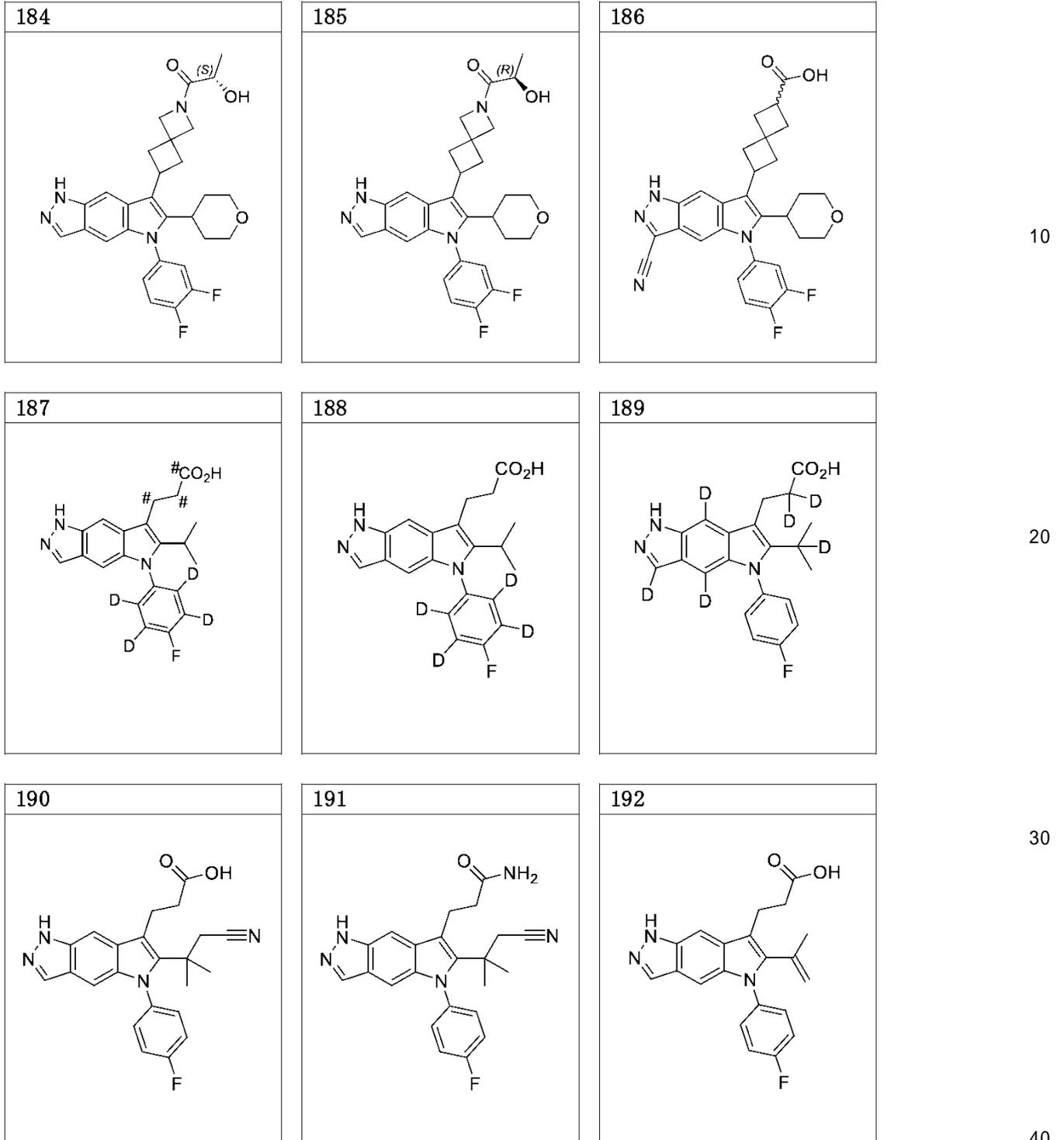


30

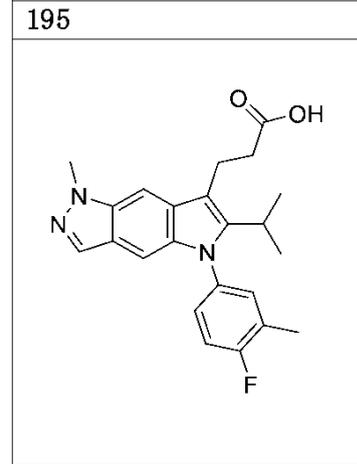
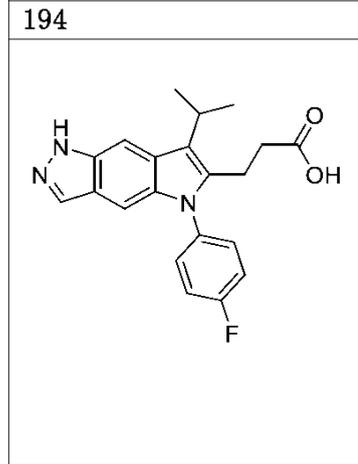
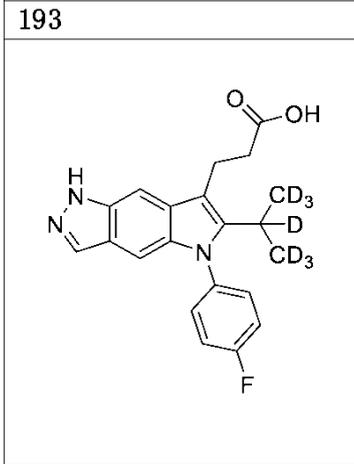
40

50

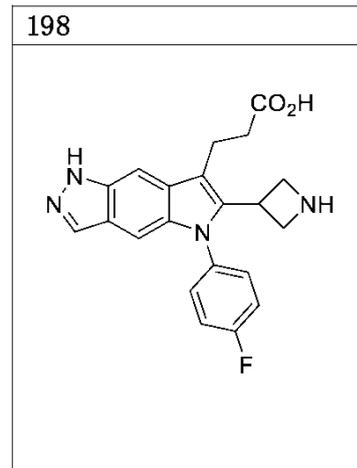
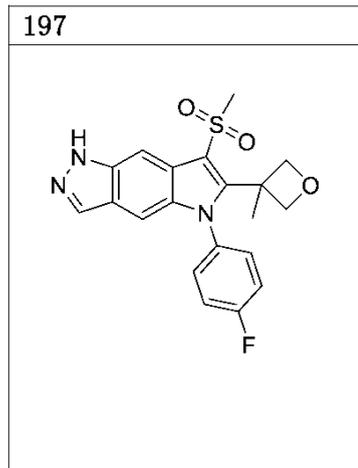
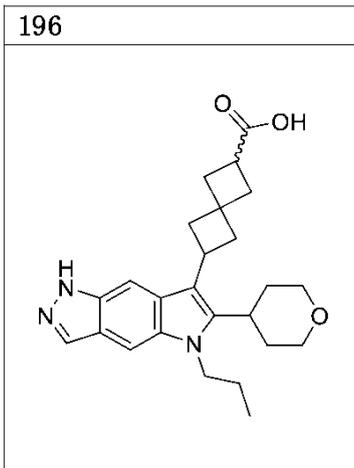
【化 3 2 8】



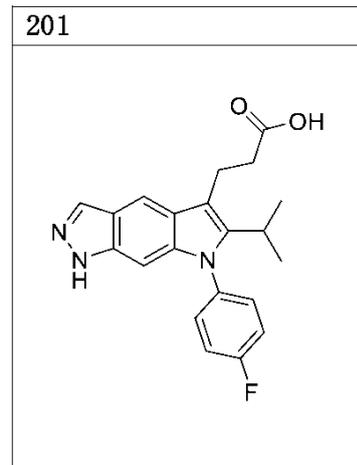
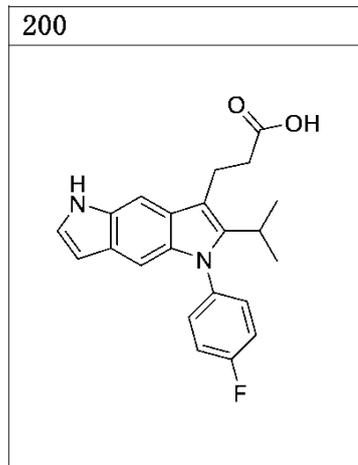
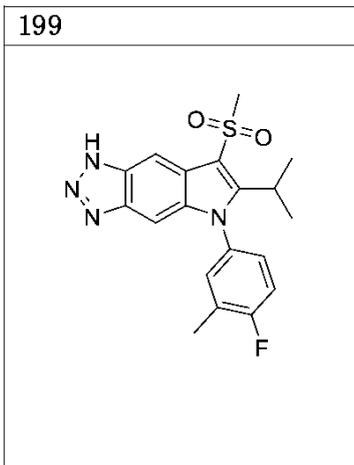
【化 3 2 9】



10



20

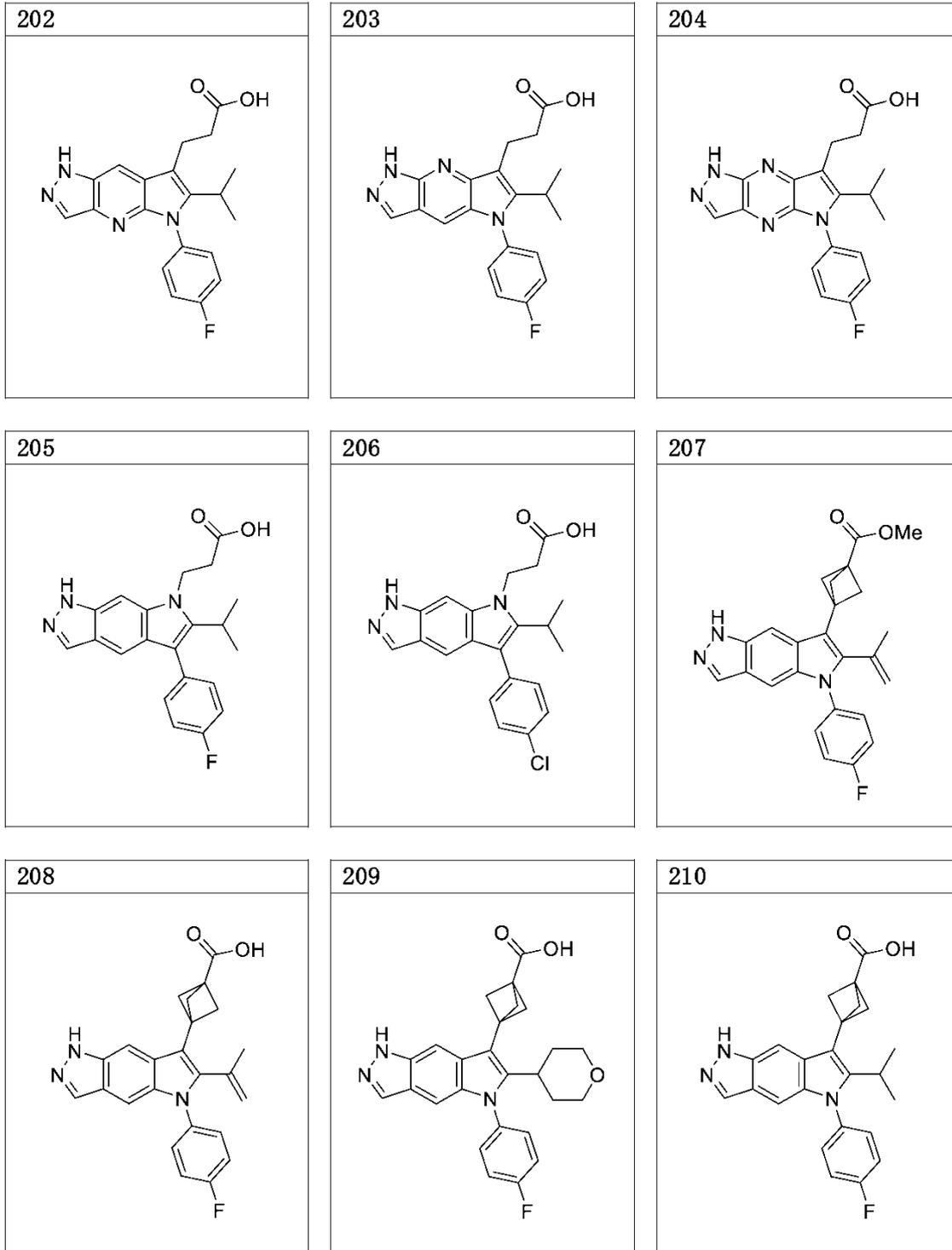


30

40

50

【化 3 3 0】



10

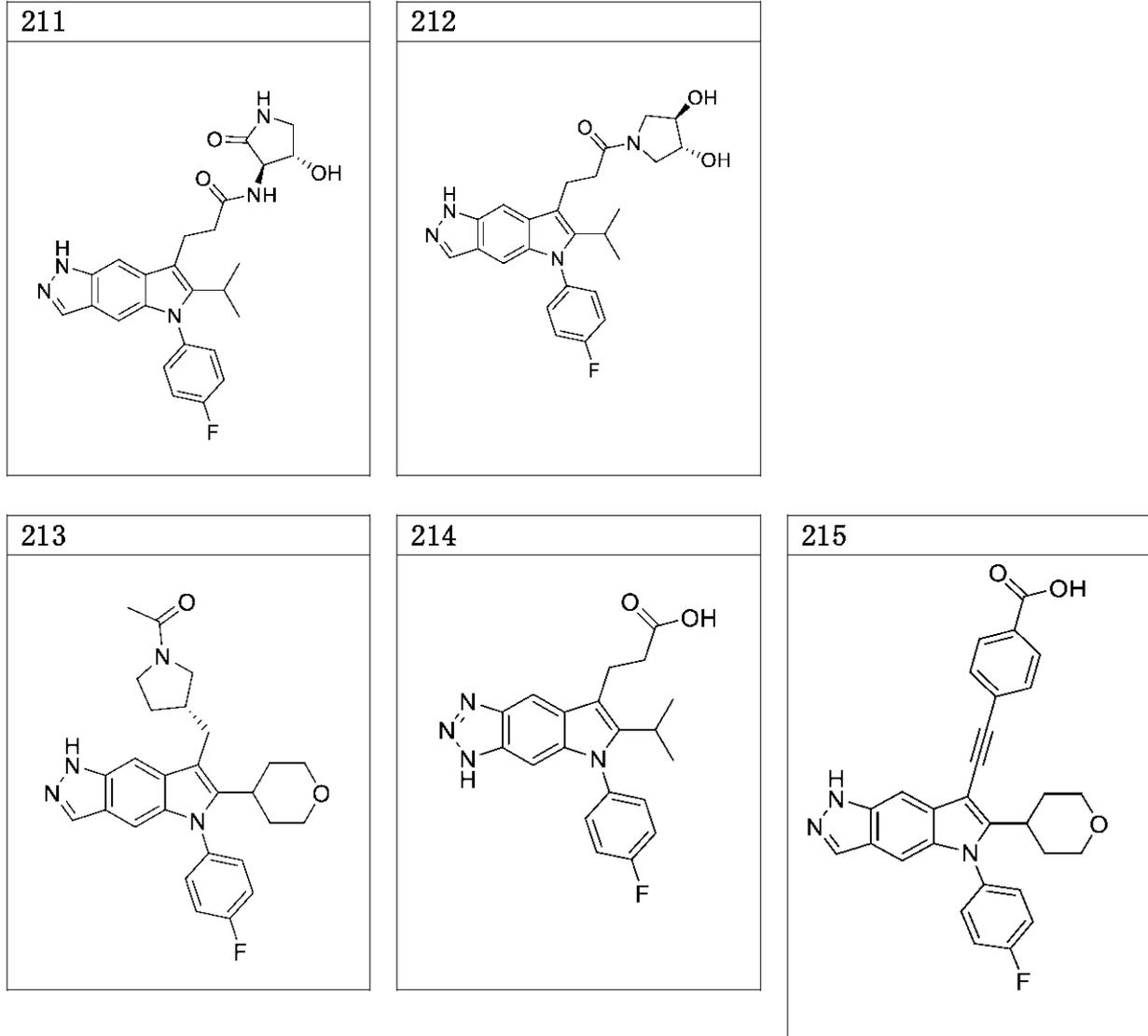
20

30

40

50

【化 3 3 1】

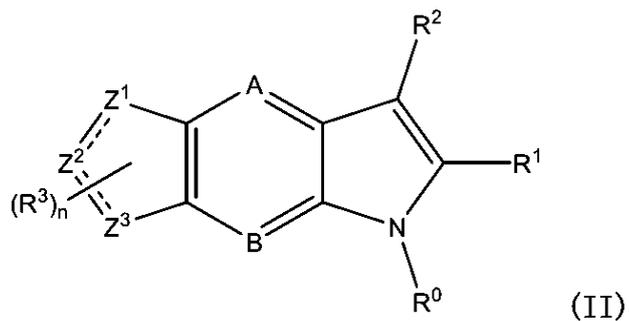


から選択される化合物、ならびにその互変異性体、化合物および互変異性体の医薬的に許容される塩、および化合物、互変異性体、および塩の重水素化誘導体。

【請求項 1 4】

式(II):

【化 3 3 2】



40

(式中、

(i) AおよびBは、NおよびC-X1からそれぞれ独立して選択され、

(ii) R0は、

50

(a) $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、アルキル基は、1~4個の R^A で場合により置換されている;ならびに

(b) 1~4個の R^A

(式中、各 R^A は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、チオール、スルホン酸、スルホンアミド、スルフィンアミド、アミノ、アミド、5~10員の芳香環、および $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基から独立して選択され、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基は、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルスルフィンアミド、アミノアルキル、およびアルキルアミドから選択され、5~10員の芳香環および $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基は、ハロゲンおよびメトキシから選択される1~4個の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている5~10員の芳香環から選択され;

10

(iii) R^1 は、

(a) $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基であって、アルキル基は、ハロゲン、カルボン酸、

シアノ、および

アルキル基およびアルコキシ基から選択され、1~4個のハロゲンで場合により置換されている、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基から選択される1~4個の置換基で場合により置換されている、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、

20

(b)

ハロゲン、

シアノ、および

1~4個のハロゲンで場合により置換されている、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される1~4個の置換基で場合により置換されている $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基;

(c) $C_1 \sim C_8$ の複素環、ならびに

(d) $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択され;

(iv) R^2 は、

水素、

シアノ、

ハロゲン、

アルキルアミド基、

オキソ基、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基、

5または6員のヘテロアリール基、

シアノ基、

アミノ基、

アミノアルキル基、

アルキルアミド基、

アルキルスルホニル基、

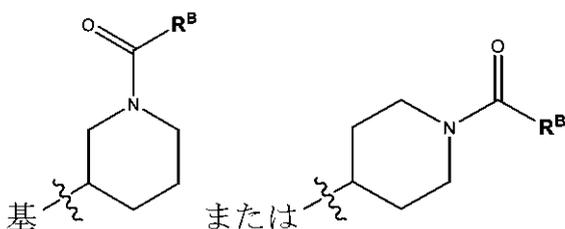
アルキルスルホンアミド基、

アルキルスルホキシド基、

30

40

【化333】

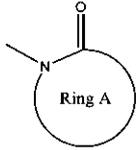


50

(式中、 R^B は、アミノ基、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、およびO-R^C基(式中、 R^C は、アリール基で置換された $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される)から選択される)、

基N-C(O)- R^B (式中、 R^B は、アミノ基、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、およびO-R^C基(式中、 R^C は、アリール基で置換された $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される)から選択される)、

【化334】



基

10

(式中、環Aは、環A窒素に加えて1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4~8員の環から選択される)、および/または

ウロン酸でエステル化されたカルボン酸基で場合により置換されている $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状アルキル基、

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルキニル基、

A-CO₂R⁴基(式中、Aは、場合により存在し、存在する場合、

20

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基、

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、

$C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル、

$C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキルに連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルから選択され、

Aの最大3個の炭素原子は、1~4個のハロゲンまたは1~3個の $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、もしくは環状の基で場合により置換され、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、または環状の基は、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、直鎖、分岐、または環状の $C_1 \sim C_4$ の基は、1~4個のハロゲンで場合により置換され、

30

R⁴は、水素、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびに $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、

A-C(O)NH₂基(式中、Aは、場合により存在し、存在する場合、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基、

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、

$C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル、

$C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキルに連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルから選択され、

40

Aの最大3個の炭素原子は、1~4個のハロゲンまたは1~3個の $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、もしくは環状の基で場合により置換され、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、または環状の基は、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、直鎖、分岐、または環状の $C_1 \sim C_4$ の基は、1~4個のハロゲンで場合により置換され、

R⁴は、水素、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびに $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、

C(O)NR⁶R⁷(式中、R⁶およびR⁷は、

水素、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、

50

C₂ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、
シアノ、ハロゲンから選択される1個または複数の置換基で場合により置換されている4
~ 8員の複素環、

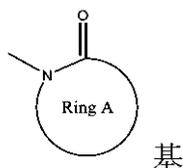
C₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、および

C₂ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

またはR⁶およびR⁷は、それらが結合している窒素と一緒に、それらが結合してい
る窒素に加えて、1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4 ~ 8員の環を形成し、環
は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、およびC₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキ
ル基から選択される置換基で場合により置換される)、

SO₂R⁵基(式中、R⁵は、C₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびにC₂ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、ならびに 10

【化335】



基

(式中、環Aは、環A窒素に加えて1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4 ~ 8員
の環である)から選択され;

20

(v) X¹は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状
基から選択され、C₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、アルキル、アルコキシ、チ
オアルキル、およびアミノアルキル基から選択され、C₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状
の基は、1 ~ 4個のハロゲンで場合により置換され;

(vi)各

【化336】

===

は、単結合または二重結合を表し、ただし、一つ以下の

【化337】

===

30

は、二重結合であり;

(vii) 各R³は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキ
ル基、ならびにC₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基から独立して選択され
、直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基は、1 ~ 4個のハロゲンで場合
により置換され;

(viii) nは、0、1、2、および3から選択される整数であり、

(ix) Z¹、Z²、およびZ³は、炭素、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択され、Z¹、Z²、および/またはZ³が、炭素または窒素である場合、炭素および窒素の価数は、水
素原子、C₁ ~ C₈の直鎖、分岐状、および環状のアルキル、またはシアノで満たされる)
の化合物、その互変異性体、前述のいずれかの医薬的に許容される塩、または前述のいず
れかの重水素化誘導体が示され得る。

40

【請求項15】

(i) R⁰が、1 ~ 4個のRAで場合により置換されている5 ~ 10員の芳香環から選択され、
各RAは、ハロゲンから独立して選択され;

(ii) R¹が、C₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択され;

(iii) R²が、A-CO₂R⁴基(式中、Aは、C₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル
基から選択され、R⁴は、水素およびC₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基か
ら選択される)から選択され;

50

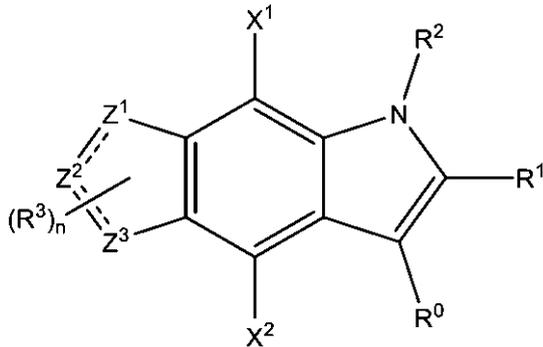
(iv) X¹は、水素であり;

(v) Z¹、Z²、およびZ³が、炭素および窒素から独立して選択され、当該炭素および当該窒素の価数が、水素原子で満たされる、実施形態14の化合物、その互変異性体、化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容される塩、または化合物、互変異性体、もしくは塩の重水素化誘導体。

【請求項16】

式(III):

【化338】



(III)、

10

(式中、

20

(i) R⁰は、

(a) C₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、アルキル基は、1 ~ 4個のR^Aで場合により置換されている;ならびに

(b) 1 ~ 4個のR^A

(式中、各R^Aは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、チオール、スルホン酸、スルホンアミド、スルフィンアミド、アミノ、アミド、5 ~ 10員の芳香環、およびC₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状の基から独立して選択され、C₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルスルフィンアミド、アミノアルキル、およびアルキルアミドから選択され、5 ~ 10員の芳香環およびC₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、ハロゲンおよびメトキシから選択される1 ~ 4個の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている5 ~ 10員の芳香環から選択され;

30

(ii) R¹は、

(a) C₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基であって、アルキル基は、

ハロゲン、

カルボン酸、

シアノ、および

アルキル基およびアルコキシ基から選択され、1 ~ 4個のハロゲンで場合により置換されている、C₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状の基から選択される1 ~ 4個の置換基で場合により置換されている、C₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、

40

(b)

ハロゲン、

シアノ、および

1 ~ 4個のハロゲンで場合により置換されている、C₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される1 ~ 4個の置換基で場合により置換されているC₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基;

(c) C₁ ~ C₈の複素環、ならびに

(d) C₂ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択され;

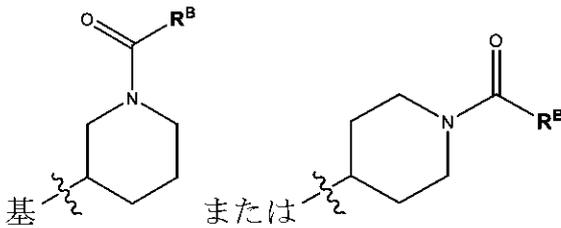
(iii) R²は、

水素、

50

シアノ、
 ハロゲン、
 アルキルアミド基、
 オキシ基、
 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基、
 5または6員のヘテロアリール基、
 シアノ基、
 アミノ基、
 アミノアルキル基、
 アルキルアミド基、
 アルキルスルホニル基、
 アルキルスルホンアミド基、
 アルキルスルホキシド基、
 【化339】

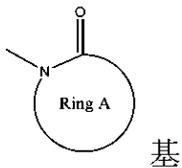
10



20

(式中、 R^B は、アミノ基、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、およびO-R^C基(式中、 R^C は、アリール基で置換された $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される)から選択される)、
 基N-C(O)- R^B (式中、 R^B は、アミノ基、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、およびO-R^C基(式中、 R^C は、アリール基で置換された $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される)から選択される)、
 【化340】

30



基

(式中、環Aは、環A窒素に加えて1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4~8員の環から選択される)、および/または
 ウロン酸でエステル化されたカルボン酸基で場合により置換されている $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状アルキル基、
 $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、
 $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルキニル基、
 A-CO₂R⁴基(式中、Aは、場合により存在し、存在する場合、
 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基、
 $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、
 $C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、
 $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル、
 $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、
 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキルに
 連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルから選択され、
 Aの最大3個の炭素原子は、1~4個のハロゲンまたは1~3個の $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、も

40

50

しくは環状の基で場合により置換され、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、または環状の基は、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、直鎖、分岐、または環状の $C_1 \sim C_4$ の基は、1～4個のハロゲンで場合により置換され、

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびに $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、

A-C(O)NH₂基(式中、Aは、場合により存在し、存在する場合、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基、

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、

$C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル、

$C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキルに連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルから選択され、

Aの最大3個の炭素原子は、1～4個のハロゲンまたは1～3個の $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、もしくは環状の基で場合により置換され、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、または環状の基は、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、直鎖、分岐、または環状の $C_1 \sim C_4$ の基は、1～4個のハロゲンで場合により置換され、

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびに $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、

C(O)NR⁶R⁷(式中、R⁶およびR⁷は、

水素、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

シアノ、ハロゲンから選択される1個または複数の置換基で場合により置換されている4～8員の複素環、

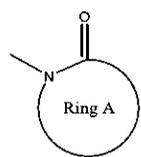
$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、および

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

またはR⁶およびR⁷は、それらが結合している窒素と一緒にあって、それらが結合している窒素に加えて、1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4～8員の環を形成し、環は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、および $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される置換基で場合により置換される)、

SO₂R⁵基(式中、R⁵は、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびに $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、ならびに

【化341】



基

(式中、環Aは、環A窒素に加えて1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4～8員の環である)から選択され;

(iv) X¹およびX²は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状基から独立して選択され、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基は、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキル基から選択され、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基は、1～4個のハロゲンで場合により置換され;

(v) 各

【化342】

==

10

20

30

40

50

は、単結合または二重結合を表し、ただし、一つ以下の

【化 3 4 3】

==

は、二重結合であり;

(vi) 各R³は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびにC₁~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基から独立して選択され、直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基は、1~4個のハロゲンで場合により置換され;

(vii) nは、0、1、2、および3から選択される整数であり、

10

(viii) Z¹、Z²、およびZ³は、炭素、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択され、Z¹、Z²、および/またはZ³が、炭素または窒素である場合、炭素および窒素の価数は、水素原子、C₁~C₈の直鎖、分岐状、および環状のアルキル、またはシアノで満たされる)の化合物、その互変異性体、前述のいずれかの医薬的に許容される塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体が示され得る。

【請求項 17】

(i) R⁰が、1~4個のR^Aで場合により置換されている5~10員の芳香環から選択され、各R^Aは、ハロゲンから独立して選択され;

(ii) R¹が、C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択され;

(iii) R²が、A-CO₂R⁴基(式中、Aは、C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択され、R⁴は、水素およびC₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される)から選択され;

20

(iv) X¹は、水素であり;

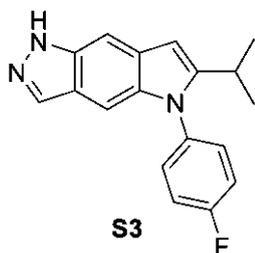
(v) Z¹、Z²、およびZ³が、炭素および窒素から独立して選択され、当該炭素および当該窒素の価数が、水素原子で満たされる、実施形態16の化合物、その互変異性体、化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容される塩、または化合物、互変異性体、もしくは塩の重水素化誘導体。

【請求項 18】

式S3の化合物、

【化 3 4 4】

30



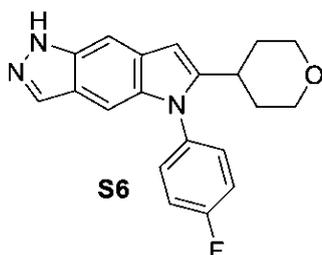
その互変異性体、前述のいずれかの塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体。

【請求項 19】

40

式S6の化合物、

【化 3 4 5】



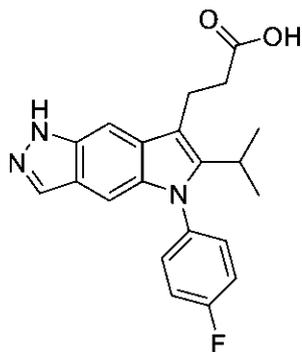
50

その互変異性体、前述のいずれかの塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体。

【請求項 2 0】

式 32:

【化 3 4 6】



(化合物 32)、

10

の化合物、その互変異性体、前述のいずれかの医薬的に許容される塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体。

【請求項 2 1】

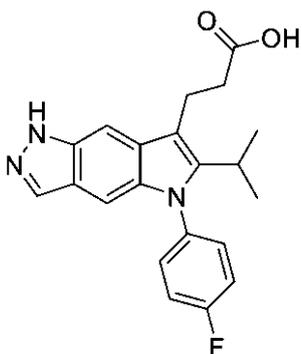
請求項 1 ~ 17 および 20 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前述のいずれかの医薬的に許容される塩、および前述のいずれかの重水素化誘導体から選択される少なくとも一つの化合物を含む、組成物。

20

【請求項 2 2】

化合物 32:

【化 3 4 7】



30

(32)の結晶形態 A。

【請求項 2 3】

図 7 におけるものに実質的に類似する X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴付けられる、請求項 22 に記載の結晶形態 A。7。

【請求項 2 4】

15.0 ± 0.2、15.4 ± 0.2、17.6 ± 0.2、および 20.4 ± 0.2 から選択される少なくとも二つの 2θ 値のシグナルを有する X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、請求項 22 に記載の結晶形態 A。

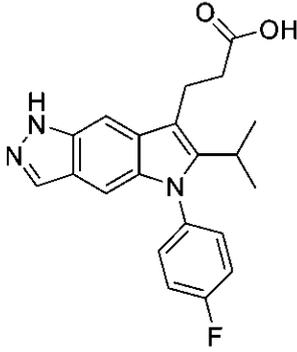
40

【請求項 2 5】

化合物 32:

50

【化 3 4 8】



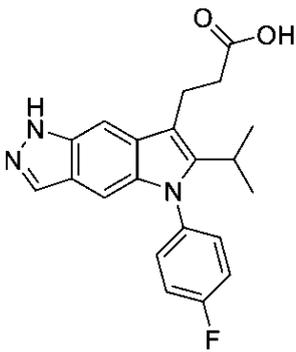
10

(32)の結晶形態A。

【請求項 2 6】

化合物32:

【化 3 4 9】



20

(32)の結晶形態A。

【請求項 2 7】

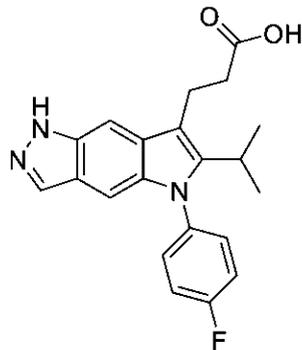
10.0 ± 0.2、11.3 ± 0.2、12.2 ± 0.2、および20.7 ± 0.2から選択される少なくとも二つの2シータ値のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムにより特徴付けられる、請求項26に記載の結晶形態B。

30

【請求項 2 8】

化合物32:

【化 3 5 0】



40

(32)の結晶形態A。

【請求項 2 9】

14.7 ± 0.2、14.9 ± 0.2、および17.0 ± 0.2から選択される少なくとも二つの2シータ値のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、請求項28

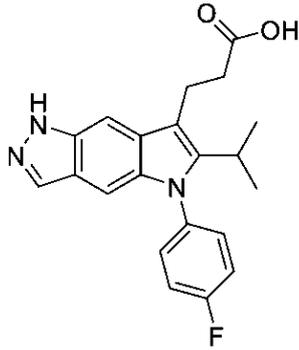
50

に記載の結晶形態C。

【請求項30】

化合物32:

【化351】



10

(32)の結晶形態A。

【請求項31】

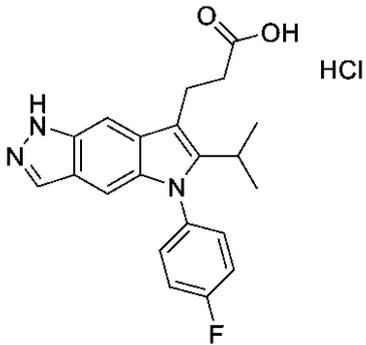
15.0 ± 0.2、15.4 ± 0.2、17.6 ± 0.2、18.0 ± 0.2、および20.3 ± 0.2から選択される少なくとも三つの2シータ値のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムにより特徴付けられる、請求項30に記載の組成物。

20

【請求項32】

化合物32一塩酸塩:

【化352】



30

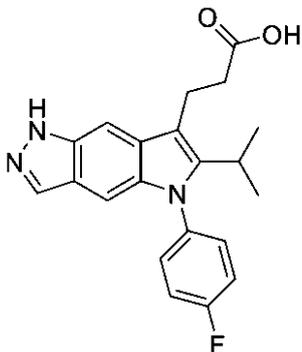
【請求項33】

化合物32へミ塩酸塩半水和物。

【請求項34】

化合物32:

【化353】



50

(32)の結晶形態A。

【請求項35】

化合物32エタノール溶媒和物。

【請求項36】

9.8 ± 0.2、11.3 ± 0.2、20.5 ± 0.2、および24.1 ± 0.2から選択される少なくとも三つの2シータ値のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、請求項35に記載の化合物32エタノール溶媒和物。

【請求項37】

化合物32の非晶形、化合物32一塩酸塩、化合物32ヘミ塩酸塩半水和物、および/または化合物32エタノール溶媒和物を含む、組成物。

10

【請求項38】

アルファ1アンチトリプシン欠損症を治療する方法であって、それを必要とする患者に、治療上有効量の、請求項1～17、20、22～24、26～29、および32～36のいずれか一項に記載の少なくとも一つの化合物または請求項21、25、30～31、および37のいずれか一項に記載の少なくとも一つの組成物を投与することを含む、方法。

【請求項39】

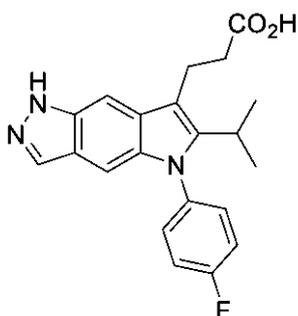
前記治療上有効量の、請求項1～17、20、22～24、26～29、および32～36のいずれか一項に記載の少なくとも一つの化合物または請求項21、25、30～31、および37のいずれか一項に記載の少なくとも一つの組成物が、AAT増強療法および/またはAAT置換療法と組み合わせて投与される、請求項38に記載の方法。

20

【請求項40】

治療上有効量の化合物32

【化354】



32

30

を投与することを含む、請求項38または請求項39に記載の方法。

【請求項41】

前記アルファ-1-アンチトリプシンを、治療上有効量の、請求項1～17、20、22～24、26～29、および32～36のいずれか一項に記載の少なくとも一つの化合物と接触させる工程を含む、アルファ-1アンチトリプシン活性を調節する方法。

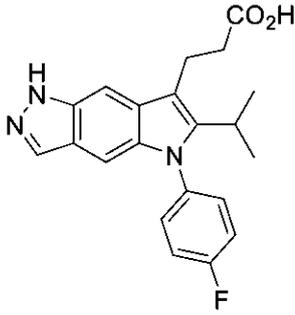
【請求項42】

治療上有効量の化合物32

40

50

【化 3 5 5】



32

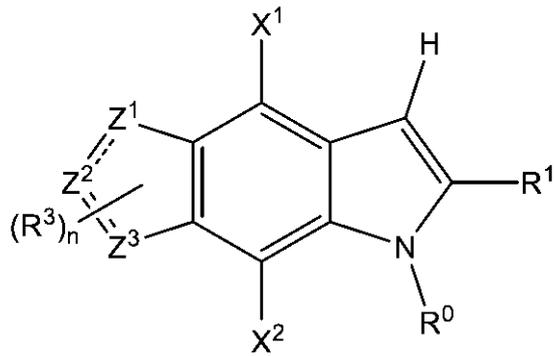
10

を投与することを含む、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 4 3】

式 I-3 の化合物、

【化 3 5 6】



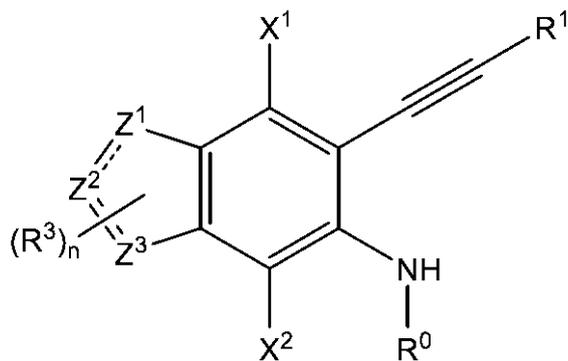
I-3

20

その塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体を調製する方法であって、式 I-4 の化合物、

30

【化 3 5 7】



I-4

40

またはその塩における内部アルキンアミンカップリング反応を含み、

(式中、式 I-3 の化合物および式 I-4 の化合物において、

(i) R⁰ は、

(a) C₁ ~ C₈ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、アルキル基は、1 ~ 4 個の R^A で場合により置換されている; ならびに

(b) 1 ~ 4 個の R^A

(式中、各 R^A は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、チオール、スルホン酸、スルホンア

50

ミド、スルフィンアミド、アミノ、アミド、5～10員の芳香環、およびC₁～C₆の直鎖、分岐、および環状の基から独立して選択され、C₁～C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルスルフィンアミド、アミノアルキル、およびアルキルアミドから選択され、5～10員の芳香環およびC₁～C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、ハロゲンおよびメトキシから選択される1～4個の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている5～10員の芳香環から選択され;

(ii) R¹は、

(a) C₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基であって、アルキル基は、ハロゲン、

カルボン酸、

シアノ、およびアルキル基およびアルコキシ基から選択され、1～4個のハロゲンで場合により置換されている、C₁～C₆の直鎖、分岐、および環状の基から選択される1～4個の置換基で場合により置換されている、C₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、

(b)

ハロゲン、

シアノ、および

1～4個のハロゲンで場合により置換されている、C₁～C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される1～4個の置換基で場合により置換されているC₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基;

(c) C₁～C₈の複素環、ならびに

(d) C₂～C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択され;

(iii) X¹およびX²は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C₁～C₆の直鎖、分岐、および環状基から独立して選択され、C₁～C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキル基から選択され、C₁～C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、1～4個のハロゲンで場合により置換され;

(v) 各

【化358】

===

は、単結合または二重結合を表し、ただし、一つ以下の

【化359】

===

は、二重結合であり;

(vi) 各R³は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁～C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびにC₁～C₆の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基から独立して選択され、直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基は、1～4個のハロゲンで場合により置換され;

(vii) nは、0、1、2、および3から選択される整数であり、

(viii) Z¹、Z²、およびZ³は、炭素、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択され、Z¹、Z²、および/またはZ³が、炭素または窒素である場合、炭素および窒素の価数は、水素原子、C₁～C₈の直鎖、分岐状、および環状のアルキル、またはシアノで満たされる)の化合物、その互変異性体、前述のいずれかの医薬的に許容される塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体が示され得る。

【請求項44】

式32の化合物、

10

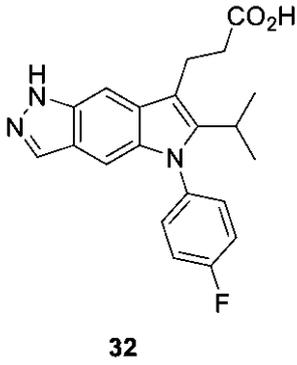
20

30

40

50

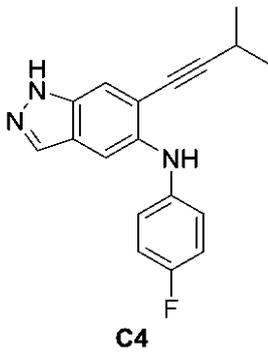
【化 3 6 0】



10

その医薬的に許容される塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体を調製する方法であって、式C4の化合物を

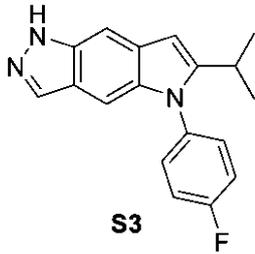
【化 3 6 1】



20

少なくとも一つの酸と反応させて、式S3の化合物を生成する工程を含む。

【化 3 6 2】



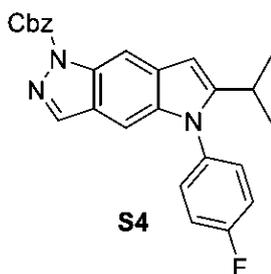
30

【請求項 4 5】

式S3の化合物をクロロギ酸ベンジルと少なくとも一つの塩基の存在下で反応させて、式S4の化合物を生成することをさらに含む、請求項44に記載の方法。

40

【化 3 6 3】

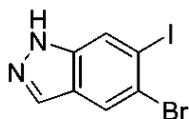


50

【請求項 4 6】

式C7の化合物を

【化 3 6 4】

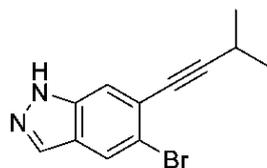


C7

10

3-メチル-1-ブチンと少なくとも一つのカップリング試薬および少なくとも一つの塩基の存在下で反応させて、式C8の化合物を生成する工程をさらに含む。

【化 3 6 5】



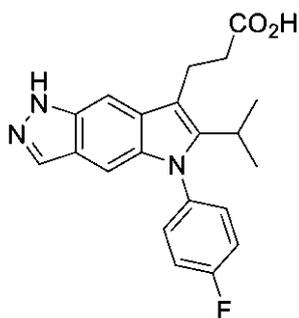
C8

20

【請求項 4 7】

式32の化合物、

【化 3 6 6】



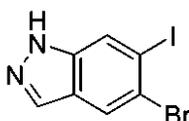
32

30

その医薬的に許容される塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体を調製する方法であって、

(a)式C7の化合物を

【化 3 6 7】



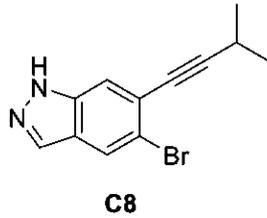
C7

40

3-メチル-1-ブチンと少なくとも一つのカップリング試薬および少なくとも一つの塩基の存在下で反応させて、式C8の化合物を生成する工程をさらに含む。

50

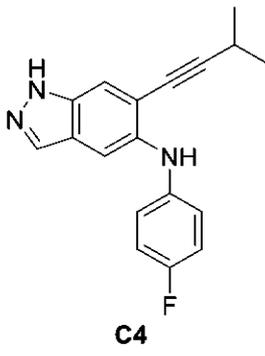
【化 3 6 8】



(b) 式C8の化合物を4-フルオロアニリンとパラジウム触媒および少なくとも一つの塩基の存在下で反応させて、式C4の化合物を生成する工程；

10

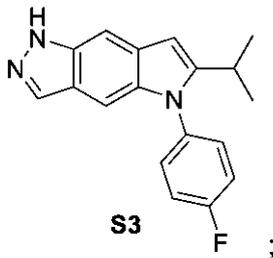
【化 3 6 9】



20

(c) 式C4の化合物を少なくとも一つの酸と反応させて、式S3の化合物を生成する工程；

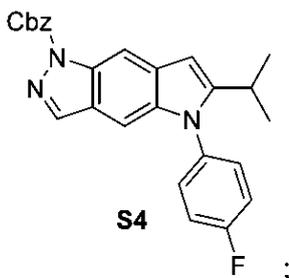
【化 3 7 0】



30

(d) 式S3の化合物をクロロギ酸ベンジルと少なくとも一つの塩基の存在下で反応させて、式S4の化合物を生成する工程；

【化 3 7 1】

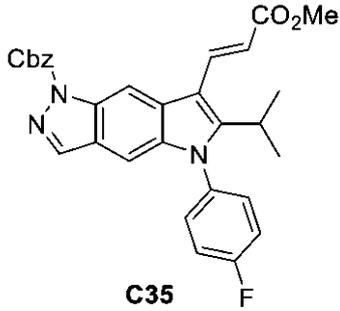


40

(e) 式S4の化合物をメチル-3,3-ジメトキシプロピオネートと少なくとも一つの酸の存在下で反応させて、式C35の化合物を生成する工程；

50

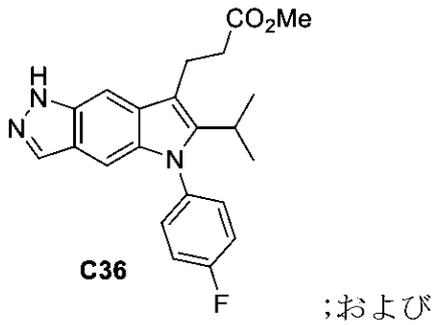
【化 3 7 2】



10

(f) 式C35の化合物を水素化して、式C36の化合物を生成する工程

【化 3 7 3】



20

(g) 式C36の化合物を加水分解して、式32の化合物を生成する工程を含む、方法が開示される。

【請求項 4 8】

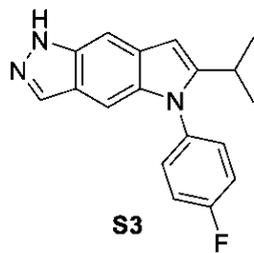
(a)において使用される前記少なくとも一つのカップリング試薬が、CuIおよびPd(PPh₃)₂Cl₂から選択される、請求項47に記載の方法。

【請求項 4 9】

式S3の化合物、

30

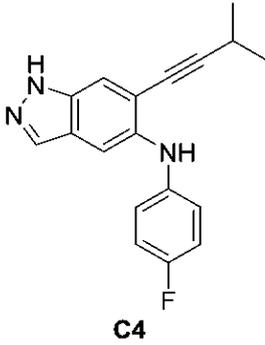
【化 3 7 4】



その塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体を調製する方法であって、式C4の化合物を

40

【化 3 7 5】



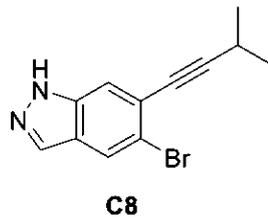
10

少なくとも一つの酸と反応させる工程を含む方法が、開示される。

【請求項 5 0】

式 C4 の前記化合物が、式 C8 の化合物を

【化 3 7 6】



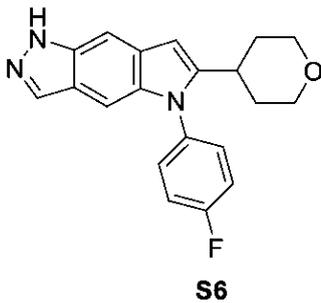
20

4-フルオロアニリンとパラジウム触媒および少なくとも一つの塩基の存在下で反応させることにより調製される。

【請求項 5 1】

式 S6 の化合物、

【化 3 7 7】



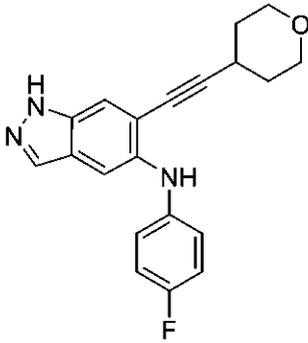
30

その塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体を調製する方法であって、式 C15 の化合物を含む溶液を

40

50

【化 3 7 8】



C15

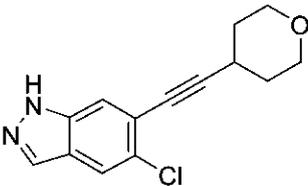
10

少なくとも一つの塩基と共に加熱する工程を含む方法が、開示される。

【請求項 5 2】

式C14の化合物を

【化 3 7 9】



C14

20

4-フルオロアニリン、少なくとも一つの塩基、および少なくとも一つのパラジウム前触媒と反応させて、式S6の化合物を生成する工程をさらに含む。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

本出願は、2018年10月5日に出願された米国仮特許出願第62/742,148号、および2018年11月16日に出願された米国仮特許出願第62/768,662号の優先権を主張するものであり、それらの各々の内容は、参照によりその全体が組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

本開示は、アルファ1アンチトリプシン(AAT)活性を調節することができる化合物および一つまたは複数のかかる化合物を投与することによってアルファ1アンチトリプシン欠損症(AATD)を治療する方法を提供する。

【0003】

AATDは、AATの循環レベルが低いことを特徴とする遺伝的障害である。AATDの治療は改良されているが、現在、治療法は存在しない。AATは主に肝臓で産生され、血中に分泌される。AATは、炎症細胞(最も注目すべきは、好中球エラスターゼ[NE])によって分泌される多数のセリンプロテアーゼを阻害し、したがって、特に、炎症期間中、プロテアーゼにより誘導される損傷から肺などの器官を保護する。

40

【0004】

AATDと最もよく関連する変異は、AATタンパク質をコードするSERPINA1遺伝子におけるリジンのグルタミン酸(E342K)への置換を伴う。Z変異として知られるこの変異は、細胞内で重合し、血中に分泌されない、翻訳されたタンパク質のミスフォールディングを導く。結果として、Z変異(PiZZ)に対してホモ接合性の個人における循環AATレベルは、著しく低減され、変異体ZAATタンパク質のおよそ15%のみが、適正に折り畳まれ、

50

細胞によって分泌される。Z変異のさらなる結果は、分泌されたZ-AATが、野生型タンパク質と比較して、正常の抗プロテアーゼ活性の40%~80%低減した活性を有することである(American thoracic society/European respiratory society、Am J Respir Crit Care Med. 2003年;168(7):818~900頁;およびOgushiら、J Clin Invest. 1987年;80(5):1366~74頁)。

【0005】

肝細胞内の重合されたZ-AATタンパク質の蓄積は、細胞毒性を引き起こし、これにより、患者の12%において晩年での肝硬変または肝癌、および新生児肝疾患をもたらす。この蓄積は、自然に寛解するが、少数の小児では致死性であり得る。循環AATの欠損は、調整されていないプロテアーゼ活性をもたらす、これが、経時的に肺組織を分解し、これにより、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の形態である肺気腫をもたらす。この作用は、PiZZ個人において重篤であり、典型的には、中年期に現れ、生活の質の低下および寿命の短縮(平均68歳)をもたらす(Tanashら、Int J Chron Obstruct Pulm Dis. 2016年;11:1663~9頁)。この作用は、喫煙するPiZZ個人において最も顕著であり、寿命がさらに短くなる(58歳)。PiitulainenおよびTanash、COPD 2015年;12(1):36~41頁。PiZZ個人は、臨床的に意義のあるAATD肺疾患を有する人の大部分を占める。したがって、AAATDのさらなる、かつ効果的な治療の必要がある。

10

【0006】

より軽度の形態のAATDは、SZ変異として知られる変異と関連し、臨床上有意な肺疾患をもたらすが、肝疾患をもたらさない。FregoneseおよびStolk、Orphanet J Rare Dis. 2008年;33:16頁。ZZ変異と同様に、SZ変異を有する対象における循環AATの欠損は、調整されていないプロテアーゼ活性をもたらす、これが、経時的に肺組織を分解し、特に喫煙者において肺気腫をもたらす。

20

有意な肺疾患または肝疾患を発症しているという兆候を有するか、または示すAAT欠損の個人のための現在の標準ケアは、増強療法または酵素補充療法である。増強療法は、プールされた精製ヒト血漿タンパク質濃縮物を投与して、失ったAATを増強することを含む。血漿タンパク質の注入は、生存を改善するか、または肺気腫の進行速度を遅くすることが示されているが、増強療法は、困難な条件下では十分でないことが多い。同様に、酵素補充療法は、疾患の進行の遅延で効果を示しているが、投与された薬物の2%のみが肺に到達する。加えて、補充酵素療法は、治療のため毎週の来院を必要とする。したがって、AAATDのための新規かつ効果的な治療が、引き続き必要である。

30

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】American thoracic society/European respiratory society、Am J Respir Crit Care Med. 2003年;168(7):818~900頁

【非特許文献2】Ogushiら、J Clin Invest. 1987年;80(5):1366~74頁

【非特許文献3】Tanashら、Int J Chron Obstruct Pulm Dis.2016年;11:1663~9頁

【非特許文献4】PiitulainenおよびTanash、COPD 2015年;12(1):36~41頁

40

【非特許文献5】FregoneseおよびStolk、Orphanet J Rare Dis.2008年;33:16頁

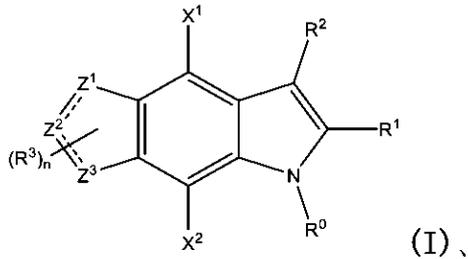
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明の一態様は、式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、12-2、II、およびIIIの化合物、ならびにそれらの化合物の互変異性体、それらの化合物およびその互変異性体の医薬的に許容される塩、ならびにAATDの治療において利用され得る前述のもののいずれかの重水素化誘導体を提供する。例えば、式I:

【化1】



(式中、

(i) R⁰は、

(a) C₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、アルキル基は、1 ~ 4個のR^Aで場合により置換されている;ならびに

(b) 1 ~ 4個のR^A

(式中、各R^Aは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、チオール、スルホン酸、スルホンアミド、スルフィンアミド、アミノ、アミド、5 ~ 10員の芳香環、およびC₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状の基から独立して選択され、C₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルスルフィンアミド、アミノアルキル、およびアルキルアミドから選択され、5 ~ 10員の芳香環およびC₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、ハロゲンおよびメトキシから選択される1 ~ 4個の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている5 ~ 10員の芳香環から選択され;

(ii) R¹は、

(a) C₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基であって、アルキル基は、

ハロゲン、

カルボン酸、

シアノ、および

アルキル基およびアルコキシ基から選択され、1 ~ 4個のハロゲンで場合により置換されている、C₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状の基から選択される1 ~ 4個の置換基で場合により置換されている、C₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、

(b)

ハロゲン、

シアノ、および

1 ~ 4個のハロゲンで場合により置換されている、C₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される1 ~ 4個の置換基で場合により置換されているC₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基;

(c) C₁ ~ C₈の複素環、ならびに

(d) C₂ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択され;

(iii) R²は、

水素、

シアノ、

ハロゲン、

アルキルアミド基、

オキシ基、

C₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基、

5または6員のヘテロアリール基、

シアノ基、

アミノ基、

アミノアルキル基、

アルキルアミド基、

10

20

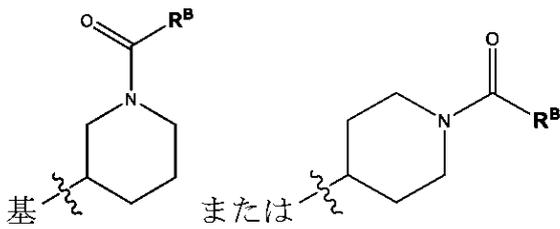
30

40

50

アルキルスルホニル基、
アルキルスルホンアミド基、
アルキルスルホキシド基、

【化2】

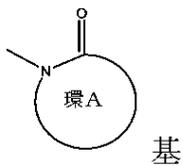


10

(式中、 R^B は、アミノ基、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、およびO-R^C基(式中、 R^C は、アリール基で置換された $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される)から選択される)、

基N-C(O)- R^B (式中、 R^B は、アミノ基、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、およびO-R^C基(式中、 R^C は、アリール基で置換された $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される)から選択される)、

【化3】



20

(式中、環Aは、環A窒素に加えて1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4~8員の環から選択される)、または
ウロン酸でエステル化されたカルボン酸基で場合により置換されている $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状アルキル基、

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

30

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルキニル基、

A-CO₂R⁴基(式中、Aは、場合により存在し、存在する場合、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基、

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、

$C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル、

$C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキルに連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルから選択され、

Aの最大3個の炭素原子は、1~4個のハロゲンまたは1~3個の $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、もしくは環状の基で場合により置換され、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、または環状の基は、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、直鎖、分岐、または環状の $C_1 \sim C_4$ の基は、1~4個のハロゲンで場合により置換され、

40

R⁴は、水素、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびに $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、

A-C(O)NH₂基(式中、Aは、場合により存在し、存在する場合、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基、

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、

$C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル、

50

C₃ ~ C₈のシクロアルキル基に連結したC₃ ~ C₈のシクロアルキル、
 C₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基に連結したC₃ ~ C₈のシクロアルキルに
 連結したC₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキルから選択され、
 Aの最大3個の炭素原子は、1 ~ 4個のハロゲンまたは1 ~ 3個のC₁ ~ C₄の直鎖、分岐、も
 しくは環状の基で場合により置換され、C₁ ~ C₄の直鎖、分岐、または環状の基は、アル
 キル基およびアルコキシ基から選択され、直鎖、分岐、または環状のC₁ ~ C₄の基は、1
 ~ 4個のハロゲンで場合により置換され、

R⁴は、水素、C₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびにC₂ ~ C₆の直鎖
 、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、

C(O)NR⁶R⁷ (式中、R⁶およびR⁷は、
 水素、

C₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、

C₂ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

シアノ、ハロゲンから選択される1個または複数の置換基で場合により置換されている4
 ~ 8員の複素環、

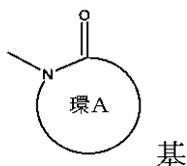
C₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、および

C₂ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

またはR⁶およびR⁷は、それらが結合している窒素と一緒にあって、それらが結合してい
 る窒素に加えて、1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4 ~ 8員の環を形成し、環
 は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、およびC₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキ
 ル基から選択される置換基で場合により置換される)、

SO₂R⁵基 (式中、R⁵は、C₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびにC₂
 ~ C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、ならびに

【化4】



基

(式中、環Aは、環A窒素に加えて1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4 ~ 8員
 の環である)から選択され;

(iv) X¹およびX²は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C₁ ~ C₆の直鎖、分岐、お
 よび環状基から独立して選択され、C₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、アルキル
 、アルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキル基から選択され、C₁ ~ C₆の直鎖、
 分岐、および環状の基は、1 ~ 4個のハロゲンで場合により置換され;

(v) 各

【化5】

===

は、単結合または二重結合を表し、ただし、一つ以下の

【化6】

===

は、二重結合であり;

(vi) 各R³は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキル
 基、ならびにC₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基から独立して選択され、
 直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基は、1 ~ 4個のハロゲンで場合
 により置換され;

(vii) nは、0、1、2、および3から選択される整数であり、

10

20

30

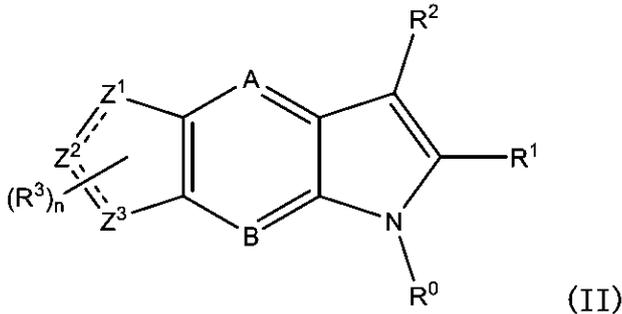
40

50

【 0 0 0 9 】

(viii) Z¹、Z²、およびZ³は、炭素、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択され、Z¹、Z²、および/またはZ³が、炭素または窒素である場合、炭素および窒素の価数は、水素原子、C₁～C₈の直鎖、分岐状、および環状のアルキル、またはシアノで満たされる)の化合物が示され得る。例えば、式II:

【化7】



10

(式中、

(i) AおよびBは、NおよびC-X¹からそれぞれ独立して選択され、

(ii) R⁰は、

(a) C₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、アルキル基は、1～4個のR^Aで場合により置換されている;ならびに

20

(b) 1～4個のR^A

(式中、各R^Aは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、チオール、スルホン酸、スルホンアミド、スルフィンアミド、アミノ、アミド、5～10員の芳香環、およびC₁～C₆の直鎖、分岐、および環状の基から独立して選択され、C₁～C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルスルフィンアミド、アミノアルキル、およびアルキルアミドから選択され、5～10員の芳香環およびC₁～C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、ハロゲンおよびメトキシから選択される1～4個の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている5～10員の芳香環から選択され;

30

(iii) R¹は、

(a) C₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基であって、アルキル基は、ハロゲン、

カルボン酸、

シアノ、および

アルキル基およびアルコキシ基から選択され、1～4個のハロゲンで場合により置換されている、C₁～C₆の直鎖、分岐、および環状の基から選択される1～4個の置換基で場合により置換されている、C₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、

(b)

ハロゲン、

40

シアノ、および

1～4個のハロゲンで場合により置換されている、C₁～C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される1～4個の置換基で場合により置換されているC₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基;

(c) C₁～C₈の複素環、ならびに

(d) C₂～C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択され;

(iv) R²は、

水素、

シアノ、

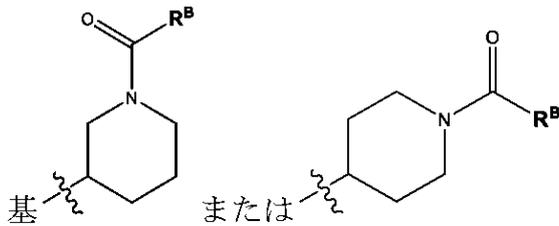
ハロゲン、

50

アルキルアミド基、
 オキソ基、
 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基、
 5または6員のヘテロアリール基、
 シアノ基、
 アミノ基、
 アミノアルキル基、
 アルキルアミド基、
 アルキルスルホニル基、
 アルキルスルホンアミド基、
 アルキルスルホキシド基、

10

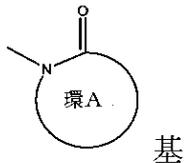
【化8】



20

(式中、 R^B は、アミノ基、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、およびO-R^C基(式中、 R^C は、アリール基で置換された $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される)から選択される)、
 基N-C(O)- R^B (式中、 R^B は、アミノ基、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、およびO-R^C基(式中、 R^C は、アリール基で置換された $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される)から選択される)、

【化9】



30

(式中、環Aは、環A窒素に加えて1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4~8員の環から選択される)、および/または
 ウロン酸でエステル化されたカルボン酸基で場合により置換されている $C_1 \sim C_8$ の直鎖、
 分岐、および環状アルキル基、

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、
 $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルキニル基、
 A-CO₂R⁴基(式中、Aは、場合により存在し、存在する場合、
 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基、
 $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、
 $C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、
 $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル、
 $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、
 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキルに
 連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルから選択され、

40

Aの最大3個の炭素原子は、1~4個のハロゲンまたは1~3個の $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、もしくは環状の基で場合により置換され、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、または環状の基は、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、直鎖、分岐、または環状の $C_1 \sim C_4$ の基は、1

50

～4個のハロゲンで場合により置換され、

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびに $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、

A-C(O)NH₂基(式中、Aは、場合により存在し、存在する場合、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基、

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、

$C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル、

$C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキルに連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルから選択され、

10

Aの最大3個の炭素原子は、1～4個のハロゲンまたは1～3個の $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、もしくは環状の基で場合により置換され、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、または環状の基は、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、直鎖、分岐、または環状の $C_1 \sim C_4$ の基は、1～4個のハロゲンで場合により置換され、

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびに $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、

C(O)NR⁶R⁷(式中、R⁶およびR⁷は、

水素、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、

20

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

シアノ、ハロゲンから選択される1個または複数の置換基で場合により置換されている4～8員の複素環、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、および

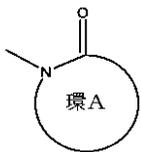
$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

またはR⁶およびR⁷は、それらが結合している窒素と一緒にあって、それらが結合している窒素に加えて、1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4～8員の環を形成し、環は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、および $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される置換基で場合により置換される)、

SO₂R⁵基(式中、R⁵は、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびに $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、ならびに

30

【化10】



基

(式中、環Aは、環A窒素に加えて1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4～8員の環である)から選択され;

40

(v)X¹は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状基から選択され、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基は、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキル基から選択され、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基は、1～4個のハロゲンで場合により置換され;

(vi)各

【化11】



は、単結合または二重結合を表し、ただし、一つ以下の

50

【化 1 2】

==

は、二重結合であり;

(vii)各R³は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびにC₁~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基から独立して選択され、直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基は、1~4個のハロゲンで場合により置換され;

(viii)nは、0、1、2、および3から選択される整数であり、

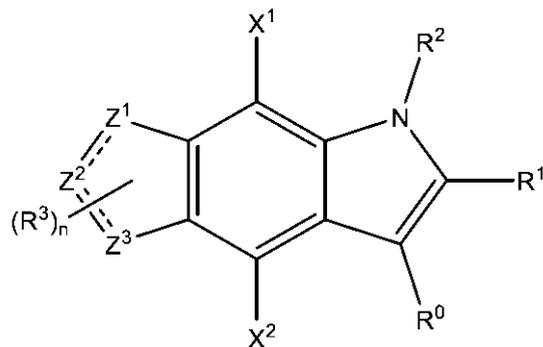
(ix)Z¹、Z²、およびZ³は、炭素、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択され、Z¹、Z²、および/またはZ³が、炭素または窒素である場合、炭素および窒素の価数は、水素原子、C₁~C₈の直鎖、分岐状、および環状のアルキル、またはシアノで満たされる)の化合物、その互変異性体、前述のいずれかの医薬的に許容される塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体が示され得る。

10

【0010】

例えば、式III:

【化 1 3】



(III)、

20

(式中、

(i)R⁰は、

30

(a)C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、アルキル基は、1~4個のR^Aで場合により置換されている;ならびに

(b)1~4個のR^A

(式中、各R^Aは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、チオール、スルホン酸、スルホンアミド、スルフィンアミド、アミノ、アミド、5~10員の芳香環、およびC₁~C₆の直鎖、分岐、および環状の基から独立して選択され、C₁~C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルスルフィンアミド、アミノアルキル、およびアルキルアミドから選択され、5~10員の芳香環およびC₁~C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、ハロゲンおよびメトキシから選択される1~4個の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている5~10員の芳香環から選択され;

40

(ii) R¹は、

(a)C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基であって、アルキル基は、ハロゲン、

カルボン酸、

シアノ、および

アルキル基およびアルコキシ基から選択され、1~4個のハロゲンで場合により置換されている、C₁~C₆の直鎖、分岐、および環状の基から選択される1~4個の置換基で場合により置換されている、C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、

(b)

50

ハロゲン、

シアノ、および

1~4個のハロゲンで場合により置換されている、C₁~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される1~4個の置換基で場合により置換されているC₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基、

(c)C₁~C₈の複素環、ならびに

(d)C₂~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択され、

(iii)R²は、

水素、

シアノ、

ハロゲン、

アルキルアミド基、

オキシ基、

C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基、

5または6員のヘテロアリール基、

シアノ基、

アミノ基、

アミノアルキル基、

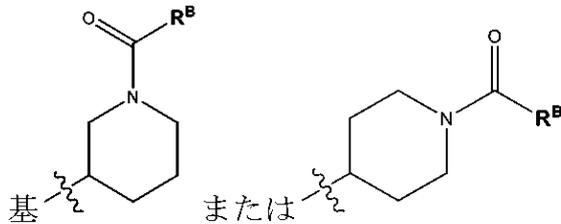
アルキルアミド基、

アルキルスルホニル基、

アルキルスルホンアミド基、

アルキルスルホキシド基、

【化14】



10

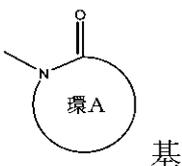
20

30

(式中、R^Bは、アミノ基、C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、およびO-R^C基(式中、R^Cは、アリール基で置換されたC₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される)から選択される)、

基N-C(O)-R^B(式中、R^Bは、アミノ基、C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、およびO-R^C基(式中、R^Cは、アリール基で置換されたC₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される)から選択される)、

【化15】



40

(式中、環Aは、環A窒素に加えて1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4~8員の環から選択される)、および/または

ウロン酸でエステル化されたカルボン酸基で場合により置換されているC₁~C₈の直鎖、分岐、および環状アルキル基、

C₂~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

C₂~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキニル基、

50

A-CO₂R⁴ 基 (式中、Aは、場合により存在し、存在する場合、
 C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基、
 C₂~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、
 C₁~C₈の直鎖または分岐のアルキル基に連結したC₃~C₈のシクロアルキル、
 C₃~C₈のシクロアルキル基に連結したC₁~C₈の直鎖または分岐のアルキル、
 C₃~C₈のシクロアルキル基に連結したC₃~C₈のシクロアルキル、
 C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基に連結したC₃~C₈のシクロアルキルに
 連結したC₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキルから選択され、
 Aの最大3個の炭素原子は、1~4個のハロゲンまたは1~3個のC₁~C₄の直鎖、分岐、も
 しくは環状の基で場合により置換され、C₁~C₄の直鎖、分岐、または環状の基は、アル
 キル基およびアルコキシ基から選択され、直鎖、分岐、または環状のC₁~C₄の基は、1
 ~4個のハロゲンで場合により置換され、

R⁴は、水素、C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびにC₂~C₆の直鎖
 、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、

A-C(O)NH₂ 基 (式中、Aは、場合により存在し、存在する場合、
 C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基、
 C₂~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、
 C₁~C₈の直鎖または分岐のアルキル基に連結したC₃~C₈のシクロアルキル、
 C₃~C₈のシクロアルキル基に連結したC₁~C₈の直鎖または分岐のアルキル、
 C₃~C₈のシクロアルキル基に連結したC₃~C₈のシクロアルキル、
 C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基に連結したC₃~C₈のシクロアルキルに
 連結したC₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキルから選択され、

Aの最大3個の炭素原子は、1~4個のハロゲンまたは1~3個のC₁~C₄の直鎖、分岐、も
 しくは環状の基で場合により置換され、C₁~C₄の直鎖、分岐、または環状の基は、アル
 キル基およびアルコキシ基から選択され、直鎖、分岐、または環状のC₁~C₄の基は、1
 ~4個のハロゲンで場合により置換され、

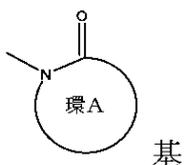
R⁴は、水素、C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびにC₂~C₆の直鎖
 、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、

C(O)NR⁶R⁷ (式中、R⁶およびR⁷は、
 水素、
 C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、
 C₂~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、
 シアノ、ハロゲンから選択される1個または複数の置換基で場合により置換されている4
 ~8員の複素環、

C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、および
 C₂~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、
 またはR⁶およびR⁷は、それらが結合している窒素と一緒にあって、それらが結合してい
 る窒素に加えて、1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4~8員の環を形成し、環
 は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、およびC₁~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキ
 ル基から選択される置換基で場合により置換される)、

SO₂R⁵ 基 (式中、R⁵は、C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびにC₂
 ~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、ならびに

【化16】



(式中、環Aは、環A窒素に加えて1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4~8員

の環である)から選択され;

(iv) X¹およびX²は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C₁~C₆の直鎖、分岐、および環状基から独立して選択され、C₁~C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキル基から選択され、C₁~C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、1~4個のハロゲンで場合により置換され;

(v) 各

【化17】

===

は、単結合または二重結合を表し、ただし、一つ以下の

【化18】

===

は、二重結合であり;

(vi) 各R³は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびにC₁~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基から独立して選択され、直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基は、1~4個のハロゲンで場合により置換され;

(vii) nは、0、1、2、および3から選択される整数であり、

(viii) Z¹、Z²、およびZ³は、炭素、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択され、Z¹、Z²、および/またはZ³が、炭素または窒素である場合、炭素および窒素の価数は、水素原子、C₁~C₈の直鎖、分岐状、および環状のアルキル、またはシアノで満たされる)の化合物、その互変異性体、前述のいずれかの医薬的に許容される塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体が示され得る。

【0011】

本発明の一態様では、式I、II、およびIIIの化合物は、化合物1~215、ならびにそれらの化合物の互変異性体、それらの化合物およびその互変異性体の医薬的に許容される塩、ならびにAATDの治療において使用することができる前述のいずれかの重水素化誘導体から選択される。

【0012】

一部の実施形態では、本発明は、式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、12-2、II、およびIIIの化合物、ならびにそれらの化合物の互変異性体、それらの化合物およびその互変異性体の医薬的に許容される塩、ならびに前述のいずれかの重水素化誘導体から選択される少なくとも一つの化合物を含む医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、医薬組成物は、化合物1~215から選択される化合物、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物およびその互変異性体の医薬的に許容される塩、ならびに前述のいずれかの重水素化誘導体を含んでもよい。これらの組成物は、少なくとも一つの追加の活性医薬成分および/または少なくとも一つの担体をさらに含んでもよい。

【0013】

本発明の別の態様は、それを必要とする対象に、式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、12-2、II、およびIIIの化合物、ならびにそれらの化合物の互変異性体、それらの化合物およびその互変異性体の医薬的に許容される塩、ならびに前述のいずれかの重水素化誘導体から選択される少なくとも一つの化合物または少なくとも一つの化合物を含む医薬組成物を投与する工程を含む、AATDを治療する方法を提供する。一部の実施形態では、方法は、化合物1~215から選択される化合物、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物およびその互変異性体の医薬的に許容される塩、ならびに前述のいずれかの重水素化誘導体を投与する工程を含む。

【0014】

一部の実施形態では、治療方法は、式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、12-2、II、およびIIIの化合物、それらの化合物の互変異性体、それら

10

20

30

40

50

の化合物およびその互変異性体の医薬的に許容される塩、ならびに前述のいずれかの重水素化誘導体から選択される少なくとも一つの化合物と同じ組成物または別個の組成物と同じ組成物のいずれかでの、それを必要とする対象への少なくとも一つの追加の活性剤の投与を含む。一部の実施形態では、方法は、化合物1~215、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物およびその互変異性体の医薬的に許容される塩、ならびに前述のいずれかの重水素化誘導体から選択される化合物を、少なくとも一つの追加の活性剤と共に、同じ医薬組成物においてまたは別個の組成物のいずれかで投与する工程を含む。一部の実施形態では、治療を必要とする対象は、ZZ変異を担持する。一部の実施形態では、治療を必要とする対象は、SZ変異を担持する。

【0015】

10

一部の実施形態では、治療方法は、式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、12-2、II、およびIIIの化合物、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物およびその互変異性体の医薬的に許容される塩、ならびに前述のいずれかの重水素化誘導体から選択される少なくとも一つの化合物と同じ組成物、または別個の組成物と同じ組成物のいずれかでの、それを必要とする対象への少なくとも一つの追加の活性剤の投与を含み、追加の活性剤は、健常なヒトドナーの血漿由来のアルファ-1アンチトリプシンタンパク質(AAT)である。一部の実施形態では、方法は、化合物1~215、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物およびその互変異性体の医薬的に許容される塩、ならびに前述のいずれかの重水素化誘導体から選択される化合物を、少なくとも一つの追加の活性剤と共に、同じ医薬組成物においてまたは別個の組成物のいずれかで投与する工程を含み、追加の活性剤は、健常なヒトドナーの血漿由来のアルファ-1アンチトリプシン

20

【0016】

一部の実施形態では、治療方法は、式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、12-2、II、およびIIIの化合物、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物およびその互変異性体の医薬的に許容される塩、ならびに前述のいずれかの重水素化誘導体から選択される少なくとも一つの化合物と同じ組成物または別個の組成物と同じ組成物のいずれかでの、それを必要とする対象への少なくとも一つの追加の活性剤の投与を含み、追加の活性剤は、組み換えAATである。一部の実施形態では、方法は、化合物1~215、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物およびその互変異性体の医薬的に許容される塩、ならびに前述のいずれかの重水素化誘導体から選択される化合物を、少なくとも一つの追加の活性剤と共に、同じ医薬組成物においてまたは別個の組成物のいずれかで投与する工程を含み、追加の活性剤は、組み換えAATである。

30

【0017】

それを必要とする対象に、式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、12-2、II、およびIIIの化合物、ならびにそれらの化合物の互変異性体、それらの化合物およびその互変異性体の医薬的に許容される塩、ならびに前述のいずれかの重水素化誘導体から選択される少なくとも一つの化合物または少なくとも一つの化合物、互変異性体、塩または重水素化誘導体を含む医薬組成物を投与する工程を含む、AATDを治療する方法も提供される。一部の実施形態では、AATを調節する方法は、化合物1~215、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物およびその互変異性体の医薬的に許容される塩、ならびに前述のいずれかの重水素化誘導体から選択される少なくとも一つの化合物または少なくとも一つの化合物、互変異性体、塩または重水素化誘導体を含む医薬組成物を投与する工程を含む。

40

【図面の簡単な説明】**【0018】**

特許または出願ファイルは、カラーで示される少なくとも一つの図面を含む。カラーの図面を含む本特許または特許出願公報の写しは、請求と必要な料金の支払いの際に、事務局によって提供される。

【0019】

50

【図1】図1は、化合物32の結晶形Aと化合物32の結晶形Cの混合物のXRPDディフラクトグラムを示す。

【0020】

【図2】図2は、化合物32の結晶形Aと化合物32の結晶形Cの混合物の固体状態の¹³C NMRスペクトルを示す。

【0021】

【図3】図3は、化合物32の結晶形Aと化合物32の結晶形Cの混合物の¹⁹F MAS(磁気角度回転)スペクトルを示す。

【0022】

【図4】図4は、化合物32の結晶形Aと化合物32の結晶形Cの混合物のTGAサーモグラムを示す。

10

【0023】

【図5】図5は、化合物32の結晶形Aと化合物32の結晶形Cの混合物のDSCサーモグラムを示す。

【0024】

【図6】図6は、化合物32の結晶形Aと化合物32の結晶形Cの混合物のIRスペクトルを示す。

【0025】

【図7】図7は、化合物32の結晶形AのXRPDディフラクトグラムを示す。

【0026】

20

【図8】図8は、化合物32の結晶形Aの固体状態NMRスペクトルを示す。

【0027】

【図9】図9は、化合物32の結晶形Aの¹⁹F NMRスペクトルを示す。

【0028】

【図10】図10は、化合物32の結晶形AのTGAサーモグラムを示す。

【0029】

【図11】図11は、化合物32の結晶形AのDSCサーモグラムを示す。

【0030】

【図12】図12は、化合物32の結晶形AのIRスペクトルを示す。

【0031】

30

【図13】図13は、化合物32の結晶形BのXRPDスペクトルを示す。

【0032】

【図14】図14は、化合物32の結晶形Bの¹³C NMRスペクトルを示す。

【0033】

【図15】図15は、化合物32の結晶形Bの¹⁹F NMRスペクトルを示す。

【0034】

【図16】図16は、化合物32の結晶形BのTGAサーモグラムを示す。

【0035】

【図17】図17は、化合物32の結晶形BのDSCサーモグラムを示す。

【0036】

40

【図18】図18は、化合物32の結晶形CのXRPDディフラクトグラムを示す。

【0037】

【図19】図19は、化合物32の結晶形Cの¹³C NMRスペクトルを示す。

【0038】

【図20】図20は、化合物32の結晶形Cの¹⁹F NMRスペクトルを示す。

【0039】

【図21】図21は、化合物32の結晶形CのTGAサーモグラムを示す。

【0040】

【図22】図22は、化合物32の結晶形Cのサーモグラムを示す。

【0041】

50

- 【図 2 3】図 23 は、化合物 32 の結晶形 C の IR スペクトルを示す。
【 0 0 4 2】
- 【図 2 4】図 24 は、化合物 32 エタノール溶媒和物の XRPD ディフラクトグラムを示す。
【 0 0 4 3】
- 【図 2 5】図 25 は、化合物 32 エタノール溶媒和物の ^{13}C NMR スペクトルを示す。
【 0 0 4 4】
- 【図 2 6】図 26 は、化合物 32 エタノール溶媒和物の ^{19}F NMR スペクトルを示す。
【 0 0 4 5】
- 【図 2 7】図 27 は、化合物 32 エタノール溶媒和物の TGA サーモグラムを示す。
【 0 0 4 6】
- 【図 2 8】図 28 は、化合物 32 エタノール溶媒和物の DSC サーモグラムを示す。
【 0 0 4 7】
- 【図 2 9】図 29 は、化合物 32 モノ HCl 塩の XRPD ディフラクトグラムを示す。
【 0 0 4 8】
- 【図 3 0】図 30 は、化合物 32 のモノ HCl 塩の DSC サーモグラムを示す。
【 0 0 4 9】
- 【図 3 1】図 31 は、化合物 32 ヘミ HCl 塩半水和物の湿潤試料の XRPD ディフラクトグラムを示す。
【 0 0 5 0】
- 【図 3 2】図 32 は、化合物 32 ヘミ HCl 塩半水和物の空気乾燥試料の XRPD ディフラクトグラムを示す。
【 0 0 5 1】
- 【図 3 3】図 33 は、化合物 32 ヘミ HCl 半塩水和物の真空乾燥試料の XRPD ディフラクトグラムを示す。
【 0 0 5 2】
- 【図 3 4】図 34 は、化合物 32 ヘミ HCl 半塩水和物の TGA サーモグラムを示す。
【 0 0 5 3】
- 【図 3 5】図 35 は、化合物 32 ヘミ HCl 半塩水和物の DSC サーモグラムを示す。
【 0 0 5 4】
- 【図 3 6】図 36 は、化合物 32 の非晶形の湿潤試料の XRPD ディフラクトグラムを示す。
【 0 0 5 5】
- 【図 3 7】図 37 は、化合物 32 の非晶形の DSC サーモグラムを示す。
【 0 0 5 6】
- 【図 3 8】図 38 は、化合物 32 の非晶形の ^{13}C NMR スペクトルを示す。
【 0 0 5 7】
- 【図 3 9】図 39 は、化合物 32 の非晶形の ^{19}F NMR スペクトルを示す。
【発明を実施するための形態】
【 0 0 5 8】
- I. 定義
- 本明細書で使用される場合、用語「AAT」は、アルファ-1アンチトリプシンまたは Z 変異などの AAT 遺伝子変異を含むが、これらに限定されない、その変異を意味する。本明細書で使用される場合、「Z-AAT」は、Z 変異を有する AAT 変異体を意味する。
【 0 0 5 9】
- 本明細書で使用される場合、「変異」は、SERPINA1 遺伝子 (AAT をコードする遺伝子) における変異、または AAT タンパク質に対する遺伝子配列における変更の作用を指し得る。「SERPINA1 遺伝子変異」は、SERPINA1 遺伝子における変異を指し、「AAT タンパク質変異」は、AAT タンパク質のアミノ酸配列における変更をもたらす変異を指す。遺伝的欠陥もしくは変異、または遺伝子内のヌクレオチドにおける変化は、一般的に、その遺伝子から翻訳された AAT タンパク質において変異をもたらす。
【 0 0 6 0】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される場合、特定の遺伝子変異について「ホモ接合性」である患者は、各対立遺伝子に同じ変異を有する。

【0061】

本明細書で使用される場合、PiZZ遺伝子型を有する患者は、AATタンパク質におけるZ変異についてホモ接合性である患者である。

【0062】

本明細書で使用される場合、「AAATD」という用語は、低い循環レベルのAATによって特徴付けられる遺伝性障害である、アルファ1アンチトリプシン欠損症を意味する。

【0063】

用語「化合物」は、本開示の化合物を指す場合、分子の構成成分の原子の間に同位体変化が存在する場合を除き、立体異性体の集合(例えば、ラセミ体の集合、シス/トランス立体異性体の集合、または(E)および(Z)立体異性体の集合)として別段の示唆が無い限り、同一の化学構造を有する分子の集合を指す。したがって、示される重水素原子を含有する特定の化学構造によって表される化合物は、その構造中の指定された重水素位置のうちの一つまたは複数に水素原子を有するより少ない量の同位体置換体を含有することも当業者には明らかであろう。本開示の化合物中のこのような同位体置換体の相対量は、化合物を作製するために使用される試薬の同位体純度、および化合物を調製するために使用される様々な合成工程における同位体の取り込みの効率を含む、多くの要因に依存する。しかしながら、上記に記載されるように、全体でのこのような同位体置換体の相対量は、化合物の49.9%未満である。他の実施形態では、全体でのこのような同位体置換体の相対量は、化合物の47.5%未満、40%未満、32.5%未満、25%未満、17.5%未満、10%未満、5%未満、3%未満、1%未満、または0.5%未満である。

【0064】

本発明の化合物は、一つまたは複数の置換基で場合により置換されていてもよい。語句「場合により置換されている」は、語句「置換されているか、または置換されていない」と互換的に使用されることは理解される。概して、用語「場合により」が先行するか否かにかかわらず、用語「置換されている」は、所定の構造中の水素ラジカルを、指定された置換基のラジカルと置換することを指す。別段の示唆が無い限り、「場合により置換されている」基は、基の各置換可能な位置に置換基を有してもよく、任意の所与の構造における1カ所より多くの一が、指定された基から選択される一つより多くの置換基で置換されていてもよい場合、置換基は、すべての位置で同一であっても異なってもよい。本開示によって想定される置換基の組み合わせは、安定的または化学的に実行可能な化合物の形成をもたらす置換基である。

【0065】

用語「同位体置換体」は、化学構造が、その同位体組成物においてのみ本開示の特定の化合物とは異なる種を指す。さらに、別段の指定がない限り、本明細書において示される構造は、一つまたは複数の同位体濃縮された原子の存在下でのみ異なる化合物を含むことも意図される。例えば、重水素もしくはトリチウムによる水素の置換、または ^{13}C もしくは ^{14}C による炭素の置換を除き、本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。

【0066】

別段の示唆が無い限り、本明細書に示される構造はまた、構造の全ての異性体形態、例えば、ラセミ混合物、シス/トランス異性体、(Z)および(E)二重結合異性体、ならびに(Z)および(E)立体異性体などの幾何学的(もしくは立体構造)異性体を含むことを意味する。したがって、本化合物の幾何学的および立体構造混合物は、本開示の範囲内である。別段の示唆がない限り、本開示の化合物の全ての互変異性体は、本開示の範囲内である。

【0067】

本明細書で使用される場合、用語「互変異性体」は、平衡で一緒に存在し、分子内の原子または基の遊走によって容易に交換される化合物の二つ以上の異性体のうちの一つを指す。

【0068】

10

20

30

40

50

「ステレオ異性体」は、エナンチオマーとジアステレオマーの両方を指す。

【0069】

本明細書で使用される場合、「重水素化誘導体」は、参照化合物と同じ化学構造を有するが、重水素原子(「D」)で置換された一つまたは複数の水素原子を有する化合物を指す。天然の同位体存在量の一部の変動が、合成に使用される化学物質の起源に応じて、合成された化合物において生じることが認識されるであろう。天然に豊富な安定な水素同位体の濃度は、この変動にも関わらず、本明細書において記載される重水素化誘導体の安定な同位体置換の程度と比較して、小さくかつ非物質的である。したがって、別段の示唆がない限り、本発明の化合物の「重水素化誘導体」を指す場合、少なくとも一つの水素は、その天然同位体存在量をかなり超えて(典型的には約0.015%)重水素で置換される。一部の実施形態では、本発明の重水素化誘導体は、少なくとも3500(各指定の重水素で52.5%の重水素取り込み)、少なくとも4500(67.5%の重水素の取り込み)、少なくとも5000(75%の重水素取り込み)、少なくとも5500(82.5%の重水素の取り込み)、少なくとも6000(90%の重水素の取り込み)、少なくとも6333.3(95%の重水素取り込み、少なくとも6466.7(97%の重水素取り込み、または少なくとも6600(99%の重水素取り込み)の、各重水素原子についての同位体濃縮因子を有する。

10

【0070】

本明細書で使用される場合、「同位体濃縮因子」という用語は、指定された同位体の同位体存在量と自然存在量との間の比を意味する。

【0071】

本明細書で使用される場合、「アルキル」または「脂肪族」という用語は、完全飽和であるか、または一つまたは複数の不飽和単位を含有する直鎖(すなわち、非分岐)もしくは分岐、置換もしくは非置換炭化水素鎖、あるいは完全飽和であるか、または一つまたは複数の不飽和単位を含有する単環式炭化水素または二環式炭化水素、あるいは不飽和の一つまたは複数の単位を含有するが、残りの分子への単一の結合点を有する芳香族ではない、炭化水素を意味する。別段の示唆がない限り、アルキル基は、1~20個のアルキル炭素原子を含有する。一部の実施形態では、アルキル基は、1~10個の脂肪族炭素原子を含有する。一部の実施形態では、アルキル基は、1~8個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、アルキル基は、1~6個のアルキル炭素原子を含有し、他の実施形態では、アルキル基は、1~4個のアルキル炭素原子を含有し、さらに他の実施形態では、アルキル基は、1~3個のアルキル炭素原子を含有する。アルキル基の非限定的な例としては、限定されるものではないが、直鎖または分岐の、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル基、および(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキルまたは(シクロアルキル)アルケニルなどのそのハイブリッドが挙げられる。適当な脂環式基としては、シクロアルキル、二環式シクロアルキル(例えば、デカリン)、ノルボルニルもしくは[2.2.2]ピシクロ-オクチルなどの架橋ピシクロアルキル、またはアダマンチルなどの架橋三環式が挙げられる。

20

30

【0072】

用語「シクロアルキル」、「炭素環」、「環脂肪族」または「環式アルキル」は、完全に飽和しているか、または不飽和の一つまたは複数の単位を含有するが、芳香族ではない、スピロ環式もしくは単環式C₃₋₈炭化水素、あるいはスピロ環式、二環式、架橋二環式、三環式、または架橋三環式C₈₋₁₄炭化水素を指し、当該二環式環系における任意の個々の環は、3~7員を有する。

40

【0073】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキル」または「ヘテロ脂肪族」という用語は、脂肪族基を意味し、1個または2個の炭素原子は、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素のうちの一つまたは複数で独立して置換される。ヘテロ脂肪族基は、置換または非置換、分枝または非分枝、環状または非環状であってもよく、また「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクロ脂肪族」、または「複素環式」基を含み得る。

【0074】

50

本明細書で使用される場合、用語「アルケニル」は、飽和の一つまたは複数の単位を含有する、直鎖（すなわち、非分岐）、分岐、置換もしくは非置換の炭化水素鎖、または飽和の一つまたは複数の単位を含有するが、芳香族ではない、単環式炭化水素もしくは二環式炭化水素（本明細書において「環状のアルケニル」と呼ばれる）を意味する。

【0075】

本明細書で使用される場合、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式脂肪族」または「複素環式」という用語は、一つまたは複数の環のメンバーが、独立して選択されるヘテロ原子である、非芳香族、単環式、二環式、または三環式環系を意味する。一部の実施形態では、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式脂肪族」、または「複素環式」基は、3~14個の環メンバーを有し、ここで、1個または複数の環のメンバーは、酸素、硫黄、窒素、またはリンから独立して選択されるヘテロ原子であり、系内の各環は、3~7個の環のメンバーを含有する。

10

【0076】

用語「ヘテロ原子」は、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素（窒素、硫黄、リン、もしくはケイ素の酸化形態、任意の塩基性窒素の四級形態、または複素環の置換可能な窒素、例えば、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリル中にあるように)、NH(ピロリジニル中にあるように)、またはNR+(N-置換されたピロリジニルにあるように)のうちのの一つまたは複数を意味する。

【0077】

本明細書において使用される場合、用語「不飽和」は、一部分が、不飽和の一つまたは複数の単位を有することを意味する。

20

【0078】

本明細書で使用される場合、用語「アルコキシ」、または「チオアルキル」は、以前に定義されたアルキル基を指し、アルキル基の1個の炭素は、それぞれ、酸素（「アルコキシ」）または硫黄（「チオアルキル」）原子によって置換され、但し、酸素原子と硫黄原子は、2個の炭素原子の間で連結される。「環式アルコキシ」は、少なくとも一つのアルコキシ基を含有するが、芳香族ではない、単環式、スピロ環式、二環式、架橋二環式、三環式、または架橋三環式炭化水素を指す。環状アルキオキシ基の非限定的な例としては、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタニル、およびオキセパニルが挙げられる。

30

【0079】

用語「ハロアルキル」および「ハロアルコキシ」は、場合により、一つまたは複数のハロゲン原子で置換されている、アルキルまたはアルコキシを意味する。用語「ハロゲン」は、F、Cl、Br、またはIを意味する。ハロアルキルの例としては、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3 、 CF_2 、または CF_2CF_3 などのペルハロアルキルが挙げられる。

【0080】

用語「アミノアルキル」は、アミノ基で置換されるか、またはアミノ基を含有する、アルキル基を意味する。本明細書で使用される場合、「アミノ」は、一級アミン、二級アミン、または三級アミンである基を指す。

【0081】

用語「アルキルスルホキシド」は、前記アルキル基の炭素が、スルホキシド基によって置換されるか、またはスルホキシド基で置換されているアルキル基を意味する。「環式アルキルスルホキシド」は、一つまたは複数のアルキルスルホキシドを含有するが、芳香族ではない、単環式炭化水素または二環式炭化水素を指す。本明細書で使用される場合、「スルホキシド」は、2個の炭素原子に結合しているスルフィニル（すなわち、 $\text{S}(\text{O})$ ）を意味する。

40

【0082】

用語「アルキルスルフィンアミド」は、前記アルキル基の炭素が、スルフィンアミド基によって置換されるか、またはスルホキシド基で置換されているアルキル基を意味する。本明細書で使用される場合、「スルフィンアミド」は、硫黄原子が、独立してアミン基に結

50

合し、炭素に結合する、 $-S(O)-$ を指す。

【0083】

用語「アルキルスルホニル」は、前記アルキル基の炭素が、スルフィンアミド基によって置換されるか、またはスルホキシド基で置換されているスルホニル基を意味する。本明細書で使用される場合、「スルホニル」は、硫黄が、炭素に結合し、かつ異なる炭素にも結合した、 $S(O)_2$ を指す。

【0084】

用語「アルキルスルホンアミド」は、当該アルキル基の炭素が、スルホンアミド基によって置換されるか、またはスルホキシド基で置換されているスルホニル基を意味する。本明細書で使用される場合、「スルホンアミド」は、硫黄が、アミン基に結合し、炭素に結合する、 $-S(O)_2-$ を指す。

10

【0085】

用語「アルキルアミド」は、当該アルキル基の炭素が、アミドで置換された、アルキル基を意味する。本明細書で使用される場合、「アミド」は、アミン基に結合し、かつ炭素にも結合したカルボニル(すなわち、 $C(O)$)を指す。

【0086】

本明細書で使用される場合、「オキシ」基は、 $=O$ を指す。

【0087】

本明細書で使用される場合、「シアノ」または「ニトリル」基は、 $C \equiv N$ を指す。

【0088】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシ」基は、 $-OH$ を指す。

20

【0089】

「Tert」および「t」はそれぞれ、三次を指す。

【0090】

本明細書で使用される場合、「芳香族基」または「芳香族環」は、 $[4n+2]p$ 軌道電子(式中、 n は、 $0 \sim 6$ の範囲の整数である)からなる非局在化 π 電子軌道を有するコンジュゲートされた平面環系を含有する化学基を指す。芳香族基の非限定的な例としては、アリール基およびヘテロアリール基が挙げられる。

【0091】

単独で、または「アリールアルキル」、「アリールアルコキシ」、もしくは「アリールオキシアルキル」におけるより大きな部分の一部として使用される「アリール」という用語は、計 $5 \sim 14$ 個の環のメンバーを有する単環、二環、および三環の環系を指し、系における少なくとも1個の環は、芳香族であり、系における各環は、 $3 \sim 7$ 個の環メンバーを含む。用語「アリール」はまた、本明細書において以下で定義されるヘテロアリール環系を指す。アリール基の非限定的な例としては、フェニル環が挙げられる。

30

【0092】

単独で、または「ヘテロアラールキル」もしくは「ヘテロアリールアルコキシ」におけるより大きな部分の一部として使用される「ヘテロアリール」という用語は、計 $5 \sim 14$ 個の環のメンバーを有する単環、二環、および三環の環系を指し、系における少なくとも1個の環は、芳香族であり、系における少なくとも1個の環は、一つまたは複数のヘテロ原子を含有し、系における各環は、 $3 \sim 7$ 個の環メンバーを含む。

40

【0093】

アリール(アリールアルキル、アリールアルコキシ、アリールオキシアルキル等を含む)またはヘテロアリール(ヘテロアリールアルキルおよびヘテロアリールアルコキシ等を含む)基は、一つまたは複数の置換基を含有してもよい。

【0094】

アルキル基、または非芳香族複素環は、一つまたは複数の置換基を含有してもよい。

【0095】

アミン基などの窒素含有基に有用な保護基の例としては、例えば、 t -ブチルカルバメート(Boc)、ベンジル(Bn)、テトラヒドロピラニル(THP)、 9 -フルオレニルメチルカルバメ

50

ート(Fmoc)、ベンジルカルバメート(Cbz)、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、トリフェニルメチルアミン、ベンジリデンアミン、およびp-トルエンスルホンアミドが挙げられる。かかるアミン保護基を付加(一般には「保護する」と称されるプロセス)および除去(一般には「脱保護する」と称されるプロセス)する方法は、当技術分野で周知であり、例えば、P.J. Kocienski、Protecting Groups、Thieme、1994年(その全体が、参照により本明細書に取り込まれる)およびGreeneおよびWuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第3編(John Wiley & Sons、New York、1999年)において入手可能である。

【0096】

本開示において使用され得る適当な溶媒の例としては、非限定的に、水、メタノール(MeOH)、エタノール(EtOH)、ジクロロメタンもしくは「塩化メチレン」(CH_2Cl_2)、トルエン、アセトニトリル(MeCN)、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、酢酸メチル(MeOAc)、酢酸エチル(EtOAc)、ヘプタン、酢酸イソプロピル(IPAc)、tert-ブチル酢酸塩(t-BuOAc)、イソプロピルアルコール(IPA)、テトラヒドロフラン(THF)、2-メチルテトラヒドロフラン(2-Me THF)、メチルエチルケトン(MEK)、tert-ブタノール、ジエチルエーテル(Et_2O)、メチル-tert-ブチルエーテル(MTBE)、1,4-ジオキサン、およびN-メチルピロリドン(NMP)が挙げられる。

【0097】

本開示において使用され得る適当な塩基の例としては、非限定的に、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)、カリウムtert-ブトキシド(KOtBu)、ナトリウムtert-ブトキシド(NaOtBu)、ナトリウムtert-アミレート(NaOt-Amyl)、炭酸カリウム(K_2CO_3)、N-メチルモルホリン(NMM)、トリエチルアミン(Et_3N ; TEA)、ジイソプロピルエチルアミン(i-Pr₂EtN; DIPEA)、ピリジン、水酸化カリウム(KOH)、水酸化ナトリウム(NaOH)、水酸化リチウム(LiOH)およびナトリウムメトキシド(NaOMe; NaOCH₃)が挙げられる。

【0098】

本開示は、本発明の化合物の医薬的に許容される塩を含む。化合物の塩は、アミノ酸官能基などの化合物の酸と塩基の間、またはカルボキシル官能基などの化合物の塩基と酸性基の間で形成される。

【0099】

本明細書で使用される場合、用語「医薬的に許容される」は、健全な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなしにヒトおよび他の哺乳動物の組織と接触しての使用に適し、合理的な利益/リスク比に見合った構成成分を指す。「医薬的に許容される塩」は、レシピエントへの投与時に、本開示の化合物を直接的または間接的に提供することができる任意の無毒性の塩を意味する。適切な医薬的に許容される塩は、例えば、S.M. Bergeら、J. Pharmaceutical Sciences、1977年、66、1~19頁において開示さえるものである。例えば、その記事の表1は、以下の医薬的に許容される塩を提供する：

【表 A】

酢酸塩	ヨウ化物	ベンザチン
ベンゼンスルホン酸塩	イセチオネート	クロロプロカイン
安息香酸塩	乳酸塩	コリン
重炭酸塩	ラクトビオネート	ジエタノールアミン
酒石酸水素塩	リンゴ酸塩	エチレンジアミン
臭化物	マレイン酸塩	メグルミン
エデト酸カルシウム	マンデル酸塩	プロカイン
カンシラート	メシル酸塩	アルミニウム
炭酸塩	メチルブロミド	カルシウム
塩化物	硝酸メチル	リチウム
クエン酸塩	硫酸メチル	マグネシウム
二塩酸塩	ムカート	カリウム
エデト酸塩	ナプシル酸塩	ナトリウム
エジシル酸塩	硝酸塩	亜鉛
エステル酸塩	パモ酸塩(エンボン酸塩)	
エステル酸塩	パントテン酸塩	
フマル酸塩	リン酸塩/二リン酸塩	
グルセプト酸塩	ポリガラクロネート	
グルコン酸塩	サリチル酸塩	
グルタミン酸塩	ステアリン酸塩	
グリコリラーサニレート	亜酢酸塩	
ヘキシルレソルシネート	コハク酸塩	
ヒドラバミン	硫酸塩	
臭化水素酸塩	タンニン酸塩	
塩酸塩	タルト酸塩	
ヒドロキシナフトエート	テオシエート	
	トリエチオジド	

10

20

30

【0100】

適当な酸からもたらされる医薬的に許容される塩の非限定的な例としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、または過塩素酸などの無機酸と形成された塩；酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸またはマロン酸などの有機酸と形成された塩；およびイオン交換などの当該技術分野において使用される他の方法を使用することによって、形成される塩が挙げられる。医薬的に許容される塩の非限定的な例としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、ブチレート、樟脳酸塩、カンファースルホネート、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンズルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトネート、グリセロホスフェート、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノエート、ヒドロヨウ化物、2-ヒドロキシ-エタンズルホネート、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウラート、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩

40

50

、マレイン酸塩、マロネート、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホネート、ニコチン酸塩、ニトレート、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、ペル硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバレート、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアネート、p-トルエンスルホネート、ウンデカン酸塩、および吉草酸塩が挙げられる。医薬的に許容される塩を形成するために通常利用される酸としては、二硫化水素、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸およびリン酸などの無機酸、ならびにパラ-トルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸、二酒石酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ベシル酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、ギ酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、シュウ酸、パラ-プロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸および酢酸などの有機酸、ならびに関連する無機酸および有機酸が挙げられる。したがって、このような医薬的に許容される塩としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、二硫酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカノエート、カプリレート、アクリレート、ギ酸塩、イソブチラート、カプリン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオレート、シュウ酸塩、マロネート、コハク酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-ジオエート、ヘキシン-1,6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタレート、テレフタレート、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニルブチラート、クエン酸塩、乳酸塩、 β -ヒドロキシブチラート、グリコール酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホネート、ナフタレン-2-スルホネート、マンデレートおよび他の塩が挙げられる。いくつかの実施形態では、医薬的に許容される酸付加塩は、塩酸および臭化水素酸などのミネラル酸で形成されるもの、ならびにマレイン酸などの有機酸で形成されるものを含む。

10

20

30

40

50

【0101】

適当な塩基からもたらされる医薬的に許容される塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、および $N^+(C_{1-4}\text{アルキル})_4$ 塩を含む。本開示はまた、本明細書において開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化を企図する。アルカリおよびアルカリ土類金属塩の適当な非限定的な例としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウムが挙げられる。医薬的に許容される塩のさらなる非限定的な例としては、アンモニウム、第四級アンモニウム、ならびにハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、およびアールスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成されるアミンカチオンが挙げられる。医薬的に許容される塩のその他の適当な非限定的な例としては、ベシル酸塩およびグルコサミン塩が挙げられる。

【0102】

用語「患者」および「対象」は、互換的に使用され、ヒトを含む動物を指す。

【0103】

用語「有効用量」および「有効量」は、本明細書において互換的に使用され、それが投与されるものに対して望ましい効果(例えば、AATDもしくはAATDの症状の改善、AATDもしくはAATDの症状の重症度の低減、および/またはAATDもしくはAATDの症状の発症率の低減)を生じさせる化合物のその量を指す。正確な量の有効用量は、治療の目的に依存し、公知の技術を使用して当業者によって確認可能である(例えば、Lloyd(1999年) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compoundingを参照)。

【0104】

本明細書で使用される場合、用語「治療」およびその同族語は、対象におけるAATDもしくはその症状の改善、対象におけるAATDもしくはその症状の発症の遅延、または対象におけるAATDもしくはその症状の重症度の低減を指す。本明細書で使用される「治療」およびその同族語としては、非限定的に、肝臓および/または脾臓の機能の改善、黄斑の

減少、肺機能の改善、肺疾患および/または肺の増悪の減少(例えば、肺気腫)、皮膚疾患の減少(例えば、壊死性脂肪炎)、子供の成長の増加、食欲の改善、ならびに疲労の減少が挙げられる。これらの症状のいずれかの重症度の改善または低減は、当該技術分野で公知またはその後に関発される方法および技術に従って容易に評価することができる。

【0105】

組成物または投与形態の成分の用量、量、または重量パーセントと関連して使用される場合、用語「約」および「およそ」は、特定の用量、量、または重量パーセントから得られるものと均等な薬理的効果をもたらすと当業者により認識される、特定の用量、量、もしくは重量パーセント、または特定の用量、量、もしくは重量パーセントの範囲の値を含む。

10

【0106】

式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、12-2、II、およびIIIの化合物、およびそれらの化合物の互変異性体、それらの化合物および互変異性体のその医薬的に許容される塩、および前述のいずれかの重水素化誘導体の任意の一つまたは複数が、1日1回、1日2回、または1日3回投与することができる。一部の実施形態では、任意の一つまたは複数の化合物は、化合物1~215、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物およびその互変異性体の医薬的に許容される塩、ならびに前述のいずれかの重水素化誘導体から選択される。一部の実施形態では、式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、12-2、II、およびIIIの化合物、ならびにそれらの化合物の互変異性体、それらの化合物およびその互変異性体の医薬的に許容される塩、ならびに前述のいずれかの重水素化誘導体から選択される少なくとも一つの化合物が、1日1回投与される。一部の実施形態では、化合物1~215、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物およびその互変異性体の医薬的に許容される塩、ならびに前述のいずれかの重水素化誘導体から選択される化合物が、1日1回投与される。一部の実施形態では、式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、12-2、II、およびIIIの化合物、ならびにそれらの化合物の互変異性体、それらの化合物およびその互変異性体の医薬的に許容される塩、ならびに前述のいずれかの重水素化誘導体から選択される少なくとも一つの化合物が、1日2回投与される。一部の実施形態では、化合物1~215、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物およびその互変異性体の医薬的に許容される塩、ならびに前述のいずれかの重水素化誘導体から選択される化合物が、1日2回投与される。一部の実施形態では、式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、12-2、II、およびIIIの化合物、ならびにそれらの化合物の互変異性体、それらの化合物およびその互変異性体の医薬的に許容される塩、ならびに前述のいずれかの重水素化誘導体から選択される少なくとも一つの化合物が、1日3回投与される。一部の実施形態では、化合物1~215、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物およびその互変異性体の医薬的に許容される塩、ならびに前述のいずれかの重水素化誘導体から選択される化合物が、1日3回投与される。

20

30

【0107】

式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、12-2、II、およびIIIの化合物、およびそれらの化合物の互変異性体、それらの化合物および互変異性体のその医薬的に許容される塩、および前述のいずれかの重水素化誘導体の任意の一つまたは複数は、AATDの治療のためのAAT増強療法またはAAT置換療法と組み合わせて、投与されてもよい。一部の実施形態では、任意の一つまたは複数の化合物は、化合物1~215、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物およびその互変異性体の医薬的に許容される塩、ならびに前述のいずれかの重水素化誘導体から選択される。

40

【0108】

本明細書で使用される場合、「AAT増強療法」は、血中を循環するアルファ-1アンチトリプシンレベルを増加させる(増加させる)ための健康なヒトドナーの血漿由来のアルファ-1アンチトリプタンパク質(AAT)の使用を指す。「AAT増強療法」は、組み換えAATの投与を指す。

50

【0109】

一部の実施形態では、式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、12-2、II、およびIIIの化合物、ならびにそれらの化合物の互変異性体、それらの化合物および互変異性体のその医薬的に許容される塩、またはこのような化合物、互変異性体もしくは塩の重水素化誘導体の10mg~1,500mg、100mg~1800mg、100mg~500mg、200mg~600mg、200mg~800mg、400mg~2,000mg、400mg~2,500mgまたは400mg~600mgは、1日1回、1日2回または1日3回投与される。一部の実施形態では、化合物1~215、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物および互変異性体のその医薬的に許容される塩、またはこのような化合物、互変異性体、もしくは塩の重水素化誘導体から選択される化合物の10mg~1,500mg、100mg~1800mg、100mg~500mg、200mg~600mg、200mg~800mg、400mg~2000mg、または400mg~600mgは、1日1回、1日2回または1日3回投与される。

10

【0110】

当業者は、化合物の量が開示される場合、化合物の医薬的に許容される塩形態の相対量は、化合物の遊離塩基の濃度と均等な量であることを認識するであろう。化合物、互変異性体、医薬的に許容される塩、および重水素化誘導体の開示される量は、参照化合物の遊離塩基形態に基づくことに注意されたい。例えば、「式(I)の化合物およびその医薬的に許容される塩から選択される少なくとも一つの化合物の10mg」は、式(I)の化合物の10mgおよび式(I)の化合物の10mgと均等な式(I)の化合物の医薬的に許容される塩の濃度を含む。

20

【0111】

本明細書で使用される場合、用語「周囲条件」は、室温、開放空気条件、および制御していない湿度条件を意味する。

【0112】

本明細書で使用される場合、用語「結晶形態」および「形態」は、結晶格子内に特定の分子パッキング配置を有する結晶構造(または多形)を互換的に指す。結晶形態は、例えば、X線粉末回折(XRPD)、単結晶X線回折、固体状態核磁気共鳴(SSNMR)、示差走査熱量測定(DSC)、動的蒸気吸着(DVS)、および/または熱重量分析(TGA)を含む、一つまたは複数の特徴決定技術によって、互いに識別され、区別され得る。したがって、本明細書で使用される場合、用語「化合物の結晶性形態[X]」([Y])および化合物の[薬学的に許容可能な]塩の結晶性形態[C](I)は、「化合物([Y])の結晶形態[X]」および「化合物([Y])の[医薬的に許容される]塩の結晶形態[C]」は、例えば、X線粉末回折(XRPD)、単結晶X線回折、示差走査熱量測定(DSC)、動的蒸気吸着(DVS)、および/または熱重量分析(TGA)を含む、一つまたは複数の特徴決定技術によって、互いに識別され、区別され得る固有の結晶形態を指す。一部の実施形態では、新規結晶形態は、一つまたは複数の特定された2シータ値($^{\circ}2$)で一つまたは複数のシグナルを有するX線粉末回折図によって特徴付けられる。

30

【0113】

本明細書で使用される場合、用語「溶媒和物」は、本開示の化合物の一つまたは複数の分子を含み、結晶格子、化学量論量または非化学量論量の溶媒の一つ以上の分子に取り込まれた結晶形態を指す。溶媒が水である場合、溶媒和物は、「水和物」と呼ばれる。

40

【0114】

本明細書で使用される場合、用語「SSNMR」は、固体状態核磁気共鳴の分析的特徴付け方法を指す。SSNMRスペクトルは、試料に存在する任意の磁気的に活性な同位体上の周囲条件で記録することができる。小分子活性医薬成分の活性な同位体の典型的な例としては、 ^1H 、 ^2H 、 ^{13}C 、 ^{19}F 、 ^{31}P 、 ^{15}N 、 ^{14}N 、 ^{35}Cl 、 ^{11}B 、 ^7Li 、 ^{17}O 、 ^{23}Na 、 ^{79}Br 、および ^{195}Pt が挙げられる。

【0115】

本明細書で使用される場合、用語「XRPD」は、X線粉末回折の分析的特徴付け方法を指す。XRPDパターンは、回折計を使用して、透過または反射形状において周囲条件で記録

50

することができる。

【0116】

本明細書で使用される場合、用語「X線粉末回折図」、「X線粉末回折パターン」、「XRPDパターン」は、シグナル強度（縦座標上）に対するシグナル位置（横座標上）をプロットする実験的に取得されたパターンを互換的に指す。非結晶性物質については、X線粉末回折図は、一つまたは複数の広範なシグナルを含んでもよく、結晶性物質については、X線粉末回折図は、一つまたは複数のシグナルを含んでもよく、各々、「...度2シータのシグナル」、「...の[a]2シータ値(複数可)のシグナル」および/または「...から選択される少なくとも...2シータ値(複数可)のシグナル」として表され得る、X線粉末ディフラクトグラムの横座標に示される、度2 ($^{\circ}2$)において測定されるその角度値によって同定される。

10

【0117】

本明細書で使用される場合、「シグナル」または「ピーク」は、カウントで測定された強度が局所にある、XRPDパターンにおけるポイントを指す。当業者は、XRPDパターンにおける一つまたは複数のシグナル(またはピーク)は、重複してもよく、例えば、肉眼では明らかではない場合があることを認識するであろう。実際に、当業者は、いくつかの当該技術分野で認識されている方法は、シグナルが、Rietveld精密化などのパターンで存在するかどうかを決定する能力があり、かつ適切であることを認識するであろう。

【0118】

本明細書で使用される場合、「...度2シータのシグナル」、「...の[a]2シータ値のシグナル」および/または「...から選択される少なくとも...2シータ値(複数可)のシグナル」は、X線粉末回折実験($^{\circ}2$)で測定され、観察されたX線反射位置を指す。

20

【0119】

角度値の再現性は、 $\pm 0.2^{\circ}2$ の範囲内であり、すなわち、角度値は、列挙された角度値 $+0.2^{\circ}2$ シータ、角度値 $-0.2^{\circ}2$ シータ、またはそれらの二つの末端の間の任意の値(角度値 $+0.2^{\circ}2$ シータおよび角度値 $-0.2^{\circ}2$ シータ)にあり得る。

【0120】

用語「シグナル強度」および「ピーク強度」は、所定のX線粉末回折図内の相対シグナル強度を互換的に指す。相対的シグナル強度またはピーク強度に影響を与え得る要因は、試料の厚さおよび好ましい配向を含む(例えば、結晶性粒子はランダムに分布しない)。

30

【0121】

本明細書で使用される場合、「...2シータ値のシグナルを有するX線粉末回折図」という用語は、X線粉末回折実験で測定され、観察されるX線反射位置($^{\circ}2$)を含むXRPDパターンを指す。

【0122】

本明細書で使用される場合、用語「非結晶性」は、その分子の位置において長い範囲の秩序を有さない固体物質を指す。非結晶性固体は、十分に定義された配設、例えば、分子パッキングがなく、かつ長い範囲の秩序が存在しないように一般的に、分子がランダムに配設される過冷却液体である。

【0123】

例えば、非結晶性物質は、そのX線粉末回折図において鋭角の特徴的なシグナル(複数可)を有さない固体物質である(すなわち、XRPDによって決定される結晶性ではない)。代わりに、一つまたは複数の広範なピーク(例えば、ハロ)が、その回折図において出現する。広範なピークは、非結晶性固体の特徴である。例えば、非結晶性物質および結晶性物質のディフラクトグラムの比較については、米国特許公開第2004/0006237号を参照のこと。さらに、非結晶性物質の ^{13}C NMRスペクトルおよび ^{19}F NMRスペクトルのシグナルの幅は、結晶性物質の ^{13}C NMRスペクトルおよび ^{19}F NMRスペクトルにおけるものよりも典型的には、実質的に広い。

40

【0124】

本明細書で使用される場合、X線粉末回折図は、二つのディフラクトグラム中のシグナル

50

の少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%などの少なくとも90%が重複する場合、「[特定の]図におけるものと実質的に類似する」。「実質的な類似性」を決定する際に、当業者は、同じ結晶形態であってもXRPDディフラクトグラムの強度および/またはシグナル位置に変動があり得ることを理解するであろう。したがって、当業者は、XRPDディフラクトグラムにおける(本明細書において言及される度2シータ($^{\circ}2\theta$))における)シグナル最大値は、値が、当技術分野で分散として認識される、 ± 0.2 度 2θ を報告することを一般的に意味することを理解するであろう。

【0125】

本明細書で使用される場合、SSNMRスペクトルは、二つのスペクトル中のシグナルの少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%などの少なくとも90%が重複する場合、「[特定の]図におけるものと実質的に類似する」。「実質的な類似性」を決定する際に、当業者であれば、同じ結晶形態であってもSSNMRスペクトルの強度および/またはシグナル位置の変動があり得ることを理解するであろう。したがって、当業者は、本明細書において言及されるSSNMRスペクトル(ppm)におけるシグナル最大値は、値が、当技術分野で分散として認識される、報告された値の ± 0.2 ppmを報告することを一般的に意味することを理解するであろう。

10

【0126】

本明細書で使用される場合、結晶性形態は、定量XRPDなどの当該技術分野に従った方法によって決定される、試料中の全ての固体形態(複数可)の合計の90%以上の重量での量を占める場合、「実質的に純粋」である。一部の実施形態では、固体形態は、試料中の全ての固体形態(複数可)の合計の95%以上の重量での量を占める場合、「実質的に純粋」である。一部の実施形態では、固体形態は、試料中の全ての固体形態(複数可)の合計の99%以上の重量での量を占める場合、「実質的に純粋」である。

20

【0127】

本明細書で使用される場合、用語「DSC」は、示差走査熱量測定の実験方法を指す。

【0128】

本明細書で使用される場合、用語「TGA」は、熱重量(または熱重量)分析の実験方法を指す。

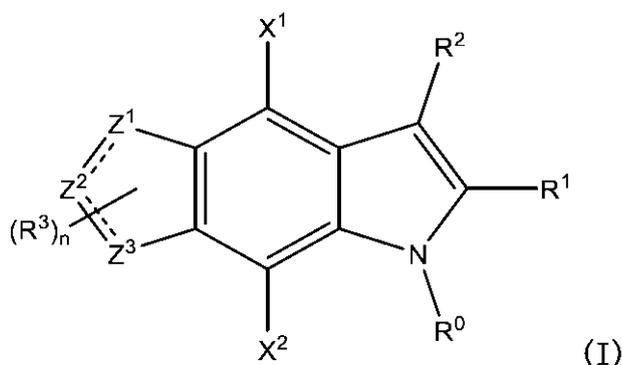
II. 化合物および組成物

【0129】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、式I:

30

【化19】



40

(式中、

(i) R⁰は、

(a) C₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、アルキル基は、1 ~ 4個のR^Aで場合により置換されている;ならびに

(b) 1 ~ 4個のR^A

(式中、各R^Aは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、チオール、スルホン酸、スルホンアミド、スルフィンアミド、アミノ、アミド、5 ~ 10員の芳香環、およびC₁ ~ C₆の直鎖、

50

分岐、および環状の基から独立して選択され、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基は、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルスフィンアミド、アミノアルキル、およびアルキルアミドから選択され、5～10員の芳香環および $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基は、ハロゲンおよびメトキシから選択される1～4個の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている5～10員の芳香環から選択され;

(ii) R^1 は、

(a) $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基であって、アルキル基は、ハロゲン、

シアノ、および

アルキル基およびアルコキシ基から選択され、1～4個のハロゲンで場合により置換されている、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基から選択される1～4個の置換基で場合により置換されている、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、

(b)

ハロゲン、

シアノ、および

1～4個のハロゲンで場合により置換されている、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される1～4個の置換基で場合により置換されている $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基;

(iii) R^2 は、

水素、

シアノ、

ハロゲン、

オキソ基で場合により置換されている、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

$A-CO_2R^4$ 基(式中、Aは、場合により存在し、存在する場合、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基、

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、

$C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル、

$C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキルに連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルから選択され、

Aの最大3個の炭素原子は、1～4個のハロゲンまたは1～3個の $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、もしくは環状の基で場合により置換され、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、または環状の基は、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、直鎖、分岐、または環状の $C_1 \sim C_4$ の基は、1～4個のハロゲンで場合により置換され、

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびに $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、

$C(O)NR^6R^7$ (式中、 R^6 および R^7 は、

水素、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

シアノ、ハロゲンから選択される1個または複数の置換基で場合により置換されている4～8員の複素環、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、および

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、それらが結合している窒素に加えて、1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4～8員の環を形成し、環

10

20

30

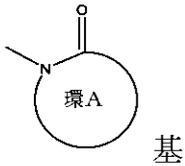
40

50

は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、およびC₁~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される置換基で場合により置換される)、

SO₂R⁵基(式中、R⁵は、C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびにC₂~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、ならびに

【化20】



基

10

(式中、環Aは、環A窒素に加えて1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4~8員の環である)から選択され;

(iv)X¹およびX²は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C₁~C₆の直鎖、分岐、および環状基から独立して選択され、C₁~C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキル基から選択され、C₁~C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、1~4個のハロゲンで場合により置換され;

(v)各

【化21】

===

20

は、単結合または二重結合を表し、ただし、一つ以下の

【化22】

===

は、二重結合であり;

(vi)各R³は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびにC₁~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基から独立して選択され、直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基は、1~4個のハロゲンで場合により置換され;

30

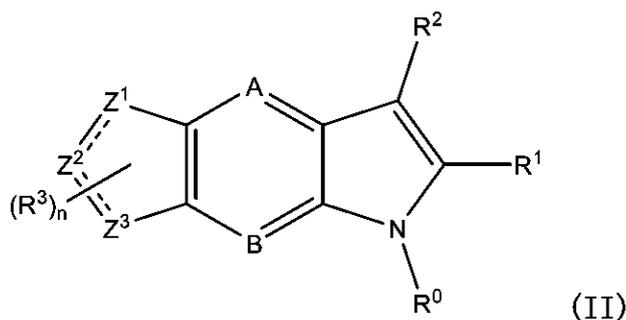
(vii)nは、0、1、2、および3から選択される整数であり、

(viii)Z¹、Z²、およびZ³は、炭素、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択され、Z¹、Z²、および/またはZ³が、炭素または窒素である場合、炭素および窒素の価数は、水素原子で満たされる)の化合物、その互変異性体、当該化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容される塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体である。

【0130】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、式II:

【化23】



40

(式中、

(i)AおよびBは、NおよびC-X¹からそれぞれ独立して選択され、

50

(ii) R^0 は、

(a) $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、アルキル基は、1～4個の RA で場合により置換されている; ならびに

(b) 1～4個の RA

(式中、各 RA は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、チオール、スルホン酸、スルホンアミド、スルフィンアミド、アミノ、アミド、5～10員の芳香環、および $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基から独立して選択され、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基は、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルスルフィンアミド、アミノアルキル、およびアルキルアミドから選択され、5～10員の芳香環および $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基は、ハロゲンおよびメトキシから選択される1～4個の置換基で場合により置換されている) で場合により置換されている5～10員の芳香環から選択され;

10

(iii) R^1 は、

(a) $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基であって、アルキル基は、ハロゲン、

カルボン酸、

シアノ、および

アルキル基およびアルコキシ基から選択され、1～4個のハロゲンで場合により置換されている、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基から選択される1～4個の置換基で場合により置換されている、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、

20

(b)

ハロゲン、

シアノ、および

1～4個のハロゲンで場合により置換されている、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される1～4個の置換基で場合により置換されている $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基;

(c) $C_1 \sim C_8$ の複素環、ならびに

(d) $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択され;

(iv) R^2 は、

水素、

30

シアノ、

ハロゲン、

アルキルアミド基、

オキソ基、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基、

5または6員のヘテロアリール基、

シアノ基、

アミノ基、

アミノアルキル基、

アルキルアミド基、

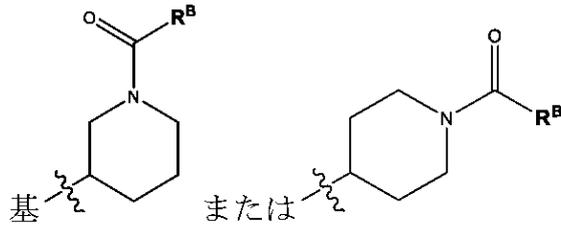
40

アルキルスルホニル基、

アルキルスルホンアミド基、

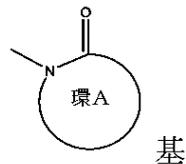
アルキルスルホキシド基、

【化 2 4】



(式中、 R^B は、アミノ基、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、およびO-R
C基(式中、 R^C は、アリール基で置換された $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキ
ル基から選択される)から選択される)、
基N-C(O)- R^B (式中、 R^B は、アミノ基、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル
基、およびO- R^C 基(式中、 R^C は、アリール基で置換された $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、およ
び環状のアルキル基から選択される)から選択される)、

【化 2 5】



(式中、環Aは、環A窒素に加えて1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4~8員
の環から選択される)、および
ウロン酸でエステル化されたカルボン酸基で場合により置換されている $C_1 \sim C_8$ の直鎖、
分岐、および環状アルキル基、
 $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、
A-CO₂R⁴基(式中、Aは、場合により存在し、存在する場合、
 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基、
 $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、
 $C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、
 $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル、
 $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、
 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキルに
連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルから選択され、
Aの最大3個の炭素原子は、1~4個のハロゲンまたは1~3個の $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、も
しくは環状の基で場合により置換され、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、または環状の基は、アル
キル基およびアルコキシ基から選択され、直鎖、分岐、または環状の $C_1 \sim C_4$ の基は、1
~4個のハロゲンで場合により置換され、
R⁴は、水素、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびに $C_2 \sim C_6$ の直鎖
、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、
A-C(O)NH₂基(式中、Aは、場合により存在し、存在する場合、
 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基、
 $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、
 $C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、
 $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル、
 $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、
 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキルに
連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルから選択され、
Aの最大3個の炭素原子は、1~4個のハロゲンまたは1~3個の $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、も

しくは環状の基で場合により置換され、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、または環状の基は、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、直鎖、分岐、または環状の $C_1 \sim C_4$ の基は、1～4個のハロゲンで場合により置換され、

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびに $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、

$C(O)NR^6R^7$ (式中、 R^6 および R^7 は、

水素、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

シアノ、ハロゲンから選択される1個または複数の置換基で場合により置換されている4～8員の複素環、

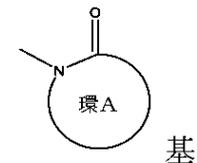
$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、および

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、それらが結合している窒素に加えて、1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4～8員の環を形成し、環は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、および $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される置換基で場合により置換される)、

SO_2R^5 基 (式中、 R^5 は、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびに $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、ならびに

【化26】



(式中、環Aは、環A窒素に加えて1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4～8員の環である)から選択され;

(v) X^1 は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状基から選択され、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基は、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキル基から選択され、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基は、1～4個のハロゲンで場合により置換され;

(vi)各

【化27】

==

は、単結合または二重結合を表し、ただし、一つ以下の

【化28】

==

は、二重結合であり;

(vii)各 R^3 は、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびに $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基から独立して選択され、直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基は、1～4個のハロゲンで場合により置換され;

(viii) n は、0、1、2、および3から選択される整数であり、

(ix) Z^1 、 Z^2 、および Z^3 は、炭素、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択され、 Z^1 、 Z^2 、および/または Z^3 が、炭素または窒素である場合、炭素および窒素の価数は、水素原子、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐状、および環状のアルキル、またはシアノで満たされる)の化合物、その互変異性体、前述のいずれかの医薬的に許容される塩、または前述のい

10

20

30

40

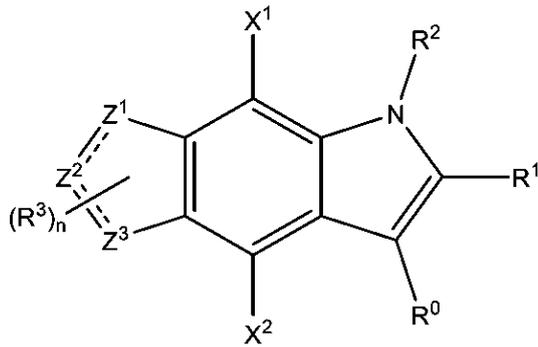
50

れかの重水素化誘導体が表示され得る。

【 0 1 3 1 】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、式III:

【化 2 9 】



(III)、

10

(式中、

(i) R⁰は、

(a) C₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、アルキル基は、1 ~ 4個のR^Aで場合により置換されている;ならびに

(b) 1 ~ 4個のR^A

20

(式中、各R^Aは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、チオール、スルホン酸、スルホンアミド、スルフィンアミド、アミノ、アミド、5 ~ 10員の芳香環、およびC₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状の基から独立して選択され、C₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルスルフィンアミド、アミノアルキル、およびアルキルアミドから選択され、5 ~ 10員の芳香環およびC₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、ハロゲンおよびメトキシから選択される1 ~ 4個の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている5 ~ 10員の芳香環から選択され;

(ii) R¹は、

(a) C₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基であって、アルキル基は、

30

ハロゲン、

カルボン酸、

シアノ、および

アルキル基およびアルコキシ基から選択され、1 ~ 4個のハロゲンで場合により置換されている、C₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状の基から選択される1 ~ 4個の置換基で場合により置換されている、C₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、

(b)

ハロゲン、

シアノ、および

1 ~ 4個のハロゲンで場合により置換されている、C₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される1 ~ 4個の置換基で場合により置換されているC₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基;

40

(c) C₁ ~ C₈の複素環、ならびに

(d) C₂ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択され;

(iii) R²は、

水素、

シアノ、

ハロゲン、

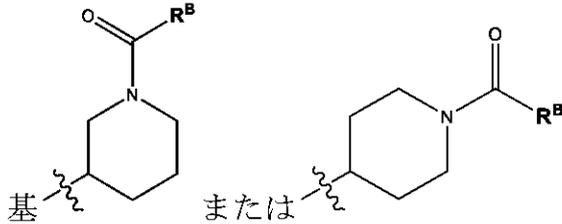
アルキルアミド基、

オキシ基、

50

C₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基、
 5または6員のヘテロアリアル基、
 シアノ基、
 アミノ基、
 アミノアルキル基、
 アルキルアミド基、
 アルキルスルホニル基、
 アルキルスルホンアミド基、
 アルキルスルホキシド基、
 【化30】

10

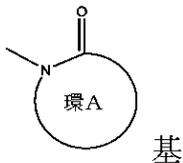


(式中、R^Bは、アミノ基、C₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、およびO-R^C基(式中、R^Cは、アリール基で置換されたC₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される)から選択される)、

20

基N-C(O)-R^B(式中、R^Bは、アミノ基、C₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、およびO-R^C基(式中、R^Cは、アリール基で置換されたC₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される)から選択される)、

【化31】



30

(式中、環Aは、環A窒素に加えて1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4～8員の環から選択される)、および

ウロン酸でエステル化されたカルボン酸基で場合により置換されているC₁～C₈の直鎖、分岐、および環状アルキル基、

C₂～C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

A-CO₂R⁴基(式中、Aは、場合により存在し、存在する場合、

C₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基、

C₂～C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

C₁～C₈の直鎖または分岐のアルキル基に連結したC₃～C₈のシクロアルキル、

40

C₃～C₈のシクロアルキル基に連結したC₁～C₈の直鎖または分岐のアルキル、

C₃～C₈のシクロアルキル基に連結したC₃～C₈のシクロアルキル、

C₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基に連結したC₃～C₈のシクロアルキルに連結したC₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキルから選択され、

Aの最大3個の炭素原子は、1～4個のハロゲンまたは1～3個のC₁～C₄の直鎖、分岐、もしくは環状の基で場合により置換され、C₁～C₄の直鎖、分岐、または環状の基は、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、直鎖、分岐、または環状のC₁～C₄の基は、1～4個のハロゲンで場合により置換され、

R⁴は、水素、C₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびにC₂～C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、

50

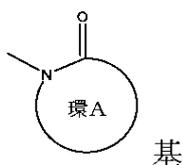
A-C(O)NH₂基(式中、Aは、場合により存在し、存在する場合、
 C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基、
 C₂~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、
 C₁~C₈の直鎖または分岐のアルキル基に連結したC₃~C₈のシクロアルキル、
 C₃~C₈のシクロアルキル基に連結したC₁~C₈の直鎖または分岐のアルキル、
 C₃~C₈のシクロアルキル基に連結したC₃~C₈のシクロアルキル、
 C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基に連結したC₃~C₈のシクロアルキルに
 連結したC₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキルから選択され、
 Aの最大3個の炭素原子は、1~4個のハロゲンまたは1~3個のC₁~C₄の直鎖、分岐、も
 しくは環状の基で場合により置換され、C₁~C₄の直鎖、分岐、または環状の基は、アル
 キル基およびアルコキシ基から選択され、直鎖、分岐、または環状のC₁~C₄の基は、1
 ~4個のハロゲンで場合により置換され、
 R⁴は、水素、C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびにC₂~C₆の直鎖
 、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、
 C(O)NR⁶R⁷(式中、R⁶およびR⁷は、
 水素、

C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、
 C₂~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、
 シアノ、ハロゲンから選択される1個または複数の置換基で場合により置換されている4
 ~8員の複素環、

C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、および
 C₂~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、
 またはR⁶およびR⁷は、それらが結合している窒素と一緒にあって、それらが結合してい
 る窒素に加えて、1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4~8員の環を形成し、環
 は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、およびC₁~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキ
 ル基から選択される置換基で場合により置換される)、

SO₂R⁵基(式中、R⁵は、C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびにC₂
 ~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、ならびに

【化32】



(式中、環Aは、環A窒素に加えて1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4~8員
 の環である)から選択され;

(iv)X¹およびX²は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C₁~C₆の直鎖、分岐、お
 よび環状基から独立して選択され、C₁~C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、アルキル
 、アルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキル基から選択され、C₁~C₆の直鎖、
 分岐、および環状の基は、1~4個のハロゲンで場合により置換され;

(v)各

【化33】

==

は、単結合または二重結合を表し、ただし、一つ以下の

【化34】

==

は、二重結合であり;

10

20

30

40

50

(vi) 各 R^3 は、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびに $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基から独立して選択され、直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基は、1~4個のハロゲンで場合により置換され;

(vii) n は、0、1、2、および3から選択される整数であり、

(viii) Z^1 、 Z^2 、および Z^3 は、炭素、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択され、 Z^1 、 Z^2 、および/または Z^3 が、炭素または窒素である場合、炭素および窒素の価数は、水素原子、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐状、および環状のアルキル、またはシアノで満たされる)の化合物、その互変異性体、前述のいずれかの医薬的に許容される塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体が示され得る。

10

【0132】

一部の実施形態では、 R^0 は、ヘテロアリール環から選択される。

【0133】

一部の実施形態では、 R^0 は、フェニルである。

【0134】

一部の実施形態では、 R^0 は、1~2個の置換基で置換されている。一部の実施形態では、1~2個の置換基は、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_4$ アルキル基から独立して選択される。

【0135】

一部の実施形態では、 R^0 は、フッ素および/またはメチル基で置換されている。

【0136】

一部の実施形態では、 R^1 は、 $C_1 \sim C_3$ 直鎖および分岐のアルキル基、ならびに $C_4 \sim C_6$ の環状アルキル基から選択される。

20

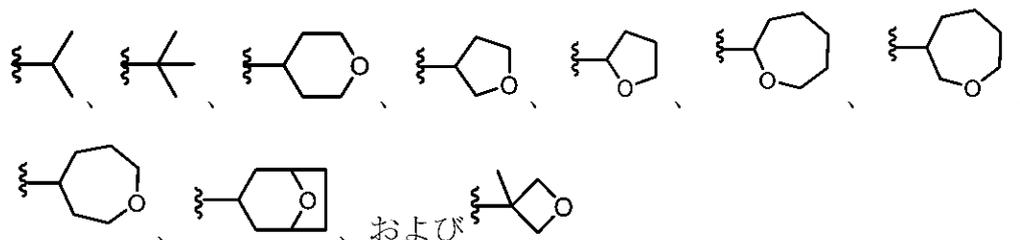
【0137】

一部の実施形態では、 R^1 は、 C_6 環状アルキル基(1個の炭素原子が、ヘテロ原子によって置換されている)から選択される。

【0138】

一部の実施形態では、 R^1 は、

【化35】



30

から選択される。

【0139】

一部の実施形態では、 Z^1 、 Z^2 、および Z^3 の少なくとも一つは、窒素である。一部の実施形態では、 Z^1 、 Z^2 、および Z^3 の二つは、窒素であり、残りは、炭素および窒素から選択される。

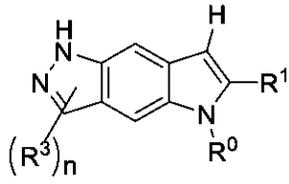
40

【0140】

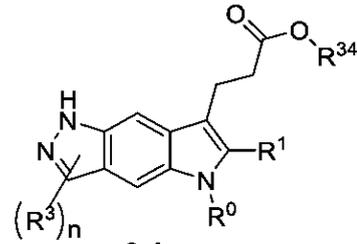
一部の実施形態では、本発明の化合物は、式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、12-2、II、およびIII

50

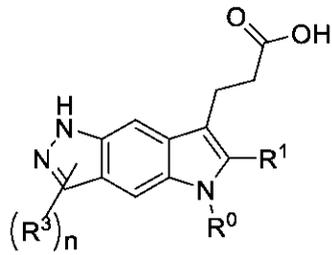
【化 3 6】



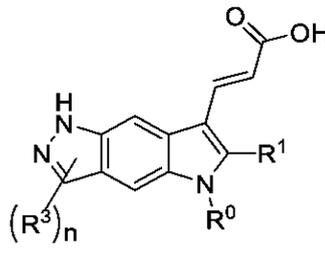
1-6



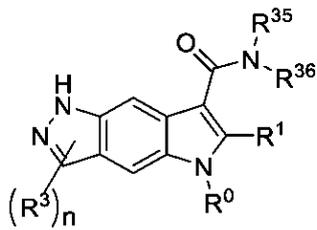
3-4



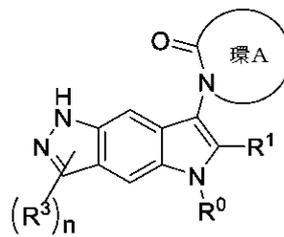
3-5



3-6



4-3



5-3

10

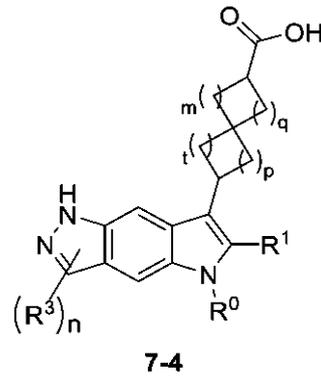
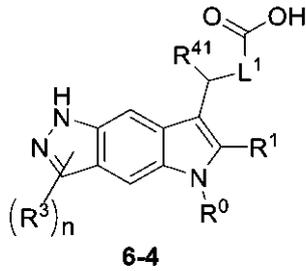
20

30

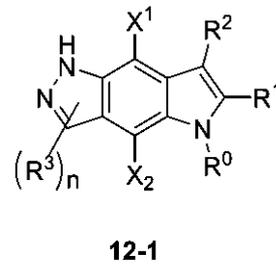
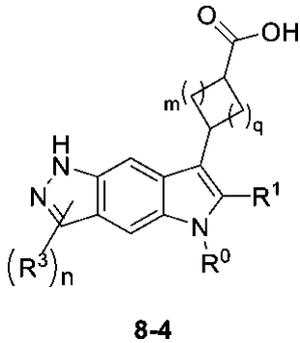
40

50

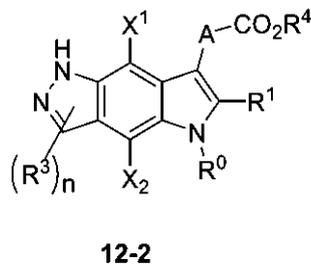
【化 3 7】



10



20



30

(式中、

R⁰、R¹、R²、R³、R⁴、X¹、X²、A、およびnは、式(1)の化合物について定義されており、

R³⁴は、C₁~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択され；

R³⁵およびR³⁶は、C₁~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択されるか、またはR³⁵およびR³⁶は、それらが結合しているN原子と一緒に、C₁~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキル基で場合により置換されている4~6員環を形成し；

R⁴¹は、H、C₁~C₆の直鎖、分岐、ならびに環状のアルキル基（例えば、Me、Et、およびi-Pr）から選択され；

40

L¹は、

C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、

C₂~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

C₁~C₈の直鎖または分岐のアルキル基に連結したC₃~C₈のシクロアルキル、

C₃~C₈のシクロアルキル基に連結したC₁~C₈の直鎖または分岐のアルキル、

C₃~C₈のシクロアルキル基に連結したC₃~C₈のシクロアルキル、

C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基に連結したC₃~C₈のシクロアルキルに連結したC₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキルから選択され、

L¹の最大3個の炭素原子は、1~3個のC₁~C₄の直鎖、分岐、もしくは環状の基で場合により置換されており、C₁~C₄の直鎖、分岐、または環状の基は、アルキル基およびア

50

ルコキシ基から選択され、直鎖、分岐、または環状のC₁~C₄基は、1~4個のハロゲンで場合により置換されており、
 mは、0~3から選択される整数であり、qは、0~3から選択される整数であり、ただし、
 (i)mが0であるなら、qは、少なくとも1であり；
 (i)qが0であるなら、mは、少なくとも1であり；
 tは、0~3から選択される整数であり、pは、0~3から選択される整数であり、ただし、
 (i)tが0であるなら、pは、少なくとも2であり；
 (ii)pが0であるなら、tは少なくとも2である)のいずれか一つの化合物その互変異性体、
 このような化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容される塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体である。

10

【0141】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、表1に示される化合物1~215から選択される。表1における化合物中の波線(すなわち、

【化38】



)は、二つの原子間の結合を示し、ラセミ混合物、シス/トランス異性体、または(E)/(Z)異性体などの分子の集合物についての混合立体化学の位置を示す。表1における化合物中の原子(例えば、

20

【化39】



)に隣接するアスタリスクは、分子中の割り当てられていない単一立体異性体の立体形成中心を示す。炭素原子の隣にあるポンド記号(#)は、炭素原子が¹³Cで置換されていることを示す。

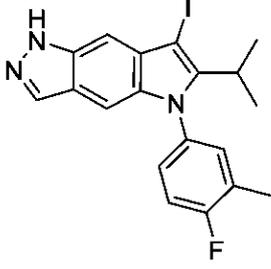
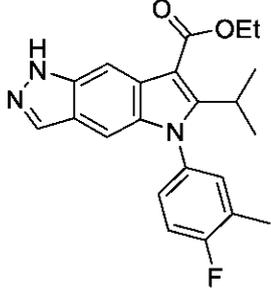
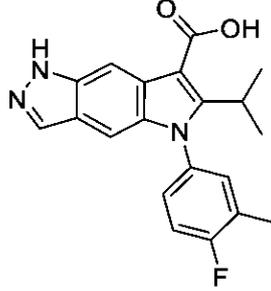
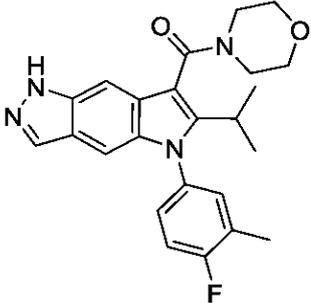
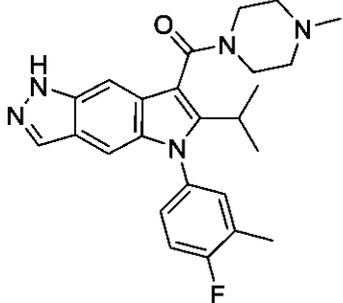
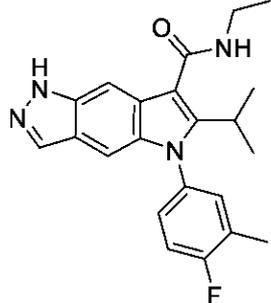
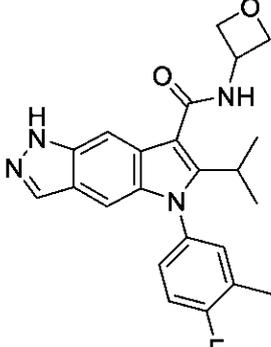
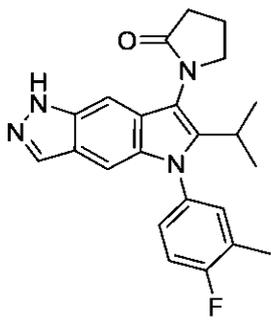
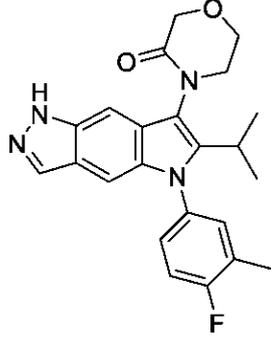
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. 化合物 1~215

1 	2 	3 
4 	5 	6 
7 	8 	9 

10

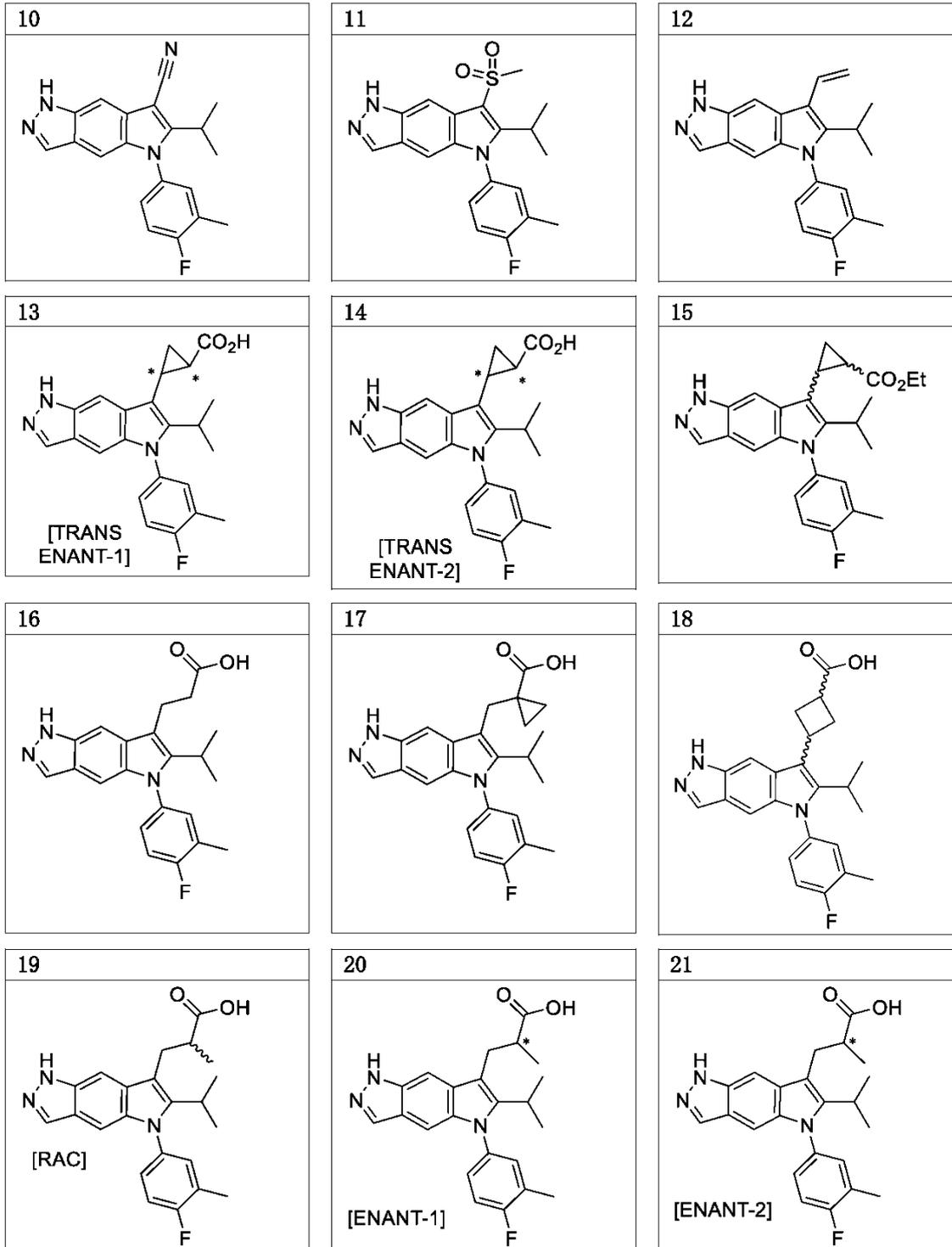
20

30

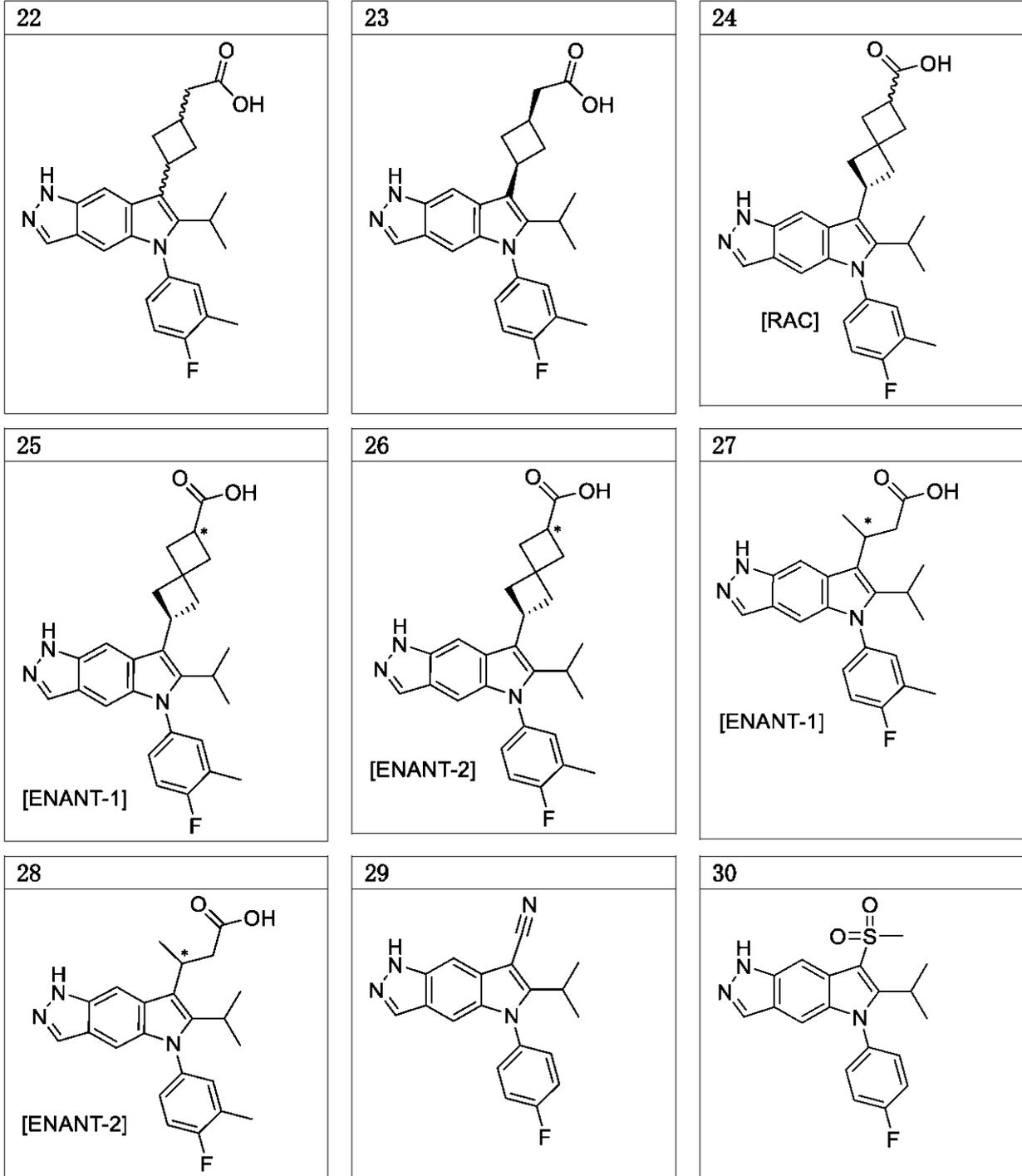
40

50

【表 1 - 2】



【表 1 - 3】



10

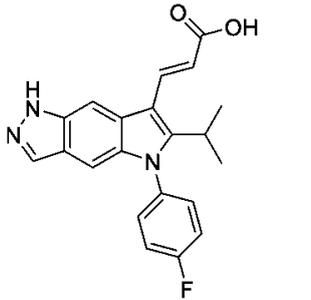
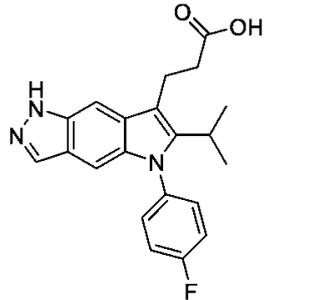
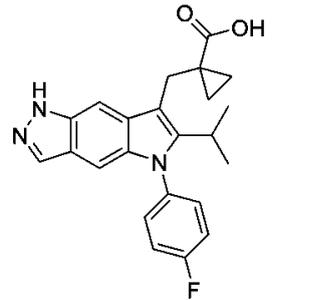
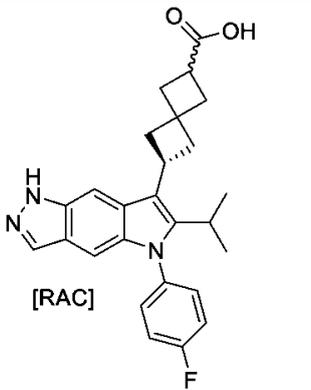
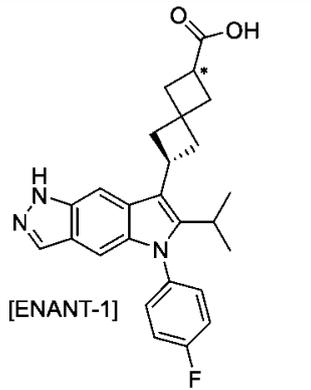
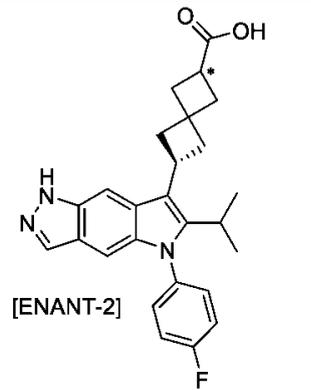
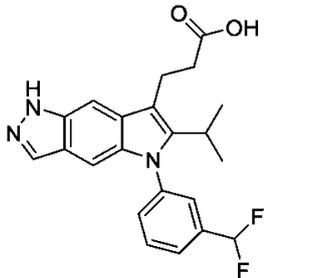
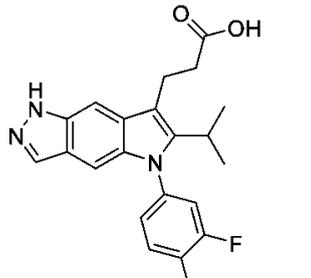
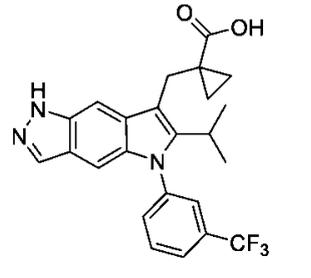
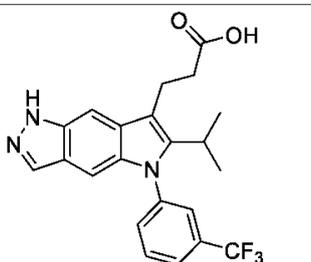
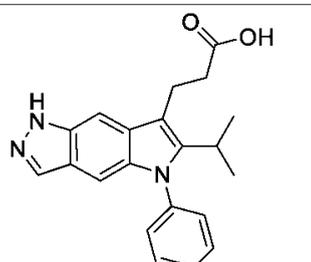
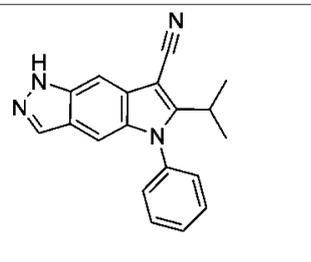
20

30

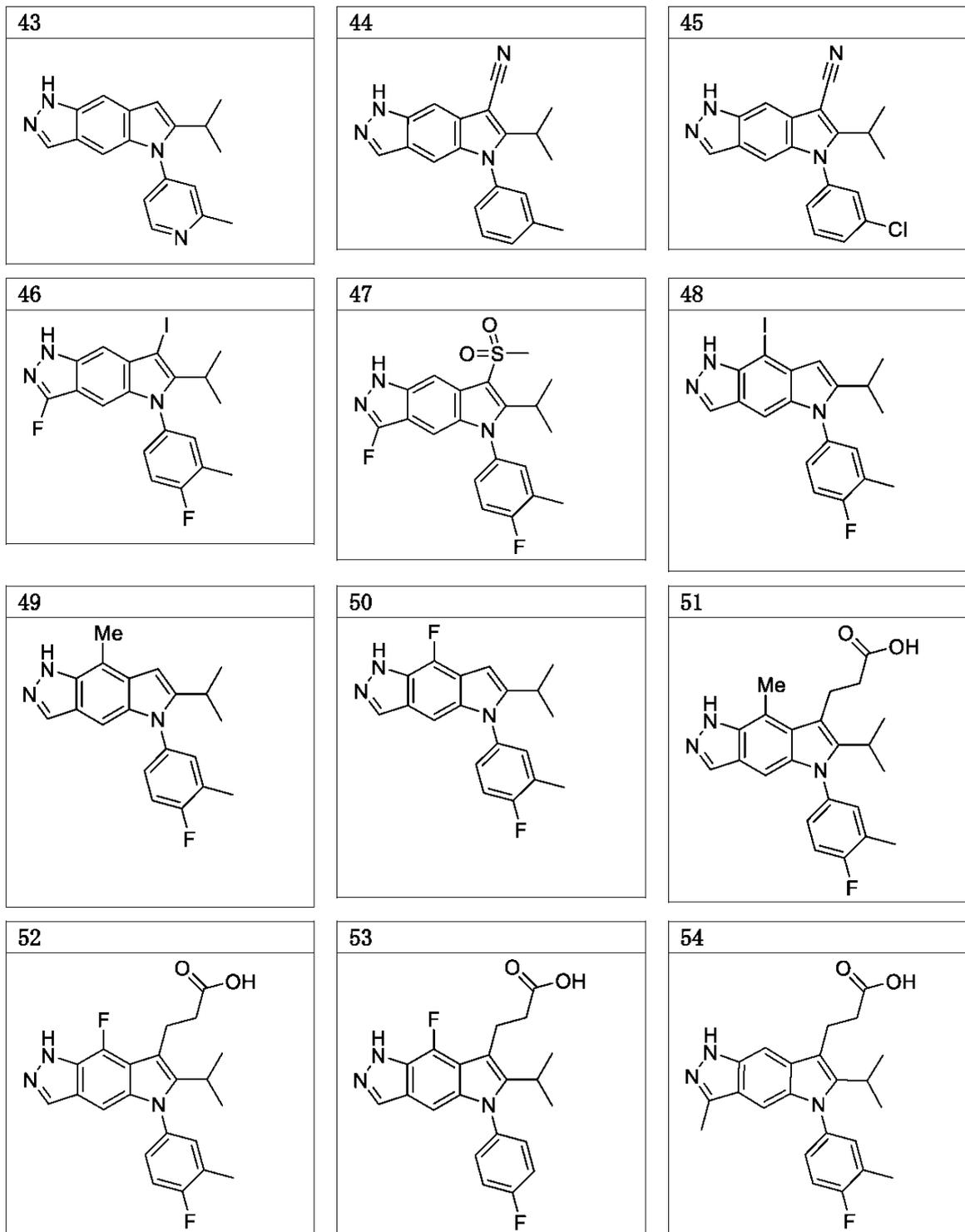
40

50

【表 1 - 4】

<p>31</p> 	<p>32</p> 	<p>33</p> 	10
<p>34</p>  <p>[RAC]</p>	<p>35</p>  <p>[ENANT-1]</p>	<p>36</p>  <p>[ENANT-2]</p>	20
<p>37</p> 	<p>38</p> 	<p>39</p> 	30
<p>40</p> 	<p>41</p> 	<p>42</p> 	40

【表 1 - 5】



10

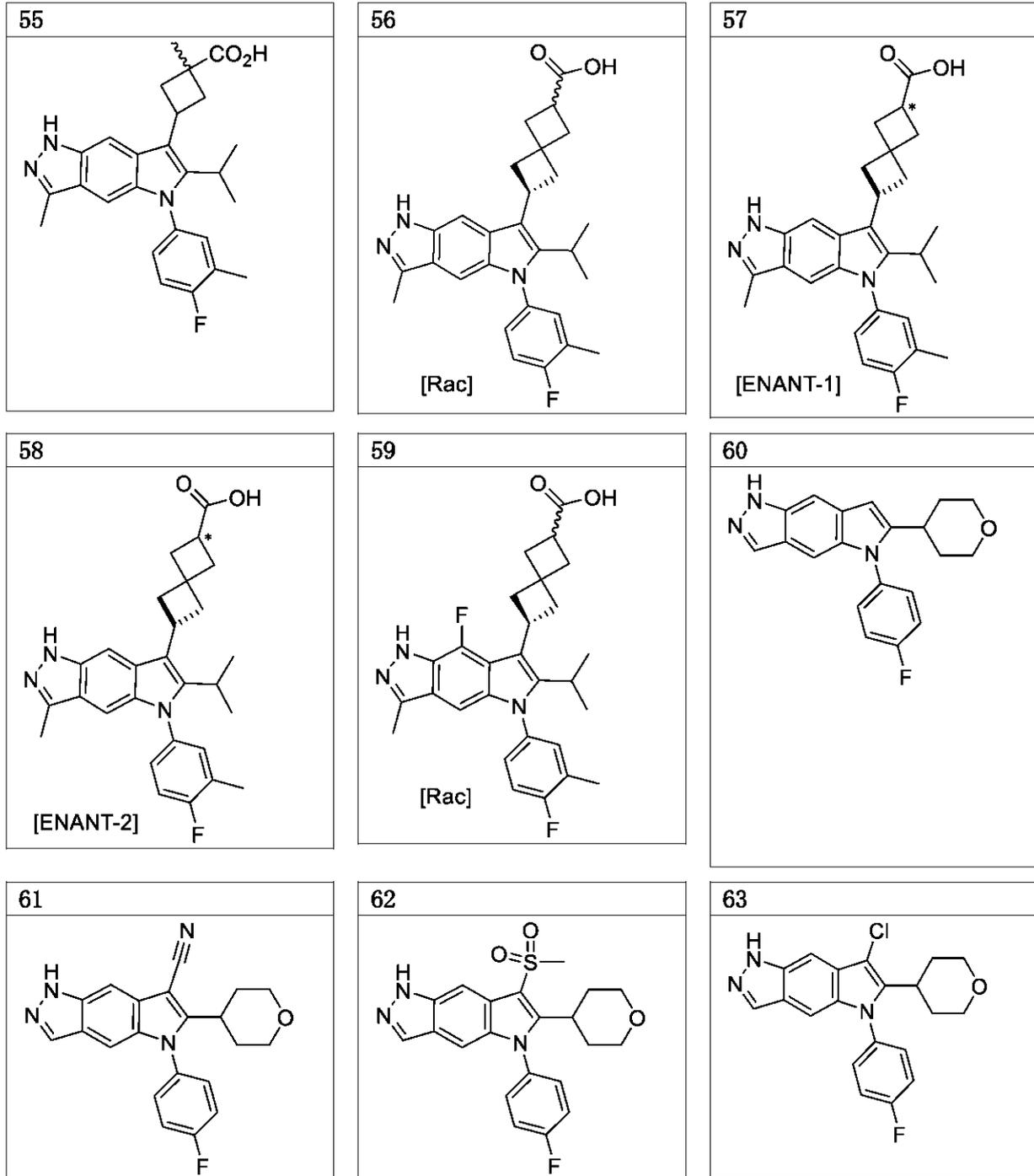
20

30

40

50

【表 1 - 6】



10

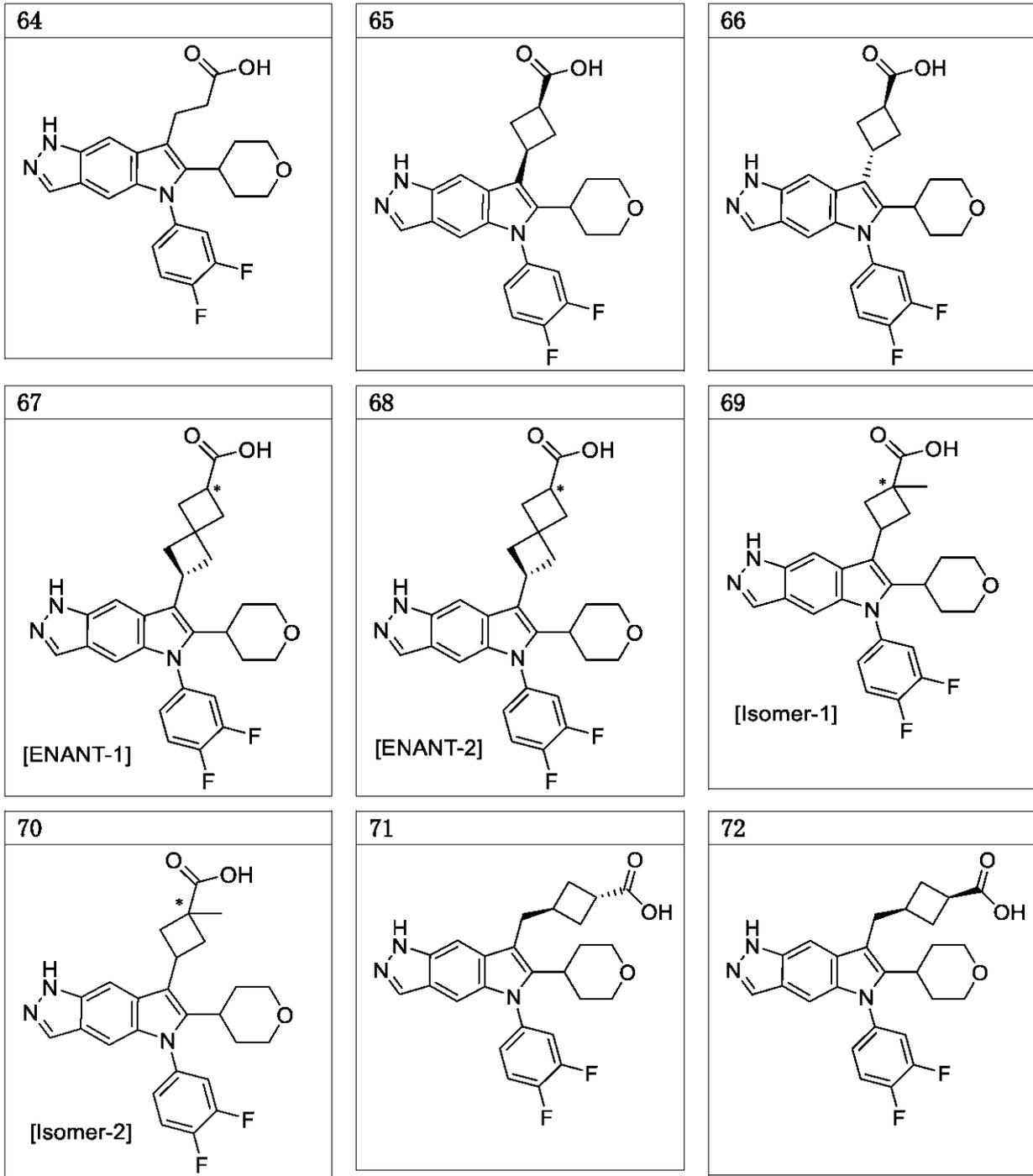
20

30

40

50

【表 1 - 7】



10

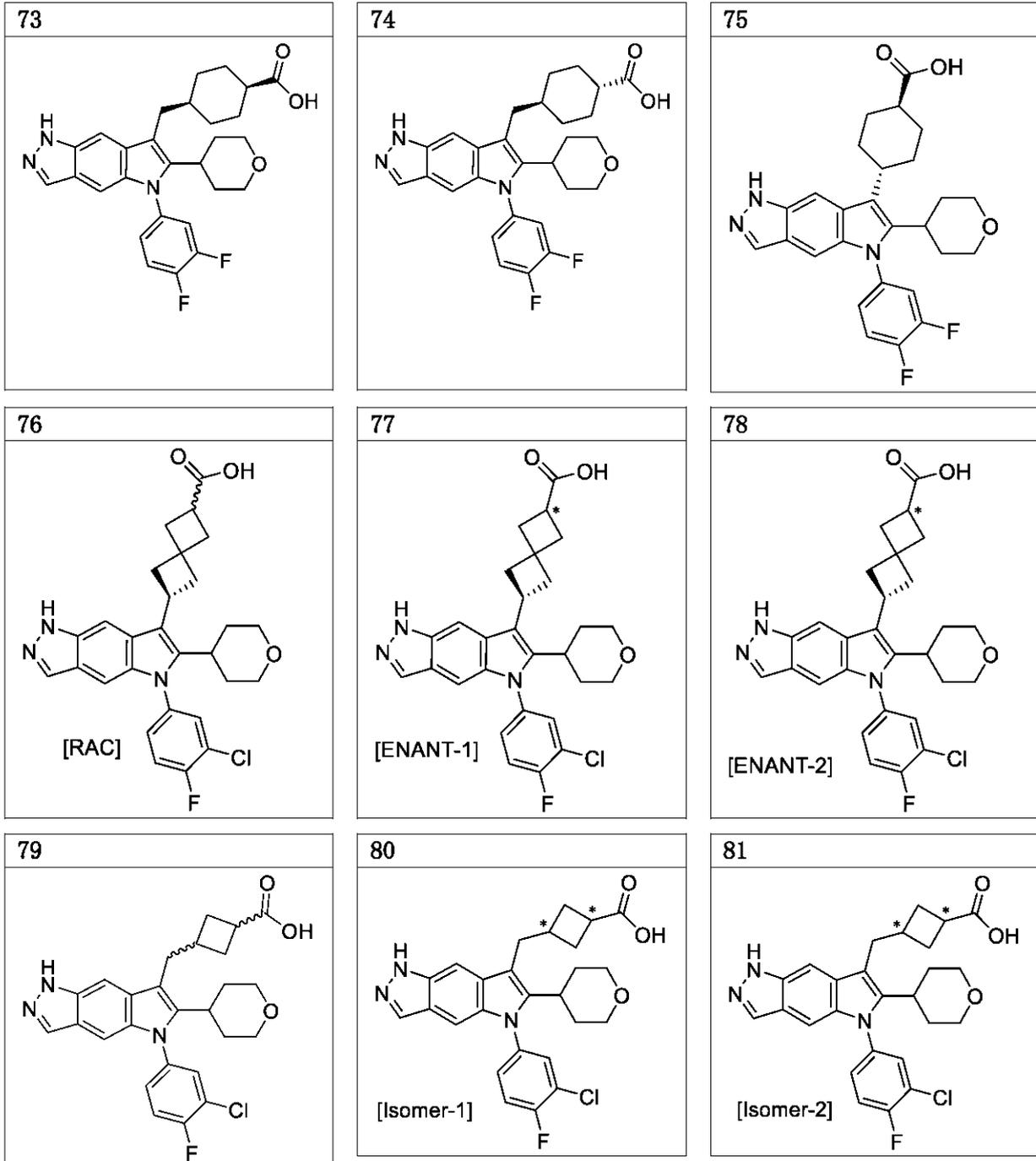
20

30

40

50

【表 1 - 8】



10

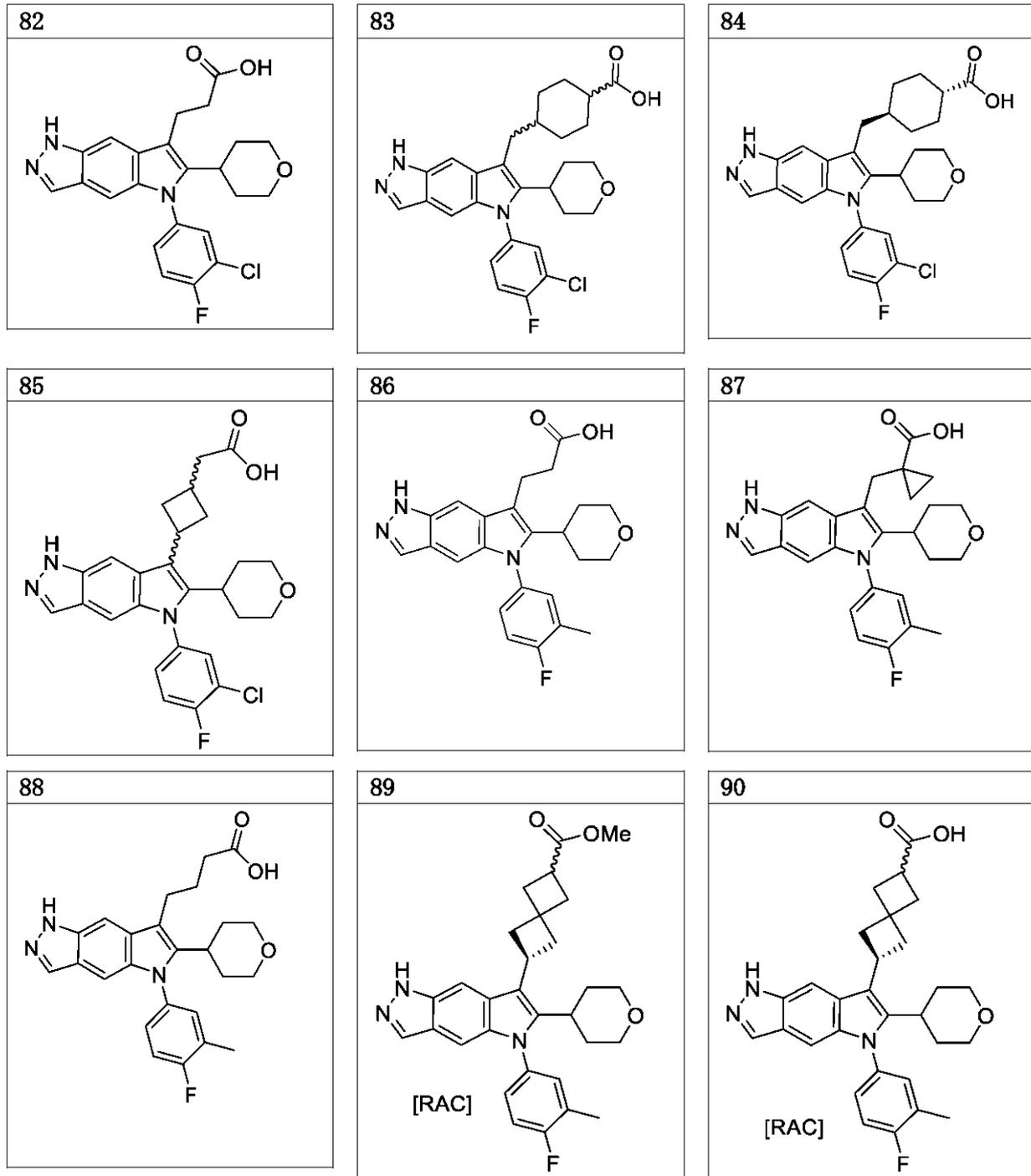
20

30

40

50

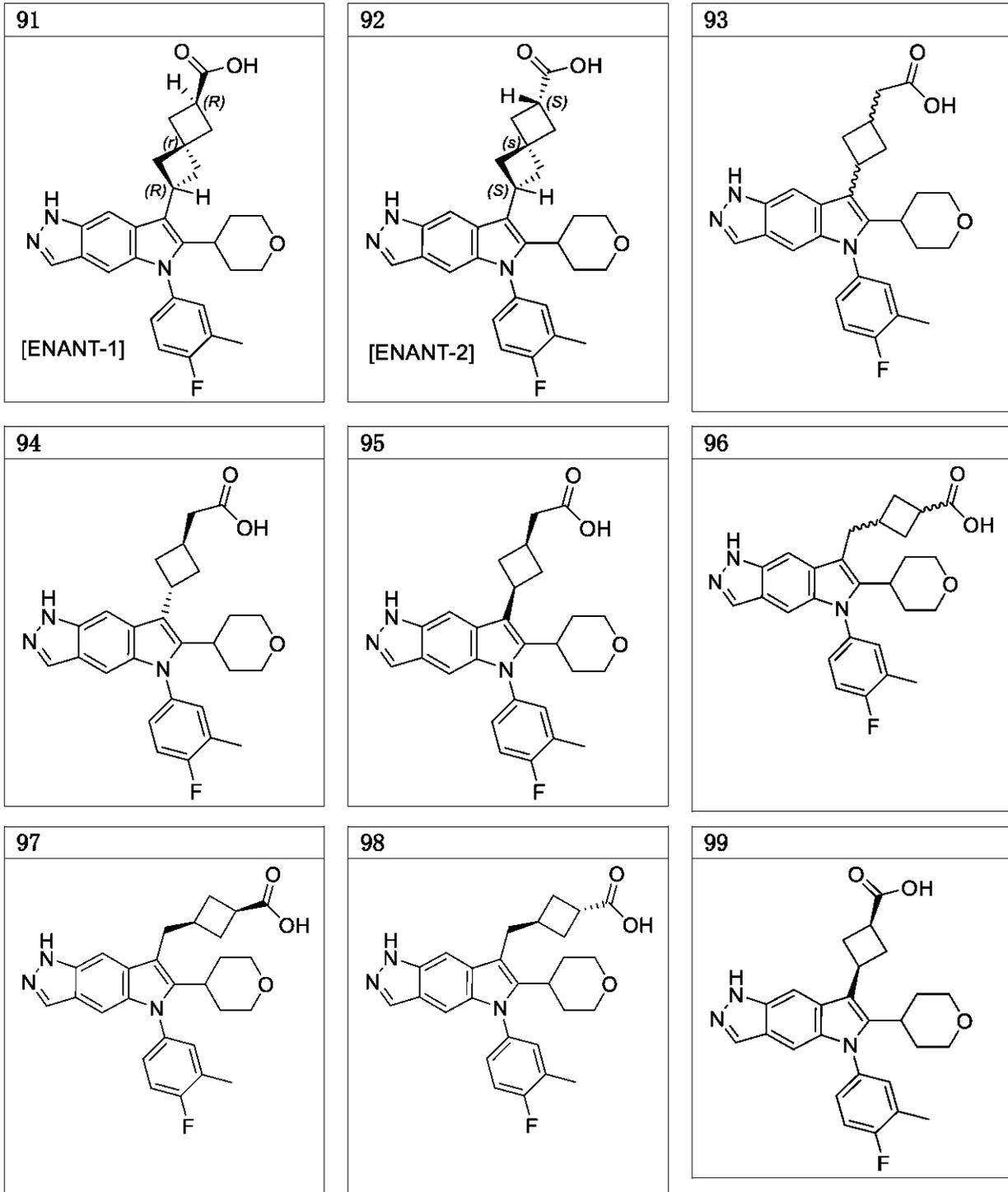
【表 1 - 9】



40

50

【表 1 - 10】



10

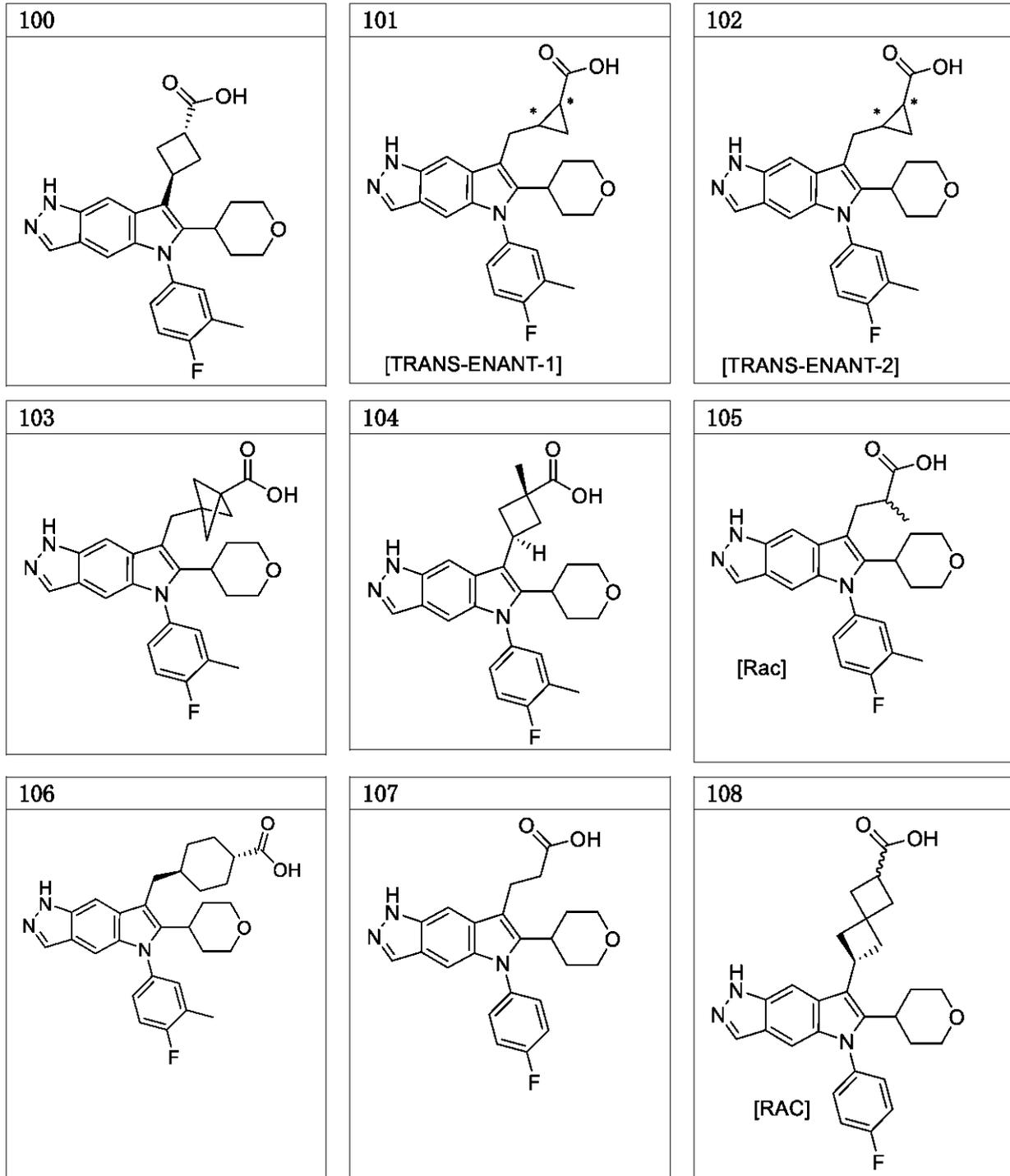
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】



10

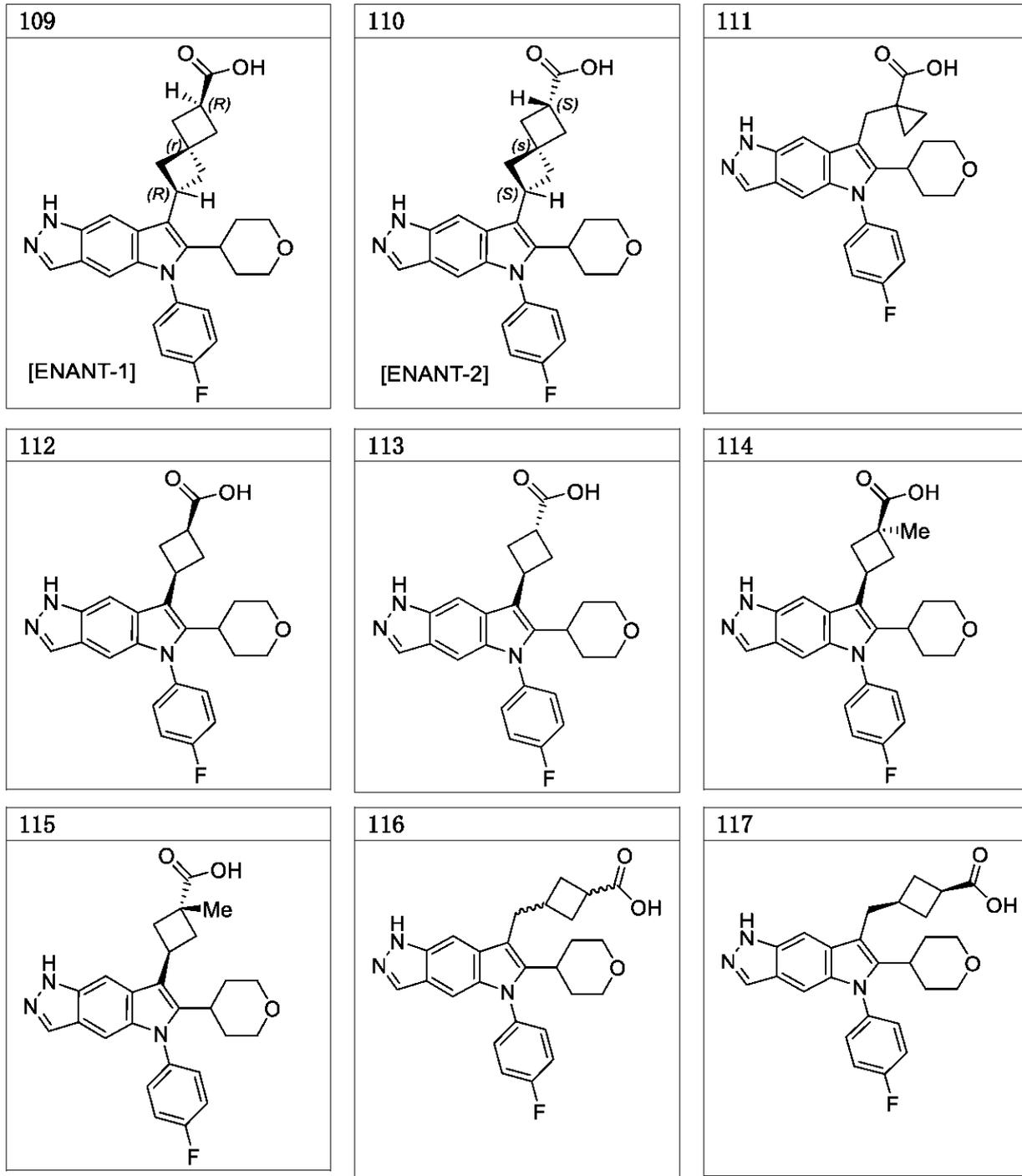
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】



10

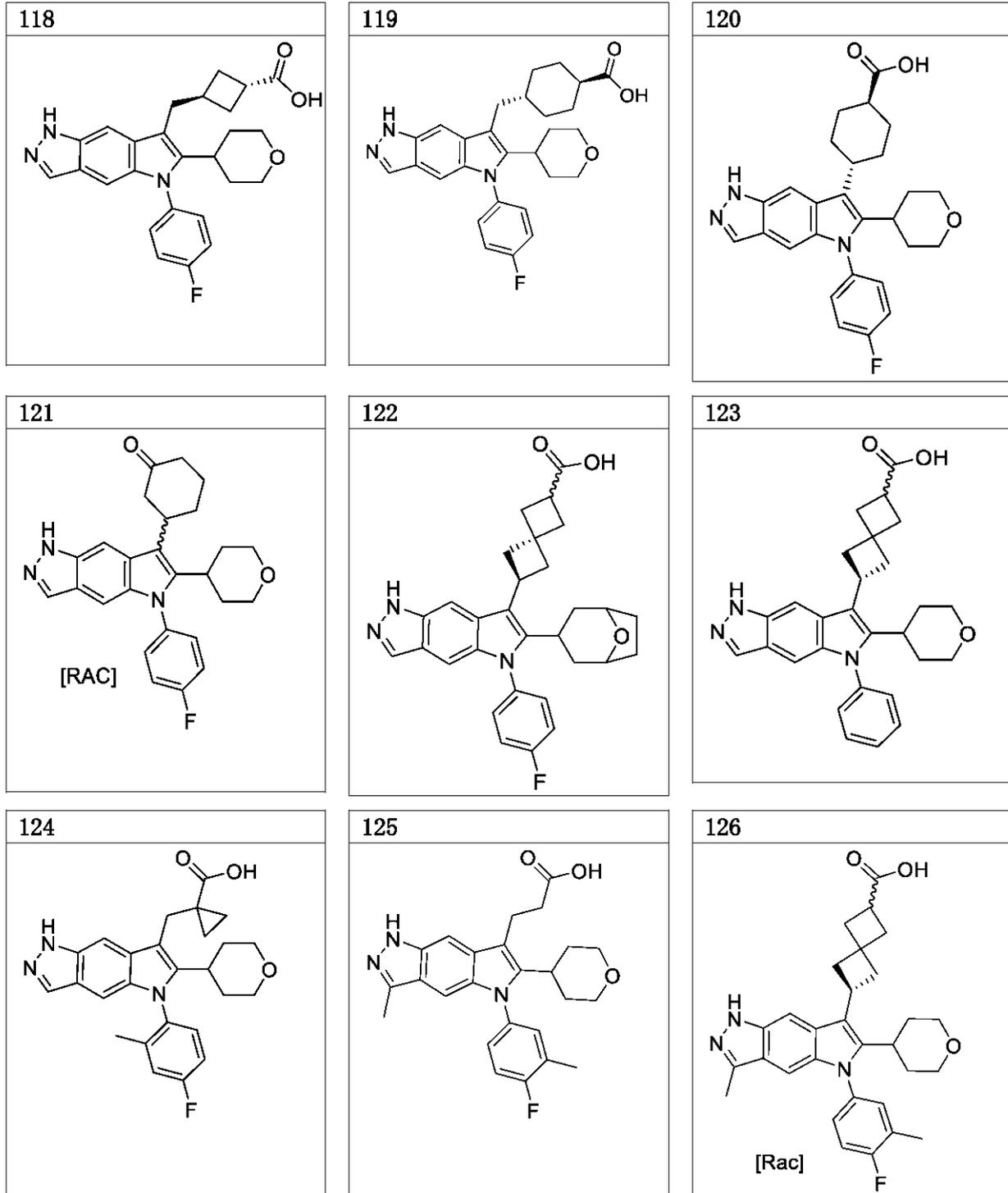
20

30

40

50

【表 1 - 13】



10

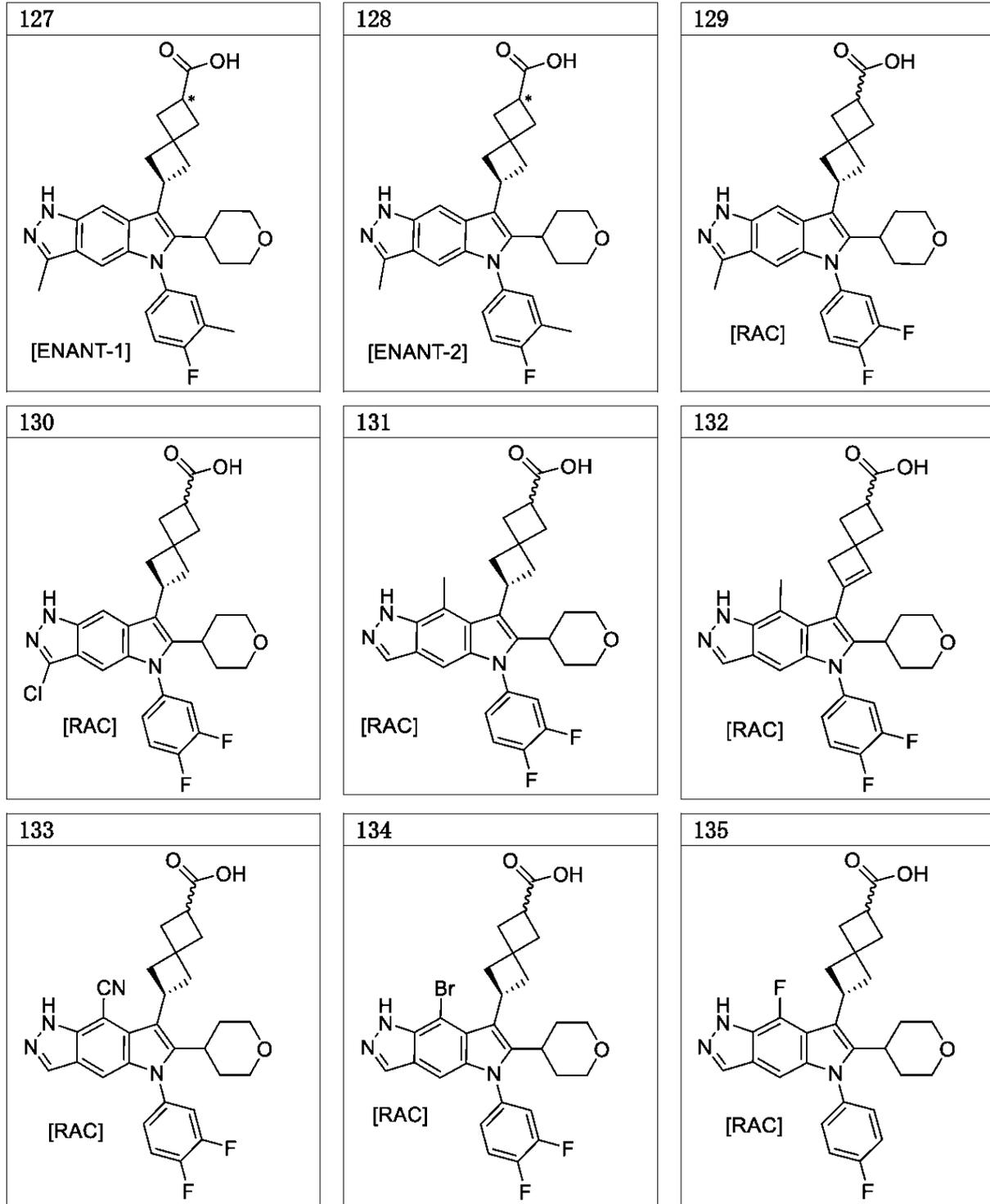
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】



10

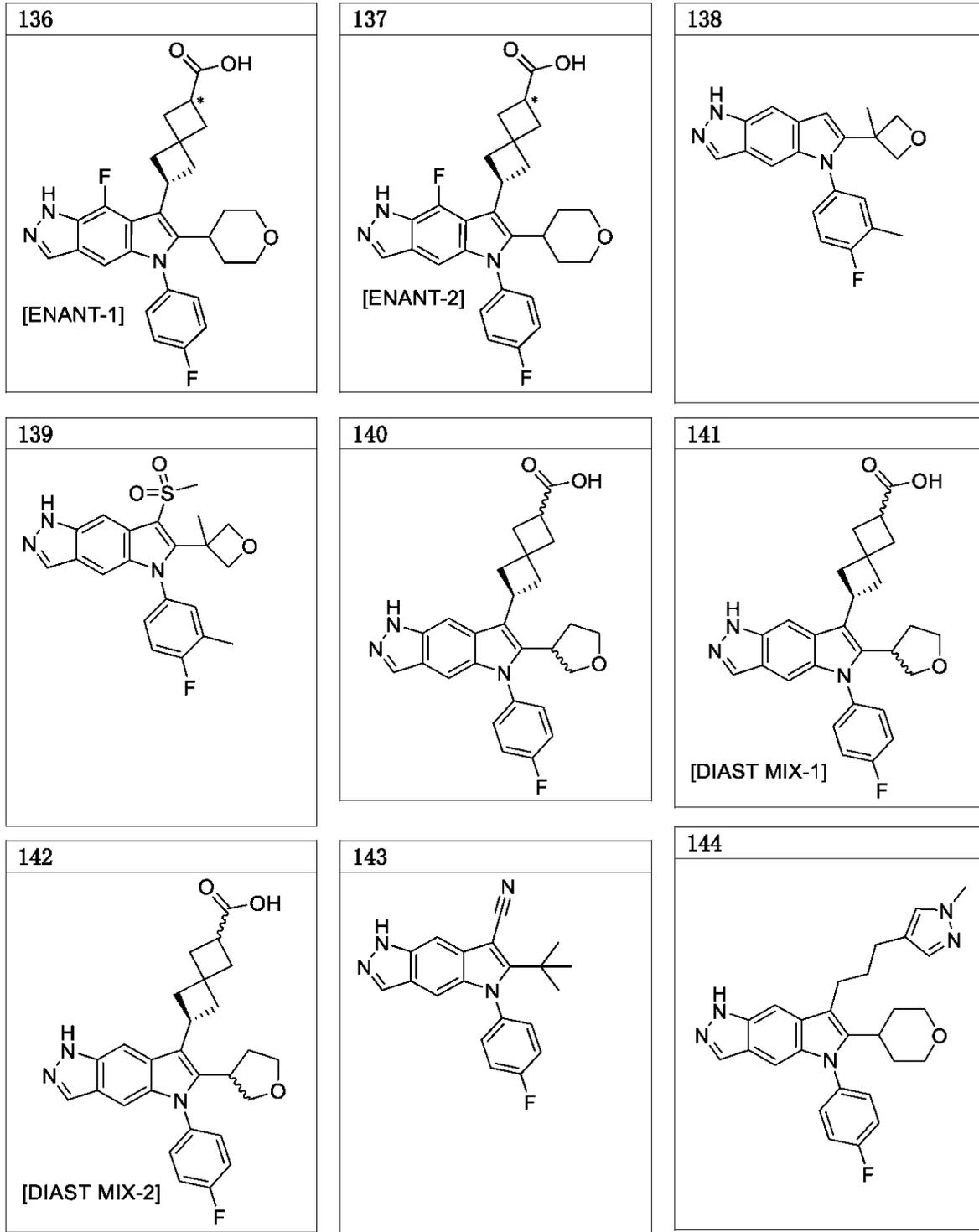
20

30

40

50

【表 1 - 15】



10

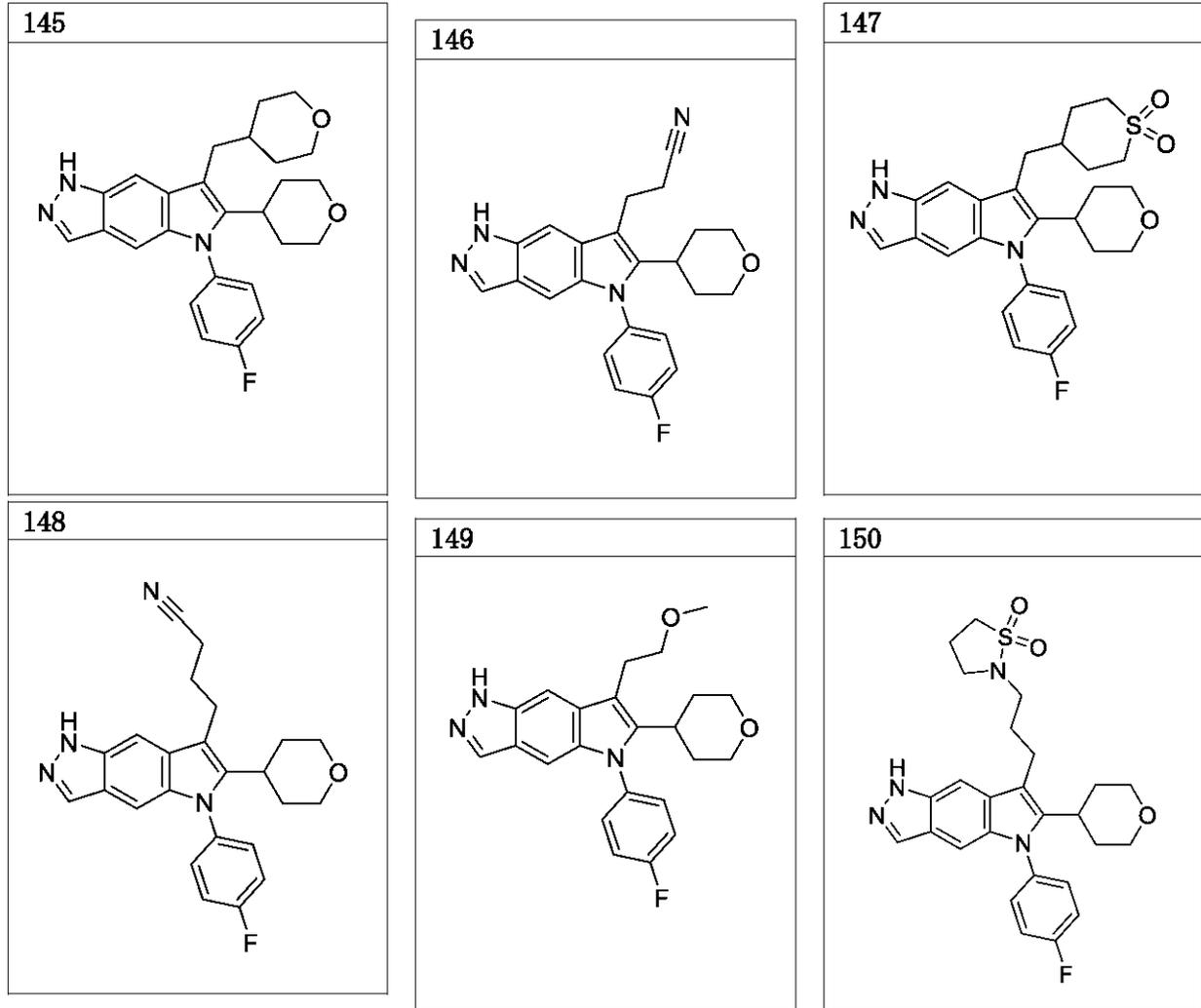
20

30

40

50

【表 1 - 16】



10

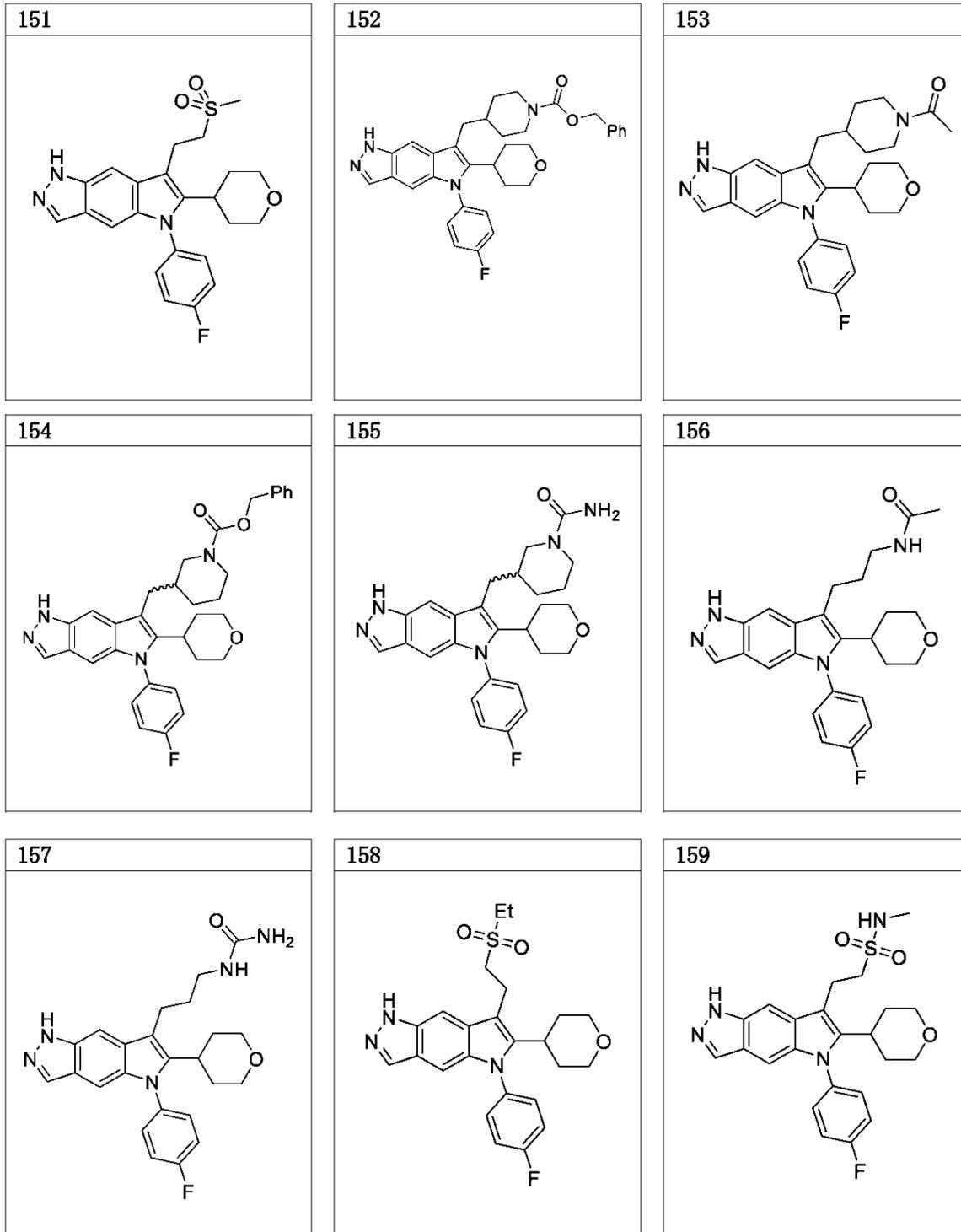
20

30

40

50

【表 1 - 17】



10

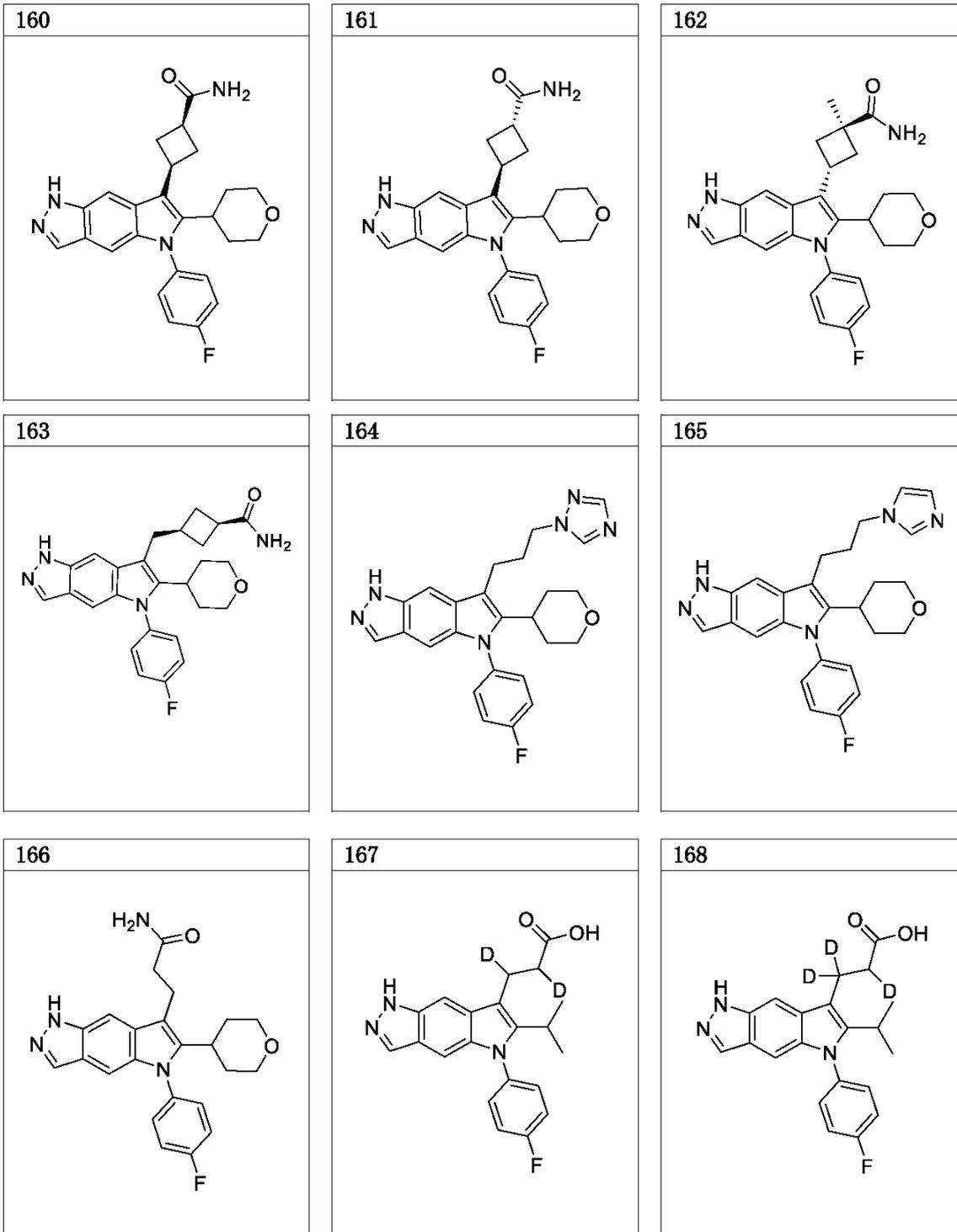
20

30

40

50

【表 1 - 18】



10

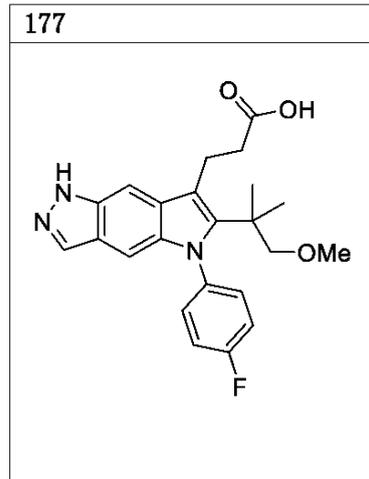
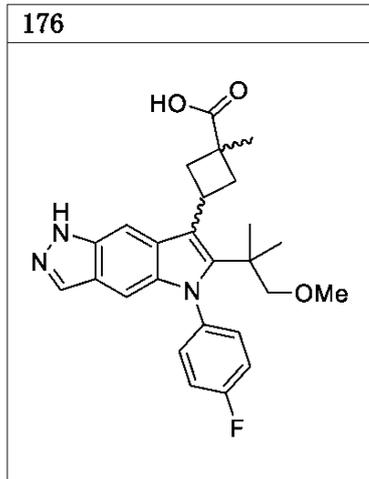
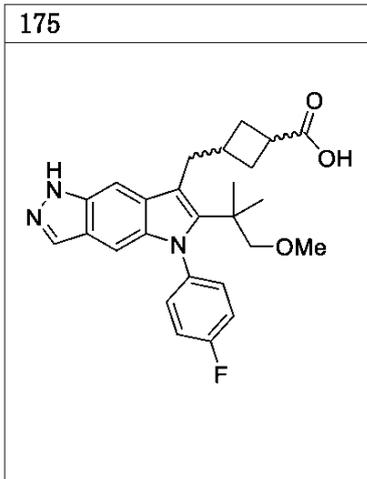
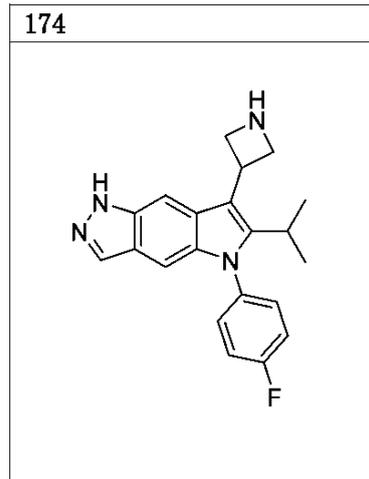
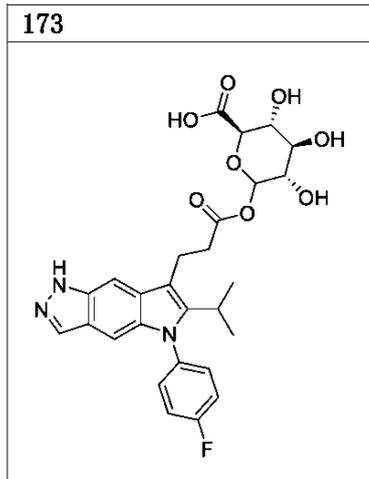
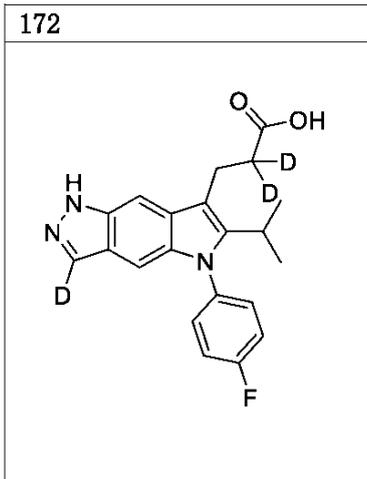
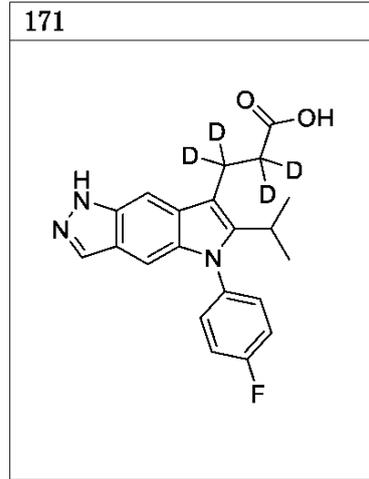
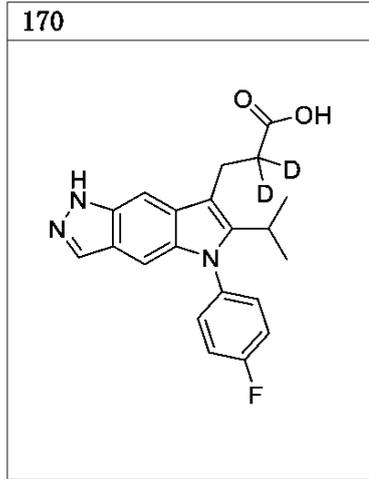
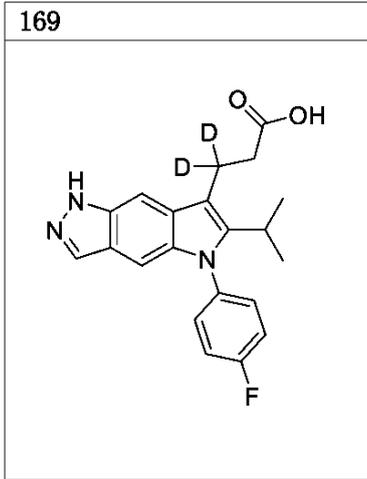
20

30

40

50

【表 1 - 19】



10

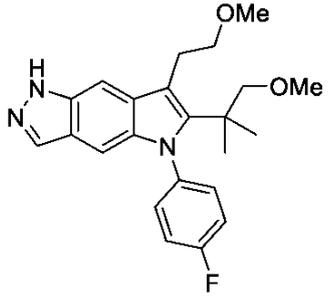
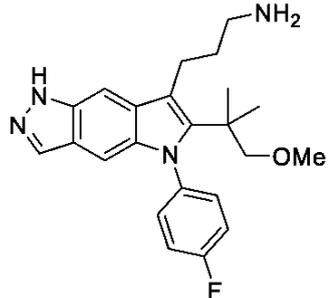
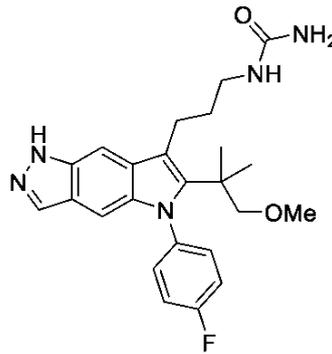
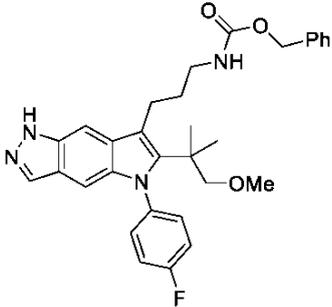
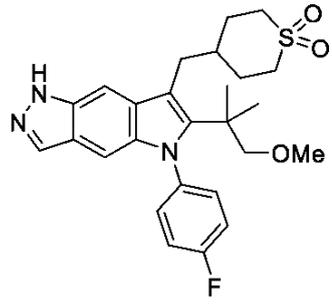
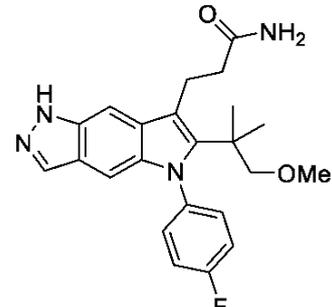
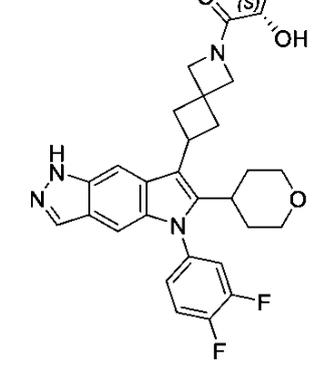
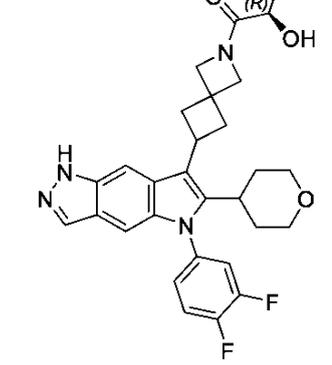
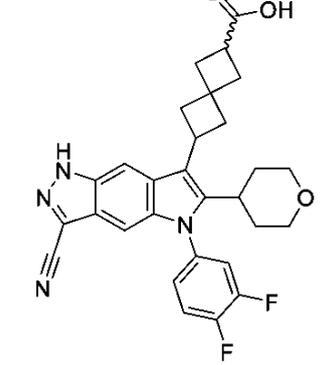
20

30

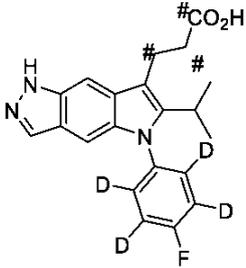
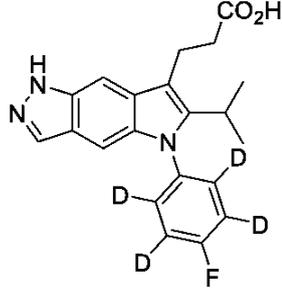
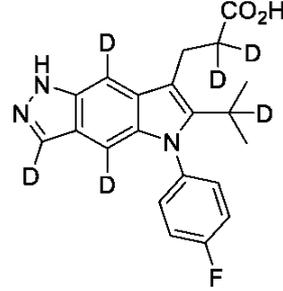
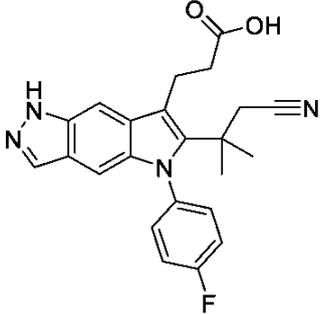
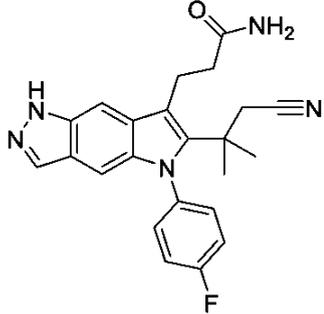
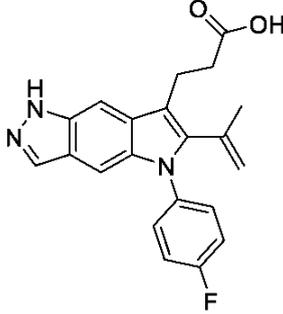
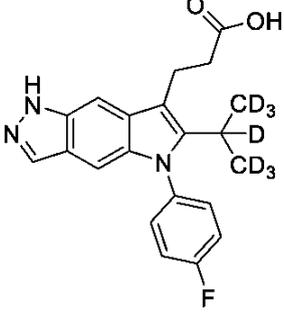
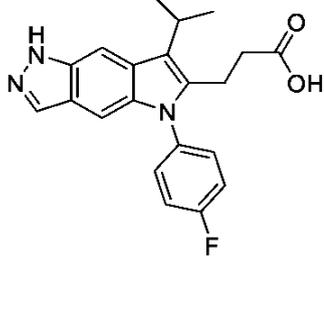
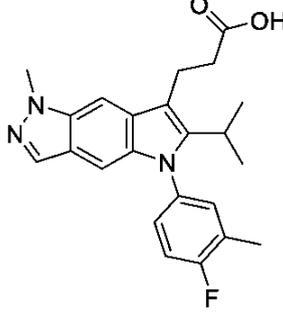
40

50

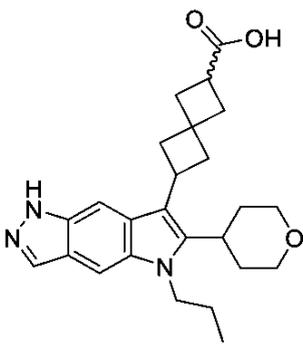
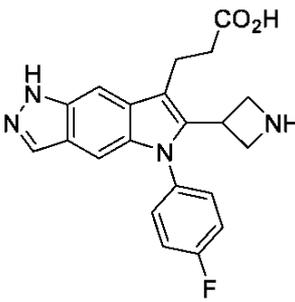
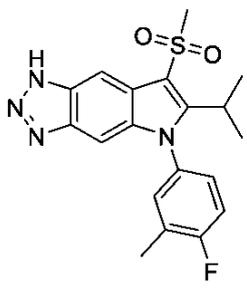
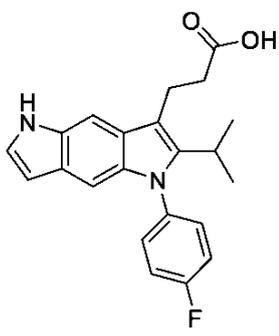
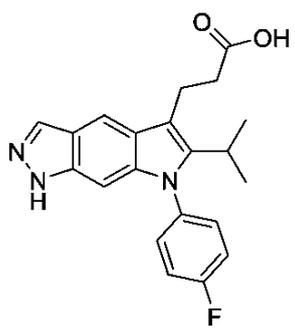
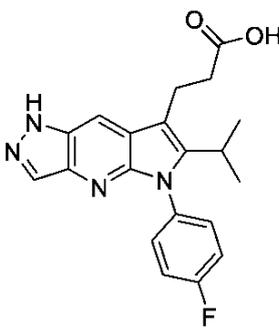
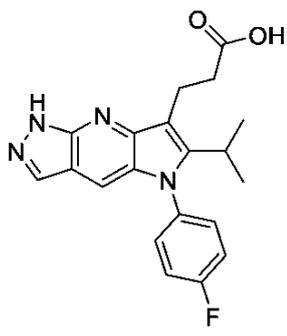
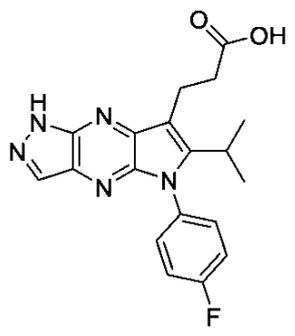
【表 1 - 20】

<p>178</p> 	<p>179</p> 	<p>180</p> 	10
<p>181</p> 	<p>182</p> 	<p>183</p> 	20
<p>184</p> 	<p>185</p> 	<p>186</p> 	30
			40

【表 1 - 2 1】

<p>187</p> 	<p>188</p> 	<p>189</p> 	10
<p>190</p> 	<p>191</p> 	<p>192</p> 	20
<p>193</p> 	<p>194</p> 	<p>195</p> 	30
			40

【表 1 - 2 2】

196 	197 	198 
199 	200 	201 
202 	203 	204 

10

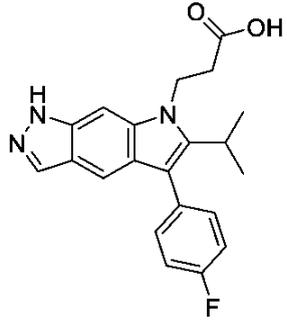
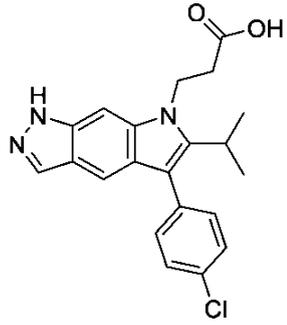
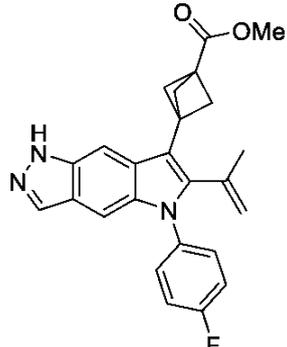
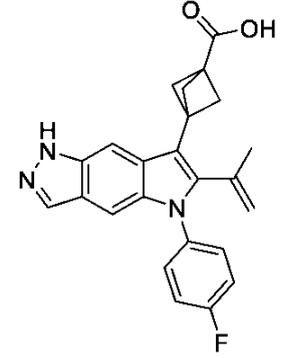
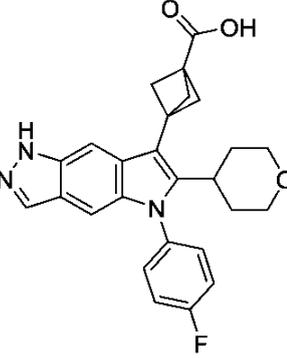
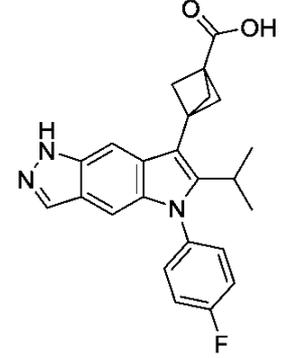
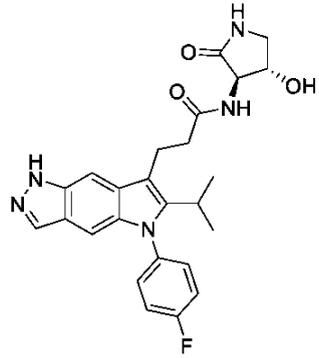
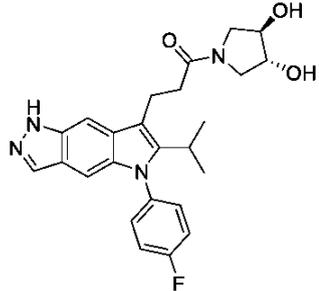
20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

205 	206 	207 
208 	209 	210 
211 	212 	

10

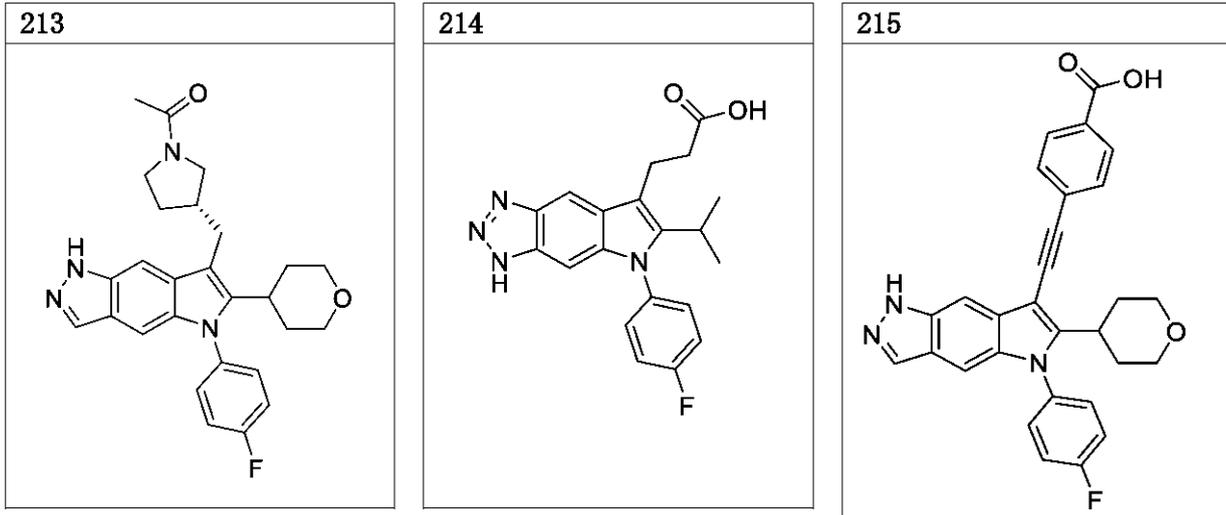
20

30

40

50

【表 1 - 2 4】



10

20

30

40

【0142】

本発明の一部の実施形態は、化合物1～215または式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、12-2、II、およびIIIの化合物の誘導体を含む。一部の

実施形態では、誘導体は、化合物1～215、または式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、12-2、II、およびIIIから選択される化合物中の少なくとも

1個の炭素原子が、ケイ素によって置換されている、ケイ素誘導体である。一部の

実施形態では、誘導体は、化合物1～215、または式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、12-2、II、およびIIIから選択される化合物中の少なくとも

1個の炭素原子が、ホウ素によって置換されている、ホウ素誘導体である。他の実施

形態では、誘導体は、化合物1～215、または式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、12-2、II、およびIIIから選択される化合物中の少なくとも1個

の炭素原子が、リンによって置換されている、リン酸誘導体である。ケイ素、ホウ素、お

よびリンの一般的な特性は、炭素の特性と類似しているため、ケイ素、ホウ素、または

リンによる炭素の置換は、炭素を含有する元の化合物と類似の生物活性を有する化合物を

もたらし得る。

【0143】

一部の実施形態では、誘導体は、化合物1～215、または式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、12-2、II、およびIIIの化合物から選択される

化合物中の少なくとも1個の炭素原子が、ケイ素によって置換されている、ケイ素誘導体

である。他の実施形態では、2個の炭素原子は、ケイ素によって置換されている。ケイ素

によって置換される炭素は、非芳香族炭素であってもよい。一部の実施形態では、化合物2

15などのtert-ブチル部分の四級炭素原子は、ケイ素で置換されていてもよい。一部の

実施形態では、本発明のケイ素誘導体は、重水素によって置換されている1個または複数の

水素原子を含んでもよい。例えば、炭素がケイ素で置換されている、tert-ブチル部分の

1個または複数の水素は、重水素によって置換されていてもよい。他の実施形態では、

化合物1～215、またはI、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1

、12-2、II、およびIIIの化合物から選択される化合物のケイ素誘導体は、複素環に組み

込まれたケイ素を有してもよい。

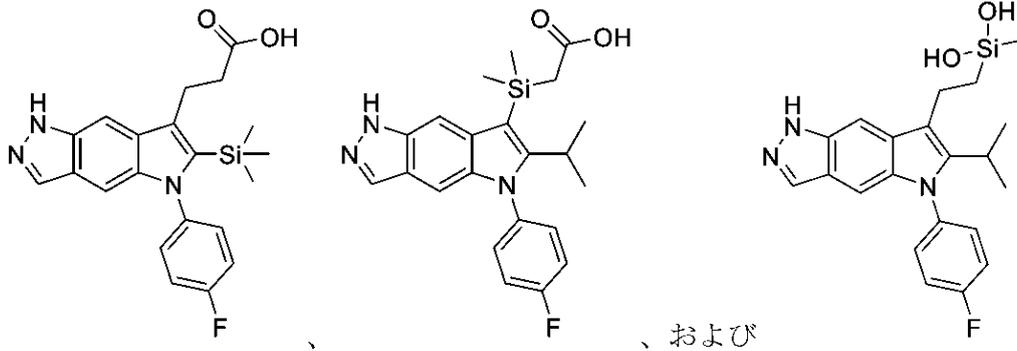
【0144】

一部の実施形態では、化合物1～215または式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、12-2、II、およびIIIの化合物のケイ素誘導体の例は、以下の

化合物：

50

【化40】



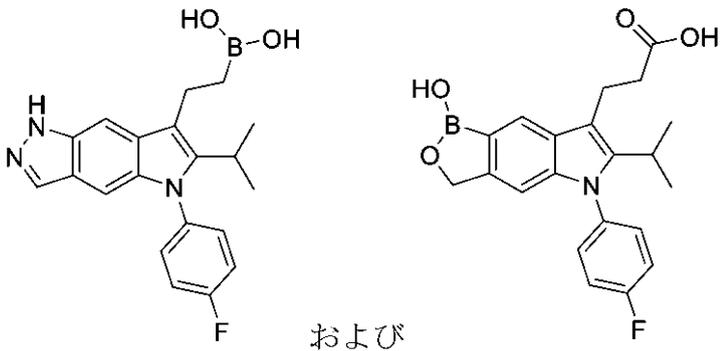
10

、および
を含む。

【0145】

一部の実施形態では、化合物1~215または式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、12-2、II、およびIIIの化合物のホウ素誘導体の例は、以下の化合物：

【化41】



20

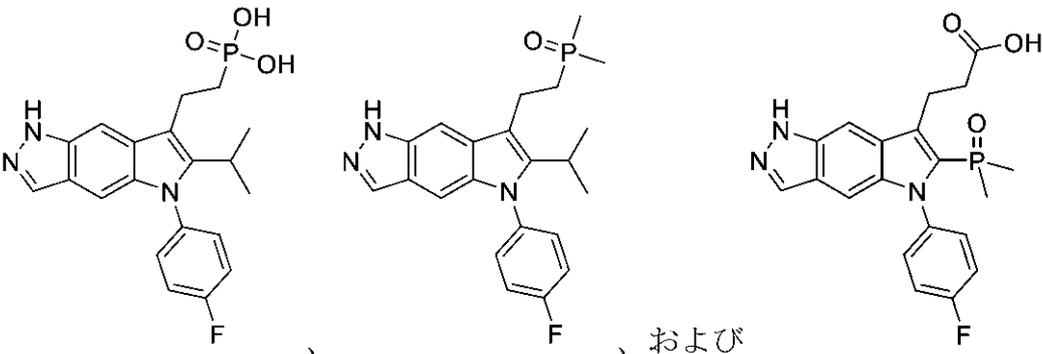
30

を含む。

【0146】

一部の実施形態では、化合物1~215または式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、12-2、II、およびIIIの化合物のリン酸誘導体の例は、以下の化合物：

【化42】



40

を含む。

【0147】

化合物の固体形態

50

合物32の総重量に対して60%~99%の結晶形態Cからなる。一部の実施形態では、結晶性固体は、結晶性固体化合物32の総重量に対して65%~99%の結晶形態Cからなる。一部の実施形態では、結晶性固体は、結晶性固体化合物32の総重量に対して70%~99%の結晶形態Cからなる。一部の実施形態では、結晶性固体は、結晶性固体化合物32の総重量に対して75%~99%の結晶形態Cからなる。一部の実施形態では、結晶性固体は、結晶性固体化合物32の総重量に対して80%~99%の結晶形態Cからなる。一部の実施形態では、結晶性固体は、結晶性固体化合物32の総重量に対して85%~99%の結晶形態Cからなる。一部の実施形態では、結晶性固体は、結晶性固体化合物32の総重量に対して90%~99%の結晶形態Cからなる。一部の実施形態では、結晶性固体は、結晶性固体化合物32の総重量に対して95%~99%の結晶形態Cからなる。

10

【0151】

一部の実施例では、化合物32は、結晶性固体化合物32の総重量に対して60%~99.9%の結晶形態Aおよび結晶性固体化合物32の総重量に対して0.1%~40%の結晶形態Cを含む結晶性固体である。一部の実施例では、結晶性固体は、結晶性固体化合物32の総重量に対して70%~95%の結晶形態Aおよび結晶性固体化合物32の総重量に対して5%~30%の結晶形態Cを含む。一部の実施例では、結晶性固体は、結晶性固体化合物32の総重量に対して80%~90%の結晶形態Aおよび結晶性固体化合物32の総重量に対して10%~20%の結晶形態Cを含む。

【0152】

一部の実施形態では、化合物32は、結晶形態Aの形態である。一部の実施形態では、化合物32は、実質的に純粋な結晶形態Aの形態である。一部の実施形態では、結晶形態Aは、図7におけるものに実質的に類似するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Aは、 15.0 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 17.6 ± 0.2 、および 20.4 ± 0.2 から選択される少なくとも二つの2シータ値のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Aは、 10.9 ± 0.2 、 15.0 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 17.6 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、および 20.4 ± 0.2 から選択される少なくとも三つの2シータ値のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。

20

【0153】

一部の実施形態では、結晶形態Aは、 20.4 ± 0.2 、 17.6 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 24.5 ± 0.2 、 29.3 ± 0.2 、 15.0 ± 0.2 、 28.8 ± 0.2 、 24.7 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 、 23.6 ± 0.2 、 28.5 ± 0.2 、 26.8 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、および 10.2 ± 0.2 から選択される少なくとも三つの2シータ値のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Aは、 20.4 ± 0.2 、 17.6 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 24.5 ± 0.2 、 29.3 ± 0.2 、 15.0 ± 0.2 、 28.8 ± 0.2 、 24.7 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 、 23.6 ± 0.2 、 28.5 ± 0.2 、 26.8 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、および 10.2 ± 0.2 から選択される少なくとも四つの2シータ値のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Aは、 20.4 ± 0.2 、 17.6 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 24.5 ± 0.2 、 29.3 ± 0.2 、 15.0 ± 0.2 、 28.8 ± 0.2 、 24.7 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 、 23.6 ± 0.2 、 28.5 ± 0.2 、 26.8 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、および 10.2 ± 0.2 から選択される少なくとも五つの2シータ値のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Aは、 20.4 ± 0.2 、 17.6 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 24.5 ± 0.2 、 29.3 ± 0.2 、 15.0 ± 0.2 、 28.8 ± 0.2 、 24.7 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 、 23.6 ± 0.2 、 28.5 ± 0.2 、 26.8 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、および 10.2 ± 0.2 から選択される少なくとも六つの2シータ値のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Aは、 20.4 ± 0.2 、 17.6 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 24.5 ± 0.2 、 29.3 ± 0.2 、 15.0 ± 0.2 、 28.8 ± 0.2 、 24.7 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 、 23.6 ± 0.2 、 28.5 ± 0.2 、 26.8 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、および 10.2 ± 0.2 から選択される少なくとも七つの2シータ値のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の

30

40

50

10.2 ± 0.2から選択される2シータ値の少なくとも十四個の追加のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Aは、15.0 ± 0.2、15.4 ± 0.2、17.6 ± 0.2、および20.4 ± 0.2から選択される少なくとも二つの2シータ値のシグナルならびに18.1 ± 0.2、18.6 ± 0.2、24.5 ± 0.2、29.3 ± 0.2、28.8 ± 0.2、24.7 ± 0.2、21.5 ± 0.2、18.9 ± 0.2、13.8 ± 0.2、10.9 ± 0.2、21.9 ± 0.2、23.6 ± 0.2、28.5 ± 0.2、26.8 ± 0.2、22.7 ± 0.2、および10.2 ± 0.2から選択される2シータ値の少なくとも十五個追加のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Aは、15.0 ± 0.2、15.4 ± 0.2、17.6 ± 0.2、20.4 ± 0.2、18.1 ± 0.2、18.6 ± 0.2、24.5 ± 0.2、29.3 ± 0.2、28.8 ± 0.2、24.7 ± 0.2、21.5 ± 0.2、18.9 ± 0.2、13.8 ± 0.2、10.9 ± 0.2、21.9 ± 0.2、23.6 ± 0.2、28.5 ± 0.2、26.8 ± 0.2、22.7 ± 0.2、および10.2 ± 0.2の2シータのシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。

10

【0155】

一部の実施形態では、結晶形態Aは、以下のように特徴付けられる単結晶単位セルを有する：

【表B】

結晶系	単斜晶系
空間群	P2 ₁ /c
a (Å)	9.3 ± 0.1
b (Å)	22.8 ± 0.1
c (Å)	8.6 ± 0.1
α (°)	90 ± 0.1
β (°)	94.7 ± 0.1
γ (°)	90 ± 0.1
V (Å ³)	1813.5 ± 0.2
Z/Z'	4/1

20

30

【0156】

一部の実施形態では、化合物32の結晶形態Aを含む組成物が、本明細書において開示される。一部の実施形態では、実質的に純粋な結晶形態Aの化合物32を含む組成物が、本明細書において開示される。一部の実施形態では、結晶形態Aの化合物32から本質的になる少なくとも一つの活性な化合物を含む組成物が、本明細書において開示される。

【0157】

一部の実施形態では、結晶形態Aは、図11におけるものに実質的に類似するDSCによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Aは、234の融点を有するDSCによって特徴付けられる。

40

【0158】

一部の実施形態では、結晶形態Aは、137.1 ± 0.2、131.4 ± 0.2、121.7 ± 0.2、107.6 ± 0.2、および98.8 ± 0.2 ppmから選択される少なくとも一つのppm値のシグナルを有する¹³CNMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Aは、137.1 ± 0.2、131.4 ± 0.2、121.7 ± 0.2、107.6 ± 0.2、および98.8 ± 0.2 ppmから選択される少なくとも二つのppm値のシグナルを有する¹³CNMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Aは、137.1 ± 0.2、131.4 ± 0.2

50

、 121.7 ± 0.2 、 107.6 ± 0.2 、および 98.8 ± 0.2 ppmから選択される少なくとも三つのppm値のシグナルを有する ^{13}C NMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Aは、 137.1 ± 0.2 、 131.4 ± 0.2 、 121.7 ± 0.2 、 107.6 ± 0.2 、および 98.8 ± 0.2 ppmから選択される少なくとも四つのppm値のシグナルを有する ^{13}C NMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Aは、 137.1 ± 0.2 、 131.4 ± 0.2 、 121.7 ± 0.2 、 107.6 ± 0.2 、および 98.8 ± 0.2 ppmのシグナルを有する ^{13}C NMRスペクトルによって特徴付けられる。

【0159】

一部の実施形態では、結晶形態Aは、 -109.8 ± 0.2 ppmのシグナルを有する ^{19}F NMRスペクトルによって特徴付けられる。

10

【0160】

一部の実施形態では、化合物32の結晶形態Bが、本明細書において開示される。一部の実施形態では、結晶形態Bは、実質的に純粋な形態である。一部の実施形態では、結晶形態Bは、図13におけるものに実質的に類似するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Bは、 10.0 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 12.2 ± 0.2 、および 20.7 ± 0.2 から選択される少なくとも二つの2シータ値のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Bは、 7.8 ± 0.2 、 10.0 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 12.2 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、および 20.7 ± 0.2 から選択される少なくとも三つの2シータ値のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。

20

【0161】

一部の実施形態では、結晶形態Bは、 10.0 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 12.2 ± 0.2 、および 20.7 ± 0.2 から選択される少なくとも二つの2シータ値のシグナルならびに 21.3 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 7.8 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、および 27.6 ± 0.2 から選択される2シータ値の少なくとも一つの追加のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Bは、 10.0 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 12.2 ± 0.2 、および 20.7 ± 0.2 から選択される少なくとも二つの2シータ値のシグナルならびに 21.3 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 7.8 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、および 27.6 ± 0.2 から選択される2シータ値の少なくとも二つの追加のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Bは、 10.0 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 12.2 ± 0.2 、および 20.7 ± 0.2 から選択される少なくとも三つの2シータ値のシグナルならびに 21.3 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 7.8 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、および 27.6 ± 0.2 から選択される2シータ値の少なくとも一つの追加のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Bは、 10.0 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 12.2 ± 0.2 、および 20.7 ± 0.2 から選択される少なくとも二つの2シータ値のシグナルならびに 21.3 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 7.8 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、および 27.6 ± 0.2 から選択される2シータ値の少なくとも二つの追加のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Bは、 10.0 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 12.2 ± 0.2 、および 20.7 ± 0.2 から選択される少なくとも二つの2シータ値のシグナルならびに 21.3 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 7.8 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、および 27.6 ± 0.2 から選択される2シータ値の少なくとも

30

40

50

も六つの追加のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。

【0162】

一部の実施形態では、結晶形態Bは、 10.0 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 12.2 ± 0.2 、および 20.7 ± 0.2 から選択される少なくとも二つの2シータ値のシグナルならびに 21.3 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 7.8 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、および 27.6 ± 0.2 から選択される2シータ値の少なくとも七つの追加のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。

一部の実施形態では、結晶形態Bは、 10.0 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 12.2 ± 0.2 、および 20.7 ± 0.2 から選択される少なくとも二つの2シータ値のシグナルならびに 21.3 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 7.8 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、および 27.6 ± 0.2 から選択される2シータ値の少なくとも

八つの追加のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Bは、 10.0 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 12.2 ± 0.2 、および 20.7 ± 0.2 から選択される少なくとも二つの2シータ値のシグナルならびに 21.3 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 7.8 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、および 27.6 ± 0.2 から選択される2シータ値の少なくとも

九つの追加のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Bは、 10.0 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 12.2 ± 0.2 、および 20.7 ± 0.2 から選択される少なくとも二つの2シータ値のシグナルならびに 21.3 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 7.8 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、および 27.6 ± 0.2 から選択される2シータ値の少なくとも

十個の追加のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Bは、 10.0 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 12.2 ± 0.2 、および 20.7 ± 0.2 から選択される少なくとも二つの2シータ値のシグナルならびに 21.3 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 7.8 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、および 27.6 ± 0.2 から選択される2シータ値の少なくとも

十一個の追加のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Bは、 10.0 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 12.2 ± 0.2 、および 20.7 ± 0.2 から選択される少なくとも三つの2シータ値のシグナルならびに 21.3 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 7.8 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、および 27.6 ± 0.2 から選択される2シータ値の少なくとも

十一個の追加のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Bは、 10.0 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 12.2 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 21.3 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 7.8 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、および 27.6 ± 0.2 の2シータのシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。

【0163】

一部の実施形態では、化合物32の結晶形態Bを含む組成物が、本明細書において開示される。一部の実施形態では、実質的に純粋な結晶形態Bの化合物32を含む組成物が、本明細書において開示される。一部の実施形態では、結晶形態Bの化合物32から本質的になる少なくとも一つの活性な化合物を含む組成物が、本明細書において開示される。

【0164】

一部の実施形態では、結晶形態Bは、図17におけるものに実質的に類似するDSCによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Bは、246 の融点を有するDSCによって特徴付けられる。

【0165】

一部の実施形態では、結晶形態Bは、 181.5 ± 0.2 、 162.1 ± 0.2 、 159.6 ± 0.2 、 145.6 ± 0.2 、 136.1 ± 0.2 、 130.1 ± 0.2 、 128.0 ± 0.2 、 122.6 ± 0.2 、 119.3 ± 0.2 、 117.2 ± 0.2 、 114.8 ± 0.2 、 113.3 ± 0.2 、 108.8 ± 0.2 、 101.8 ± 0.2 、 98.0 ± 0.2 、 95.8 ± 0.2 、 38.0 ± 0.2 、および 23.9 ± 0.2 のppmから選択される少なくとも三つの

、 181.5 ± 0.2 、 162.1 ± 0.2 、 159.6 ± 0.2 、 145.6 ± 0.2 、 136.1 ± 0.2 、 130.1 ± 0.2 、 128.0 ± 0.2 、 122.6 ± 0.2 、 119.3 ± 0.2 、 117.2 ± 0.2 、 114.8 ± 0.2 、 113.3 ± 0.2 、 108.8 ± 0.2 、 101.8 ± 0.2 、 98.0 ± 0.2 、 95.8 ± 0.2 、 38.0 ± 0.2 、および 23.9 ± 0.2 のppmから選択される少なくとも十四個のppm値のシグナルを有する ^{13}C NMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Bは、 181.5 ± 0.2 、 162.1 ± 0.2 、 159.6 ± 0.2 、 145.6 ± 0.2 、 136.1 ± 0.2 、 130.1 ± 0.2 、 128.0 ± 0.2 、 122.6 ± 0.2 、 119.3 ± 0.2 、 117.2 ± 0.2 、 114.8 ± 0.2 、 113.3 ± 0.2 、 108.8 ± 0.2 、 101.8 ± 0.2 、 98.0 ± 0.2 、 95.8 ± 0.2 、 38.0 ± 0.2 、および 23.9 ± 0.2 のppmから選択される少なくとも十五個のppm値のシグナルを有する ^{13}C NMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Bは、 181.5 ± 0.2 、 162.1 ± 0.2 、 159.6 ± 0.2 、 145.6 ± 0.2 、 136.1 ± 0.2 、 130.1 ± 0.2 、 128.0 ± 0.2 、 122.6 ± 0.2 、 119.3 ± 0.2 、 117.2 ± 0.2 、 114.8 ± 0.2 、 113.3 ± 0.2 、 108.8 ± 0.2 、 101.8 ± 0.2 、 98.0 ± 0.2 、 95.8 ± 0.2 、 38.0 ± 0.2 、および 23.9 ± 0.2 のppmから選択される少なくとも十六個のppm値のシグナルを有する ^{13}C NMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Bは、 181.5 ± 0.2 、 162.1 ± 0.2 、 159.6 ± 0.2 、 145.6 ± 0.2 、 136.1 ± 0.2 、 130.1 ± 0.2 、 128.0 ± 0.2 、 122.6 ± 0.2 、 119.3 ± 0.2 、 117.2 ± 0.2 、 114.8 ± 0.2 、 113.3 ± 0.2 、 108.8 ± 0.2 、 101.8 ± 0.2 、 98.0 ± 0.2 、 95.8 ± 0.2 、 38.0 ± 0.2 、および 23.9 ± 0.2 のppmから選択される少なくとも十七個のppm値のシグナルを有する ^{13}C NMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Bは、 181.5 ± 0.2 、 162.1 ± 0.2 、 159.6 ± 0.2 、 145.6 ± 0.2 、 136.1 ± 0.2 、 130.1 ± 0.2 、 128.0 ± 0.2 、 122.6 ± 0.2 、 119.3 ± 0.2 、 117.2 ± 0.2 、 114.8 ± 0.2 、 113.3 ± 0.2 、 108.8 ± 0.2 、 101.8 ± 0.2 、 98.0 ± 0.2 、 95.8 ± 0.2 、 38.0 ± 0.2 、および 23.9 ± 0.2 のppmから選択される少なくとも十八個のppm値のシグナルを有する ^{13}C NMRスペクトルによって特徴付けられる。

10

20

30

40

50

【0166】

一部の実施形態では、結晶形態Bは、 -112.0 ± 0.2 および/または -117.6 ± 0.2 ppmのシグナルを有する ^{19}F NMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Bは、 -112.0 ± 0.2 および -117.6 ± 0.2 ppmのシグナルを有する ^{19}F NMRスペクトルによって特徴付けられる。

【0167】

一部の実施形態では、化合物32の結晶形態Cが、本明細書において開示される。一部の実施形態では、結晶形態Cは、実質的に純粋な形態である。一部の実施形態では、結晶形態Cは、図18におけるものに実質的に類似するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Cは、 14.7 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、および 17.0 ± 0.2 から選択される少なくとも二つの2シータ値のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Cは、 13.1 ± 0.2 、 14.7 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、および 18.1 ± 0.2 から選択される少なくとも三つの2シータ値のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。

【0168】

一部の実施形態では、結晶形態Cは、 14.7 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、および 17.0 ± 0.2 から選択される少なくとも二つの2シータ値のシグナルならびに 18.1 ± 0.2 、 13.1 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 、 28.7 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 25.0 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 、 24.5 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 10.2 ± 0.2 、および 15.6 ± 0.2 から選択される2シータ値の少なくとも一つの追加のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Cは、 14.7 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、および 17.0 ± 0.2 から選択される少なくとも二つの2シータ値のシグナルならびに 18.1 ± 0.2 、 13.1 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 、 28.7 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 25.0 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 、 24.5 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 10.2 ± 0.2 、および 15.6 ± 0.2 か

【表 C】

結晶系	斜方晶系
空間群	Pbca
a (Å)	23.0±0.1
b (Å)	8.5±0.1
c (Å)	37.6±0.1
α (°)	90±0.1
β (°)	90±0.1
γ (°)	90±0.1
V (Å ³)	7349.7±0.2
Z/Z'	6/2

10

【0171】

一部の実施形態では、化合物32の結晶形態Cを含む組成物が、本明細書において開示される。一部の実施形態では、実質的に純粋な結晶形態Cの化合物32を含む組成物が、本明細書において開示される。一部の実施形態では、結晶形態Cの化合物32から本質的になる少なくとも一つの活性な化合物を含む組成物が、本明細書において開示される。

20

【0172】

一部の実施形態では、結晶形態Cは、図22におけるものに実質的に類似するDSCによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Cは、239の融点を有するDSCによって特徴付けられる。

【0173】

一部の実施形態では、結晶形態Cは、140.0±0.2、137.5±0.2、135.6±0.2、133.7±0.2、122.1±0.2、121.4±0.2、108.1±0.2、99.2±0.2、95.5±0.2、22.7±0.2、および20.6±0.2ppmから選択される少なくとも三つのppm値のシグナルを有する¹³CNMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Cは、140.0±0.2、137.5±0.2、135.6±0.2、133.7±0.2、122.1±0.2、121.4±0.2、108.1±0.2、99.2±0.2、95.5±0.2、22.7±0.2、および20.6±0.2ppmから選択される少なくとも四つのppm値のシグナルを有する¹³CNMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Cは、140.0±0.2、137.5±0.2、135.6±0.2、133.7±0.2、122.1±0.2、121.4±0.2、108.1±0.2、99.2±0.2、95.5±0.2、22.7±0.2、および20.6±0.2ppmから選択される少なくとも五つのppm値のシグナルを有する¹³CNMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Cは、140.0±0.2、137.5±0.2、135.6±0.2、133.7±0.2、122.1±0.2、121.4±0.2、108.1±0.2、99.2±0.2、95.5±0.2、22.7±0.2、および20.6±0.2ppmから選択される少なくとも六つのppm値のシグナルを有する¹³CNMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Cは、140.0±0.2、137.5±0.2、135.6±0.2、133.7±0.2、122.1±0.2、121.4±0.2、108.1±0.2、99.2±0.2、95.5±0.2、22.7±0.2、および20.6±0.2ppmから選択される少なくとも七つのppm値のシグナルを有する¹³CNMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Cは、140.0±0.2、137.5±0.2、135.6±0.2、133.7±0.2、122.1±0.2、121.4±0.2、108.1±0.2、99.2±0.2、95.5±0.2、22.7±0.2、および20.6±0.2ppmから選択される少なくとも八つのppm値のシグナルを有する¹³CNMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Cは、140.0±0.2、137.5±0.2、135.6±0.2、133.7±0.2、122.1±0.2、121.4±0.2、108.1±0.2、99.2±0.2、95.5±0.2、22.7±0.2、および20.6±0.2ppmから選択される少なくとも九つのppm値のシグナルを有する¹³CNMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Cは、140.0±0.2、137.5±0.2、135.6±0.2、133.7±0.2、122.1±0.2、121.4±0.2、108.1±0.2、99.2±0.2、95.5±0.2、22.7±0.2、および20.6±0.2ppmから選択される少なくとも十つのppm値のシグナルを有する¹³CNMRスペクトルによって特徴付けられる。

30

40

50

.2 ppmから選択される少なくとも九つのppm値のシグナルを有する ^{13}C NMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Cは、 140.0 ± 0.2 、 137.5 ± 0.2 、 135.6 ± 0.2 、 133.7 ± 0.2 、 122.1 ± 0.2 、 121.4 ± 0.2 、 108.1 ± 0.2 、 99.2 ± 0.2 、 95.5 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、および 20.6 ± 0.2 ppmから選択される少なくとも十個のppm値のシグナルを有する ^{13}C NMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Cは、 140.0 ± 0.2 、 137.5 ± 0.2 、 135.6 ± 0.2 、 133.7 ± 0.2 、 122.1 ± 0.2 、 121.4 ± 0.2 、 108.1 ± 0.2 、 99.2 ± 0.2 、 95.5 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、および 20.6 ± 0.2 ppmから選択される少なくとも十一個のppm値のシグナルを有する ^{13}C NMRスペクトルによって特徴付けられる。

【0174】

10

一部の実施形態では、結晶形態Cは、 -109.3 ± 0.2 および/または -112.4 ± 0.2 ppmのシグナルを有する ^{19}F NMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、結晶形態Cは、 -109.3 ± 0.2 および -112.4 ± 0.2 ppmのシグナルを有する ^{19}F NMRスペクトルによって特徴付けられる。

【0175】

一部の実施形態では、化合物32の結晶形態Aおよび化合物32の結晶形態Cを含む組成物が、本明細書において開示される。一部の実施形態では、化合物32の結晶形態Aおよび化合物32の結晶形態Cを含む組成物は、 15.0 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 17.6 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、および 20.3 ± 0.2 から選択される少なくとも三つの2シータ値のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物32の結晶形態Aおよび化合物32の結晶形態Cを含む組成物は、図5におけるものに実質的に類似するDSCによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物32の結晶形態Aおよび化合物32の結晶形態Cを含む組成物は、237 の融点を有するDSCによって特徴付けられる。

20

【0176】

一部の実施形態では、化合物32の結晶形態Aおよび化合物32の結晶形態Cを含む組成物は、 140.1 ± 0.2 、 137.2 ± 0.2 、 131.5 ± 0.2 、 121.8 ± 0.2 、 107.7 ± 0.2 、および 98.9 ± 0.2 ppmから選択される少なくとも三つのppm値のシグナルを有する ^{13}C NMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物32の結晶形態Aおよび化合物32の結晶形態Cを含む組成物は、 140.1 ± 0.2 、 137.2 ± 0.2 、 131.5 ± 0.2 、 121.8 ± 0.2 、 107.7 ± 0.2 、および 98.9 ± 0.2 ppmから選択される少なくとも四つのppm値のシグナルを有する ^{13}C NMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物32の結晶形態Aおよび化合物32の結晶形態Cを含む組成物は、 140.1 ± 0.2 、 137.2 ± 0.2 、 131.5 ± 0.2 、 121.8 ± 0.2 、 107.7 ± 0.2 、および 98.9 ± 0.2 ppmから選択される少なくとも五つのppm値のシグナルを有する ^{13}C NMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物32の結晶形態Aおよび化合物32の結晶形態Cを含む組成物は、 140.1 ± 0.2 、 137.2 ± 0.2 、 131.5 ± 0.2 、 121.8 ± 0.2 、 107.7 ± 0.2 、および 98.9 ± 0.2 ppmから選択される少なくとも六つのppm値のシグナルを有する ^{13}C NMRスペクトルによって特徴付けられる。

30

【0177】

40

一部の実施形態では、化合物32の結晶形態Aおよび化合物32の結晶形態Cを含む組成物は、 -109.7 ± 0.2 および/または -112.5 ± 0.2 ppmのシグナルを有する ^{19}F NMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物32の結晶形態Aおよび化合物32の結晶形態Cを含む組成物は、 -109.7 ± 0.2 および -112.5 ± 0.2 ppmのシグナルを有する ^{19}F NMRスペクトルによって特徴付けられる。

【0178】

一部の実施形態では、化合物32一塩酸塩が、本明細書において開示される。一部の実施形態では、化合物32一塩酸塩は、一つより多くの固体形態を含む結晶性固体である。一部の実施形態では、化合物32一塩酸塩は、図29におけるものに実質的に類似するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物32一塩酸

50

塩1は、 17.8 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、および 23.8 ± 0.2 から選択される少なくとも二つの2シータ値のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物32一塩酸塩は、 9.3 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、および 23.8 ± 0.2 から選択される少なくとも三つの2シータ値のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。

【0179】

一部の実施形態では、化合物32一塩酸塩は、以下のように特徴付けられる単結晶単位セルを有する単結晶形態の形態である：

【表D】

結晶系	単斜晶系
空間群	$P2_1/n$
a (Å)	12.2 ± 0.1
b (Å)	18.6 ± 0.1
c (Å)	18.0 ± 0.1
α (°)	90 ± 0.1
β (°)	102.0 ± 0.1
γ (°)	90 ± 0.1
V (Å ³)	3985 ± 0.2
Z/Z'	2/2

10

20

【0180】

一部の実施形態では、化合物32一塩酸塩は、図30における少なくとも一つのDSCに実質的に類似するDSCによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物32一塩酸塩は、約226 の少なくとも一つの吸熱および約245 の少なくとも一つの吸熱を有するDSCによって特徴付けられる。

30

【0181】

一部の実施形態では、化合物32へミ塩酸塩半水和物が、本明細書において開示される。一部の実施形態では、化合物32へミ塩酸塩半水和物は、一つより多くの固体形態を含む結晶性固体である。一部の実施形態では、化合物32へミ塩酸塩半水和物は、実質的に純粋な形態である。一部の実施形態では、化合物32へミ塩酸塩半水和物は、図31におけるものに実質的に類似するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物32へミ塩酸塩半水和物は、 6.2 ± 0.2 、 8.8 ± 0.2 、および 16.4 ± 0.2 から選択される少なくとも二つの2シータ値のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物32へミ塩酸塩半水和物は、 6.2 ± 0.2 、 8.8 ± 0.2 、および 16.4 ± 0.2 、および 25.9 ± 0.2 から選択される少なくとも三つの2シータ値のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物32へミ塩酸塩半水和物は、図32におけるものに実質的に類似する空気乾燥後のX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物32へミ塩酸塩半水和物は、図33におけるものに実質的に類似する真空乾燥後のX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、真空乾燥後の化合物32へミ塩酸塩半水和物は、 6.2 ± 0.2 、 8.8 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 、および 24.5 ± 0.2 から選択される少なくとも四つの2シータ値のシグナルを有する空気乾燥後のX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けら

40

50

れる。一部の実施形態では、化合物32へミ塩酸塩半水和物は、以下のように特徴付けられる単結晶単位セルを有する単結晶形態の形態である：

【表 E】

結晶系	三斜晶系
空間群	P-1
a (Å)	10.4±0.1
b (Å)	14.0±0.1
c (Å)	14.3±0.1
α (°)	102.2±0.1
β (°)	91.7±0.1
γ (°)	107.7±0.1
V (Å ³)	1934±0.2
Z/Z'	2/2

10

20

【0182】

一部の実施形態では、化合物32へミ塩酸塩半水和物は、図35における少なくとも一つのDSCに実質的に類似するDSCによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物32へミ塩酸塩半水和物は、250 の融点を有するDSCによって特徴付けられる。

【0183】

一部の実施形態では、化合物32エタノール溶媒和物が、本明細書において開示される。一部の実施形態では、化合物32エタノール溶媒和物は、図24におけるものに実質的に類似するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物32エタノール溶媒和物は、 9.8 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、および 24.1 ± 0.2 から選択される少なくとも三つの2シータ値のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物32エタノール溶媒和物は、以下のように特徴付けられる単結晶単位セルを有する：

30

40

50

【表 F】

結晶系	三斜晶系
空間群	P-1
a (Å)	92. ±0.1
b (Å)	14.5±0.1
c (Å)	15.5±0.1
α (°)	73.6±0.1
β (°)	75.7±0.1
γ (°)	88.7±0.1
V (Å ³)	1927±0.2
Z/Z'	2/2

10

【0184】

20

一部の実施形態では、化合物32エタノール溶媒和物は、図28におけるものに実質的に類似するDSCによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物32エタノール溶媒和物は、248 の融点を有するDSCによって特徴付けられる。

【0185】

一部の実施形態では、化合物32エタノール溶媒和物は、 180.1 ± 0.2 、 175.2 ± 0.2 、 160.1 ± 0.2 、 132.3 ± 0.2 、 129.6 ± 0.2 、 114.1 ± 0.2 、 109.3 ± 0.2 、 100.2 ± 0.2 、 96.9 ± 0.2 、 58.2 ± 0.2 、 36.9 ± 0.2 、および 23.5 ± 0.2 ppmから選択される少なくとも三つのppm値のシグナルを有する¹³CNMRスペクトルによって特徴付けられる。

一部の実施形態では、化合物32エタノール溶媒和物は、 180.1 ± 0.2 、 175.2 ± 0.2 、 160.1 ± 0.2 、 132.3 ± 0.2 、 129.6 ± 0.2 、 114.1 ± 0.2 、 109.3 ± 0.2 、 100.2 ± 0.2 、 96.9 ± 0.2 、 58.2 ± 0.2 、 36.9 ± 0.2 、および 23.5 ± 0.2 ppmから選択される少なくとも四つのppm値のシグナルを有する¹³CNMRスペクトルによって特徴付けられる。

一部の実施形態では、化合物32エタノール溶媒和物は、 180.1 ± 0.2 、 175.2 ± 0.2 、 160.1 ± 0.2 、 132.3 ± 0.2 、 129.6 ± 0.2 、 114.1 ± 0.2 、 109.3 ± 0.2 、 100.2 ± 0.2 、 96.9 ± 0.2 、 58.2 ± 0.2 、 36.9 ± 0.2 、および 23.5 ± 0.2 ppmから選択される少なくとも五つのppm値のシグナルを有する¹³CNMRスペクトルによって特徴付けられる。

一部の実施形態では、化合物32エタノール溶媒和物は、 180.1 ± 0.2 、 175.2 ± 0.2 、 160.1 ± 0.2 、 132.3 ± 0.2 、 129.6 ± 0.2 、 114.1 ± 0.2 、 109.3 ± 0.2 、 100.2 ± 0.2 、 96.9 ± 0.2 、 58.2 ± 0.2 、 36.9 ± 0.2 、および 23.5 ± 0.2 ppmから選択される少なくとも六つのppm値のシグナルを有する¹³CNMRスペクトルによって特徴付けられる。

一部の実施形態では、化合物32エタノール溶媒和物は、 180.1 ± 0.2 、 175.2 ± 0.2 、 160.1 ± 0.2 、 132.3 ± 0.2 、 129.6 ± 0.2 、 114.1 ± 0.2 、 109.3 ± 0.2 、 100.2 ± 0.2 、 96.9 ± 0.2 、 58.2 ± 0.2 、 36.9 ± 0.2 、および 23.5 ± 0.2 ppmから選択される少なくとも七つのppm値のシグナルを有する¹³CNMRスペクトルによって特徴付けられる。

一部の実施形態では、化合物32エタノール溶媒和物は、 180.1 ± 0.2 、 175.2 ± 0.2 、 160.1 ± 0.2 、 132.3 ± 0.2 、 129.6 ± 0.2 、 114.1 ± 0.2 、 109.3 ± 0.2 、 100.2 ± 0.2 、 96.9 ± 0.2 、 58.2 ± 0.2 、 36.9 ± 0.2 、および 23.5 ± 0.2 ppmから選択される少なくとも八つのppm値のシグナルを有する¹³CNMRスペクトルによって特徴付けられる。

一部の実施形態では、化合物32エタノール溶媒和物は、 180.1 ± 0.2 、 175.2 ± 0.2 、 160.1 ± 0.2 、 132.3 ± 0.2 、 129.6 ± 0.2 、 114.1 ± 0.2 、 109.3 ± 0.2 、 100.2 ± 0.2

30

40

50

、 96.9 ± 0.2 、 58.2 ± 0.2 、 36.9 ± 0.2 、および 23.5 ± 0.2 ppmから選択される少なくとも九つのppm値のシグナルを有する ^{13}C NMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物32エタノール溶媒和物は、 180.1 ± 0.2 、 175.2 ± 0.2 、 160.1 ± 0.2 、 132.3 ± 0.2 、 129.6 ± 0.2 、 114.1 ± 0.2 、 109.3 ± 0.2 、 100.2 ± 0.2 、 96.9 ± 0.2 、 58.2 ± 0.2 、 36.9 ± 0.2 、および 23.5 ± 0.2 ppmから選択される少なくとも十個のppm値のシグナルを有する ^{13}C NMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物32エタノール溶媒和物は、 180.1 ± 0.2 、 175.2 ± 0.2 、 160.1 ± 0.2 、 132.3 ± 0.2 、 129.6 ± 0.2 、 114.1 ± 0.2 、 109.3 ± 0.2 、 100.2 ± 0.2 、 96.9 ± 0.2 、 58.2 ± 0.2 、 36.9 ± 0.2 、および 23.5 ± 0.2 ppmから選択される少なくとも十一個のppm値のシグナルを有する ^{13}C NMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物32エタノール溶媒和物は、 180.1 ± 0.2 、 175.2 ± 0.2 、 160.1 ± 0.2 、 132.3 ± 0.2 、 129.6 ± 0.2 、 114.1 ± 0.2 、 109.3 ± 0.2 、 100.2 ± 0.2 、 96.9 ± 0.2 、 58.2 ± 0.2 、 36.9 ± 0.2 、および 23.5 ± 0.2 ppmから選択される少なくとも十二個のppm値のシグナルを有する ^{13}C NMRスペクトルによって特徴付けられる。

10

【0186】

一部の実施形態では、化合物32エタノール溶媒和物は、 -112.0 ± 0.2 および/または -115.0 ± 0.2 ppmのシグナルを有する ^{19}F NMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物32エタノール溶媒和物は、 -112.0 ± 0.2 および -115.0 ± 0.2 ppmのシグナルを有する ^{19}F NMRスペクトルによって特徴付けられる。

20

【0187】

一部の実施形態では、化合物32は、非晶形である。一部の実施形態では、化合物32の非晶形は、 146.5 ± 0.2 および/または 120.6 ± 0.2 ppmのシグナルを有する ^{13}C NMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物32の非晶形は、 146.5 ± 0.2 および 120.6 ± 0.2 ppmのシグナルを有する ^{13}C NMRスペクトルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物32の非晶形は、 -113.3 ± 0.2 ppmのシグナルを有する ^{19}F NMRによって特徴付けられる。

【0188】

本発明の別の態様は、式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、12-2、II、およびIIIから選択されるいずれか一つの式に記載の化合物、ならびに化合物1~215、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物およびその互変異性体の医薬的に許容される塩、および前述のいずれかの重水素化誘導体を含む医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、12-2、II、およびIIIから選択される少なくとも一つの化合物ならびに化合物1~215、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物および互変異性体のその医薬的に許容される塩、および前述のいずれかの重水素化誘導体を含む医薬組成物は、それを必要とする患者に投与される。

30

【0189】

医薬組成物は、少なくとも一つの医薬的に許容される担体をさらに含んでもよい。一部の実施形態では、少なくとも一つの医薬的に許容される担体は、医薬的に許容されるピークルおよび医薬的に許容されるアジュバントから選択される。一部の実施形態では、少なくとも一つの医薬的に許容されるは、医薬的に許容される充填剤、崩壊剤、界面活性剤、結合剤、滑沢剤から選択される。

40

【0190】

本開示の医薬組成物が、併用療法で利用され得る、すなわち、本明細書において記載される医薬組成物が、少なくとも一つの他の活性な剤をさらに含み得ることも理解されるだろう。あるいは、式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、12-2、II、およびIIIの少なくとも一つの化合物ならびにそれらの化合物の互変異性体、それらの化合物および互変異性体のその医薬的に許容される塩、および前述のいずれかの重水素化誘導体を含む医薬組成物は、少なくとも一つの追加の活性な剤を含む組成物と同時

50

、前または連続して、別個の組成物として投与することができる。一部の実施形態では、化合物1~215、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物および互変異性体のその医薬的に許容される塩、ならびに前述のいずれかの重水素化誘導体から選択される少なくとも一つの化合物を含む医薬組成物は、少なくとも一つの追加の活性な剤を含む組成物と同時、前または連続して、別個の組成物として投与することができる。

【0191】

上で記載された通り、本明細書において開示される医薬組成物は、少なくとも一つの医薬的に許容される担体をさらに含んでもよい。少なくとも一つの医薬的に許容される担体は、アジュバントおよびピークルから選択されてもよい。本明細書において使用される少なくとも一つの医薬的に許容される担体は、所望される特定の投薬形態に適した、任意および全ての溶媒、希釈剤、他の液体ピークル、分散助剤、懸濁助剤、界面活性剤、等調剤、増粘剤、乳化剤、保存剤、固体結合剤、および滑沢剤を含む。Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第21編、2005年、ed.D.B. Troy、Lippincott Williams & Wilkins、Philadelphia、およびEncyclopedia of Pharmaceutical Technology、J. Swarbrick and J. C. Boylan編、1988~1999、Marcel Dekker、New York は、医薬組成物の製剤において使用される様々な担体およびその調製のための公知の技術を開示する。任意の従来の担体が、例えば、任意の望ましくない生物学的作用を生じること、またはそうでなければ医薬組成物の任意の他の構成成分(複数可)と有害な様式で相互作用することによって、本開示の化合物と互換性がない場合を除き、その使用は、本開示の範囲内であると考えられる。適当な医薬的に許容される担体の非限定的な例は、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質(例えば、ヒト血清アルブミン)、緩衝物質(例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、およびソルビン酸カリウム)、飽和植物脂肪酸、水、塩、および電解物(例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、および亜鉛塩)の部分グリセリド混合物、コロイドシリカ、三けい酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、羊毛脂、糖(例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロース)、スターチ(例えば、コーンスターチおよびポテトスターチ)、セルロースならびにその誘導体(例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロースおよび酢酸セルロース)、粉状トラガカント、麦芽、ゼラチン、タルク、賦形剤(例えば、ココアバターおよび座剤ワックス)、油(例えば、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油および大豆油)、グリコール(例えば、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコール)、エステル(例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル)、寒天、緩衝剤(例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム)、アルギン酸、パイロジェンフリーの水、等調食塩水、リングル溶液、エチルアルコール、リン酸緩衝溶液、無毒性の互換性滑沢剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム)、着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤、芳香剤、保存剤、ならびに酸化防止剤を含むが、これらに限定されない。

【0192】

本発明の別の態様では、本明細書に記載される化合物および医薬組成物を使用して、AA ATDが治療される。一部の実施形態では、本発明の化合物および組成物での治療を必要とする対象は、ZZ変異を担持する。一部の実施形態では、本発明の化合物および組成物での治療を必要とする対象は、SZ変異を担持する。

【0193】

一部の実施形態では、本発明の方法は、それを必要とする患者に、式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、12-2、II、およびIIIの化合物、ならびにそれらの化合物の互変異性体、それらの化合物および互変異性体のその医薬的に許容される塩、および前述のいずれかの重水素化誘導体のいずれかから選択される化合物を投与する工程を含む。一部の実施形態では、式Iの化合物は、化合物1~215、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物およびその互変異性体の医薬的に許容される塩、ならび

に前述のいずれかの重水素化誘導体から選択される。一部の実施形態では、それを必要とする当該患者は、アルファ-1アンチトリプシン遺伝子におけるZ変異を有する。一部の実施形態では、それを必要とする当該患者は、アルファ-1アンチトリプシン遺伝子におけるZ変異についてホモ接合性である。

【0194】

本発明の別の態様は、アルファ-1アンチトリプシン活性を調節する方法であって、当該アルファ-1-アンチトリプシンを、式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、12-2、II、およびIIIならびにそれらの化合物の互変異性体、それらの化合物および互変異性体のその医薬的に許容される塩、および前述のいずれかの重水素化誘導体の少なくとも一つの化合物と接触させる工程を含む、方法を提供する。一部の実施形態では、アルファ-1アンチトリプシン活性を調節する方法は、当該アルファ-1-アンチトリプシンを、化合物1~215、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物および互変異性体のその医薬的に許容される塩、および前述のいずれかの重水素化誘導体から選択される少なくとも一つの化合物と接触させる工程を含む。

III. 化合物の調製

【0195】

本明細書において開示される全てのジェネリック製剤、サブジェネリック製剤、および特異的な化合物製剤は、本発明の一部とみなされる。

A. 式Iの化合物

【0196】

本発明の化合物は、標準的な化学的慣行に従い、または本明細書に記載されるとおり、作製され得る。以下の合成スキーム全体を通して、および式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、12-2、II、およびIII、化合物1~215、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物および互変異性体のその医薬的に許容される塩、ならびに前述のいずれかの重水素化誘導体の化合物を調製するための記載において、以下の略語が使用される。

略語

BrettPhos PdG4=ジシクロヘキシル-[3,6-ジメトキシ-2-[2,4,6-トリ(プロパン-2-イル)フェニル]フェニル]ホスファン;メタンスルホン酸;N-メチル-2-フェニルアニリン;パラジウム

CBzCl=クロロギ酸ベンジル

DIPEA=N,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはN-エチル-N-イソプロピル-プロパン-2-アミン

DMA=ジメチルアセトアミド

DMAP=ジメチルアミノピリジン

DME=ジメトキシエタン

DMF=ジメチルホルムアミド

DMSO=ジメチルスルホキシド

DTBPF=1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン

EtOAc=酢酸エチル

HATU=[ジメチルアミノ(トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メチレン]-ジメチル-アンモニウム(リン六ふっ化ウラン)

IPA=イソプロピルアルコール

MeOH=MeOH

MP-TMTスカベンジャー樹脂=マクロ多孔性ポリスチレン結合トリメルカプトトリアジン、2,4,6-トリメルカプトトリアジン(TMT)の樹脂結合均等物

MTBE=メチルtert-ブチルエーテル

NMM=N-メチルモルホリン

NMP=N-メチルピロリジン

Pd(dppf)₂Cl₂=[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)

PdCl₂(PPh₃)₂=ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド

PTSA=p-トルエンスルホン酸一水和物

SFC=超臨界流体クロマトグラフィー

SPhos Pd G3=(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート

T3P=2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン-2,4,6-トリオキシド

TBAF=テトラブチルアンモニウムフルオリド

tBuXPhos Pd G1=クロロ[2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル][2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)またはt-BuXPhosパラジウム(II)フェネチルアミンクロリド

tBuXPhos PdG3=[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート

tBuXPhos Pd G4=ジターシャル-ブチル-[2-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)フェニル]ホスファン;ジクロロメタン;メタンスルホネート;N-メチル-2-フェニル-アニリンパラジウム(II)

TEA=トリエチルアミン

TFA=トリフルオロ酢酸

THF=テトラヒドロフラン

THP=テトラヒドロピラン

TMSS=トリス(トリメチルシリル)シラン

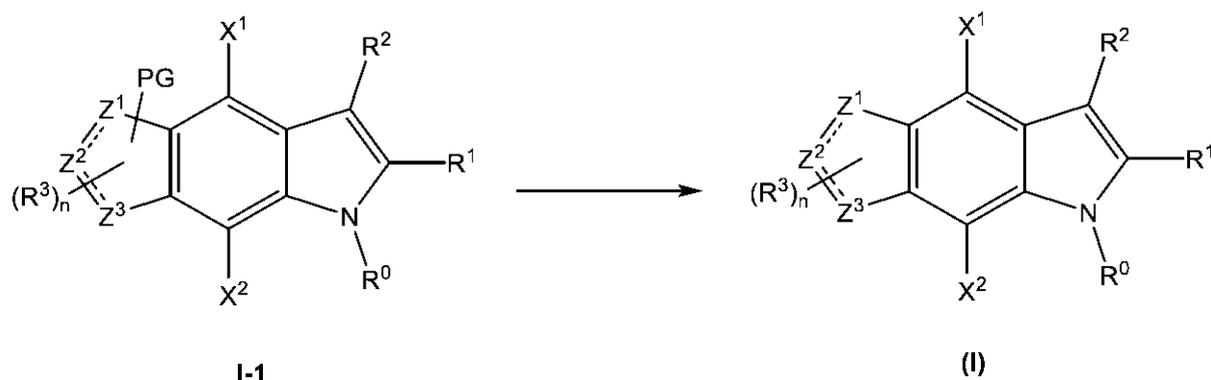
XPhos Pd G1=(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)クロリドまたは(XPhos)パラジウム(II)フェネチルアミンクロリド

【0197】

一部の実施形態では、式Iの化合物、互変異性体、それらの化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容される塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体を調製するプロセスは、以下のスキーム1(式中、全ての変数は、上で式Iについて定義された通りである)において示される通り、式I-1の化合物、互変異性体、塩、またはその誘導体を脱保護試薬と反応させる工程を含む。

【化43】

スキーム1



【0198】

Z1、Z2、またはZ3の少なくとも一つが窒素である場合、保護基が使用される(PG)。一部の実施形態では、PGは、t-ブチルカルバメート(Boc)、ベンジル(Bn)、テトラヒドロピラニル(THP)、9-フルオレニルメチルカルバメート(Fmoc)ベンジルカルバメート(Cbz)、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、トリフェニルメチルアミン、ベンジリデンアミン、およびp-トルエンスルホンアミドから選択される。

【0199】

当技術分野で公知の、窒素原子の脱保護反応についてのもののような、任意の適当な条件を使用することができる。一部の実施形態では、スキーム1において示される反応は、金属水酸化物(例えば、NaOHまたはKOH)などの塩基の存在下で行われる。一部の実施形態では、スキーム1において示される反応は、水素源(例えば、H₂)および水素化触媒(例えば、炭素上のPd)の存在下で行われる。一部の実施形態では、スキーム1において示される反応は、ヒドリド源(例えば、SiEt₃H)および金属触媒(例えば、PdまたはPt)の存在下で行われる。

【0200】

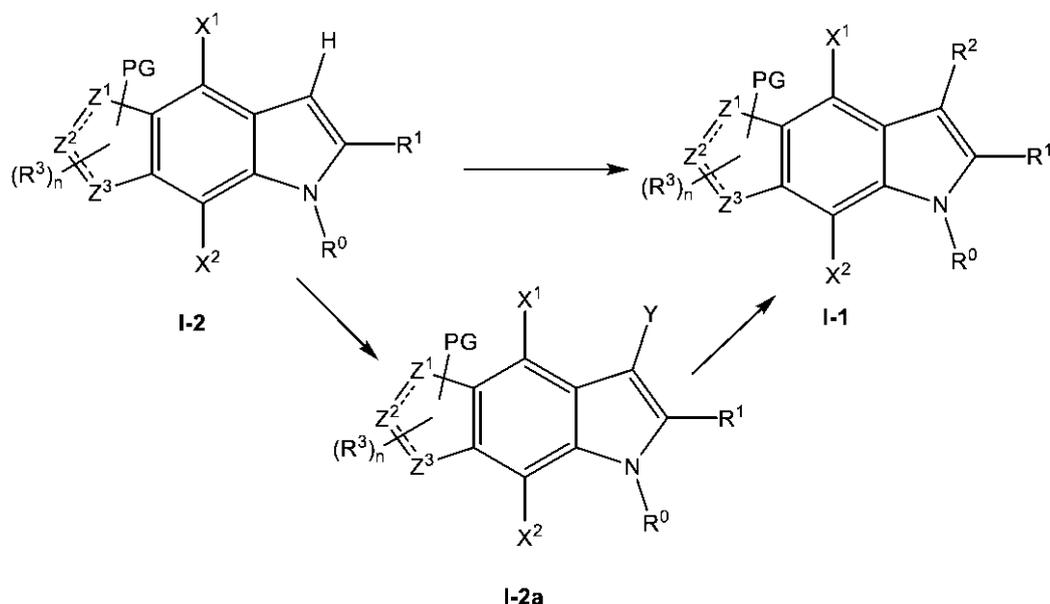
一部の実施形態では、スキーム2において示される通り、式Iの化合物、その互変異性体、塩、または重水素化誘導体を調製するプロセスは、式I-2の化合物またはその塩をアルキル化、アシル化、アミノ化、シアノ化および/またはスルホン化剤と反応させて、式I-1の化合物を生成する工程を含む。一部の実施形態では、スキーム2において示される通り、方法は、式I-2の化合物をハロゲン化剤と反応させて、式I-2aの化合物を生成する工程を含む。一部の実施形態では、スキーム2において示される通り、方法は、式I-2aの化合物をアルキル化、アシル化、アミノ化、および/またはスルフィン化剤と反応させて、式I-1の化合物を生成する工程を含む。

10

【化44】

スキーム2

20



30

【0201】

スキーム2において示される基R⁰、R¹、R²、R³、X¹、X²、Z¹、Z²、Z³、n、およびPGは、上で提供される、式(I)およびI-1に記載の記載される基から選択される。Yは、ハロゲン(例えば、I、Br、またはCl)から選択される。

40

【0202】

当該技術分野で公知の、ヘテロアリアル環のアルキル化、アミノ化、シアノ化、カルボニル化、ハロゲン化、および/またはスルホン化反応についてのものなどの、任意の適当な条件を、式I-1の化合物を式I-2またはI-2aの化合物から生成するために使用することができる。一部の実施形態では、スキーム2において示される、式I-2aの化合物を式I-2の化合物から生成する反応は、ハロゲン化剤(例えば、N-ヨードスクシンイミド)の存在下で行われる。一部の実施形態では、スキーム2において示される、式I-1の化合物を式I-2の化合物から生成する反応は、アルキル化試薬(例えば、アルデヒド、ケトン、もしくはアセタール)、酸(例えば、TFAもしくはメタンスルホン酸)、および/または還元剤(例え

50

ば、トリエチルシラン)の存在下で行われる。一部の実施形態では、当該反応に、水素化試薬(例えば、パラジウム炭素および水素ガス)の存在下での水素化が続く。一部の実施形態では、スキーム2において示される、式I-1の化合物を式I-2またはI-2aの化合物から生成する反応は、アミノ化試薬(例えば、アミン含有分子またはアミド含有分子および金属触媒)、シアノ化試薬(例えば、N-シアノ-4-メチル-N-フェニル-ベンゼンスルホンアミド)、カルボニル化試薬(例えば、一酸化炭素およびBINAP-PdCl₂)、ならびに/またはスルホン化試薬(例えば、メタンサルフィン酸ナトリウム)の存在下で行われる。

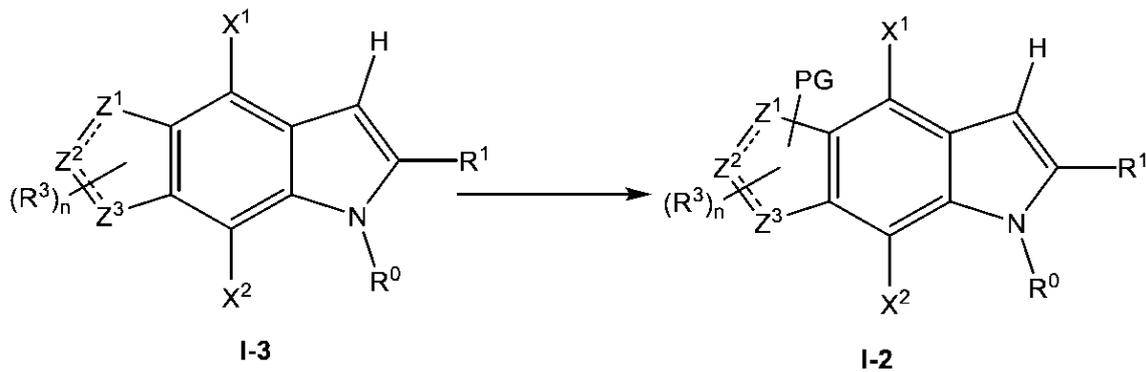
【0203】

一部の実施形態では、スキーム3において示される通り、式Iの化合物、その互変異性体、塩、および重水素化誘導体を調製するプロセスは、式I-3の化合物またはその塩を保護試薬と反応させて、式I-2の化合物を生成する工程を含む

10

【化45】

スキーム3



20

(式中、スキーム3において示される全ての変数およびPGは、式(I)およびI-1について上で記載された通り、定義される)。

【0204】

当技術分野で公知の、窒素原子の保護反応についてのもののような、任意の適当な条件を使用することができる。例えば、一部の実施形態では、スキーム3において示される反応は、窒素保護試薬(例えば、クロロギ酸ベンジル(Cbz Cl)またはジ-tert-ブチルジカルボネート無水物(boc酸無水物))の存在下で行われる。

30

【0205】

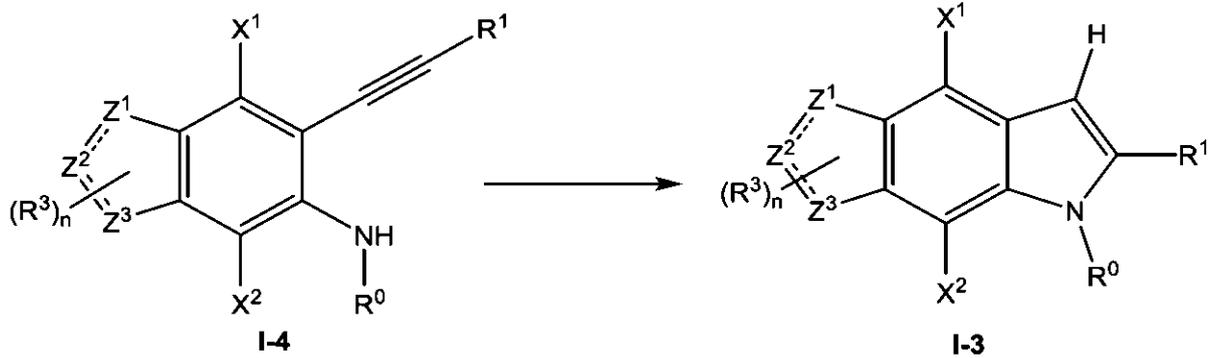
一部の実施形態では、スキーム4において示される通り、式Iの化合物、その互変異性体、塩、および重水素化誘導体を調製するプロセスは、式I-4の化合物またはその塩を内部アルキンアミンカップリングにより変換して、式I-3の化合物、その互変異性体、前述のいずれかの医薬的に許容される塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体を生成する工程を含む:

40

50

【化46】

スキーム4



10

(式中、スキーム4において示される全ての変数は、式(1)について上で記載された通り、定義される)。

【0206】

当該技術分野で公知の、アルキンアミンカップリングについてのもののような、任意の適当な条件を使用することができる。例えば、一部の実施形態では、スキーム4において示される反応は、極性溶媒(例えば、DMSO、MeOH、またはAcOH)の存在下で行われる。一部の実施形態では、スキーム4において示される反応は、加熱の存在と共に進行する。

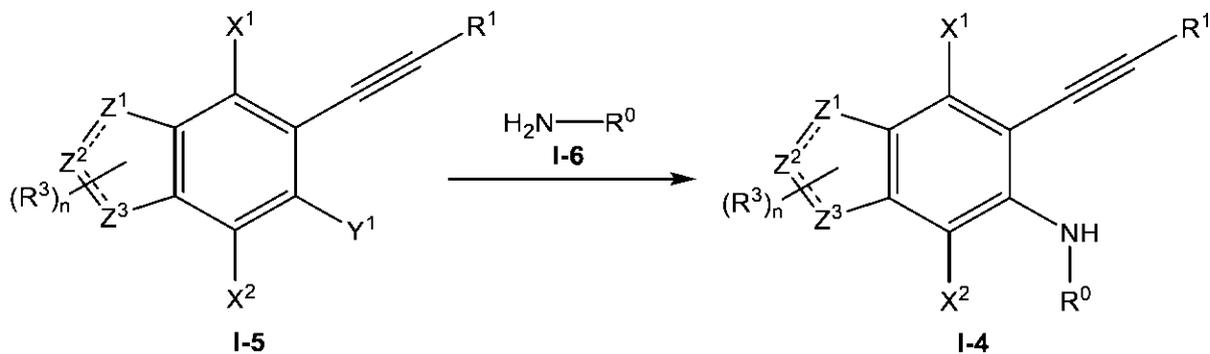
20

【0207】

一部の実施形態では、スキーム5において示される通り、式Iの化合物、その互変異性体、塩、および重水素化誘導体を調製するプロセスは、式I-5の化合物またはその塩を式I-6の化合物またはその塩と反応させて、式I-4の化合物、その互変異性体、前述のいずれかの医薬的に許容される塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体を生成する工程を含む。

【化47】

スキーム5



30

(式中、スキーム5において示される変数は、式(1)について上で記載された通り、定義され、Y¹は、ハロゲン(例えば、I、Br、またはCl)である)。

【0208】

当該技術分野で公知の、アミンカップリングについてのもののような、任意の適当な条件を使用することができる。例えば、一部の実施形態では、スキーム5において示される反応は、アミンカップリング試薬(例えば、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニルPdG1(tBuXPhos Pd G1))の存在下で行われる。一部の実施形態では、スキーム5において示される反応は、塩基(例えば、ナトリウムt-ブトキシド)の存在下で行われる。

40

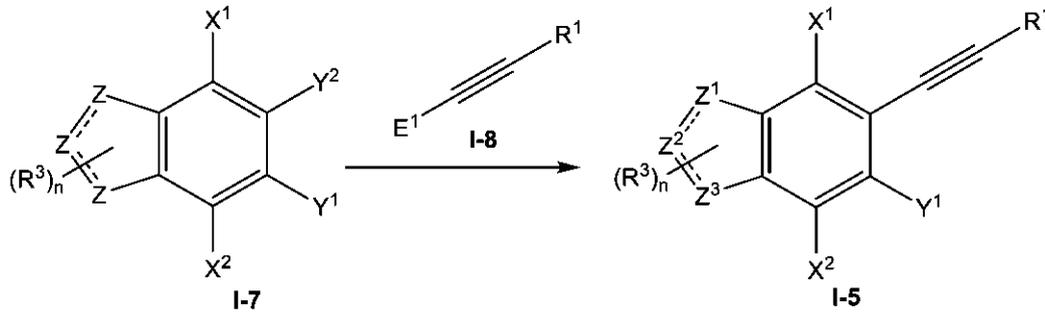
【0209】

50

一部の実施形態では、スキーム6において示される通り、式Iの化合物、その互変異性体、塩、および重水素化誘導体を調製するプロセスは、式I-7の化合物またはその塩を式I-8の化合物またはその塩と反応させて、式I-5の化合物、その互変異性体、前述のいずれかの医薬的に許容される塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体を生成する工程を含む：

【化48】

スキーム6



10

(式中、スキーム6において示される変数は、式(I)について記載された通り、定義され；Y1およびY2は、ハロゲン(例えば、I、Br、またはCl)から独立して選択され；E1は、水素またはトリメチルシリルである)。

20

【0210】

当該技術分野で公知の、アルキンカップリングについてのもののような、任意の適当な条件を使用することができる。例えば、一部の実施形態では、スキーム6において示される反応は、カップリング試薬(例えば、CuIまたはPd(PPh₃)₂Cl₂)の存在下で行われる。一部の実施形態では、スキーム6において示される反応は、トリエチルアミンなどの塩基の存在下で行われる。

B. 式(1-6)、(3-4)、(3-5)、(3-6)、(4-3)、(5-3)、(6-4)、(7-4)、(8-4)、(12-1)、および(12-2)の化合物

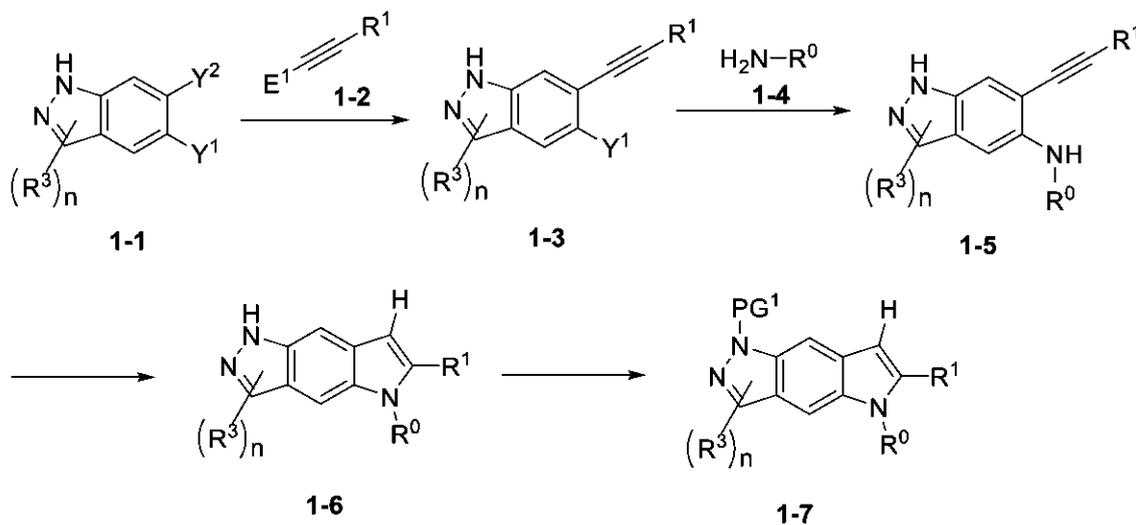
【0211】

スキーム7は、式1-6および1-7の化合物、その互変異性体、塩、および重水素化誘導体を調製するプロセスを提供する：

30

【化49】

スキーム7



40

(式中、スキーム7において示される変数R⁰、R¹、R³、およびnは、上で式(I)について

50

定義された通りであり;

Y1およびY2は、ハロゲン(例えば、I、Br、およびCl)から独立して選択され;

PG1は、ベンジルオキシカルボニルなどのアミン保護基であり;

E1は、水素またはトリメチルシリルである)。

【0212】

当該技術分野で公知の、アルキンカップリングについてのものなどの、任意の適当な条件を、式1-1の化合物および式1-2の化合物を、式1-3の化合物に変換するため使用することができる。例えば、一部の実施形態では、反応は、カップリング試薬(例えば、CuIまたはPd(PPh₃)₂Cl₂)の存在下で行われる。一部の実施形態では、反応は、トリエチルアミンなどの塩基の存在下で行われる。

10

【0213】

当該技術分野で公知の、アミンカップリングについてのものなどの、任意の適当な条件を、式1-3の化合物および式1-4の化合物を、式1-5の化合物に変換するため使用することができる。例えば、一部の実施形態では、反応は、アミンカップリング試薬(例えば、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニルPd G1(tBuXPhos Pd G1))の存在下で行われる。一部の実施形態では、反応は、塩基(例えば、ナトリウムt-ブトキシド)の存在下で行われる。

【0214】

当該技術分野で公知の、アルキンアミンカップリングについてのものなどの、任意の適当な条件を、式1-5の化合物を、式1-6の化合物に変換するため使用することができる。例えば、一部の実施形態では、反応は、極性溶媒(例えば、DMSO、MeOH、およびAcOH)の存在下で行われる。一部の実施形態では、反応は、加熱の存在と共に行われる。

20

【0215】

当該技術分野で公知の、窒素原子の保護反応についてのものなどの、任意の適当な条件を、式1-6の化合物を式1-7の化合物に変換するため使用することができる。例えば、一部の実施形態では、スキーム3において示される反応は、窒素保護試薬(例えば、クロロギ酸ベンジル(Cbz Cl)またはジ-tert-ブチルジカルボネート無水物(boc酸無水物)、または3,4-ジヒドロ-2H-ピラン)の存在下で行われる。

【0216】

スキーム8は、式2-2、2-3、2-4、2-5、および2-6の化合物を調製するプロセスを提供する:

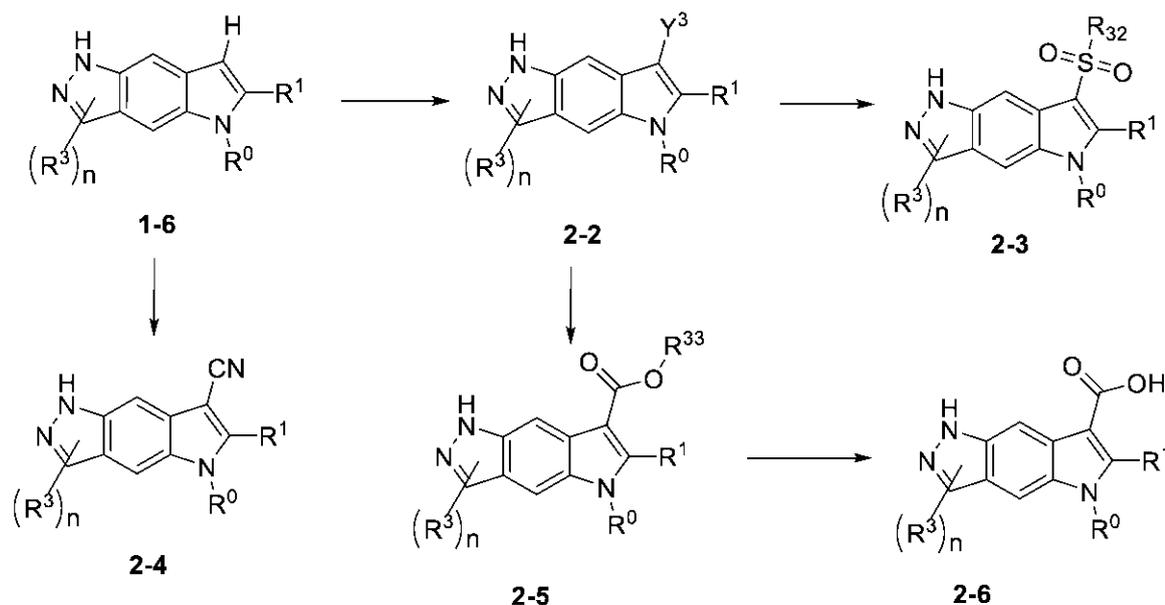
30

40

50

【化50】

スキーム8



10

20

(式中、スキーム8において示される変数 R^0 、 R^1 、 R^3 、および n は、上で式1について定義された通りであり；

Y^3 は、ハロゲン(例えば、I、Br、またはCl)であり；

R^{32} は、C1～C6の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択され；

R^{33} は、C1～C6の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される)。

【0217】

当該技術分野で公知の、アリール環のハロゲン化反応についてのものなどの、任意の適当な条件を、式1-6の化合物を式2-2の化合物に変換するため使用することができる。例えば、一部の実施形態では、反応は、ハロゲン化試薬(例えば、N-ヨードスクシンイミド)の存在下で行われる。

30

【0218】

当該技術分野で公知の、アリールハロゲン化物のスルホン化反応についてのものなどの、任意の適当な条件を、式2-2の化合物を式2-3の化合物に変換するため使用することができる。例えば、一部の実施形態では、反応は、スルホン化試薬(例えば、メタンサルフィン酸ナトリウム)の存在下で行われる。

【0219】

当該技術分野で公知の、アリールハロゲン化物のカルボニル化反応についてのものなどの、任意の適当な条件を、式2-2の化合物を式2-5の化合物に変換するため使用することができる。例えば、一部の実施形態では、反応は、カルボニル化試薬(例えば、一酸化炭素およびBINAP- $PdCl_2$)の存在下で行われる。

40

【0220】

当該技術分野で公知の、エステル加水分解についてのものなどの、任意の適当な条件を、式2-5の化合物を式2-6の化合物に変換するため使用することができる。例えば、一部の実施形態では、反応は、塩基(例えば、LiOHまたはNaOH)の存在下で行われる。

【0221】

当該技術分野で公知の、アリール環のシアノ化反応についてのものなどの、任意の適当な条件を、式1-6の化合物を式2-4の化合物に変換するため使用することができる。例えば、一部の実施形態では、反応は、シアノ化試薬(例えば、N-シアノ-4-メチル-N-フェニル-ベンゼンスルホンアミド)の存在下で行われる。

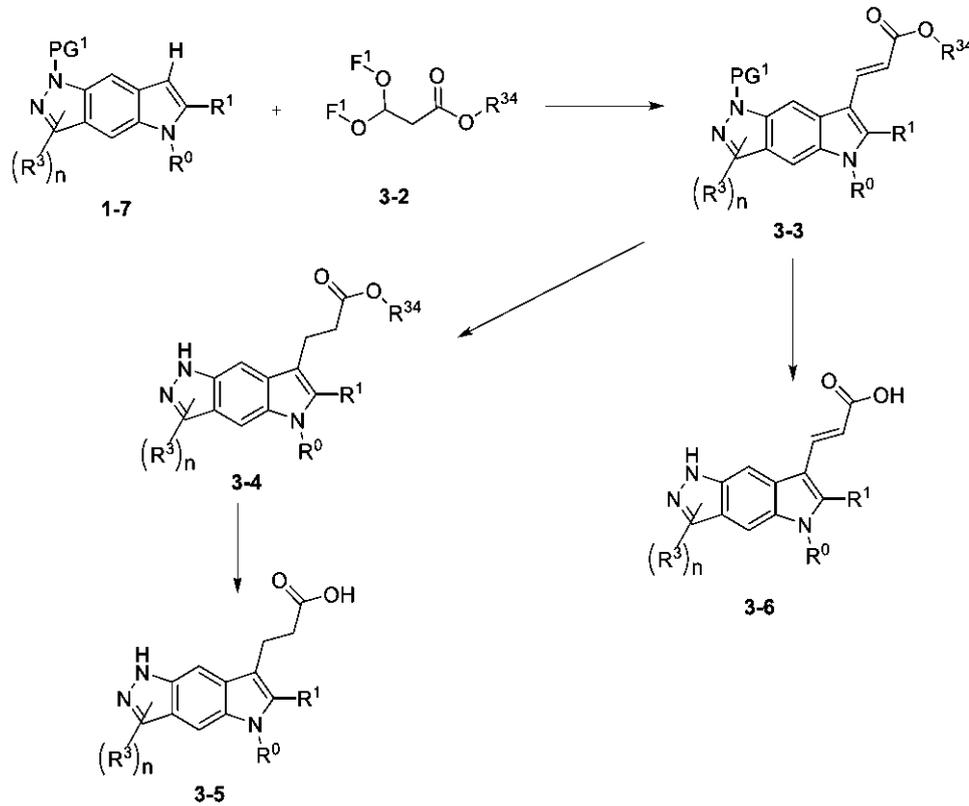
50

【 0 2 2 2 】

スキーム9は、式3-3、3-4、3-5、および3-6の化合物を調製するプロセスを提供する：

【 化 5 1 】

スキーム9



10

20

(式中、スキーム9において示される変数 R^0 、 R^1 、 R^3 、および n は、上で式(1)について定義された通りであり；

PG^1 は、ベンジルオキシカルボニルなどのアミン保護基であり；

F^1 は、アセタール保護基(例えば、Me)であり；

R^{34} は、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される)。

30

【 0 2 2 3 】

当該技術分野で公知の、アリール環とのアルドール反応についてのものなどの、任意の適当な条件を、式1-7の化合物と式3-2の化合物を反応させて、式3-3の化合物をもたらすため使用することができる。例えば、一部の実施形態では、反応は、酸(例えば、メタンスルホン酸)の存在下で行われる。一部の実施形態では、反応は、トリエチルシランの存在下で行われる。

【 0 2 2 4 】

当該技術分野で公知の、オレフィンの水素化反応についてのものなどの、任意の適当な条件を、式3-3の化合物を反応させて、式3-4の化合物をもたらすため使用することができる。例えば、一部の実施形態では、反応は、水素化試薬(例えば、 H_2 および炭素上のPd)の存在下で行われる。

40

【 0 2 2 5 】

当該技術分野で公知の、エステルの加水分解についてのものなどの、任意の適当な条件を、式3-4の化合物を式3-5の化合物に変換するため使用することができる。例えば、一部の実施形態では、反応は、塩基(例えば、LiOH)の存在下で行われる。

【 0 2 2 6 】

当該技術分野で公知の、エステルの加水分解についてのものなどの、任意の適当な条件を、式3-3の化合物を式3-6の化合物に変換するため使用することができる。例えば、一部

50

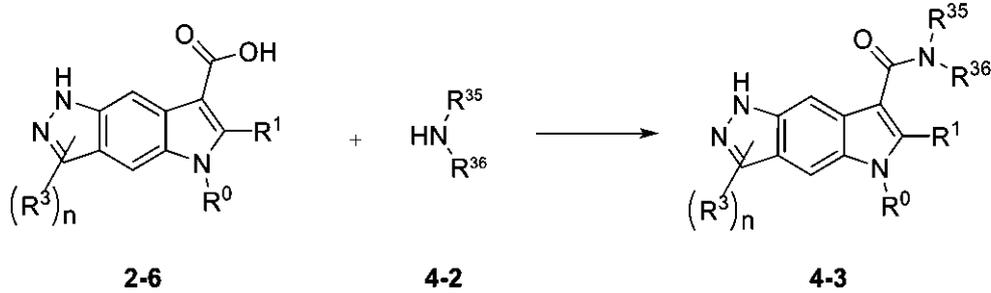
の実施形態では、反応は、塩基(例えば、LiOH)の存在下で行われる。

【0227】

スキーム10は、式4-3の化合物を調製するプロセスを提供する：

【化52】

スキーム10



10

(式中、変数 R^0 、 R^1 、 R^3 は、上で式Iについて定義された通りであり; R^{35} および R^{36} は、C1~C6の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択されるか;または R^{35} および R^{36} は、それらが結合しているN原子と一緒に、C1~C6の直鎖、分岐、および環状のアルキル基で場合により置換されている、4~6員の環を形成する)。

【0228】

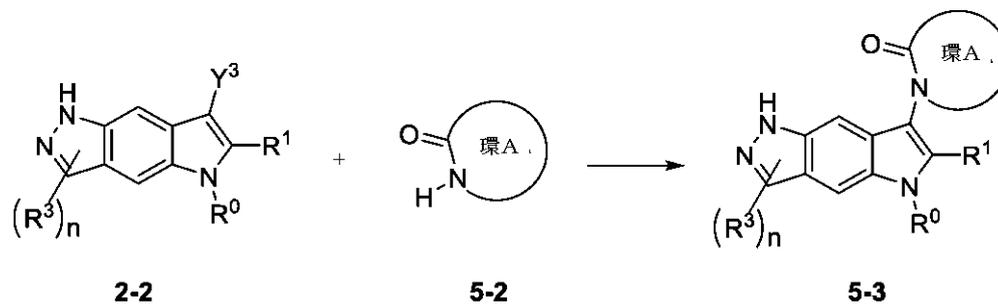
当該技術分野で公知の、カルボン酸からのアミドの形成についてのものなどの、任意の適当な条件を、式2-6の化合物と式4-2の化合物と反応させて、式4-3の化合物をもたらすため使用することができる。例えば、一部の実施形態では、反応は、アミドカップリング試薬(例えば、HATU)の存在下で行われる。

【0229】

スキーム11は、式5-3の化合物を調製するプロセスを提供する：

【化53】

スキーム11



30

(式中、スキーム11において示される変数 R^0 、 R^1 、 R^3 、 n 、および環Aは、上で式Iについて定義された通りであり、 Y^3 は、ハロゲン(例えば、I、Br、およびCl)である)。

【0230】

当該技術分野で公知の、Nを含有する環のアリールハロゲン化物とのカップリングについてのものなどの、任意の適当な条件を、式2-2の化合物と式5-2の化合物を反応させて、式5-3の化合物をもたらすため使用することができる。例えば、一部の実施形態では、反応は、カップリング試薬(例えば、CuI、N,N'-ジメチルエタン-1,2-ジアミン、および K_3PO_4)の存在下で行われる。

【0231】

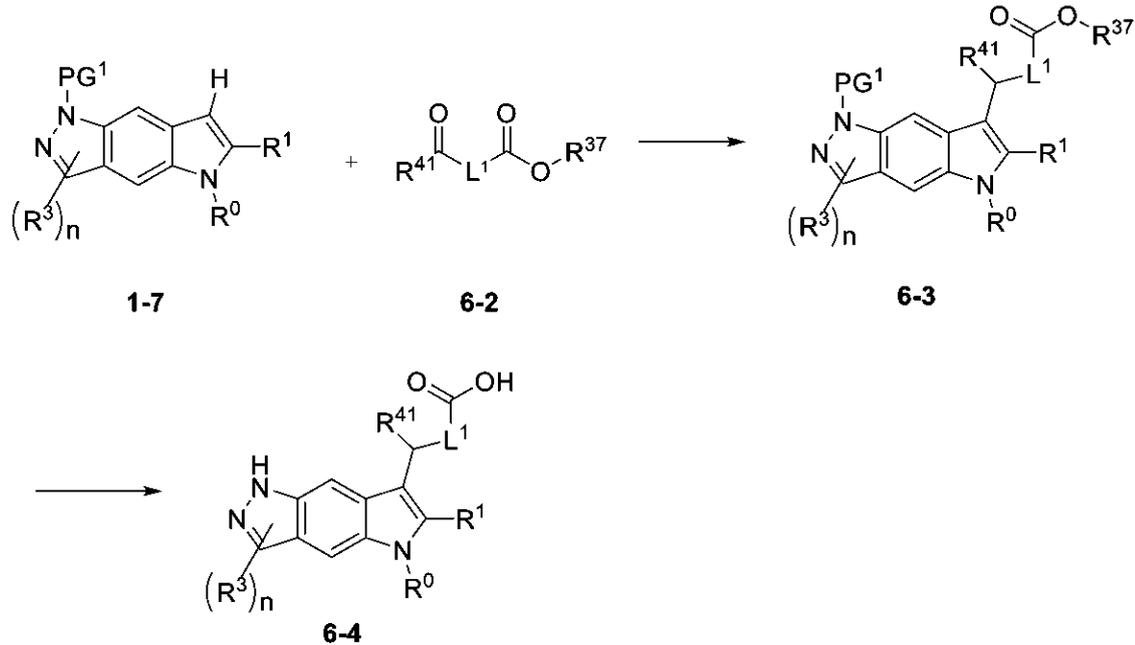
スキーム12は、式6-4の化合物を調製するプロセスを提供する：

40

50

【化 5 4】

スキーム 12



10

20

(式中、スキーム12において示される変数R⁰、R¹、R³、およびnは、上で式Iについて定義した通りであり；

PG¹は、ベンジルオキシカルボニルなどのアミン保護基であり；

L¹は、C1～C6の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択され；

R³⁷は、C1～C6の直鎖、分岐、および環状のアルキル基(例えば、Me、Et、および*i*-Pr)から選択され；

R⁴¹は、H、C1～C6の直鎖、分岐、および環状のアルキル基(例えば、Me、Et、および*i*-Pr)から選択される)。

30

【0232】

当該技術分野で公知の、アリール環とのアルドール反応についてのものなどの、任意の適当な条件を、式1-7の化合物と式6-2の化合物を反応させて、式6-3の化合物をもたらすため使用することができる。例えば、一部の実施形態では、反応は、酸(例えば、メタンスルホン酸)の存在下で行われる。

【0233】

当該技術分野で公知の、窒素保護基の脱保護およびエステルの加水分解についてのものなどの、任意の適当な条件を、式6-3の化合物を式6-4の化合物に変換するため使用することができる。例えば、一部の実施形態では、反応は、塩基(例えば、LiOH)の存在下で行われる。一部の実施形態では、反応は、水素化試薬(例えば、H₂および炭素上のPd)の存在下で行われる。

40

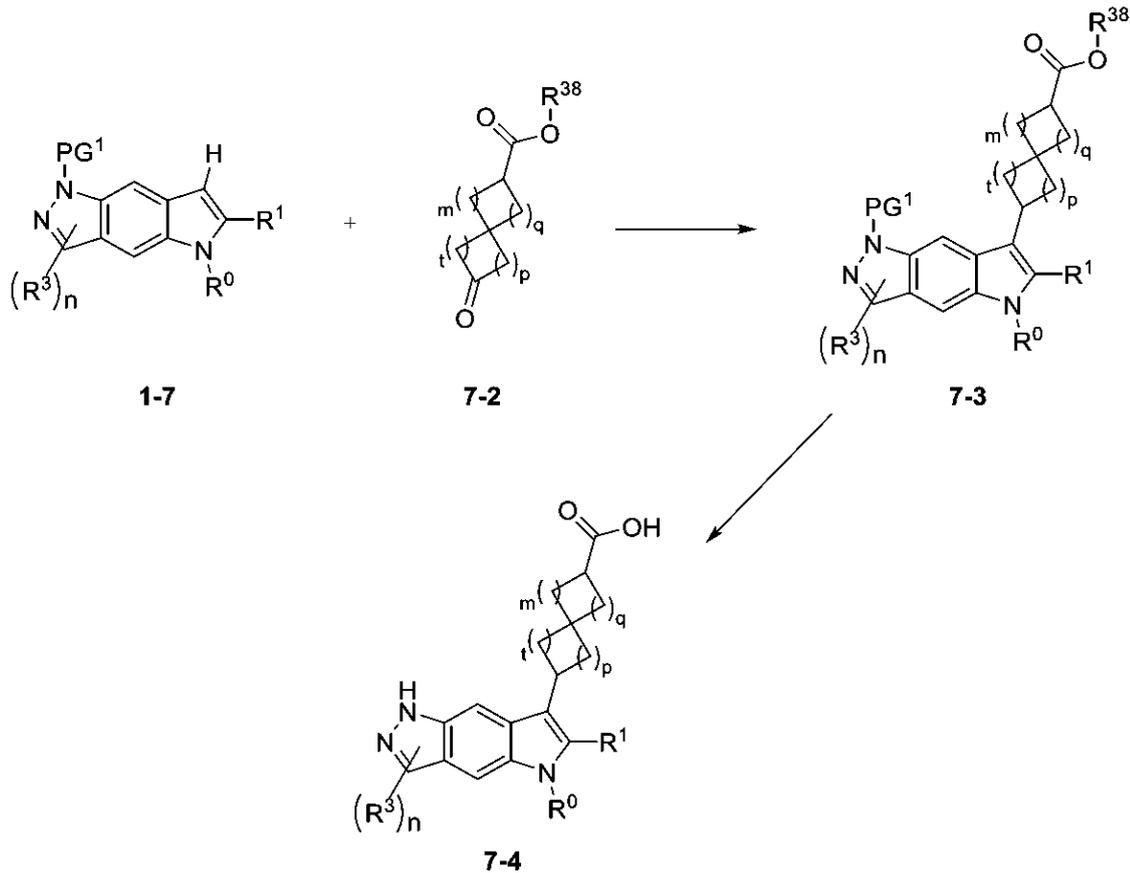
【0234】

スキーム13は、式7-3および7-4の化合物を調製するプロセスを提供する：

50

【化55】

スキーム13



10

20

(式中、スキーム13において示される変数 R^0 、 R^1 、 R^3 、および n は、上で式Iについて定義された通りであり;

PG^1 は、ベンジルオキシカルボニルなどのアミン保護基であり;

m は、0~3から選択される整数であり、 q は、0~3から選択される整数であり、ただし、

(i) m が0であるなら、次に、 q は少なくとも2であり、

(ii) q が0であるなら、次に、 m は少なくとも2であり;

t は、0~3から選択される整数であり、 p は、0~3から選択される整数であり、ただし、

(i) t が0であるなら、次に、 p は少なくとも2であり、

(ii) p が0であるなら、次に、 t は少なくとも2であり、

R^{38} は、C1~C6の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される)。

【0235】

当該技術分野で公知の、アリール環とのアルドール反応についてのものなどの、任意の適当な条件を、式1-7の化合物と式7-2の化合物を反応させて、式7-3の化合物をもたらすため使用することができる。例えば、一部の実施形態では、反応は、酸(例えば、トリフルオロ酢酸およびメタンスルホン酸)の存在下で行われる。

【0236】

当該技術分野で公知の、窒素保護基の脱保護およびエステルの加水分解についてのものなどの、任意の適当な条件を、式7-3の化合物を式7-4の化合物に変換するため使用することができる。例えば、一部の実施形態では、反応は、塩基(例えば、LiOH)の存在下で行われる。一部の実施形態では、反応は、水素化試薬(例えば、 H_2 および炭素上のPd)の存在下で行われる。

【0237】

スキーム14は、式8-3および8-4の化合物を調製するプロセスを提供する:

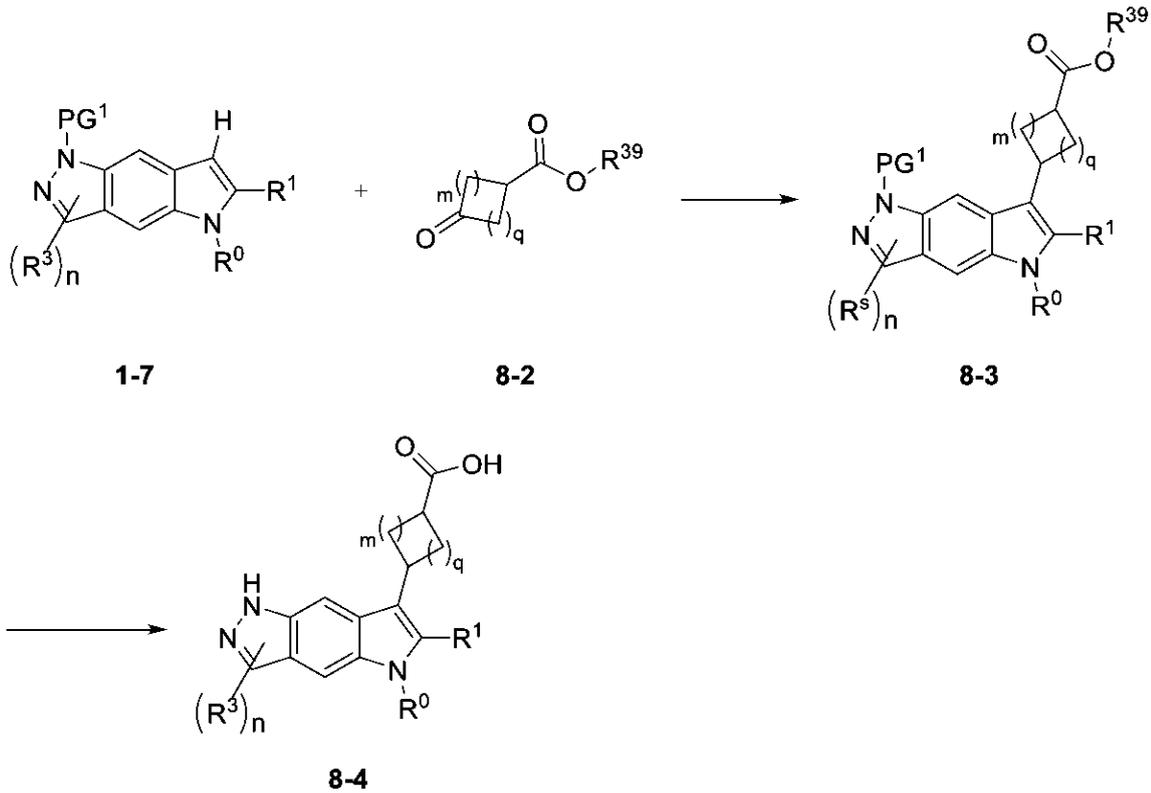
30

40

50

【化56】

スキーム14



10

20

30

40

(式中、スキーム14において示される変数 R^0 、 R^1 、 R^3 、および n は、上で式1について定義した通りであり；

PG^1 は、ベンジルオキシカルボニルなどのアミン保護基から選択され；

m は、0~3から選択される整数であり、 q は、0~3から選択される整数であり、ただし、

(i) m が0であるなら、次に、 q は少なくとも2であり、

(ii) q が0であるなら、次に、 m は少なくとも2であり；

【0238】

R^{39} は、 $C1$ ~ $C6$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される)。

【0239】

当該技術分野で公知の、アリール環とのアルドール反応についてのものなどの、任意の適当な条件を、式1-7の化合物と式8-2の化合物を反応させて、式8-3の化合物をもたらすため使用することができる。例えば、一部の実施形態では、反応は、酸(例えば、トリフルオロ酢酸およびメタンスルホン酸)の存在下で行われる。

【0240】

当該技術分野で公知の、窒素保護基の脱保護およびエステルの加水分解についてのものなどの、任意の適当な条件を、式8-3の化合物を式8-4の化合物に変換するため使用することができる。例えば、一部の実施形態では、反応は、塩基(例えば、 $LiOH$)の存在下で行われる。一部の実施形態では、反応は、水素化試薬(例えば、 H_2 および炭素上の Pd)の存在下で行われる。

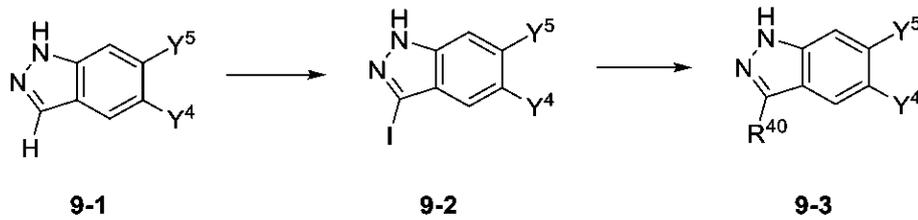
【0241】

スキーム15は、式9-3の化合物を調製するプロセスを提供する：

50

【化57】

スキーム15



10

(式中、スキーム15において、Y4およびY5は、ハロゲンから独立して選択され;R40は、C1~C6の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される)。

【0242】

当該技術分野で公知の、アリール環のヨウ素化反応についてのものなどの、任意の適当な条件を、式9-1の化合物を式9-2の化合物に変換するため使用することができる。例えば、一部の実施形態では、反応は、ヨウ素化試薬(例えば、N-ヨードスクシンイミド)の存在下で行われる。

【0243】

当該技術分野で公知の、アリールハロゲン化物環との金属触媒カップリング反応についてのものなどの、任意の適当な条件を、式9-2の化合物を式9-3の化合物に変換するため使用することができる。例えば、一部の実施形態では、反応は、有機金属試薬(例えば、ジメチル亜鉛)の存在下で行われる。一部の実施形態では、反応は、触媒(例えば、Pd(dppf)₂Cl₂)の存在下で行われる。一部の実施形態では、反応は、加熱の存在下で行われる。

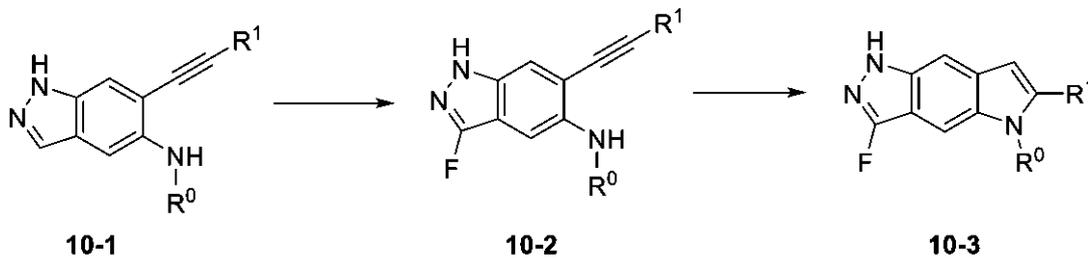
20

【0244】

スキーム16は、式10-3の化合物を調製するプロセスを提供する:

【化58】

スキーム16



30

(式中、スキーム16において示される変数R⁰およびR¹は、上で式Iについて定義した通りである)。

【0245】

当該技術分野で公知の、アリール環のフッ素付加についてのものなどの、任意の適当な条件を、式10-1の化合物を式10-2の化合物に変換するため使用することができる。例えば、一部の実施形態では、反応は、フッ素化剤(例えば、1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンビス(テトラフルオロボレート))の存在下で行われる。一部の実施形態では、反応は、加熱の存在下で行われる。

40

【0246】

当該技術分野で公知の、アルキンアミンカップリングについてのものなどの、任意の適当な条件を、式10-2の化合物を式10-3の化合物に変換するため使用することができる。例えば、一部の実施形態では、反応は、極性溶媒(例えば、DMSO、MeOH、およびAcOH)の存在下で行われる。一部の実施形態では、反応は、加熱の存在と共にされる。

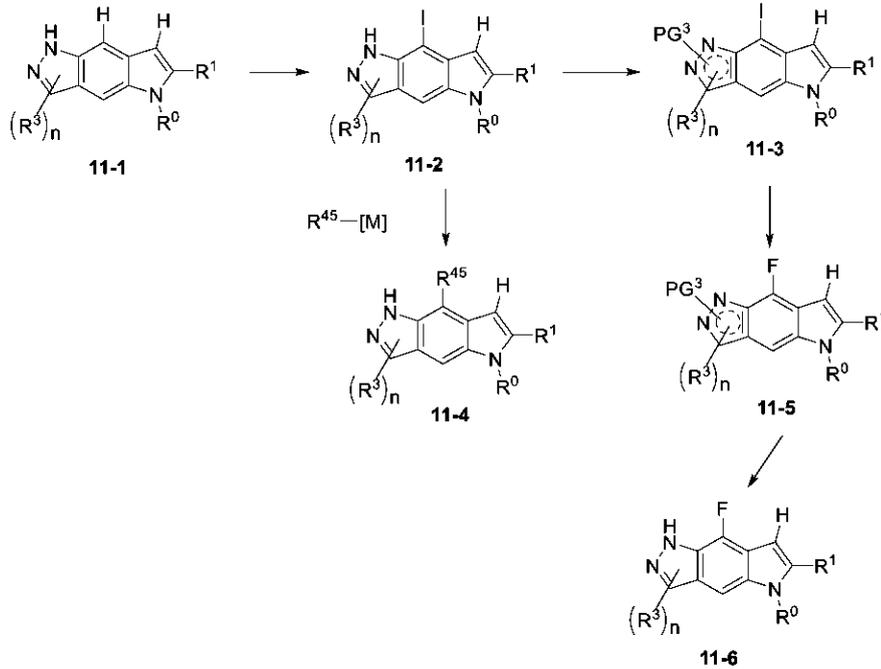
【0247】

50

スキーム 17は、式 11-4 および 11-6 の化合物を調製するプロセスを提供する：

【化 5 9】

スキーム 17



10

20

(式中、スキーム 17において示される変数 R^0 、 R^1 、 R^3 、および n は、上で式 I について定義した通りであり；

PG^3 は、アミン保護基であり；

R^{45} は、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択され；

M は、亜鉛またはホウ素などの金属である)。

【0248】

当該技術分野で公知の、アリール環のヨウ素化についてのものなどの、任意の適当な条件を、式 11-1 の化合物を式 11-2 の化合物に変換するため使用することができる。例えば、一部の実施形態では、反応は、ヨウ素化試薬(例えば、 N -ヨードスクシンイミド)の存在下で行われる。

30

【0249】

当該技術分野で公知の、アミンの保護についてのものなどの、任意の適当な条件を、式 11-2 の化合物を式 11-3 の化合物に変換するため使用することができる。例えば、一部の実施形態では、反応は、保護試薬(例えば、 $Cbz\ Cl$)の存在下で行われる。

【0250】

当該技術分野で公知の、アリールハロゲン化物とのカップリングについてのものなどの、任意の適当な条件を、式 11-2 の化合物を $R^{45}-[M]$ と式 11-4 の化合物に反応させるため使用することができる。一部の実施形態では、 $R^{45}-[M]$ は、ジメチル亜鉛などの有機金属試薬である。

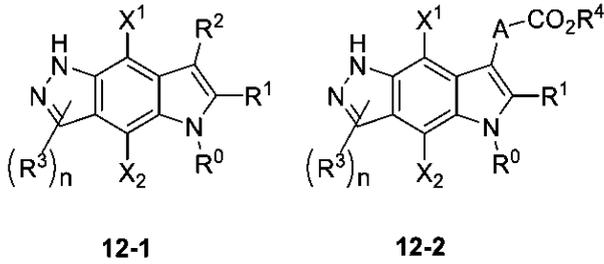
40

【0251】

本発明の別の態様は、式 12-1 および 12-2 の化合物を調製するプロセスを含む：

50

【化60】



10

(式中、式12-1および12-2において示される変数 X^1 、 X^2 、 R^0 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 A 、および n は、上で式Iについて定義された通りである)。

【0252】

式I、1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、10-4、11-4、および11-6の化合物、ならびに化合物1~215を調製するため記載されたプロセスなどの、当業者に公知の任意の適当な条件を使用して、式12-1および12-2の化合物を調製することができる。

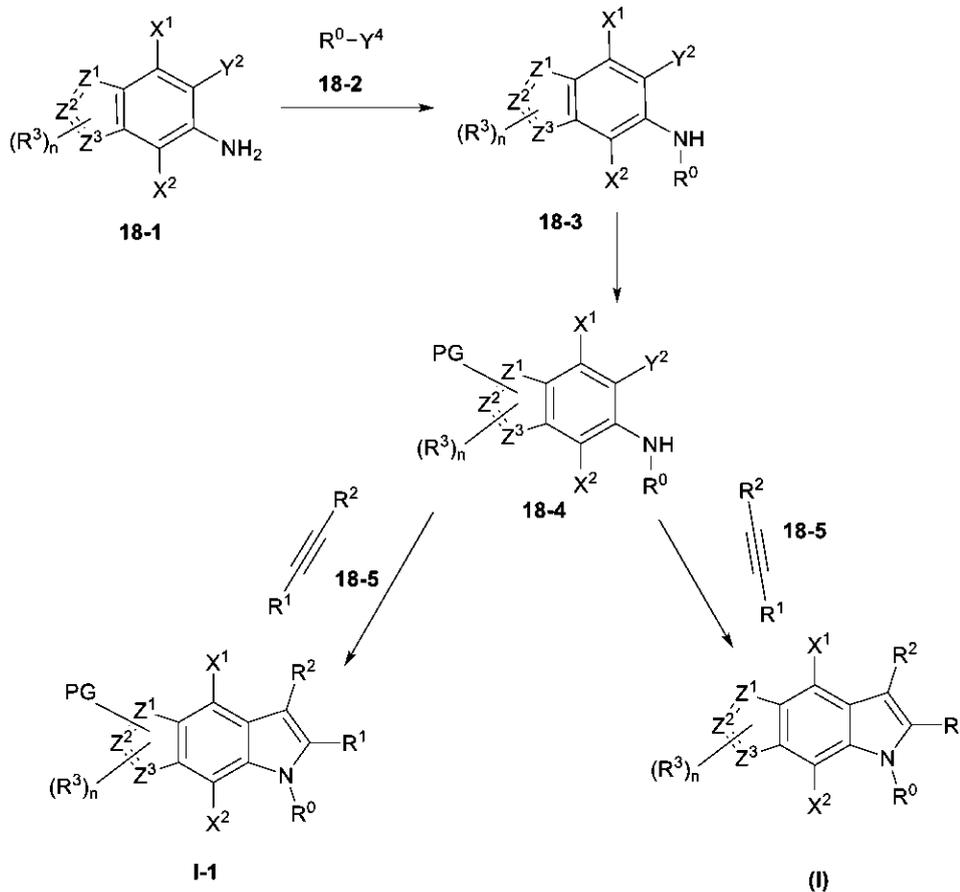
【0253】

スキーム18は、式I-1および式Iの化合物を式18-1の化合物から調製するプロセスを提供する。

20

【化61】

スキーム18



30

40

【0254】

Y^2 は、任意の適当なハロゲン(例えば、Cl、BrまたはI)である。 Y^4 は、適当なハロゲン(

50

例えば、Cl、BrまたはI)である。他の変数は、式Iで定義された通りである。式18-3の化合物は、式18-1の化合物と式18-2の化合物を反応させることによって調製され得る。反応は、触媒システム(例えば、tBuXPhosPd G4)および塩基(例えば、NaOtBu)の存在下で行われてもよい。反応は、tBuOHなどの溶媒において行われてもよい。式18-4の化合物は、窒素原子の保護に適切な任意の試薬を使用して、式18-3の化合物から調製され得る。一部の実施形態では、フェニルスルホニルクロリド(PhSO₂Cl)は、塩基(例えば、KOtBu)の存在下で使用されてもよい。式I-1および式Iの化合物は、式18-4の化合物を式18-5のアルキンと触媒(例えば、Pd(PtBu₃)₂)およびアミン塩基(例えば、N-メチルジシクロヘキシルアミン)の存在下で反応させることによって調製されてもよい。一部の実施形態では、反応は、1,4-ジオキサンなどの極性溶媒において、加熱(110)しながら行われてもよい。

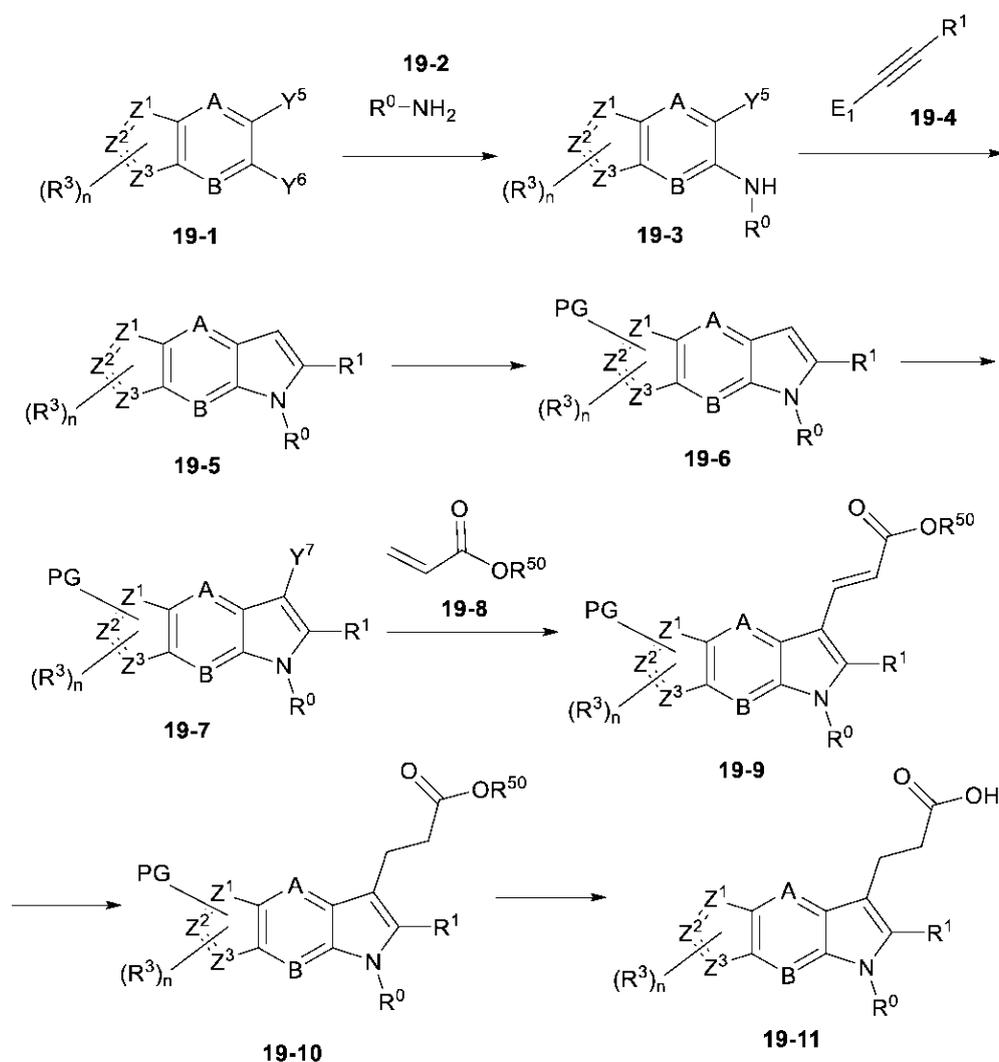
10

【0255】

式IIの化合物は、スキーム19において示される通り、調製され得る。

【化62】

スキーム19



20

30

40

【0256】

Y6およびY7は、適切なハロゲン(例えば、例えば、BrまたはI)である。R⁵⁰は、アルキル基(例えば、例えば、メチル(Me)、エチル(Et)、またはtert-ブチル(t-Bu))である。

【0257】

アミノ化反応の実施についてのものなどの、任意の適切な条件を使用して、式19-1の化

50

合物と式19-2のアミンを反応させて、式19-3の化合物を得てもよい。例えば、反応は、触媒(例えば、BrettPhosPd G1、tBuXPhos Pd G4、BrettPhos Pd G4またはtBuXPhos Pd G1)、適当な塩基(例えば、NaOtBu)、およびTHF、tBuOHまたはエタノールなどの溶媒の存在下で行われてもよい。式19-3の化合物は、当業者に公知のアルキンカップリング(例えば、菌頭カップリング)に適当な、アリールハロゲン化物についての任意の適当な条件を使用して、式19-4のアルキンにカップリングされ得る。一部の実施形態では、反応は、CuIおよびPd(PPh₃)₂Cl₂の存在下で行われてもよい。一部の実施形態では、トリエチルアミンまたはDIPEAなどの塩基が使用されてもよい。一部の代替の実施形態では、KOHまたはCsFなどの塩基が使用されてもよい。一部の実施形態では、反応は、加熱(70)しながら行われてもよい。式19-6の化合物は、適当な保護基試薬を使用して、19-5から調製され得る。例えば、PivCl、SEM-Cl、またはPhSO₂-Clが、使用されてもよい。反応は、任意の適当な塩基(例えば、KOtBuまたはKOH)の存在下で行われ得る。式19-7の化合物は、式19-6の化合物のハロゲン化剤(例えば、N-ヨードスクシンイミドまたはN-プロモスクシンイミド)とのジクロロメタンなどの溶媒における反応により調製され得る。式19-9の化合物は、アリールハロゲン化物のアルケンとのカップリングについての任意の適当な方法を使用して、19-7および19-8から調製され得る。例えば、触媒システム(例えば、Pd(PtBu₃)₂)の存在下。一部の実施形態では、反応は、塩基(例えば、N-メチルジシクロヘキシルアミン、KHCO₃またはK₂CO₃)の存在下で行われる。当該技術分野で公知の、オレフィンの水素化反応についてのものなどの、任意の適当な条件を、式19-9の化合物を反応させて、式19-10の化合物をもたらすため使用することができる。例えば、一部の実施形態では、反応は、水素化試薬(例えば、H₂および炭素上のPd、または炭素上のNH₄HCO₂Pd)の存在下で行われる。当該技術分野で公知の、エステルの加水分解についてのものなどの、任意の適当な条件を、式19-10の化合物を式19-11の化合物に変換するため使用することができる。例えば、一部の実施形態では、反応は、塩基(例えば、LiOHまたはNaOH)の存在下で行われる。

10

20

30

40

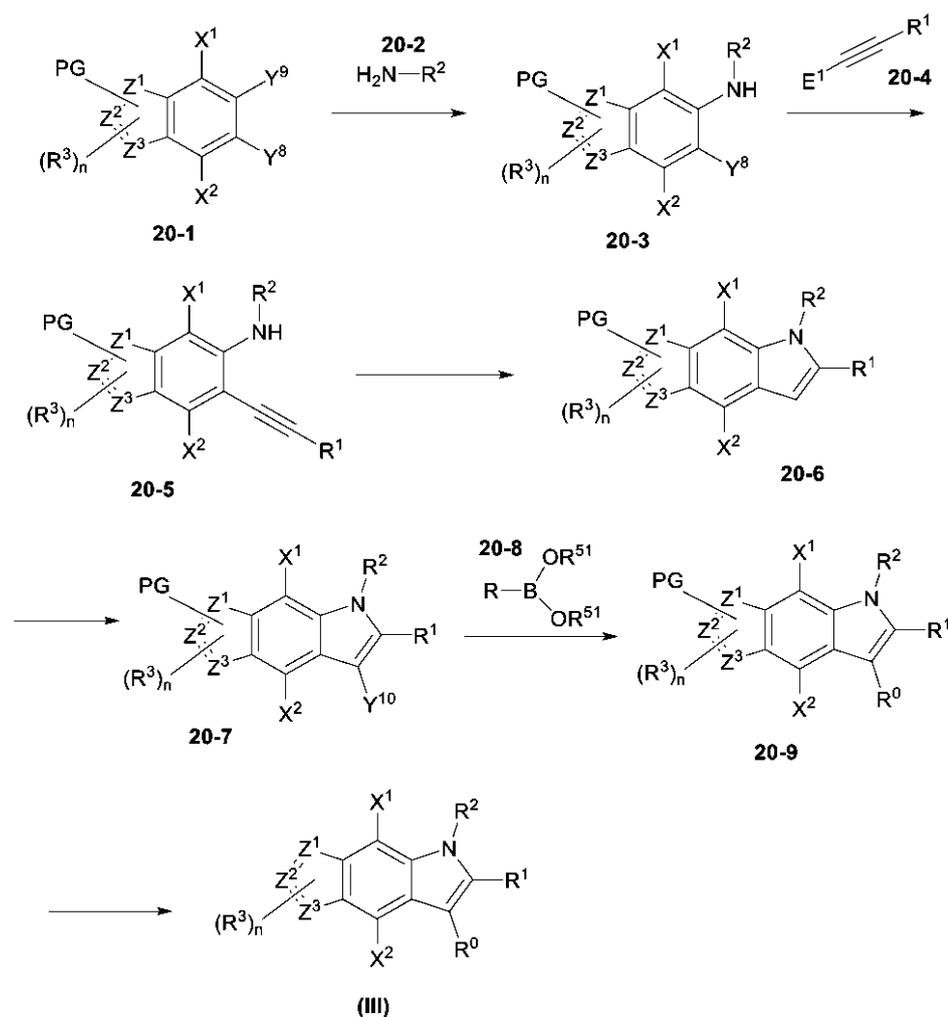
50

【0258】

スキーム20は、式IIIの化合物の調製方法を記載する。

【化 6 3】

スキーム 20



10

20

30

【 0 2 5 9】

Y^8 および Y^9 は、適当なハロゲン(例えば、Cl、BrまたはI)である。 Y^{10} は、BrまたはIである。 R^{51} は、環状のボロネートエステルにおける環の一部として連結した水素(H)、メチル(Me)、アルキル、またはアルキルである。アミンをアリールハロゲン化物と反応させる任意の適当な方法を使用して、式20-3の化合物が20-1および式20-2についてのアミンから調製され得る。一部の実施形態では、反応は、触媒(例えば、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)およびBINAPなどのリガンドの存在下、塩基(例えば、 Cs_2CO_3)の存在下で行われてもよい。式20-5の化合物は、式20-4のアルキンとの菌頭カップリングにより20-3から調製され得る。一部の実施形態では、反応は、 $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ 、XPhos、および Cs_2CO_3 などの塩基の存在下で行われてもよい。式20-6の化合物は、アミンのアルキンへの分子内環化についての任意の適当な方法を使用して、式20-5の化合物から調製され得る。一部の例では、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデンe]-クロロ-ゴールドなどのAu触媒が使用されてもよい。AgBF₄などの試薬が存在してもよい。反応は、追加の熱(例えば、60)の存在下で行われ得る。式20-7の化合物は、式20-6の化合物をハロゲン化剤(例えば、N-ヨードスクシンイミドまたはN-プロモスクシンイミド)とジクロロメタンなどの溶媒において反応させることにより調製され得る。ボロン酸または式20-8のボロン酸エステルの式20-7のアリールハロゲン化物との鈴木カップリングは、式20-9の化合物を提供する。一部の実施形態では、SPhosPd G3などの触媒が使用される。一部の実施形態では、反応は、塩基(例えば、 K_3PO_4)の存在下、極性溶媒(

40

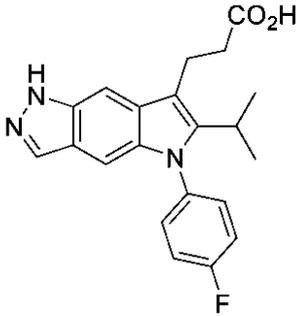
50

例えば、1,4-ジオキサソール)において高温(80)で行われてもよい。式IIIの化合物は、窒素保護基の除去に適切な方法を使用して、式20-9の化合物から調製され得る。一部の実施形態では、例えば、窒素保護基がピバロイルである場合、塩基(例えば、NaOH or KOH)の極性溶媒(例えば、THFおよびMeOH混合物)中の水溶液が、使用されてもよい。反応は、加熱(例えば、55)しながら行われ得る。

【0260】

一部の実施形態では、式32の化合物

【化64】



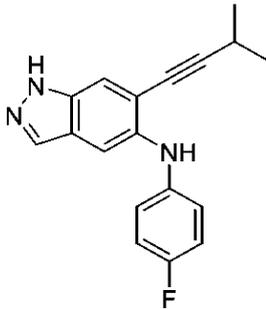
32

10

その医薬的に許容される塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体を調製する方法が開示され、方法は、式C4の化合物を

20

【化65】



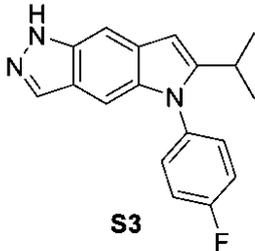
C4

30

【0261】

少なくとも一つの酸と反応させて、式S3の化合物を生成する工程を含む。

【化66】



S3

40

【0262】

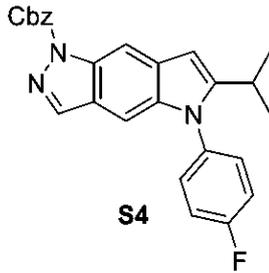
一部の実施形態では、少なくとも一つの酸は、酢酸である。

【0263】

一部の実施形態では、方法は、式S3の化合物をクロロギ酸ベンジルと少なくとも一つの塩基の存在下で反応させて、式S4の化合物を生成する工程をさらに含む。

50

【化67】



10

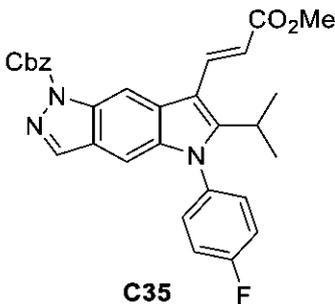
【0264】

一部の実施形態では、少なくとも一つの塩基は、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-アミレート、およびナトリウムメトキシドから選択される。

【0265】

一部の実施形態では、方法は、式S4の化合物をメチル-3,3-ジメトキシプロピオネートと少なくとも一つの酸の存在下で式C35の化合物を生成する工程をさらに含む。

【化68】



20

【0266】

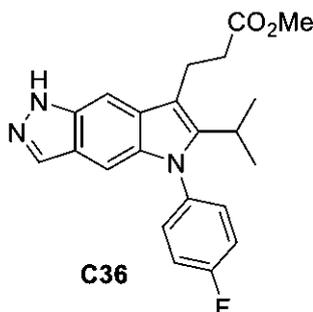
一部の実施形態では、少なくとも一つの酸は、パラ-トルエンスルホン酸およびパラ-トルエンスルホン酸水和物から選択される。

30

【0267】

一部の実施形態では、方法は、式C35の化合物を水素化して、式C36の化合物を生成する工程をさらに含む。

【化69】



40

【0268】

一部の実施形態では、水素化は、パラジウム炭素および水素ガスを使用して行われる。一部の実施形態では、方法は、式C36の化合物を加水分解して、式32の化合物を生成する工程をさらに含む。一部の実施形態では、加水分解は、式C36の化合物の少なくとも一つの塩基との反応および少なくとも一つの酸での続く酸化を含む。一部の実施形態では、

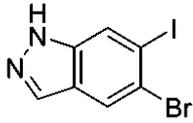
50

加水分解は、式C36の化合物の水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、およびナトリウムメトキシドから選択される少なくとも一つの塩基との反応ならびに少なくとも一つの酸での続く酸化を含む。一部の実施形態では、加水分解は、式C36の化合物の水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、およびナトリウムメトキシドから選択される少なくとも一つの塩基との反応ならびに酢酸から選択される少なくとも一つの酸での続く酸化を含む。

【0269】

一部の実施形態では、方法は、式C7の化合物を

【化70】



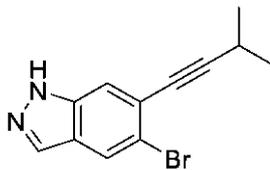
C7

10

【0270】

3-メチル-1-ブチンと少なくとも一つのカップリング試薬および少なくとも一つの塩基の存在下で反応させて、式C8の化合物を生成する工程をさらに含む。

【化71】



C8

20

【0271】

一部の実施形態では、少なくとも一つのカップリング試薬は、CuIおよびPd(PPh₃)₂Cl₂から選択される。一部の実施形態では、少なくとも一つの塩基は、トリエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、およびピリジンから選択される。

30

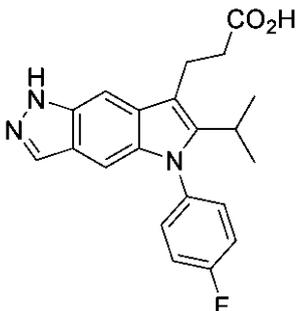
【0272】

一部の実施形態では、方法は、式C8の化合物を4-フルオロアニリンとパラジウム触媒および少なくとも一つの塩基の存在下で反応させて、式C4の化合物を生成する工程をさらに含む。一部の実施形態では、少なくとも一つの塩基は、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-アミレート、およびナトリウムメトキシドから選択される。

【0273】

一部の実施形態では、式32の化合物、

【化72】



32

40

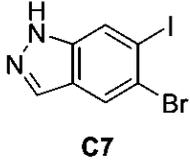
50

【 0 2 7 4 】

その医薬的に許容される塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体を調製する方法であって、

(a) 式C7の化合物を

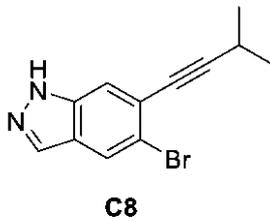
【化73】



10

3-メチル-1-ブチンと少なくとも一つのカップリング試薬および少なくとも一つの塩基の存在下で反応させて、式C8の化合物を生成する工程をさらに含む。

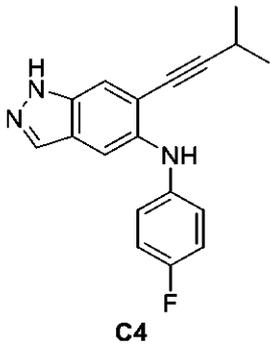
【化74】



20

(b) 式C8の化合物を4-フルオロアニリンとパラジウム触媒および少なくとも一つの塩基の存在下で反応させて、式C4の化合物を生成する工程；

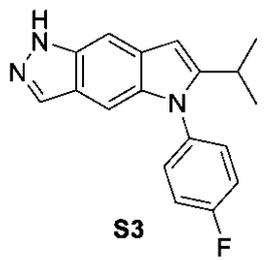
【化75】



30

(c) 式C4の化合物を少なくとも一つの酸と反応させて、式S3の化合物を生成する工程；

【化76】

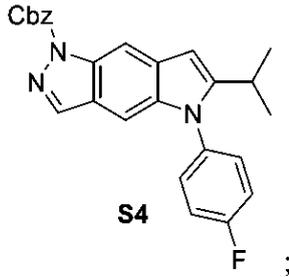


40

(d) 式S3の化合物をクロロギ酸ベンジルと少なくとも一つの塩基の存在下で反応させて、式S4の化合物を生成する工程；

50

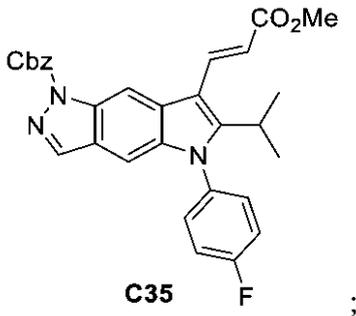
【化 7 7】



10

(e) 式S4の化合物をメチル-3,3-ジメトキシプロピオネートと少なくとも一つの酸の存在下で反応させて、式C35の化合物を生成する工程；

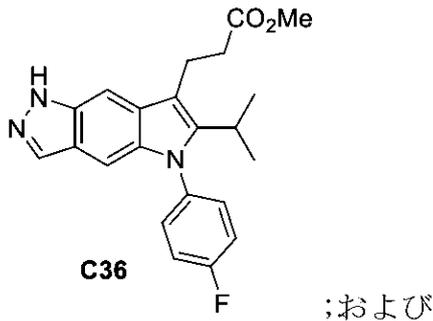
【化 7 8】



20

(f) 式C35の化合物を水素化して、式C36の化合物を生成する工程

【化 7 9】



30

(g) 式C36の化合物を加水分解して、式32の化合物を生成する工程を含む、方法が開示される。

【0 2 7 5】

一部の実施形態では、(a)において使用される少なくとも一つのカップリング試薬は、CuIおよびPd(PPh₃)₂Cl₂から選択される。一部の実施形態では、(a)における少なくとも一つの塩基は、トリエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、およびピリジンから選択される。一部の実施形態では、(b)における少なくとも一つの塩基は、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-アミレート、およびナトリウムメトキシドから選択される。一部の実施形態では、(c)における少なくとも一つの酸は、酢酸である。一部の実施形態では、(d)における少なくとも一つの塩基は、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-アミレート、およびナトリウムメトキシドから選択される。一部の実施形態では、(e)における少なくとも一つの酸は、パラ-トルエンスルホン酸およびパラ-トルエンスルホン酸水和物から選択される。一部の実施形態では、(f)における水素化は、パラジウム炭素および水素ガスを使用して行われる。一部の実施形態では、(g)における加水分解は、式C36の化

40

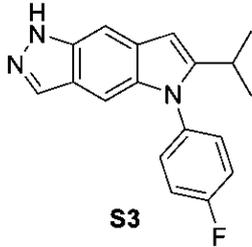
50

化合物の少なくとも一つの塩基との反応および少なくとも一つの酸での続く酸化を含む。一部の実施形態では、(g)における加水分解は、式C36の化合物の水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、およびナトリウムメトキシドから選択される少なくとも一つの塩基との反応ならびに少なくとも一つの酸での続く酸化を含む。一部の実施形態では、(g)における加水分解は、式C36の化合物の水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、およびナトリウムメトキシドから選択される少なくとも一つの塩基との反応ならびに酢酸から選択される少なくとも一つの酸での続く酸化を含む。

【0276】

一部の実施形態では、式S3の化合物、

【化80】

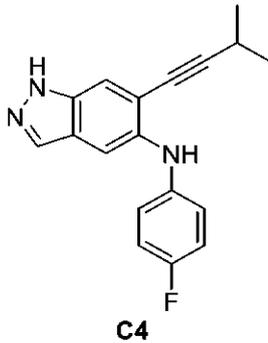


10

その塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体を調製する方法であって、式C4の化合物を

20

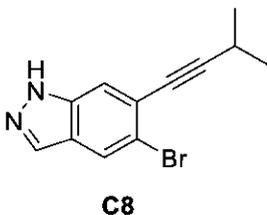
【化81】



30

少なくとも一つの酸と反応させる工程を含む方法が、開示される。一部の実施形態では、少なくとも一つの酸は、酢酸である。一部の実施形態では、式C4の化合物は、式C8の化合物を

【化82】

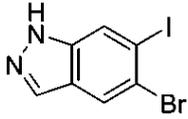


40

4-フルオロアニリンとパラジウム触媒および少なくとも一つの塩基の存在下で反応させることにより調製される。一部の実施形態では、少なくとも一つの塩基は、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-アミレート、およびナトリウムメトキシドから選択される。一部の実施形態では、式C8の化合物は、式C7の化合物を

50

【化 8 3】



C7

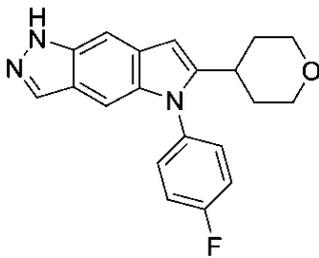
3-メチル-1-ブチンと少なくとも一つのカップリング試薬および少なくとも一つの塩基の存在下で反応させることにより調製される。一部の実施形態では、少なくとも一つのカップリング試薬は、CuIおよびPd(PPh₃)₂Cl₂から選択される。一部の実施形態では、少なくとも一つの塩基は、トリエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、およびピリジンから選択される。

10

【 0 2 7 7】

一部の実施形態では、式S6の化合物、

【化 8 4】

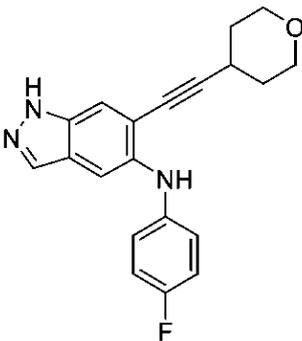


S6

20

その塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体を調製する方法であって、式C15の化合物を含む溶液を

【化 8 5】



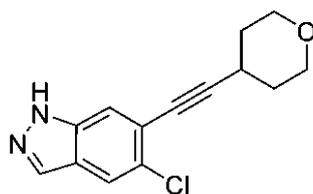
C15

30

少なくとも一つの塩基と共に加熱する工程を含む方法が、開示される。一部の実施形態では、方法は、式C14の化合物を

40

【化 8 6】



C14

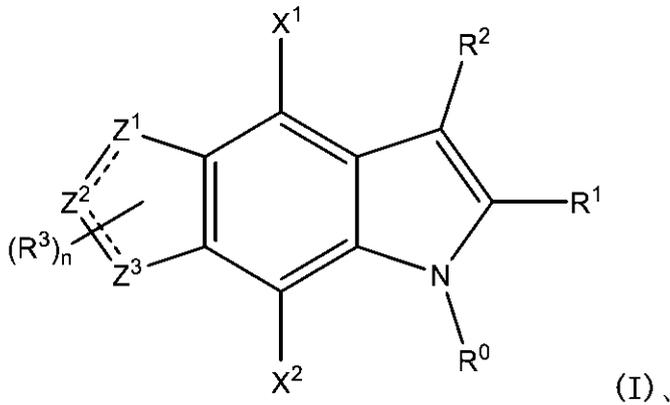
50

4-フルオロアニリン、少なくとも一つの塩基、および少なくとも一つのパラジウム前触媒と反応させて、式S6の化合物を生成する工程をさらに含む。一部の実施形態では、少なくとも一つの塩基は、ナトリウムt-ブトキシドである。一部の実施形態では、少なくとも一つのパラジウム前触媒は、BrettPhosPd G4である。

IV. 例示的实施形態

1. 式(I):

【化87】



10

(式中、

20

(i) R^0 は、

(a) $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、アルキル基は、1~4個のRAで場合により置換されている;ならびに

(b) 1~4個のRA

(式中、各RAは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、チオール、スルホン酸、スルホンアミド、スルフィンアミド、アミノ、アミド、5~10員の芳香環、および $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基から独立して選択され、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基は、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルスルフィンアミド、アミノアルキル、およびアルキルアミドから選択され、5~10員の芳香環および $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基は、ハロゲンおよびメトキシから選択される1~4個の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている5~10員の芳香環から選択され;

30

(ii) R^1 は、

(a) $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基であって、アルキル基は、ハロゲン、

カルボン酸、

シアノ、および

アルキル基およびアルコキシ基から選択され、1~4個のハロゲンで場合により置換されている、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基から選択される1~4個の置換基で場合により置換されている、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、

40

(b)

ハロゲン、

シアノ、および

1~4個のハロゲンで場合により置換されている、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される1~4個の置換基で場合により置換されている $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基;

(c) $C_1 \sim C_8$ の複素環、ならびに

(d) $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択され;

(iii) R^2 は、

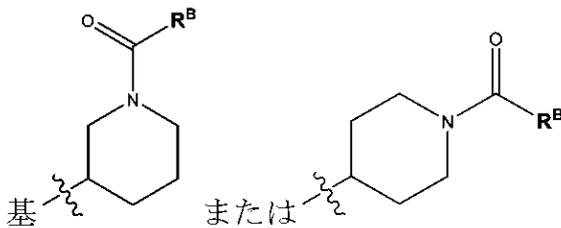
水素、

50

シアノ、
ハロゲン、
アルキルアミド基、
オキシ基、
C₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基、
5または6員のヘテロアリール基、
シアノ基、
アミノ基、
アミノアルキル基、
アルキルアミド基、
アルキルスルホニル基、
アルキルスルホンアミド基、
アルキルスルホキシド基、

10

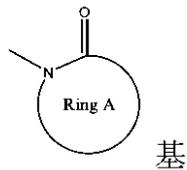
【化88】



20

(式中、R^Bは、アミノ基、C₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、およびO-R^C基(式中、R^Cは、アリール基で置換されたC₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される)から選択される)、
基N-C(O)-R^B(式中、R^Bは、アミノ基、C₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、およびO-R^C基(式中、R^Cは、アリール基で置換されたC₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される)から選択される)、

【化89】



30

(式中、環Aは、環A窒素に加えて1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4～8員の環から選択される)、および/または
ウロン酸でエステル化されたカルボン酸基で場合により置換されているC₁～C₈の直鎖、分岐、および環状アルキル基、

C₂～C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、
C₂～C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキニル基、
A-CO₂R⁴基(式中、Aは、場合により存在し、存在する場合、
C₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基、
C₂～C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、
C₁～C₈の直鎖または分岐のアルキル基に連結したC₃～C₈のシクロアルキル、
C₃～C₈のシクロアルキル基に連結したC₁～C₈の直鎖または分岐のアルキル、
C₃～C₈のシクロアルキル基に連結したC₃～C₈のシクロアルキル、
C₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基に連結したC₃～C₈のシクロアルキルに
連結したC₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキルから選択され、
Aの最大3個の炭素原子は、1～4個のハロゲンまたは1～3個のC₁～C₄の直鎖、分岐、も

40

50

しくは環状の基で場合により置換され、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、または環状の基は、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、直鎖、分岐、または環状の $C_1 \sim C_4$ の基は、1～4個のハロゲンで場合により置換され、

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびに $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、

A-C(O)NH₂基(式中、Aは、場合により存在し、存在する場合、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基、

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、

$C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル、

$C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキルに連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルから選択され、

Aの最大3個の炭素原子は、1～4個のハロゲンまたは1～3個の $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、もしくは環状の基で場合により置換され、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、または環状の基は、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、直鎖、分岐、または環状の $C_1 \sim C_4$ の基は、1～4個のハロゲンで場合により置換され、

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびに $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、

C(O)NR⁶R⁷(式中、R⁶およびR⁷は、

水素、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

シアノ、ハロゲンから選択される1個または複数の置換基で場合により置換されている4～8員の複素環、

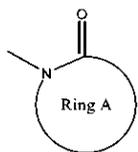
$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、および

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

またはR⁶およびR⁷は、それらが結合している窒素と一緒にあって、それらが結合している窒素に加えて、1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4～8員の環を形成し、環は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、および $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される置換基で場合により置換される)、

SO₂R⁵基(式中、R⁵は、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびに $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、ならびに

【化90】



基

(式中、環Aは、環A窒素に加えて1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4～8員の環である)から選択され;

(iv) X¹およびX²は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状基から独立して選択され、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基は、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキル基から選択され、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基は、1～4個のハロゲンで場合により置換され;

(v) 各

【化91】

===

10

20

30

40

50

は、単結合または二重結合を表し、ただし、一つ以下の

【化 9 2】

===

は、二重結合であり;

(vi) 各 R^3 は、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびに $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基から独立して選択され、直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基は、1~4個のハロゲンで場合により置換され;

(vii) n は、0、1、2、および3から選択される整数であり、

10

(viii) Z^1 、 Z^2 、および Z^3 は、炭素、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択され、 Z^1 、 Z^2 、および/または Z^3 が、炭素または窒素である場合、炭素および窒素の価数は、水素原子、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐状、および環状のアルキル、またはシアノで満たされる)の化合物、その互変異性体、前述のいずれかの医薬的に許容される塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体が示され得る。

2. R^0 が、ヘテロアリール環から選択される、実施形態1、14、もしくは16のいずれか一つの化合物、その互変異性体、化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容される塩、または化合物、互変異性体、もしくは塩の重水素化誘導体。

3. R^0 がフェニルである、実施形態1、14、もしくは16のいずれか一つの化合物、その互変異性体、化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容される塩、または化合物、互変異性体、もしくは塩の重水素化誘導体。

20

4. R^0 が、1~2個の置換基で置換されている、実施形態1~3、14、もしくは16のいずれか一つの化合物、その互変異性体、化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容される塩、または化合物、互変異性体、もしくは塩の重水素化誘導体。

5. 1~2個の置換基が、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_4$ アルキル基から独立して選択される、実施形態1~4、14、もしくは16のいずれか一つの化合物、その互変異性体、化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容される塩、または化合物、互変異性体、もしくは塩の重水素化誘導体。

6. R^0 が、フッ素および/またはメチル基で置換されている、実施形態1-5、14、もしくは16のいずれか一つの化合物、その互変異性体、化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容される塩、または化合物、互変異性体、もしくは塩の重水素化誘導体。

30

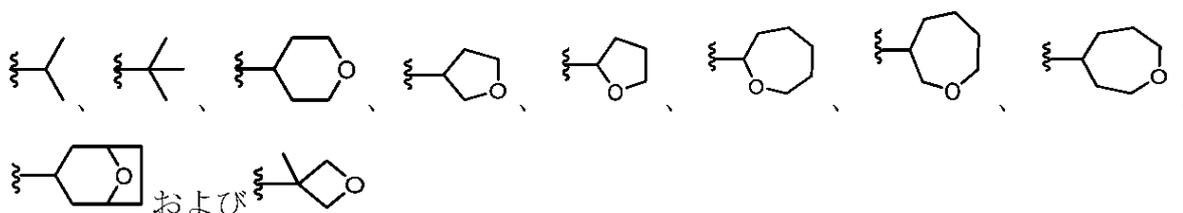
7. R^1 が、 $C_1 \sim C_3$ の直鎖および分岐のアルキル基ならびに $C_4 \sim C_6$ の環状のアルキル基から選択される、実施形態1、14、もしくは16のいずれか一つの化合物、その互変異性体、化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容される塩、または化合物、互変異性体、もしくは塩の重水素化誘導体。

8. R^1 が、 C_6 の環状のアルキル基(1個の炭素原子が、ヘテロ原子により置換されている)から選択される、実施形態7、14、もしくは16のいずれか一つの化合物、その互変異性体、化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容される塩、または化合物、互変異性体、もしくは塩の重水素化誘導体。

9. R^1 が、

40

【化 9 3】



50

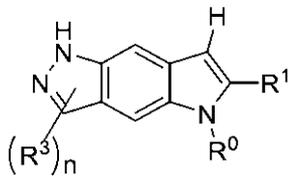
、もしくは塩の重水素化誘導体。

10. Z¹、Z²、およびZ³の少なくとも一つが、窒素である、実施形態1、14、もしくは16のいずれか一つの化合物、その互変異性体、化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容される塩、または化合物、互変異性体、もしくは塩の重水素化誘導体。

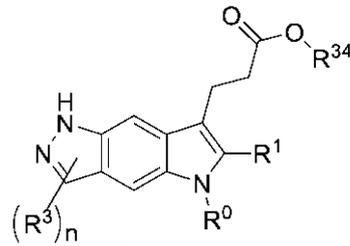
11. Z¹、Z²、およびZ³の二つが、窒素であり、他が、炭素および窒素から選択される、実施形態10の化合物、その互変異性体、化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容される塩、または化合物、互変異性体、もしくは塩の重水素化誘導体。

12. 式1-6、3-4、3-5、3-6、4-3、5-3、6-4、7-4、8-4、12-1、および12-2:

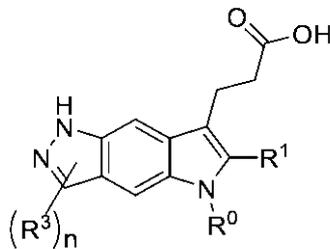
【化94】



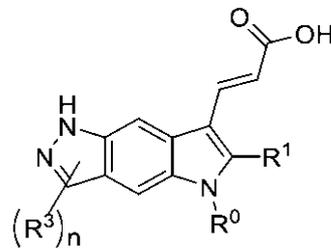
1-6



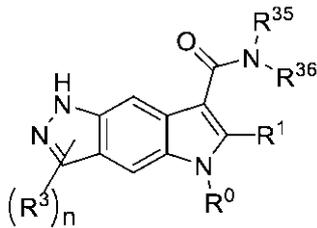
3-4



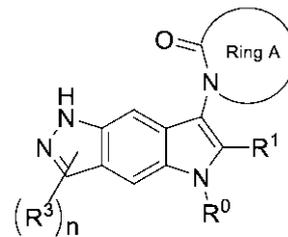
3-5



3-6



4-3



5-3

10

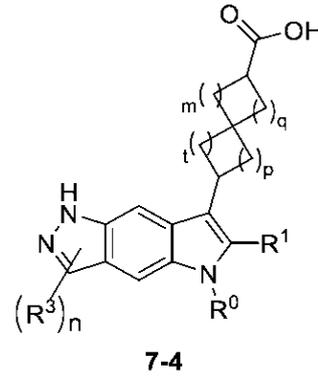
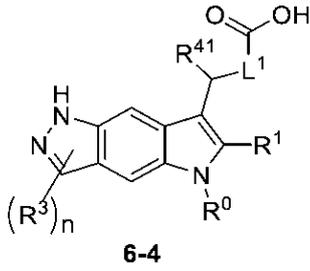
20

30

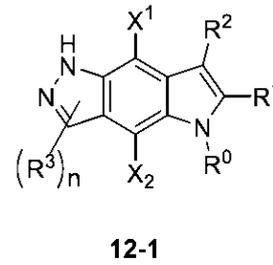
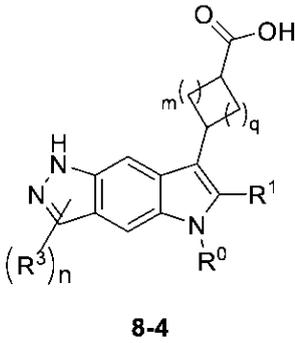
40

50

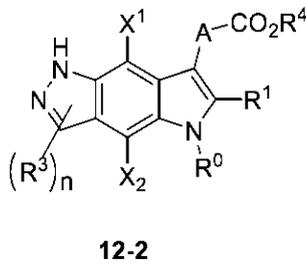
【化 9 5】



10



20



30

(式中、

R⁰、R¹、R²、R³、R⁴、X¹、X²、A、およびnは、式(1)の化合物について定義され、
R³⁴は、C₁～C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択され；

R³⁵およびR³⁶は、C₁～C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択されるか；
またはR³⁵およびR³⁶は、それらが結合しているN原子と一緒に、C₁～C₆の直鎖、
分岐、および環状のアルキル基で場合により置換されている、4～6員の環を形成し；

R⁴¹は、H、C₁～C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択され；

L¹は、

C₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、

40

C₂～C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

C₁～C₈の直鎖または分岐のアルキル基に連結したC₃～C₈のシクロアルキル、

C₃～C₈のシクロアルキル基に連結したC₁～C₈の直鎖または分岐のアルキル、

C₃～C₈のシクロアルキル基に連結したC₃～C₈のシクロアルキル、

C₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基に連結したC₃～C₈のシクロアルキルに
連結したC₁～C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキルから選択され、

L¹の最大3個の炭素原子は、1～3個のC₁～C₄の直鎖、分岐、もしくは環状の基で場合
により置換されており、C₁～C₄の直鎖、分岐、または環状の基は、アルキル基および
アルコキシ基から選択され、直鎖、分岐、または環状のC₁～C₄基は、1～4個のハロゲン
で場合により置換されており、

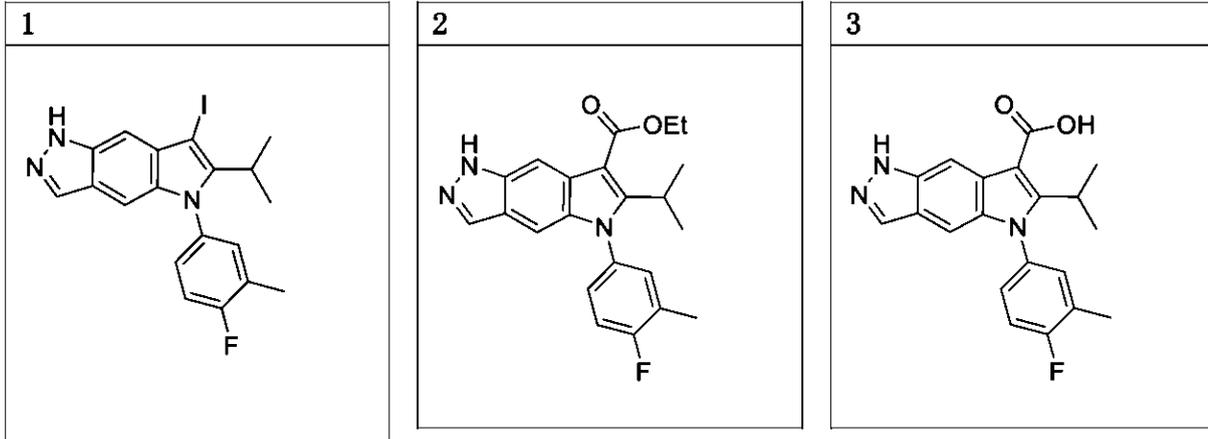
50

mは、0～3から選択される整数であり、qは、0～3から選択される整数であり、ただし、
 (i)mが0であるなら、qは、少なくとも1であり；
 (i)qが0であるなら、次に、mは少なくとも1であり；
 tは、0～3から選択される整数であり、pは、0～3から選択される整数であり、ただし、
 (i)tが0であるなら、pは、少なくとも2であり；
 (ii)pが0であるなら、tは少なくとも2である)のいずれか一つの化合物その互変異性体、
 このような化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容される塩、または前述のいずれかの
 重水素化誘導体である。

13.

【化96】

10



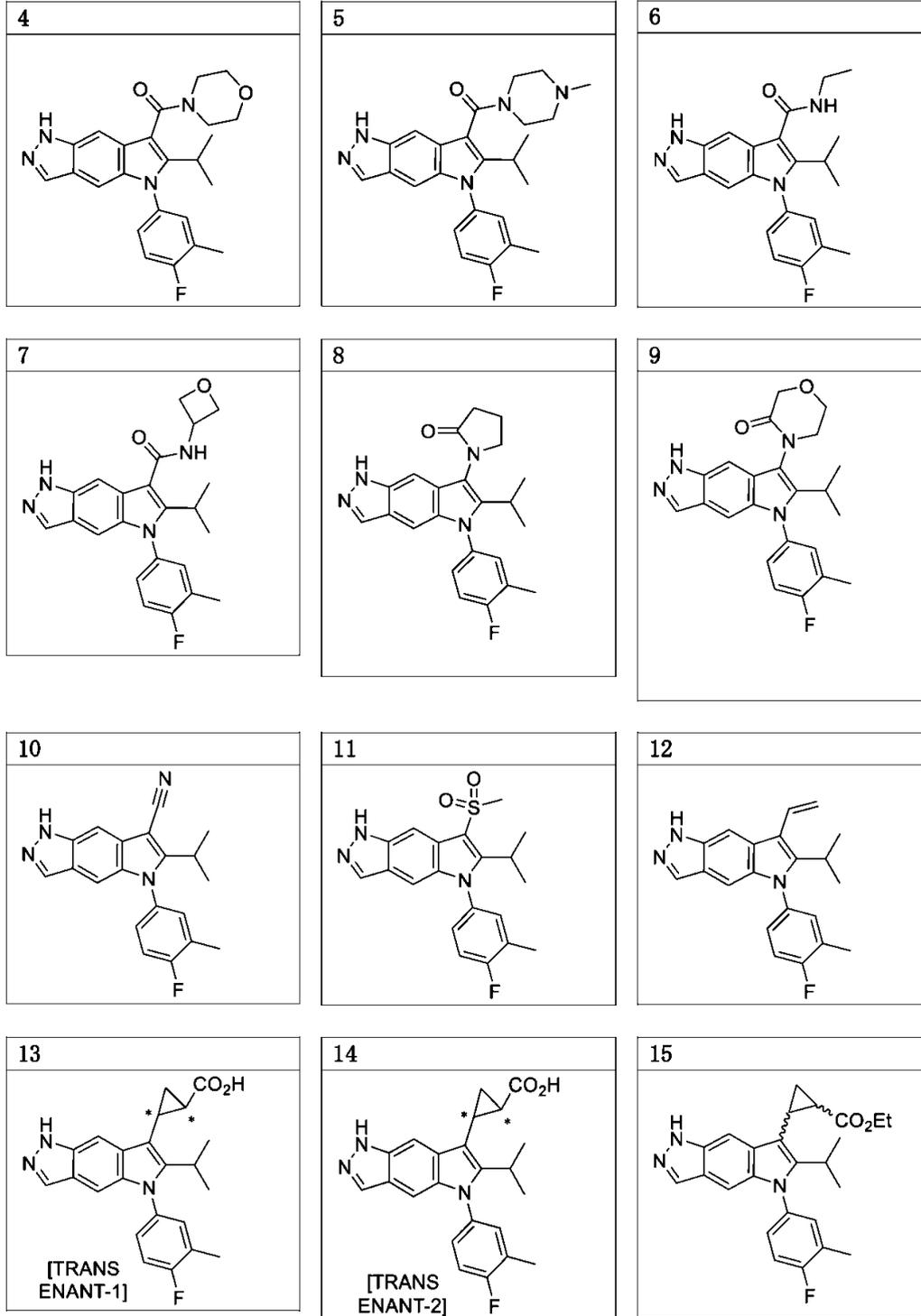
20

30

40

50

【化 9 7】



10

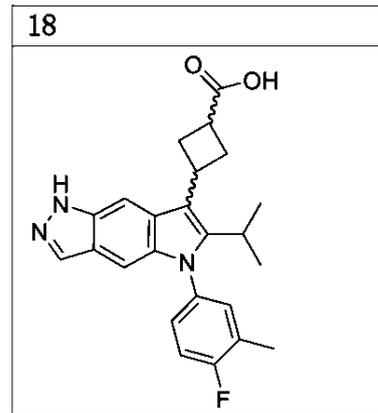
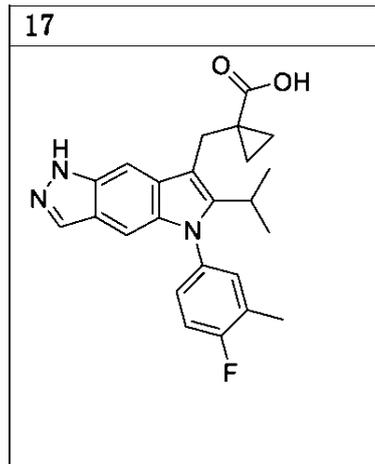
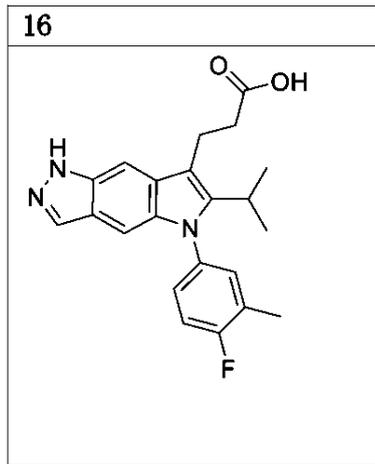
20

30

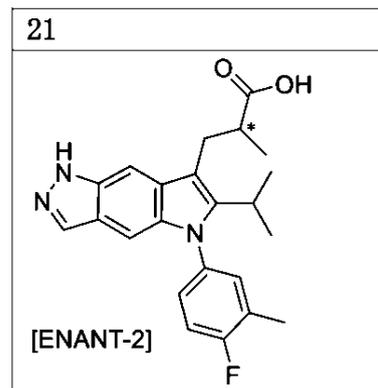
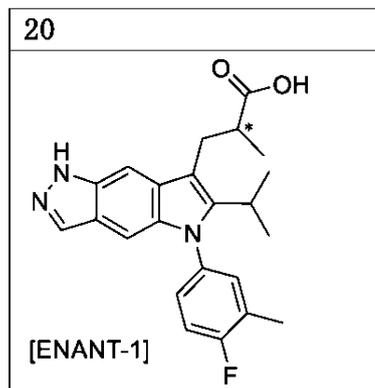
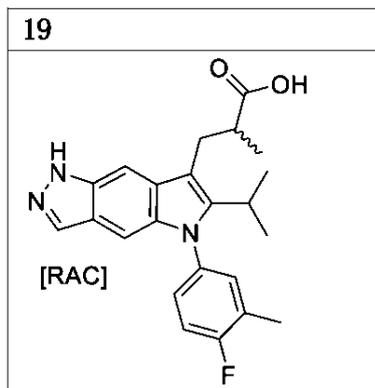
40

50

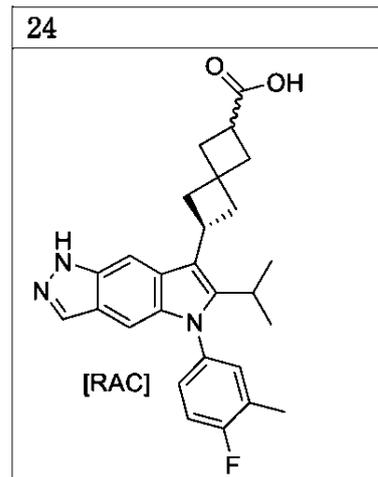
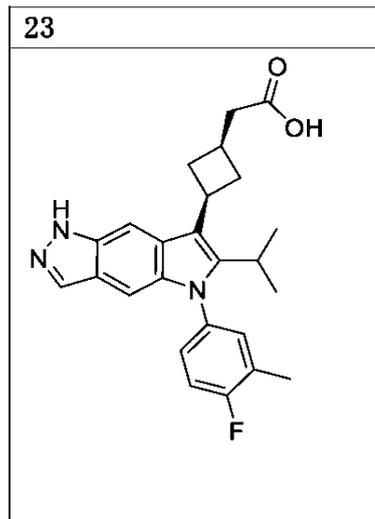
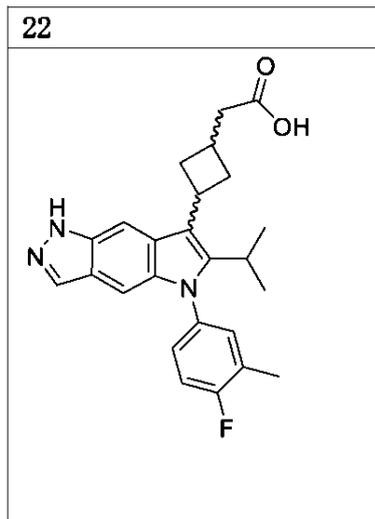
【化 9 8】



10



20

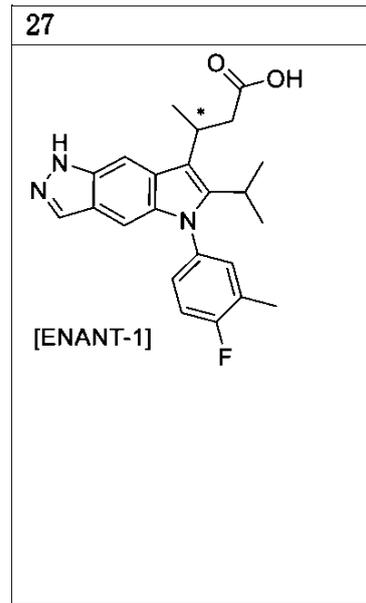
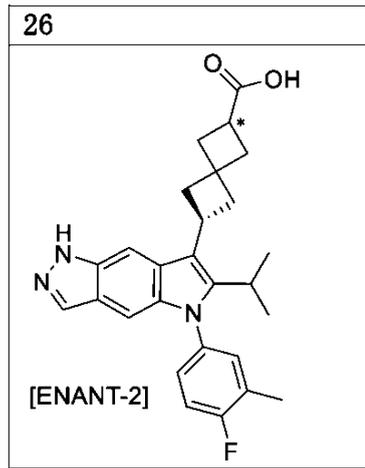
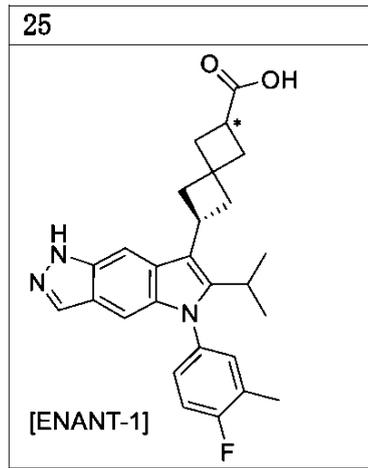


30

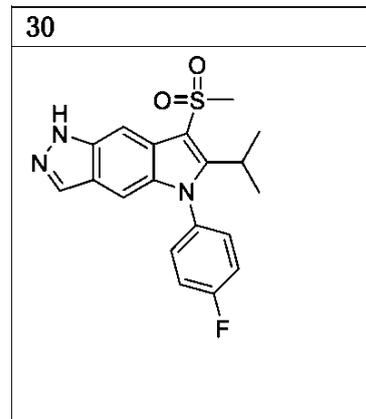
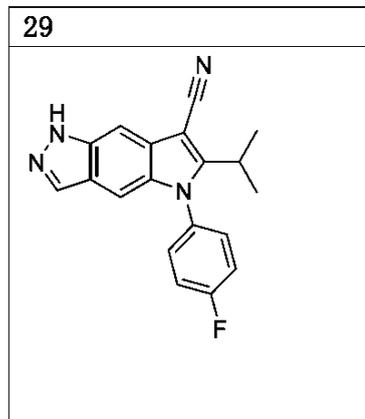
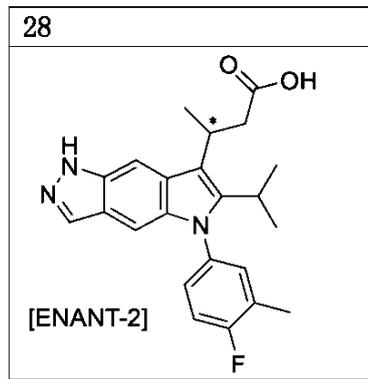
40

50

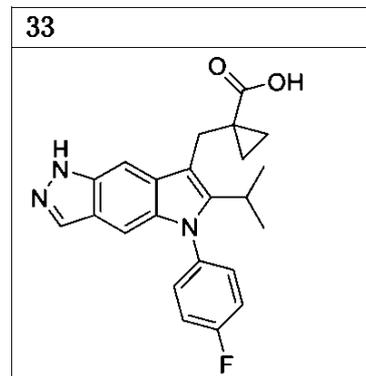
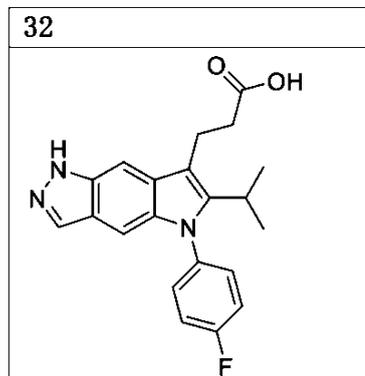
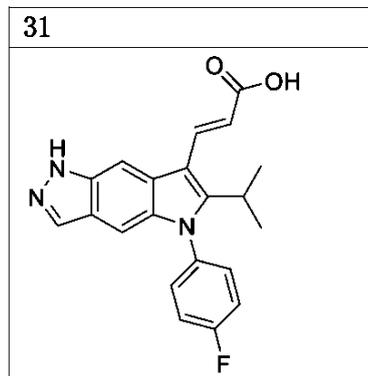
【化 9 9】



10



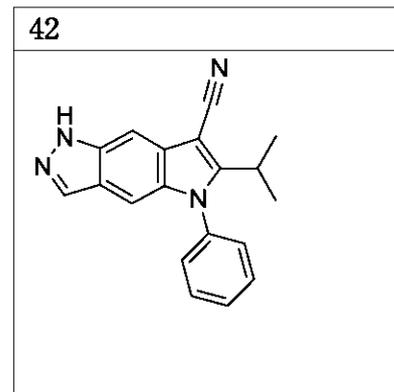
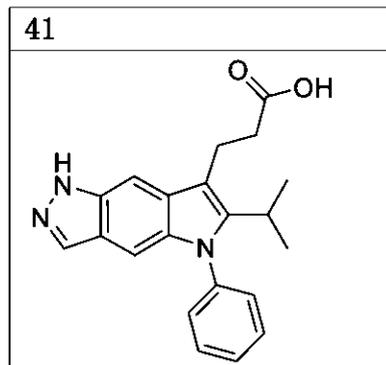
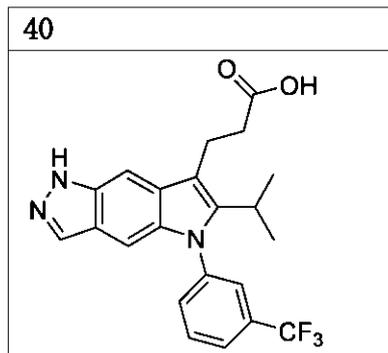
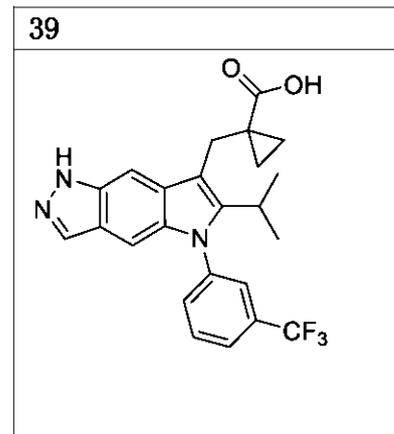
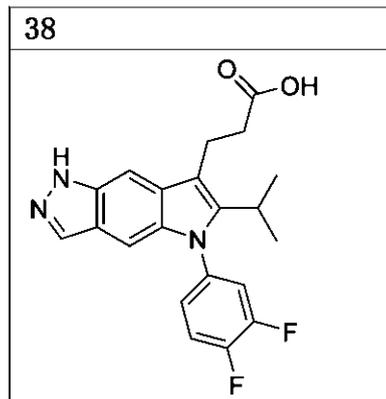
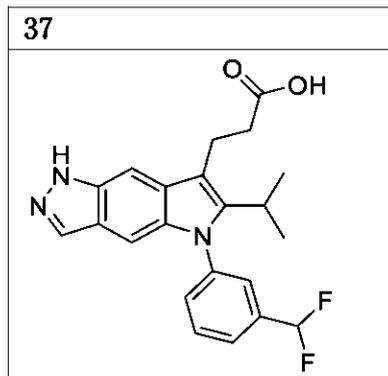
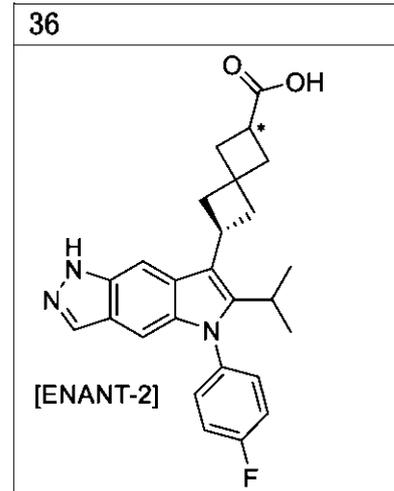
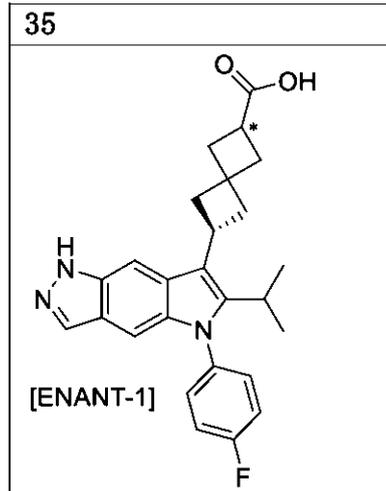
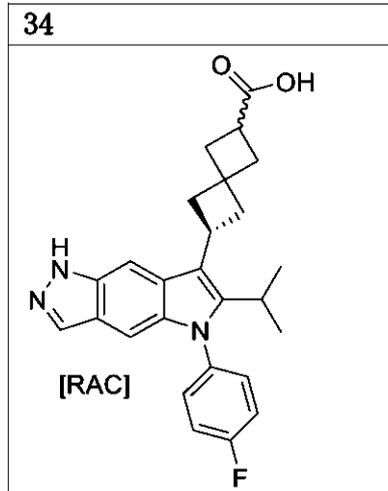
20



30

40

【化 1 0 0】



10

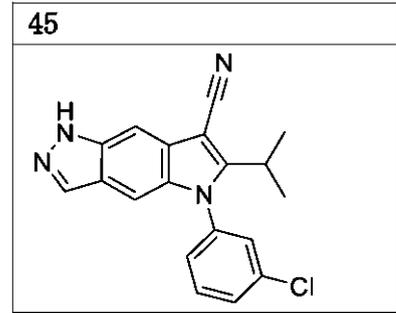
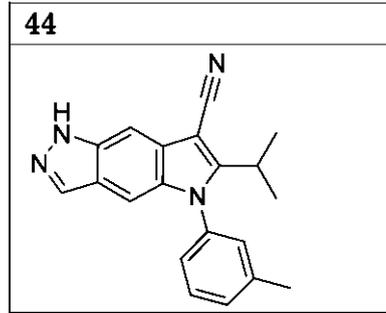
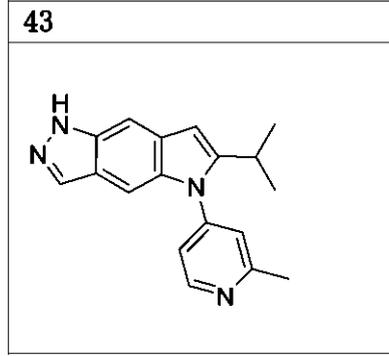
20

30

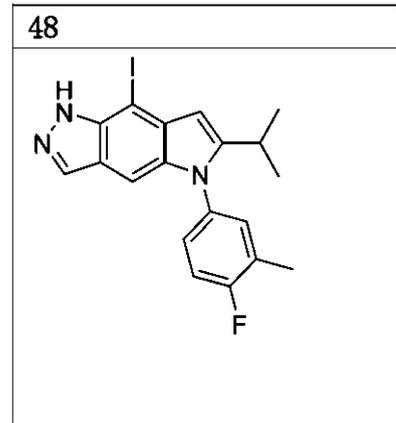
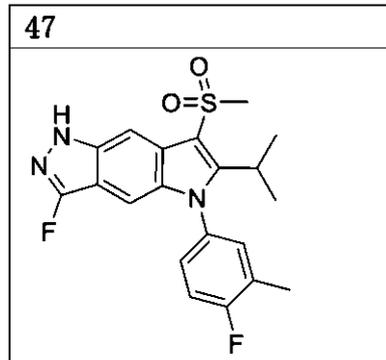
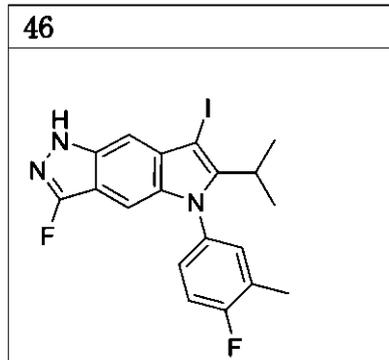
40

50

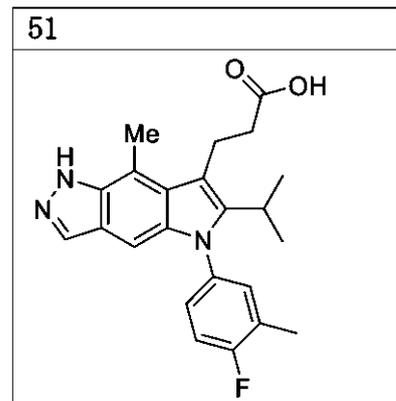
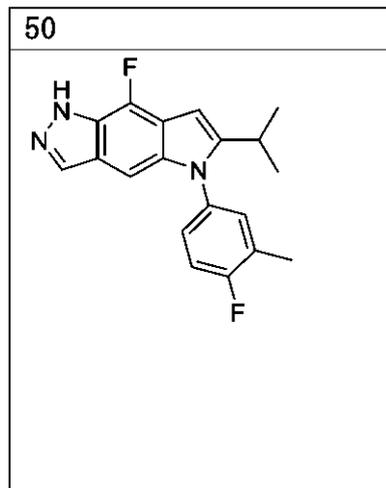
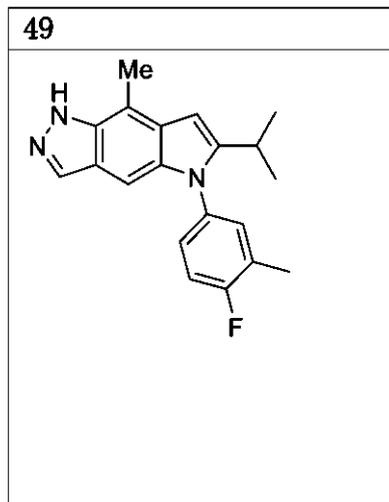
【化 1 0 1】



10



20

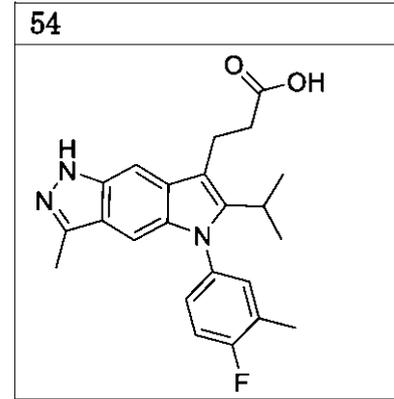
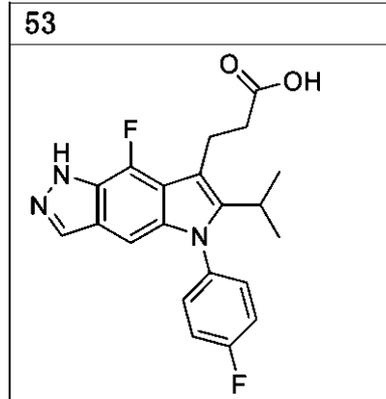
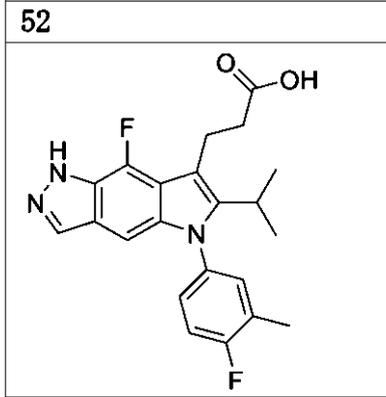


30

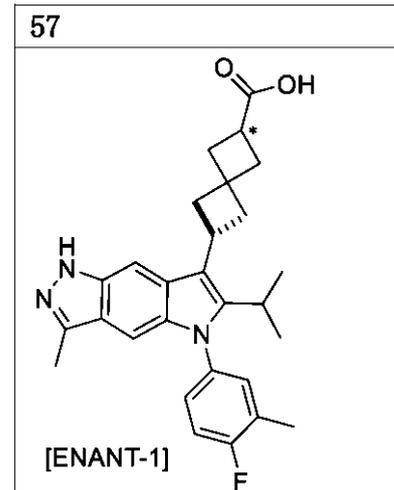
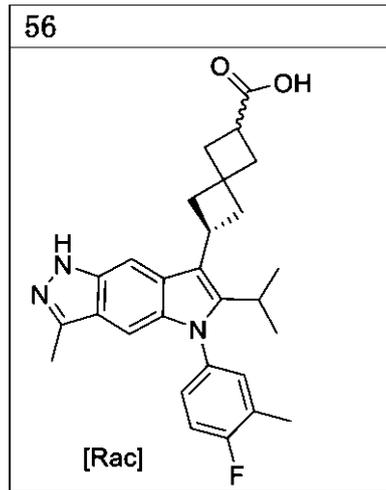
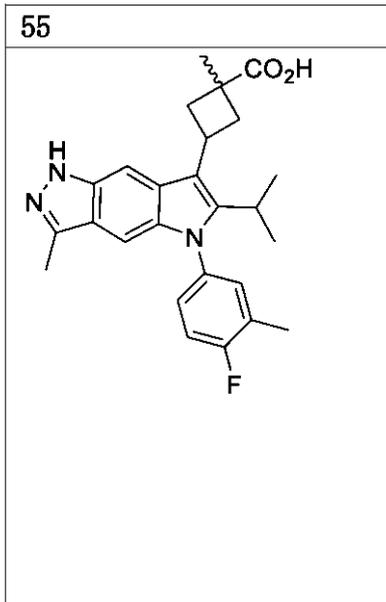
40

50

【化 1 0 2】



10



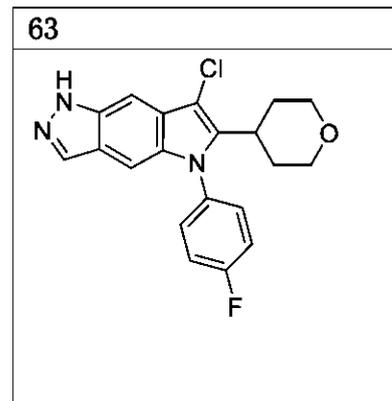
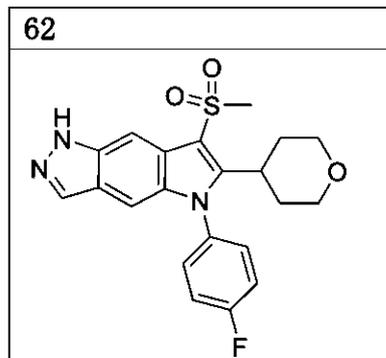
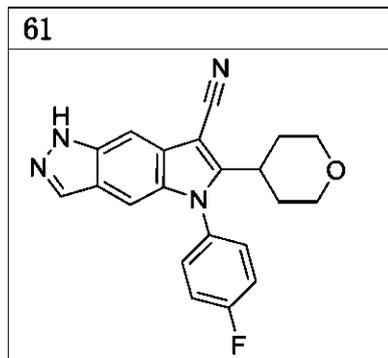
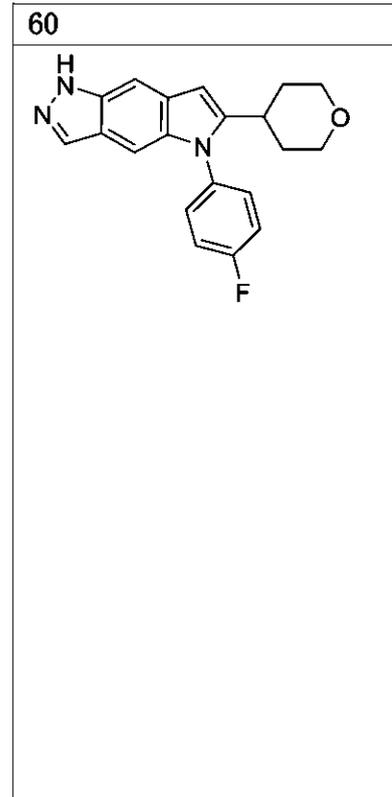
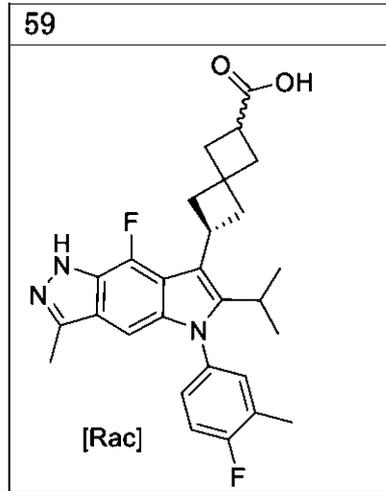
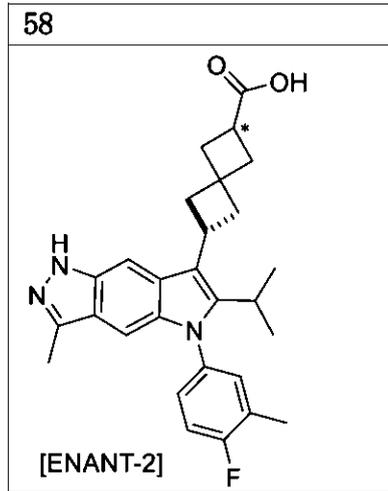
20

30

40

50

【化 1 0 3】



10

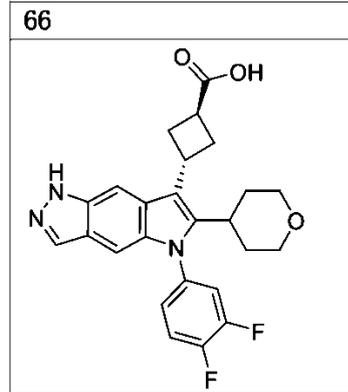
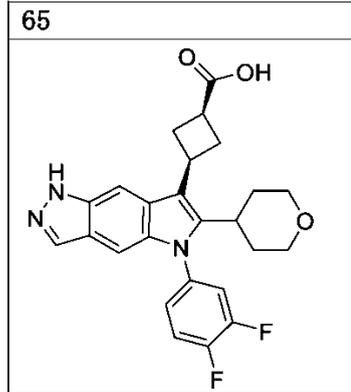
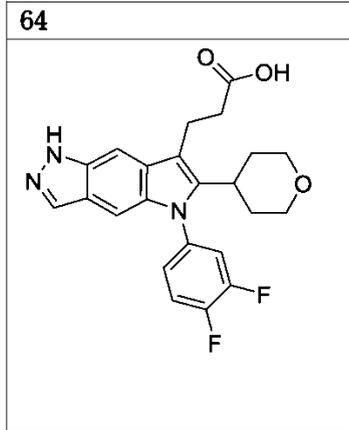
20

30

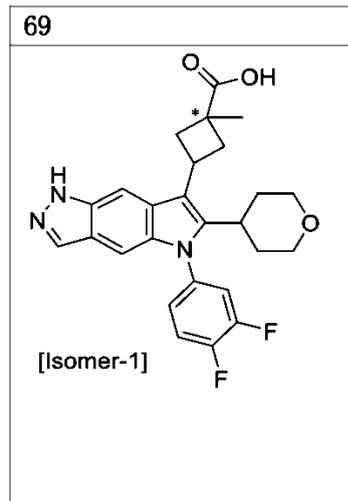
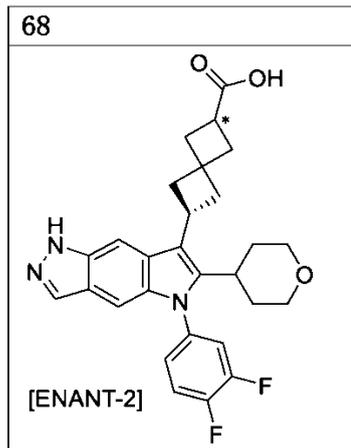
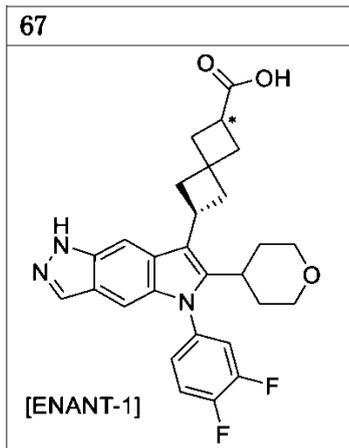
40

50

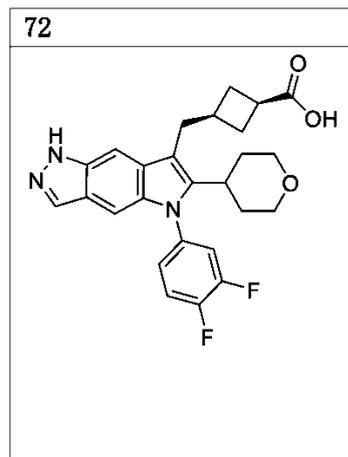
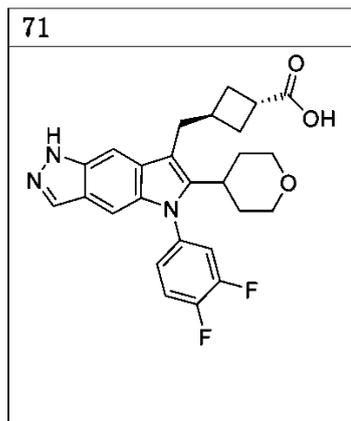
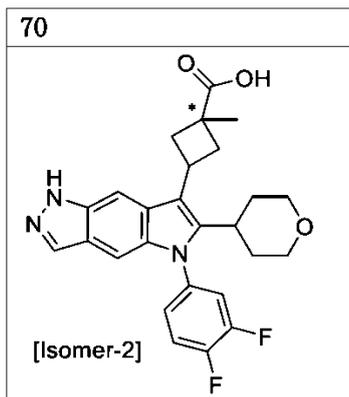
【化 1 0 4】



10



20

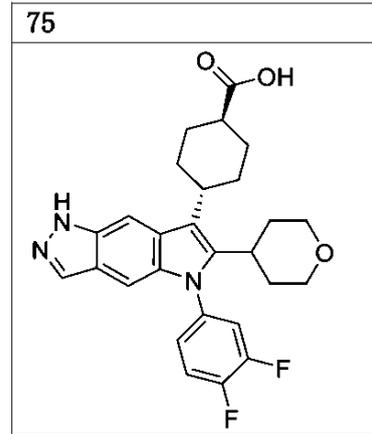
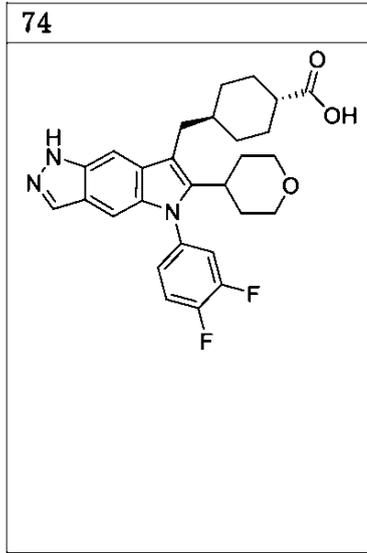
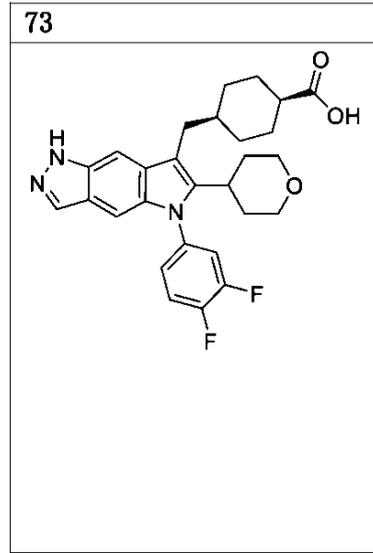


30

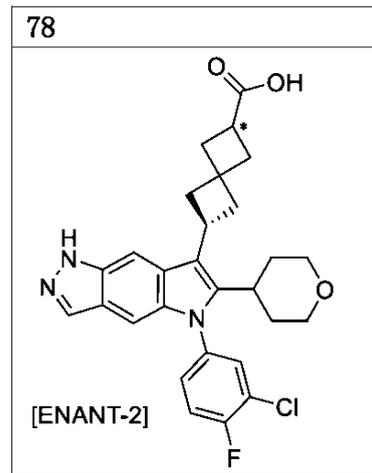
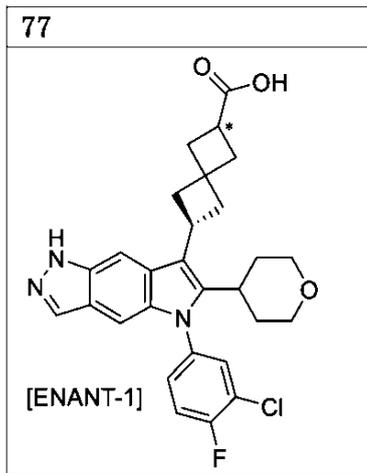
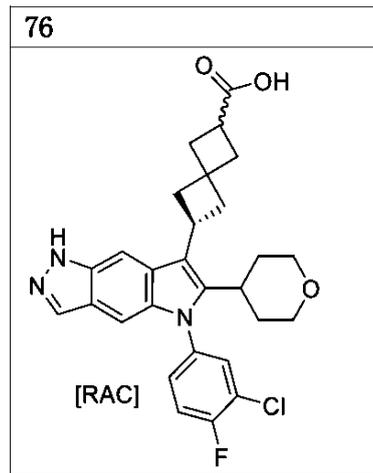
40

50

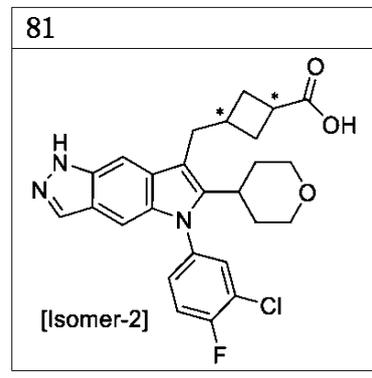
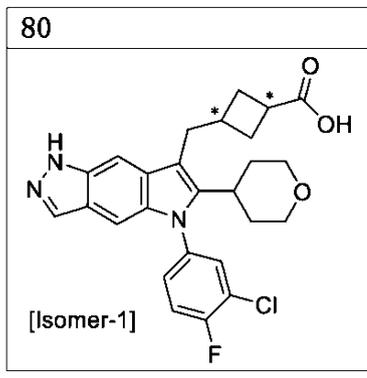
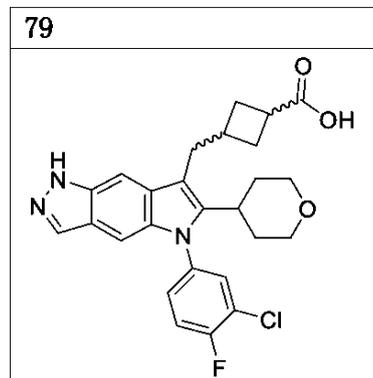
【化 1 0 5】



10



20

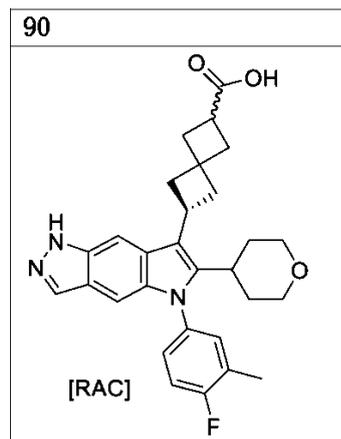
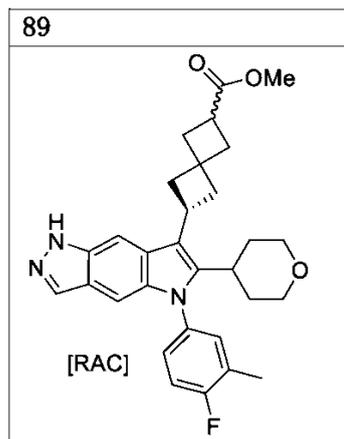
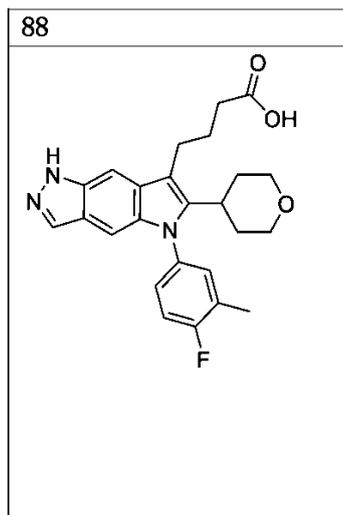
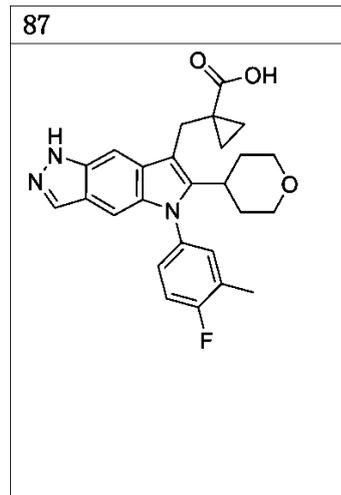
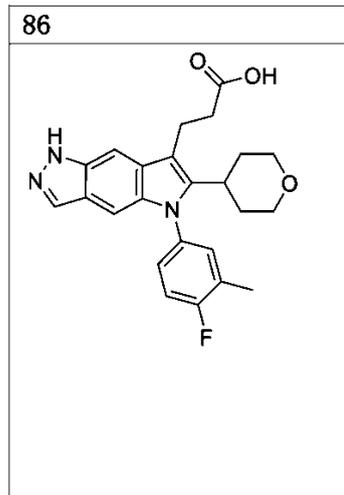
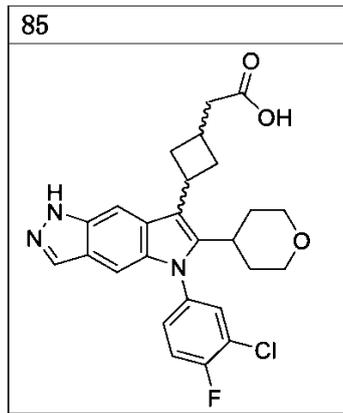
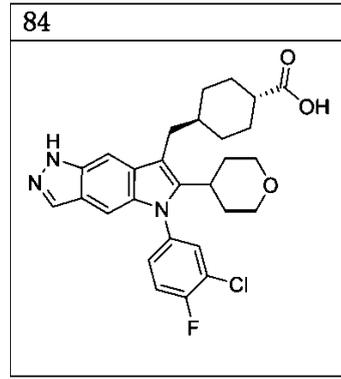
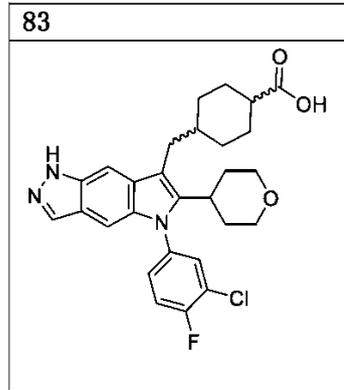
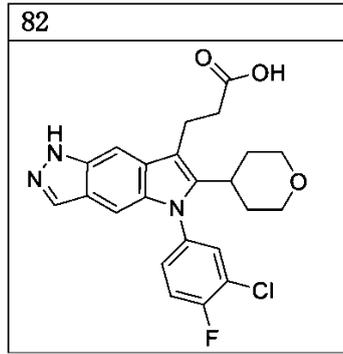


30

40

50

【化 1 0 6】



10

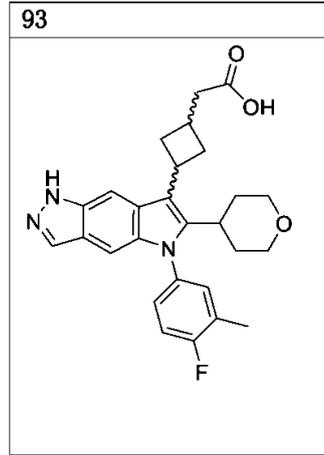
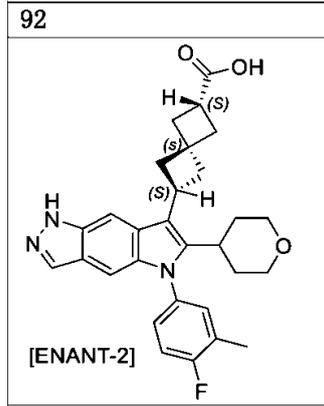
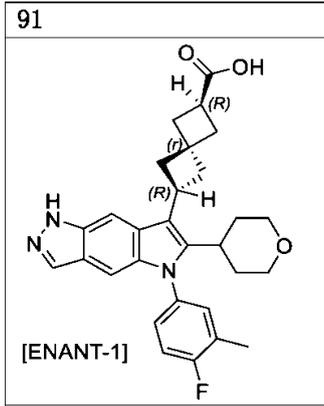
20

30

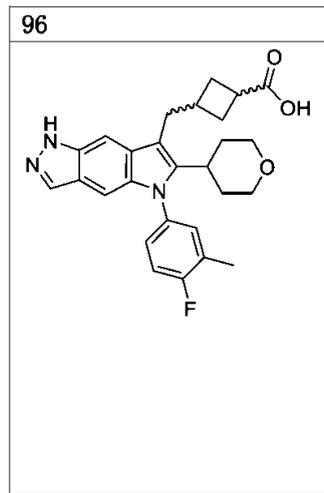
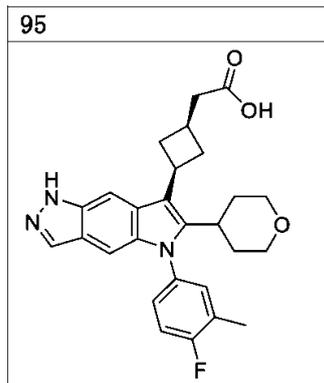
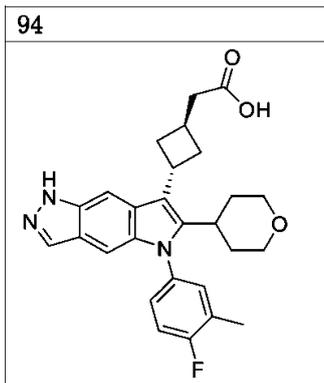
40

50

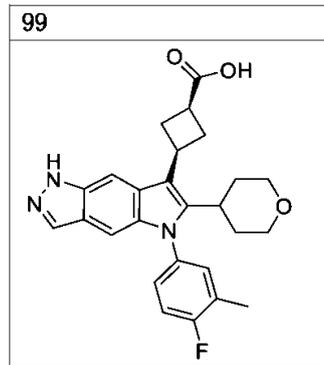
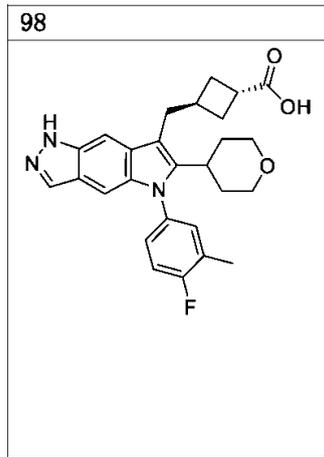
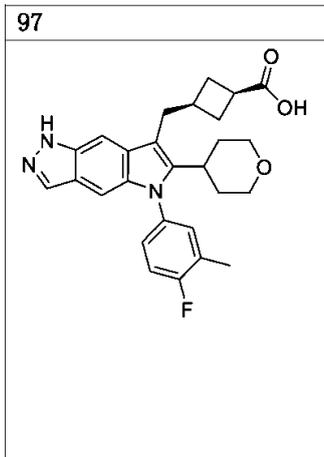
【化 1 0 7】



10



20

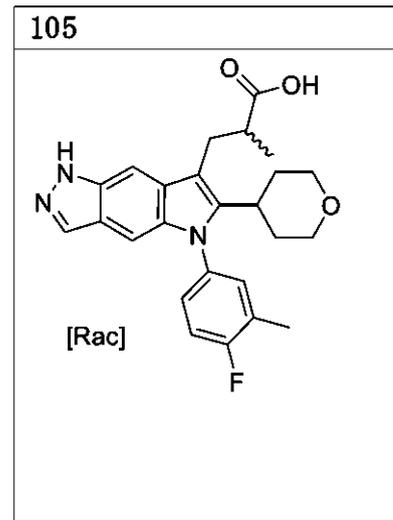
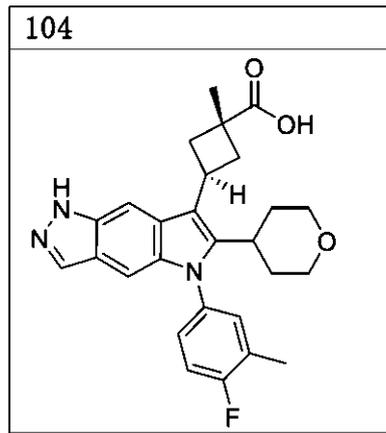
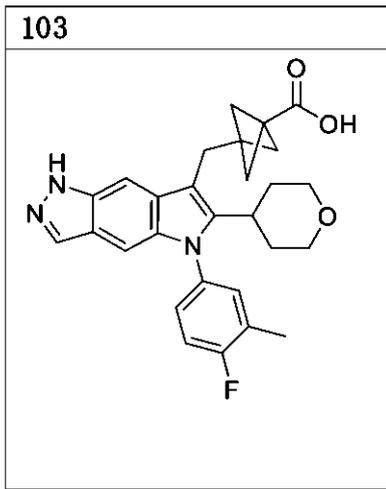
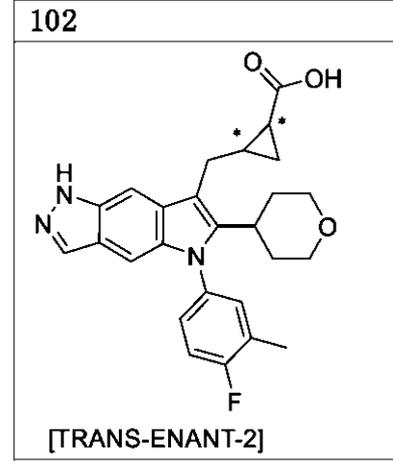
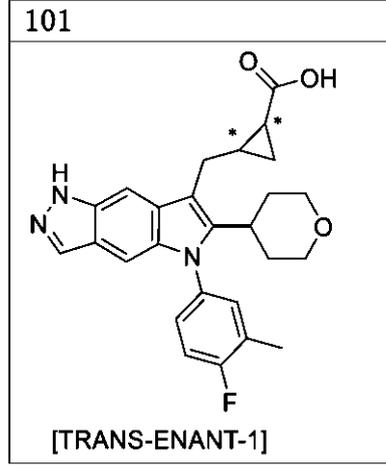
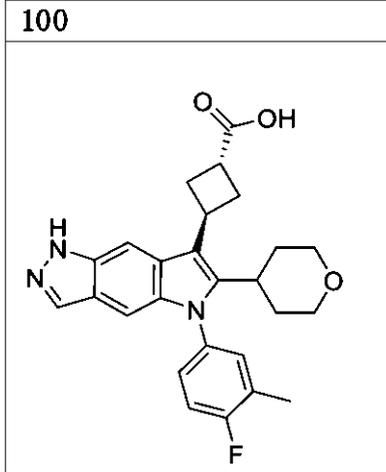


30

40

50

【化 1 0 8】



10

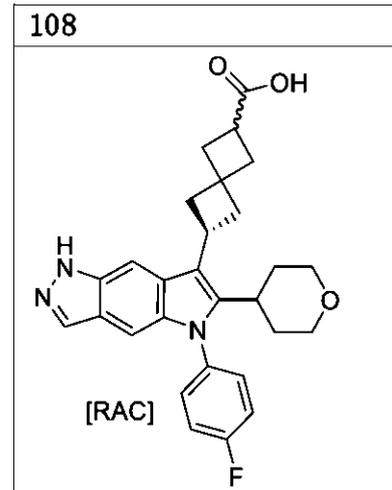
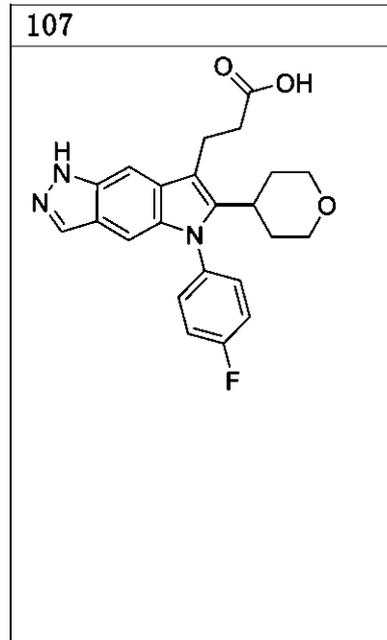
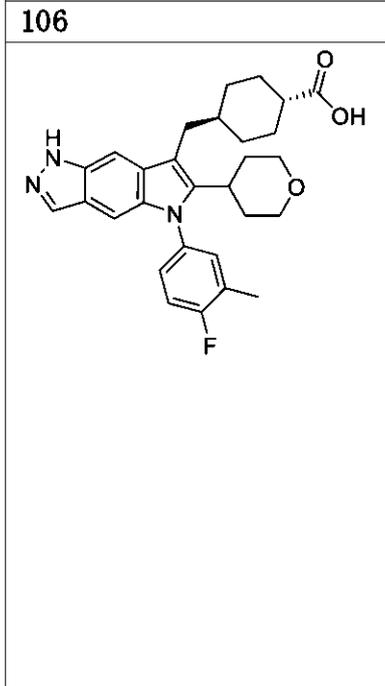
20

30

40

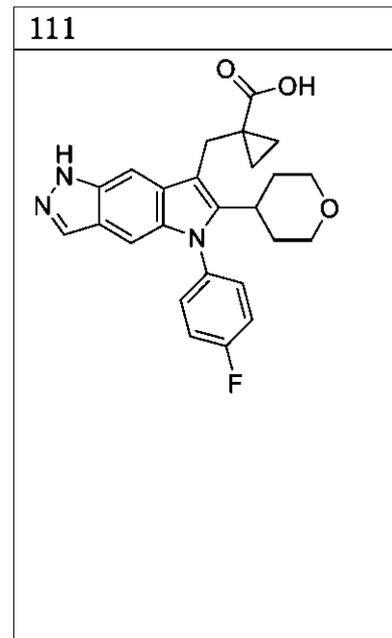
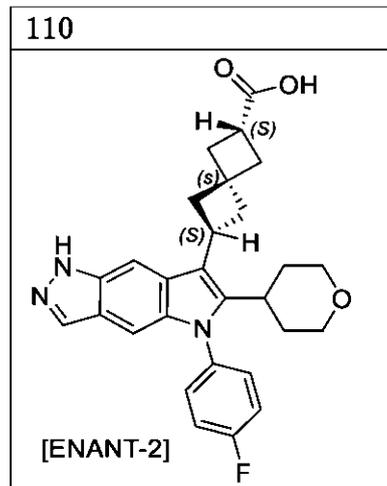
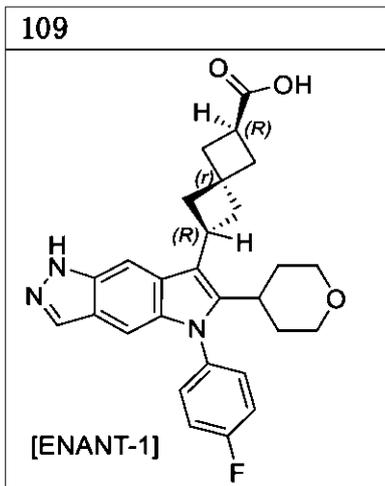
50

【化 1 0 9】



10

20

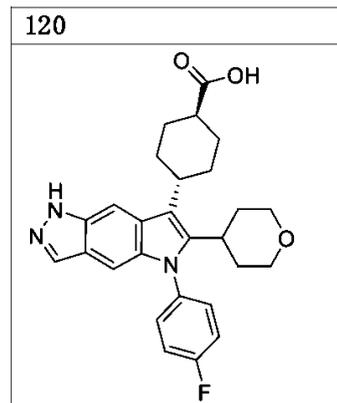
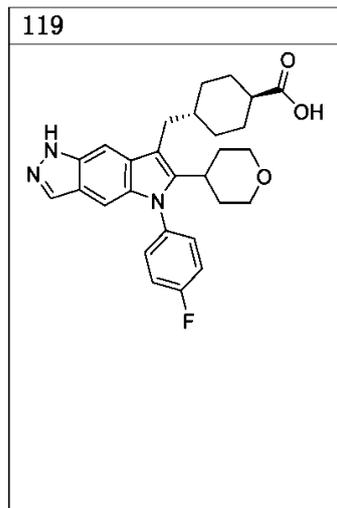
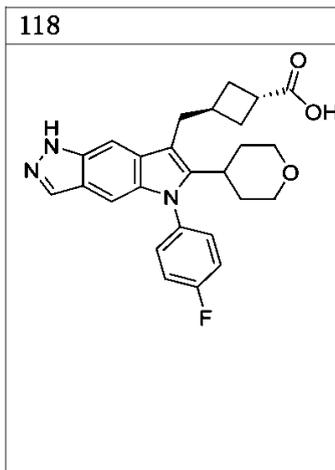
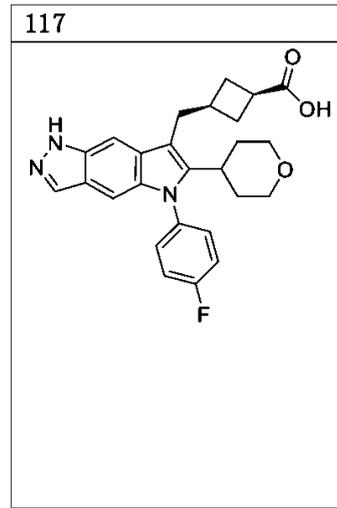
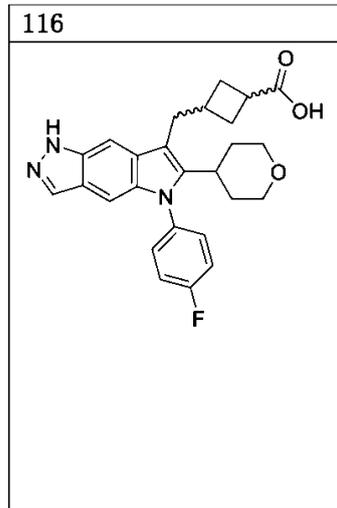
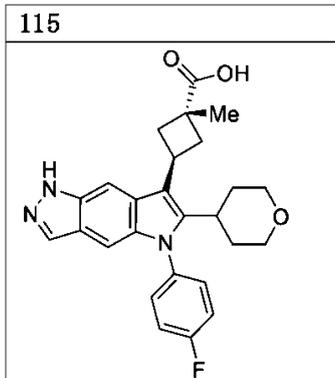
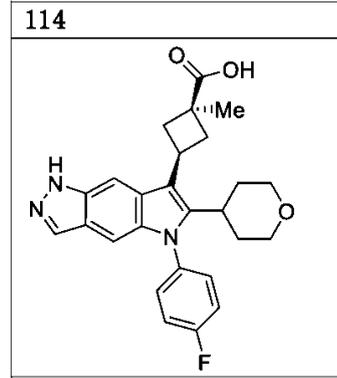
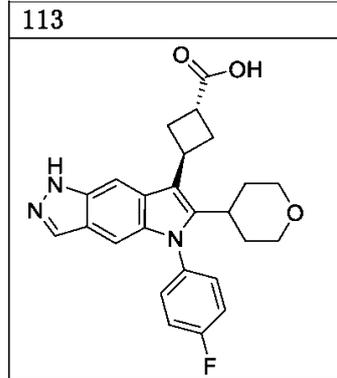
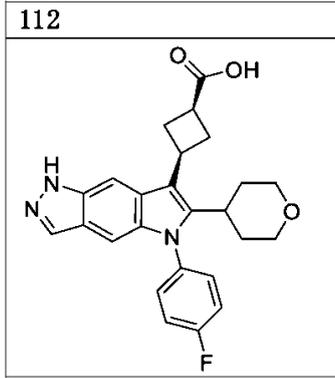


30

40

50

【化 1 1 0】



10

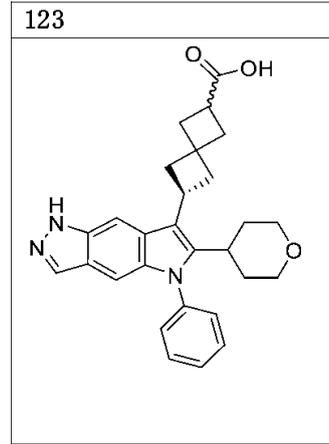
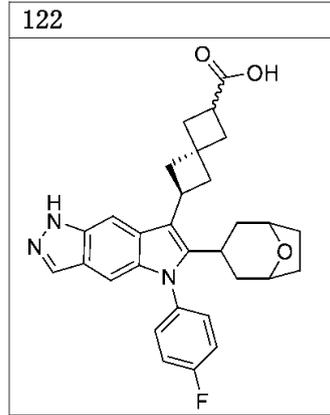
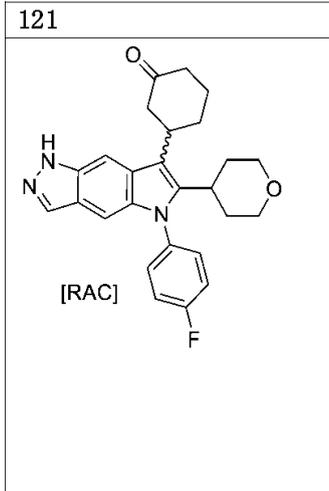
20

30

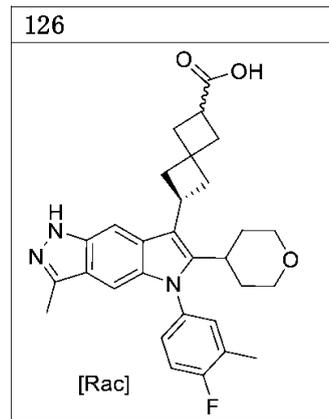
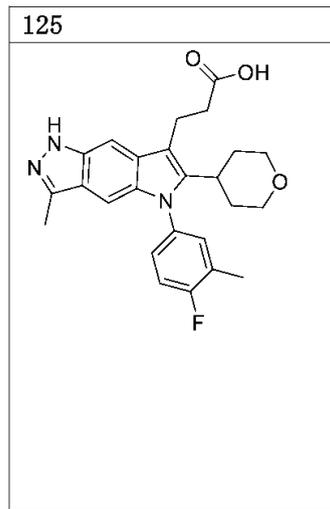
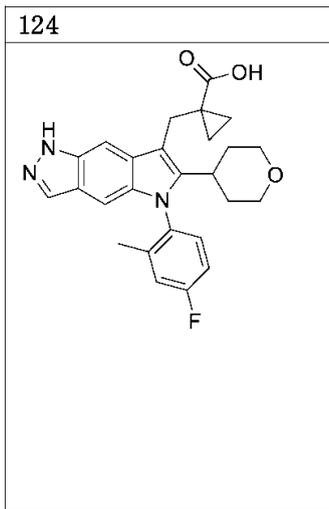
40

50

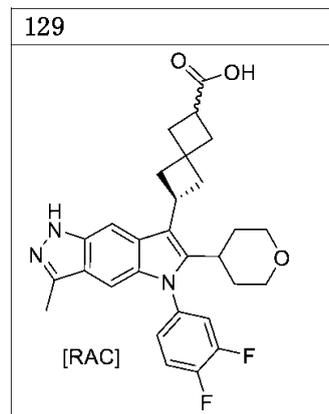
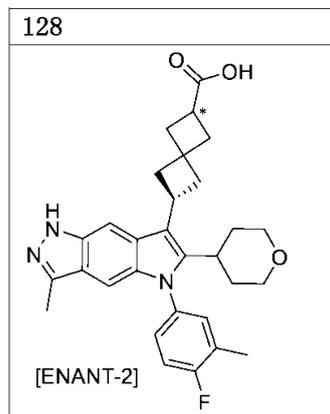
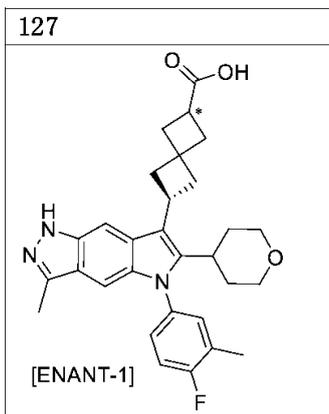
【化 1 1 1】



10



20

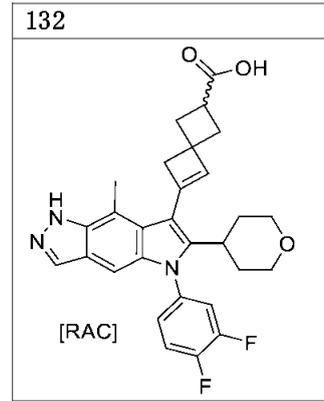
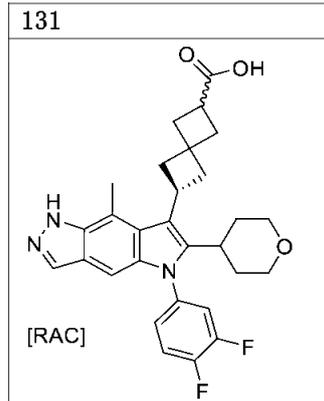
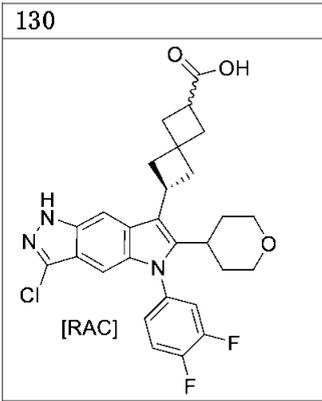


30

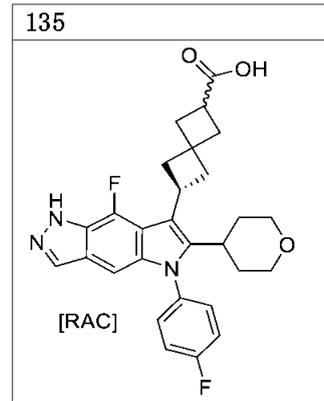
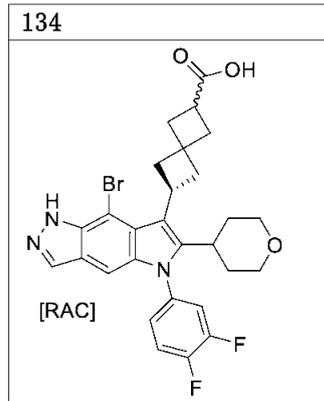
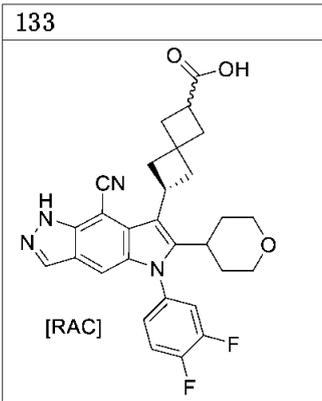
40

50

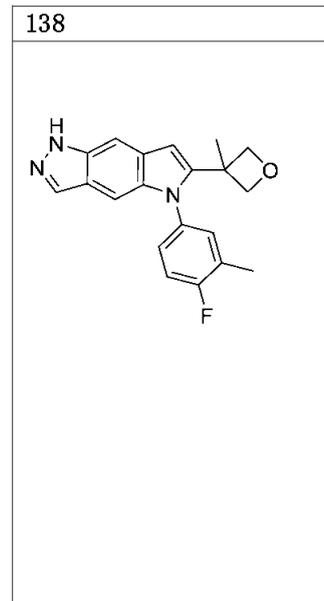
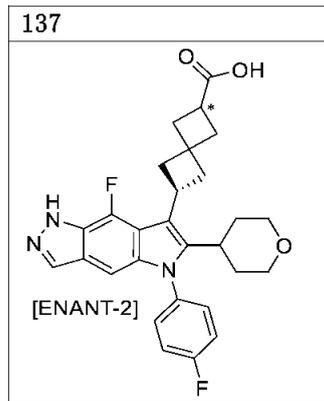
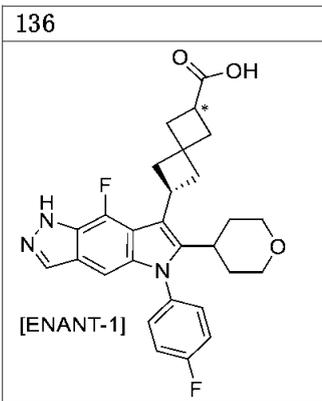
【化 1 1 2】



10



20

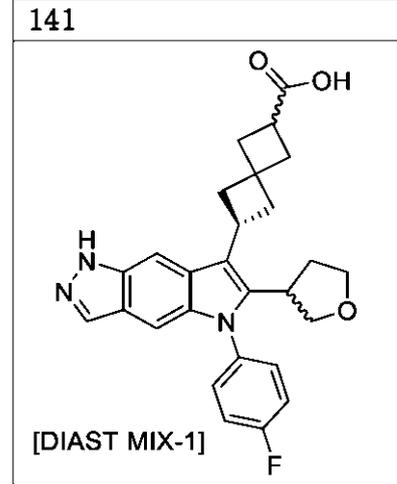
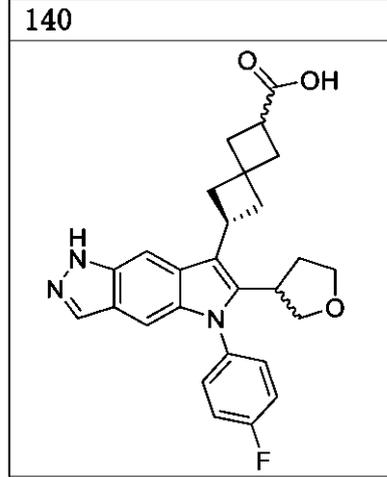
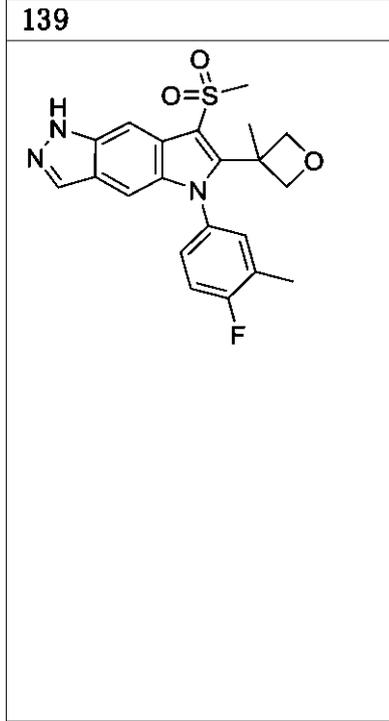


30

40

50

【化 1 1 3】



10

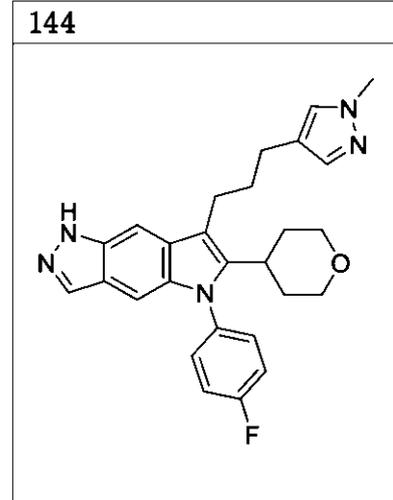
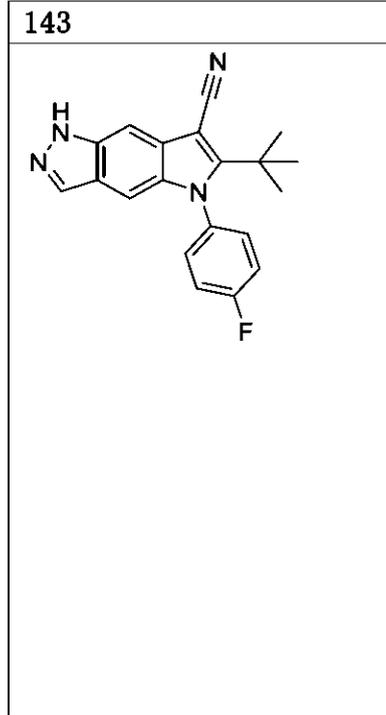
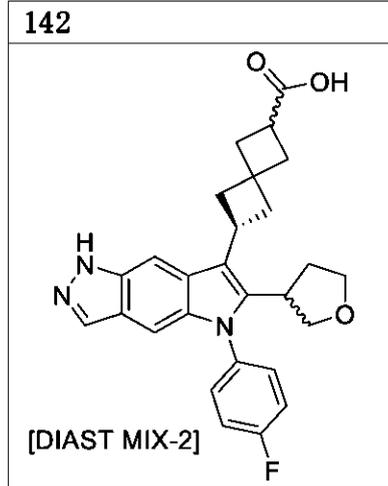
20

30

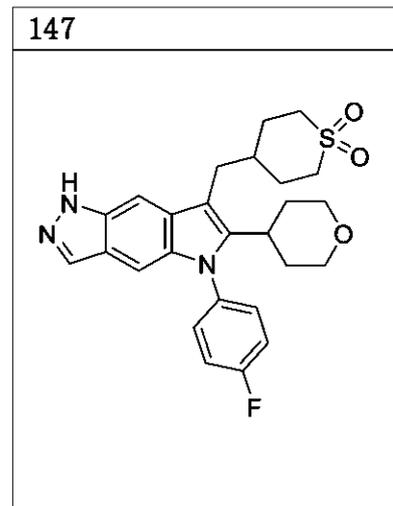
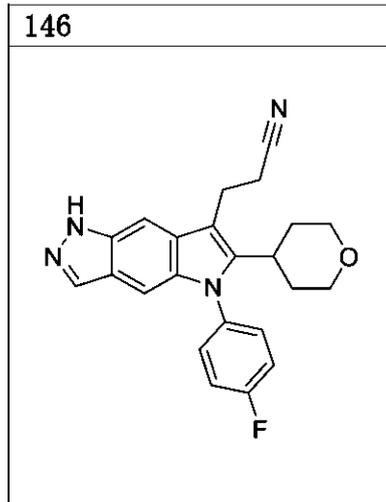
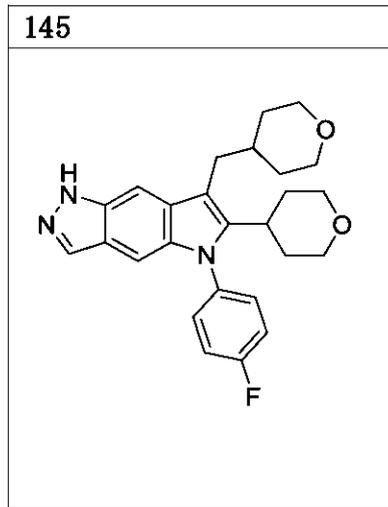
40

50

【化 1 1 4】



10



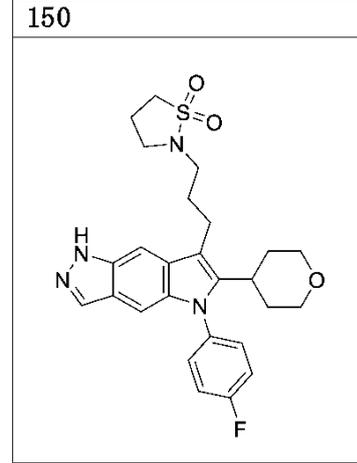
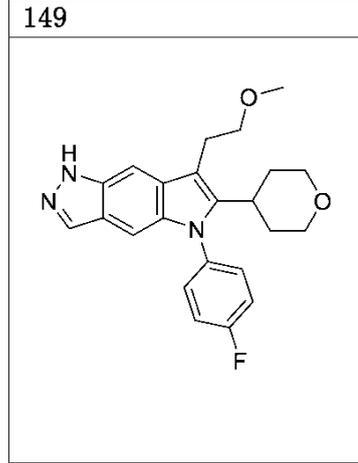
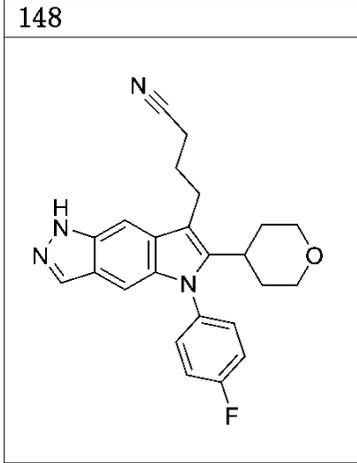
20

30

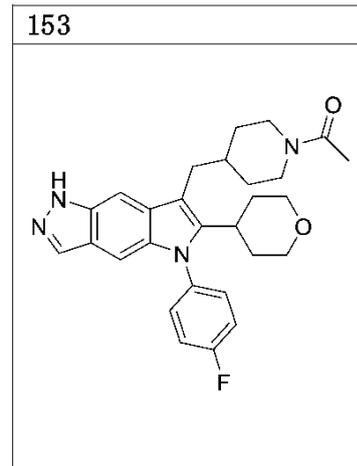
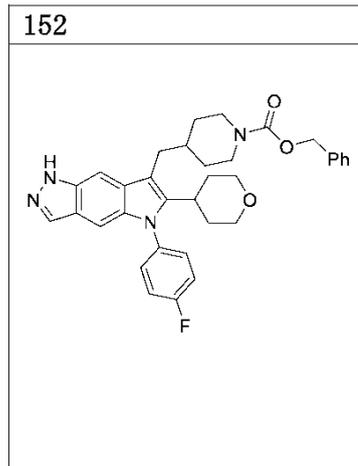
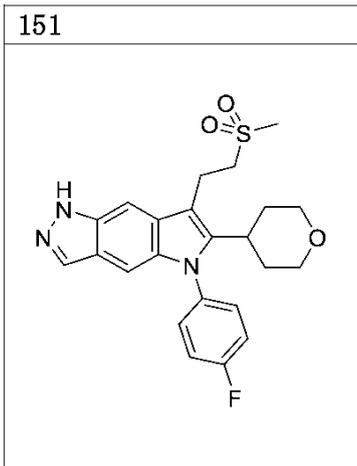
40

50

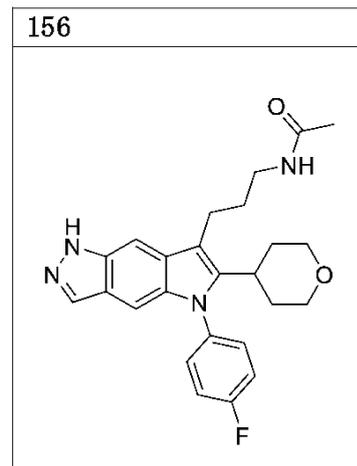
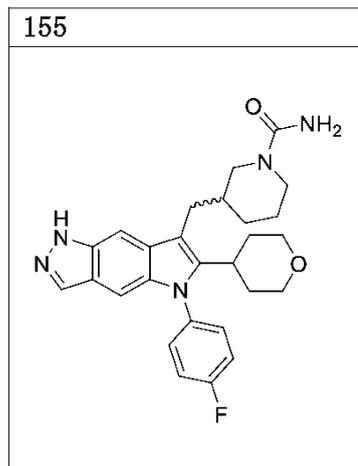
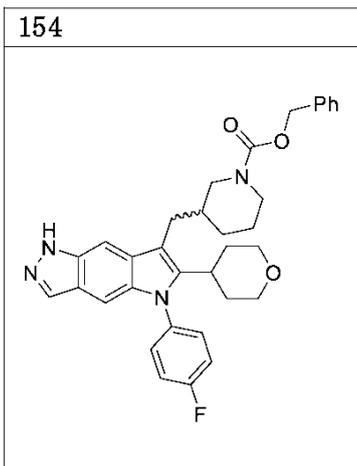
【化 1 1 5】



10



20

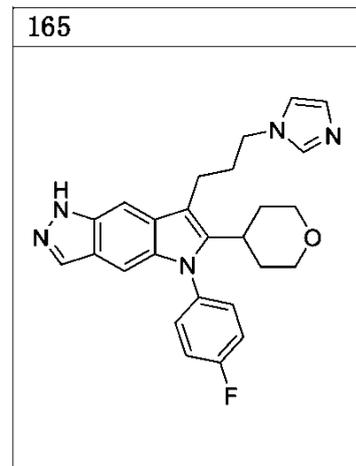
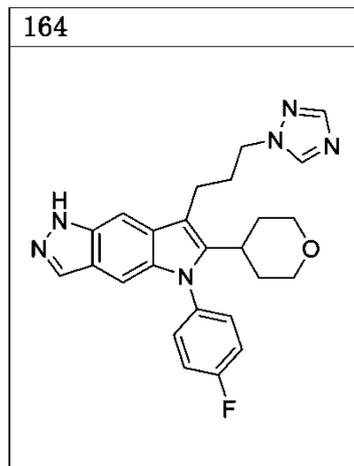
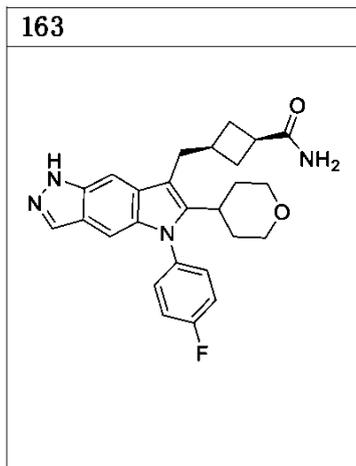
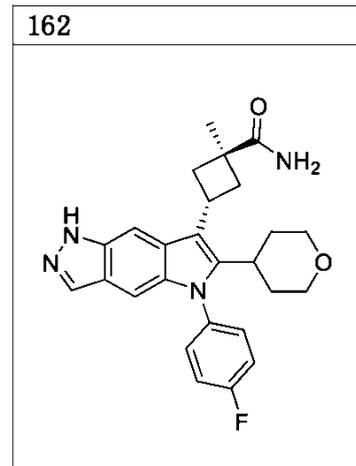
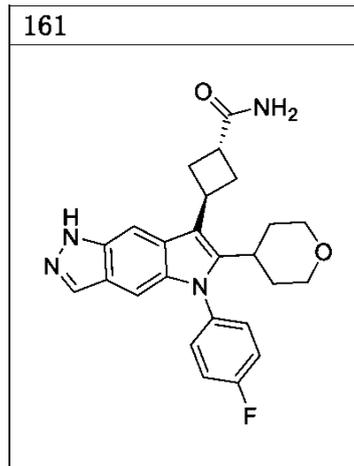
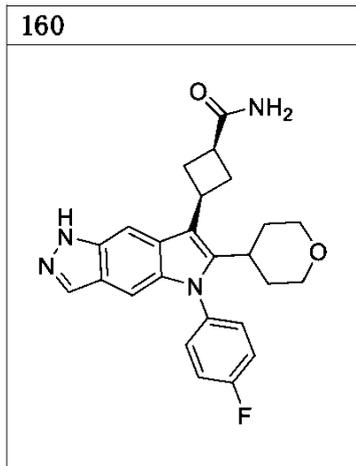
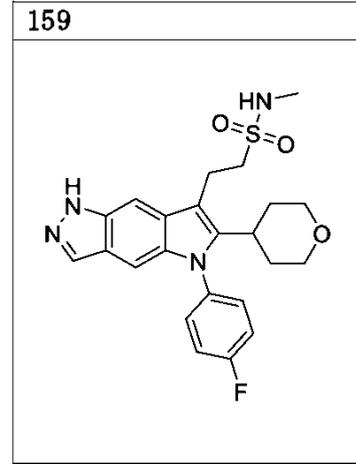
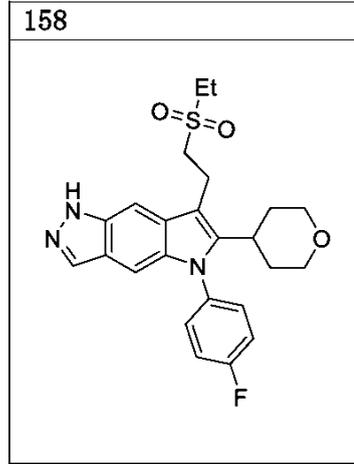
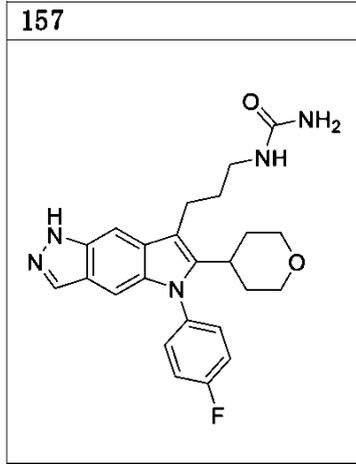


30

40

50

【化 1 1 6】



10

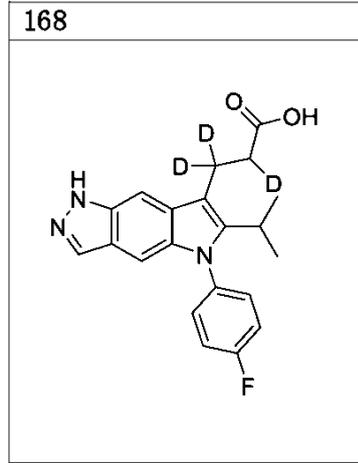
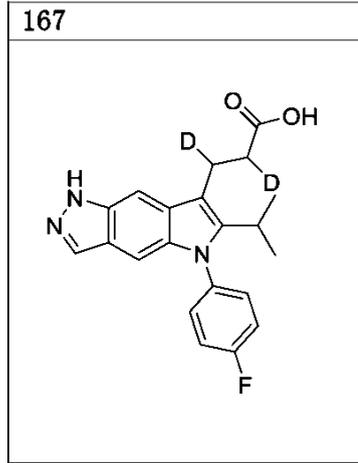
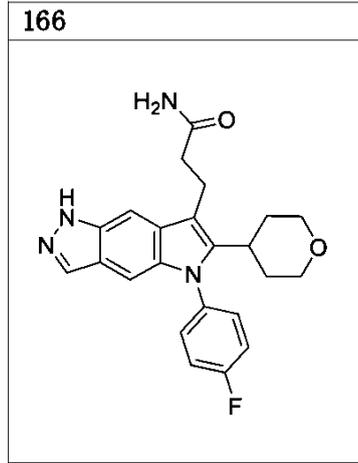
20

30

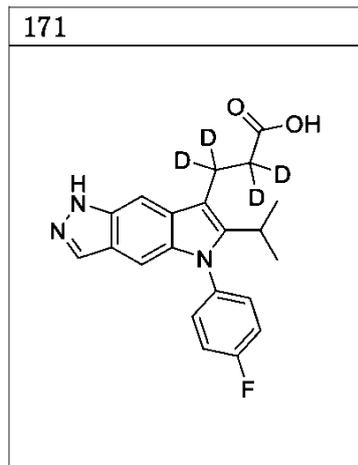
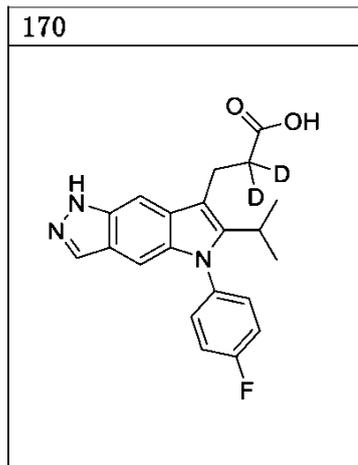
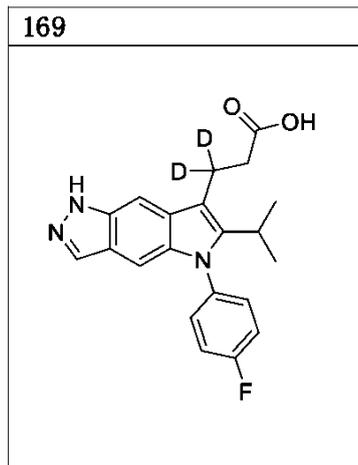
40

50

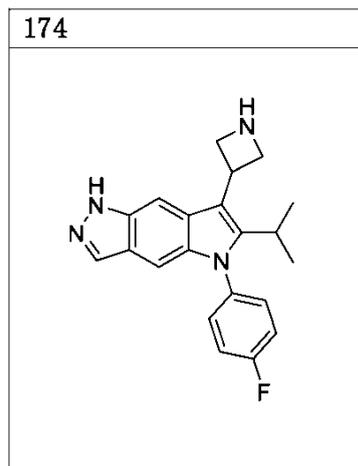
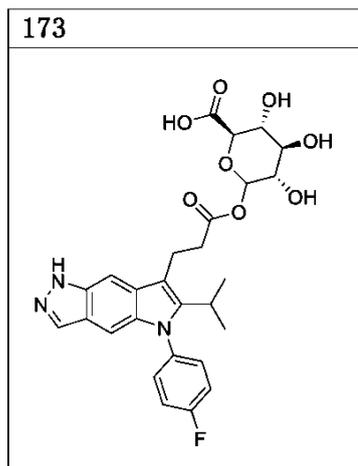
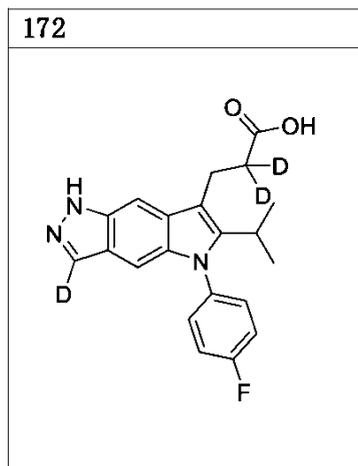
【化 1 1 7】



10



20

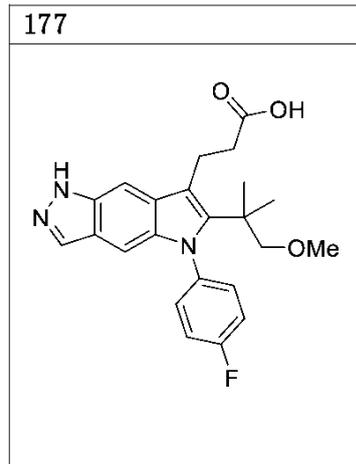
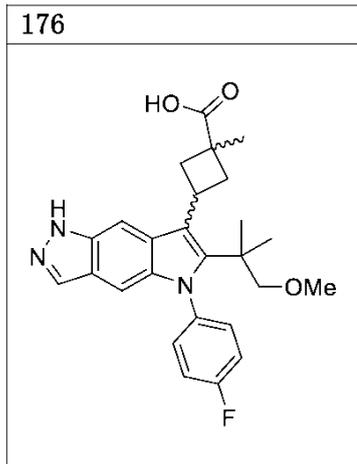
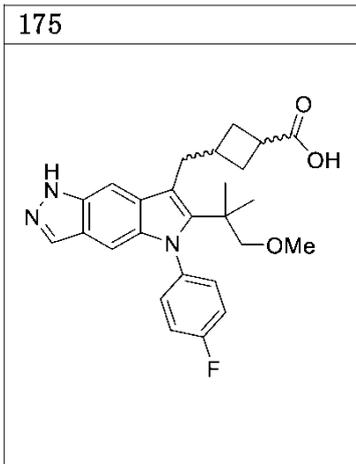


30

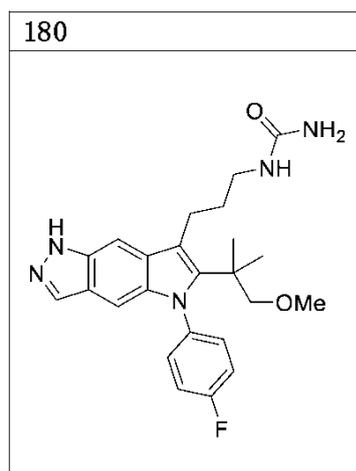
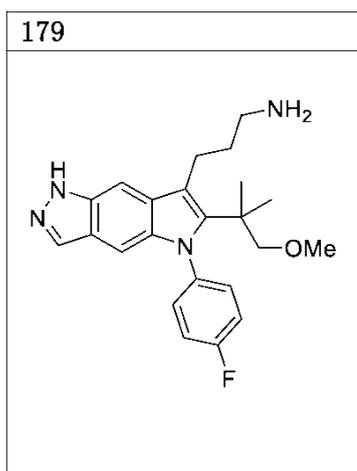
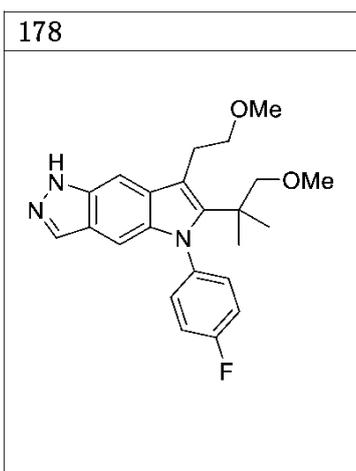
40

50

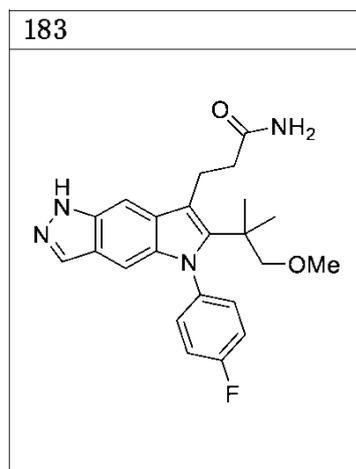
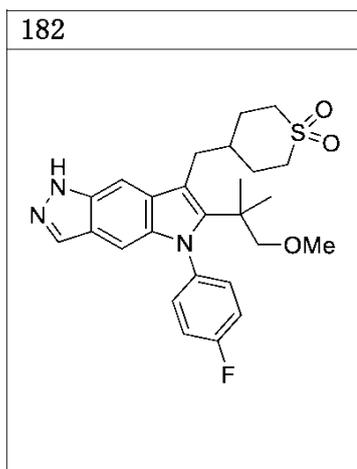
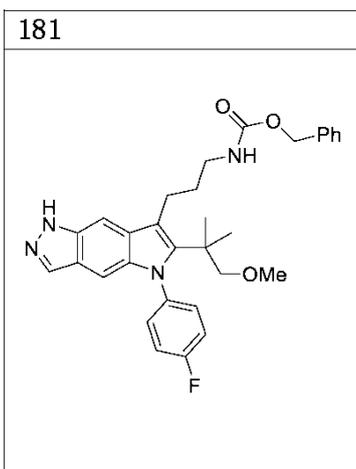
【化 1 1 8】



10



20

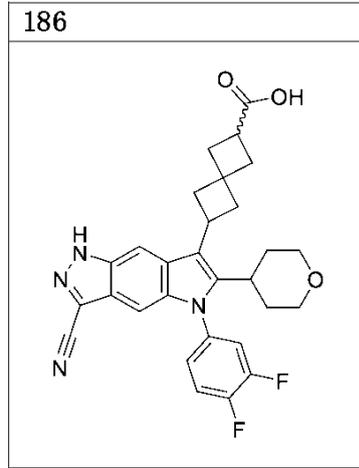
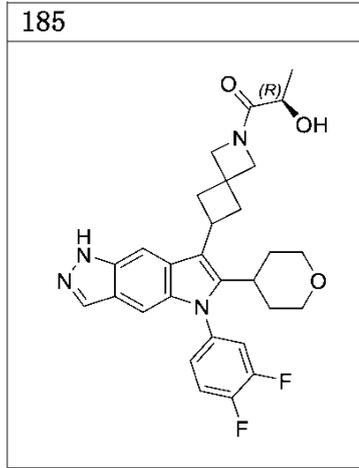
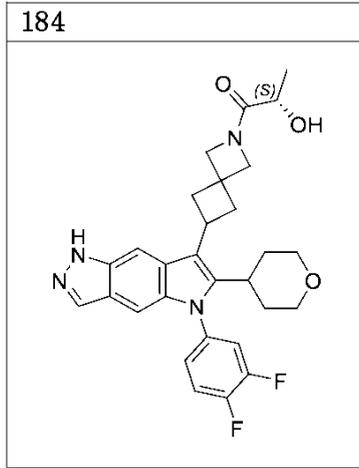


30

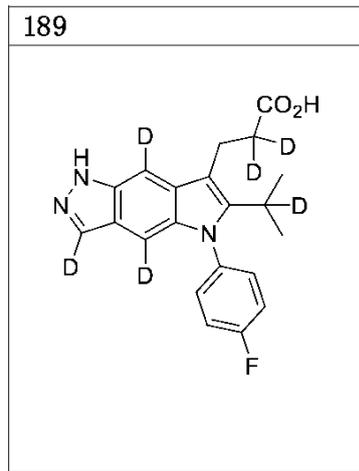
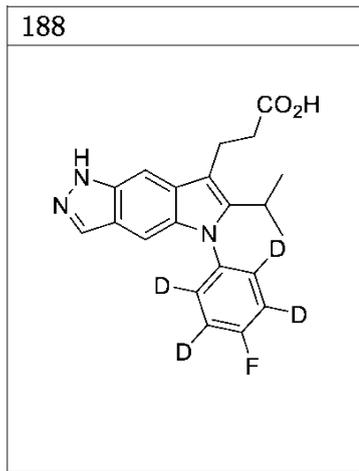
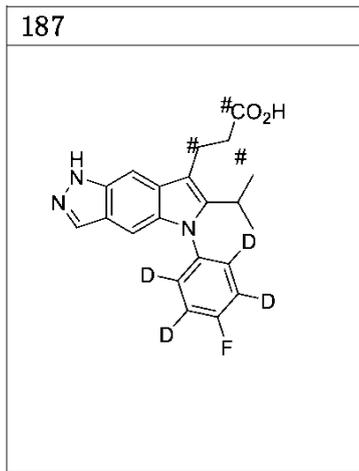
40

50

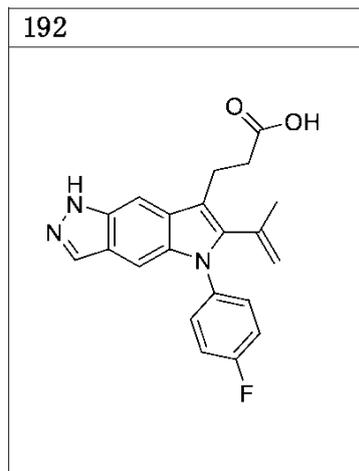
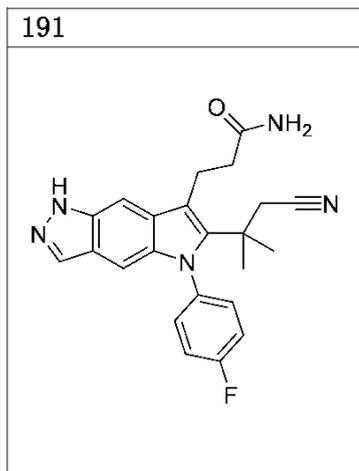
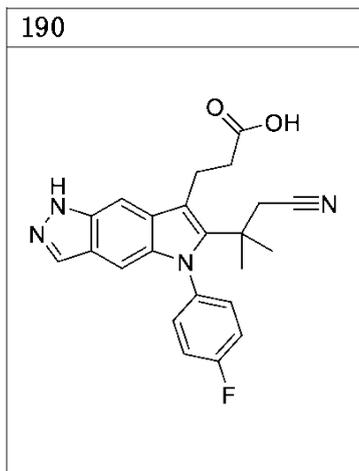
【化 1 1 9】



10



20

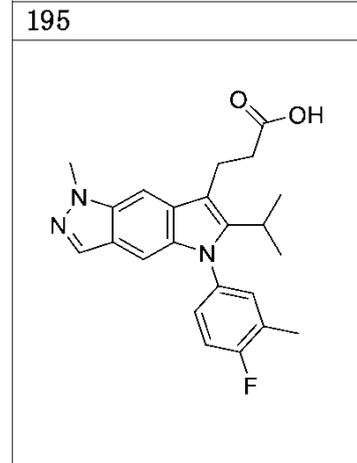
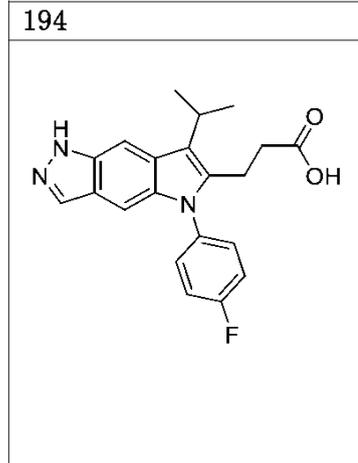
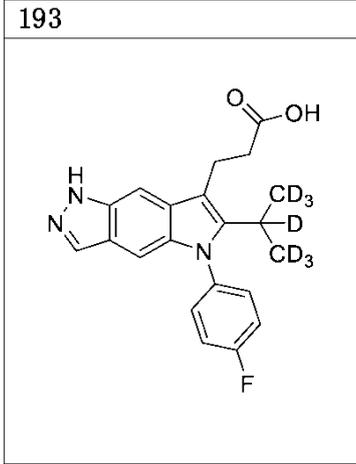


30

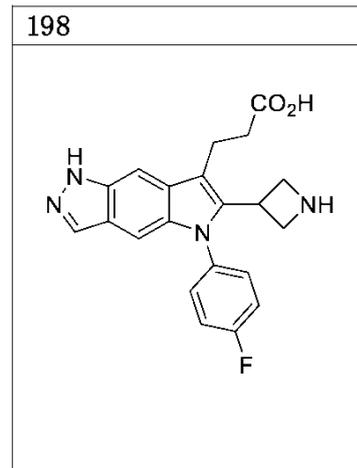
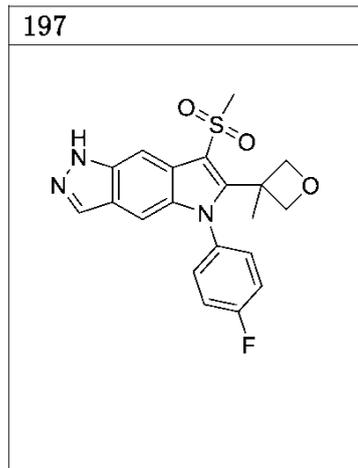
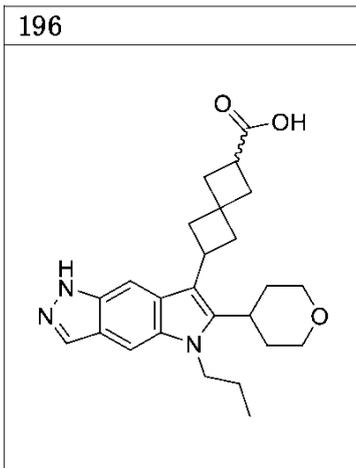
40

50

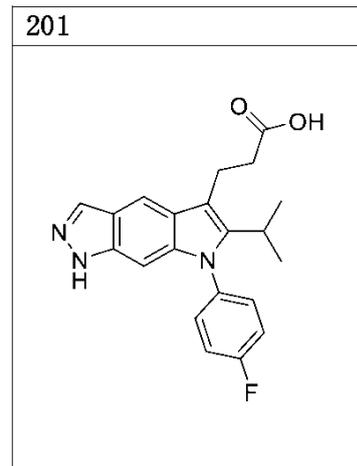
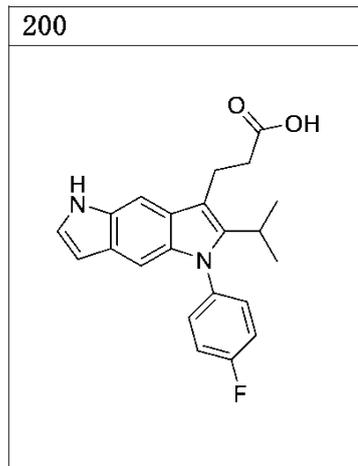
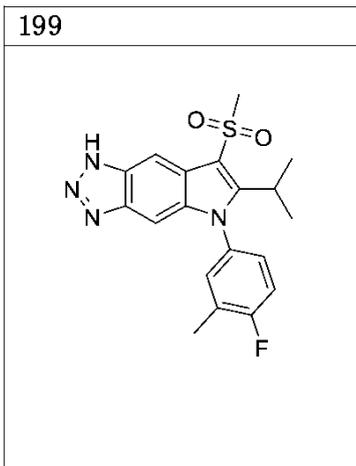
【化 1 2 0】



10



20



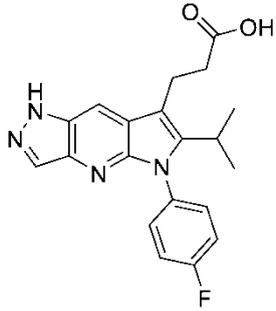
30

40

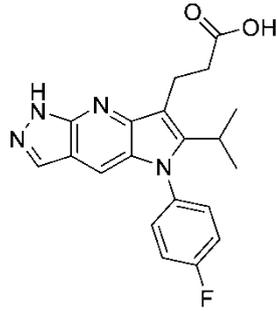
50

【化 1 2 1】

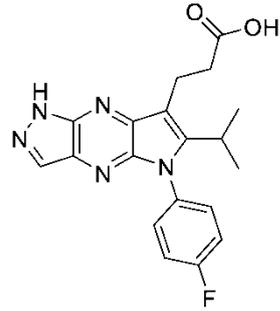
202



203

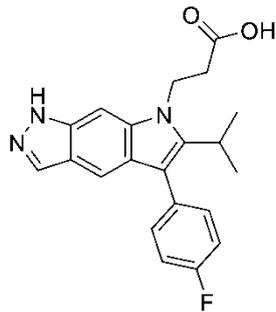


204

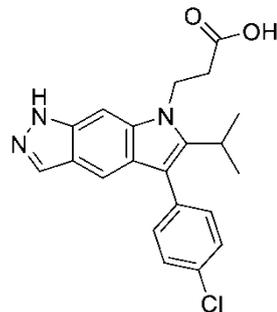


10

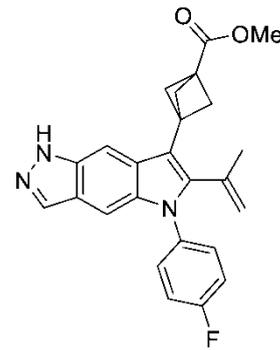
205



206

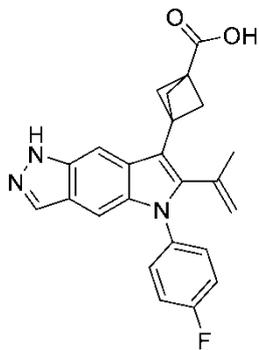


207

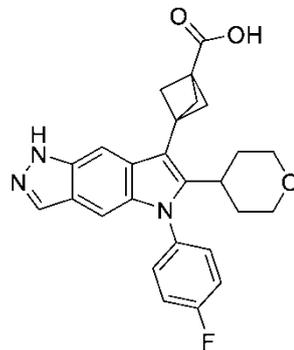


20

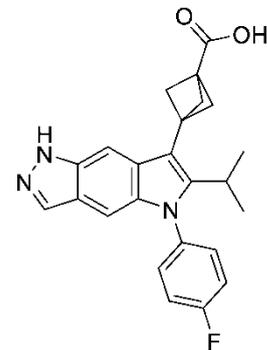
208



209



210

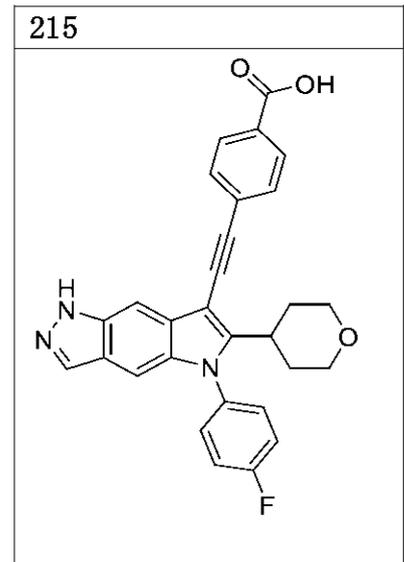
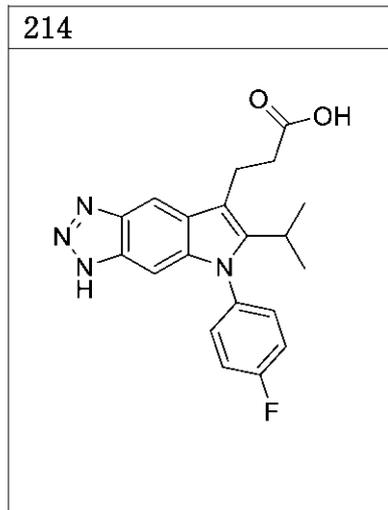
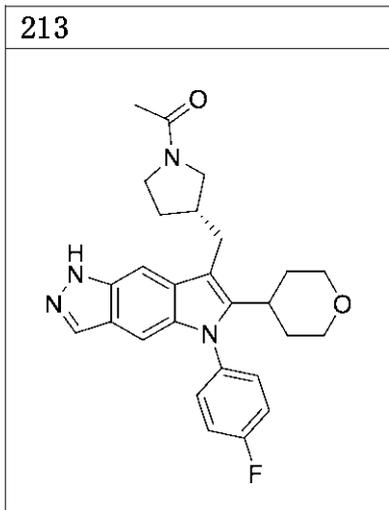
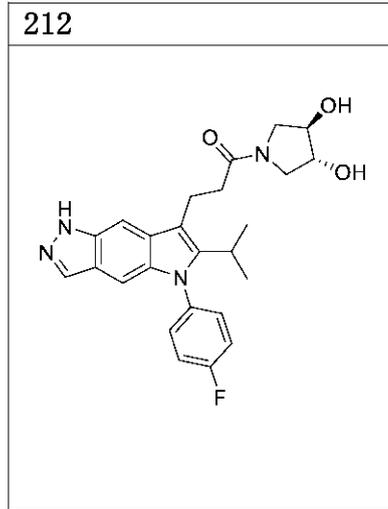
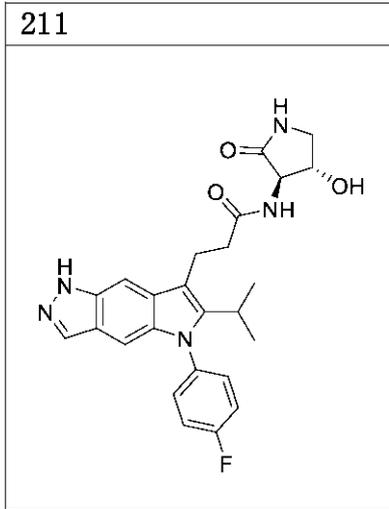


30

40

50

【化 1 2 2】



10

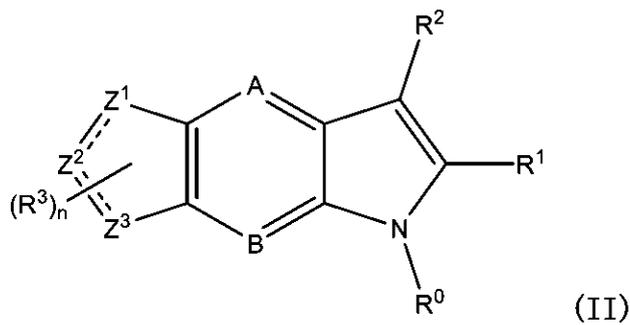
20

30

から選択される化合物、ならびにその互変異性体、化合物および互変異性体の医薬的に許容される塩、および化合物、互変異性体、および塩の重水素化誘導体。

14. 式(II):

【化 1 2 3】



40

(式中、

(i) AおよびBは、NおよびC-X1からそれぞれ独立して選択され、

(ii) R⁰は、

(a) C₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、アルキル基は、1 ~ 4個のR^Aで場

50

合により置換されている;ならびに

(b) 1~4個のR^A

(式中、各R^Aは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、チオール、スルホン酸、スルホンアミド、スルフィンアミド、アミノ、アミド、5~10員の芳香環、およびC₁~C₆の直鎖、分岐、および環状の基から独立して選択され、C₁~C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルスルフィンアミド、アミノアルキル、およびアルキルアミドから選択され、5~10員の芳香環およびC₁~C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、ハロゲンおよびメトキシから選択される1~4個の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている5~10員の芳香環から選択され;

10

(iii) R¹は、

(a) C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基であって、アルキル基は、ハロゲン、

カルボン酸、

シアノ、および

アルキル基およびアルコキシ基から選択され、1~4個のハロゲンで場合により置換されている、C₁~C₆の直鎖、分岐、および環状の基から選択される1~4個の置換基で場合により置換されている、C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、

(b)

ハロゲン、

シアノ、および

1~4個のハロゲンで場合により置換されている、C₁~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される1~4個の置換基で場合により置換されているC₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基;

20

(c) C₁~C₈の複素環、ならびに

(d) C₂~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択され;

(iv) R²は、

水素、

シアノ、

ハロゲン、

アルキルアミド基、

オキソ基、

C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基、

5または6員のヘテロアリール基、

シアノ基、

アミノ基、

アミノアルキル基、

アルキルアミド基、

アルキルスルホニル基、

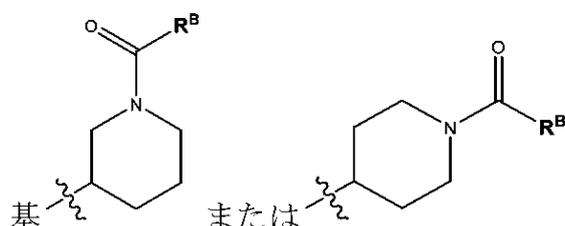
アルキルスルホンアミド基、

アルキルスルホキシド基、

30

40

【化124】

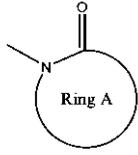


50

(式中、 R^B は、アミノ基、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、およびO-R^C基(式中、 R^C は、アリアル基で置換された $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される)から選択される)、

基N-C(O)- R^B (式中、 R^B は、アミノ基、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、およびO-R^C基(式中、 R^C は、アリアル基で置換された $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される)から選択される)、

【化125】



基

10

(式中、環Aは、環A窒素に加えて1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4~8員の環から選択される)、および/または

ウロン酸でエステル化されたカルボン酸基で場合により置換されている $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状アルキル基、

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルキニル基、

A-CO₂R⁴基(式中、Aは、場合により存在し、存在する場合、

20

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基、

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、

$C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル、

$C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキルに連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルから選択され、

Aの最大3個の炭素原子は、1~4個のハロゲンまたは1~3個の $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、もしくは環状の基で場合により置換され、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、または環状の基は、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、直鎖、分岐、または環状の $C_1 \sim C_4$ の基は、1~4個のハロゲンで場合により置換され、

30

R⁴は、水素、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびに $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、

A-C(O)NH₂基(式中、Aは、場合により存在し、存在する場合、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基、

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、

$C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル、

$C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキルに連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルから選択され、

40

Aの最大3個の炭素原子は、1~4個のハロゲンまたは1~3個の $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、もしくは環状の基で場合により置換され、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、または環状の基は、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、直鎖、分岐、または環状の $C_1 \sim C_4$ の基は、1~4個のハロゲンで場合により置換され、

R⁴は、水素、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびに $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、

C(O)NR⁶R⁷(式中、R⁶およびR⁷は、

水素、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、

50

C₂ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、
シアノ、ハロゲンから選択される1個または複数の置換基で場合により置換されている4
~ 8員の複素環、

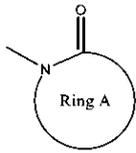
C₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、および

C₂ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

またはR⁶およびR⁷は、それらが結合している窒素と一緒に、それらが結合してい
る窒素に加えて、1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4 ~ 8員の環を形成し、環
は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、およびC₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキ
ル基から選択される置換基で場合により置換される)、

SO₂R⁵基(式中、R⁵は、C₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびにC₂ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、ならびに 10

【化126】



(式中、環Aは、環A窒素に加えて1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4 ~ 8員
の環である)から選択され;

20

(v) X¹は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状
基から選択され、C₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、アルキル、アルコキシ、チ
オアルキル、およびアミノアルキル基から選択され、C₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状
の基は、1 ~ 4個のハロゲンで場合により置換され;

(vi)各

【化127】

===

は、単結合または二重結合を表し、ただし、一つ以下の

【化128】

===

30

は、二重結合であり;

(vii) 各R³は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキ
ル基、ならびにC₁ ~ C₆の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基から独立して選択され
、直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基は、1 ~ 4個のハロゲンで場合
により置換され;

(viii) nは、0、1、2、および3から選択される整数であり、

(ix) Z¹、Z²、およびZ³は、炭素、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択され、Z¹、Z²、および/またはZ³が、炭素または窒素である場合、炭素および窒素の価数は、水
素原子、C₁ ~ C₈の直鎖、分岐状、および環状のアルキル、またはシアノで満たされる) 40
の化合物、その互変異性体、前述のいずれかの医薬的に許容される塩、または前述のい
ずれかの重水素化誘導体が示され得る。

15.

(i) R⁰が、1 ~ 4個のR^Aで場合により置換されている5 ~ 10員の芳香環から選択され、
各R^Aは、ハロゲンから独立して選択され;

(ii) R¹が、C₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択され;

(iii) R²が、A-CO₂R⁴基(式中、Aは、C₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル
基から選択され、R⁴は、水素およびC₁ ~ C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基か
ら選択される)から選択され;

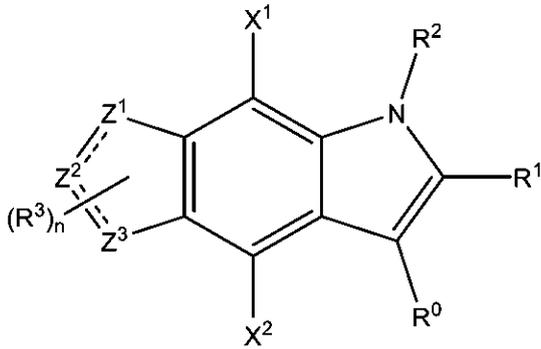
50

(iv) X¹は、水素であり;

(v) Z¹、Z²、およびZ³が、炭素および窒素から独立して選択され、当該炭素および当該窒素の価数が、水素原子で満たされる、実施形態14の化合物、その互変異性体、化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容される塩、または化合物、互変異性体、もしくは塩の重水素化誘導体。

16. 式(III):

【化129】



(III)、

10

(式中、

(i) R⁰は、

20

(a) C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、アルキル基は、1~4個のR^Aで場合により置換されている;ならびに

(b) 1~4個のR^A

(式中、各R^Aは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、チオール、スルホン酸、スルホンアミド、スルフィンアミド、アミノ、アミド、5~10員の芳香環、およびC₁~C₆の直鎖、分岐、および環状の基から独立して選択され、C₁~C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルスルフィンアミド、アミノアルキル、およびアルキルアミドから選択され、5~10員の芳香環およびC₁~C₆の直鎖、分岐、および環状の基は、ハロゲンおよびメトキシから選択される1~4個の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている5~10員の芳香環から選択され;

30

(ii) R¹は、

(a) C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基であって、アルキル基は、ハロゲン、

カルボン酸、

シアノ、および

アルキル基およびアルコキシ基から選択され、1~4個のハロゲンで場合により置換されている、C₁~C₆の直鎖、分岐、および環状の基から選択される1~4個の置換基で場合により置換されている、C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、

(b)

40

ハロゲン、

シアノ、および

1~4個のハロゲンで場合により置換されている、C₁~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される1~4個の置換基で場合により置換されているC₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基;

(c) C₁~C₈の複素環、ならびに

(d) C₂~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択され;

(iii) R²は、

水素、

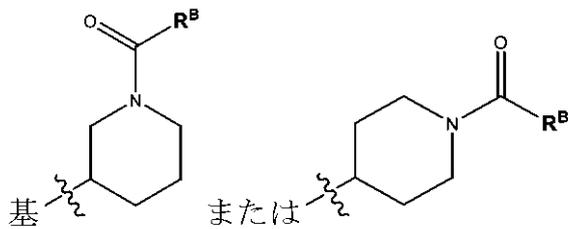
シアノ、

50

ハロゲン、
 アルキルアミド基、
 オキシ基、
 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基、
 5または6員のヘテロアリール基、
 シアノ基、
 アミノ基、
 アミノアルキル基、
 アルキルアミド基、
 アルキルスルホニル基、
 アルキルスルホンアミド基、
 アルキルスルホキシド基、

10

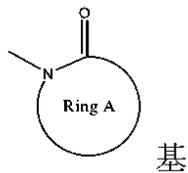
【化130】



20

(式中、 R^B は、アミノ基、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、およびO-R
 C 基(式中、 R^C は、アリール基で置換された $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキ
 ル基から選択される)から選択される)、
 基-N-C(O)- R^B (式中、 R^B は、アミノ基、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル
 基、およびO- R^C 基(式中、 R^C は、アリール基で置換された $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、およ
 び環状のアルキル基から選択される)から選択される)、

【化131】



30

(式中、環Aは、環A窒素に加えて1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4~8員
 の環から選択される)、および/または
 ウロン酸でエステル化されたカルボン酸基で場合により置換されている $C_1 \sim C_8$ の直鎖、
 分岐、および環状アルキル基、

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、
 $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルキニル基、
 $A-CO_2R^4$ 基(式中、Aは、場合により存在し、存在する場合、
 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基、
 $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、
 $C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、
 $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル、
 $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、
 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキルに
 連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルから選択され、

40

Aの最大3個の炭素原子は、1~4個のハロゲンまたは1~3個の $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、も
 しくは環状の基で場合により置換され、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、または環状の基は、アル

50

キル基およびアルコキシ基から選択され、直鎖、分岐、または環状の $C_1 \sim C_4$ の基は、1～4個のハロゲンで場合により置換され、

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびに $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、

A-C(O)NH₂基(式中、Aは、場合により存在し、存在する場合、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基、

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、

$C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐のアルキル、

$C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基に連結した $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキルに連結した $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキルから選択され、

Aの最大3個の炭素原子は、1～4個のハロゲンまたは1～3個の $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、もしくは環状の基で場合により置換され、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖、分岐、または環状の基は、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、直鎖、分岐、または環状の $C_1 \sim C_4$ の基は、1～4個のハロゲンで場合により置換され、

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびに $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、

C(O)NR⁶R⁷(式中、R⁶およびR⁷は、

水素、

$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

シアノ、ハロゲンから選択される1個または複数の置換基で場合により置換されている4～8員の複素環、

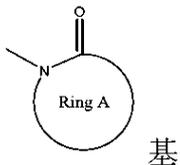
$C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、および

$C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基、

またはR⁶およびR⁷は、それらが結合している窒素と一緒にあって、それらが結合している窒素に加えて、1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4～8員の環を形成し、環は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、および $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される置換基で場合により置換される)、

SO₂R⁵基(式中、R⁵は、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびに $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択される)、ならびに

【化132】



基

(式中、環Aは、環A窒素に加えて1個または2個のヘテロ原子を場合により含む4～8員の環である)から選択され;

(iv) X¹およびX²は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状基から独立して選択され、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基は、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキル基から選択され、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基は、1～4個のハロゲンで場合により置換され;

(v) 各

【化133】

==

は、単結合または二重結合を表し、ただし、一つ以下の

10

20

30

40

50

【化 1 3 4】

==

は、二重結合であり;

(vi) 各R³は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびにC₁~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基から独立して選択され、直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基は、1~4個のハロゲンで場合により置換され;

(vii) nは、0、1、2、および3から選択される整数であり、

10

(viii) Z¹、Z²、およびZ³は、炭素、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択され、Z¹、Z²、および/またはZ³が、炭素または窒素である場合、炭素および窒素の価数は、水素原子、C₁~C₈の直鎖、分岐状、および環状のアルキル、またはシアノで満たされる)の化合物、その互変異性体、前述のいずれかの医薬的に許容される塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体が示され得る。

17.

(i) R⁰が、1~4個のR^Aで場合により置換されている5~10員の芳香環から選択され、各R^Aは、ハロゲンから独立して選択され;

(ii) R¹が、C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択され;

(iii) R²が、A-CO₂R⁴基(式中、Aは、C₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択され、R⁴は、水素およびC₁~C₈の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される)から選択され;

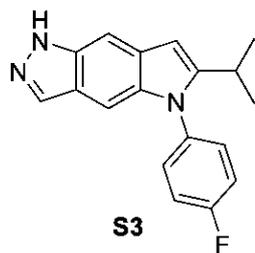
20

(iv) X¹は、水素であり;

(v) Z¹、Z²、およびZ³が、炭素および窒素から独立して選択され、当該炭素および当該窒素の価数が、水素原子で満たされる、実施形態16の化合物、その互変異性体、化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容される塩、または化合物、互変異性体、もしくは塩の重水素化誘導体。

18. 式S3の化合物、

【化 1 3 5】

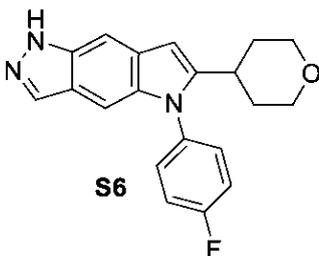


30

その互変異性体、前述のいずれかの塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体。

19. 式S6の化合物、

【化 1 3 6】



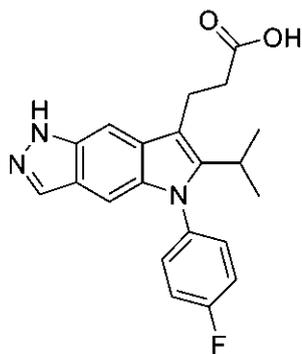
40

その互変異性体、前述のいずれかの塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体。

20. 式32

50

【化 1 3 7】



(化合物 32)、

10

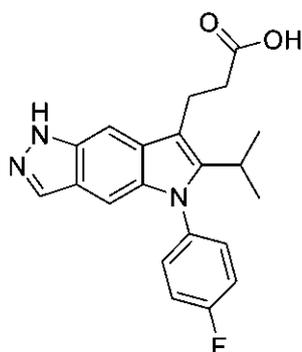
:

の化合物、その互変異性体、前述のいずれかの医薬的に許容される塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体。

21. 実施形態 1-17 および 20 のいずれか一つに記載の化合物、その互変異性体、前述のいずれかの医薬的に許容される塩、および前述のいずれかの重水素化誘導体から選択される少なくとも一つの化合物を含む、組成物。

22. 化合物 32:

【化 1 3 8】



20

30

(32) の結晶形態 A。

23. 実質的に純粋な形態である、実施形態 22 に記載の結晶形態 A。

24. 図 7 におけるものに実質的に類似する X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴付けられる、実施形態 22 に記載の結晶形態 A。

25. 15.0 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 17.6 ± 0.2 、および 20.4 ± 0.2 から選択される少なくとも二つの 2シータ値のシグナルを有する X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、実施形態 22 に記載の結晶形態 A。

26. 10.9 ± 0.2 、 15.0 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 17.6 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、および 20.4 ± 0.2 から選択される少なくとも三つの 2シータ値のシグナルを有する X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、実施形態 22 に記載の結晶形態 A。

40

27. 以下:

50

【表 G】

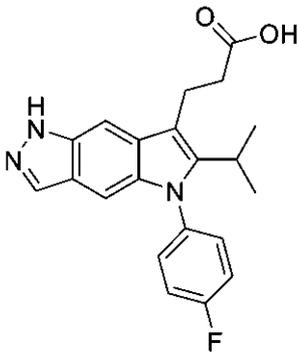
結晶系	単斜晶系
空間群	$P2_1/c$
a (Å)	9.3 ± 0.1
b (Å)	22.8 ± 0.1
c (Å)	8.6 ± 0.1
α (°)	90 ± 0.1
β (°)	94.7 ± 0.1
γ (°)	90 ± 0.1
V (Å ³)	1813.5 ± 0.2
Z/Z'	4/1

10

28. 化合物 32:

20

【化 1 3 9】

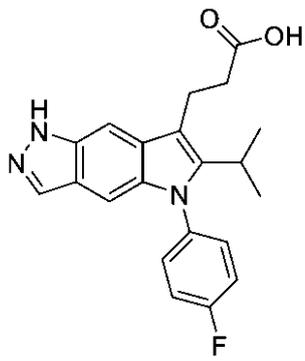


30

(32)の結晶形態A。

29. 実質的に純粋な結晶形態Aである、化合物 32:

【化 1 4 0】



(32)

40

を含む、組成物。

30. 結晶形態Aの化合物32から本質的になる少なくとも一つの活性な化合物を含む、組成物。

31. 137.1 ± 0.2 、 131.4 ± 0.2 、 121.7 ± 0.2 、 107.6 ± 0.2 、および 98.8 ± 0.2 p

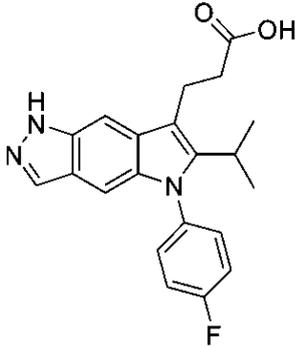
50

pmから選択される少なくとも三つのppm値のシグナルを有する ^{13}C NMRスペクトルによって特徴付けられる、実施形態22に記載の結晶形態A。

32. -109.8 ± 0.2 ppmのシグナルを有する ^{19}F NMRスペクトルによって特徴付けられる、実施形態22に記載の結晶形態A。

33. 化合物32:

【化141】



10

(32)の結晶形態A。

34. 実質的に純粋な形態である、実施形態33に記載の結晶形態B。

35. 図13におけるものに実質的に類似するX線粉末ディフラクトグラムにより特徴付けられる、実施形態33に記載の結晶形態B。

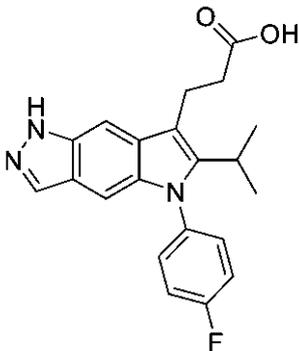
20

36. 10.0 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 12.2 ± 0.2 、および 20.7 ± 0.2 から選択される少なくとも二つの2シータ値のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムにより特徴付けられる、実施形態33に記載の結晶形態B。

37. 7.8 ± 0.2 、 10.0 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 12.2 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、および 20.7 ± 0.2 から選択される少なくとも三つの2シータ値のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムにより特徴付けられる、実施形態33に記載の結晶形態B。

38. 化合物32:

【化142】



30

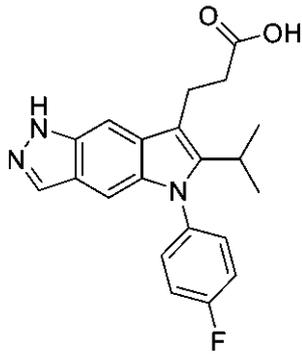
40

(32)の結晶形態A。

39. 実質的に純粋な結晶形態Aである、化合物32:

50

【化 1 4 3】



(32)

10

を含む、組成物。

40. 結晶形態Bの化合物32から本質的になる少なくとも一つの活性な化合物を含む、組成物。

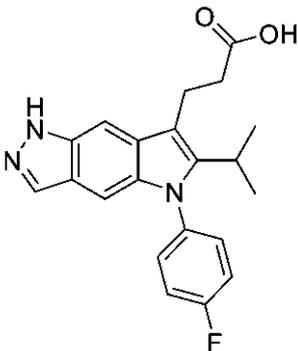
41. 181.5 ± 0.2 、 162.1 ± 0.2 、 159.6 ± 0.2 、 145.6 ± 0.2 、 136.1 ± 0.2 、 130.1 ± 0.2 、 128.0 ± 0.2 、 122.6 ± 0.2 、 119.3 ± 0.2 、 117.2 ± 0.2 、 114.8 ± 0.2 、 113.3 ± 0.2 、 108.8 ± 0.2 、 101.8 ± 0.2 、 98.0 ± 0.2 、 95.8 ± 0.2 、 38.0 ± 0.2 、および 23.9 ± 0.2 のppmから選択される少なくとも三つのppm値のシグナルを有する ^{13}C NMRスペクトルによって特徴付けられる、実施形態33に記載の結晶形態B。

20

42. -112.0 ± 0.2 および/または -117.6 ± 0.2 ppmのシグナルを有する ^{19}F NMRスペクトルにより特徴付けられる、実施形態33に記載の結晶形態B。

43. 化合物32:

【化 1 4 4】



30

(32)の結晶形態A。

44. 実質的に純粋な形態である、実施形態43に記載の結晶形態C。

45. 図18におけるものを実質的に類似するX線粉末ディフラクトグラムにより特徴付けられる、実施形態43に記載の結晶形態C。

46. 14.7 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、および 17.0 ± 0.2 から選択される少なくとも二つの2シータ値のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、実施形態43に記載の結晶形態C。

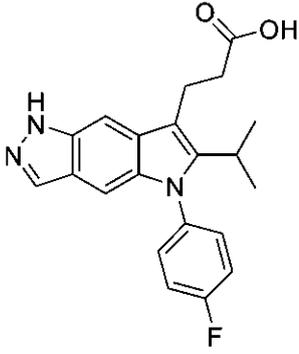
40

47. 13.1 ± 0.2 、 14.7 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、および 18.1 ± 0.2 から選択される少なくとも三つの2シータ値のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、実施形態43に記載の結晶形態C。

48. 化合物32:

50

【化 1 4 5】

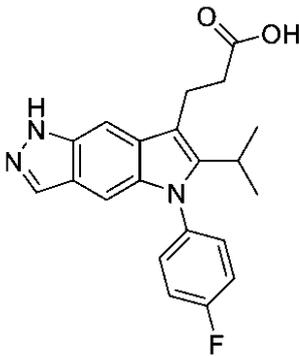


10

(32)の結晶形態A。

49. 実質的に純粋な結晶形態Aである、化合物32:

【化 1 4 6】



(32)

20

を含む、組成物。

50. 結晶形態Cの化合物32から本質的になる少なくとも一つの活性な化合物を含む、組成物。

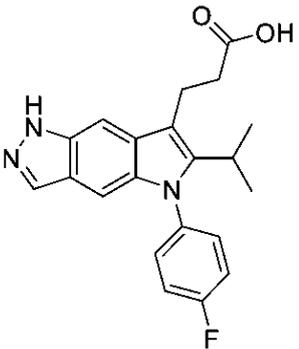
51. 140.0 ± 0.2 、 137.5 ± 0.2 、 135.6 ± 0.2 、 133.7 ± 0.2 、 122.1 ± 0.2 、 121.4 ± 0.2 、 108.1 ± 0.2 、 99.2 ± 0.2 、 95.5 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、および 20.6 ± 0.2 ppmから選択される少なくとも三つのppm値のシグナルを有する ^{13}C NMRスペクトルによって特徴付けられる、実施形態43に記載の結晶形態C。

30

52. -109.3 ± 0.2 および/または -112.4 ± 0.2 ppmのシグナルを有する ^{19}F NMR スペクトルにより特徴付けられる、実施形態43に記載の結晶形態C。

53. 化合物32:

【化 1 4 7】



40

(32)の結晶形態A。

54. 15.0 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 17.6 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、および 20.3 ± 0.2 から選

50

択される少なくとも三つの2シータ値のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムにより特徴付けられる、実施形態53に記載の組成物。

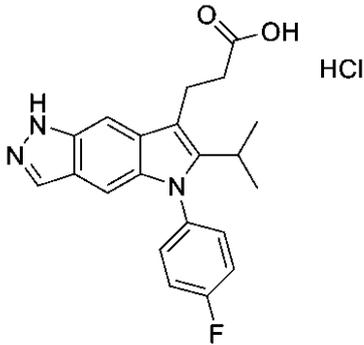
55. 140.1 ± 0.2 、 137.2 ± 0.2 、 131.5 ± 0.2 、 121.8 ± 0.2 、 107.7 ± 0.2 、および 98.9 ± 0.2 ppmから選択される少なくとも三つのppm値のシグナルを有する ^{13}C NMRスペクトルにより特徴付けられる、実施形態53に記載の結晶形態Aおよび結晶形態Cを含む組成物。

56. -109.7 ± 0.2 および/または -112.5 ± 0.2 ppmのシグナルを有する ^{19}F NMRスペクトルにより特徴付けられる、実施形態53に記載の結晶形態Aおよび結晶形態Cを含む組成物。

57. 化合物32一塩酸塩:。

10

【化148】



20

58. 以下:

【表H】

結晶系	単斜晶系
空間群	$P2_1/n$
a (Å)	12.2 ± 0.1
b (Å)	18.6 ± 0.1
c (Å)	18.0 ± 0.1
α (°)	90 ± 0.1
β (°)	102.0 ± 0.1
γ (°)	90 ± 0.1
V (Å ³)	3985 ± 0.2
Z/Z'	2/2

30

40

59. 化合物32へミ塩酸塩半水和物。

60. 以下:

50

【表 I】

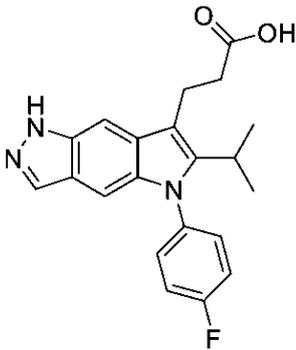
結晶系	三斜晶系
空間群	P-1
a (Å)	10.4±0.1
b (Å)	14.0±0.1
c (Å)	14.3±0.1
α (°)	102.2±0.1
β (°)	91.7±0.1
γ (°)	107.7±0.1
V (Å ³)	1934±0.2
Z/Z'	2/2

10

61. 化合物32:

20

【化149】



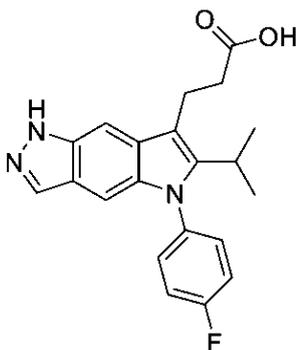
30

(32)の結晶形態A。

62. 146.5±0.2および/または120.6±0.2ppmのシグナルを有する¹³CNMRスペクトルによって特徴付けられる、実施形態61に記載の非晶形。63. -113.3±0.2ppmのシグナルを有する¹⁹FNMR スペクトルにより特徴付けられる、実施形態61に記載の非晶形。

64. 化合物32エタノール溶媒和物:

【化150】



40

(32)の結晶形態A。

50

65. 図24におけるものに実質的に類似するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、実施形態64に記載の化合物32エタノール溶媒和物。

66. 9.8 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、および 24.1 ± 0.2 から選択される少なくとも三つの2シータ値のシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、実施形態64に記載の化合物32エタノール溶媒和物。

67. 以下:

【表 J】

結晶系	三斜晶系
空間群	P-1
a (Å)	$92. \pm 0.1$
b (Å)	14.5 ± 0.1
c (Å)	15.5 ± 0.1
α (°)	73.6 ± 0.1
β (°)	75.7 ± 0.1
γ (°)	88.7 ± 0.1
V (Å ³)	1927 ± 0.2
Z/Z'	2/2

10

20

68. 180.1 ± 0.2 、 175.2 ± 0.2 、 160.1 ± 0.2 、 132.3 ± 0.2 、 129.6 ± 0.2 、 114.1 ± 0.2 、 109.3 ± 0.2 、 100.2 ± 0.2 、 96.9 ± 0.2 、 58.2 ± 0.2 、 36.9 ± 0.2 、および 23.5 ± 0.2 ppmから選択される少なくとも三つのppm値のシグナルを有する¹³C NMRスペクトルによって特徴付けられる、実施形態64に記載の化合物32エタノール溶媒和物。

30

69. -112.0 ± 0.2 および/または -115.0 ± 0.2 ppmのシグナルを有する¹⁹F NMRスペクトルによって特徴付けられる、実施形態64に記載の化合物32エタノール溶媒和物。

70. 化合物32の非晶形、化合物32一塩酸塩、化合物32ヘミ塩酸塩半水和物、および/または化合物32エタノール溶媒和物を含む、組成物。

71. アルファ1アンチトリプシン欠損症を治療する方法であって、それを必要とする患者に、治療上有効量の、実施形態1~17、20、22~27、31~37、41~47、51、52、および57~69のいずれか一つに記載の少なくとも一つの化合物または実施形態21、28、29、30、38~40、48~50、53~56、および70のいずれか一つに記載の少なくとも一つの組成物を投与することを含む、方法。

72. 患者が、アルファ-1アンチトリプシンにおけるZ変異を有する、実施形態71に記載の方法。

40

73. 患者が、アルファ-1アンチトリプシンにおけるSZ変異を有する、実施形態71に記載の方法。

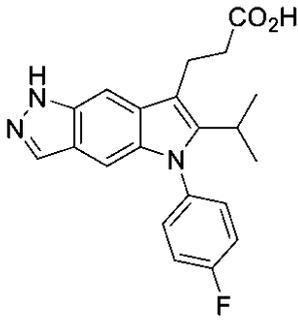
74. 患者が、アルファ-1アンチトリプシンにおけるZ-変異についてホモ接合性である、実施形態71に記載の方法。

75. 当該治療上有効量の、実施形態1~17、20、22~27、31~37、41~47、51、52、および57~69のいずれか一つに記載の少なくとも一つの化合物または実施形態21、28、29、30、38~40、48~50、53~56、および70のいずれか一つに記載の少なくとも一つの組成物が、AAT増強療法および/またはAAT置換療法と組み合わせて投与される、実施形態71の方法。

50

76. 治療上有効量の化合物32を投与することを含む、実施形態71～75のいずれか一つの方法。

【化151】



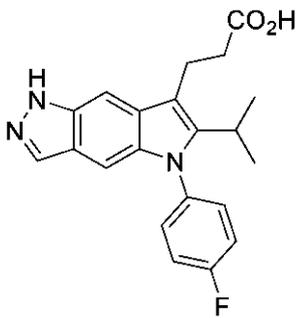
32

10

77. 当該アルファ-1-アンチトリプシンを、治療上有効量の、実施形態1～17、20、22～27、31～37、41～47、51、52、および57～69のいずれか一つに記載の少なくとも一つの化合物と接触させる工程を含む、アルファ-1アンチトリプシン活性を調節する方法。

78. 治療上有効量の化合物32

【化152】



32

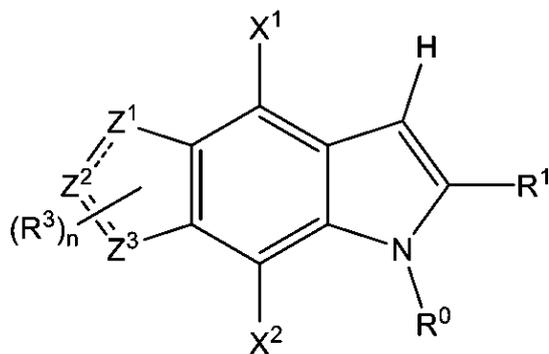
20

30

を投与することを含む、実施形態77の方法。

79. 式I-3の化合物、

【化153】



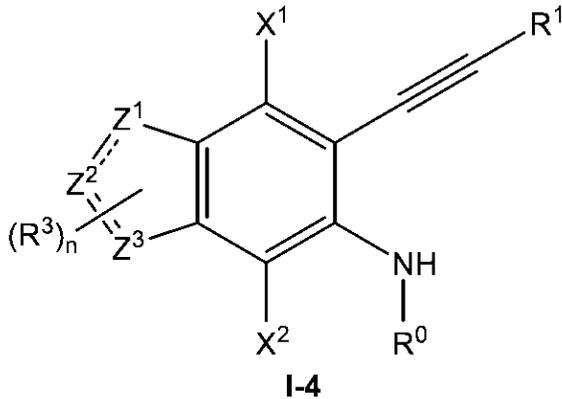
I-3

40

その塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体を調製する方法であって、式I-4の化合物、

50

【化 1 5 4】



10

またはその塩における内部アルキンアミンカップリング反応を含み、

(式中、式 1 3 の化合物および式 1 4 の化合物において、

(i) R^0 は、

(a) $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、アルキル基は、1 ~ 4 個の R^A で場合により置換されている; ならびに

(b) 1 ~ 4 個の R^A

(式中、各 R^A は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、チオール、スルホン酸、スルホンアミド、スルフィンアミド、アミノ、アミド、5 ~ 10 員の芳香環、および $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基から独立して選択され、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基は、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルスルフィンアミド、アミノアルキル、およびアルキルアミドから選択され、5 ~ 10 員の芳香環および $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基は、ハロゲンおよびメトキシから選択される 1 ~ 4 個の置換基で場合により置換されている) で場合により置換されている 5 ~ 10 員の芳香環から選択され;

20

(ii) R^1 は、

(a) $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基であって、アルキル基は、ハロゲン、

30

カルボン酸、

シアノ、および

アルキル基およびアルコキシ基から選択され、1 ~ 4 個のハロゲンで場合により置換されている、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基から選択される 1 ~ 4 個の置換基で場合により置換されている、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、

(b)

ハロゲン、

シアノ、および

1 ~ 4 個のハロゲンで場合により置換されている、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルキル基から選択される 1 ~ 4 個の置換基で場合により置換されている $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基;

40

(c) $C_1 \sim C_8$ の複素環、ならびに

(d) $C_2 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状のアルケニル基から選択され;

(iii) X^1 および X^2 は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状基から独立して選択され、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基は、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキル基から選択され、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖、分岐、および環状の基は、1 ~ 4 個のハロゲンで場合により置換され;

(v) 各

【化 1 5 5】

===

50

は、単結合または二重結合を表し、ただし、一つ以下の

【化 1 5 6】

===

は、二重結合であり;

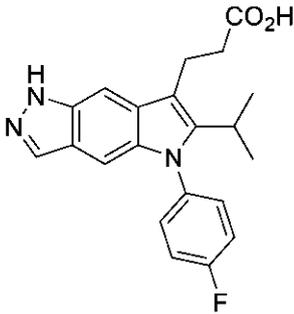
(vi) 各R³は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルキル基、ならびにC₁~C₆の直鎖、分岐、および環状のアルコキシ基から独立して選択され、直鎖、分岐、および環状のアルキルおよびアルコキシ基は、1~4個のハロゲンで場合により置換され;

(vii) nは、0、1、2、および3から選択される整数であり、

(viii) Z¹、Z²、およびZ³は、炭素、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択され、Z¹、Z²、および/またはZ³が、炭素または窒素である場合、炭素および窒素の価数は、水素原子、C₁~C₈の直鎖、分岐状、および環状のアルキル、またはシアノで満たされる)の化合物、その互変異性体、前述のいずれかの医薬的に許容される塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体が示され得る。

80. 式32の化合物、

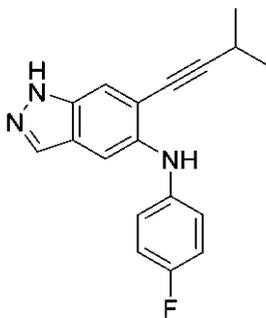
【化 1 5 7】



32

その医薬的に許容される塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体を調製する方法であって、式C4の化合物を

【化 1 5 8】



C4

少なくとも一つの酸と反応させて、式S3の化合物を生成する工程を含む。

10

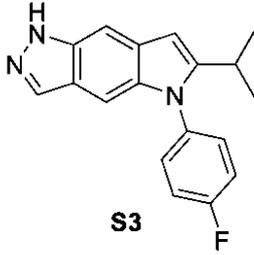
20

30

40

50

【化 1 5 9】

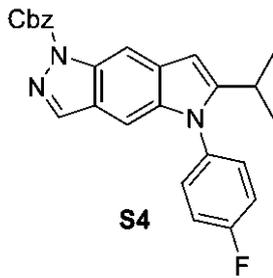


10

81. 少なくとも一つの酸が酢酸である、実施形態80の方法。

82. 式S3の化合物をクロロギ酸ベンジルと少なくとも一つの塩基の存在下で反応させて、式S4の化合物を生成することをさらに含む、実施形態80の方法。

【化 1 6 0】



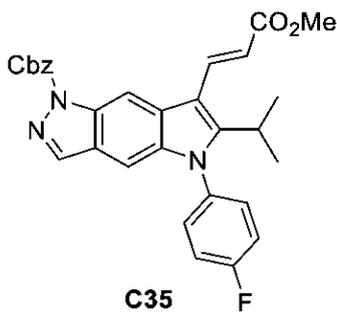
20

83. 少なくとも一つの塩基が、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-アミレート、およびナトリウムメトキシドから選択される、実施形態82の方法。

84. 式S4の化合物をメチル-3,3-ジメトキシプロピオネートと少なくとも一つの酸の存在下で反応させて、式C35の化合物を生成することをさらに含む、実施形態83の方法。

30

【化 1 6 1】



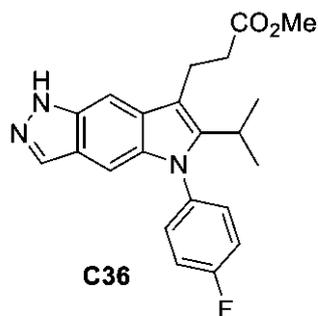
40

85. 少なくとも一つの酸が、パラ-トルエンスルホン酸およびパラ-トルエンスルホン酸水和物から選択される、実施形態84の方法。

86. 式C35の化合物を水素化して、式C36の化合物を水素化することをさらに含む、実施形態85および86のいずれか一つの方法。

50

【化 1 6 2】



10

87. 水素化が、パラジウム炭素および水素ガスを使用して行われる、実施形態86の方法。

88. 式C36の化合物を加水分解して、式32の化合物を生成することをさらに含む、実施形態86および87のいずれか一つの方法。

89. 加水分解が、式C36の化合物の少なくとも一つの塩基との反応および少なくとも一つの酸での続く酸化を含む、実施形態88の方法。

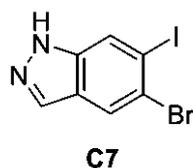
90. 加水分解が、式C36の化合物の水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、およびナトリウムメトキドから選択される少なくとも一つの塩基との反応ならびに少なくとも一つの酸での続く酸化を含む、実施形態88の方法。

20

91. 加水分解が、式C36の化合物の水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、およびナトリウムメトキドから選択される少なくとも一つの塩基との反応ならびに酢酸から選択される少なくとも一つの酸での続く酸化を含む、実施形態88の方法。

92. 式C7の化合物を

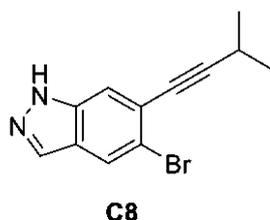
【化 1 6 3】



30

3-メチル-1-ブチンと少なくとも一つのカップリング試薬および少なくとも一つの塩基の存在下で反応させて、式C8の化合物を生成する工程をさらに含む。

【化 1 6 4】



40

93. 少なくとも一つのカップリング試薬が、CuIおよびPd(PPh₃)₂Cl₂から選択される、実施形態92に記載の方法。

94. 少なくとも一つの塩基が、トリエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、およびピリジンから選択される、実施形態92および93のいずれか一つの方法。

95. 式C8の化合物を4-フルオロアニリンとパラジウム触媒および少なくとも一つの塩

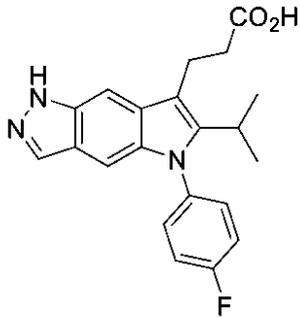
50

基の存在下で反応させて、式C4の化合物を生成することをさらに含む、実施形態92～94のいずれか一つの方法。

96. 少なくとも一つの塩基が、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-アミレート、およびナトリウムメトキシドから選択される、実施形態95の方法。

97. 式32の化合物、

【化165】



32

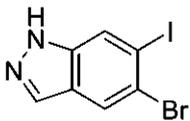
10

その医薬的に許容される塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体を調製する方法であって、

20

(a)式C7の化合物を

【化166】

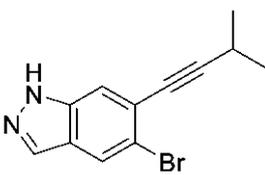


C7

3-メチル-1-ブチンと少なくとも一つのカップリング試薬および少なくとも一つの塩基の存在下で反応させて、式C8の化合物を生成する工程をさらに含む。

30

【化167】



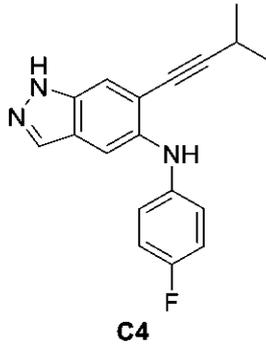
C8

;

(b)式C8の化合物を4-フルオロアニリンとパラジウム触媒および少なくとも一つの塩基の存在下で反応させて、式C4の化合物を生成する工程；

40

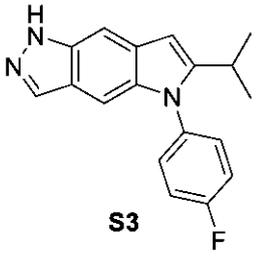
【化 1 6 8】



10

(c) 式C4の化合物を少なくとも一つの酸と反応させて、式S3の化合物を生成する工程；

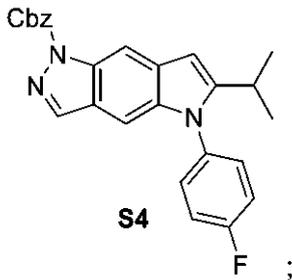
【化 1 6 9】



20

(d) 式S3の化合物をクロロギ酸ベンジルと少なくとも一つの塩基の存在下で反応させて、式S4の化合物を生成する工程；

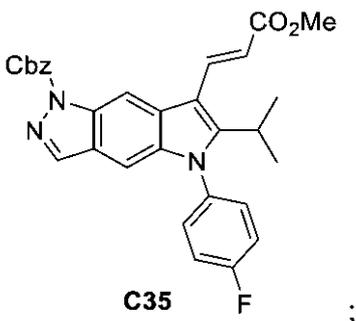
【化 1 7 0】



30

(e) 式S4の化合物をメチル-3,3-ジメトキシプロピオネートと少なくとも一つの酸の存在下で反応させて、式C35の化合物を生成する工程；

【化 1 7 1】

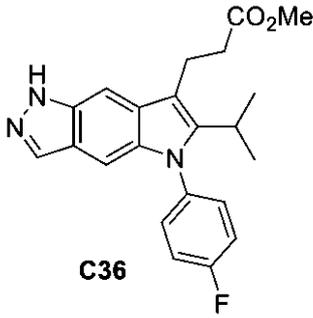


40

(f) 式C35の化合物を水素化して、式C36の化合物を生成する工程

50

【化 1 7 2】



;および

10

(g)式C36の化合物を加水分解して、式32の化合物を生成する工程を含む、方法が開示される。

98. (a)において使用される少なくとも一つのカップリング試薬が、CuIおよびPd(PPh₃)₂Cl₂から選択される、実施形態97に記載の方法。

99. (a)における少なくとも一つの塩基が、トリエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、およびピリジンから選択される、実施形態97または実施形態98のいずれか一つの方法。

100. (b)における少なくとも一つの塩基が、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-アミレート、およびナトリウムメトキシドから選択される、実施形態97~99のいずれか一つの方法。

20

101. (c)における少なくとも一つの酸が酢酸である、実施形態97~100のいずれか一つの方法。

102. (d)における少なくとも一つの塩基が、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-アミレート、およびナトリウムメトキシドから選択される、実施形態97~101のいずれか一つの方法。

103. (e)における少なくとも一つの酸が、パラ-トルエンスルホン酸およびパラ-トルエンスルホン酸水和物から選択される、実施形態97~102のいずれか一つの方法。

104. (f)における水素化が、パラジウム炭素および水素ガスを使用して行われる、実施形態97~103のいずれか一つの方法。

30

105. (g)における加水分解が、式C36の化合物の少なくとも一つの塩基との反応および少なくとも一つの酸での続く酸化を含む、実施形態97~103のいずれか一つの方法。

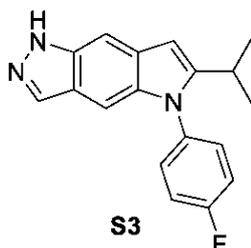
106. (g)における加水分解が、式C36の化合物の水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、およびナトリウムメトキシドから選択される少なくとも一つの塩基との反応ならびに少なくとも一つの酸での続く酸化を含む、実施形態97~103のいずれか一つの方法。

107. (g)における加水分解が、式C36の化合物の水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、およびナトリウムメトキシドから選択される少なくとも一つの塩基との反応ならびに酢酸から選択される少なくとも一つの酸での続く酸化を含む、実施形態97~103のいずれか一つの方法。

40

108. 式S3の化合物、

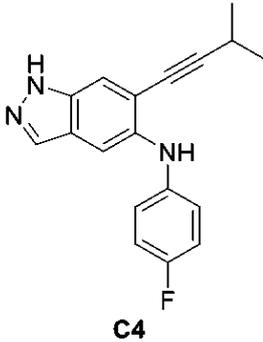
【化 1 7 3】



50

その塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体を調製する方法であって、式C4の化合物を

【化174】



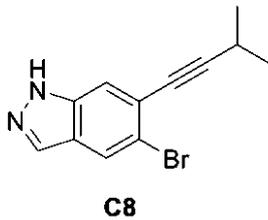
10

少なくとも一つの酸と反応させる工程を含む方法が、開示される。

109. 少なくとも一つの酸が酢酸である、実施形態108の方法。

110. 式C4の化合物が、式C8の化合物を

【化175】



20

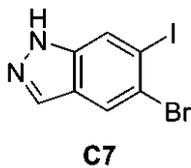
4-フルオロアニリンとパラジウム触媒および少なくとも一つの塩基の存在下で反応させることにより調製される。

111. 少なくとも一つの塩基が、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-アミレート、およびナトリウムメトキシドから選択される、実施形態108の方法。

112. 式C8の化合物が、式C7の化合物を

30

【化176】



3-メチル-1-ブチンと少なくとも一つのカップリング試薬および少なくとも一つの塩基の存在下で反応させることにより調製される。

113. 少なくとも一つのカップリング試薬が、CuIおよびPd(PPh₃)₂Cl₂から選択される、実施形態112に記載の方法。

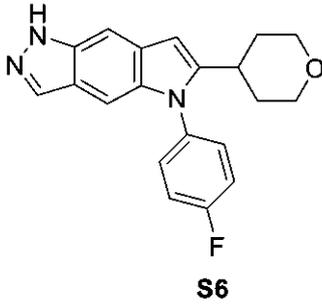
40

114. 少なくとも一つの塩基が、トリエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、およびピリジンから選択される、実施形態112の方法。

115. 式S6の化合物、

50

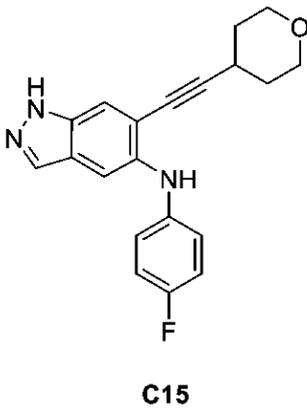
【化 1 7 7】



10

その塩、または前述のいずれかの重水素化誘導体を調製する方法であって、式C15の化合物を含む溶液を

【化 1 7 8】

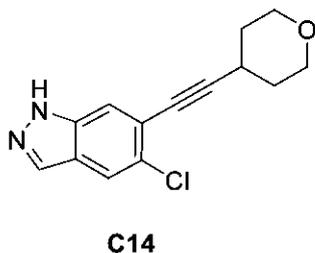


20

少なくとも一つの塩基と共に加熱する工程を含む方法が、開示される。

116. 式C14の化合物を

【化 1 7 9】



30

4-フルオロアニリン、少なくとも一つの塩基、および少なくとも一つのパラジウム前触媒と反応させて、式S6の化合物を生成する工程をさらに含む。

117. 当該少なくとも一つの塩基が、ナトリウムt-ブトキシドである、実施形態115の方法。

40

118. 当該少なくとも一つのパラジウム前触媒が、BrettPhosPd G4である、実施形態115の方法。

【実施例】

【0 2 7 8】

本明細書に記載される開示が、より完全に理解され得るように、以下の実施例が記載される。これらの実施例は、例示のみを目的としており、いかなる方法でも本開示を制限するものとして解釈されるべきではないことは、理解されるべきである。

実施例1. 化合物の合成

【0 2 7 9】

50

全ての特異的な化合物およびジェネリック化合物、それらの化合物を作製する方法、ならびにそれらの化合物を作製するために開示される中間体は、本明細書において開示される本発明の一部であるとみなされる。

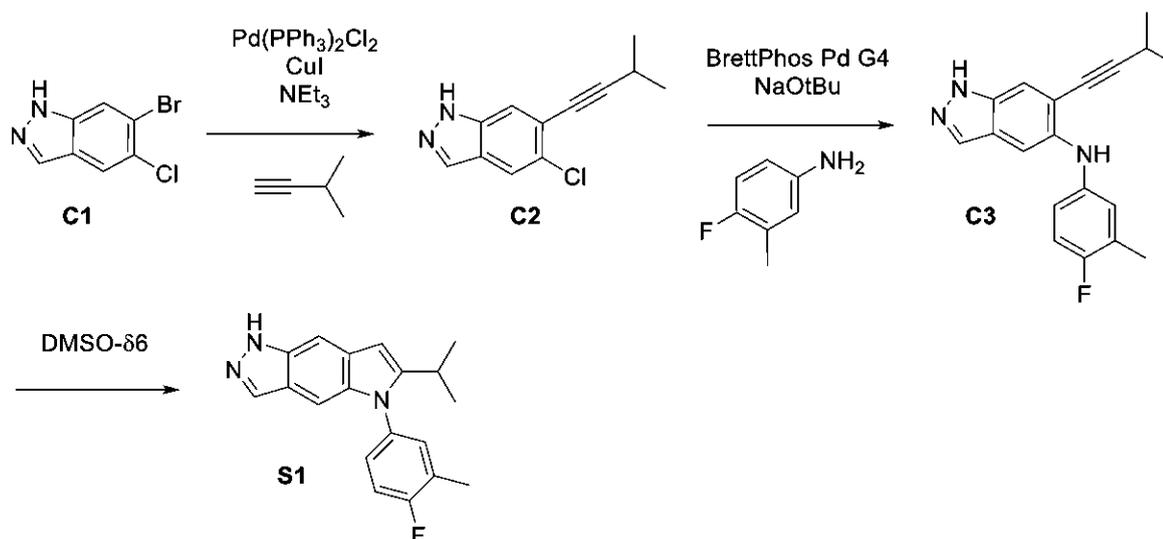
A. 出発物質の合成

【0280】

S1～S12の調製は、化合物1～215の合成に使用される中間体への合成経路を記載する。
調製S1

5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール(S1)

【化180】



10

20

工程1. 5-クロロ-6-(3-メチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール(C2)の合成

【0281】

Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1.7g、2.4mmol)を、Et₃N (100mL)および1,4-ジオキサン(100mL)中の3-メチルブタ-1-イン(10.7mL、104.6mmol)、6-ブロモ-5-クロロ-1H-インダゾールC1(10.4g、44.9mmol)およびCuI(497mg、2.6mmol)の窒素パージ溶液に加えた。溶液を、90℃で一晩Parrボトルにおいて攪拌し、その後、セライト(登録商標)およびメタノールを加え、混合物を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0～100%のEtOAc)によるセライト(登録商標)吸着混合物の精製により、生成物を得た。収率:7.0g、71%。LCMSm/z 219.04 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 10.17 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 2.88 (ヘプト, J = 6.9 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

30

工程2. N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-(3-メチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-アミン(C3)の合成

【0282】

t-ブタノール(45mL)および1,4-ジオキサン(15mL)を、4-フルオロ-3-メチル-アニリン(2.1g、16.8mmol)、5-クロロ-6-(3-メチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾールC2(2.3g、10.5mmol)、ナトリウムt-ブトキシド(3.9g、40.6mmol)、およびBrettPhosPd G4 触媒(280mg、0.3mmol)を含有するフラスコに加えた。混合物を、脱気し、N₂下、100℃で一晩攪拌した。混合物を、減圧下で濃縮し、ジクロロメタン中に再溶解し、水で洗浄した。有機相を、分相器を通過させることによって乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0～100%のEtOAc)により、生成物を得た。収率:1.9g、58%。LCMSm/z 308.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.93 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.16

40

50

(s, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 1H), 6.87 - 6.71 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.15 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

工程3.5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール(S1)の合成

【0283】

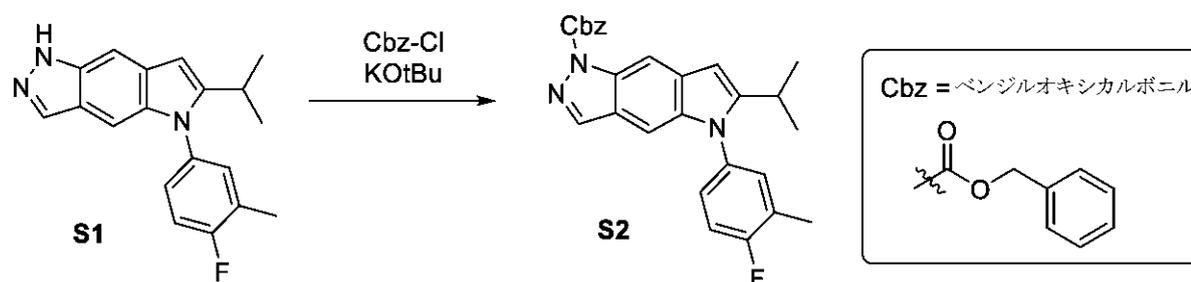
トリジュウテリオ(トリジュウテリオメチルスルフィニル)メタン(2.3mL)中のN-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-(3-メチルプタ-1-インイル)-1H-インダゾール-5-アミンC3(254mg、0.83mmol)の溶液を、マイクロ波条件下、150 で30分間加熱した。得られた固体を濾過し、50 で真空乾燥させて、生成物を得た。収率:143mg、53%。LCMSm/z 308.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.58 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.27 (m, 3H), 7.16 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.03 - 2.83 (m, 1H), 2.34 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

10

調製S2

ベンジル5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-イソプロピルピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート(S2)

【化181】



20

工程1.ベンジル5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-イソプロピルピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート(S2)

【0284】

0 (氷水浴)のTHF(25mL)中の5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾールS1(1.3g、4.0mmol)の懸濁液に、KOtBu(605mg、5.4mmol)を加えた。約30分後、Cbz-Cl(3M、5.4mmolの1.8mL)を加え、混合物を30分間攪拌した。Cbz-Cl(3M溶液)追加の400μlを加え、混合物をさらに30分間攪拌した。反応を、水(18mL)でクエンチし、15分間攪拌し、次いで、EtOAc(25mL)と水(10mL)の間で分配した。有機相を、塩水(24mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、乾燥するまで濃縮した。MTBE(10mL)を残渣に加え、得られた懸濁液を超音波処理した。固体を濾過し、さらにMTBEで洗浄し、次いで真空下で乾燥させて、生成物を黄色の固体として得た。収率:1.5g、83%。LCMSm/z 442.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.36(d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.28 - 8.21 (m, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.31 (m, 7H), 6.64 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.34 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.20(d, J = 6.8 Hz, 6H)。

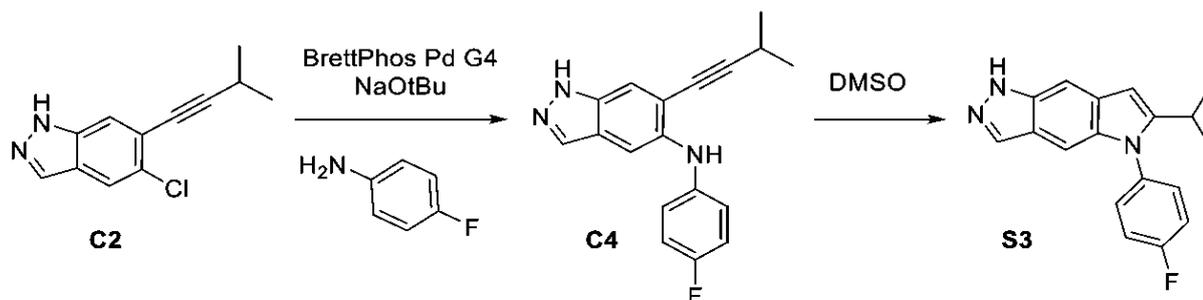
30

40

調製S3

5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール(S3)

【化182】



10

工程1. N-(4-フルオロフェニル)-6-(3-メチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-アミン(C4)の合成

【0285】

t-ブタノール(11mL)を、5-クロロ-6-(3-メチルブタ-1-インイル)-1H-インダゾールC2(744mg、3.3mmol)、4-フルオロアニリン(600mg、5.4mmol)、ナトリウムt-ブトキシド(1.3g、13.0mmol)、およびBrettPhosPd G4 触媒(79mg、0.09mmol)を含有するバイアルに加えた。混合物を、窒素で脱気し、120 で一晩攪拌した。混合物を、ジクロロメタン(75mL)で希釈し、50%飽和重炭酸ナトリウム溶液(mL40mL)で洗浄した。有機相を、分相器を通過させることによって乾燥させた。セライト(登録商標)を溶液に加え、混合物を、減圧下で乾燥まで濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~100%のEtOAc)による精製により、生成物を得た。収率:812mg、80%。LCMSm/z 294.3 [M+H]⁺により、生成物C4を、微量の成分(4.6:1)である環化S3と共に確認した。粗混合物を、さらに精製することなく、工程2に進めた。

20

工程2. 5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール(S3)の合成

【0286】

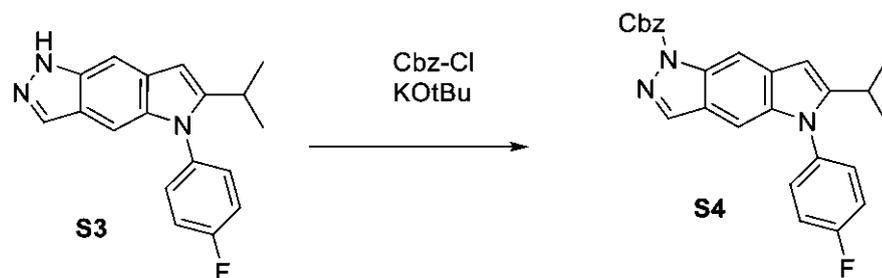
DMSO(3.5mL)中のN-(4-フルオロフェニル)-6-(3-メチルブタ-1-インイル)-1H-インダゾール-5-アミンC4(812mg、2.7mmol)の溶液を、密封バイアルにおいて、150で90分間加熱した。50%飽和重炭酸ナトリウム(25mL)を加え、得られた混合物を、EtOAc(2×100mL)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、生成物を得た。収率:778mg、92%。LCMSm/z 294.3 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.59 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.41 (m, 5H), 7.15 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 2.98 - 2.84 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

30

調製S4

ベンジル5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピルピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート(S4)

【化183】



40

【0287】

氷水浴上で1 まで冷却したTHF(288mL)中の5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾールS3(14.6g、49.1mmol)の懸濁液に、KOtBu(7.2g

50

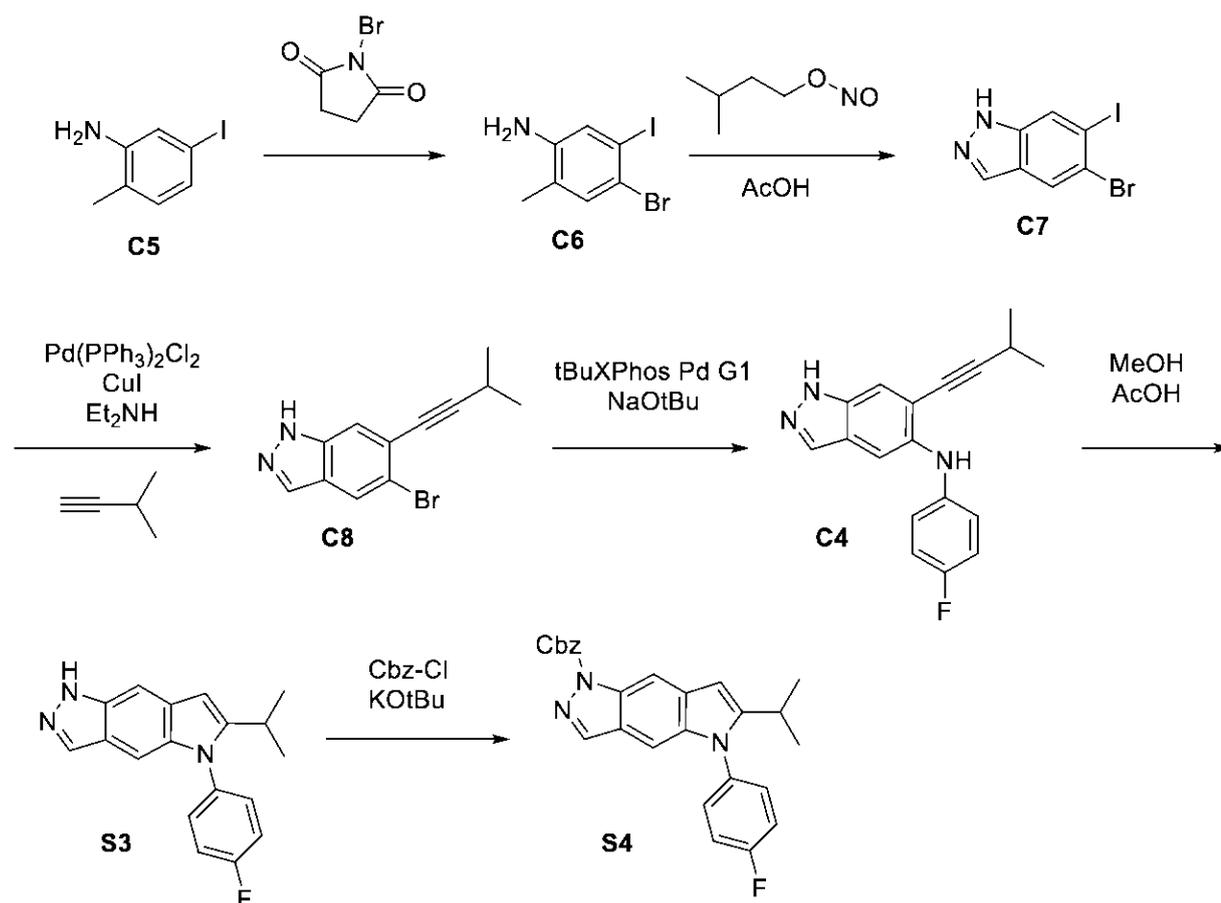
、64.2mmol)を加えた。約30分後、Cbz-Cl(3M、64.5mmolの21.5mL)を加え、混合物を、冷却浴中でさらに1時間攪拌した。反応を、水(300mL)でクエンチし、5分間攪拌し、次いで、EtOAc(400mL)と水(100mL)の間で分配した。有機相を、塩水(400mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで、真空中で濃縮した。残渣をMTBE(40mL)で処理し、オレンジ色/茶色のスラリーを形成させた。スラリーを濾過用漏斗に注ぎ、物質が一様な淡黄色であるまで、固体をMTBEで洗浄した。固体を真空オープン中で乾燥させて、生成物を得た。収率:17.04g、80%。LCMSm/z 428.25 [M+1]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.39 - 8.33(m, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 1H), 7.62 - 7.36 (m, 9H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 6.68 -6.61 (m, 1H), 5.55 - 5.49 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 1.20 (dd, J = 6.8, 1.7 Hz, 6H)。

10

S3およびS4の代替調製

5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール(S3)およびベンジル5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピルピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート(S4)

【化184】



20

30

40

工程1. 4-ブロモ-5-ヨード-2-メチルアニリン(C6)の合成

【0288】

-6 のDMF(3L)中の5-ヨード-2-メチルアニリンC5(600g、2.6mol)の溶液に、N-ブロモスクシンイミド(460g、2.58mol)を5回で約45分かけて(温度を-3~-7 で維持しながら)加えた。混合物を、-5~-8 で55分間攪拌した。混合物を、0.5MNa₂S₂O₃(200mL)の添加によりクエンチし、次いで、氷/水(4.8kg)に4分かけて加えた。スラリーを形成させ、+10 までの発熱を観察した。混合物を、追加の冷水(1L)で希釈し、約10 で1時間攪拌し、濾過し、水(1.5L)で洗浄した。固体を、45 、真空下で乾燥させて、生成物をオフホワイト色の固体として得た。収率:779g、97%。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 7.25 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.60 (2H, s), 2.05 (3H, s)。

50

【0289】

4-ブromo-5-ヨード-2-メチルアニリン(C6)の代替合成

【0290】

5-ヨード-2-メチル-アニリン(800g、1当量)およびDMF(3.2L、4体積)を、反応装置に充填した。混合物を、5分間攪拌し、次いで、-15℃まで冷却した。DMF(800ml、1体積)に溶解したN-ブromosuccinimide(623g、1.02当量)を、30分かけて滴下した。得られた反応混合物を、-10℃で60分間攪拌した。反応完了時に、水性Na₂S₂O₃[0.5M](120mL、0.3体積)。水(812.8mL、0.536M、8体積)を第二の反応装置に充填し、3℃まで冷却した。反応溶液を、水を含有する反応装置に温度を10℃未満に保ちながら加えた。クエンチさせた反応物を、10℃で1時間攪拌した。スラリーを濾過し、反応装置を水(1.6L、2体積)で洗浄し、湿潤ケーキに加えた。湿潤ケーキを、n-ヘプタン(1.6L、2体積)で洗浄した。湿潤ケーキを、真空オープンにおいて45℃で窒素を流しながら一晩乾燥させて、生成物をベージュ色の固体として91%の収率で得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.25 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.08 (d, J = 0.7 Hz, 3H) ppm。

10

工程2.5-ブromo-6-ヨード-1H-インダゾール(C7)の合成

【0291】

44℃のAcOH(4.2L)中のC6(791g、2.5mol)の溶液に、亜硝酸イソペンチル(333g、2.8mol)を1時間かけて加えた。反応物を、55℃まで発熱させ、次いで、55~64℃で保持した。混合物を、55℃で30分間攪拌し、次いで、50℃まで冷却した。氷冷水(4.2L)を、20℃に冷却し続けながら15分かけて加えた。スラリーを、20℃で25分間攪拌し、濾過し、水(2L)で洗浄した。オレンジ色の粗固体を、50℃、真空下で乾燥させた。次いで、固体を、室温、MeCN(2.25L)中で30分間粉碎し、濾過し、MeCN(約750mL)で洗浄して、生成物をオレンジ色の固体として得た。収率:679g、83%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 13.25 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.05 (1H, s)。

20

工程3.5-ブromo-6-(3-メチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール(C8)の合成

【0292】

DMF(10L)中のC7(2738g、8.5mol)の溶液を、4×真空/窒素サイクルで脱酸素化した。混合物を6℃に冷却し、次いで、ジエチルアミン(1.54kg、21.1mol)および3-メチル-1-ブチン(652g、9.57mol)を加えた。混合物を、窒素圧を使用して不活性な20Lのヨウ化銅(I)(32g、168mmol)およびPdCl₂(PPh₃)₂(115g、164mmol)を含有するオートクレーブに移送した。オートクレーブを密封し、窒素を使用して5psiに加圧し、次いで、15時間、85℃に加熱した。圧力は最初、23psiに上昇し、次いで、3-メチル-1-ブチンを消費するにつれて15psiまで徐々に低下した(圧力は、約8時間後に低下を止め、これにより、完全な反応が恐らく示される)。混合物を20℃に冷却し、次いで、5[26℃までの発熱]で、37%塩酸(1.5kg、14.9mol)、水(13.7L)およびMTBE(8.7L)の混合物に加えた。相を分離させ、有機相を、水(8L)と飽和塩水(2L)の混合物で、次いで、飽和塩水(3L)で洗浄した。水相を、MTBE(5L、次いで3L)で順次再抽出した。合わせた有機物を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で乾燥まで濃縮した。残渣を、ジクロロメタン(2L)中、35℃で粉碎し、ヘキサン(2L)で徐々に希釈し、20℃に冷却した。スラリーを濾過し、1:1のジクロロメタン:ヘキサン(1.5L)で洗浄し、真空下、40℃で乾燥させて、生成物を淡褐色の固体として得た。収率:1492g、67%。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 10.6 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 2.85 (m, 1H), 1.32 (d, 9H)。

30

40

工程4および5. C4および5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(S3)の合成

【0293】

50Lのガラス反応装置に、C8(2973g、11.3mol)、4-フルオロアニリン(1419g、12.8mol)およびTHF(29L)を加えた。溶液を、窒素(5×)で真空パージし、3℃まで冷却した。ナトリウムt-ブトキシド(3473g、36mol)を、1kgの量で20分かけて加え、得られ

50

た熱上昇は、16 であった。溶液を、窒素(5 x)で真空パージし、11 まで冷却した。t BuXPhosPd G1 MTBE触媒(200g、0.2mol)を、3回に分けて1時間かけて加えた。2時間にわたり33 までの発熱を観察した。内容物を一晩攪拌し、室温まで冷却した。HPLC分析は、C4への変換を示した。溶液を、ヘキサン(4L)で希釈し、3 まで冷却した。酢酸を1時間かけて加えた(20 までの発熱)。水(8L)を加え、内容物を攪拌し、次いで静置した。下相を除去し、上相を、真空蒸留により約10Lに濃縮した。溶液をメタノール(25L)で希釈し、約55 に一晩加熱した。溶液を、真空蒸留により約10Lに濃縮し、16 に冷却した。固体を濾過により収集し、冷却メタノール(4L)で洗浄し、真空オーブ

ン中で乾燥させて、生成物S3を茶色の固体として得た。収量:2.52kg、収率76%。

10

【0294】

オーバーヘッド攪拌器を備えた5Lの丸底フラスコにおけるTHF(2L)中のS3(132g、450mmol)の溶液を、12 まで冷却した。KOtBu(70g、625mmol、1.4当量)を加えた。混合物を10分かけて18 まで温め、さらに30分間攪拌した。太い綿状の針が生じた。THFさらに200mLを加えた。Cbz-Cl(107g、90mL、635mmol)を、フラスコを水浴中で冷却しながら、1時間かけて加えた。内容物を、添加中および添加後、16 ~ 22 に維持した。得られたスラリーを、MTBE(1L)で希釈し、水(1L)で洗浄した。有機相を、真空中で濃縮して、淡黄色のスラリーを得た。物質を、メタノール(0.5L)中でスラリー化し、約0 に一晩冷却した。物質を濾過により収集し、MeOH(0.2L)で洗浄し、

20

続いてアセトニトリル(0.1L)で洗浄し、次いで、乾燥させて、生成物を淡黄色の固体として得た。収量:145g、収率76%。

調製S5

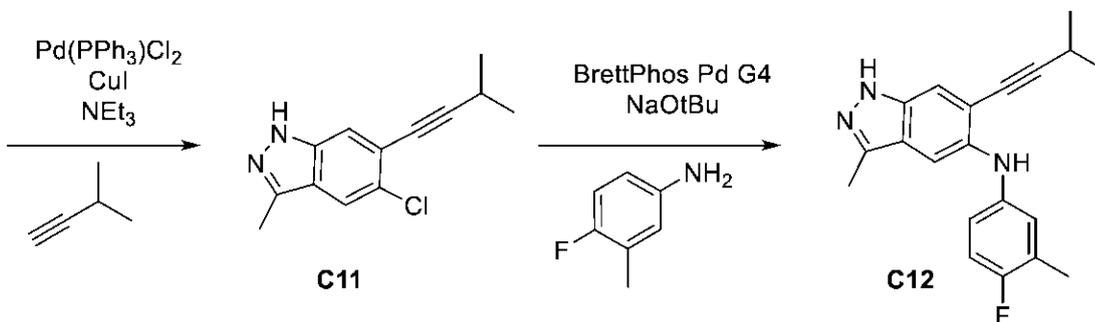
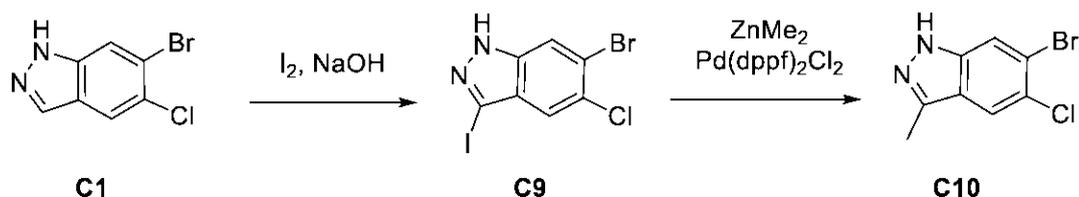
ベンジル5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-イソプロピル-3-メチルピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート(S5)

30

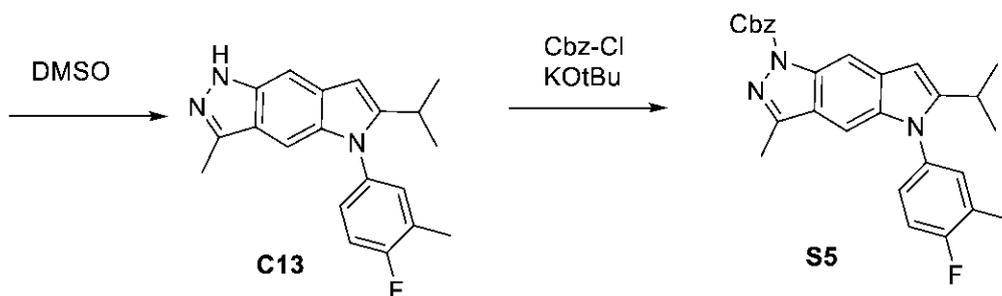
40

50

【化185】



10



20

工程1.5-6-ブロモ-6-ヨード-1H-インダゾール(C7)の合成

【0295】

DMF(220mL)中の6-ブロモ-5-クロロ-1H-インダゾールC1(22.2g、89.0mmol)の溶液に、水酸化ナトリウム(5.2g、130.0mmol)を加え、続いてヨウ素(34g、134.0mmol)を少しずつ加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、暗色が消えるまで、1Mチオ硫酸ナトリウム水溶液を滴下した。次いで、混合物を氷上に注ぎ、1時間攪拌し、固体を水およびトルエン(5×)で洗浄しながら濾過して、生成物を得た。収量:34g、¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆) 13.78 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.70 (s, 1H)。

30

工程2.6-6-ブロモ-5-クロロ-3-メチル-1H-インダゾール(C10)の合成

【0296】

ジメチル亜鉛(2M、56.0mmolの28mL)の溶液を、0 (氷浴)に冷却した1,4-ジオキサン(200mL)中の6-ブロモ-5-クロロ-3-ヨード-1H-インダゾールC9(20.5g、57.4mmol)およびPd(dppf)₂Cl₂(2.3g、2.8mmol)の溶液に滴下した。混合物を90 °Cで3時間加熱し、次いで、反応物を、MeOH数滴を加えることによってクエンチした。1MHClおよびジクロロメタンを加え、次いで、有機相を分相器で分離し、続いて真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:ヘプタン中のEtOAc)による精製により、生成物を得た。収量:10.5g、75%。¹HNMR(400 MHz, メタノール-d₄) 7.91 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 2.52 (s, 3H)。

40

工程3.5-クロロ-3-メチル-6-(3-メチルブタ-1-インイル)-1H-インダゾール(C11)の合成

【0297】

Pd(PPh₃)₂Cl₂(815mg、1.2mmol)を、Et₃N(55mL)および1,4-ジオキサン(55mL

50

)中の3-メチルブタ-1-イン(3.3g、48.5mmol)、6-ブromo-5-クロロ-3-メチル-1H-インダゾールC10(5.4g、22.0mmol)およびCuI(248mg、1.3mmol)のN₂パージ溶液に加えた。溶液を、90 で一晩攪拌した。混合物を、シリカ上に直接吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:ヘプタン中のEtOAc)により精製して、生成物を得た。収量:4.0g、79%。LCMSm/z 232.08 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.86 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 2.87 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.25 (dd, J = 6.8, 1.2 Hz, 6H)。

工程4.N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-メチル-6-(3-メチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-アミン(C12)の合成

【0298】

t-ブタノール(37mL)を、5-クロロ-3-メチル-6-(3-メチルブタ-1-インイル)-1H-インダゾールC11(2.6g、11.0mmol)、4-フルオロ-3-メチル-アニリン(2.2g、17.6mmol)、ナトリウムt-ブトキシド(4.4g、45.8mmol)およびBrettPhosPd G4触媒(281mg、0.3mmol)を含有するバイアルに加えた。混合物を窒素で脱気し、120 で一晩加熱した。水およびジクロロメタンを加えた。有機相を、分相器で分離し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:ヘプタン中のEtOAc)による精製により、生成物を得た。収量:2.7g、77%。LCMSm/z 322.3 [M+H]⁺により、環化生成物C13との混合物としての生成物C12の形成を確認した。混合物を、さらに精製することなく、次の反応に進めた。

工程5.5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(C13)の合成

【0299】

工程4(2.7g)のC12とC13の混合物を、DMSO(13mL)において溶解し、マイクロ波条件下、150 で30分間加熱した。LCMSにより完了。水およびEtOAcを加えた。水相をEtOAcで抽出し、有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:ヘプタン中のEtOAc)による精製により、生成物C13を得た。収量:2.2g、83%。LCMSm/z 322.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.13 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 10.7, 7.3 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 4.0Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 2.90 (m, J = 6.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.34 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 10.7 Hz, 6H)。

工程6. ベンジル5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-イソプロピル-3-メチルピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート(S5)の合成

【0300】

KOtBu(565mg、5.4mmol)を、THF(30mL)中の5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾールC13(1.2g、4.0mmol)の溶液に加えた。Cbz-Cl(640μL、4.5mmol)を加え、反応物を室温で1時間攪拌し、次いで、氷上に注いだ。混合物をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、淡黄色の固体を得た。固体を、ヘプタンで粉砕し、混合物を濾過し、真空中で乾燥させて、生成物を淡黄色の固体として得た。収量:1.52g、87%。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 8.35 (s, 1H), 8.11 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 7.47 - 7.30 (m, 3H), 7.24 - 7.12 (m, 4H), 6.52 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 2.94 (m, J = 6.8 Hz, 1H), 2.37 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.24 (dd, J = 6.9, 2.8 Hz, 6H) ppm。

調製S6

5-(4-フルオロフェニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール(S6)

10

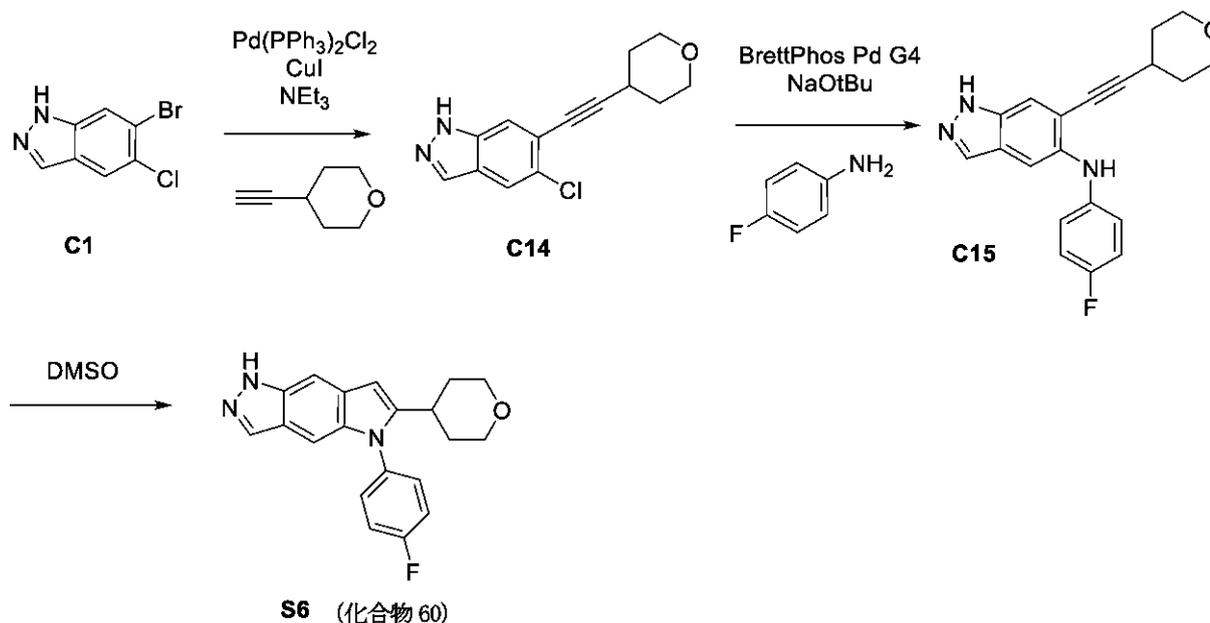
20

30

40

50

【化186】



10

工程1.5-クロロ-6-(2-テトラヒドロピラン-4-ylエチニル)-1H-インダゾール(C14)の合成

20

【0301】

Pd(PPh₃)₂Cl₂(176mg、0.25mmol)を、Et₃N(10mL)および1,4-ジオキサン(10mL)中の4-エチニルテトラヒドロピラン(1.1g、9.5mmol)、6-ブromo-5-クロロ-1H-インダゾールC1(1.1g、4.7mmol)およびCuI(53mg、0.3mmol)の窒素パージ溶液に加えた。溶液を、110 で30分間攪拌した。メタノールおよびセライト(登録商標)を加え、混合物を真空中で濃縮して、粗混合物をセライト(登録商標)に吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~100%のEtOAc)により、生成物を得た。収量:814mg、64%。LCMSm/z 261.2 [M+1]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 13.31(s, 1H), 8.07 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.71 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 3.84 (ddd, J = 11.5, 5.8, 3.6 Hz, 2H), 3.50 (ddd, J = 11.4, 8.3, 3.0 Hz, 2H), 3.00 (tt, J = 8.4, 4.1 Hz, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.65 (dtd, J = 12.4, 8.4, 3.6 Hz, 2H)。

30

工程2.N-(4-フルオロフェニル)-6-(2-テトラヒドロピラン-4-ylエチニル)-1H-インダゾール-5-アミン(C15)の合成

【0302】

t-ブタノール(12mL)を、5-クロロ-6-(2-テトラヒドロピラン-4-ylエチニル)-1H-インダゾールC14(814mg、3.015mmol)、4-フルオロアニリン(550mg、5.0mmol)、ナトリウムt-ブトキシド(1.2g、12.5mmol)、およびBrettPhosPd G4(75mg、0.08mmol)を含有する窒素パージバイアルに加えた。溶液を、窒素で脱気し、120 で一晩攪拌した。反応混合物を、ジクロロメタン(75mL)で希釈し、50%飽和重炭酸ナトリウム溶液(40mL)で洗浄した。有機相を分相器に通し、セライト(登録商標)を加え、溶媒を真空中での濃縮により除去した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~100%のEtOAc)によるセライト(登録商標)吸着混合物の精製により、生成物C15を得た。収量:696mg、66%。LCMSm/z 計算値 336.2 [M+1]⁺により、生成物C15ならびに微量の成分(2:1)としての環化化合物S6の存在を確認した。混合物を工程3に進めて、環化生成物S6への変換を完了させた。

40

工程3.5-(4-フルオロフェニル)-6-(2-テトラヒドロピラン-4-yl)-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール(S6)の合成

【0303】

50

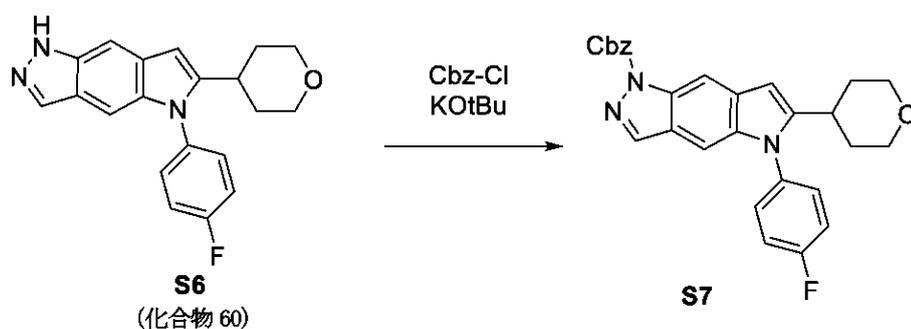
DMSO(3mL)中のN-(4-フルオロフェニル)-6-(2-テトラヒドロピラン-4-イルエチニル)-1H-インダゾール-5-アミンC15(696mg、2.0mmol)の溶液を、150 で90分間加熱した。50%飽和重炭酸ナトリウム水溶液(25mL)を加え、混合物をEtOAc(2×100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、生成物を得た。収量:638mg、89%。LCMSm/z 336.2 [M+1]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.61 (s, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.59 - 7.42 (m, 5H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 6.51 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.30 - 3.18 (m, 2H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 4H)。

調製S7

ベンジル5-(4-フルオロフェニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート(S7)

10

【化187】



20

【0304】

KOtBu(1.3g、11.9mmol)を、THF(50mL)中の5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾールS6(2.0g、6.0mmol)の溶液に、0、N₂下で加えた。2時間後、Cbz-Cl(3M、10.8mmolの3.6mL)を加え、混合物を、0 で1時間撹拌した。重炭酸ナトリウム水溶液を加え、混合物をEtOAc(3×)で抽出した。有機相を、MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。精製を、シリカゲルクロマトグラフィ(勾配:ヘプタン中の0~50%EtOAc)により、次いで、透明な分画を合わせ、真空中で濃縮することにより、行った。次いで、残渣を、最小量のMTBEに懸濁し、固体生成物を濾過により収集して、生成物をオフホワイト色の固体として得た。収量:2.2g、79%。LCMSm/z 470.2 [M+1]⁺。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 8.40 (s, 1H), 8.14 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 2H), 7.47 - 7.30 (m, 7H), 7.22 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 11.5, 4.0 Hz, 2H), 3.37 (td, J = 11.7, 2.3 Hz, 2H), 2.84 (tt, J = 11.5, 4.1 Hz, 1H), 1.96 - 1.71 (m, 4H)。

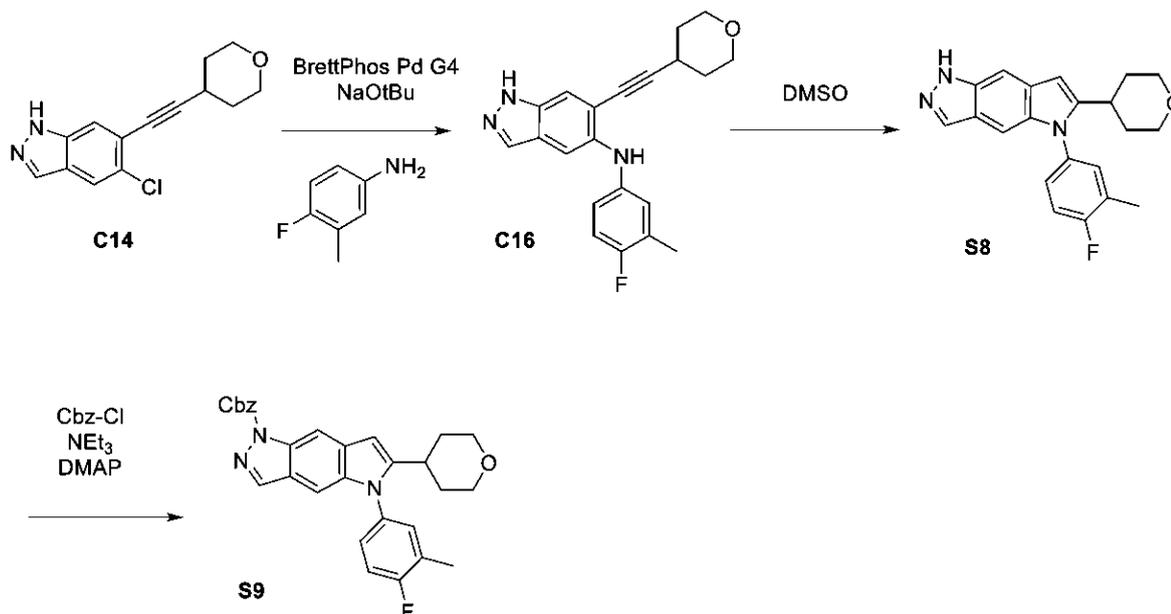
30

調製S8および調製S9

5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール(S8)およびベンジル5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート(S9)

40

【化188】



10

工程1. N-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-(2-テトラヒドロピラン-4-イルエチニル)-1H-インダゾール-5-アミン; 5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(C16)の合成

20

【0305】

t-ブタノール(58mL)を、5-クロロ-6-(2-テトラヒドロピラン-4-イルエチニル)-1H-インダゾールC14(4g、14.8mmol)、4-フルオロ-3-メチル-アニリン(2.8g、22.3mmol)、ナトリウムt-ブトキシド(4.3g、44.4mmol)、およびBrettPhosPd G4(682mg、0.7mmol)を含有するバイアルに加えた。溶液を、窒素で脱気し、120 で一晩加熱した。NaOtBu追加1当量、BrettPhosPd G4 0.05当量、および4-フルオロ-3-メチル-アニリン0.3当量を加え、混合物を110 でさらに3日間加熱した。NaOtBuさらに1g、BrettPhosPd G4 500mg、および4-フルオロ-3-メチル-アニリン600mgを加え、混合物を、110 で一晩加熱し、それにより、C14を消費させた。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を、ジクロロメタン(300mL)で希釈した。混合物を、50%飽和重炭酸ナトリウム溶液(200mL)で洗浄した。有機相を、分相器に通し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~100%のEtOAc)により、生成物C16を得た。収量:2.3g、42%。LCMSm/z 350.25 [M+]⁺により、生成物C16ならびに環化生成物S8(1:1)を確認した。混合物を工程2に進めて、S8への変換を完了させた。工程2. 5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール(S8)の合成

30

【0306】

N-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-(2-テトラヒドロピラン-4-イルエチニル)-1H-インダゾール-5-アミンおよび5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾールC16(2.3g、6.2mmol)の溶液を、DMSO(9.4mL)に溶解し、150 で90分間加熱した。50%飽和重炭酸ナトリウム水溶液(50mL)を加え、混合物をEtOAc(2×100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、生成物を得た。収量:2.1g、98%。¹HNMR(300MHz, DMSO-d₆) 12.60(s, 1H), 7.97(t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.55(t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.26(m, 3H), 7.22 - 7.14(m, 1H), 6.49(s, 1H), 3.93 - 3.79(m, 2H), 3.25(td, J = 11.2, 3.8 Hz, 2H), 2.92 - 2.78(m, 1H), 2.34(d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.78 - 1.60(m, 4H)。

40

工程3. ベンジル5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イ

50

ル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート(S9)の合成

【0307】

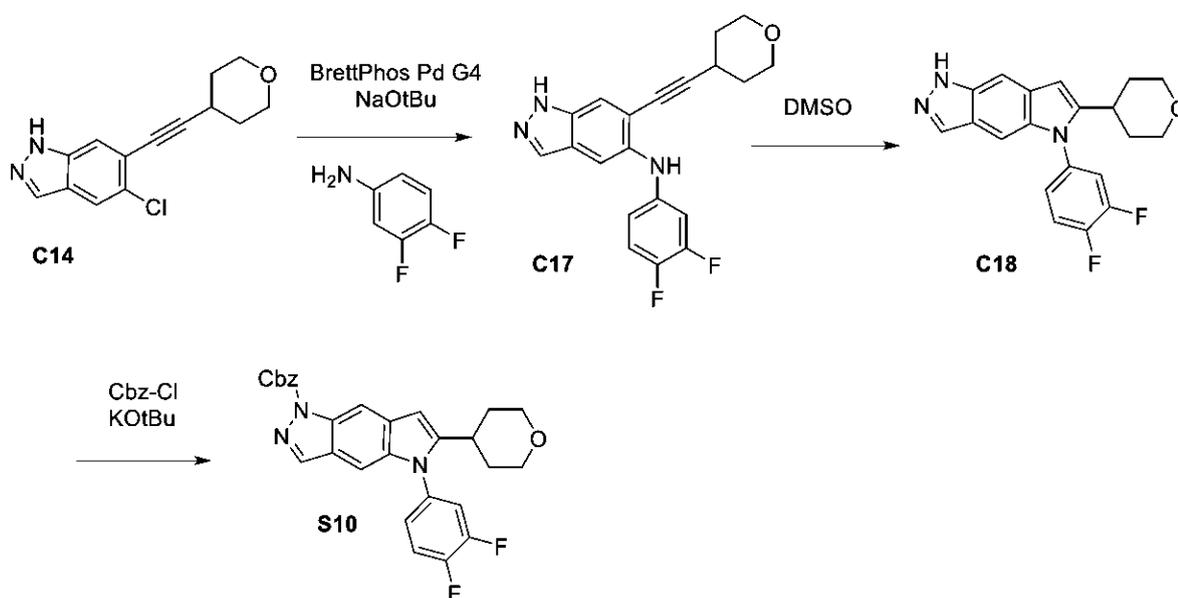
KOtBu(2.3g、20.7mmol)を、0 のTHF(50mL)中の5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾールS8(2.3g、6.5mmol)の溶液に加えた。15分後、氷浴を取り除き、混合物を室温まで温めた。45分後、反応混合物を氷浴で0 に冷却し、Cbz-Cl(3M、16.20mmolの5.4mL)を加えた。混合物を一晩攪拌し、次いで、重炭酸ナトリウム水溶液(200mL)に注いだ。混合物を、EtOAc(3×)およびジクロロメタン(1×)で抽出した。合わせた有機物を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~50%のEtOAc)による精製により、生成物を白色の固体として得た。収量:2.6g、84%。LCMSm/z 484.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 8.30 (s, 1H), 8.05 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.24 (m, 3H), 7.15 - 7.04 (m, 4H), 6.47 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.92 (ddd, J = 11.8, 4.4, 1.9 Hz, 2H), 3.29 (td, J = 11.7, 2.6 Hz, 2H), 2.75 (tt, J = 11.3, 4.1 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.87 - 1.61 (m, 4H)。

10

調製S10

ベンジル5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート(S10)

【化189】



20

30

工程1.N-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチニル)-1H-インダゾール-5-アミン(C17)の合成

【0308】

C17を、C14から、3,4-ジフルオロアニリンを使用して、調製S3においてC4について記載した方法を使用して、調製した。シリカゲル(勾配:ヘプタン中の0~40%のEtOAc)上の精製により、生成物C17を得た。収量:3.5g、65%。LCMSm/z 354.2 [M+H]⁺により、生成物が、閉環生成物C18(4:6)を含む混合物として存在することを確認した。混合物を工程2に進めて、環化生成物への変換を完了させた。

40

工程2. 5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール(C18)の合成

【0309】

C18を、C17(工程1のC18を含む生成物混合物)から、S3の合成について記載した方法を使用して、C4から調製した。生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物C18を淡黄色の固体として得た。収量:2.5g、85%。LCMSm/z 354.2 [M+

50

H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.32 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 9.9, 8.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.18 (dddd, J = 8.3, 4.0, 2.5, 1.6 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.02 (ddd, J = 11.6, 4.3, 1.7 Hz, 2H), 3.40 (td, J = 11.8, 2.3 Hz, 2H), 2.83 (tt, J = 11.5, 3.9 Hz, 1H), 1.87 (dtd, J = 13.4, 11.7, 4.3 Hz, 2H), 1.77 (dq, J = 13.2, 2.1 Hz, 2H)。

工程3. ベンジル5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート(S10)の合成

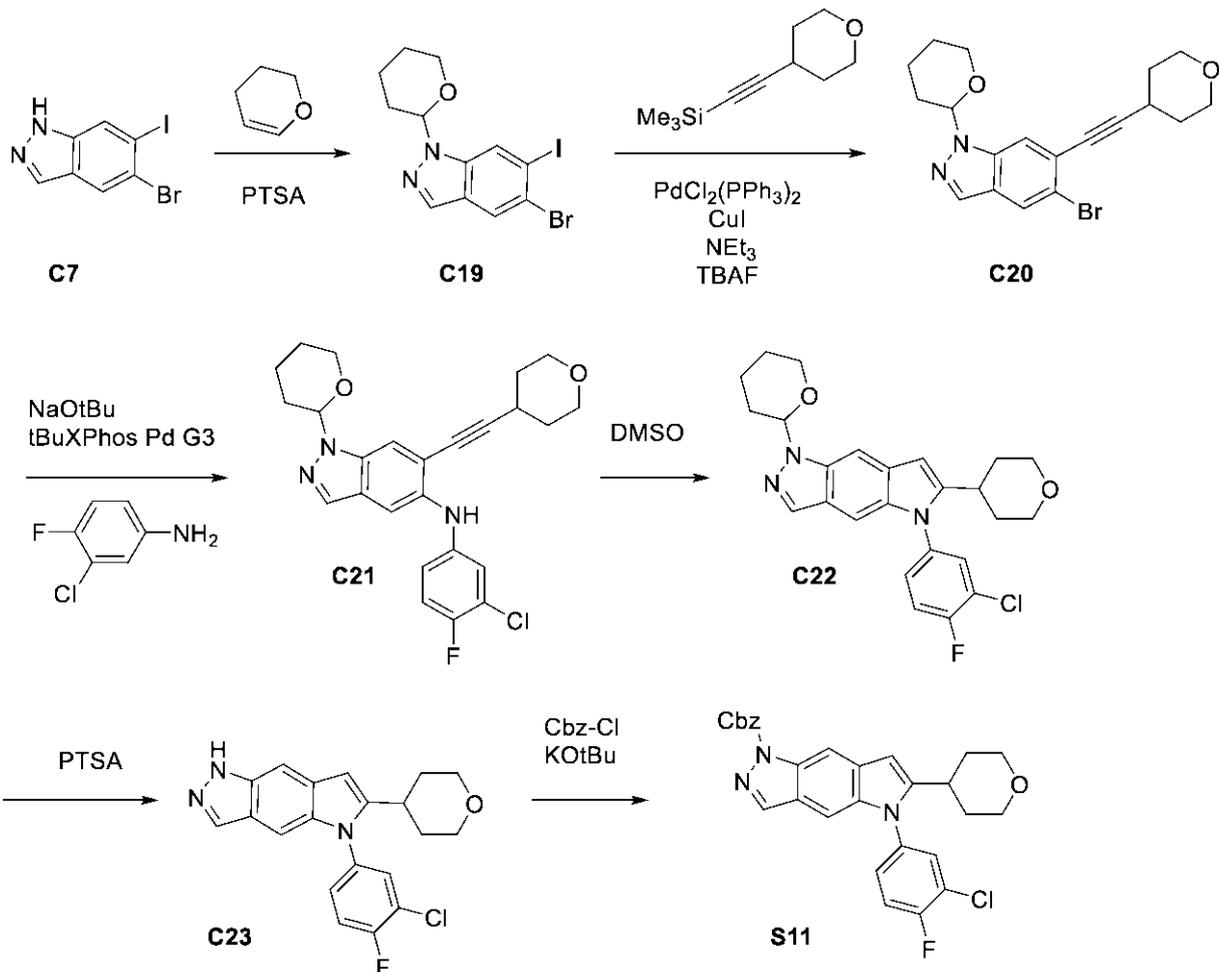
【0310】

S10を、C18から、S5のC13からの調製について記載した方法に従い調製した。シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(勾配:ジクロロメタン中の0~5%のEtOAc)による精製により、生成物S10を淡黄色の固体として得た。収量:2.9g、87%。LCMSm/z 488.22 [M+]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.41 (s, 1H), 8.16 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 4H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.26 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 6.59 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.09 - 3.97 (m, 2H), 3.40 (td, J = 11.8, 2.1 Hz, 2H), 2.85 (tt, J = 11.6, 3.9 Hz, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 2H)。

調製S11

ベンジル5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート(S11)

【化190】



工程1.5-ブromo-6-ヨード-1-テトラヒドロピラン-2-イル-インダゾール(C19)の合成

【0311】

10

20

30

40

50

3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(6.6 mL、72.3 mmol)および4-メチルベンゼンスルホン酸水和物(460 mg、2.5 mmol)を、ジクロロメタン(150 mL)中の5-ブromo-6-ヨード-1H-インダゾールC7(7.8 g、24.2 mmol)の溶液に加えた。室温で1時間攪拌後、混合物を、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、有機相を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ(勾配:ヘプタン中の0~50%のEtOAc)による精製により、生成物を黄色の固体として得た。収量:7.4 g、75%。¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d) 8.23 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.77 (ddd, J = 11.5, 9.6, 3.5 Hz, 1H), 2.60 - 2.41 (m, 1H), 2.26 - 2.01 (m, 2H), 1.89 - 1.62 (m, 3H)。工程2.5-ブromo-1-テトラヒドロピラン-2-イル-6-(2-テトラヒドロピラン-4-イルエチニル)インダゾール(C20)の合成

10

【0312】

機械的攪拌器を備えた5Lの3首フラスコに、5-ブromo-6-ヨード-1-テトラヒドロピラン-2-イル-インダゾールC19(80.5 g、197.8 mmol)、Et₃N(640 mL)、および1,4-ジオキサン(640 mL)を充填した。トリメチル(2-テトラヒドロピラン-4-イルエチニル)シラン(46 g、239.7 mmol)、水(7.1 mL、394.1 mmol)、ヨウ化銅(I)(3.7 g、19.43 mmol)、およびPdCl₂(PPh₃)₂(6.4 g、9.118 mmol)を、得られた溶液に加えた。フッ化テトラブチルアンモニウム(1M、240.0 mmolの240 mL)(THF中の1M)を、添加ポートを介して5分間にわたって加え、反応物を18時間攪拌した。混合物を濾過し、収集した固体を、EtOAc(100 mL)で洗浄し、次いで、捨てた。合わせた濾液を濃縮し、残渣をEtOAcと水(各700 mL)の間で分配した。有機相を分離させ、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、次いで、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(2×700 mL)、水(500 mL)、および最終的に塩水(500 mL)で洗浄した。合わせた水と塩水洗浄相を、ジクロロメタン(300 mL)で抽出し、次いで、全ての有機相を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣の暗褐色の固体を、MTBE(300 mL)中で5分間還流し、0 に冷却し、次いで、濾去し、MTBE(100 mL)で洗浄して、生成物を淡橙色の結晶として得た。収量:59.5 g、77%。LCMS m/z 389.11 [M+1]⁺。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 7.96 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.69 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.04 (ddd, J = 11.6, 6.4, 3.5 Hz, 3H), 3.77 (ddd, J = 11.5, 9.7, 3.3 Hz, 1H), 3.64 (ddd, J = 11.3, 7.7, 3.2 Hz, 2H), 3.00 (tt, J = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 2.53 (dtd, J = 11.3, 9.1, 5.1 Hz, 1H), 2.28 - 1.94 (m, 3H), 1.94 - 1.62 (m, 4H)。

20

30

工程3および工程4.C21を介した5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-テトラヒドロピラン-2-イル-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール(C22)の合成

【0313】

キシレン(75 mL)中の5-ブromo-1-テトラヒドロピラン-2-イル-6-(2-テトラヒドロピラン-4-イルエチニル)インダゾールC22(3.0 g、7.8 mmol)の溶液に、3-クロロ-4-フルオロ-アニリン(1.0 g、7.0 mmol)、NaOtBu(2.4 g、24.2 mmol)およびtBuXPhosPd G3(510 mg、0.6 mmol)を加え、混合物を、室温で3時間攪拌した。反応を、シリカの添加でクエンチし、シリカゲルクロマトグラフィ(勾配:ジクロロメタン中の10~50%のEtOAc)により精製して、C21(3.0 g、94%)を得て、LCMS m/z 454.52 [M+1]⁺により確認した。この粗生成物C21を、DMSO(30 mL)において100 で40分間加熱した。混合物を、50%塩水で希釈し、ジクロロメタン(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機物を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、生成物C22を得た。収量:2.90 g、91%。LCMS m/z 454.51 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.00 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 6.5, 2.5 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.22 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 12.9 Hz, 4H), 3.87 - 3.72 (m, 1H), 3.39 (dd, J = 12.9, 10.7 Hz, 2H), 2.80 (td, J = 11.1, 10.6, 5.7 Hz, 1H), 2.23 - 2.01 (m, 2H), 1.93 - 1.73 (m, 9H)。

40

50

工程5.5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(C23)の合成

【0314】

メタノール(40mL)、EtOAc(40mL)および水(20mL)の混合物中の5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-テトラヒドロピラン-2-イル-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾールC22(2.9g、6.4mmol)の懸濁液に、4-メチルベンゼンスルホン酸水和物(6.0g、31.5mmol)を加えた。混合物を、70 で1時間加熱し、次いで、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をEtOAcに懸濁し、得られた沈殿物を濾過し、乾燥させて、黄褐色の固体を得た。粗生成物をジクロロメタンに溶解し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、次いで、真空中で濃縮して、生成物を得、これをさらに精製することなく使用した。収量:1.95g、75%。LCMSm/z 370.39 [M+1]⁺。

10

工程6. ベンジル5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート(S11)の合成

【0315】

KOtBu(1.1g、9.8mmol)を、0 のTHF(100mL)中の5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾールC23(2.0g、4.8mmol)の溶液に加えた。10分後、Cbz-Cl(3M、14.4mmolの4.8mL)を加え、反応物を室温まで温め、3時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液およびジクロロメタンを加えた。有機相を分相器で分離し、シリカゲルクロマトグラフィ(勾配:ジクロロメタン中のEtOAc)により精製して、生成物を得た。収量:2.10g、78%。LCMSm/z 504.3 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.38 (s, 1H), 8.13 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 6.4, 2.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 4H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 6.56 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.00 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.80 (tt, J = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 1.95 - 1.66 (m, 4H)。

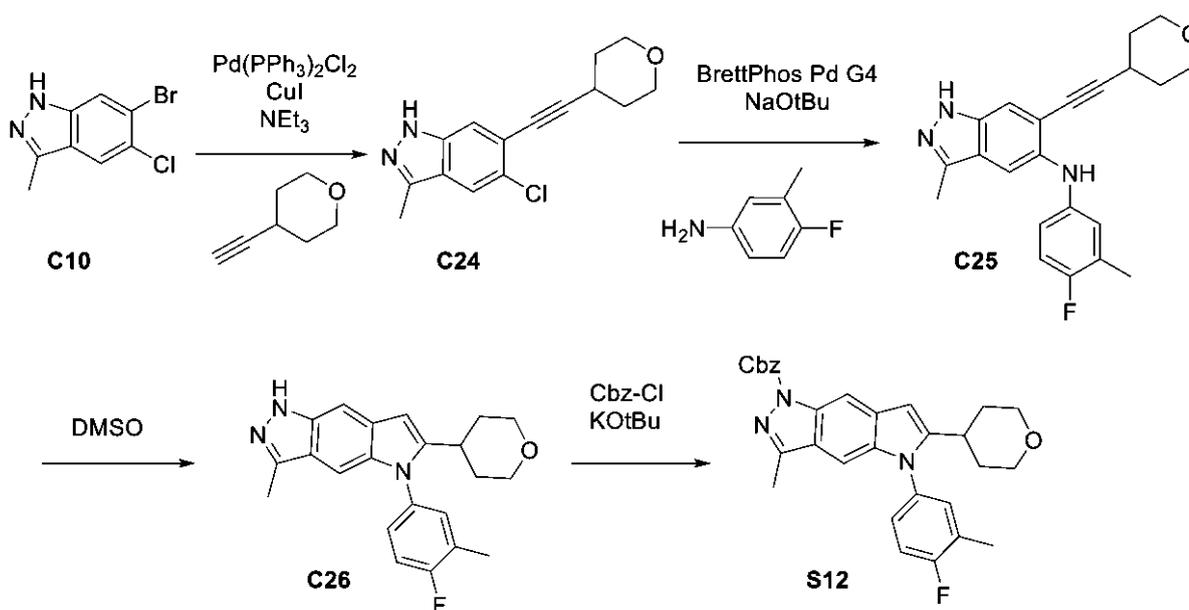
20

調製S12

ベンジル5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート(S12)

【化191】

30



40

工程1.5-クロロ-3-メチル-6-(3-メチルブタ-1-インイル)-1H-インダゾール(C24)の合成

【0316】

Pd(PPh₃)₂Cl₂(525mg、0.75mmol)を、Et₃N(35mL)および1,4-ジオキサン(35m

50

L)中の3-メチルブタ-1-イン(3.2mL、31.3mmol)、6-ブロモ-5-クロロ-3-メチル-1H-インダゾール(3.5g、14.2mmol)およびCuI(160mg、0.8mmol)の窒素パージ溶液に加えた。溶液を、90 で18時間攪拌した。次いで、混合物を、シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:ヘプタン中のEtOAc)により精製して、生成物を得た。収量:2.7g、82%。LCMSm/z 233.15 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.85 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 2.87 (m, J = 6.9 Hz, 1H), 1.25 (dd, J = 6.9, 1.5 Hz, 7H)。

工程2.N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチニル)-1H-インダゾール-5-アミン(C25)の合成

【0317】

5-クロロ-3-メチル-6-(3-メチルブタ-1-インイル)-1H-インダゾール(2.6g、11.0mmol)、4-フルオロ-3-メチル-アニリン(2.2g、17.58mmol)およびナトリウムt-ブトキシド(4.4g、45.8mmol)を、反応バイアルに窒素下で入れた。t-ブタノール(37mL)およびBrettPhosPd G4(281mg、0.31mmol)を加え、混合物を、窒素で脱気した。次いで、混合物を120 で一晩加熱した。水およびジクロロメタンを加え、相を、分相器上で分離させた。合わせた有機相を、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:ヘプタン中のEtOAc)により精製して、生成物C25を、環化生成物C26と共に混合物として得た。収量:2.7g、77%。LCMSm/z 322.3 [M+1]⁺。C25とC26の混合物を、さらにC26への変換を完了させることなく、工程3に進めた。

工程3.5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール(C26)の合成

【0318】

工程2のC25およびC26(290mg、0.8mmol)の混合物を、DMSO(1.2mL)に溶解し、150 で90分間加熱した。重炭酸ナトリウム(50mL)の50%飽和溶液を、反応混合物に加えた。次いで、混合物をEtOAc(2x)で抽出し、合わせた有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させた。シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:ヘプタン中のEtOAc)による精製により、生成物C26を得た。収量:247mg、77%。LCMSm/z 364.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.15 (s, 1H), 7.53 - 7.30 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.85 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.25 (dt, J = 13.2, 6.5 Hz, 2H), 2.82 (tt, J = 10.2, 4.9 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.34 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.76 - 1.63 (m, 4H)。

工程4.ベンジル5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート(S12)の合成

【0319】

KOtBu(775mg、6.9mmol)を、0 のTHF(45mL)中の5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-メチル-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾールC26(1.9g、5.3mmol)の溶液に加えた。約5分後、Cbz-Cl(3M、6.0mmolの2mL)を加え、混合物を、0 で1時間攪拌した。水性飽和塩化アンモニウムおよびジクロロメタンを加え、有機相を分相器で単離した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:ジクロロメタン中のEtOAc)による精製により、生成物を得た。収量:1.20g、45%。LCMSm/z 498.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) 8.33 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.50 - 7.31 (m, 7H), 7.27 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.89 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.38 - 3.11 (m, 3H), 3.01 - 2.85 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.78 (s, 4H)。

B. 化合物1~215の合成

【0320】

これらの化合物を作製するため開示した全ての特異的な化合物およびジェネリック化合物、ならびに中間体は、本明細書において開示する本発明の一部であるとみなす。

化合物1:

5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-7-ヨード-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]イン

10

20

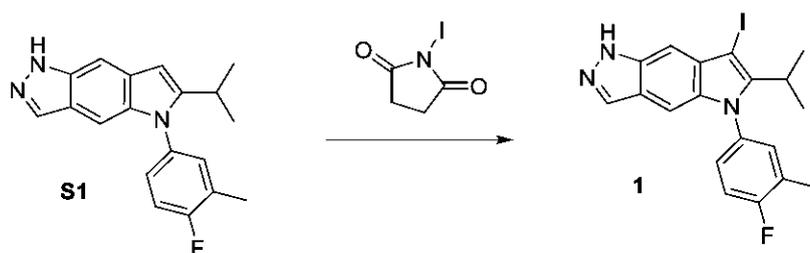
30

40

50

ダゾール(1)

【化192】



10

【0321】

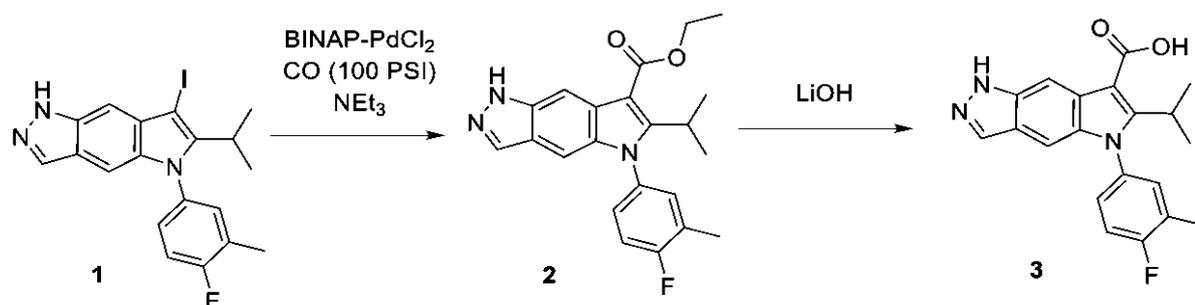
ジクロロエタン(12.6mL)を、1-ヨードピロリジン-2,5-ジオン(285mg、1.3mmol)および5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾールS1(420mg、1.3mmol)の混合物に加えた。反応物を30分間攪拌し、次いで、セライト(登録商標)の混合物への添加によりセライト(登録商標)に吸着させ、次いで、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~50%のEtOAc)による精製により、生成物を得た。収量:194.6mg、34%。LCMSm/z 434.09 [M+1]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.73 (s, 1H), 8.02 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.29 (m, 4H), 7.09 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 3.04 (m, J = 7.1 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.34 (dd, J = 7.1, 1.3 Hz, 6H)。

20

化合物2および化合物3:

エチル5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-カルボキシレート(2)および5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-カルボン酸(3)

【化193】



30

工程1. エチル5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-カルボキシレート(2)の合成

【0322】

5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-7-ヨード-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール1(87mg、0.2mmol)およびジクロロ[(R)-(+)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル]パラジウム(II)(約15.9mg、0.02mmol)を、高压反応容器において秤量した。容器を、真空を適用し、次いで窒素(x3)でパージすることにより、不活性雰囲気下に置いた。脱気したエタノールおよびNEt₃(約40mg、55μL、0.4mmol)を加えた。次いで、混合物を、100psiの一酸化炭素雰囲気下に置き、100 で一晩加熱した。混合物を、真空中で濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、50%飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を、分相器を通過させることによって単離し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~100%のEtOAc)により、生成物を得た。収量:45.5mg、58%。LCMSm/z 380.26 [M+1]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.78 (s, 1H), 8.13 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.31 (m, 3H), 7.06 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.53 - 3.41 (m, 1H), 2.35 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz,

40

50

3H), 1.32 (d, J = 7.1 Hz, 6H)。

工程2. 5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-カルボン酸(3)の合成

【0323】

LiOH(2M、8.5mmolの4.26mL)の水溶液を、THF(6mL)およびメタノール(2mL)中のエチル5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-カルボキシレート2(324mg、0.9mmol)の溶液に加えた。反応物を、70~80で約40時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、次いで、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。6MHClを、沈殿物が形成されるまで水相に滴下した。次いで、水相をジクロロメタンで抽出した。これらの合わせたジクロロメタン相を、逆相カラム(C18カラム、勾配:0.1%のTFAを含む水中の10~100%アセトニトリル)上のクロマトグラフィにより精製した。10%飽和重炭酸ナトリウムを、合わせた生成物画分に加え、混合物をジクロロメタンで抽出した。次いで、ジクロロメタン相を乾燥させ、濃縮して、生成物を得た。収量:131.7mg、43%。LCMSm/z 352.14 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.71 (s, 1H), 12.32 (s, 1H), 8.17 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 6.8, 2.5 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 8.3, 4.6, 2.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.55 (m, J = 7.1 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 7.1 Hz, 6H)。

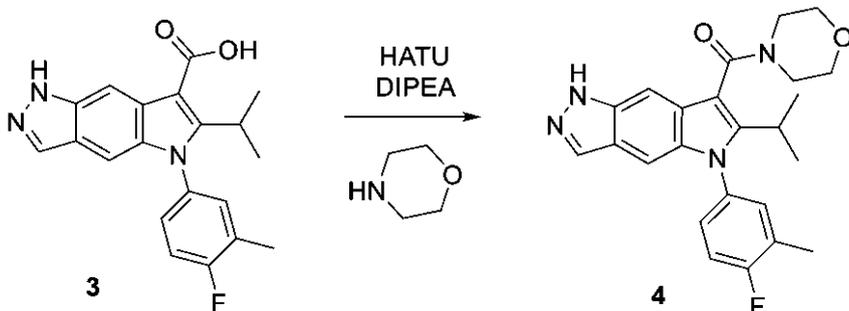
10

化合物4:

[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]-モルホリノ-メタノン(4)

20

【化194】



30

【0324】

DMF(1.5mL)中の5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-カルボン酸3(40mg、0.1mmol)の溶液に、N-エチル-N-イソプロピル-プロパン-2-アミン(30μL、0.2mmol)を、続いてHATU試薬(47mg、0.1mmol)およびモルホリン(20μL、0.2mmol)を加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、乾燥まで濃縮した。混合物を、逆相クロマトグラフィ(C18カラム;勾配:0.1%のTFAを含む水中の10~100%アセトニトリル)により精製した。収量:31.7mg、63%。LCMSm/z 421.22 [M+1]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.63 (s, 1H), 8.00 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.30 (m, 4H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 3.63 (d, J = 24.7 Hz, 8H), 2.91 (m, J = 6.9 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

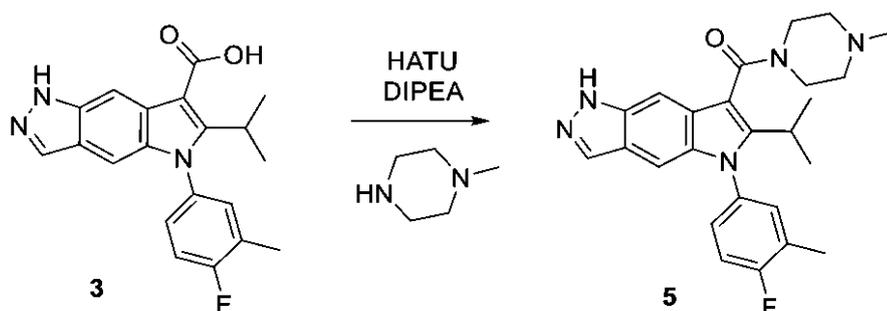
40

化合物5:

[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]-(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン(5)

50

【化195】



10

【0325】

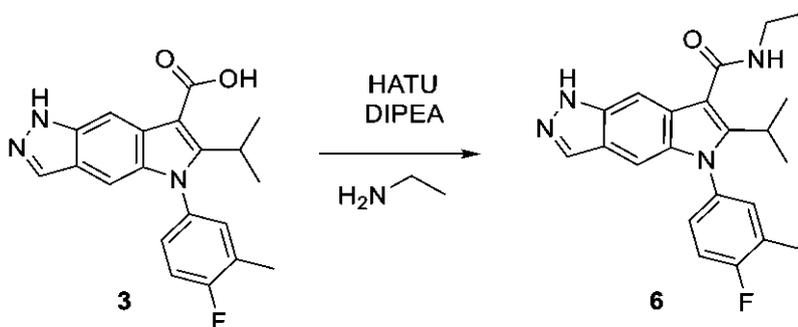
化合物5を、化合物3およびN-メチルピペラジンから、化合物4について記載した方法を使用して調製して、生成物を得た。収量:16.0mg、26%。LCMSm/z 434.3 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.65 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 8.00 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 3H), 7.12 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.50-3.1 (m, 8h)(obscured by water), 2.90 (m, J = 6.9 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.26 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。

化合物6:

N-エチル-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-カルボキサミド(6)

20

【化196】



30

【0326】

化合物6を、化合物3およびエチルアミンヒドロクロリド塩から、化合物4について記載した方法を使用して調製して、生成物を得た。収量:14mg、51%。LCMSm/z 379.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.69 (s, 1H), 8.09 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.06 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 3.10 (m, J = 7.1 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

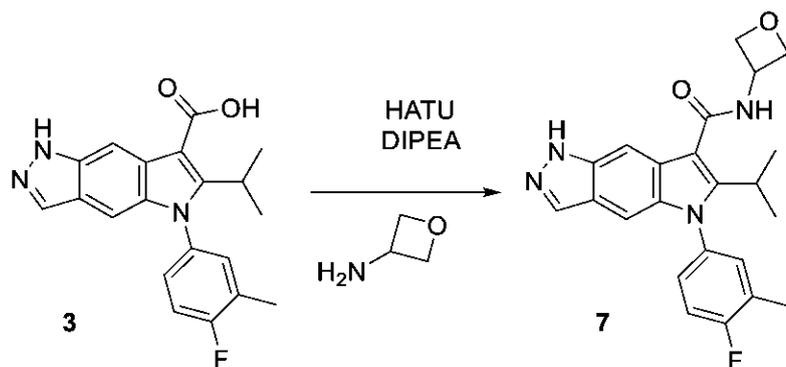
40

化合物7:

5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-N-(オキサタン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-カルボキサミド(7)

50

【化197】



10

【0327】

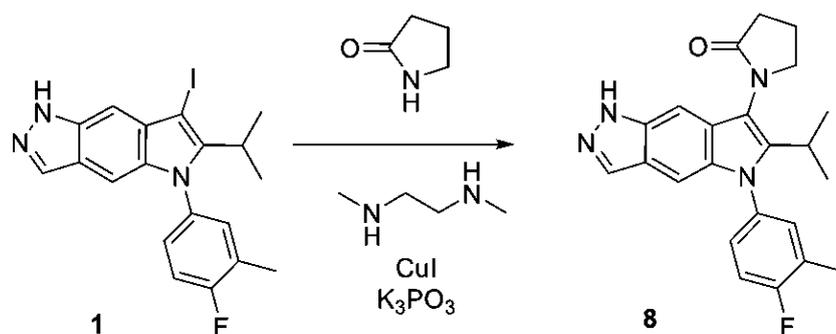
化合物7を、化合物4について記載した方法を使用し、化合物3およびオキセタン-3-アミンから調製して、生成物を得た。収量:15.4mg、53%。LCMS m/z 407.3 $[M+1]^+$ 。
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 12.71 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 8.00 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.08 (t, $J = 0.8$ Hz, 1H), 5.09 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.85 (dd, $J = 7.5, 6.1$ Hz, 2H), 4.66 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.10 (m, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.35 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 1.28 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H)。

20

化合物8:

1-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]ピロリジン-2-オン(8)

【化198】



30

【0328】

1,4-ジオキサン(1.6mL)中のCuI(24mg、0.13mmol)およびN,N'-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(72 μL 、0.7mmol)を、マイクロ波条件下、100 で5分間加熱した。5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-7-ヨード-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール1(55mg、0.13mmol)、ピロリジン-2-オン(48 μL 、0.6mmol)および K_3PO_4 (67mg、0.3mmol)を加え、混合物を、100 で3日間加熱した。混合物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機相を、分相器を通過させ、真空中で濃縮した。生成物混合物を、シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ジクロロメタン中の0~10%のメタノール)により精製し、次いで、逆相クロマトグラフィー(カラム:BiotageC18 snapカートリッジ;勾配:トリフルオロ酢酸修飾剤を含む水中の20~100%のアセトニトリル)の対象にした。溶出する生成物画分を、真空中で濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、50%飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を、分相器を通過させ、次いで、真空中で濃縮して、生成物を得た。収量:10.1mg、20%。LCMS m/z 391.2 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 12.65 (s, 1H), 8.00 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.51 - 7.35 (m, 3H), 7.33 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 1H), 4.03 - 3.81 (m, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 1H), 2.90 (m, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 2

40

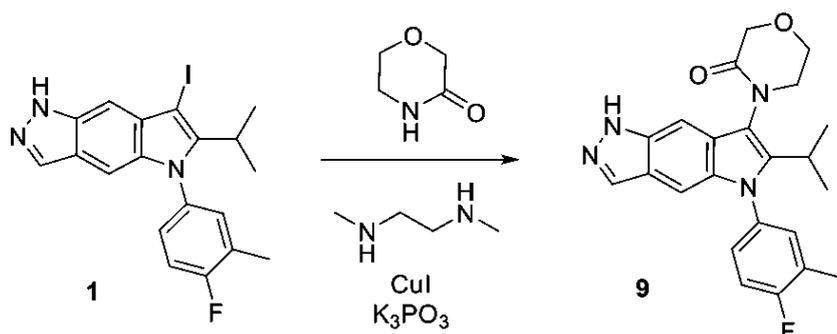
50

.34 (s, 3H), 2.30 - 2.13 (m, 2H), 1.28 - 1.11 (m, 6H)。

化合物9:

4-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]モルホリン-3-オン(9)

【化199】



10

【0329】

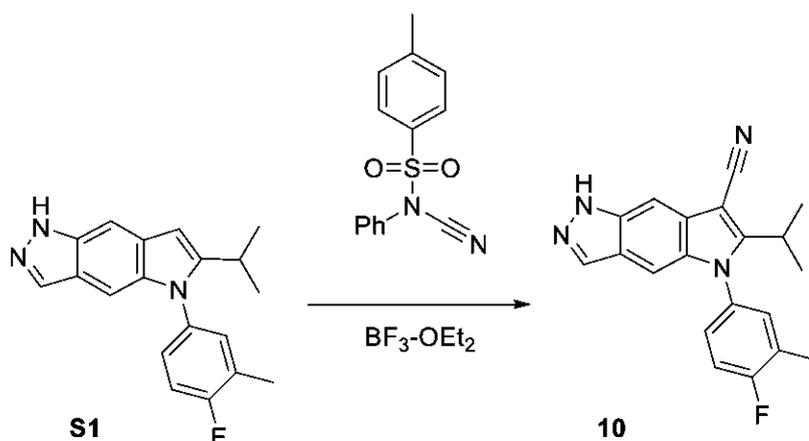
化合物9を、実施例8について記載した方法を使用し、調製した。化合物1のモルホリン-3-オンとの反応、続いて、逆相クロマトグラフィー(カラム:BiotageC18 snapカートリッジ;勾配:トリフルオロ酢酸修飾剤を含む水中の20~100%のアセトニトリル)、続いてシリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ジクロロメタン中の0~10%のメタノール)による精製により、生成物を得た。収量:4.1mg、4%。LCMSm/z 407.22 [M+1]⁺。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 10.14 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 3.1, 1.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.27 - 7.11 (m, 3H), 7.02 (dd, J = 4.5, 1.2 Hz, 1H), 4.62 - 4.43 (m, 2H), 4.21 - 4.14 (m, 2H), 3.96 (dt, J = 12.3, 5.1 Hz, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.03 (m, J = 7.1 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 9.3, 2.0 Hz, 3H), 1.37 - 1.28 (m, 6H)。

20

化合物10:

5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-カルボニトリル(10)

【化200】



30

40

【0330】

無水1,2-ジクロロエタン(2mL)を、5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾールS1(143mg、0.4mmol)およびN-シアノ-N-(4-メチル-N-フェニル-ベンゼンスルホンアミド(250mg、0.9mmol)の混合物に、窒素雰囲気下で加えた。三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート(46.5%w/v、0.7mmolの215μL)を加え、混合物を、120℃で24時間加熱した。反応物を、ジクロロメタン(10mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を、分相器を通過させ、真空中で濃縮し

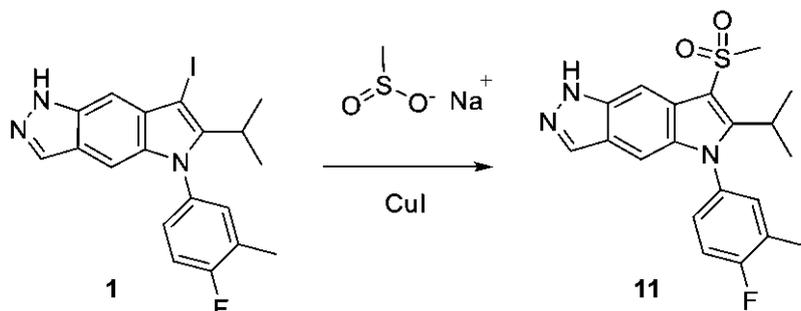
50

た。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~100%のEtOAc)による精製により、生成物を得た。収量:77.2mg、53%。LCMSm/z 333.1 [M+1]⁺。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 10.07 (s, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 4H), 3.04 (ヘプト, J = 7.1 Hz, 1H), 2.42 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.50 (dd, J = 7.0, 4.6 Hz, 6H)。

化合物11:

5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-7-メチルスルホニル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(11)

【化201】



10

【0331】

NMP(2mL)を、5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-7-ヨード-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール1(40mg、0.09mmol)、メタンスルフィン酸ナトリウム(43mg、0.4mmol)、およびCuI(82mg、0.4mmol)の混合物に窒素下で加えた。得られたスラリーを、125℃で3時間加熱した。室温まで冷却する際、混合物を濾過した。濾過ケーキを、DMSO(1mL)で洗浄した。溶液を、逆相カラム(C18Aq 50gカラム;勾配:TFA修飾剤を含む水中のアセトニトリル)を通過させ、生成物を真空中で濃縮した。次いで、残渣をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、分相器を通過させた。単離した有機相を、真空中で濃縮し、シリカゲル上のクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~100%のEtOAc)により精製した。収量:15mg、43%。LCMSm/z 386.1 [M+1]⁺。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 9.84 (s, 1H), 7.99 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 3H), 6.92 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.77 - 3.58 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.23 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。

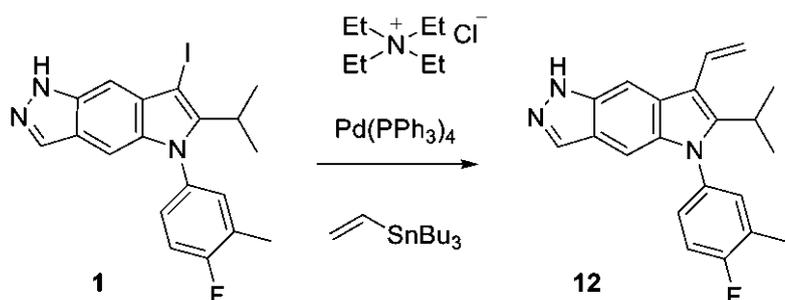
20

30

化合物12:

5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-7-ビニル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(12)

【化202】



40

【0332】

マイクロ波バイアルに、5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-7-ヨード-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(134mg、0.3mmol)、トリブチル(ビニル)スタナン(135.0μL、0.5mmol)、テトラエチル塩化アンモニウム(75mg、0.5mmol)、および

50

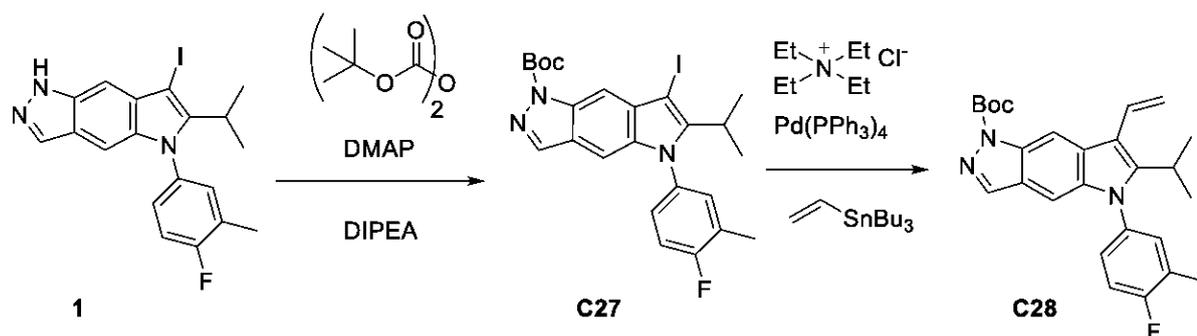
Pd(PPh₃)₄ (16 mg、0.01 mmol)を充填した。バイアルを密封し、真空にし、窒素を充填した。DMF (3 mL)を加え、混合物を80 °Cで1時間加熱した。反応物を、30% KF溶液 (2 mL)でクエンチし、2時間撹拌した。粗混合物を、セライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、ジクロロメタンで希釈し、塩水で洗浄し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ(勾配:ヘプタン中の0~30%のEtOAc)による精製により、生成物を淡黄色の固体として得た。収量:50.0 mg、37%。LCMS m/z 334.7 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.90 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 4H), 7.00 - 6.98 (m, 2H), 5.61 (dd, J = 17.8, 1.7 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 11.5, 1.6 Hz, 1H), 2.96 (ヘプト, J = 7.2 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.22 (dd, J = 7.2, 2.5 Hz, 6H)。

10

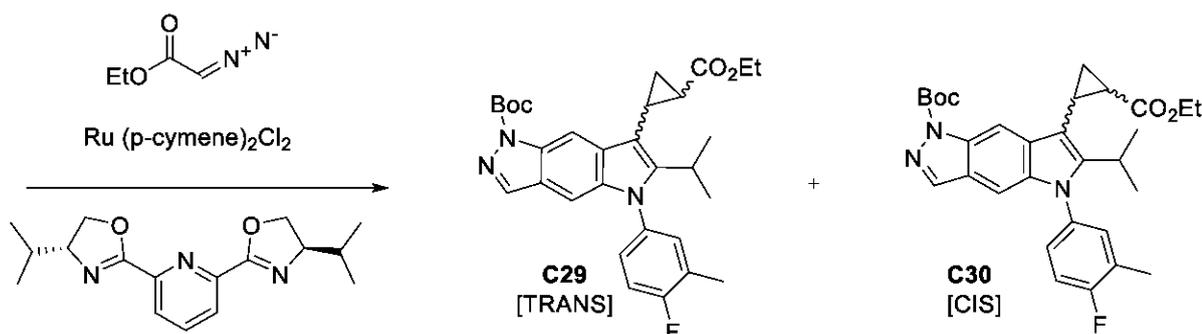
化合物13および化合物14:

2-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]シクロプロパンカルボン酸、[TRANS-ENANT-1](13) および 2-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]シクロプロパンカルボン酸、TRANS-[ENANT-2](14)

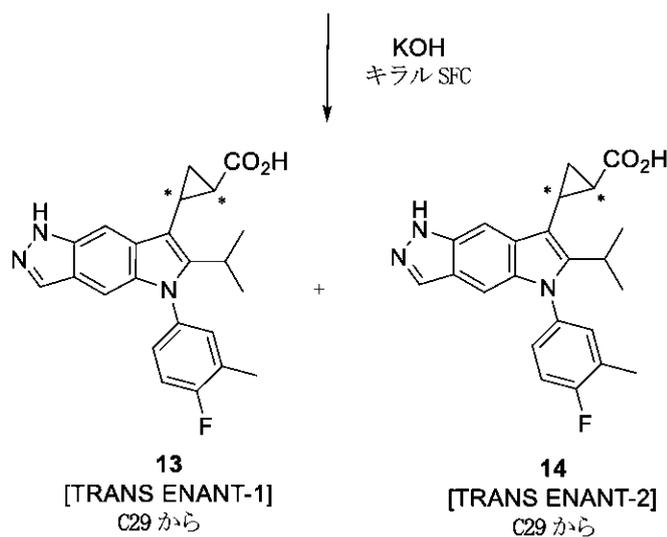
【化203】



20



30



40

50

工程1. tert-ブチル5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-7-ヨード-6-イソプロピル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレート(C27)の合成

【0333】

ジクロロメタン(30mL)中の5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-7-ヨード-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール1(1.2g、2.9mmol)の溶液に、t-ブトキシカルボニルtert-ブチルカルボネート(940mg、4.3mmol)、DIPEA(1.2mL、6.9mmol)およびN,N'-ジメチルピリジン-4-アミン(80mg、0.7mmol)を加えた。混合物を、25℃で16時間攪拌し、次いで、シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中0~40%のEtOAc)により精製して、生成物を得た。生成物混合物を、主要および少量の位置異性体の混合物として得、各々が、ピラゾール環の異なる窒素原子上にBoc基を有すると推定した。主要および少量の異性体の混合物を、混合物として次の工程に進めた。収量:240mg、97%。LCMS m/z [M+H]⁺ 533.6。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) Minor 8.39 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.02 - 6.87 (m, 3H), 6.62 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 2.14 (dd, J = 4.9, 2.0 Hz, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.15 (ddd, J = 10.3, 7.2, 3.4 Hz, 6H)。主要: 7.99 (s, 1H), 7.90 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.02 - 6.87 (m, 3H), 6.62 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 2.93 (m, J = 7.2 Hz, 1H), 2.14 (dd, J = 4.9, 2.0 Hz, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.15 (ddd, J = 10.3, 7.2, 3.4 Hz, 6H)。

10

工程2. tert-ブチル5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-7-ビニル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレート(C28)の合成

【0334】

tert-ブチル5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-7-ヨード-6-イソプロピル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレートC27(1.4g、2.6mmol)、トリブチル(ビニル)スタナン(1.2mL、4.1mmol)、テトラエチル塩化アンモニウム(880mg、5.3mmol)、およびPd(PPh₃)₄(145mg、0.13mmol)を含有するフラスコに、窒素を充填した。DMF(50mL)を加え、混合物を80℃で5時間加熱した。30%KF溶液(30mL)の溶液を加え、反応物をさらに2時間攪拌した。粗混合物を、セライト(登録商標)を通して濾過し、EtOAcで希釈し、塩水で洗浄し、真空中で濃縮した。生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~40%のEtOAc)により精製して、生成物を淡黄色の固体として得た。収量:1.0g、90%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.67 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 3H), 7.12 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 5.94 - 5.75 (m, 1H), 5.42 (dd, J = 11.5, 1.4 Hz, 1H), 3.13 (m, J = 7.2 Hz, 1H), 2.40 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.79 (s, 9H), 1.37 (dd, J = 7.2, 2.6 Hz, 6H)。

20

30

工程3. tert-ブチル7-(2-(エトキシカルボニル)シクロプロピル)-5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-イソプロピルピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート、[トランス](C29)およびtert-ブチル7-(2-(エトキシカルボニル)シクロプロピル)-5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-イソプロピルピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート、[CIS](C30)のジアステレオ異性体混合物の合成

【0335】

エチル2-ジアゾ酢酸塩(1.3mL、12.4mmol)を、THF(13mL)中の[2,6-ビス[(4R)-4-イソプロピル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル]-1-ピリジル]-ジクロロ-ビニル-ルテニウム(48mg、0.10mmol)、tert-ブチル5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-7-ビニル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレートC28(400mg、0.9mmol)の溶液に55℃で60分かけて加えた。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~50%のEtOAc)による精製により、生成物C29およびC30を得た。

40

【0336】

C29は、トランス異性体であり、二つの可能性のあるトランス立体異性体:tert-ブチル7-[(1S,2S)-2-エトキシカルボニルシクロプロピル]-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレートおよびtert-ブチル7-[(1R,2R)-2-エトキシカルボニルシクロプロピル]-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-

50

6-イソプロピル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレートの混合物を含むと推定する。エナンチオマー比(ER)は、この段階で決定することができなかったが、13および14の合成における工程4中のエナンチオマーのキラルクロマトグラフィー分析に基づき推定した。C29における主要なトランスエナンチオマーの絶対立体化学は、シクロプロパン化工程において使用されるキラルリガンドの性質に基づき(S,S)配置であると推定する。Organic Process Research & Development 2008、12、168~177頁を参照されたい。C30は、シス異性体である。

【0337】

C29 tert-ブチル7-(2-(エトキシカルボニル)シクロプロピル)-5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-イソプロピルピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート、[Trans]。収量:100mg、21%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.40 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.08 (m, 3H), 7.03 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.14 (m, 2H), 3.26 - 3.08 (m, 1H), 2.69 - 2.51 (m, 1H), 2.35 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.76 (s, 9H), 1.58 (dtt, J = 10.8, 4.5, 2.3 Hz, 1H), 1.38 (td, J = 7.1, 1.6 Hz, 3H), 1.31 (ddt, J = 7.2, 5.1, 2.6 Hz, 6H)。

10

【0338】

C30 tert-ブチル7-(2-(エトキシカルボニル)シクロプロピル)-5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-イソプロピルピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート、[CIS](120mg、25%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.40 (s, 1H), 8.06 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.05 (m, 3H), 6.97 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 3.96 - 3.63 (m, 2H), 3.43 - 3.24 (m, 1H), 2.53 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.28 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 1.78 (s, 9H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.35 - 1.24 (m, 3H), 1.20 (dd, J = 7.2, 1.4 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。工程4.2-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]シクロプロパンカルボン酸、[TRANS-ENANT-1](13) および2-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]シクロプロパンカルボン酸、TRANS-[ENANT-2](14)

20

【0339】

KOH(1.5M、0.6mmolの400 μL)を、メタノール(5mL)中のC29(60mg、0.1mmol)の溶液に加えた。混合物を、120 °C、マイクロ波条件下で30分間加熱した。反応物を、1M HCl 0.6mLで中和し、真空中で濃縮した。エナンチオマー13(推定(1S,2S)-2-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]シクロプロパンカルボン酸)および14(推定(1R,2R)-2-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]シクロプロパンカルボン酸)の混合物を、シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~100%のEtOAc)により精製して、エナンチオマーの混合物を茶色の固体として得た。収量:12.2mg、25%。LCMS m/z 392.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 7.07 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.37 - 3.09 (m, 1H), 2.71 (ddd, J = 9.0, 6.8, 4.2 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.17 (dt, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 1.86 (dt, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 1.53 (dq, J = 7.5, 3.5 Hz, 1H), 1.33 (ddd, J = 16.7, 7.2, 4.9 Hz, 6H)。

30

40

【0340】

キラル超臨界液クロマトグラフィーによる混合物の分析により、構成成分のエナンチオマーが、面積で62:38の比で存在することが明らかになった。分析方法:[カラム:Daicel Chiralpak AD-H、4.6 × 100mm;移動層:二酸化炭素中の20%メタノール(5mMアンモニアを含有する);流速1mL/分]。

【0341】

エナンチオマーの混合物を、キラル超臨界液クロマトグラフィーにより、化合物13および化合物14のその構成成分のエナンチオマーに分離した。[カラム:Daicel Chiralpak

50

AD-H、20×250mm;溶出液:二酸化炭素中の20%メタノール(5mMアンモニアを含有する);流速75mL/分]。第一の溶出ピークは、化合物14であった。収量:9.1mg。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.92 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.14 (m, 3H), 7.01(d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.23 (m, J = 7.2 Hz, 1H), 2.52 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.36(d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.00 (s, 1H), 1.67 (dt, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.33 (ddd, J = 12.5, 7.2, 2.7 Hz, 6H)。LCMS m/z 392.6 [M+H]⁺。

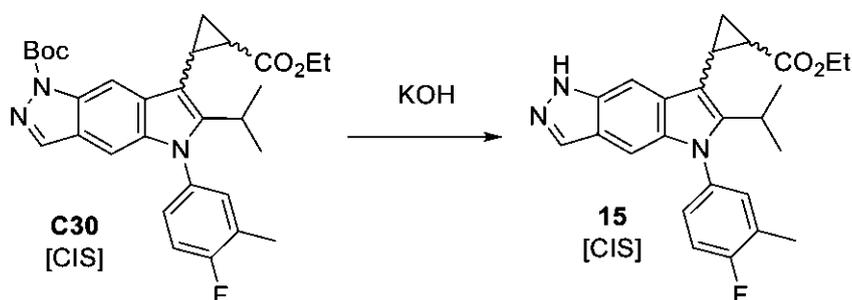
【0342】

第二の溶出ピークは、化合物13であった。収量:19.6mg。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.92 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.14 (m, 3H), 7.01 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.23 (m, J = 7.2 Hz, 1H), 2.52 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.00 (s, 1H), 1.67 (dt, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.33 (ddd, J = 12.5, 7.2, 2.7 Hz, 6H)。LCMS m/z 391.7 [M+H]⁺。

化合物15:

エチル(1R,2S)-2-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]シクロプロパンカルボキシレート(15)

【化204】



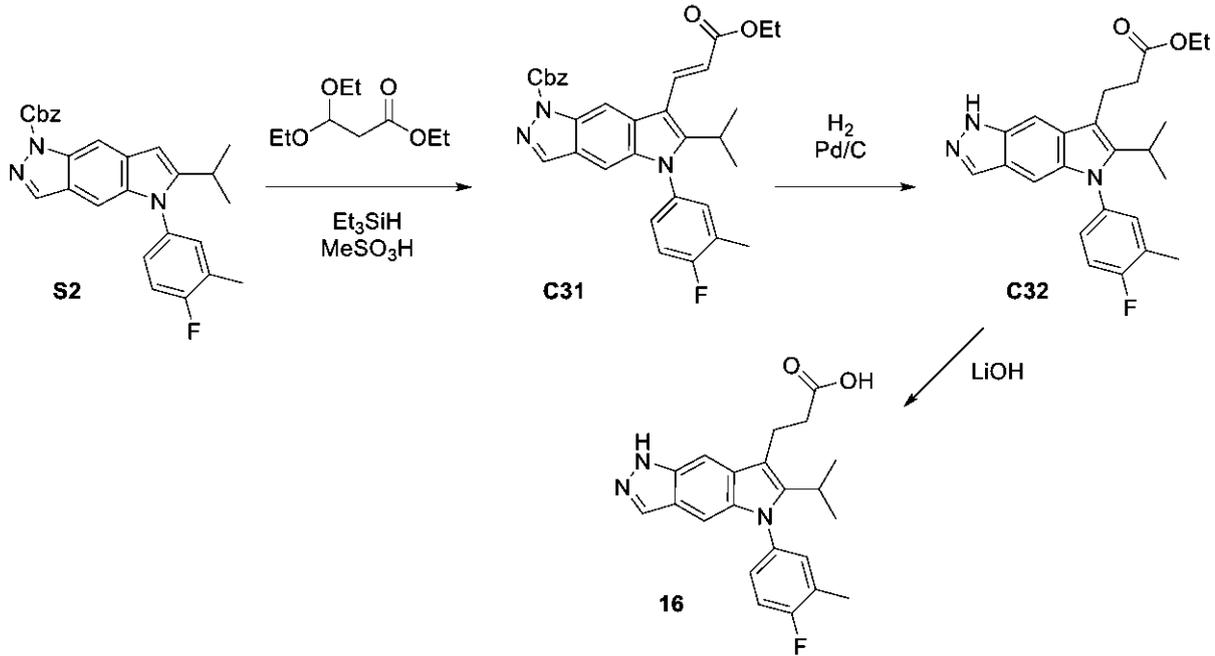
【0343】

MeOH(5mL)中のtert-ブチル7-[(1S,2R)-2-エトキシカルボニルシクロプロピル]-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレートC30(60mg、0.1mmol)の溶液に、水酸化カリウム(1M、0.4mmolの350μL)を加え、混合物を、マイクロ波条件下、120℃で40分間加熱した。[注意:エチルエステルを、これらの条件下で加水分解の対象にしなかった]。溶媒を、真空中で蒸発させ、シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~100%のEtOAc)により、生成物を得た。収量:38mg、74%。LCMS m/z 420.3 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d₃) 9.96 (s, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.74 - 7.59 (m, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 3H), 6.98 (q, J = 1.2 Hz, 1H), 3.83 - 3.65 (m, 2H), 3.32 (pd, J = 7.2, 5.1 Hz, 1H), 2.55 (td, J = 8.7, 7.7 Hz, 1H), 2.35 (dd, J = 2.0, 1.1 Hz, 3H), 2.23 (td, J = 8.2, 5.3 Hz, 1H), 1.87 (dt, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 1.60 (ddd, J = 8.9, 8.0, 4.4 Hz, 1H), 1.31 (dd, J = 7.2, 3.5 Hz, 3H), 1.20 (dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 3H), 0.83 (ddd, J = 7.2, 6.5, 4.6 Hz, 3H)。

化合物16:

3-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(16)

【化 2 0 5】



10

20

工程1. ベンジル 7-[(E)-3-エトキシ-3-オキソ-プロパ-1-エニル]-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレート(C31)の合成

【0344】

ジクロロメタン(8mL)中のベンジル5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレートS2(2.8g、6.1mmol)およびメタンスルホン酸(600 μL 、9.2mmol)の混合物に、エチル3,3-ジエトキシプロパノエート(6mL、30.6mmol)、続いてトリエチルシラン(2.9mL、18.2mmol)を加えた。混合物を、室温で1時間攪拌し、50 $^{\circ}\text{C}$ で一晩加熱し、次いで、さらに3日間加熱した。セライト(登録商標)の添加、真空中での濃縮、続いてシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン中の0~100%のEtOAc)により、生成物を得た。収量:1.5g、44%。LCMSm/z 540.3 [M+1]⁺。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.58 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 3H), 7.49 - 7.39 (m, 5H), 7.33 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 3H), 1.44 - 1.34 (m, 6H), 1.31 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

30

工程2. エチル3-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパノエート(C32)の合成

【0345】

EtOAc(180mL)中のベンジル7-[(E)-3-エトキシ-3-オキソ-プロパ-1-エニル]-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレートC31(2.1g、3.8mmol)の溶液に窒素を充填した。10%パラジウム炭素(湿潤、脱気)(805mg、0.4mmol)を加え、水素バルーンを、反応に適用した。反応物を、室温で一晩攪拌した。次いで、混合物を、セライト(登録商標)を通して濾過し、EtOAcで洗浄し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン中の0~100%のEtOAc)により、生成物(1.31g)を得た。しかしながら、 ^1H NMR分析は、一部の非還元アルケンの存在を示した。この混合物を、記載した水素化条件下で、EtOAc(90mL)およびメタノール(90mL)の混合物を溶媒として使用して再加熱した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ジクロロメタン中の0~40%のEtOAc)により、生成物を得た。収量:1.02g、66%。LCMSm/z 408.3 [M+H]⁺。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.66 - 1

40

50

2.54 (m, 1H), 7.95 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.20 (m, 1H), 7.01 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.15 (dd, J = 9.5, 6.5 Hz, 2H), 3.01 (m, J = 7.1 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 9.4, 6.5 Hz, 2H), 2.32 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.34 - 1.23 (m, 6H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

工程3.3-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(16)の合成

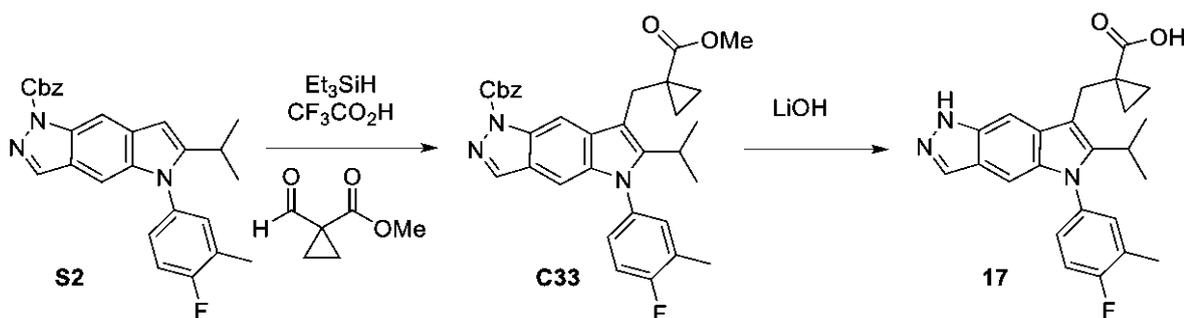
【0346】

水(4.2mL)中のLiOH(582mg、12.2mmol)の溶液を、THF(13mL)およびメタノール(25mL)中のエチル3-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパノエートC32(1.0g、2.4mmol)の溶液に加えた。反応物を、室温で120分間攪拌し、次いで、乾燥まで濃縮した。混合物を、ジクロロメタン(100mL)で希釈し、水50mL中のHCl(6M、14.4mmol)の2.4mLで洗浄した。固体塩化ナトリウムを、水相に加え、ジクロロメタン(3×)で抽出した。合わせた有機相を、真空中で濃縮した。精製を、逆相クロマトグラフィー[カラム275gC18カートリッジ; 勾配:ギ酸アンモニウム修飾剤を含む水中の10~100%のアセトニトリル]を使用して行った。所望の画分をプールし、減圧下で乾燥まで濃縮して、生成物を得た。収量:764mg、79%。LCMSm/z 380.1 [M+1]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.60 (s, 1H), 7.95 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 7.01 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.17 - 3.07 (m, 2H), 3.01 (m, J = 7.1 Hz, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.32 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.32 - 1.21 (m, 6H).

化合物17:

1-[[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]メチル]シクロプロパンカルボン酸(17)

【化206】



工程1. 溶液ベンジル5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-7-[(1-メトキシカルボニルシクロプロピル)メチル]ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレート(C33)の合成

【0347】

ジクロロメタン(46mL)中のベンジル5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレートS2(3.7g、8.1mmol)の溶液に、メチル1-ホルミルシクロプロパンカルボキシレート(3.1g、24.4mmol)、続いてトリフルオロ酢酸(3.8mL、49.3mmol)を加えた。次いで、トリエチルシラン(3.9mL、24.4mmol)を加え、反応物を、密封容器において50℃で一晩攪拌した。メチル1-ホルミルシクロプロパンカルボキシレートのさらなる当量を加え、混合物を50℃で6時間攪拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和水性NaHCO₃で洗浄した。有機相を、分相器を通過させ、真空中で乾燥まで濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ジクロロメタン中の0~30%のEtOAc)により、生成物を得、これを次の工程に進めた。収量:4.1g、90%。LCMSm/z 554.25 [M+1]⁺。

工程2.-[[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]メチル]シクロプロパンカルボン酸(17)の合成

【0348】

LiOH水溶液(2M、57mmolの28.5mL)を、溶液ベンジル5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-7-[(1-メトキシカルボニルシクロプロピル)メチル]ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレートC33(4.1g、90%)に加え、THF(50mL)およびメタノール(100mL)で希釈した。反応物を、50 で一晩攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。1MHClの溶液を加えて、pHを4~5に調整した。次いで、混合物を、EtOAc(2×200mL)で洗浄した。合わせた有機相を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、セライト(登録商標)で真空中で乾燥まで濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ジクロロメタン中の0~10%のメタノール)による精製により、生成物を泡状物として得た。生成物をEtOAcに溶解し、真空中で乾燥まで濃縮し、これもまた、泡状形態の生成物を得た。最小限のメタノールを加え、生成物溶液を水中に滴下した。得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空下(50 で2時間)で乾燥させた。次いで、生成物をEtOAc中で再び希釈し、真空中で濃縮した(×3)。真空下で一晩乾燥させることにより、生成物を白色の粉末として得た。収量:1.8g、53%。LCMSm/z 406.2 [M+1]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.56 (s, 1H), 12.29 (s, 1H), 7.94 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 6.95 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.12 (m, J = 7.1 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.18 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 6H), 1.04 (q, J = 3.6 Hz, 2H), 0.66 (q, J = 3.8 Hz, 2H)。

10

20

化合物18~28:

【0349】

化合物18~28(表2を参照)を、中間体S2から、適当なアルデヒドまたはケトン試薬、および化合物16または化合物33について記載する方法(下記)を使用し、調製した。この方法に対する修正を、表2および添付の脚注に示す。一部の実施例では、メタンスルホン酸を、工程1におけるトリフルオロ酢酸の代わりに使用する。一部の実施例では、KOHまたはNaOHなどの代替塩基を、工程2において使用する。

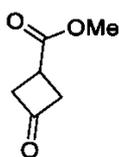
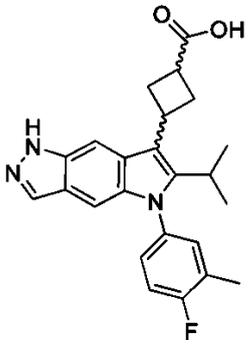
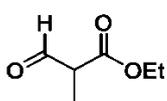
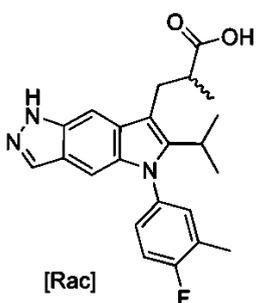
30

40

50

【表 2 - 1】

表 2. 調製方法、化合物 18~28 の構造および物理化学データ

化合物	アルデヒド またはケト ン試薬	生成物	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺ ; 構造コメン ト
18			化合物 33 ¹	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.54 (s, 1H), 12.31 (s, 1H), 7.98 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.22 (m, J = 9.4 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 3.11 - 2.83 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.24 (d, J = 7.1 Hz, 6H); 406.2; シスおよびトランス混合物。
19			化合物 33	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.58 (s, 1H), 12.23 (s, 1H), 7.94 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 6.95 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.28 - 3.08 (m, 2H), 2.91 - 2.76 (m, 2H), 2.32 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.25 - 1.17 (m, 6H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 3H); 394.2; ラセミ混合物。

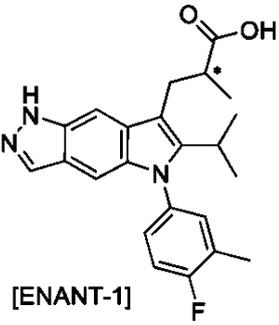
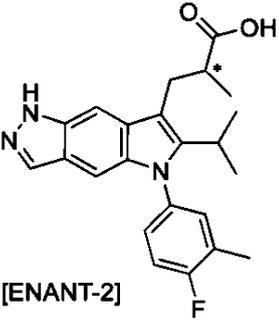
10

20

30

40

【表 2 - 2】

化合物	アルデヒド またはケト ン試薬	生成物	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺ ; 構造コメン ト
20		 <p>[ENANT-1]</p>	化合物 19 ^o 由来のキ ラル SFC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.59 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 6.94 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.26 - 3.09 (m, 2H), 2.88 - 2.71 (m, 2H), 2.32 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.25 - 1.15 (m, 6H), 1.12 (d, J = 6.5 Hz, 3H); 394.2; 単一のエナンチオマー。
21		 <p>[ENANT-2]</p>	化合物 19 ^o 由来のキ ラル SFC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.59 (s, 1H), 7.93 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 6.94 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.27 - 3.09 (m, 2H), 2.88 - 2.69 (m, 2H), 2.32 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.26 - 1.15 (m, 5H), 1.11 (d, J = 6.5 Hz, 3H); 394.2; 単一のエナンチオマー。

10

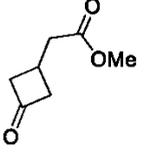
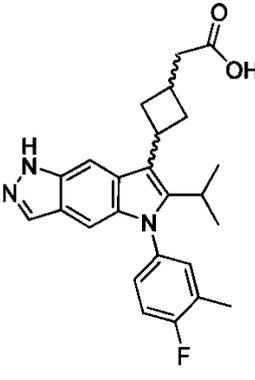
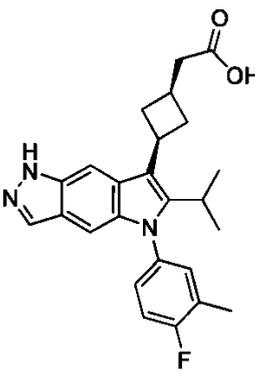
20

30

40

50

【表 2 - 3】

化合物	アルデヒド またはケト ン試薬	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; $\text{LCMS } m/z$ [$M+H$] $^+$; 構造コメン ト
22			化合物 33	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.51 (s, 1H), 12.14 (s, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 3.84 (q, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.03 - 2.87 (m, 2H), 2.75 - 2.55 (m, 3H), 2.47 - 2.40 (m, 3H), 2.32 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 1.25 (dd, $J = 7.3, 3.5$ Hz, 5H). 420.3; シスおよびトランス混合物。
23			化合物 22 ³ 由来のキ ラル SFC	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.50 (s, 1H), 12.13 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.19 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 3.85 (m, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.96 (m, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.75 - 2.55 (m, 3H), 2.48 - 2.36 (m, 4H), 2.32 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H). 420.2; シス異性体。

10

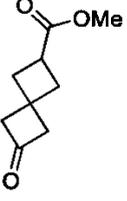
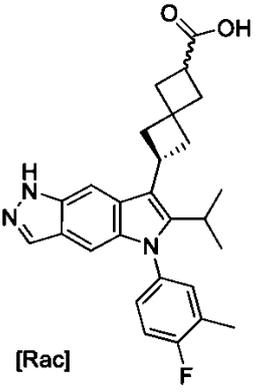
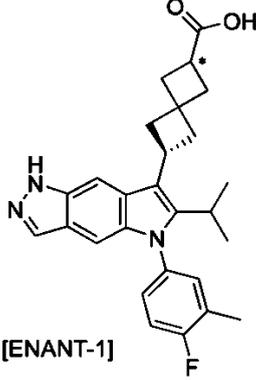
20

30

40

50

【表 2 - 4】

化合物	アルデヒド またはケト ン試薬	生成物	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺ ; 構造コメン ト
24		 [Rac]	化合物 33	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.54 (s, 1H), 12.08 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 7.00 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 1H), 3.13 - 2.89 (m, 2H), 2.84 - 2.67 (m, 2H), 2.47 - 2.25 (m, 9H), 1.23 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 6H).; 446.3; ラセミ。
25		 [ENANT-1]	化合物 24 ⁴ 由来のキ ラル SFC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.55 (s, 1H), 12.11 (s, 1H), 7.93 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.00 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.89 - 3.75 (m, 1H), 3.05 (m, J = 8.4 Hz, 1H), 2.95 (m, J = 7.2 Hz, 1H), 2.82 - 2.68 (m, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 2H), 2.42 - 2.22 (m, 7H), 1.23 (dd, J = 7.2, 2.5 Hz, 6H).; 446.3; 単一のエナンチオマー。

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

化合物	アルデヒド またはケトン 試薬	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z [$M+H$] ⁺ ; 構造コメント
26		<p>[ENANT-2]</p>	化合物 24 ^f 由来のキ ラル SFC	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.54 (s, 1H), 12.10 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.18 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 3.85 (m, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.14 - 2.87 (m, 2H), 2.84 - 2.67 (m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.41 - 2.24 (m, 7H), 1.23 (dd, $J = 7.2, 1.9$ Hz, 6H). ; 446.3; 単一のエナンチオマー。
27		<p>[ENANT-1]</p>	化合物 16 ^f	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.55 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.18 (m, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 1H), 3.85 - 3.67 (m, 1H), 3.09 - 2.84 (m, 2H), 2.72 (ddd, $J = 15.0, 6.0, 2.5$ Hz, 1H), 2.32 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 1.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.28 (dd, $J = 7.2, 5.4$ Hz, 6H). ; 394.2; 単一のエナンチオマー。

10

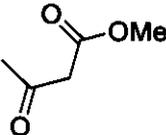
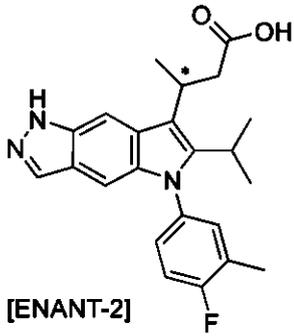
20

30

40

50

【表 2 - 6】

化合物	アルデヒド またはケト ン試薬	生成物	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺ ; 構造コメン ト
28			化合物 16 ^b	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.53 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.18 (m, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 3.75 (m, J = 7.0 Hz, 1H), 3.08 - 2.85 (m, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.32 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.28 (dd, J = 7.2, 5.4 Hz, 6H).; 394.1; 単一のエナンチオマー。

10

20

表2の脚注:

1. NaOHを工程2において塩基として使用。

2. 化合物19(ラセミ混合物)を、キラル超臨界液クロマトグラフィー(SFC)による構成成分のエナンチオマーに分離して、化合物20および21として得た。条件:カラム: Daice I Chiralpak AD-H ICカラム、10×250mm、移動層30%IPA(5mMアンモニアを含有する)、70%CO₂。化合物20は、第一の溶出ピークであった。化合物21は、第二の溶出ピークであった。

30

3. 調製方法: IC、20×250mm、移動層:20%EtOH(5mMアンモニアを含有する)80%CO₂流:75mL/分。4. 化合物24(ラセミ混合物)を、キラル超臨界液クロマトグラフィーによる構成成分のエナンチオマーに分離して、化合物25および26として得た。条件カラム:Daicel Chiralpak AD-H ICカラム、10×250mm、移動層30%エタノール(5mMアンモニアを含有する)、70%CO₂。化合物25は、第一の溶出ピーク(保持時間:0.95分)であった。化合物26は、第二の溶出ピーク(保持時間:1.1分)であった。

40

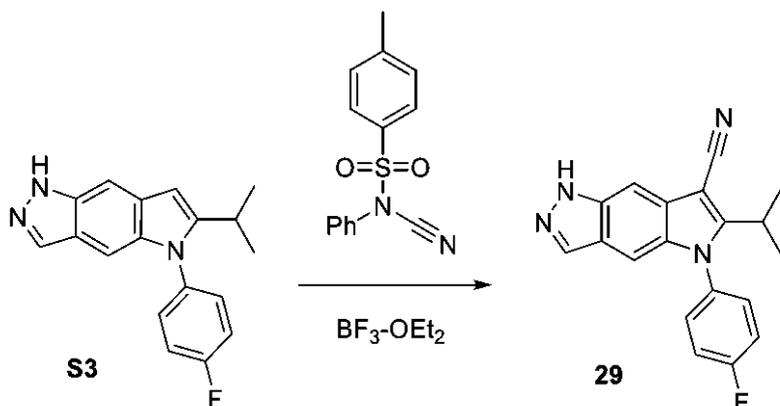
5. 化合物27および28を、キラルSFCを使用したラセミ混合物の分離により調製した。条件。カラム:分取用ICカラム、10×250mm、移動層40%メタノール(5mMアンモニアを含有する)、70%CO₂。化合物27は、第一の溶出ピークであった。化合物28は、第二の溶出ピークであった。

化合物29:

5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-カルボニトリル

50

【化207】



10

【0350】

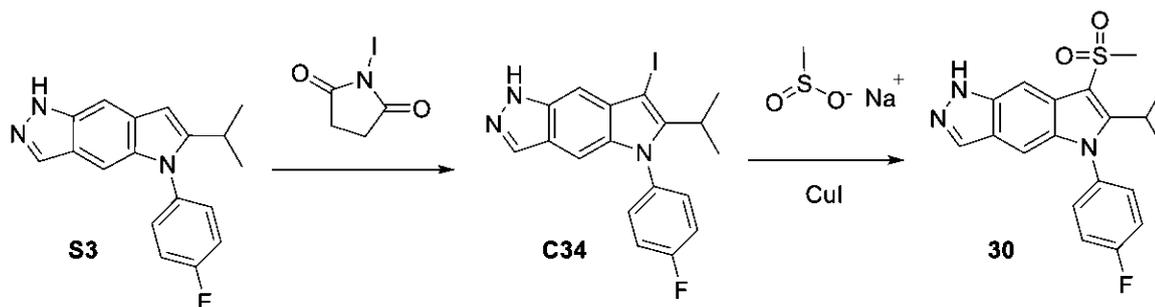
化合物29を、S3から化合物10について記載した方法を使用し、調製した。シリカゲル上のクロマトグラフィー(ヘプタン中の0~100%の酢酸エチル)による精製により、生成物を得た。収量:19.1mg、15%。LCMS m/z 319.1[M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.91 (s, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.60 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.29 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 2.96 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。

20

化合物30:

5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-7-メチルスルホニル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール

【化208】



30

工程1. 5-(4-フルオロフェニル)-7-ヨード-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(C34)の合成

【0351】

C34を、化合物1について記載したように調製した。この場合では、精製を、シリカゲル上のクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~100%EtOAc)により行い、生成物を得た。収量:712mg、74%。LCMS m/z 420.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.78 - 12.69 (m, 1H), 8.02 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 4H), 7.34 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 3.04 (m, J = 7.2 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。

40

工程2. 5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-7-メチルスルホニル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(30)の合成

【0352】

化合物30を、C34から化合物11について記載した通り、調製した。この場合、精製を、Si-アミンカラムカートリッジ上のクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~100%EtOAc、続いてジクロロメタン中の0~10%のメタノール)により行った。収量:18.1mg、20%。LCMS m/z 372.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.88 (s, 1

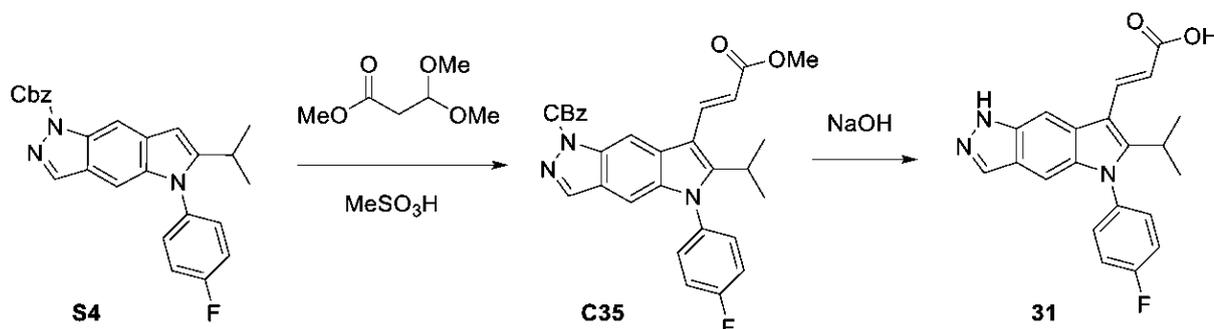
50

H), 8.05 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.08 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 3.83 - 3.66 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.26 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。

化合物31:

(E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパ-2-エン酸

【化209】



工程1. ベンジル5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-7-[(E)-3-メトキシ-3-オキソ-プロパ-1-エニル]ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレート(C35)の合成

【0353】

トルエン(2mL)およびクロロホルム(2mL)中のS4(452mg、1.0mmol)の溶液に、メチル3,3-ジメチシプロパノエート(178 μ L、1.3mmol)、および次いで、メタンスルホン酸(102 μ L、1.6mmol)を加えた。混合物を、室温で2時間攪拌し、温度を50に増大させて、一晚攪拌した。混合物を、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、有機相を、分相器で単離した。有機相を、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ジクロロメタン中の0~5%のEtOAc)により精製した。収量:338mg、63%。LCMSm/z 512.3 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.58 (s, 1H), 8.45 - 8.37 (m, 1H), 8.19 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.36 (m, 9H), 7.32 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.16 (m, J = 7.2 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。

工程2.(E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパ-2-エン酸(31)の合成

【0354】

THF(3.4mL)中のベンジル5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-7-[(E)-3-メトキシ-3-オキソ-プロパ-1-エニル]ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレートC35(360mg、0.7mmol)の溶液に、水(1.7mL)中の水酸化ナトリウム(2M、3.6mmolの1.8mL)の溶液を加えた。MeOH(5.9mL)を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。反応物を、1MHClに注ぎ、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン中の0~10%のメタノール)により、生成物を得た。収量:67.2mg、26%。LCMSm/z 364.1 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.76 (s, 1H), 12.07 (s, 1H), 8.14 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.45 (m, 4H), 7.11 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.22 - 3.02 (m, 1H), 1.34 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。

化合物32:

3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸

10

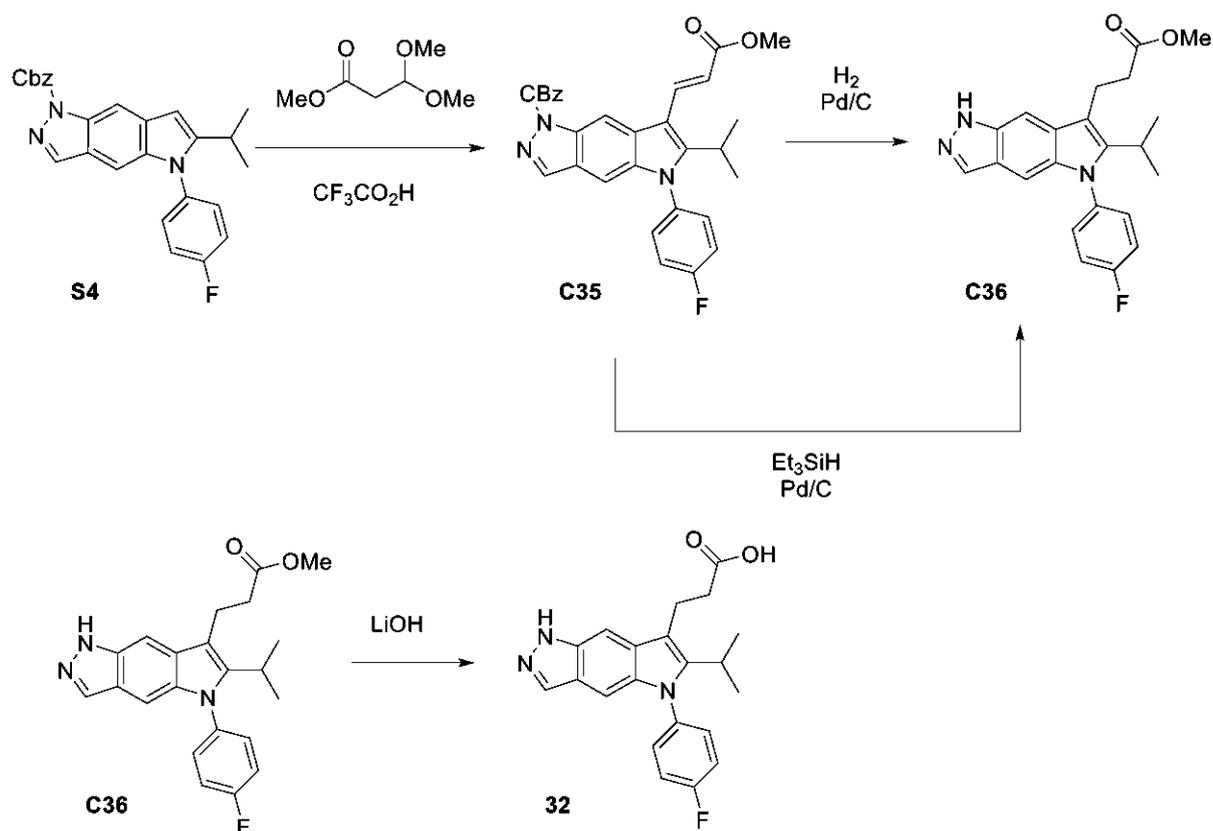
20

30

40

50

【化 2 1 0】



10

20

工程1. ベンジル5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-7-[(E)-3-メトキシ-3-オキソ-プロパ-1-エニル]ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレート(C35)の合成

【0355】

ジクロロメタン(1L)に溶解したベンジル5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレート(122g、282mmol)の溶液に、メチル3,3-ジメトキシプロパノエート(42mL、296mmol)およびトリフルオロ酢酸(140mL、1.8mol)を加えた。反応物を、50℃で一晩撹拌した。次いで、メチル3,3-ジメトキシプロパノエート追加の0.1当量を加え、混合物をさらに6時間50℃で撹拌した。反応混合物を油状物に濃縮し、次いで、ジクロロメタンで希釈した。混合物を、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、生成物を黄色の油状物として得、これを、さらに精製することなく次の工程に進めた。収量：140g、81%。LCMSm/z 512.3[M+H]⁺。

30

工程2. メチル3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパノエート(C36)の合成

【0356】

メタノール(1.5L)およびEtOAc(1.5L)中のベンジル5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-7-[(E)-3-メトキシ-3-オキソ-プロパ-1-エニル]ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレートC35(140g)の溶液を、三つのバッチに均等に分けた。EtOAc中の10%パラジウム炭素(18g、16.9mmol)のスラリーを、各バッチに加えた。混合物を(廃棄により)脱気し、次いで、水素バルーン(1反応当たり2つのバルーン)を使用して水素ガスの雰囲気下に置いた。4時間後、水素バルーンを再補充し、混合物を室温で一晩撹拌した。水素バルーンを再度、再補充し、反応物をさらに一晩撹拌した。混合物を、窒素でバージし、次いで、セライト(登録商標)を通して濾過し、メタノールおよびEtOAcで洗浄した。合わせた有機濾液を、真空中で濃縮した。EtOAcでの希釈により、沈殿物を形成させ、これを濾去して、真空下、40℃で乾燥させて、生成物を得た。収量：79g、72%。LCMSm/z 380.2[M+H]⁺。

40

50

メチル3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパノエート(C36)の代替の合成

【0357】

磁気攪拌棒、滴下漏斗、および還流冷却器を備えた2Lの3首丸底フラスコにおけるEtOH(1L)中のベンジル5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-7-[(E)-3-メトキシ-3-オキソ-プロパ-1-エニル]ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレートC35(49.2g、96.1mmol)の溶液に、10%炭素上のPd(10g、9.397mmol)触媒を加えた。次いで、トリエチルシラン(155mL、970.4mmol)を室温で滴下した。反応物を、室温で1時間攪拌した。反応物を、セライト(登録商標)プラグで濾過した。セライトプラグを、EtOHで洗浄し、濾液を真空中で蒸発させて、わずかに黄色の油状物を得た。油状物を、ジクロロメタンに溶解し、シリカゲルのプラグで濾過した。プラグをジクロロメタンで溶出して、残りのシリル副生成物を溶出し、次いで、ジクロロメタン中の50%のEtOAcで、生成物を溶出した。濾液を真空中で蒸発させて、生成物を白色の固体(30.9g、85%)として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.93 (s, 1H), 8.04 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.13 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.37 - 3.21 (m, 2H), 3.09 (m, J = 7.2 Hz, 1H), 2.87 - 2.64 (m, 2H), 1.33 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。¹⁹F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) -112.83。

10

工程3. 3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(32)の合成

20

【0358】

LiOHの水溶液(2.5M、458mmolの183mL)を、THF(336mL)およびメタノール(336mL)中のC36(35.8g、91.4mmol)の溶液に加えた。反応物を、室温で1時間攪拌した。混合物は、真空中で濃縮し、体積を約400mLに低減した。1M NaOH(400mL)を加え、水相を、ジクロロメタン(2×500mL)で洗浄した。次いで、水相を、6M HCl溶液の添加により約pH3~4に酸性化し、次いで、EtOAc(2×800mL)で抽出した。EtOAc相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ジクロロメタン中の0~10%のメタノール)による四つのバッチにおける精製、次いで、真空中の濃縮により、生成物を泡状物として得た。最小限のEtOAcの追加により、沈殿物を形成させ、これを濾去して、真空下で乾燥させて、生成物をオフホワイト色の固体として得た。収量:40.2g、66%。LCMSm/z 366.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.57 (s, 1H), 12.22 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 5H), 7.00 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 9.5, 6.6 Hz, 2H), 3.02 (m, J = 7.2 Hz, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 1.25 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。

30

3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(32)の代替の調製

【0359】

27 のメタノール(5L)中のC36(1237g、3.3mol)のスラリーに、水(2.7L)中の45%のKOH(760mL、8.9mol)の混合物を、1分かけて加えた[40 までの発熱]。混合物を、3時間、46~49 に加熱した。次いで、混合物を、14 に冷却し、次いで、酢酸(560mL、9.8mol)で3分かけて処理した。得られたスラリーを、水(1.4L)で希釈し、次いで、約20 で一晩攪拌して、濾過した。固体を、水(2L)で洗浄し、50 の真空オープン下で乾燥させて、生成物をオフホワイト色の固体として得た(1173g、3.2mol、98%)。

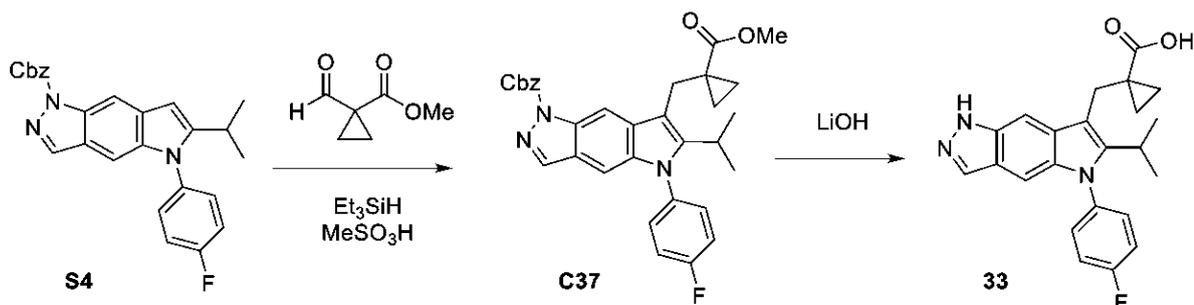
40

化合物33:

1-[[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]メチル]シクロプロパンカルボン酸

50

【化 2 1 1】



10

工程1. ベンジル5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-7-((1-(メトキシカルボニル)シクロプロピル)メチル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート(C37)の合成

【0360】

ジクロロメタン(950 μ L)中のS4(325mg、0.7mmol)の溶液に、メタンスルホン酸(73 μ L、1.1mmol)、続いてメチル1-ホルミルシクロプロパンカルボキシレート(233mg、1.8mmol)およびトリエチルシラン(360 μ L、2.3mmol)を加えた。混合物を、50 $^{\circ}$ Cで一晩加熱した。反応混合物を、ジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、5分間撹拌した。有機相を、分離し、分相器を通過させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~50%のEtOAc)により精製して、生成物を得た。LCMS m/z 540.4 [M+1]⁺。104 mg, 26%。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 8.34 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 4H), 7.49 - 7.38 (m, 5H), 7.13 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 1.17 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.05 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 0.68 (q, J = 4.0 Hz, 2H)。

20

工程2.1-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]メチル]シクロプロパンカルボン酸(33)の合成

【0361】

化合物33を、C37から化合物17について記載した方法を使用し、調製した。収量:50.6 mg、66%。LCMS m/z 392.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 12.58 (s, 1H), 12.31 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.53 -7.39 (m, 5H), 6.93 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.13 (m, J = 7.1 Hz, 1H), 1.20 - 1.12 (m, 6H), 1.04 (q, J = 3.6 Hz, 2H), 0.67 (q, J = 3.8 Hz, 2H)。

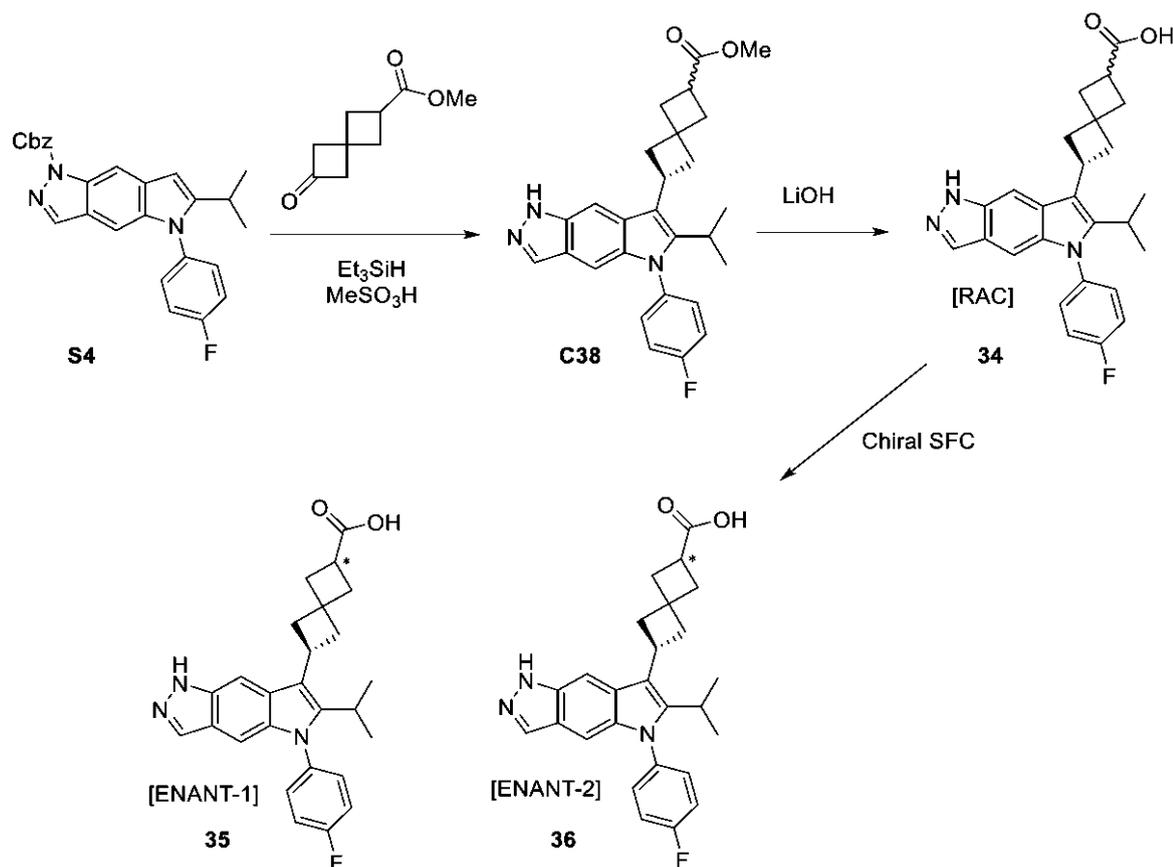
30

化合物34、化合物35、および化合物36:

6-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(34)、6-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸、[ENANT-1](35)、6-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸、[ENANT-2](36)

40

【化 2 1 2】



10

20

工程1および2.6-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(34)の合成

【0362】

化合物34を、S4から化合物33について記載した同じ方法を使用し、二工程で調製した。34を、6-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸のラセミ混合物として得た。収量:246mg、77%。LCMS m/z 432.54 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 12.56 (s, 1H), 12.09 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 - 7.25 (m, 4H), 7.00 (s, 1H), 3.85 (m, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.00 (dp, $J = 37.6, 7.8, 7.2$ Hz, 2H), 2.76 (dt, $J = 21.4, 10.5$ Hz, 2H), 2.37 (dd, $J = 16.8, 8.4$ Hz, 4H), 1.23 (dd, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 6H)。

30

工程3.6-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸、[ENANT-1](35)、および6-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸、[ENANT-2](36)の調製

40

【0363】

化合物34のその構成成分のエナンチオマー化合物35および化合物36への分離を、超臨界流体クロマトグラフィー[カラム: Daicel Chiralpak AD-H ICカラム、 20×250 mm; 移動層: 60%二酸化炭素中の40%のEtOH(5mMアンモニアを含有する); 流速80 mL/分]を介して行った。

【0364】

第一の溶出エナンチオマーは、35[ENANT-1]であった。収量:26.8mg、22%。LCMS m/z 432.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0365】

第二の溶出エナンチオマーは、36[ENANT-2]であった。収量:20.7mg、17%。LCMS

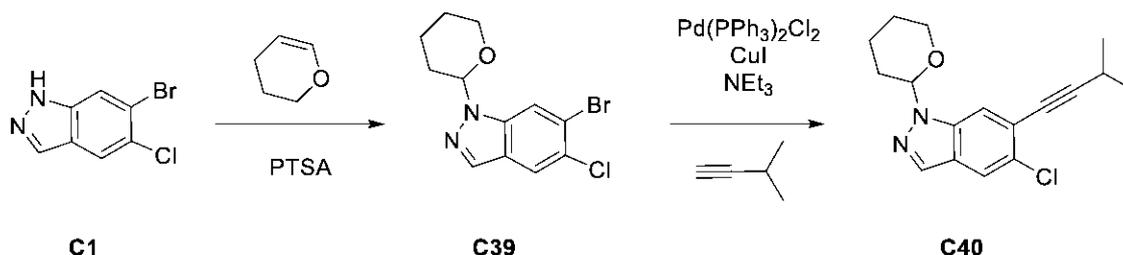
50

m/z 432.3。

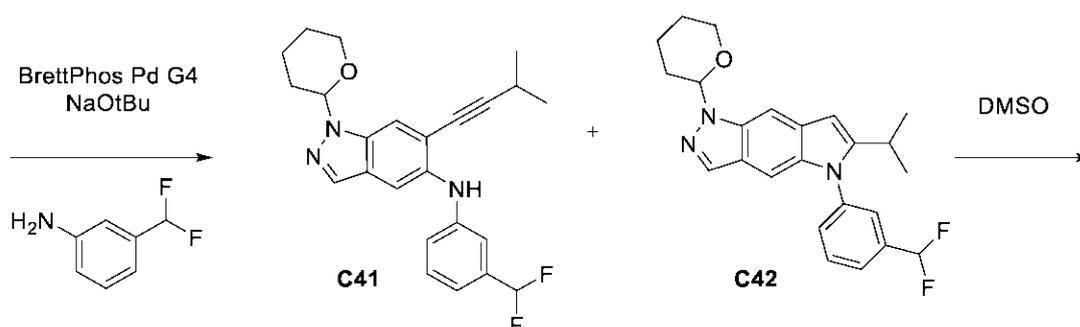
化合物 37:

3-[5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸 (37)

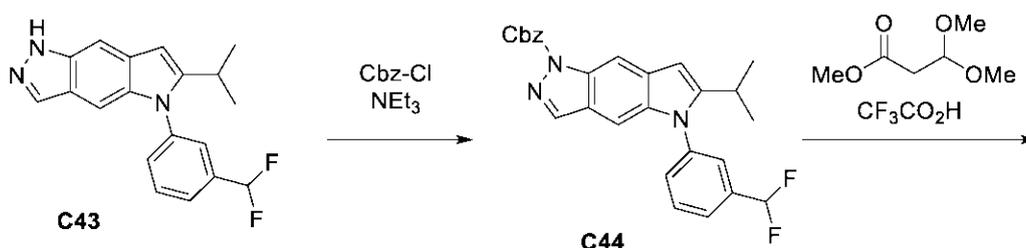
【化 2 1 3】



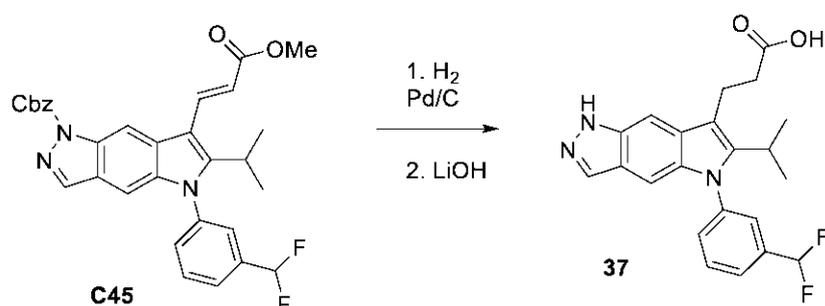
10



20



30



40

工程1-5. ベンジル 5-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-6-イソプロピルピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート (C44) の合成

【0366】

化合物 C44 を、C1 から、S11 の調製について記載した方法を使用して、調製した。BrettPhos Pd G4 を、工程3における触媒として使用して、C41 および C42 の混合物を得た。THP 保護基を、環化工程4において除去した。

工程6. ベンジル(E)-5-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-6-イソプロピル-7-(3-メトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート (C45) の合成

50

【 0 3 6 7 】

C45を、化合物32について記載した通り、調製した。LCMS m/z 544.3 $[M+H]^+$ 。
 工程7および8.3-[5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(37)の合成

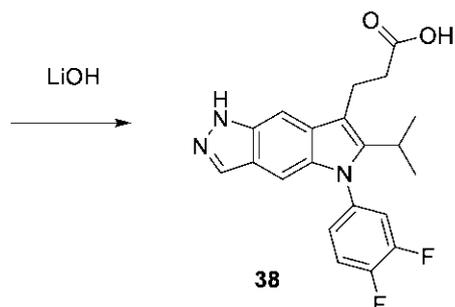
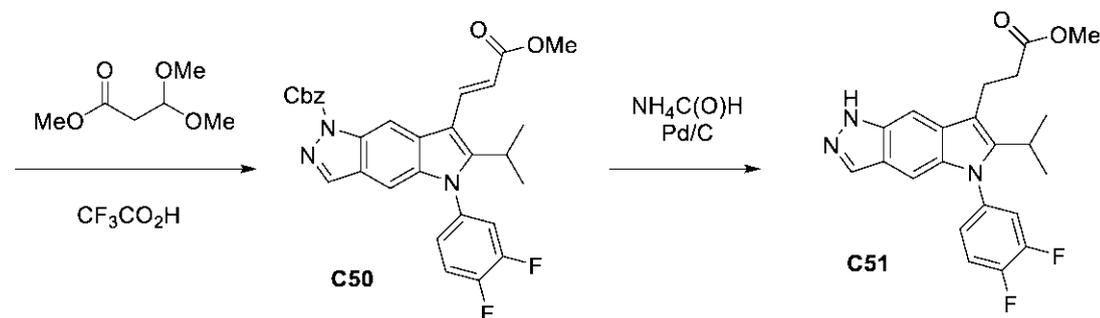
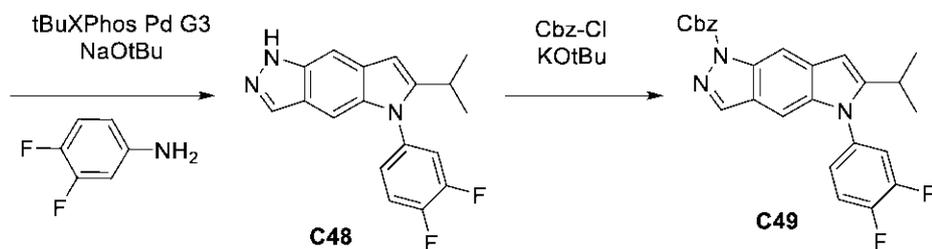
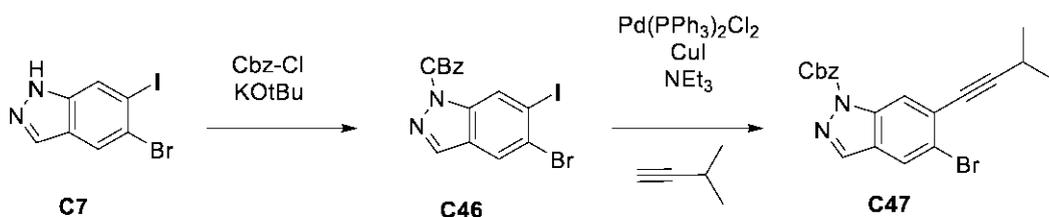
【 0 3 6 8 】

化合物37を、C45から化合物32について記載した同じ方法を使用し、二工程で調製した。
 収量:17mg、22%(二工程にわたる)。LCMS m/z 398.2 $[M+H]^+$ 。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12.64 (s, 1H), 12.32 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.51 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.00 (m, 2H), 3.19 - 3.10 (m, 2H), 3.01 (m, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 2H), 1.26 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H)。

化合物38:

3-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(38)

【 化 2 1 4 】



10

20

30

40

50

工程1. ベンジル5-ブロモ-6-ヨード-1H-インダゾール-1-カルボキシレート(C46)の合成
【0369】

化合物C46を、C7およびCBz-Clから、S4の調製について記載した方法を使用して、調製した。

工程2および3. ベンジル5-ブロモ-6-(3-メチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート(C48)の合成

【0370】

化合物C48を、C46から、S1の調製について記載した方法を使用して、二工程で調製した。この場合、tBuXPhos Pd G3を、工程2において触媒として使用した。

工程4. ベンジル(E)-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-イソプロピル-7-(3-メトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート(C50)の合成

化合物C50を、1,2-ジクロロエタンを溶媒として使用して、化合物17(トリフルオロ酢酸およびトリエチルシラン)について記載した通り、調製した。生成物を、さらに精製することなく次の工程に進んだ。収率:124mg、45%。LCMSm/z 530.4 [M+H]⁺。

工程5. メチル3-(5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル)プロパノエート(C51)の合成

【0371】

MeOH(3mL)中のC50(114mg、0.3mmol)の溶液に、パラジウム炭素(5%w/w、0.02mmolの46mg)およびギ酸アンモニウム(160mg、2.5mmol)を加えた。混合物を、50℃で2時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、さらに12時間撹拌した。シリカゲル上のクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~50%のEtOAc)による精製により、生成物を得た。収率:38mg、42%。LCMSm/z 400.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.21 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.63 - 7.45 (m, 2H), 7.16 - 6.99 (m, 1H), 6.83 - 6.61 (m, 2H), 4.59 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.42 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 1.49 (dt, J = 13.1, 6.6 Hz, 1H), 0.81 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。

工程6. 3-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(38)の合成

【0372】

38のC51からの調製を、化合物16について記載した加水分解方法を使用して達成した。収率:26mg、59%。LCMSm/z 384.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.94 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 9.9, 8.7 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 10.4, 7.0, 2.5 Hz, 1H), 7.11 (dddd, J = 8.3, 4.0, 2.5, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.36 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.08 (ヘプト, J = 7.2 Hz, 1H), 2.81 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。

化合物39:

1-[[6-イソプロピル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]メチル]シクロプロパンカルボン酸(39)

10

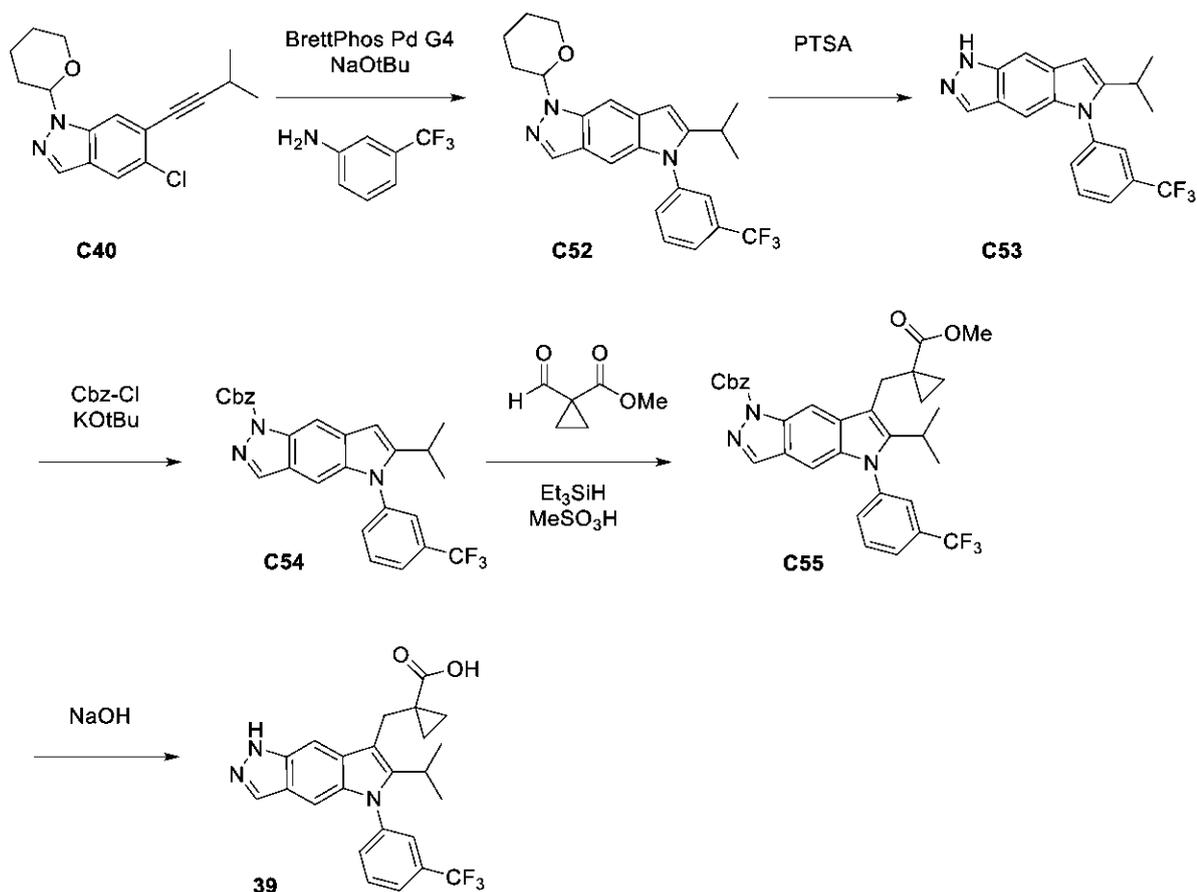
20

30

40

50

【化 2 1 5】



10

20

工程1-3.ベンジル6-イソプロピル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート(C54)の調製

【0373】

化合物C54を、S11の調製について記載した通り、調製した。LCMS m/z 478.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.37 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.29 - 8.25 (m, 1H), 7.99 - 7.84 (m, 4H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.49 - 7.34 (m, 4H), 6.73 - 6.67 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 2.94 (m, J = 6.8 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

30

工程4-5.1-[[6-イソプロピル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]メチル]シクロプロパンカルボン酸(39)の調製

【0374】

化合物39を、C54およびメチル1-ホルミルシクロプロパンカルボキシレートから、化合物33について記載した方法を使用して、調製した。この場合、水酸化ナトリウムを、エステル加水分解工程における塩基として使用した。LCMS m/z 442.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.62 (s, 1H), 12.30 (s, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.90 - 7.74 (m, 3H), 7.49 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.12 (m, J = 7.2 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.05 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 0.70 (d, J = 3.7 Hz, 2H)。

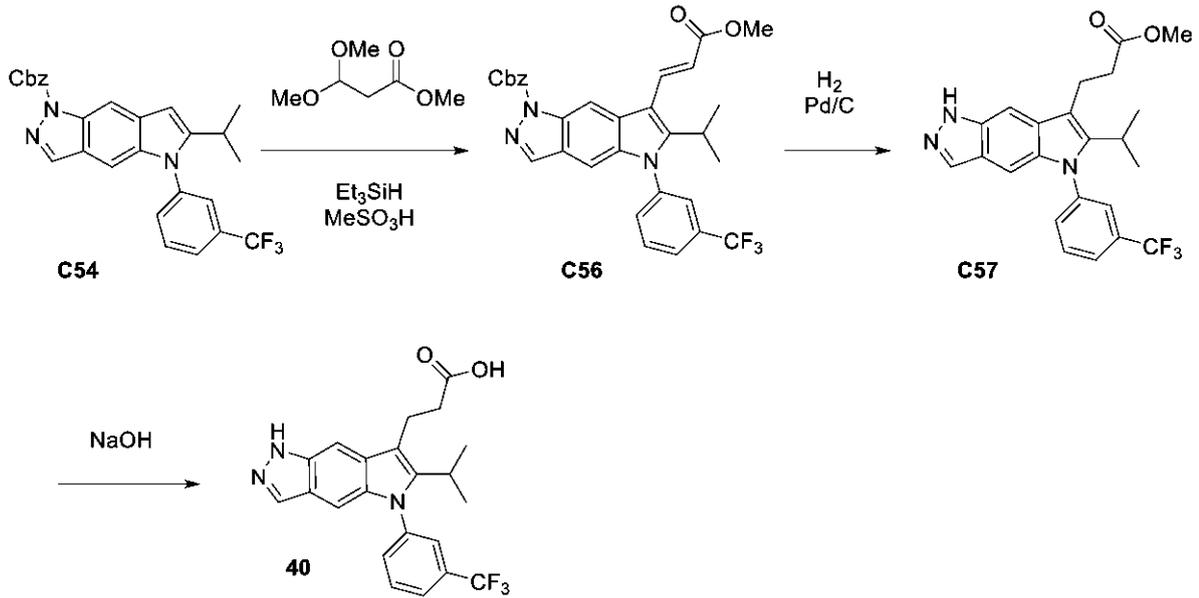
40

化合物40:

3-[6-イソプロピル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(40)

50

【化 2 1 6】



10

【 0 3 7 5】

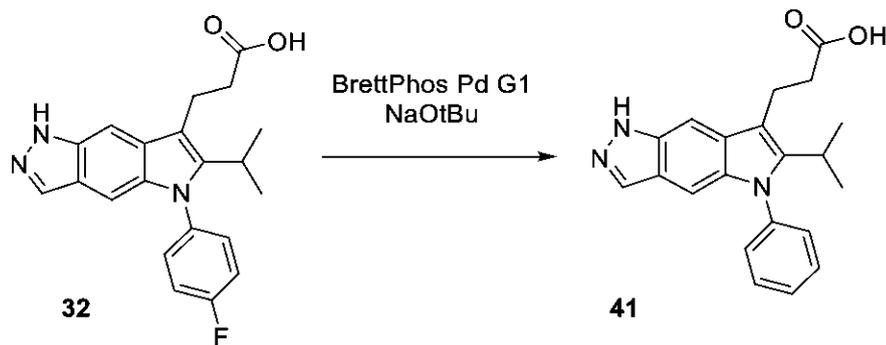
化合物 40 を、化合物 16 について記載したものと類似の方法を使用して調製した。この場合、水酸化ナトリウムを、最終エステル加水分解工程において水酸化リチウムの代わりに使用した。LCMS m/z 416.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 12.64 (s, 1H), 12.27 (s, 1H), 7.99 - 7.72 (m, 5H), 7.52 (t, $J = 1.1\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J = 1.1\text{ Hz}$, 1H), 3.20 - 3.09 (m, 2H), 3.00 (m, $J = 7.1\text{ Hz}$, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 1.26 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 6H)。

20

化合物 41:

3-(6-イソプロピル-5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル)プロパン酸 (41)

【化 2 1 7】



30

【 0 3 7 6】

イソプロピルアルコール(3mL)を、ナトリウムt-ブトキシド(80mg、0.8mmol)、BrettPhos palladacycle Gen 1(60mg、0.08mmol)、および3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸32(100mg、0.3mmol)を含有する窒素パージバイアルに加えた。混合物を、マイクロ波条件下、150 で210分間加熱した。次いで、混合物を、EtOAcで希釈し、50%飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥まで濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ジクロロメタン中の0~10%のメタノール)による精製、続いて生成物をMP-TMTスカベンジャー樹脂と共に攪拌することにより、生成物を淡黄色の油状物として得た。収率:43.5mg、45%。LCMS m/z 348.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (30

40

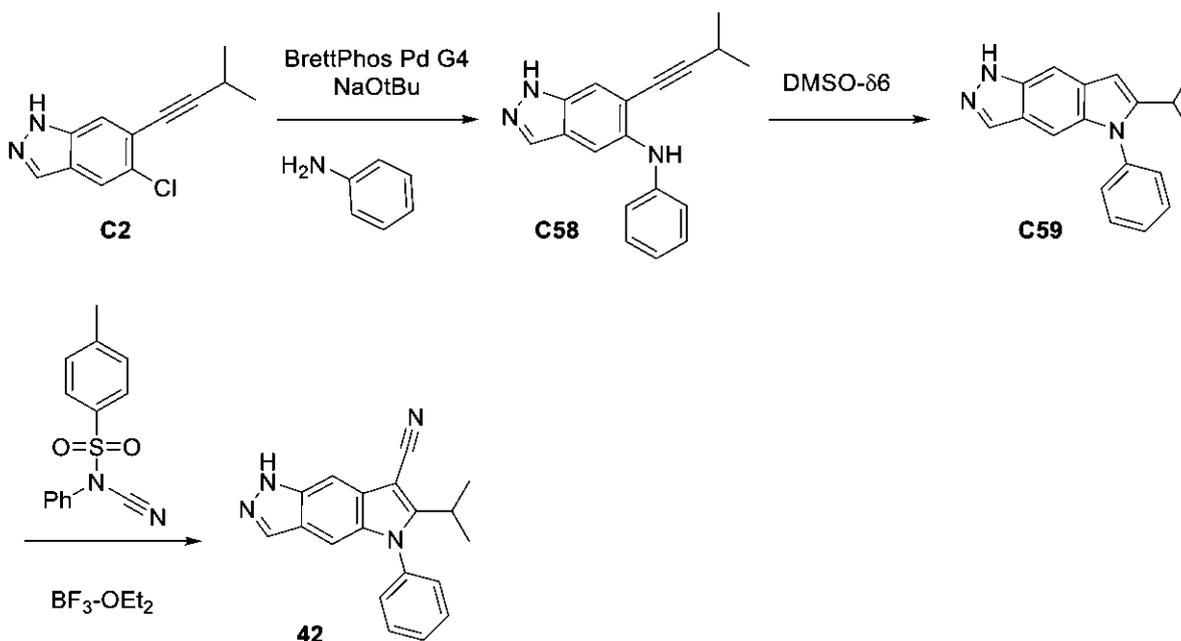
50

0 MHz, DMSO-d6) 12.59 (s, 1H), 12.24 (s, 1H), 7.95 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 3H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.02 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 1.26 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。

化合物42:

6-イソプロピル-5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-カルボニトリル(42)

【化218】



10

20

工程1-2.6-イソプロピル-5-フェニル-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール(C59)の合成

【0377】

化合物C59を、C2から調製S1において記載した通り、調製した。LCMS m/z 276.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 12.58 (s, 1H), 7.96 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.48 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 2.96 (m, J = 6.8 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

30

工程3. 6-イソプロピル-5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-カルボニトリル(42)の合成

【0378】

化合物42を、C59から、化合物10について記載した方法を使用して、調製した。24 mg、23%。LCMS m/z 301.1 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 12.90 (s, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 1H), 7.77 - 7.53 (m, 6H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 3.07 - 2.90 (m, 1H), 1.39 (dd, J = 6.9, 3.5 Hz, 6H)。

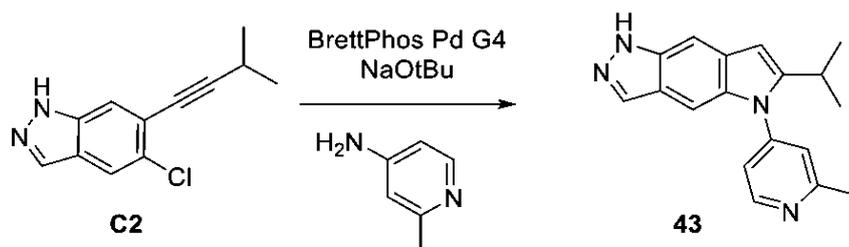
40

化合物43:

6-イソプロピル-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(43)

50

【化 2 1 9】



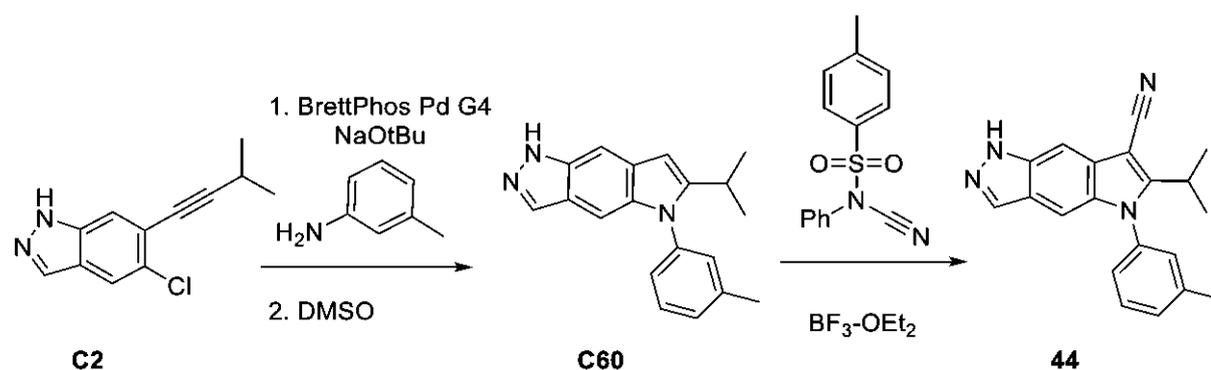
【 0 3 7 9】

化合物43を、C2から、S1の調製においてS1について記載した方法を使用して調製した。この場合、別個の環化工程は、反応における自然のBuchwaldカップリング環化の中間体生成物として必要でなかった。収率:377mg、53%。LCMS m/z 291.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.65 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 5.3, 0.7 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 6.56 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.11 (m, J = 6.8 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

化合物44:

6-イソプロピル-5-(m-トリル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-カルボニトリル(44)

【化 2 2 0】



工程1. 6-イソプロピル-5-(m-トリル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(C60)の合成

【 0 3 8 0】

化合物C60を、C2から、S1の調製について記載した方法を使用して、二工程で調製した。収率:470mg、64%。LCMS m/z 290.2.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.57 (s, 1H), 7.95 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 6.47 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 2.96 (m, J = 6.7 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

工程2. 6-イソプロピル-5-(m-トリル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-カルボニトリル(44)の合成

【 0 3 8 1】

化合物44を、C60から、化合物10について記載した方法を使用して、調製した。収率:34.3mg、27%。LCMS m/z 315.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.89 (s, 1H), 8.09 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 2.98 (m, J = 6.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.40 (d, J = 7.0, 3.1 Hz, 6H)。

化合物45:

5-(3-クロロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-カルボニト

10

20

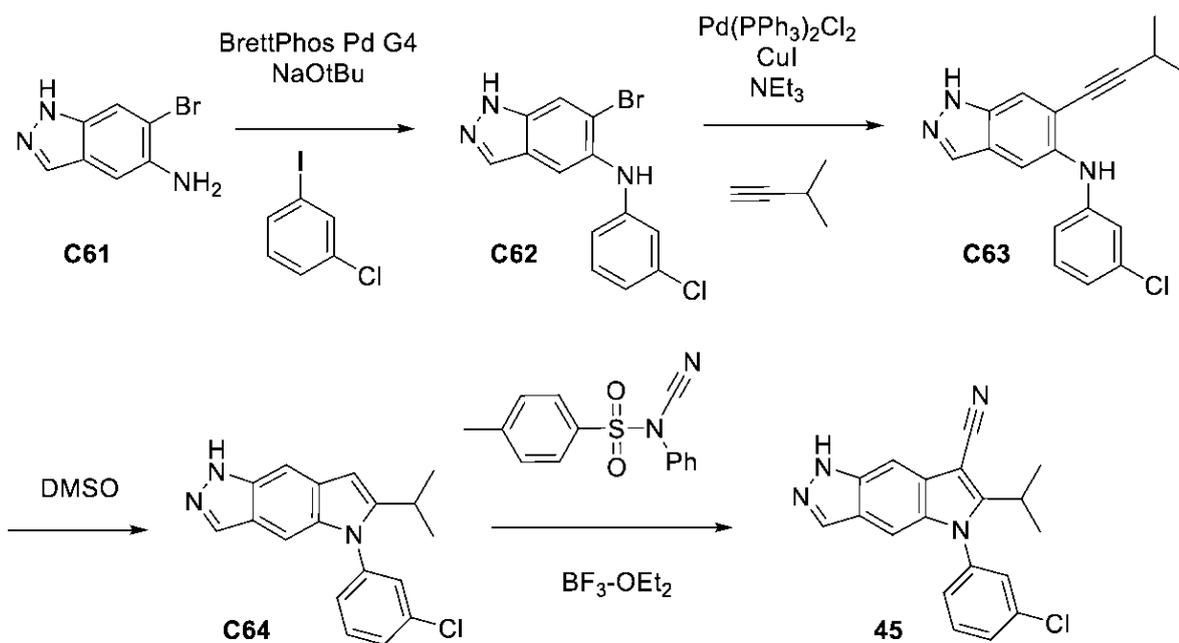
30

40

50

リル(45)

【化221】



10

20

工程1. 6-ブロモ-N-(3-クロロフェニル)-1H-インダゾール-5-アミン(C62)の合成

【0382】

化合物C62を、C61および1-クロロ-3-ヨード-ベンゼンから、S1の調製においてC3の調製について記載した方法を使用して調製した。収率:89mg、12%。LCMS m/z 322.1 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 13.16 (s, 1H), 8.06 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 1.3 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.17 - 7.04 (m, 1H), 6.72 - 6.65 (m, 1H), 6.66 - 6.57 (m, 2H)。

工程2および3.5-(3-クロロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(C64)の合成

【0383】

化合物C64を、調製S1における化合物S1について記載した方法を使用して調製した。収率:33mg、41%。LCMS m/z 310.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 9.86 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.44 (td, J = 1.9, 0.6 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 3.12 - 2.88 (m, 1H), 1.29 - 1.20 (m, 6H)。

工程4.5-(3-クロロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-カルボニトリル(45)の合成

【0384】

化合物45を、C64から、化合物10について記載した方法を使用して、調製した。収率:12.0mg、23%。LCMS m/z [M+H]⁺ 335.2。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.92 (s, 1H), 8.10 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.33 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 2.96 (m, J = 7.0 Hz, 1H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。

化合物46および化合物47:

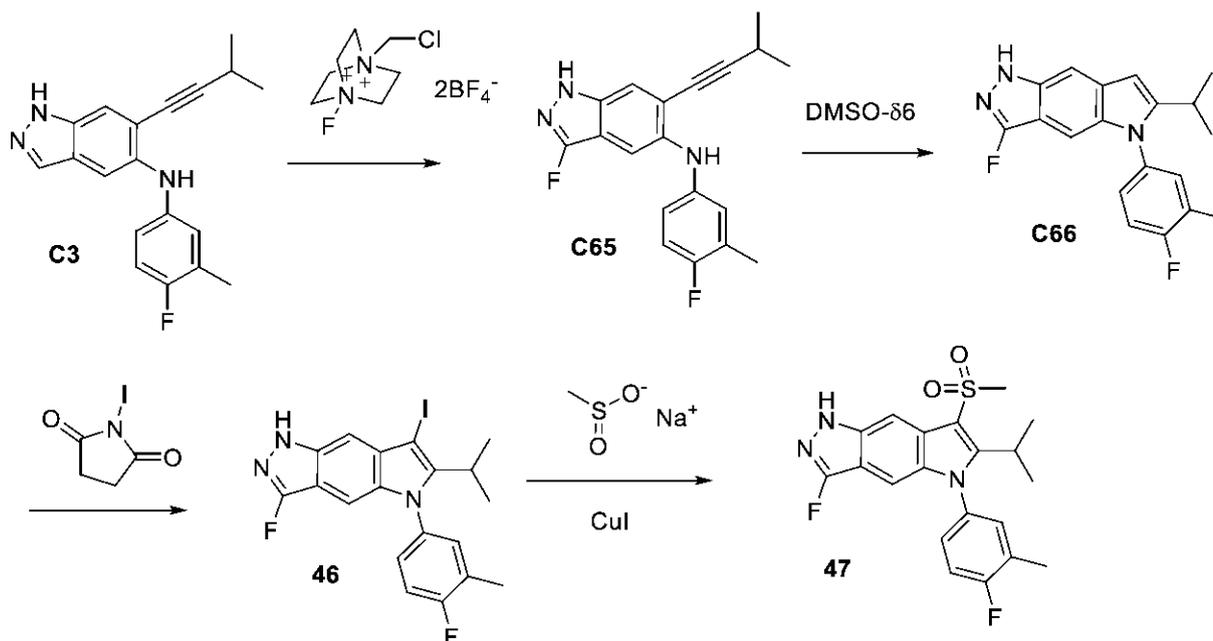
3-フルオロ-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-7-ヨード-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(46)および 3-フルオロ-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-7-メチルスルホニル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(47)

30

40

50

【化 2 2 2】



10

工程1. 3-フルオロ-N-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-(3-メチルブタ-1-インイル)-1H-インダゾール-5-アミン(C65)の合成

20

【0385】

MeCN(50mL)中のC3(606mg、1.9mmol)の溶液に、酢酸(123 μ L、2.2mmol)および1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンジテトラフルオロボレート(793mg、2.2mmol)を加えた。反応物を、室温で40分間攪拌した。混合物を、ジクロロメタン(150mL)で希釈し、水で洗浄した。合わせた有機相を、分相器に通し、次いで、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~100%のEtOAc)による精製により、生成物を得た。収率:228.5mg、36%。LCMS m/z 326.1 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 13.40 (s, 1H), 8.16 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.86 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.41 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.64 (m, J = 6.8 Hz, 1H), 2.10 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

30

工程2. 3-フルオロ-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(C66)の合成

【0386】

化合物C66を、調製S1においてC3について記載した通り、調製した。収率:187mg、85%。LCMS m/z 326.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.85 (s, 1H), 8.04 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.26 (m, 4H), 6.51 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 2.80 (m, J = 6.8 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.17 (dd, J = 6.7, 4.9 Hz, 6H)。

40

工程3. 3-フルオロ-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-7-ヨード-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(46)の合成

【0387】

化合物46を、C66から、化合物1について記載した方法を使用して、調製した。収率:61.5mg、25%。LCMS m/z 452.1 [M+H]⁺。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 13.00 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 1.6, 1.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.32 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 2.94 (m, J = 7.1 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.33 (dd, J = 7.2, 2.6 Hz, 6H)。

工程4. 3-フルオロ-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-7-メチルスル

50

ホニル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(47)の合成

【0388】

化合物47を、化合物46から、化合物11について記載した方法を使用して、調製した。

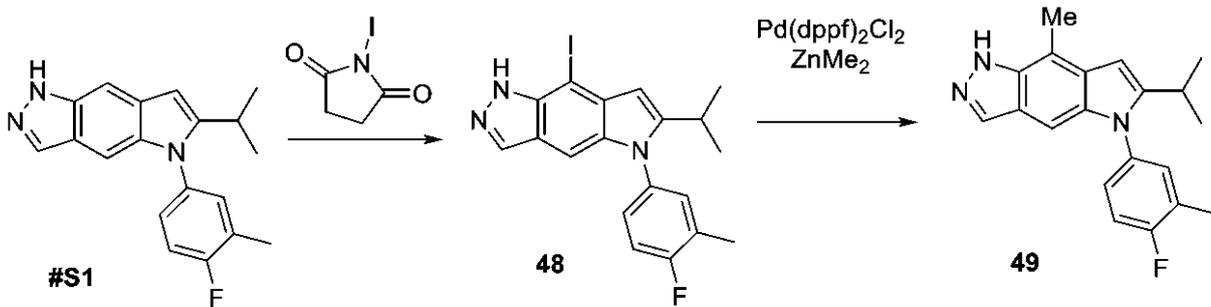
収率:10.3mg、24%。LCMS m/z 404.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300MHz, クロロホルム-d) 10.11 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 4.6, 2.7 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.83 - 3.63 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.40 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.36 (dd, J = 7.2, 1.1 Hz, 6H)。

化合物48および化合物49:

5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-8-ヨード-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(48)および5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-8-メチル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(49)

10

【化223】



20

工程1. 5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-8-ヨード-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(48)の合成

【0389】

1-ヨードピロリジン-2,5-ジオン(880mg、3.9mmol)を、ジクロロメタン(35mL)中の5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾールS1(1.3g、4.0mmol)の溶液に少しずつ加えた。反応物を、室温で2日間攪拌した。反応物を、1Mチオ硫酸ナトリウムでクエンチし、次いで、水およびジクロロメタンを加えた。有機相を、分相器を使用して単離し、次いで、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中のEtOAc)による精製により、生成物を得た。収率:921mg、53%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.73 (s, 1H), 8.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 2.92 (m, J = 6.8 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

30

工程2. 5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-8-メチル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(49)の合成

【0390】

化合物49を、調製S5においてC10について記載した方法を使用して調製した。収率:29mg、50%。LCMS m/z 322.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 12.65 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 10.8, 7.1 Hz, 2H), 7.29 (dt, J = 8.1, 3.8 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 2.92 (m, J = 6.7 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.33 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

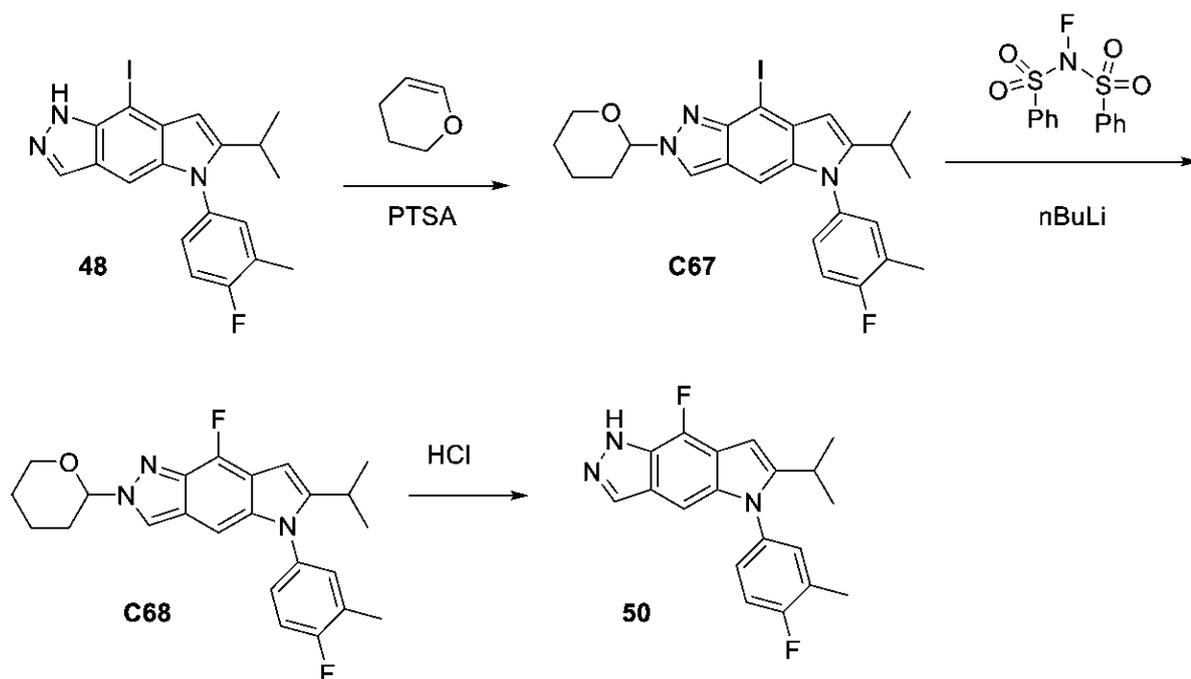
40

化合物50:

8-フルオロ-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(50)

50

【化 2 2 4】



10

20

工程1.5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-8-ヨード-6-イソプロピル-2-テトラヒドロピラン-2-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール(C67)の合成

【0391】

3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(178 μ L、2.0 mmol)および4-メチルベンゼンスルホン酸(ピリジン)(16 μ L、0.07 mmol)を、ジクロロメタン(4 mL)中の5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-8-ヨード-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール48(278 mg、0.6 mmol)の溶液に加えた。反応物を室温で48時間攪拌し、次いで、飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびジクロロメタンを加えた。有機相を、分相器で単離し、次いで、混合物を、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中のEtOAc)による精製により、生成物を単一の異性体として得た。収率:243 mg、73%。LCMS m/z 518.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.60 (s, 1H), 7.52 - 7.19 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.76 (dd, *J* = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 4.06 - 3.92 (m, 1H), 3.74 (td, *J* = 11.1, 4.5 Hz, 1H), 2.86 (h, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.33 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 2.23 - 1.90 (m, 3H), 1.85 - 1.66 (m, 1H), 1.61 (tt, *J* = 9.1, 3.9 Hz, 2H), 1.22 - 1.12 (m, 7H)。

30

工程2. 8-フルオロ-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-2-テトラヒドロピラン-2-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール(C68)の合成

【0392】

THF(14 mL)中の、-78 °Cまで冷却した化合物C67である5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-8-ヨード-6-イソプロピル-2-テトラヒドロピラン-2-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール(710 mg、1.4 mmol)の溶液に、*n*-ブチルリチウム溶液(2.5 M、1.4 mmolの約548.8 μ L)を加えた。5分後、THF(9 mL)中の*N*-(ベンゼンスルホニル)-*N*-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド(約433 mg、1.4 mmol)の溶液を加えた。5分後、水性飽和NH₄Clを加え、混合物を室温まで温めた。水およびジクロロメタンを加え、相を、分相器上で分離させた。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中のEtOAc)による精製により、生成物を得、これを、次の工程において直接使用した。収率:157 mg、28%。LCMS m/z [M+H]⁺ 410.3。

40

工程3. 8-フルオロ-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(50)の合成

【0393】

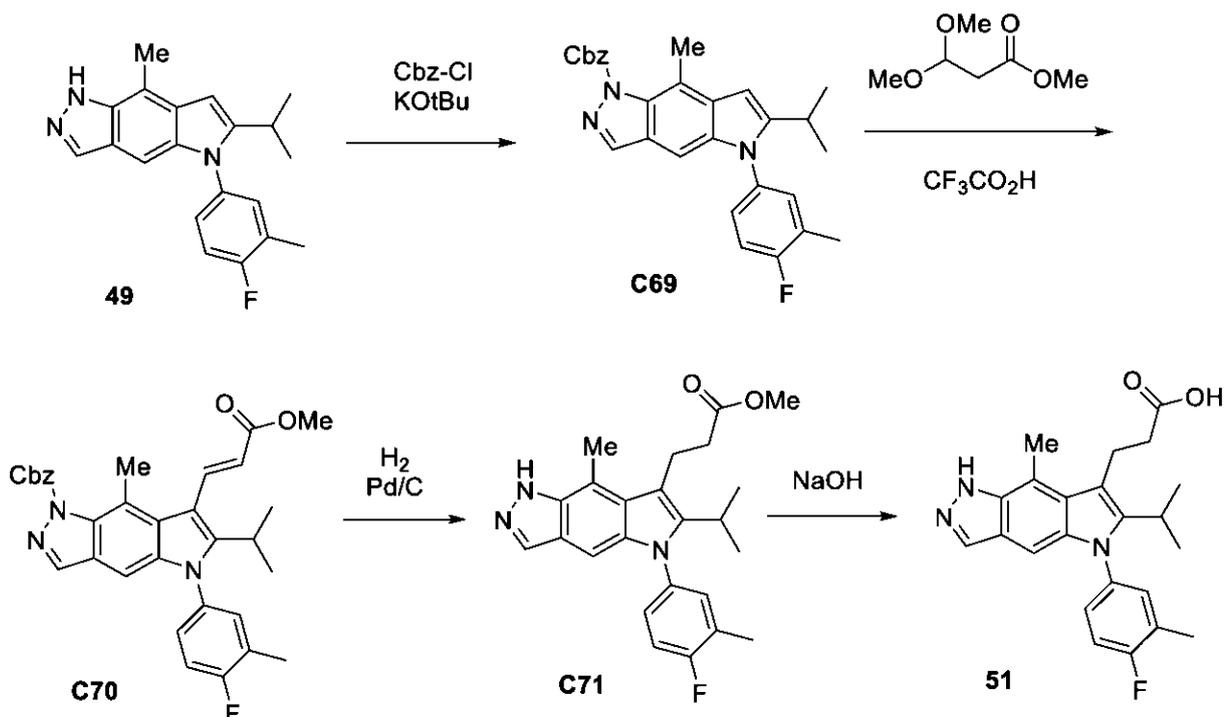
50

EtOH(1mL)中の化合物C68である8-フルオロ-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-2-テトラヒドロピラン-2-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール(17mg、0.04mmol)の溶液に、HCl(1M、0.2mmolの200 μ L)を加えた。室温で30分間攪拌後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびジクロロメタンを加えた。有機相を、分相器で分離し、有機相を、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中のEtOAc)による精製により、生成物を得た。収率:4mg、28%。LCMSm/z 326.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.00 (d, J= 3.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.17 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 2.96 (m, J = 6.8 Hz, 1H), 2.37 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

化合物51:

3-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-8-メチル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(51)

【化225】



工程1.5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-8-メチル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレート(C69)の合成

【0394】

化合物C69を、化合物49から調製S2において化合物S2について記載した通り、調製した。収率:200mg、78%。LCMS m/z 456.3 [M+H]⁺。

工程2.4.3-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-8-メチル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(51)の合成

【0395】

化合物51を、化合物C69から、化合物32を調製する方法に従って、三工程で調製した。この場合、水酸化ナトリウムを、最終加水分解工程において水酸化リチウムの代わりに使用した。収率:77.7mg、79%。LCMS m/z 394.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 12.61 (s, 1H), 12.28 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 7.22 (dt, J = 7.9, 3.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.30 - 3.12 (m, 2H), 3.05 (m, J = 7.2 Hz, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 2.32 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 7.1 Hz, 6H)。

化合物52:

3-[8-フルオロ-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]

10

20

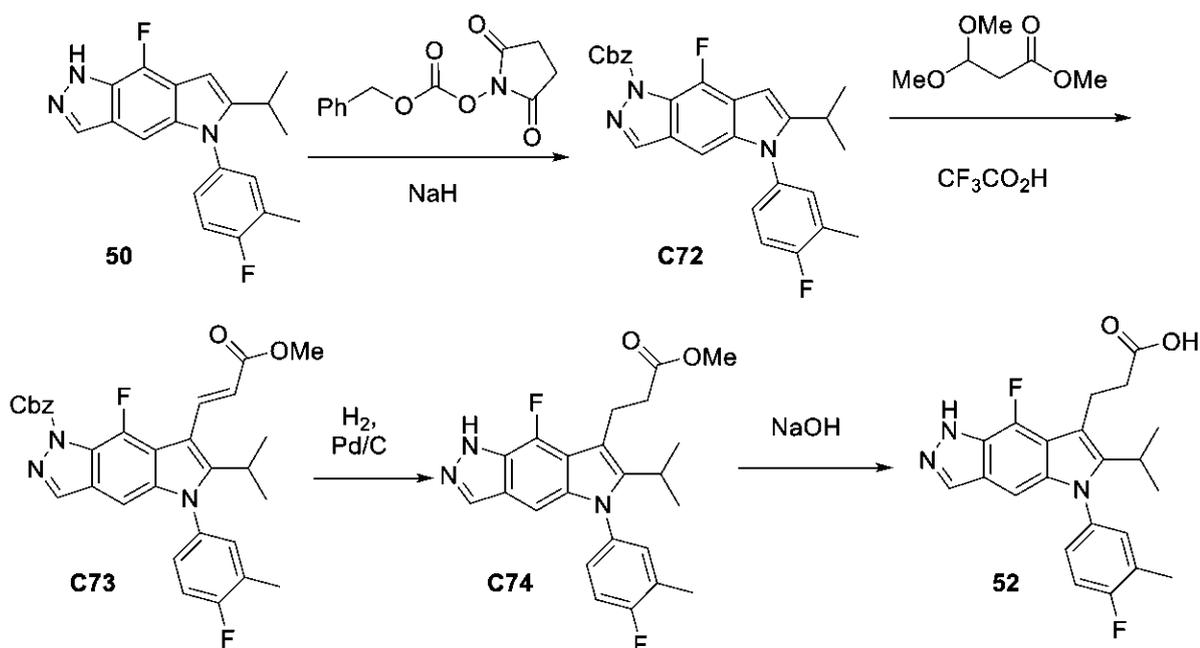
30

40

50

]インダゾール-7-イル]プロパン酸(52)

【化226】



10

20

工程1. ベンジル8-フルオロ-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレート(C72)の合成

【0396】

水素化ナトリウム(21mg、0.5mmol)を、THF(1.4mL)中の8-フルオロ-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール50(167mg、0.3mmol)の溶液に加え、30分間攪拌した。ベンジル(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)カルボネート(250mg、1.0mmol)を加え、反応物を、2時間攪拌した。反応物を、真空中で濃縮し、次いで、シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:ヘプタン中のEtOAc)により精製して、生成物を得た。収率:125mg、82%。LCMS m/z 460.3 $[M+H]^+$ 。

工程2-4.3-[8-フルオロ-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(52)の合成

30

【0397】

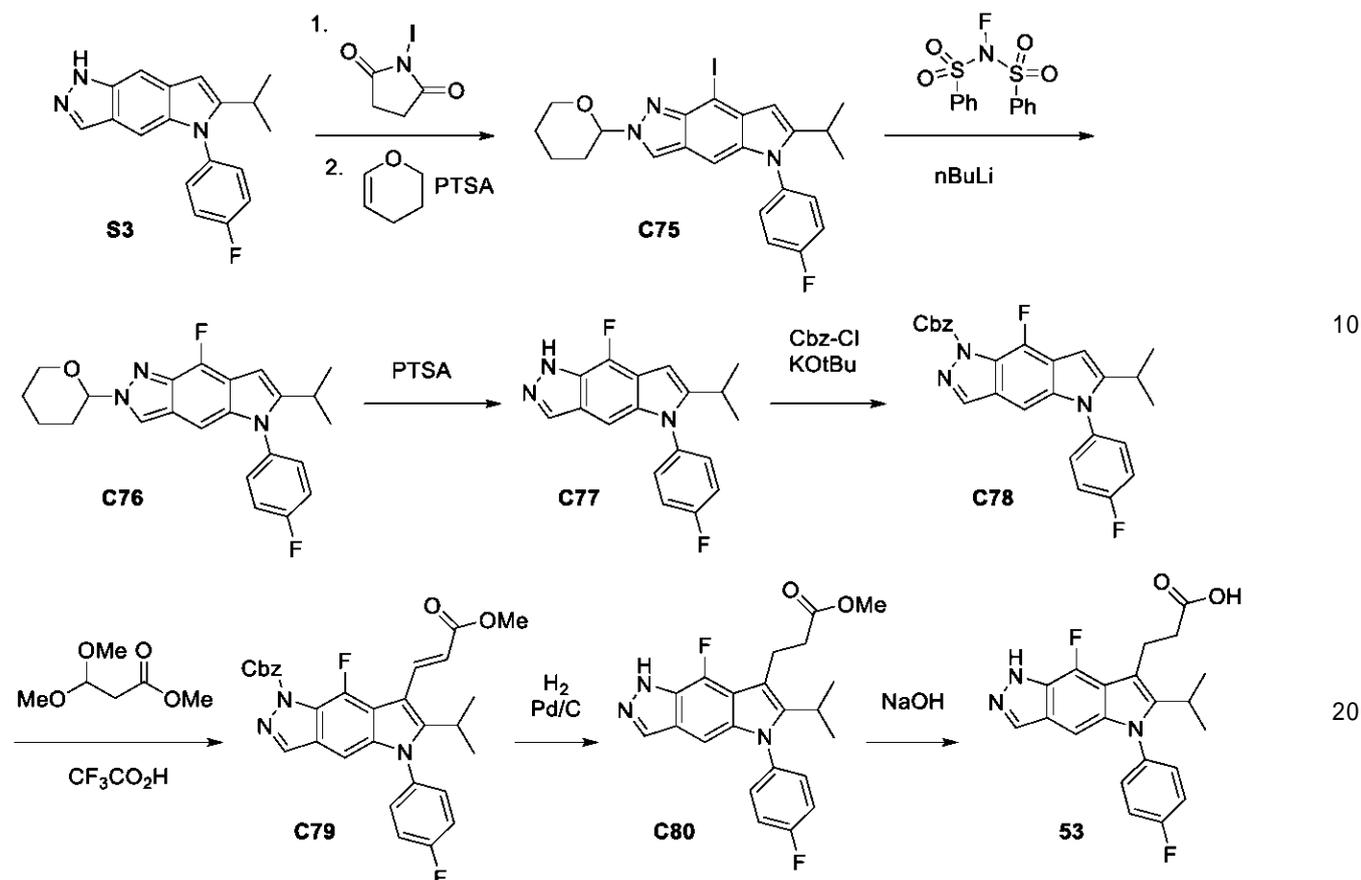
化合物52を、C72から、化合物32の調製について概説した方法に従って、三工程で調製した。この場合、水酸化ナトリウムを、最終加水分解工程において水酸化リチウムの代わりに使用した。収率:73.5mg、72%。LCMS m/z 398.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) 7.97 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.21 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.09 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.78 - 2.61 (m, 2H), 2.36 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 1.31 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 6H)。

化合物53:

3-[8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(53)

40

【化 2 2 7】



)

工程1. 5-(4-フルオロフェニル)-8-ヨード-6-イソプロピル-2-テトラヒドロピラン-2-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール(C75)の合成

【0398】

化合物C75を、S3から、化合物48の調製について記載した方法を使用して調製した。収率:1.6g、76%。LCMS m/z 504.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.60 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4, 4.9 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.85 - 5.69 (m, 1H), 4.11 - 3.89 (m, 1H), 3.89 - 3.61 (m, 1H), 2.86 (ヘプト, J = 6.6 Hz, 1H), 2.22 - 1.88 (m, 3H), 1.81 - 1.50 (m, 3H), 1.19 (dd, J = 7.0, 3.5 Hz, 7H)。

工程2-3. 8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(C77)の合成

【0399】

化合物C77を、C75から、化合物50について記載した方法を使用して、二工程で調製した。収率:349mg、68%。LCMS m/z 311.1 [M+H]⁺。

工程4. ベンジル8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレート(C78)の合成

【0400】

化合物C78を、化合物C77から、調製S2において記載した方法を使用して調製した。収率:380mg、98%。LCMS m/z 446.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.42 (s, 1H), 7.66 - 7.35 (m, 9H), 7.21 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.93 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

工程5-7.3-[8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(53)

【0401】

10

20

30

40

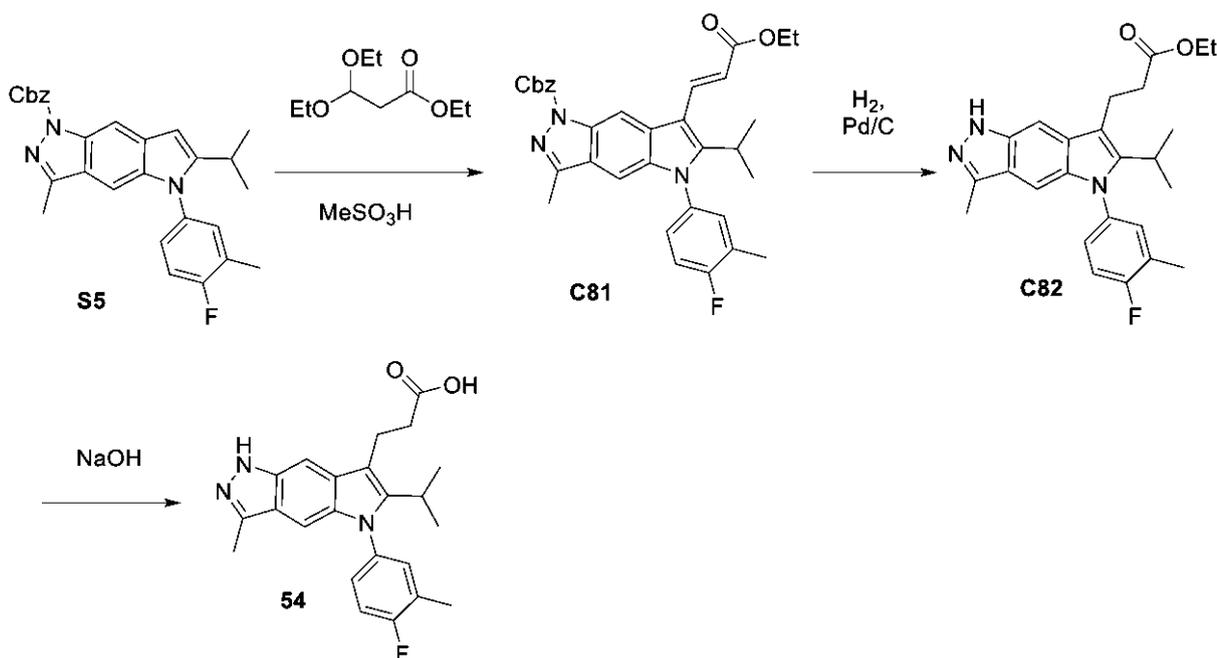
50

化合物53を、化合物C78から、化合物32について記載した方法を使用して、三工程で調製した。この場合、水酸化ナトリウムを、最終工程において水酸化リチウムの代わりに使用した。収率:118.3mg、76%。LCMS m/z 384.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO) 13.07 (s, 1H), 12.31 (s, 1H), 8.03 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.32 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 3H), 3.00 (h, J = 7.2 Hz, 1H), 2.60 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.25 (d, J = 7.1 Hz, 6H)。

化合物54:

3-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-3-メチル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(54)

【化228】



)

【0402】

化合物54を、S5から、化合物32について記載した方法を使用して、三工程で調製した。この場合、メタンサルホン酸を、(化合物31の調製におけるC35の合成について記載した通り)工程1におけるトリフルオロ酢酸の代わりに使用した。収率:19.8mg、85%。LCMS m/z 394.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.18 (d, J = 27.5 Hz, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 3H), 7.26 (dt, J = 8.3, 3.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.11 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.98 (m, J = 7.2 Hz, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.25 (t, J = 6.4 Hz, 6H)。

化合物55:

3-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-3-メチル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]-1-メチル-シクロブタンカルボン酸(55)

10

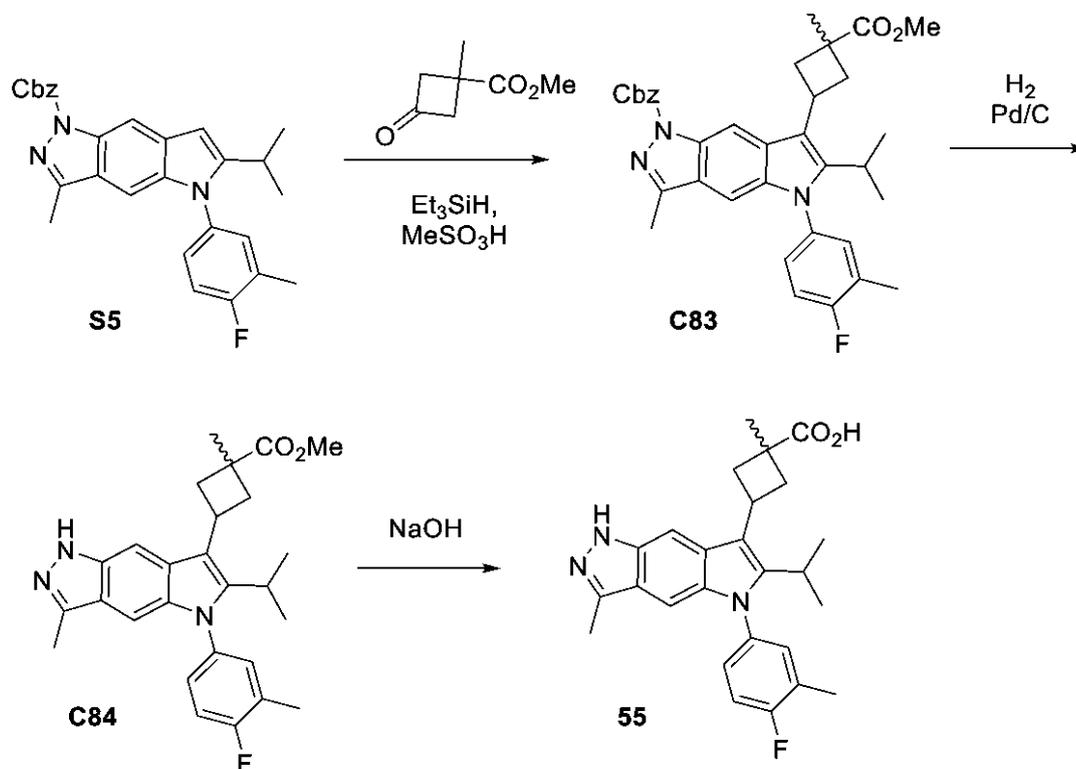
20

30

40

50

【化 2 2 9】



10

20

工程1. ベンジル5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-7-(3-メトキシカルボニル-3-メチル-シクロブチル)-3-メチル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレート(C83)の合成

【0403】

化合物C83を、S5から、C37の調製について使用した同じ方法を使用し、化合物33の調製において記載した通り、調製した。生成物を、次の工程において直接使用した。収率：271mg、96%。LCMS m/z 582.3[M+H]⁺。

30

工程2および3.3-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-3-メチル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]-1-メチル-シクロブタンカルボン酸(55)

【0404】

化合物55を、C83から、化合物32について使用した同じ方法を使用して、二工程で調製した。この場合、Cbz保護基の除去は、水素化工程で生じる唯一の変換である。水酸化ナトリウムを、最終加水分解工程において水酸化リチウムの代わりに使用した。生成物を、シス/トランス異性体の5:1混合物として得た。LCMS m/z 434.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.26 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.16 (m, 1H), 6.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.17 - 3.79 (m, 1H), 2.91 (m, J = 7.0 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 9.8 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.32 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.58 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.23 (dd, J = 7.1, 4.2 Hz, 6H)。

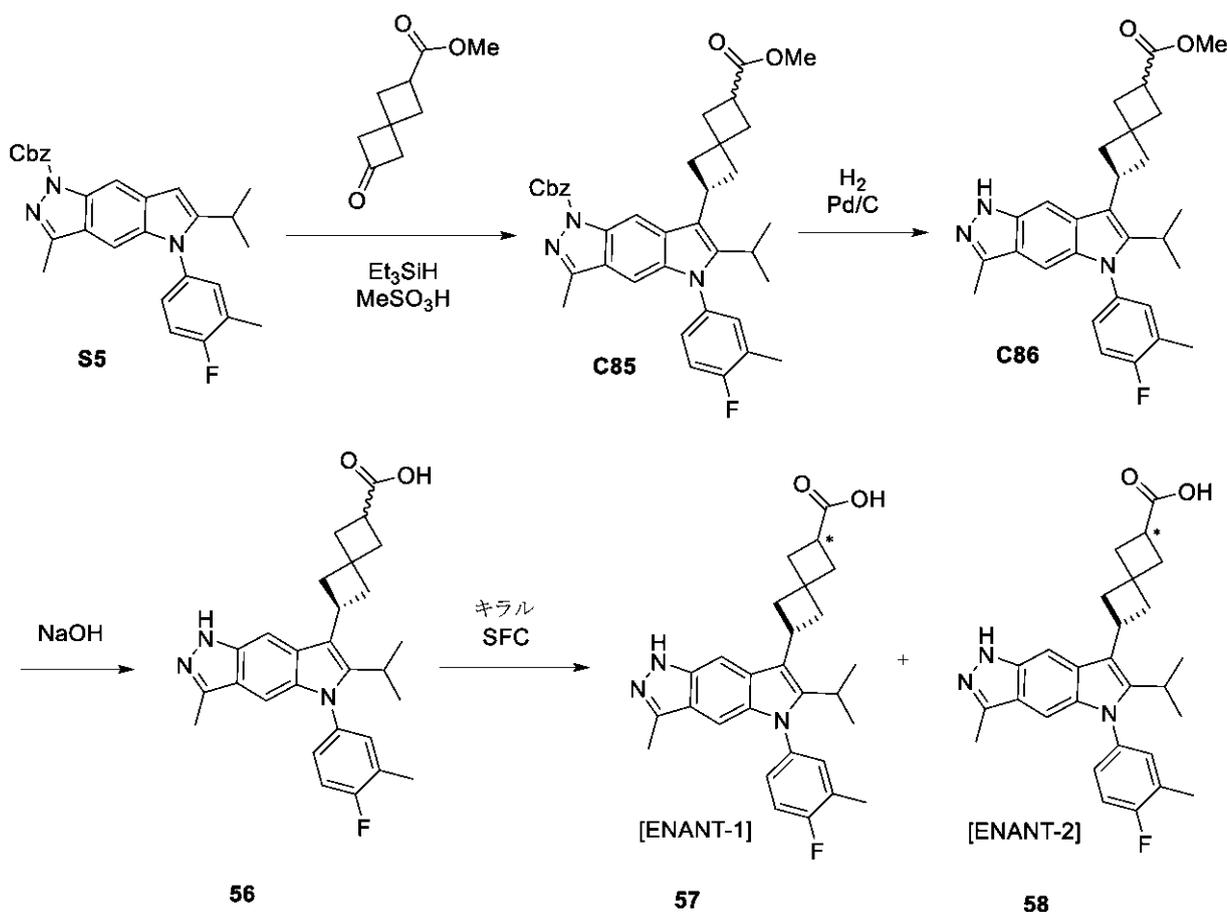
40

化合物56、化合物57、および化合物58:

6-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-3-メチル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(56)、6-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-3-メチル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸、[ENANT-1](57)、6-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-3-メチル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸、[ENANT-2](58)

50

【化 2 3 0】



10

20

工程1. 6-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-3-メチル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(56)の合成

【0405】

化合物56を、S5から、化合物34について記載した方法を使用して、三工程で調製した。この場合、Cbz保護基を、還元カップリング工程の後の追加の水素化工程によって除去した。最終工程において、エステル加水分解を、水酸化リチウムの代わりに水酸化ナトリウムを使用して行った。生成物を、ラセミ混合物として得た。収量:520.6mg。LCMSm/z 460.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.07 (d, J= 19.7 Hz, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.84 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 3.03 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 2.91 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.75 (dt, J = 21.5, 10.3 Hz, 2H), 2.42 - 2.19 (m, 10H), 1.29 - 1.16 (m, 6H)。

30

工程2. 6-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-3-メチル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸、[ENANT-1](57)および6-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-3-メチル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸、[ENANT-2](58)の調製

40

【0406】

ラセミ混合物56(500mg、1.1mmol)を、キラルSFC分離によって構成成分のエナンチオマーに分離した。カラム:Phenomenexセルロース-2、20×250mm移動層:40%MeOH(5mMアンモニア)、60%CO₂。流れ:75mL/分。

【0407】

化合物(57)は、第一の溶出エナンチオマー[ENANT-1]:6-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-3-メチル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸であった。収率:178.8mg、68%。LCMSm/z 460.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.11 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.36 (q, J

50

= 7.2, 5.3 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.85 (m, J = 9.1 Hz, 1H), 3.03 (m, J = 8.5 Hz, 1H), 2.92 (m, J = 7.4 Hz, 1H), 2.75 (dt, J = 21.9, 10.8 Hz, 2H), 2.35 (d, J = 23.9 Hz, 9H), 1.23 (dt, J = 6.6, 3.0 Hz, 6H)。

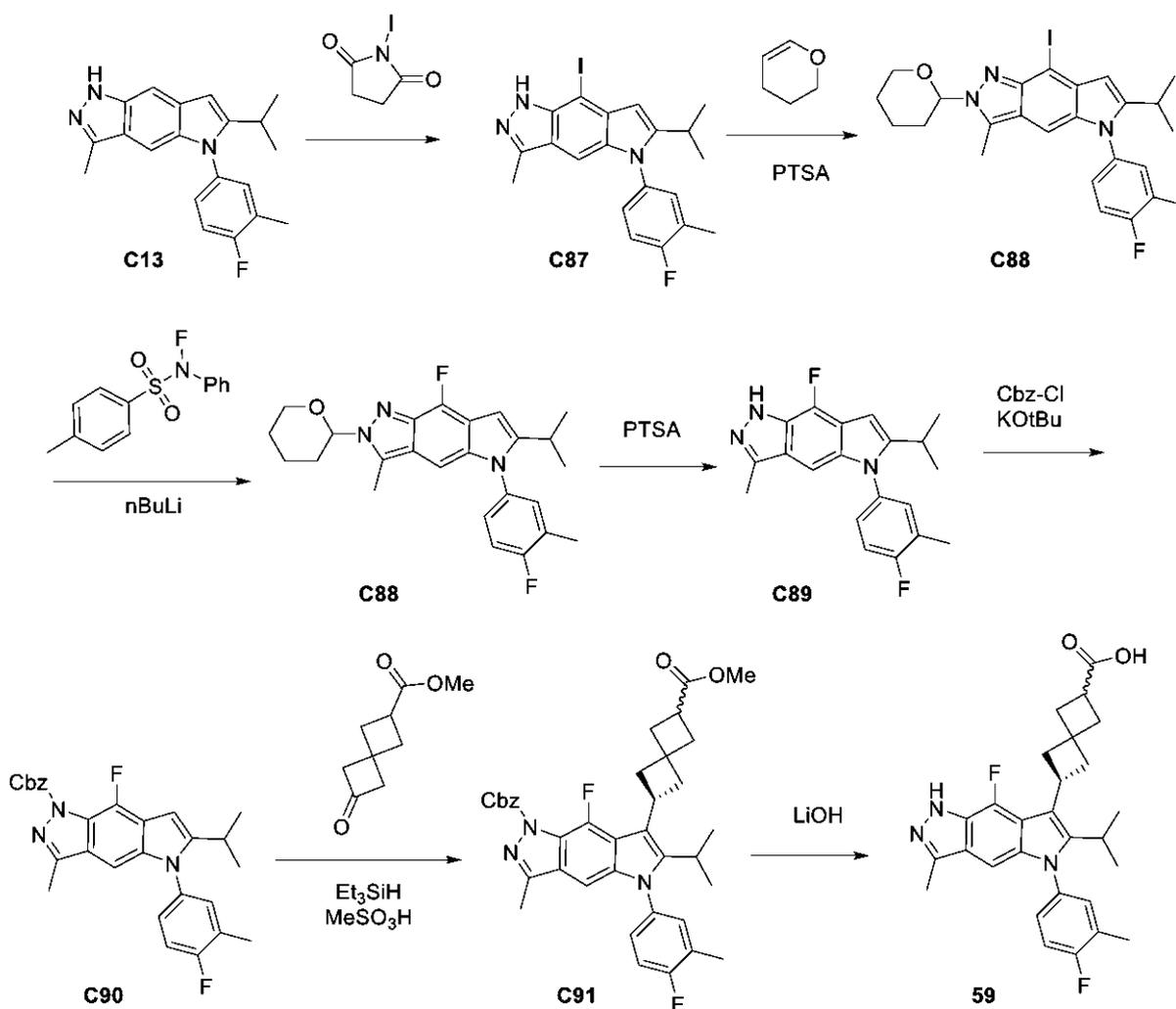
【0408】

化合物(58)は、第二の溶出エナンチオマー[ENANT-2]:6-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-3-メチル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸であった。収率:198mg、76%。LCMSm/z 460.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.11 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.36 (q, J = 7.2, 5.3 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.85 (m, J = 9.1 Hz, 1H), 3.03 (m, J = 8.5 Hz, 1H), 2.92 (m, J = 7.4 Hz, 1H), 2.75 (dt, J = 21.9, 10.8 Hz, 2H), 2.35 (d, J = 23.9 Hz, 9H), 1.23 (dt, J = 6.6, 3.0 Hz, 6H)。

化合物59:

6-[8-フルオロ-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-3-メチル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(59)

【化231】



【0409】

化合物59を、化合物C13から7工程で調製した。中間体C90を、化合物53について記載した方法を使用して調製した。次いで、化合物C90を、化合物34について記載した通り、二工程で化合物59に変換した。逆相クロマトグラフィー(カラム:C18;勾配:0.1%TFAを含む水中のアセトニトリル)による精製により、化合物59をラセミ混合物として得た。収率:5.8mg、26%。LCMSm/z 478.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.26 (q, J = 8.0, 7.2 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H)

10

20

30

40

50

), 4.05 - 3.89 (m, 1H), 3.16 - 2.92 (m, 2H), 2.66 (dt, J = 30.5, 10.9 Hz, 2H), 2.57 - 2.43 (m, 6H), 2.36 (s, 6H), 1.31 (dt, J = 7.2, 2.6 Hz, 6H)。

化合物60:

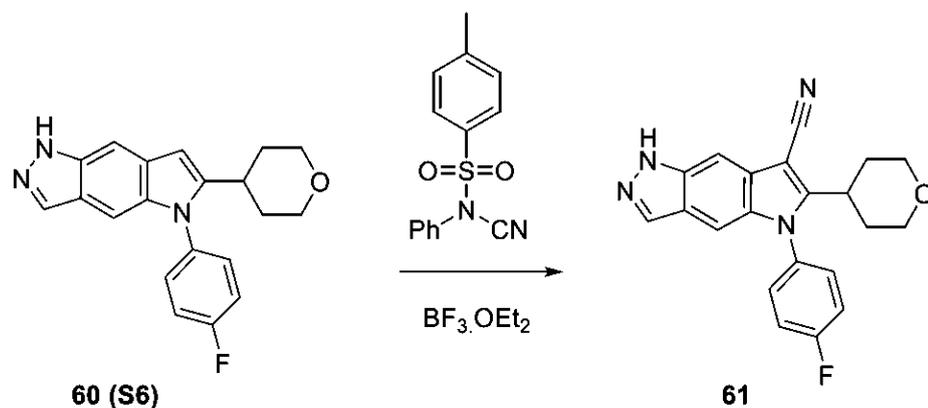
5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(60)

S6についての調製を参照のこと。

化合物61:

5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-カルボニトリル(61)

【化232】



10

20

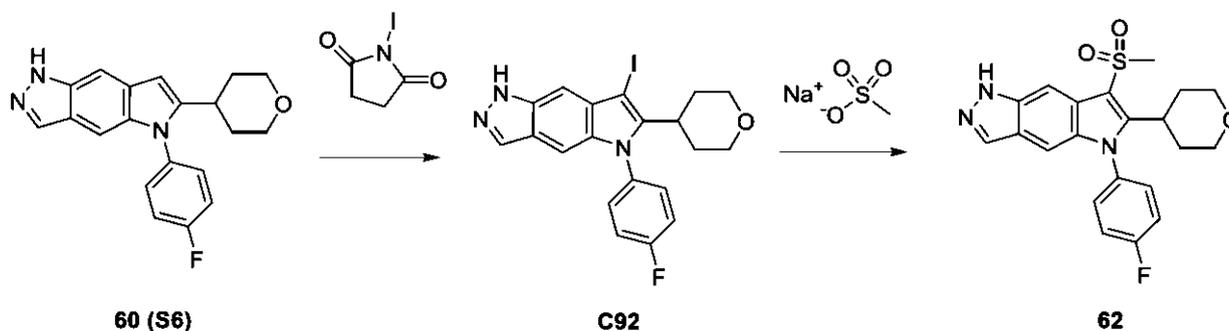
【0410】

化合物61を、化合物60(または「S6」)から、化合物10について記載した方法を使用して、調製した。収率:5.7mg、3%。LCMSm/z 361.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.93 (s, 1H), 8.10 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.62 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 11.5, 4.0 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.92 - 2.80 (m, 1H), 2.11 (qd, J = 12.5, 4.3 Hz, 2H), 1.82 (d, J = 11.2 Hz, 2H)。

化合物62:

5-(4-フルオロフェニル)-7-メチルスルホニル-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(62)

【化233】



30

40

工程1. 5-(4-フルオロフェニル)-3,7-ジヨード-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(C92)の合成

【0411】

化合物C92を、S6から、化合物1について記載した方法を使用して、調製した。所望の生成物を、出発物質と分離不能な混合物として得た(C92とS6の2:1の比)。混合物を、さらに精製を試みずに次の工程に運んだ。

工程2. 5-(4-フルオロフェニル)-7-メチルスルホニル-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1

50

H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(62)の合成

【0412】

化合物62を、C92から、化合物11について記載した方法を使用して、調製した。Si-アミンカラム(勾配:ジクロロメタン中の0~10%のメタノール)での精製により、生成物を得た。収率:14.7mg、18%。LCMS m/z 414.3 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.89 (s, 1H), 8.06 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 11.3, 3.9 Hz, 2H), 3.77 - 3.64 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.24 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.99 - 1.82 (m, 2H), 1.69 (d, J = 12.2 Hz, 2H)。

化合物63:

7-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(63)

工程1および2.5-(4-フルオロフェニル)-1-テトラヒドロピラン-2-イル-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f](C94)の合成

【0413】

化合物C94を、C21のC19からの合成のための調製S11において概説した方法を使用して、C39から二工程で調製した。この場合、4-フルオロアニリンを、アミノ化工程における試薬として使用する。収量:8.74g、LCMS m/z 420.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 7.90 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 7.12 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 4.01 - 3.80 (m, 3H), 3.77 - 3.64 (m, 1H), 3.40 - 3.22 (m, 2H), 2.83 - 2.65 (m, 1H), 2.64 - 2.45 (m, 1H), 2.18 - 1.98 (m, 2H), 1.92 - 1.54 (m, 7H)。

工程3. 7-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(63)の合成

【0414】

ジクロロメタン(2mL)中の5-(4-フルオロフェニル)-1-テトラヒドロピラン-2-イル-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾールC94(61mg、0.14mmol)の溶液に、N-クロロスクシンイミド(22mg、0.2mmol)を室温で加えた。30分後、混合物を、4-メチルベンゼンスルホン酸一水和物(50mg、0.3mmol)、メタノール(1mL)および水(0.1mL)で、50 で1時間処理した。混合物を蒸発させ、残渣を、ジクロロメタンおよび水性重炭酸ナトリウム中で分配した。追加のジクロロメタンでの抽出の際、有機相を蒸発させ、残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~60%のEtOAc)により精製した。生成物を、MTBEに懸濁し、濾過して、生成物を白色の固体として得た。16.5mg。LCMS m/z 370.1 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 9.95 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.34 (ddd, J = 9.4, 6.6, 4.5 Hz, 4H), 7.20 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 11.6, 4.4 Hz, 2H), 3.49 - 3.21 (m, 2H), 3.02 - 2.77 (m, 1H), 2.47 (qd, J = 12.6, 4.5 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 13.6 Hz, 2H)。

化合物64:

3-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(64)

10

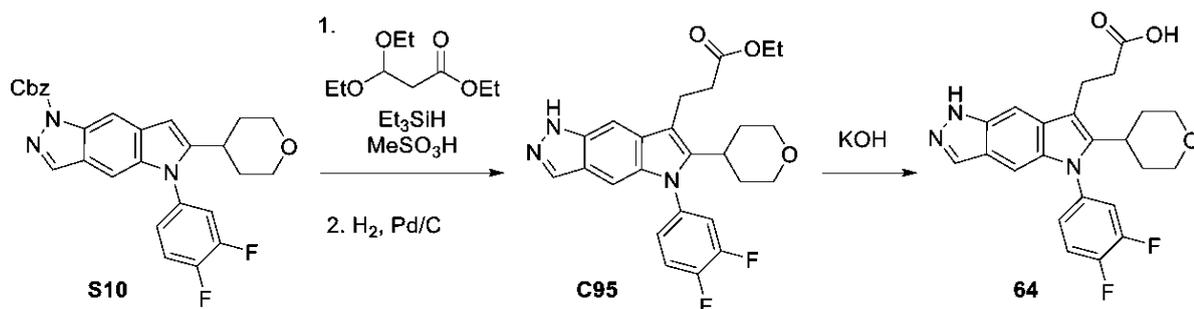
20

30

40

50

【化234】



10

工程1および2. エチル3-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパノエート(C95)の合成

【0415】

CHCl₃(1.2mL)およびトルエン(1.2mL)中のS10の溶液に、エチル3,3-ジエトキシプロパノエート(470mg、2.5mmol)、トリエチルシラン(395μL、2.5mmol)およびメタンスルホン酸(160μL、2.5mmol)を加えた。混合物を、50℃で2日間加熱した。混合物を、ジクロロメタンと飽和NaHCO₃水溶液との間で分配した。有機相を収集し、分相器を通して濾過し、真空中で濃縮した。得られた生成物は、ベンジル5-(3,4-ジフルオロフェニル)-7-(3-エトキシ-3-オキソ-プロピル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレートの混合物であった。LCMSm/z 588.2 [M+H]⁺ならびに不飽和生成物およびベンジル5-(3,4-ジフルオロフェニル)-7-[(E)-3-エトキシ-3-オキソ-プロパ-1-エニル]-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレート。LCMSm/z 586.3 [M+H]⁺。生成物を、さらに精製することなく次の工程に進めた。

20

【0416】

工程1の生成物混合物(480mg)を、エタノール(10mL)に溶解し、溶液を窒素でパーズした。10%炭素触媒上のPd(45mg、0.04mmol)を加え、溶液を、水素ガスの圧力下で28時間撹拌した。混合物を、シリカゲルのパッドを通して濾過し、濾液を真空中で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(勾配:ジクロロメタン中の0~50%のEtOAc)による精製により、生成物を黄色の固体として得た。収率:300mg、81%、LCMSm/z 454.3 [M+H]⁺。

30

工程3.3-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(64)の合成

【0417】

水酸化カリウムを、水(500μL)およびエタノール(4.5mL)中のエチル3-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパノエート(300mg)の溶液に加えた。反応物を、室温で21時間撹拌した。水および1MHClを、加えた。混合物を、CHCl₃:IPA(3:1)で抽出した。合わせた有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。逆相クロマトグラフィー(カラム:C18;ジクロロメタン中の0~5%のEtOAc)による精製により、生成物を得た。収率:170mg、47%。LCMSm/z 426.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.10 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.97 (dd, J = 11.6, 4.2 Hz, 3H), 3.37 (t, J = 11.6 Hz, 3H), 3.26 (m, 2H), 3.03 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.75 (d, J = 12.0 Hz, 2H)。

40

化合物65~74:

【0418】

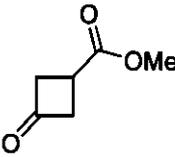
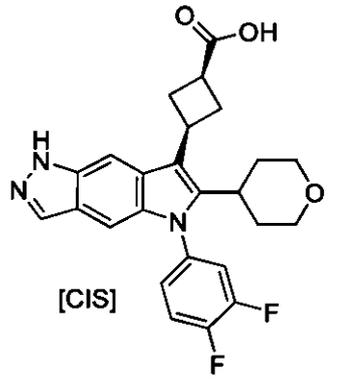
化合物65~74(表3を参照)を、適当なアルデヒドまたはケトン試薬を用いた化合物33について記載した方法を使用して、中間体S10から、二工程で調製した。キラルSFCを使用

50

して、異性体または立体異性体の混合物を分離した。

【表 3 - 1】

表 3. 化合物 65~74 についての調製方法、構造および物理化学データ

化合物	アルデヒド またはケト ン	生成物	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺ ; 構造コメン ト
65		 <p>[CIS]</p>	化合物 33 ¹	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.87 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 2H), 3.28 - 3.12 (m, 3H), 3.05 - 2.93 (m, 2H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 2.50 (重複, 2H), 2.01 - 1.87 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 2H).; 452.5; シス異性体。

10

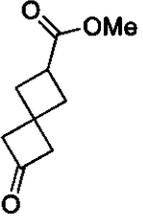
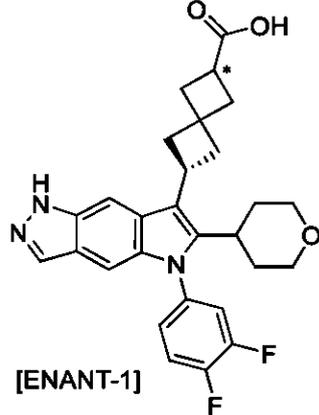
20

30

40

50

【表 3 - 3】

化合物	アルデヒド またはケト ン	生成物	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺ ; 構造コメン ト
67		 <p>[ENANT-1]</p>	化合物 33 ²	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.96 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.52 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.07 - 3.91 (m, 3H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 3.01 - 2.79 (m, 3H), 2.64 - 2.35 (m, 6H), 2.14 - 1.99 (m, 2H), 1.70 (d, J = 12.7 Hz, 2H)。 492.5; 単一エナン チオマー。

10

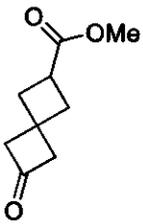
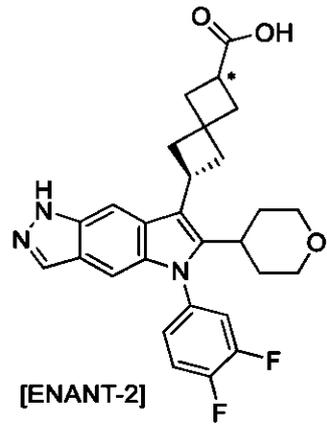
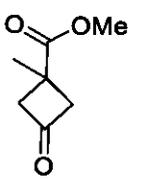
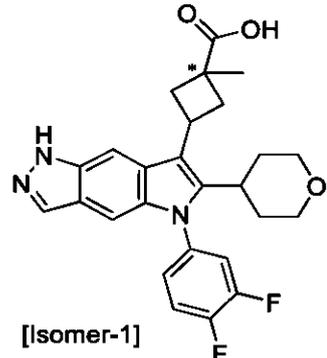
20

30

40

50

【表 3 - 4】

化合物	アルデヒド またはケト ン	生成物	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺ ; 構造コメン ト
68		 [ENANT-2]	化合物 33 ²	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.96 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.52 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.07 - 3.91 (m, 3H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 3.01 - 2.79 (m, 3H), 2.64 - 2.35 (m, 6H), 2.14 - 1.99 (m, 2H), 1.70 (d, J = 12.7 Hz, 2H). ; 492.5; 単一のエナンチオマー。
69		 [Isomer-1]	化合物 33 ^{3,4}	¹ H NMR なし; 466.6; 単一の異性体

10

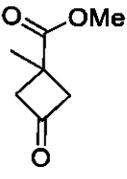
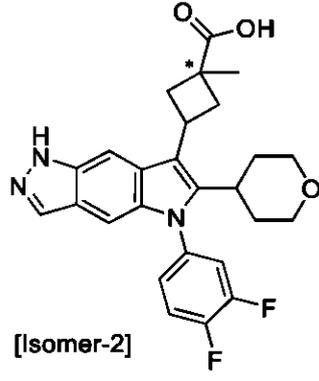
20

30

40

50

【表 3 - 5】

化合物	アルデヒド またはケト ン	生成物	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺ ; 構造コメン ト
70		 <p>[Isomer-2]</p>	化合物 33 ^{3,4}	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.61 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.09 (m, J = 9.6 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 11.3, 4.1 Hz, 2H), 3.27 - 3.15 (m, 2H), 2.84 - 2.65 (m, 5H), 1.89 (qd, J = 12.7, 4.5 Hz, 2H), 1.73 - 1.66 (m, 2H), 1.61 (s, 3H). ; 466.5; 単一の異性体。

10

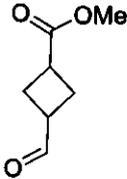
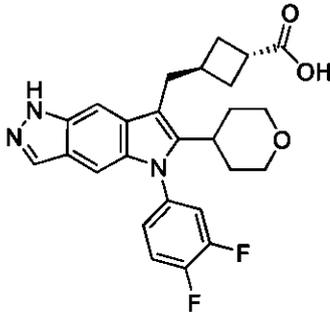
20

30

40

50

【表 3 - 6】

化合物	アルデヒド またはケト ン	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z [$M+H$] $^+$; 構造コメン ト
71			化合物 33 ^{5,6}	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.63 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (m), 7.56 (s, 1H), 7.34 (m), 7.03 (s, 1H), 3.86 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 3.33 - 3.12 (m, 3H), 3.02 (m, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.67 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H). ; 466.3; トランス異性体。

10

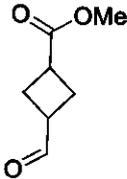
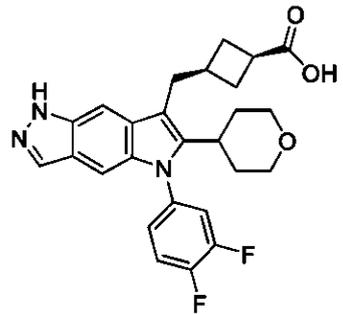
20

30

40

50

【表 3 - 7】

化合物	アルデヒド またはケト ン	生成物	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺ ; 構造コメン ト
72			化合物 33 ^{5,6}	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.63 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.77 - 7.62 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 1H), 7.04 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 11.4, 3.9 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.02 - 2.81 (m, 4H), 2.57 (m, J = 8.0 Hz, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.83 (q, J = 12.3 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 12.9 Hz, 2H).; 466.3; シス異性体。

10

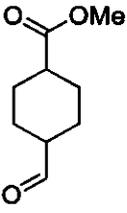
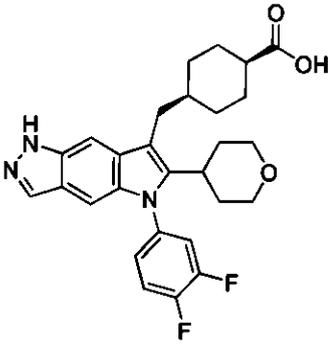
20

30

40

50

【表 3 - 8】

化合物	アルデヒド またはケト ン	生成物	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺ ; 構造コメン ト
73			化合物 33 ^{5,7}	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.95 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.41 (ddd, J = 10.5, 7.2, 2.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.11 - 3.01 (m, 1H), 2.84 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.12 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.05 - 1.87 (m, 3H), 1.70 (d, J = 13.2 Hz, 4H), 1.55 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 1.44 (q, J = 11.3, 10.0 Hz, 2H). ; 494.6; シス異性体。

10

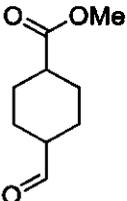
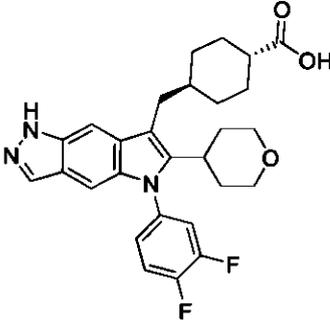
20

30

40

50

【表 3 - 9】

化合物	アルデヒド またはケト ン	生成物	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺ ; 構造コメン ト
74			化合物 33 ^{5,7}	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 2H), 7.42 (ddd, J = 11.0, 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.24 (ddt, J = 8.3, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.7, 5.1 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 3.06 (tt, J = 12.4, 3.4 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.29 (tt, J = 12.1, 3.5 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 12.9 Hz, 3H), 1.92 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.72 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.46 - 1.14 (m, 5H). ; 494.6; トランス異性体。

10

20

30

40

表3の脚注:

1. シス/トランス異性体の混合物を、キラルSFCによる精製により分離した。調製方法: Daicel Chiralpak AD-H ICカラム、20×250mm、移動層: 30% MeOH (5mM アンモニア含有) 70% CO₂、流れ: 75 mL/分。
2. ラセミ混合物を、キラルSFCによってその構成成分のエナンチオマー67および68に分離した。調製方法: Daicel Chiralpak AD-H ICカラム、20×250mm、移動層: 30% MeOH (5mM アンモニア)、70% CO₂、流れ: 80 mL/分。化合物67は、第一の溶出エナンチオマーであった。化合物68は、第二の溶出エナンチオマーであった。
3. NaOHを工程2において塩基として使用。
4. 化合物69および70を、キラルSFCにより混合物から分離した。調製方法: Daicel C

50

hilalpak AD-H ICカラム、20×250mm、移動層：40%MeOH(5mMアンモニア含有)、60%CO₂、流れ：75mL/分。化合物69は、第一の溶出ピークであり、化合物70は、第二の溶出ピークであった。

5. KOHを工程2において塩基として使用。

6. 調製方法：DaicelChiralpak AD-H ICカラム、20×250mm、移動層：40%EtOH(5mMアンモニア)、60%CO₂、流れ：75mL/分。化合物72は、第一の溶出ピークであり、化合物71は、第二の溶出ピークであった。

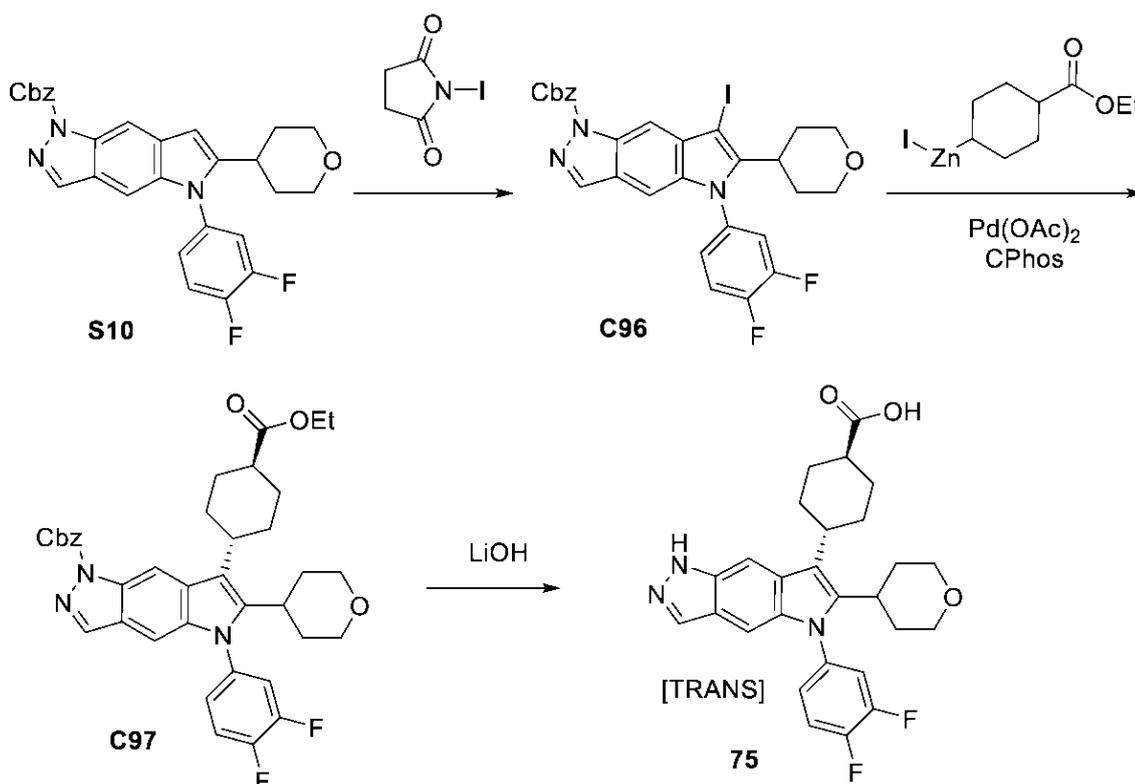
7. 化合物73および74を、キラルSFCにより混合物から分離した。調製方法：Daicel Chiralpak AD-H ICカラム、20×250mm、移動層：30%MeOH(5mMアンモニア)、70%CO₂、流れ：75mL/分。化合物73は、第一の溶出ピークであり、化合物74は、第二の溶出ピークであった。

10

化合物75:

(1*r*,4*r*)-4-(5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-*f*]インダゾール-7-イル)シクロヘキサン-1-カルボン酸(75)

【化235】



20

30

工程1. ベンジル 5-(3,4-ジフルオロフェニル)-7-ヨード-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-*f*]インダゾール-1-カルボキシレート(C96)の調製

【0419】

ジクロロメタン(10.3mL)中の化合物S10(1.0g、2.1mmol)の溶液に、1-ヨードピロリジン-2,5-ジオン(490mg、2.1mmol)を加えた。反応物を、室温で1日間攪拌した。混合物を、真空中で濃縮し、残渣を、シリカゲル上のクロマトグラフィー(勾配:ジクロロメタン中0~100%のEtOAc)により精製して、生成物を得た。収率:1.2g、97%。LCM Sm/z 614.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz,クロロホルム-*d*) 8.29 (s,1H), 8.15 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 4H), 7.21 (dd, J = 9.9, 6.9, 2.5 Hz, 1H), 7.14 - 7.11 (m, 1H), 7.10 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 11.5, 4.4 Hz, 2H), 3.42 - 3.32 (m, 2H), 3.02 (tt, J = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 2.43 (qdd, J = 12.5, 7.5, 4.5 Hz, 2H), 1.64 - 1.57 (m, 2H)。

40

50

有機亜鉛試薬の調製:

【0420】

Zn(214 mg、3.3 mmol)を、窒素下に置き、THF(2.1 mL)、続いて1,2-ジブromoエタン(2 μ L、0.02 mmol)を加えた。混合物をヒートガンで加温し、エチル4-ヨードシクロヘキサンカルボキシレート(300 mg、1.1 mmol)(シス/トランス混合物)を加えた。反応物を、室温で4時間攪拌した。薄層クロマトグラフィーは、ヨウ化物を消費して、(4-エトキシカルボニルシクロヘキシル)-ヨード-亜鉛を得たことを示した。

工程2. ベンジル5-(3,4-ジフルオロフェニル)-7-(4-エトキシカルボニルシクロヘキシル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレート(C97)の合成

【0421】

ベンジル5-(3,4-ジフルオロフェニル)-7-ヨード-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレート(108 mg、0.17 mmol)、Pd(OAc)₂(3.7 mg、0.02 mmol)、およびCPhosリガンド(11 mg、0.03 mmol)を、窒素下でバイアル入れた。THF(400 μ L)を加え、混合物を氷浴中で冷却した。(4-エトキシカルボニルシクロヘキシル)-ヨード-亜鉛(0.4 M、0.26 mmolの650 μ L)を滴加し、反応物を、室温まで加温した。Pd(OAc)₂の追加的なスパチュラチップを加え、混合物を30分間攪拌した。逆相クロマトグラフィー(カラム:C18カラム;勾配:0.1%TFAを含む水中のMeCN)による精製により、生成物を得た。収率:29 mg、27%。LCMS m/z 642.4 [M+H]⁺。

工程3.4-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]シクロヘキサンカルボン酸(75)

【0422】

化合物75を、化合物16の調製について工程3において記載した方法を使用してC97から調製して、生成物を一つの位置異性体として排他的に得た。生成物は、この試薬を使用した文献研究に基づいてトランス異性体であると仮定した。Org.Lett.2014年、16、924を参照のこと。収率:3.6 mg、16%。LCMS m/z 480.3 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.54 (s, 1H), 12.13 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.90 (d, J = 10.6 Hz, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.21 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.10 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 2.05 - 1.48 (m, 6H)。

化合物76~85:

【0423】

化合物76~85(表4を参照)を、中間体S11、および適当なケトン、アルデヒドまたはエノールエーテルから、化合物33について記載した方法を使用して、二工程で調製した。この方法への変更を、表および添付の脚注に示す。キラルSFCを使用して、異性体または立体異性体の混合物を分離した。一部の調製物では、KOHまたはNaOHなどの代替塩基を、工程2において使用する。

10

20

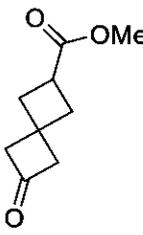
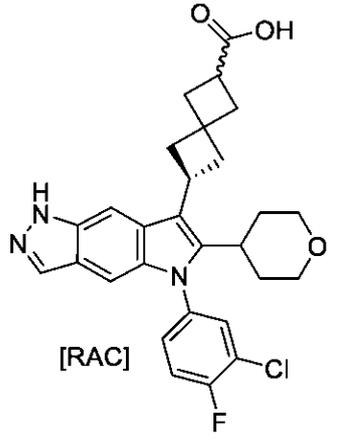
30

40

50

【表 4 - 1】

表 4. 化合物 76~85 についての調製方法、構造および物理化学データ

化合物	アルデヒド、ケトン、またはエノールエーテル	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$; 構造コメント
76		 <p>[RAC]</p>	化合物 33	NMR なし; 508.5; ラセミ混合物

10

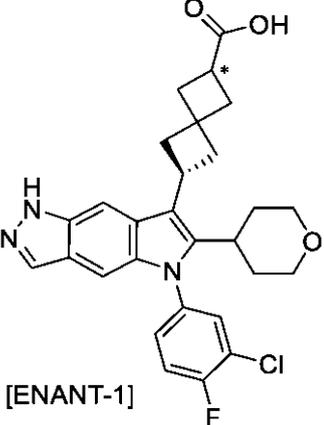
20

30

40

50

【表 4 - 2】

化合物	アルデヒド、ケトン、またはエノールエーテル	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z $[M+H]^+$; 構造コメント
77		 <p>[ENANT-1]</p>	化合物 76 ¹ 由来のキラル SFC	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.04 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.87 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 2H), 7.23 (ddt, $J = 8.8, 4.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 11.5, 4.1$ Hz, 2H), 3.97 (q, $J = 9.3$ Hz, 2H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 2.99 - 2.80 (m, 3H), 2.75 - 2.42 (m, 6H), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 2H); 508.5; 単一の異性体。

10

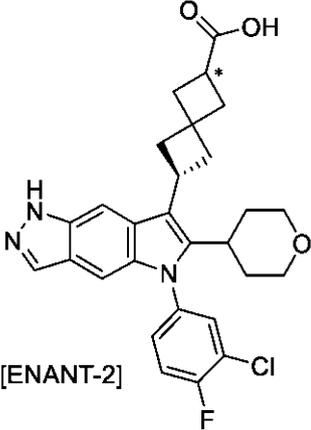
20

30

40

50

【表 4 - 3】

化合物	アルデヒド、ケトン、またはエノールエーテル	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z $[M+H]^+$; 構造コメント
78		 <p data-bbox="550 1238 671 1267">[ENANT-2]</p>	化合物 76 ¹ 由来のキラル SFC	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.04 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.87 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 2H), 7.23 (ddt, $J = 8.8, 4.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 11.5, 4.1$ Hz, 2H), 3.97 (q, $J = 9.3$ Hz, 2H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 2.99 - 2.80 (m, 3H), 2.75 - 2.42 (m, 6H), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 2H); 508.5。 単一のエナンチオマー。

10

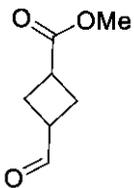
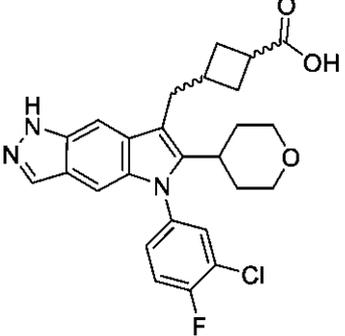
20

30

40

50

【表 4 - 4】

化合物	アルデヒド、ケトン、またはエノールエーテル	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z $[M+H]^+$; 構造コメント
79			化合物 33 ²	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 12.62 (s, 1H), 12.16 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 - 7.73 (m, 1H), 7.66 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.59 - 7.39 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.26 (t, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.08 - 2.82 (m, 4H), 2.24 (q, $J = 8.9$ Hz, 2H), 2.05 (dq, $J = 20.2, 9.9$ Hz, 2H), 1.81 (q, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.67 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H)。482.2; Cis およびトランス混合物。

10

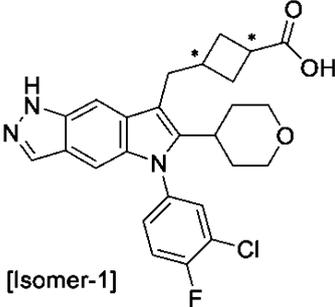
20

30

40

50

【表 4 - 5】

化合物	アルデヒド、ケトン、またはエノールエーテル	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$; 構造コメント
80		 <p>[Isomer-1]</p>	化合物 79 ³ 由来のキラル SFC	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.63 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 6.4, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 22.4 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 3.86 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.26 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 41.6, 8.0 Hz, 4H), 2.23 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.02 (q, J = 10.0 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 13.1 Hz, 2H). ; 482.2; 単一の異性体。

10

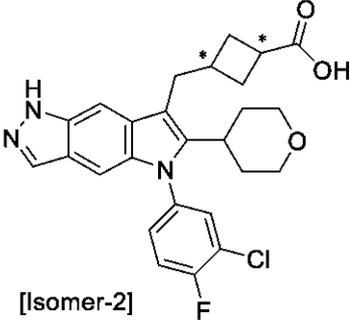
20

30

40

50

【表 4 - 6】

化合物	アルデヒド、ケトン、またはエノールエーテル	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z $[M+H]^+$; 構造コメント
81		 <p>[Isomer-2]</p>	化合物 79 ³ 由来のキラル SFC	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 12.65 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 1H), 7.66 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.13 - 3.70 (m, 4H), 3.19 - 2.87 (m, 5H), 2.72 (s, 1H), 2.22 (q, $J = 8.8, 7.1$ Hz, 2H), 2.03 (q, $J = 9.9, 9.0$ Hz, 2H), 1.80 (q, $J = 11.8$ Hz, 2H), 1.67 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H).; 482.2; 単一の異性体。

10

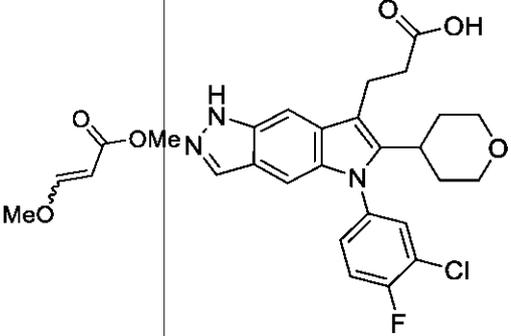
20

30

40

50

【表 4 - 7】

化合物	アルデヒド、ケトン、またはエノールエーテル	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$; 構造コメント
82			化合物 33 ²	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.65 (s, 1H), 12.24 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 6.7, 2.6 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (ddd, J = 8.7, 4.4, 2.6 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 2.89 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 1.87 (q, J = 10.2 Hz, 2H), 1.73 (s, 1H). ; 442.2。

10

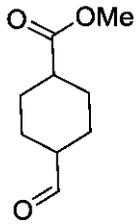
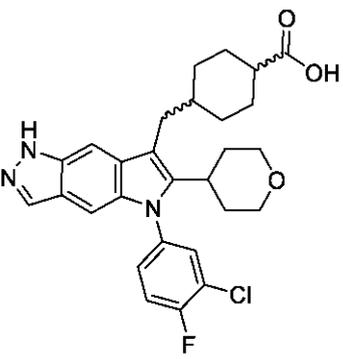
20

30

40

50

【表 4 - 8】

化合物	アルデヒド、ケトン、またはエノールエーテル	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; $\text{LCMS } m/z$ [$M+H$] $^+$; 構造コメント
83			化合物 33 ⁴	NMR なし; 510.3; Cis およびトランス混合物。

10

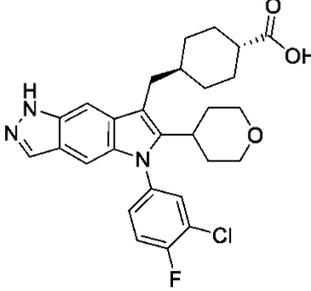
20

30

40

50

【表 4 - 9】

化合物	アルデヒド、ケトン、またはエノールエーテル	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$; 構造コメント
84			化合物 83 ⁵ 由来のキラル SFC	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.99 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 6.5, 2.5 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 7.05 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 11.1, 4.0 Hz, 2H), 3.85 - 3.67 (m, 3H), 3.43 - 3.21 (m, 2H), 2.94 (tt, J = 12.6, 3.5 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.33 (td, J = 9.9, 8.9, 5.4 Hz, 1H), 2.14 - 1.75 (m, 4H), 1.66 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.52 - 1.29 (m, 2H), 1.26 - 1.08 (m, 2H). ; 510.5; トランス異性体。

10

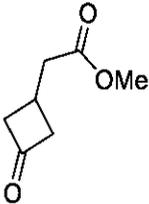
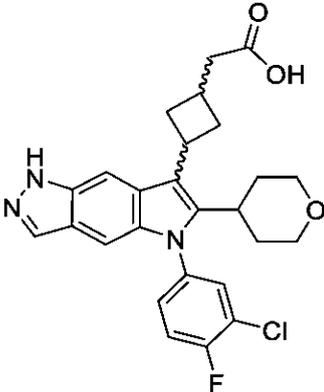
20

30

40

50

【表 4 - 10】

化合物	アルデヒド、ケトン、またはエノールエーテル	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z $[M+H]^+$; 構造コメント
85			化合物 33	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.02 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 11.3, 4.1$ Hz, 2H), 3.85 (q, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.27 (td, $J = 11.9, 5.7$ Hz, 2H), 2.86 - 2.61 (m, 6H), 2.53 - 2.36 (m, 2H), 2.06 (q, $J = 12.9, 12.5$ Hz, 2H), 1.58 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H).; 482.5。シス/トランス混合物。

10

20

30

表 4 の脚注:

- 化合物 76 を、キラル SFC によってその構成成分エナンチオマーに分離して、化合物 77 (第一の溶出ピーク) および化合物 78 (第二の溶出ピーク) を得た。方法: Daicel Chiralpak AD-H IC カラム、 20×250 mm、移動層: 40% EtOH (5 mM アンモニア)、60% CO_2 、流れ: 75 mL/分。
- NaOH を 2 で使用した。
- 化合物 80 および 81 を、化合物 79 で得た二つの化合物の混合物のキラル SFC 分離によって得た。方法: Daicel Chiralpak AD-H IC カラム、 10×250 mm、移動層: 40% EtOH (5 mM アンモニア)、60% CO_2 、流れ: 15 mL/分。
- 生成物を、トランス/シス (7:1) 混合物として得た。使用したアルデヒド試薬が、トランス位置化学を有する、使用したアルデヒド試薬としての主要な異性体であると推定し

40

50

た。

5. 化合物84を、キラルSFCによる化合物83の精製により調製した。方法:Daicel Chiralpak AD-H ICカラム、20×250mm、移動層:40%IPA(5mMアンモニア)、60%CO₂、流れ:75mL/分。

化合物86～108:

【0424】

化合物86～108(表5を参照)を、中間体S9および適当なケトン、アルデヒド、エノールエーテル、またはアセタールから、化合物17、32、または33について記載した方法を使用して、二または三工程で調製した。この方法への変更を、表5および添付の脚注に示す。キラルSFCを使用して、異性体または立体異性体の混合物を分離した。一部の調製物では、KOHまたはNaOHなどの代替塩基を、工程2において使用する。

10

【表5 - 1】

表5. 化合物86～106についての調製方法、構造および物理化学データ

化合物	アルデヒド、 ケトン、エノールエーテル またはアセタール	生成物	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺ ; 構造コメント

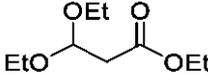
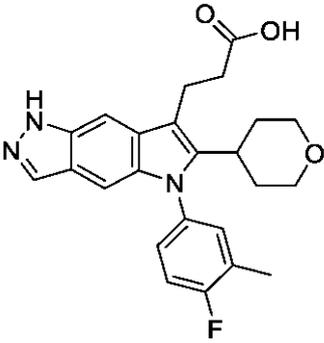
20

30

40

50

【表 5 - 2】

化合物	アルデヒド、 ケトン、エノ ールエーテル またはアセタ ール	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z [$M+H$] $^+$; 構造コメ ント
86			化合物 32	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.61 (s, 1H), 12.30 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.21 (m, 1H), 7.02 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.24 - 3.11 (m, 4H), 2.91 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.33 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.98 - 1.80 (m, 2H), 1.75 - 1.61 (m, 2H). ; 422.3

10

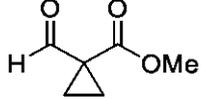
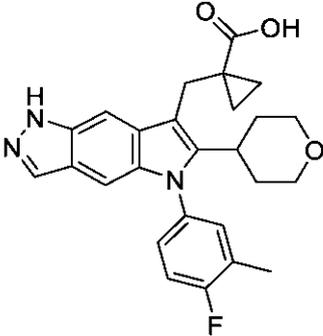
20

30

40

50

【表 5 - 3】

化合物	アルデヒド、 ケトン、エノ ールエーテル またはアセタ ール	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z [$M+H$] $^+$; 構造コメ ント
87			化合物 17	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.59 (s, 1H), 12.32 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 3.23 (t, $J = 11.3$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.33 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 1.89 - 1.69 (m, 2H), 1.62 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.04 (q, $J = 3.6$ Hz, 2H), 0.67 (q, $J = 3.8$ Hz, 2H). ; 448.4

10

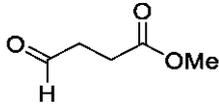
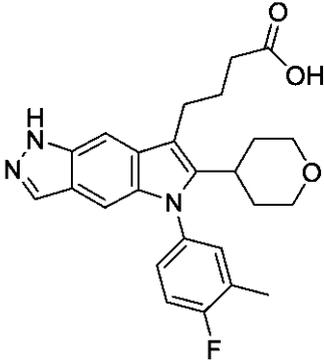
20

30

40

50

【表 5 - 4】

化合物	アルデヒド、 ケトン、エノ ールエーテル またはアセタ ール	生成物	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺ ; 構造コメ ント
88			化合物 33	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.62 (s, 1H), 12.17 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.01 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.92 - 3.80 (m, 2H), 3.21 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.95 - 2.80 (m, 3H), 2.43 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.33 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.97 - 1.81 (m, 4H), 1.67 (d, J = 13.1 Hz, 2H). ; 436.4

10

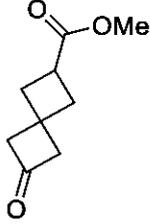
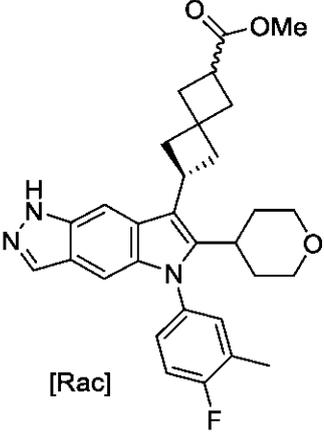
20

30

40

50

【表 5 - 5】

化合物	アルデヒド、 ケトン、エノ ールエーテル またはアセタ ール	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z [M+H] $^+$; 構造コメ ント
89		 <p>[Rac]</p>	化合物 33(工程 1 のみ)	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, クロロホル ム-d) δ 9.75 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.15 - 6.96 (m, 4H), 3.98 - 3.79 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.36 - 3.17 (m, 2H), 3.08 (m, J = 8.4 Hz, 1H), 2.92 - 2.66 (m, 3H), 2.56 - 2.30 (m, 6H), 2.28 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.10 - 1.90 (m, 1H), 1.56 (d, J = 13.5 Hz, 2H). ; 502.3 . ラセミ。

10

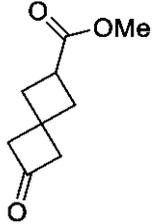
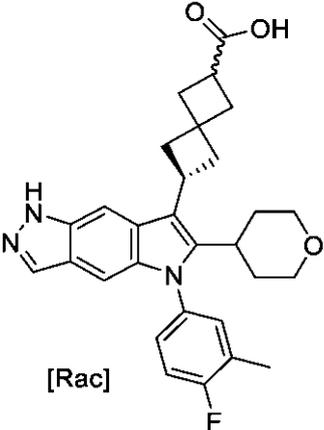
20

30

40

50

【表 5 - 6】

化合物	アルデヒド、 ケトン、エノ ールエーテル またはアセタ ール	生成物	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺ ; 構造コメ ント
90		 <p>[Rac]</p>	化合物 33	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.58 (s, 1H), 12.10 (s, 1H), 7.94 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.18 (m, 1H), 7.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 16.7, 9.0 Hz, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.25 - 3.13 (m, 2H), 3.06 (m, J = 8.4 Hz, 1H), 2.90 - 2.62 (m, 3H), 2.44 - 2.24 (m, 7H), 1.89 (q, J = 5.6, 4.7 Hz, 2H), 1.65 (m, 2H). ; 488.3; ラセミ

10

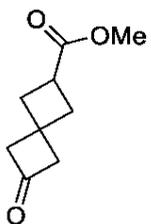
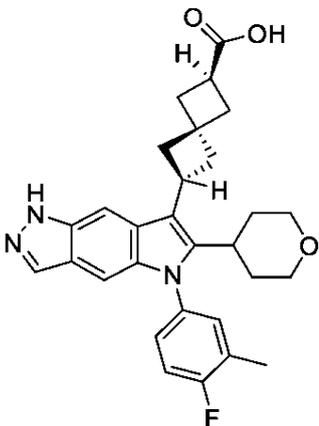
20

30

40

50

【表 5 - 7】

化合物	アルデヒド、 ケトン、エノ ールエーテル またはアセタ ール	生成物	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺ ; 構造コメ ント
91			化合物 90 ^{1,2} 由来 のキラル SFC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.55 (s, 1H), 12.13 (s, 1H), 7.95 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.49 – 7.30 (m, 2H), 7.25 (dt, J = 8.2, 4.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.06 – 3.72 (m, 3H), 3.20 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.06 (m, J = 8.5 Hz, 1H), 2.87 – 2.68 (m, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.46 – 2.33 (m, 4H), 2.32 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.02 – 1.77 (m, 2H), 1.63 (br. d, J = 12.9 Hz, 2H).; 488.2; 単一の異性体。

10

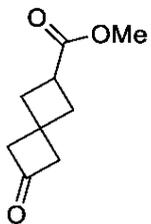
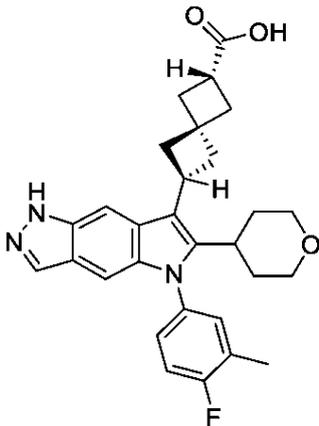
20

30

40

50

【表 5 - 8】

化合物	アルデヒド、 ケトン、エノ ールエーテル またはアセタ ール	生成物	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺ ; 構造コメ ント
92			化合物 90 ^{1,2} 由来 のキラル SFC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.57 (s, 1H), 12.14 (s, 1H), 7.94 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.30 (m, 2H), 7.31 - 7.17 (m, 1H), 7.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.06 - 3.71 (m, 3H), 3.27 - 3.12 (m, 2H), 3.06 (m, J = 8.4 Hz, 1H), 2.94 - 2.66 (m, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 4H), 2.32 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.89 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 13.1 Hz, 2H)。488.3; 単一のエナンチオマー。

10

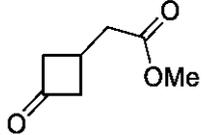
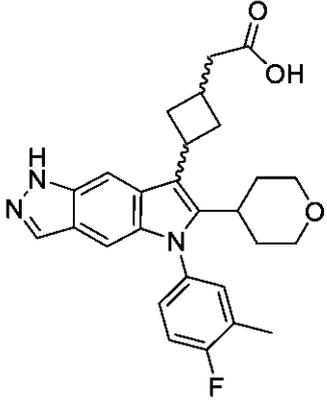
20

30

40

50

【表 5 - 9】

化合物	アルデヒド、 ケトン、エノ ールエーテル またはアセタ ール	生成物	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺ ; 構造コメ ント
93			化合物 33	¹ H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 9.61 (br. s, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.25 - 6.98 (m, 4H), 4.11 - 3.80 (m, 3H), 3.35 (td, J = 11.9, 2.0 Hz, 2H), 2.93 - 2.67 (m, 6H), 2.58 (dtd, J = 13.6, 7.0, 3.8 Hz, 2H), 2.38 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.25 - 2.05 (m, 2H), 1.76 - 1.56 (m, 2H). ; 462.2; シスおよびトランス混合物。

10

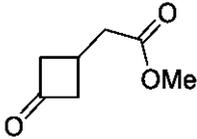
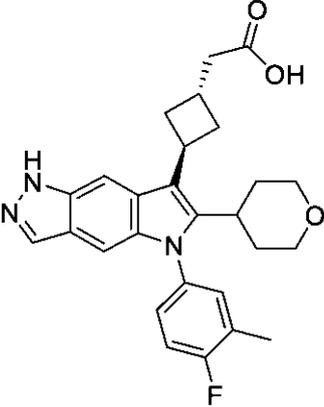
20

30

40

50

【表 5 - 10】

化合物	アルデヒド、 ケトン、エノ ールエーテル またはアセタ ール	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z [$M+H$] $^+$; 構造コメ ント
94			化合物 93 ³ 由来のキ ラル SFC	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.72 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.46 - 7.14 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 3.87 (dd, J = 10.9, 3.6 Hz, 3H), 3.28 - 3.12 (m, 2H), 2.84 (td, J = 10.5, 8.6, 6.2 Hz, 1H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.61 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.32 (d, J = 2.0 Hz, 4H), 2.02 - 1.80 (m, 2H), 1.64 (d, J = 13.0 Hz, 2H). ; 462.3; ト ランス異性体。

10

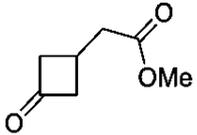
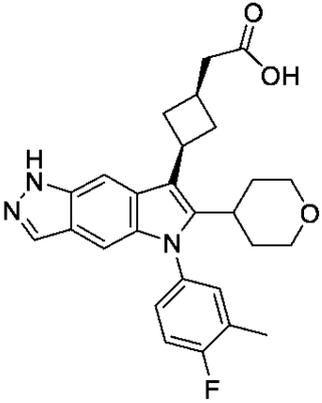
20

30

40

50

【表 5 - 1 1】

化合物	アルデヒド、 ケトン、エノ ールエーテル またはアセタ ール	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z [$M+H$] $^+$; 構造コメ ント
95			化合物 93 ³ 由来のキ ラル SFC	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.37 (td, $J = 7.7, 6.6, 4.2$ Hz, 2H), 7.26 (ddd, $J = 8.3, 4.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 11.5, 3.9$ Hz, 2H), 3.32 - 3.05 (m, 2H), 2.87 (d, $J = 27.7$ Hz, 4H), 2.69 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 1.90 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.62 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H). ; 462.3; シス異性体。

10

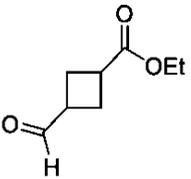
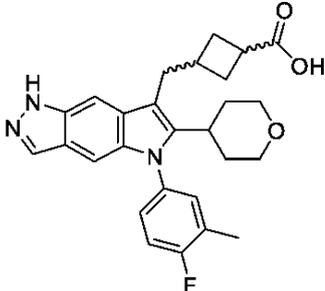
20

30

40

50

【表 5 - 1 2】

化合物	アルデヒド、 ケトン、エノ ールエーテル またはアセタ ール	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z [$M+H$] $^+$; 構造コメ ント
96			化合物 33	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.58 (s, 1H), 12.06 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.52 (dt, J = 9.7, 1.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 4.5, 1.1 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.29 - 3.14 (m, 3H), 3.06 - 2.93 (m, 3H), 2.86 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 2.36 - 2.30 (m, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.91 - 1.74 (m, 2H), 1.64 (d, J = 13.0 Hz, 2H). ; 462.1; シスおよびトランス混合物。

10

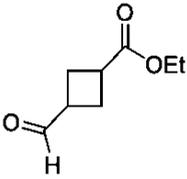
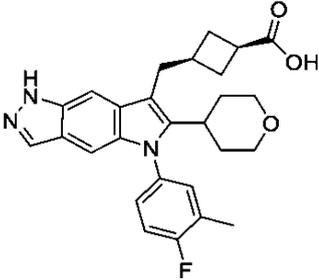
20

30

40

50

【表 5 - 1 3】

化合物	アルデヒド、 ケトン、エノ ールエーテル またはアセタ ール	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z [$M+H$] $^+$; 構造コメ ント
97			化合物 96 ⁴ 由来のキ ラル SFC	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.59 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 7.94 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 6.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 3.03 - 2.91 (m, 3H), 2.87 (m, J = 8.9 Hz, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.33 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 2.02 (q, J = 9.9 Hz, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 2H), 1.64 (d, J = 12.7 Hz, 2H). ; 462.3; シス異性体。

10

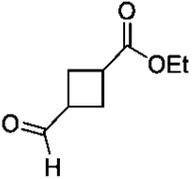
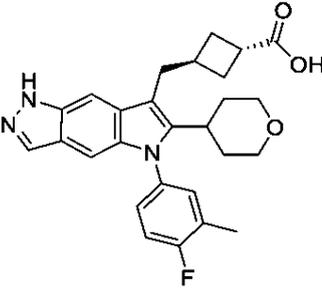
20

30

40

50

【表 5 - 1 4】

化合物	アルデヒド、 ケトン、エノ ールエーテル またはアセタ ール	生成物	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺ ; 構造コメ ント
98			化合物 96 ⁴ 由来のキ ラル SFC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.64 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.22 (m, 1H), 6.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.89 – 3.80 (m, 2H), 3.30 – 3.20 (m, 2H), 3.15 (td, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 3.06 – 2.94 (m, 3H), 2.79 – 2.65 (m, 1H), 2.33 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.28 – 2.18 (m, 2H), 2.11 – 1.97 (m, 2H), 1.91 – 1.73 (m, 2H), 1.64 (d, J = 12.8 Hz, 2H).; 462.2; トランス異性体。

10

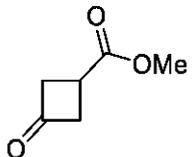
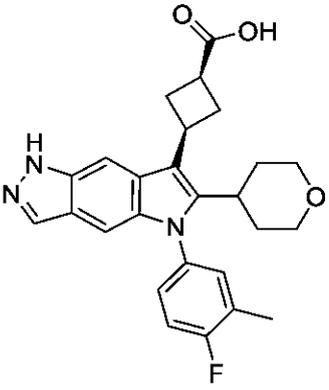
20

30

40

50

【表 5 - 1 5】

化合物	アルデヒド、 ケトン、エノ ールエーテル またはアセタ ール	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z [$M+H$] $^+$; 構造コメ ント
99			化合物 33 ⁵	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.76 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 3.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.30 - 3.13 (m, 5H), 3.02 - 2.79 (m, 3H), 2.32 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 2.02 - 1.87 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H). ;448.3; シス異性体。

10

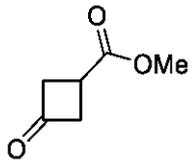
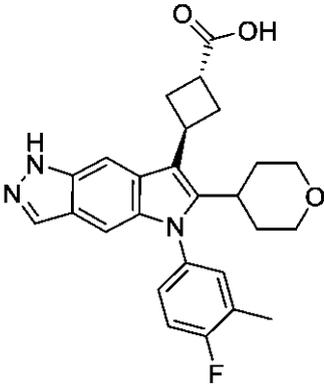
20

30

40

50

【表 5 - 1 6】

化合物	アルデヒド、 ケトン、エノ ールエーテル またはアセタ ール	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z [$M+H$] $^+$; 構造コメ ント
100			化合物 33 ⁵	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.58 (s, 1H), 7.96 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.05 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 1H), 3.88 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 3.24 - 3.14 (m, 3H), 3.05 - 2.92 (m, 2H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.59 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.32 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.99 - 1.79 (m, 2H), 1.64 (d, J = 13.0 Hz, 2H). ; 448.5; トランス異性体。

10

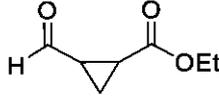
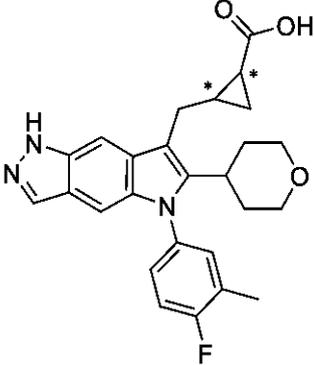
20

30

40

50

【表 5 - 17】

化合物	アルデヒド、 ケトン、エノ ールエーテル またはアセタ ール	生成物	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺ ; 構造コメ ント
101		 <p>[TRANS-ENANT-1]</p>	化合物 33 ^{6,7}	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.62 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 2H), 3.85 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.09 - 0.93 (m, 2H). ; 448.5. トランス異性体。

10

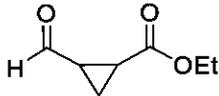
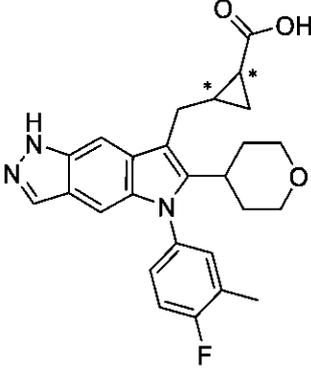
20

30

40

50

【表 5 - 1 8】

化合物	アルデヒド、 ケトン、エノ ールエーテル またはアセタ ール	生成物	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺ ; 構造コメ ント
102		 <p>[TRANS-ENANT-2]</p>	化合物 33 ^{6,7}	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.62 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 2H), 3.85 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.09 - 0.93 (m, 2H).; 448.5; トランス異性体。

10

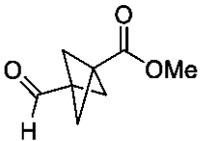
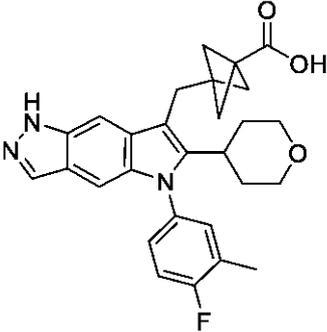
20

30

40

50

【表 5 - 1 9】

化合物	アルデヒド、 ケトン、エノ ールエーテル またはアセタ ール	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z [$M+H$] $^+$; 構造コメ ント
103			化合物 33	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.98 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.24 - 7.10 (m, 4H), 3.99 (dd, $J = 11.5, 4.1$ Hz, 2H), 3.32 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.94 - 2.79 (m, 1H), 2.37 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 2.05 (m, 8H), 1.65 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H). ; 474.6。

10

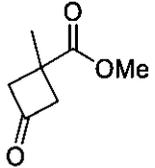
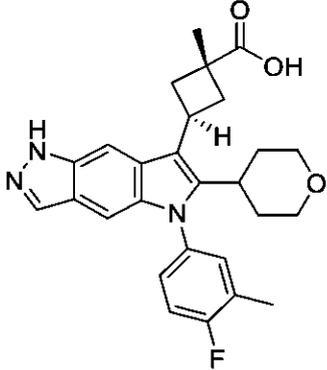
20

30

40

50

【表 5 - 2 0】

化合物	アルデヒド、 ケトン、エノ ールエーテル またはアセタ ール	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z [$M+H$] $^+$; 構造コメ ント
104			化合物 33 ^{6,8}	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.05 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.25 - 7.10 (m, 4H), 4.34 - 4.19 (m, 1H), 4.05 (dd, $J = 11.5, 4.1$ Hz, 2H), 3.36 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.07 - 2.96 (m, 2H), 2.96 - 2.82 (m, 3H), 2.39 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.67 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H). ;462.3。単一のエナンチオマー。

10

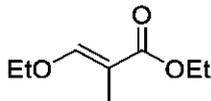
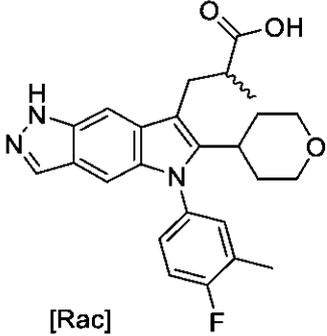
20

30

40

50

【表 5 - 2 1】

化合物	アルデヒド、 ケトン、エノ ールエーテル またはアセタ ール	生成物	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺ ; 構造コメ ント
105		 <p>[Rac]</p>	化合物 33	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.57 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.26 (dt, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.32 - 3.12 (m, 3H), 3.13 - 2.98 (m, 1H), 2.86 (ddd, J = 26.0, 14.0, 7.5 Hz, 2H), 2.33 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.63 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 3H). ; 436.2; ラセミ。

10

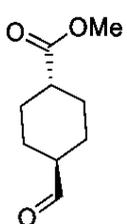
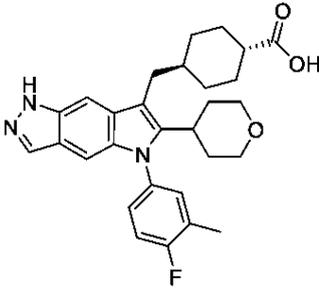
20

30

40

50

【表 5 - 2 2】

化合物	アルデヒド、 ケトン、エノ ールエーテル またはアセタ ール	生成物	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺ ; 構造コメ ント
106			化合物 33	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.56 (s, 1H), 11.98 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 6.95 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 2.98 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.33 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 1.94 - 1.75 (m, 6H), 1.73 - 1.58 (m, 3H), 1.32 - 1.10 (m, 4H). ; 490.2 ; 単一の異性体。

10

20

30

40

表5の脚注:

1. 化合物91および92を、キラルSFCによる化合物90のその構成成分エナンチオマーへの分離により調製した。調製方法: Daicel Chiralpak AD-H ICカラム、20×250mm、移動層: 40% MeOH (5mM アンモニア)、60% CO₂、流れ: 80mL/分。化合物91は、第一の溶出ピークであった[旋光度: MeOHにおける[α]_D: 1.87]。化合物92は、第二の溶出ピークであった[旋光度: MeOHにおける[α]_D: -1.75]。

2. 化合物91および92の絶対立体化学を、化合物91の単結晶追加構造を得ることによって確立した。化合物91を、(2R,4r,6R)-6-(5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル)ス

50

ピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸として確認した。化合物92を、(2*S*,4*s*,6*S*)-6-(5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-*f*]インダゾール-7-イル)スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸として確認した。

3. キラルSFCによる構成成分の異性体への分離により化合物93から調製。調製方法:Daicel Chiralpak AD-H ICカラム、20×250mm、移動層:30%MeOH(5mMアンモニア)、70%CO₂、流れ:80mL/分。化合物94は、第一の溶出ピークとして得て、化合物95は、第二の溶出ピークであった。

4. 化合物97および98を、その構成成分の位置異性体へのキラル分離によって得た。調製方法:Daicel Chiralpak AD-H ICカラム、20×250mm、移動層:40%EtOH(5mMアンモニア)、60%CO₂、流れ:80mL/分。化合物97は、第一の溶出ピークでありNM 10
R NOE実験によりシス位置異性体を有すると確認した。化合物98は、第二の溶出ピークであった。

5. 化合物99および100を、ラセミ混合物の分離によって得た。調製方法:Daicel Chiralpak AD-H ICカラム、20×250mm、移動層:40%EtOH(5mMアンモニア)、60%CO₂。

6. NaOHを工程2で使用した。

7. 化合物101および102(両方のトランスエナンチオマー)を、キラルSFCによるラセミ混合物の分離によって得た。調製方法:Daicel Chiralpak AD-H ICカラム、20×250mm、移動層:40%IPA(5mMアンモニア)、60%CO₂。流れ:75mL/分。

8. 単結晶X線構造により、立体化学を確認した。 20

化合物107~121

【0425】

化合物107~121(表6を参照)を、中間体S7および適当なケトン、アルデヒド、またはアセタールから、化合物16または33について記載した方法を使用して、二または三工程で調製した。これらの方法に対する修正または代替手段を使用する場合、説明を、表および添付の脚注に示す。キラルSFCを使用して、異性体または立体異性体の混合物を分離した。一部の調製物では、KOHまたはNaOHなどの代替塩基を、工程2において使用する。

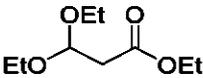
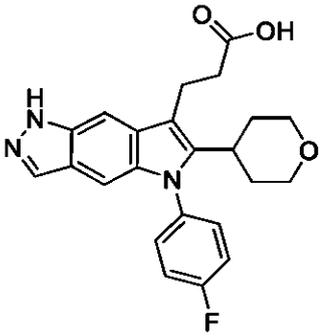
30

40

50

【表 6 - 1】

表 6. 化合物 107~121 についての調製方法、構造および物理化学データ

化合物	アルデヒド、 ケトン、他の 試薬	生成物	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺ ; 構造コメ ント
107			化合物 16 ¹	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.63 (s, 1H), 12.29 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 – 7.37 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 3.86 (dd, J = 10.8, 4.0 Hz, 2H), 3.28 – 3.05 (m, 3H), 2.91 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.87 (q, J = 11.7, 11.1 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 13.2 Hz, 2H). ; 408.3。

10

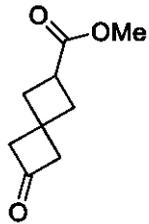
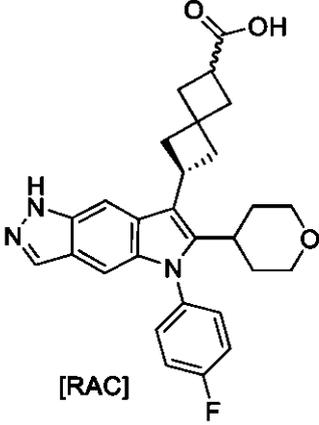
20

30

40

50

【表 6 - 2】

化合物	アルデヒド、 ケトン、他の 試薬	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z [$M+H$] $^+$; 構造コメ ント
108		 <p>[RAC]</p>	化合物 33	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.07 - 7.96 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.12 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 4.07 - 3.88 (m, 3H), 3.40 - 3.18 (m, 3H), 2.91 (t, $J = 11.2$ Hz, 3H), 2.70 - 2.39 (m, 2H), 2.09 (q, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.65 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H). ; 474.2; ラセミ。

10

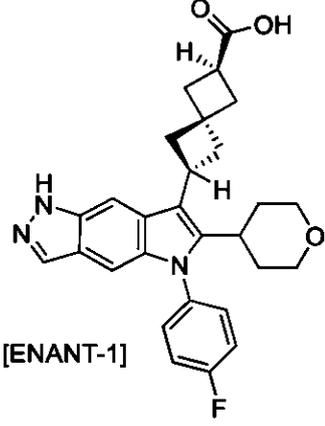
20

30

40

50

【表 6 - 3】

化合物	アルデヒド、 ケトン、他の 試薬	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z [$M+H$] $^+$; 構造コメ ント
109		 <p>[ENANT-1]</p>	化合物 108 ^{2,3} 由 来のキラ ル SFC	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.59 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 4H), 7.01 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 3.96 - 3.75 (m, 3H), 3.24 - 3.11 (m, 2H), 3.11 - 2.93 (m, 2H), 2.89 - 2.65 (m, 3H), 2.44 - 2.18 (m, 5H), 1.96 - 1.76 (m, 2H), 1.63 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H). 474.3. 単一のエナンチオマー。

10

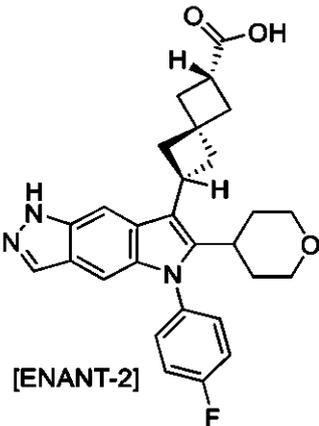
20

30

40

50

【表 6 - 4】

化合物	アルデヒド、 ケトン、他の 試薬	生成物	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺ ; 構造コメ ント
110		 <p>[ENANT-2]</p>	化合物 108 ^{2,3} 由 来のキラ ル SFC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.57 (s, 1H), 12.10 (s, 1H), 7.94 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.30 (m, 4H), 7.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.14 - 3.70 (m, 3H), 3.29 - 3.12 (m, 2H), 3.06 (m, J = 8.4 Hz, 1H), 2.88 - 2.64 (m, 3H), 2.5 (m, 2H), 2.43 - 2.26 (m, 4H), 2.00 - 1.73 (m, 2H), 1.77 - 1.48 (m, 2H). ; 474.3; 単一の異 性体。

10

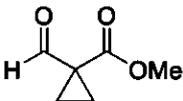
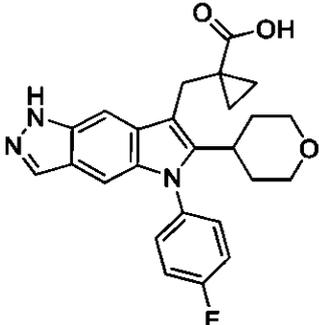
20

30

40

50

【表 6 - 5】

化合物	アルデヒド、 ケトン、他の 試薬	生成物	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺ ; 構造コメ ント
111			化合物 33	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.45 (br. 2H), 7.95 (s, 1H), 7.58 - 7.31 (m, 5H), 6.94 (s, 1H), 3.82 (dd, J = 11.3, 4.1 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.29 - 3.09 (m, 3H), 3.03 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 1.86 - 1.44 (m, 4H), 1.05 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 0.69 (q, J = 3.9 Hz, 2H). ; 433.2。

10

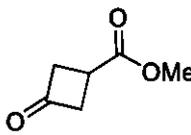
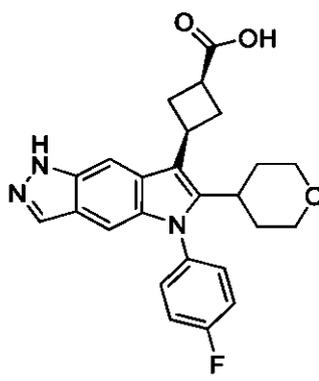
20

30

40

50

【表 6 - 6】

化合物	アルデヒド、 ケトン、他の 試薬	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z [$M+H$] $^+$; 構造コメ ント
112			化合物 33 ⁴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.81 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.57 – 7.34 (m, 4H), 7.03 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 3.99 (m, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 11.2, 4.2$ Hz, 2H), 3.3 (m, 1H), 3.23 – 3.07 (m, 4H), 2.97 (q, $J = 10.3$ Hz, 2H), 2.88 – 2.74 (m, 1H), 1.94 (qd, $J = 12.6, 4.5$ Hz, 2H), 1.65 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H). ; 434.2; シス異性体。

10

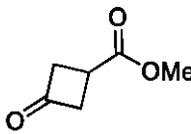
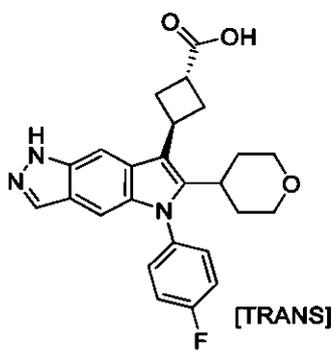
20

30

40

50

【表 6 - 7】

化合物	アルデヒド、 ケトン、他の 試薬	生成物	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺ ; 構造コメ ント
113			化合物 33 ⁴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.60 (s, 1H), 7.96 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.56 – 7.33 (m, 4H), 7.05 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.23 (m, J = 9.4 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 11.1, 4.1 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.98 (dt, J = 11.6, 9.4 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.65 – 2.52 (m, 2H), 1.88 (tq, J = 12.4, 5.9, 4.4 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 12.7 Hz, 2H). ; 434.2; トランス異性体。

10

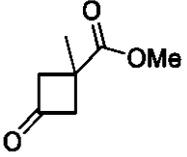
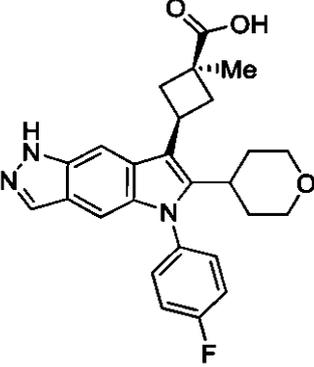
20

30

40

50

【表 6 - 8】

化合物	アルデヒド、 ケトン、他の 試薬	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z [$M+H$] $^+$; 構造コメ ント
114			化合物 33 ⁵	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.84 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.57 - 7.36 (m, 4H), 7.01 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.10 (m, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 11.1, 4.1$ Hz, 2H), 3.28 - 3.10 (m, 4H), 2.96 - 2.80 (m, 1H), 2.14 (dd, $J = 11.2, 8.4$ Hz, 2H), 1.98 - 1.78 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.59 (s, 3H).; 448.2; 単一の異性体。

10

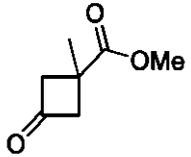
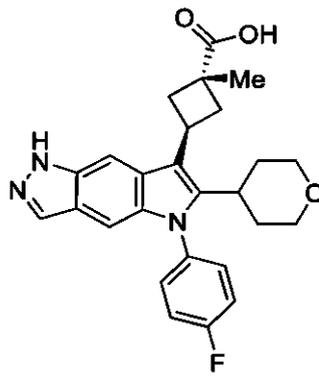
20

30

40

50

【表 6 - 9】

化合物	アルデヒド、 ケトン、他の 試薬	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z [$M+H$] $^+$; 構造コメ ント
115			化合物 33 ⁵	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.59 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.55 - 7.31 (m, 4H), 7.04 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.07 (m, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 11.3, 4.0$ Hz, 2H), 3.24 - 3.02 (m, 2H), 2.73 (m, 5H), 1.88 (qd, $J = 12.5, 4.4$ Hz, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 2H), 1.60 (s, 3H). ; 448.2. 単一の異性体。

10

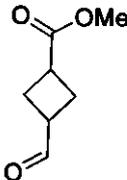
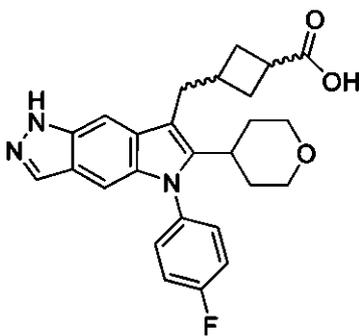
20

30

40

50

【表 6 - 1 0】

化合物	アルデヒド、 ケトン、他の 試薬	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z [$M+H$] $^+$; 構造コメ ント
116			化合物 33	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.56 (s, 1H), 12.01 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.71 - 7.24 (m, 5H), 6.94 (dd, $J = 2.9, 1.1$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.28 - 3.12 (m, 3H), 3.09 - 2.67 (m, 3H), 2.55 (d, $J = 19.0$ Hz, 2H), 2.34 - 2.15 (m, 2H), 2.13 - 1.90 (m, 1H), 1.82 (q, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.64 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H). ; 448.3; ラセミ体。

10

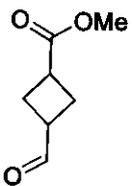
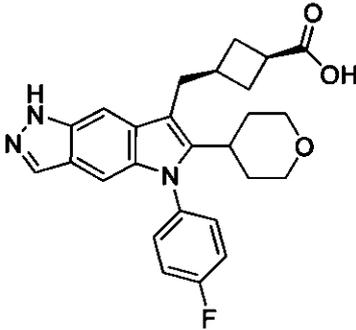
20

30

40

50

【表 6 - 1 1】

化合物	アルデヒド、 ケトン、他の 試薬	生成物	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺ ; 構造コメ ント
117			化合物 116 ⁶ 由来 のキラル SFC	¹ H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.95 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.35 - 7.17 (m, 4H), 7.04 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 11.4, 4.0 Hz, 2H), 3.46 - 3.27 (m, 3H), 3.10 - 2.86 (m, 4H), 2.66 (m, J = 8.1 Hz, 1H), 2.44 - 2.28 (m, 2H), 2.17 (dt, J = 11.8, 9.2 Hz, 2H), 2.09 - 1.88 (m, 1H), 1.68 (d, J = 12.9 Hz, 2H).; 448.2. シス異性体。

10

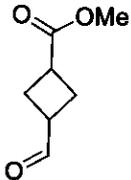
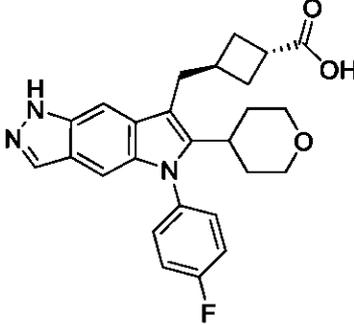
20

30

40

50

【表 6 - 1 2】

化合物	アルデヒド、 ケトン、他の 試薬	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z [$M+H$] $^+$; 構造コメ ント
118			化合物 116 ⁶ 由来 のキラル SFC	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.95 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 4H), 7.03 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 11.6, 4.1$ Hz, 2H), 3.43 - 3.29 (m, 4H), 3.22 (dq, $J = 9.5, 4.9, 4.2$ Hz, 1H), 3.12 - 2.83 (m, 4H), 2.43 (dt, $J = 13.5, 7.7$ Hz, 2H), 2.28 - 2.09 (m, 1H), 2.01 (q d, $J = 12.9, 4.3$ Hz, 2H), 1.68 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H). ; 448.2; トランス異性体。

10

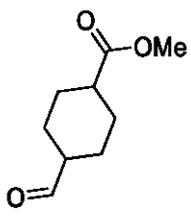
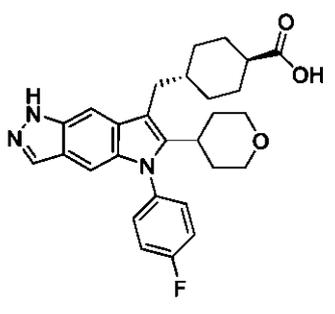
20

30

40

50

【表 6 - 1 3】

化合物	アルデヒド、 ケトン、他の 試薬	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z [$M+H$] $^+$; 構造コメ ント
119			化合物 33	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.56 (s, 1H), 12.00 (s, 1H), 7.94 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.37 (m, 5H), 6.94 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.92 – 3.74 (m, 2H), 3.22 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.26 – 2.10 (m, 1H), 1.95 – 1.54 (m, 9H), 1.34 – 1.17 (m, 4H).; 476.3; トランス異性体。

10

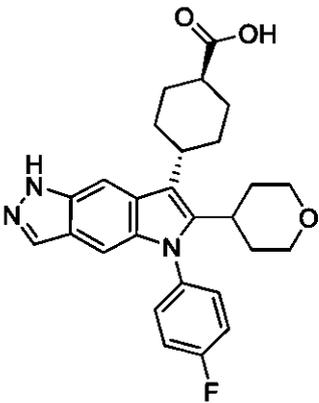
20

30

40

50

【表 6 - 1 4】

化合物	アルデヒド、 ケトン、他の 試薬	生成物	方法	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z [$M+H$] $^+$; 構造コメ ント
120	脚注 7 を参照		化合物 75 ⁷	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.51 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.03 (s, 1H), 3.89 (d, $J = 12.0$ Hz, 3H), 3.20 (t, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.82 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.22 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 2.10 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 2.02 - 1.77 (m, 5H), 1.75 - 1.42 (m, 5H).; 462.3; トランス異性体。

10

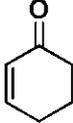
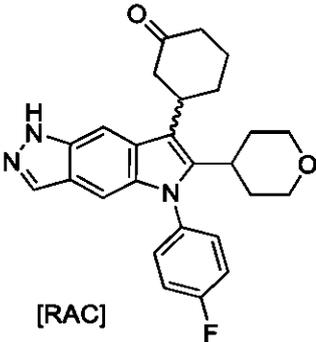
20

30

40

50

【表 6 - 1 5】

化合物	アルデヒド、 ケトン、他の 試薬	生成物	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺ ; 構造コメ ント
121		 [RAC]	脚注 8 を 参照	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.59 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.47 (td, J = 5.3, 4.7, 3.1 Hz, 4H), 7.05 (s, 1H), 3.86 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 3.19 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.89 - 2.60 (m, 2H), 2.32 (dd, J = 13.6, 6.2 Hz, 2H), 2.16 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.86 (dt, J = 23.5, 12.5 Hz, 6H), 1.67 (d, J = 13.0 Hz, 2H). ; 432.4; ラセミ体。

10

20

30

表 6 の脚注:

1. NaOHを工程3において塩基として使用。

2. ラセミ化合物108を、キラルSFCによってその構成成分のエナンチオマーに分離して、化合物109および化合物110を得た。調製方法: Daicel Chiralpak AD-H ICカラム、20 x 250mm、移動層: 40% IPA (5mMアンモニア)、60% CO₂。流れ: 75 mL/分。化合物109は、第一の溶出ピーク [MeOHにおける旋光度 []_D: 0.97] であり、化合物110は、第二の溶出ピークであった [MeOHにおける旋光度 []_D: -1.13]。

3. 化合物109および110の絶対立体化学を、化合物109の単結晶X線構造を得ることによって確立した。X線構造データについては、表7を参照されたい。化合物109を、(2R, 4r, 6R)-6-(5-(4-フルオロフェニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル)スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸と確認した。エナンチオマー化合物110を、(2S, 4s, 6S)-6-(5-(4-フルオロフェニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル)スピロ[3.3]

40

50

ヘプタン-2-カルボン酸と確認した。

4. 化合物112および113を、キラルSFCを使用した構成成分の異性体の混合物から分離した。調製方法:Daicel Chiralpak AD-H ICカラム、20×250mm、移動層:20% EtOH(5mMアンモニア含有)、80%CO₂。流れ:80mL/分。

5. 異性体の混合物を、キラルSFCを使用して構成成分に分離して、化合物114(第一の溶出ピーク)および化合物115(第二の溶出ピーク)を得た。調製方法:Daicel Chiralpak AD-H ICカラム、20×250mm、移動層:20%EtOH(5mMアンモニア)、80%CO₂。流れ:80mL/分。相対的構造評価は、NMRNOE実験に基づいた。

6. 化合物117および118を、キラルSFCを使用した構成成分の異性体への混合化合物116の分離から得た。調製方法:Daicel Chiralpak AD-H ICカラム、20×250mm、移動層:20%EtOH(5mMアンモニア含有)、80%CO₂。流れ:80mL/分。

7. 化合物75のため使用した亜鉛試薬。

8. 工程1:ピスマストリプレート(110mg、0.18mmol)を、アセトニトリル(7mL)およびMeOH(700μL)中のベンジル5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレートS7(435mg、0.93mmol)およびジクロヘキサ-2-エン-1-オン(230μL、2.4mmol)の攪拌懸濁液に加え、混合物を、50

で30分間攪拌した。混合物を、ジクロロメタン(30mL)で希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、ベンジル5-(4-フルオロフェニル)-7-(3-オキシシクロヘキシル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレート(収率:360mg、63%)を得た。工程2:MeOH(5mL)およびジクロロメタン(2mL)中のベンジル5-(4-フルオロフェニル)-7-(3-オキシシクロヘキシル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレート(240mg、0.4mmol)の溶液に、炭酸カリウム(220mg、1.6mmol)を加え、混合物を20分間攪拌した。残渣を、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、分相器を通して濾過し、乾燥させて、3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]シクロヘキサノン(収率:160mg、91%)を得た。

化合物122:

6-[5-(4-フルオロフェニル)-6-(8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(122)

10

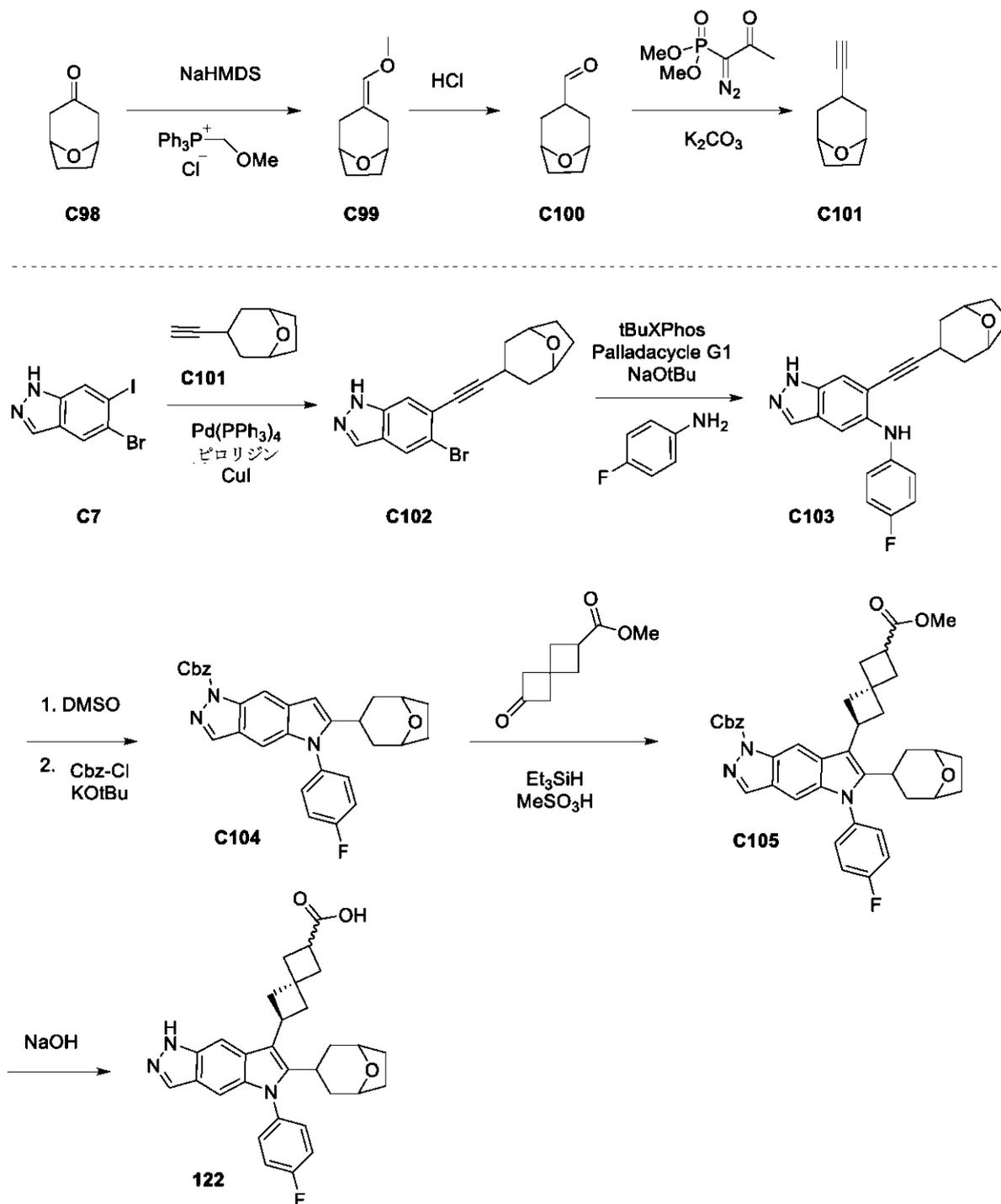
20

30

40

50

【化 2 3 6】



10

20

30

40

工程1. 3-(メトキシメチレン)-8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン(C99)の合成
【0426】

-40 °C の THF (50 mL) 中のメトキシメチル(トリフェニル)ホスホニウムクロリド (2.9 g、8.6 mmol) の懸濁液に、[ビス(トリメチルシリル)アミノ]ナトリウム (2M、12.8 mmol) の 6.4 mL を滴下した。混合物を、-40 °C で 30 分間攪拌し、THF 10 mL 中の 8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン (1 g、7.9 mmol) を -40 °C で加えた。反応物を室温まで加温し、一晩攪拌した。次いで、反応物を、水性飽和 NH₄Cl (50 mL) でクエンチした。混合物を濾過し、固体を、EtOAc で洗浄した。濾液を、EtOAc (3x50 mL) でさらに抽出した。合わせた有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (勾配:ヘプタン中の 0~25% の EtOAc) により、生成物を得た。収率: 5

50

94 mg、49%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 5.90 - 5.64 (m, 1H), 4.30 (m, J = 4.5 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 2.31 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 2.14 - 1.95 (m, 1H), 1.74 (m, J = 4.1 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 2H)。

工程2. 8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルバルデヒド(C100)の合成

【0427】

アセトニトリル(50 mL)中の3-(メトキシメチレン)-8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタンC99(6.9 g、50 mmol)の溶液に、HCl(2 M、50 mmolの25 mL)を加えた。反応混合物を、室温で90分間攪拌し、次いで、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(100 mL)を加えた。混合物を、ジクロロメタン(3 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~40%のEtOAc)による精製により、生成物を単黄色の透明な液体として得た。生成物は、NMR分光法により決定し、外:内部異性体約3:1の比であると決定した。収率:4.8 g、76%。

10

工程3. 3-エチニル-8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン(C101)の合成

【0428】

炭酸カリウム(3.1 g、22.1 mmol)を、8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルバルデヒドC100(1.9 g、13.8 mmol)およびメタノール(170 mL)の溶液に少しずつ加えた。混合物を、5分間攪拌した。次いで、1-ジアゾ-1-ジメトキシホスホリル-プロパン-2-オン(4.4 g、22.6 mmol)を滴下した。次に、反応物を、室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、EtOAc(250 mL)を加えた。この溶液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および水(2 × 250 mL)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、生成物を淡黄色の液体として得た。この物質を、さらに精製することなく、その後の反応において使用した。収率:1.6 g、85%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 4.46 - 4.36 (m, 2H), 2.82 - 2.68 (m, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.99 (dd, J = 8.9, 4.5 Hz, 2H), 1.88 (td, J = 12.7, 3.2 Hz, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 4H)。

20

工程4-9.6-[5-(4-フルオロフェニル)-6-(8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(122)の合成

【0429】

化合物122を、C101およびC7から、それぞれ、調製S1、S2、および化合物34について記載した方法を使用して合成した。工程4の菌頭反応において、ピロリジンを、塩基として使用する。最終加水分解工程では、水酸化ナトリウムを使用する。逆相クロマトグラフィー(C18カラム;0.1% TFAを含有する水中の10~100%のアセトニトリル)による精製により、立体異性体の混合物として、生成物を淡黄色の固体(トリフルオロ酢酸塩)として得た。収率:6.8 mg、32%。LCMS m/z 500.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.39 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 7.18 (s, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 2H), 4.04 (m, J = 9.4 Hz, 1H), 3.24 - 3.09 (m, 2H), 3.03 - 2.84 (m, 2H), 2.71 - 2.47 (m, 5H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.23 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.59 (dd, J = 13.7, 4.9 Hz, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 2H)。

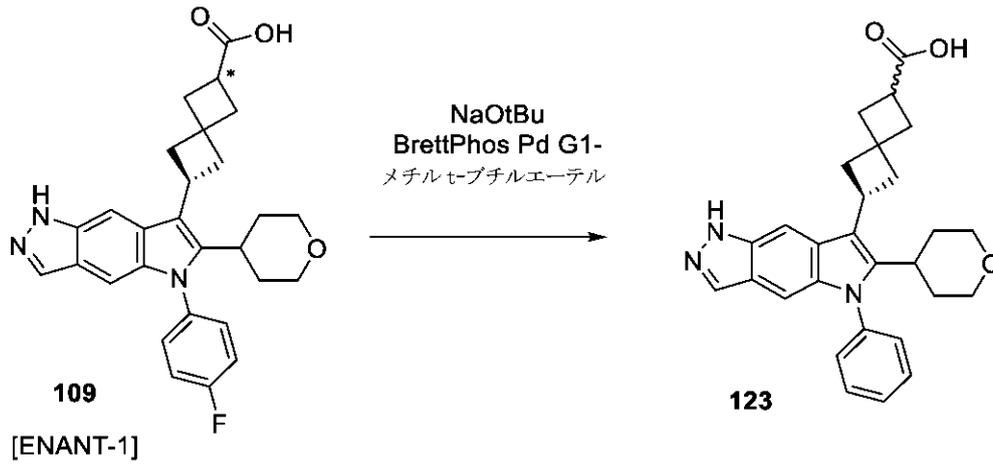
30

40

化合物123:

6-(5-フェニル-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル)スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(123)

【化 2 3 7】



10

【 0 4 3 0】

化合物123を、化合物41について記載した方法を使用して、調製した。化合物123は、未知の立体化学であると推定する。化合物123の調製において使用した化合物109は、単一のエナンチオマーであるが、生成物化合物123のエナンチオマー純度は、この変換後に試験しなかった。収率:14.3mg、18%。LCMSm/z 456.3 [M+H]⁺。1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.57 (s, 1H), 12.11 (s, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 3H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 3H), 3.17 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 3.10 - 2.98 (m, 1H), 2.90 - 2.69 (m, 4H), 2.44 - 2.29 (m, 5H), 1.96 - 1.80 (m, 2H), 1.63 (d, J = 12.9 Hz, 2H)。

20

化合物124:

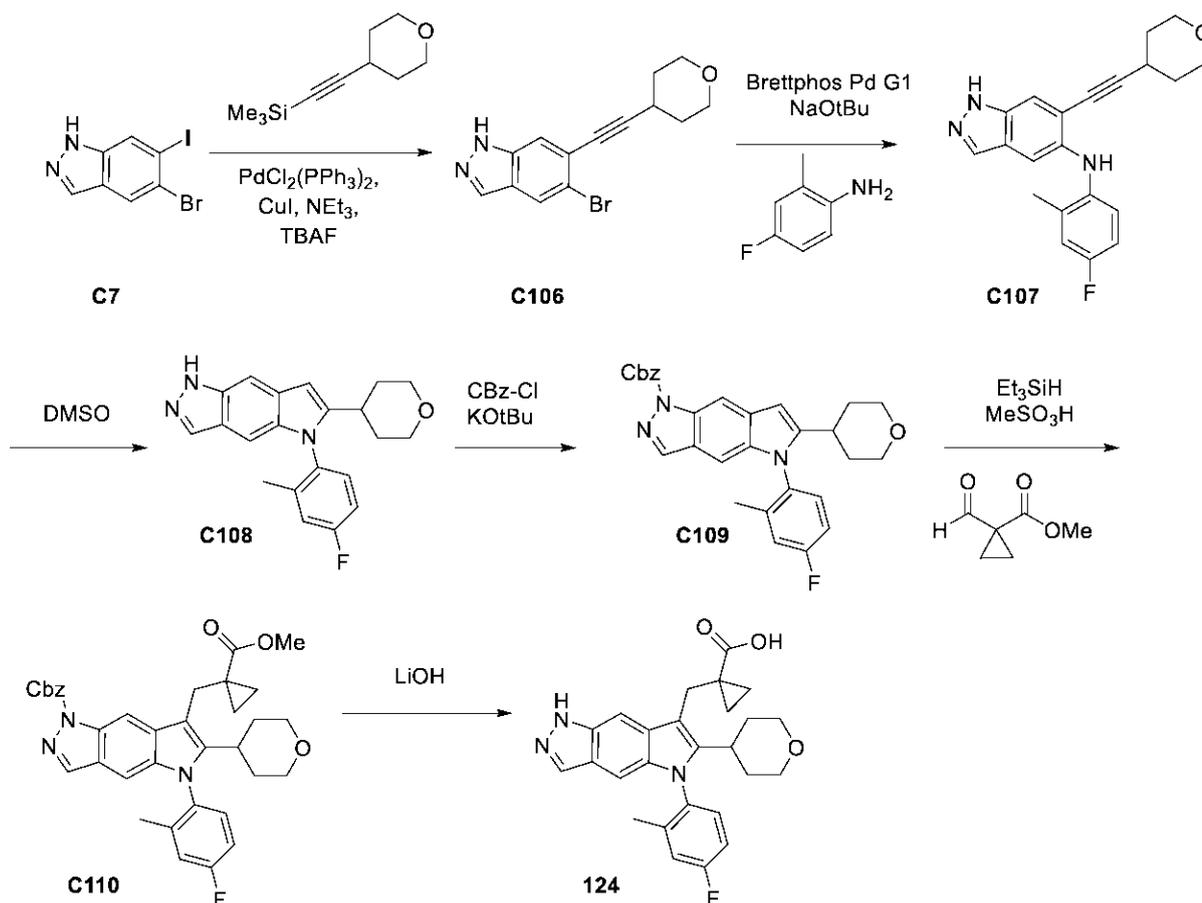
1-[[5-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]メチル]シクロプロパンカルボン酸(124)

30

40

50

【化 2 3 8】



10

20

工程1. 5-ブromo-6-(2-テトラヒドロピラン-4-イルエチニル)-1H-インダゾール(C106)の合成

【0431】

化合物C106を、調製S11の工程2において記載した方法を使用して調製した。収率:77g、68%。LCMS m/z 305.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, クロロホルム-d) 10.40 (s, 1H), 8.02 (dd, $J = 3.5, 0.9$ Hz, 2H), 7.65 (t, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.04 (ddd, $J = 11.6, 6.5, 3.5$ Hz, 2H), 3.65 (ddd, $J = 11.3, 7.7, 3.2$ Hz, 2H), 3.00 (tt, $J = 8.0, 4.2$ Hz, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.85 (dtd, $J = 13.4, 7.7, 3.5$ Hz, 2H)。

30

工程2-5.1-[5-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]メチル]シクロプロパンカルボン酸(124)の合成

【0432】

化合物C109を、C7から調製S1およびS2において記載した通り、調製した。化合物124を、C109から、化合物33について記載した方法を使用して、調製した。収率:16.9mg、43%。LCMS m/z 448.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d₆) 12.61 (s, 1H), 12.33 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.38 (dd, $J = 9.6, 3.0$ Hz, 1H), 7.28 (td, $J = 8.5, 3.1$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 3.81 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.96 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.66 - 1.45 (m, 3H), 1.08 - 0.99 (m, 2H), 0.70 - 0.57 (m, 2H)。

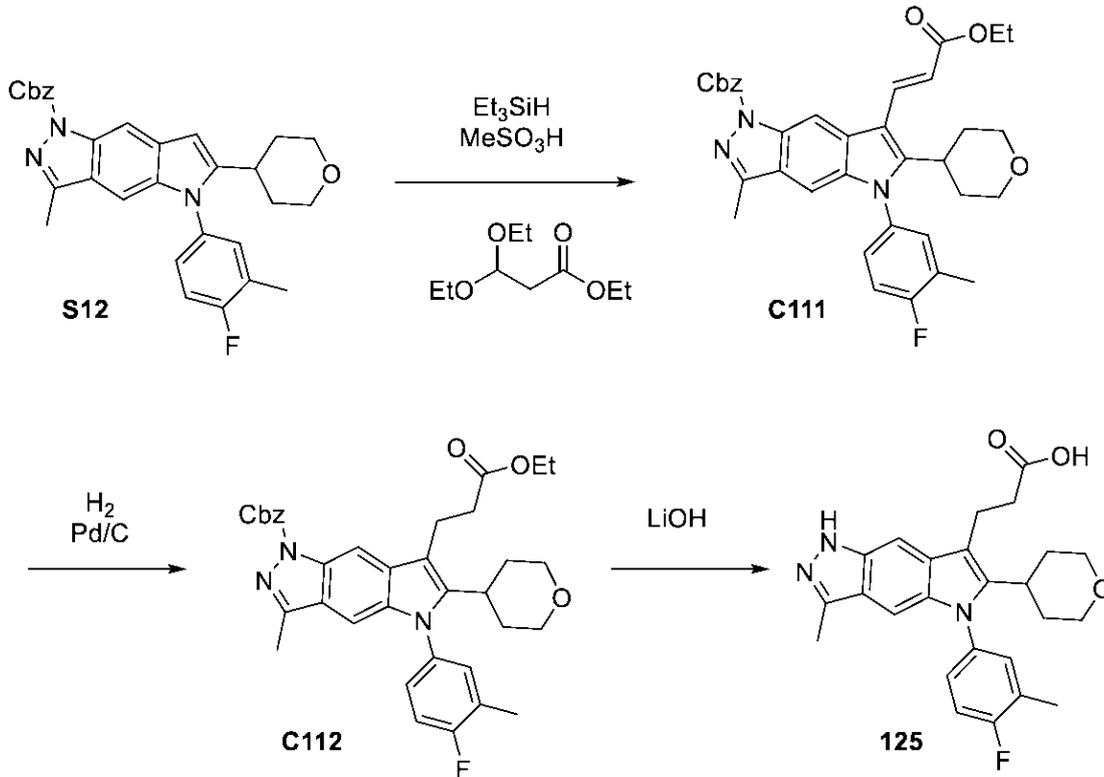
40

化合物125:

3-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-3-メチル-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(125)

50

【化 2 3 9】



10

20

【 0 4 3 3】

化合物125を、S12から、化合物16について記載した方法を使用して、調製した。この場合、水酸化ナトリウムを、最終の加水分解工程における塩基として使用した。収率:24.9mg、49%。LCMS m/z 436.3 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 12.17 (s, 2H), 7.42 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 9.1, 4.2$ Hz, 2H), 7.27 (dt, $J = 8.1, 3.3$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.87 (dd, $J = 11.3, 3.9$ Hz, 2H), 3.27 - 3.01 (m, 4H), 2.88 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.58 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.89 (tt, $J = 16.7, 8.3$ Hz, 2H), 1.68 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H)。

30

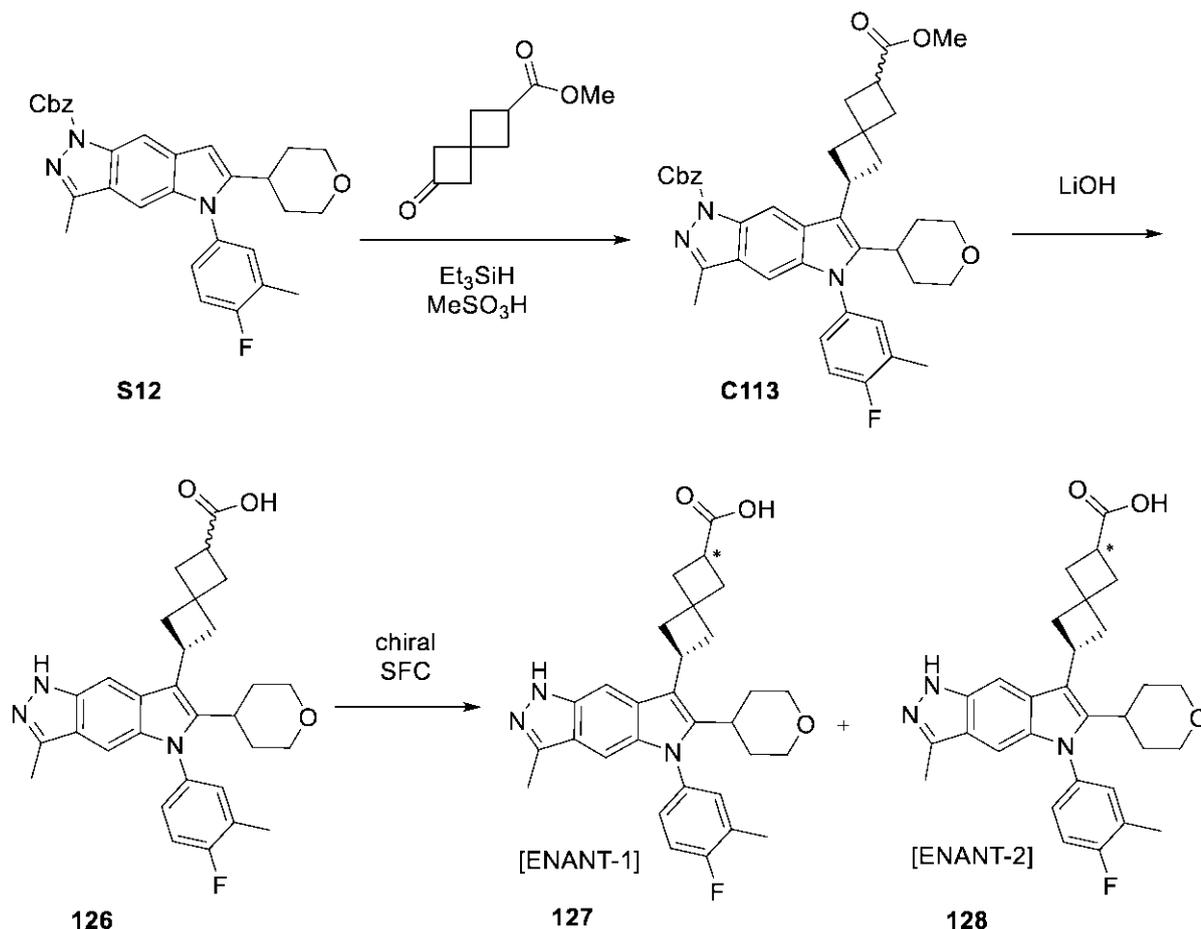
化合物126 ~ 128:

6-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-3-メチル-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(126)、6-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-3-メチル-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸、[ENANT-1](127)、および6-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-3-メチル-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸、[ENANT-2](128)

40

50

【化 2 4 0】



10

20

工程 1.6-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-3-メチル-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(126)の合成

30

【0434】

ラセミ化合物 126 を、化合物 34 について記載した通り、調製した。収率:458 mg、74%。LCMS m/z 502.4 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 12.09 (d, $J = 27.0$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 3.89 (dd, $J = 14.8, 9.8$ Hz, 3H), 3.19 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.12 - 2.94 (m, 1H), 2.76 (dt, $J = 24.3, 10.6$ Hz, 3H), 2.43 - 2.25 (m, 10H), 1.86 (s, 2H), 1.63 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H)。

工程 2.6-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-3-メチル-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸、[ENANT-1](127)および6-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-3-メチル-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸、[ENANT-2](128)の調製

40

【0435】

ラセミ混合物 126 (400 mg、0.8 mmol) を、キラル SFC 分離によって構成成分のエナンチオマーに分離した。カラム:Phenomenexセルロース-2、 20×250 mm 移動層:40% MeOH (5 mM アンモニア)、60% CO_2 。化合物(127)[ENANT-1]は、第一の溶出エナンチオマーであった。収率:151.0 mg、76%。LCMS m/z 502.3 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 12.13 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.03 - 3.77 (m, 3H), 3.26 - 3.12 (m, 2H), 3.03 (m, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.76 (dt, $J = 25.4, 10.6$ Hz, 3H), 2.44 - 2.

50

26 (m, 10H), 1.88 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.76 - 1.46 (m, 2H)。

【0436】

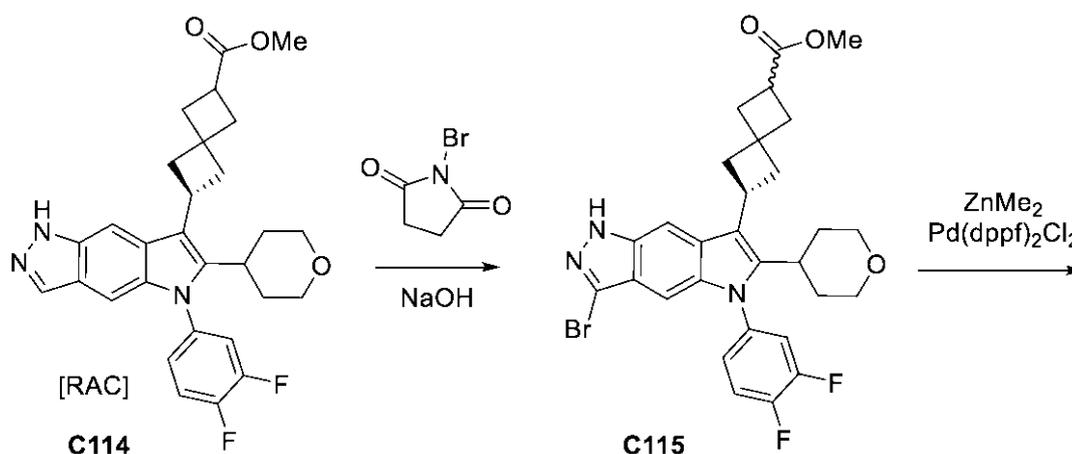
化合物(128)は、第二の溶出エナンチオマーであった。収率:160mg、80%。LCMSm/z 502.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.13 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.37 (q, J = 7.3, 5.8 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.96 - 3.74 (m, 3H), 3.25 - 3.12 (m, 2H), 3.05 (m, J = 8.4 Hz, 1H), 2.76 (dt, J = 24.8, 10.6 Hz, 3H), 2.44 - 2.25 (m, 10H), 1.97 - 1.75 (m, 2H), 1.63 (d, J = 12.3 Hz, 2H)。

化合物129:

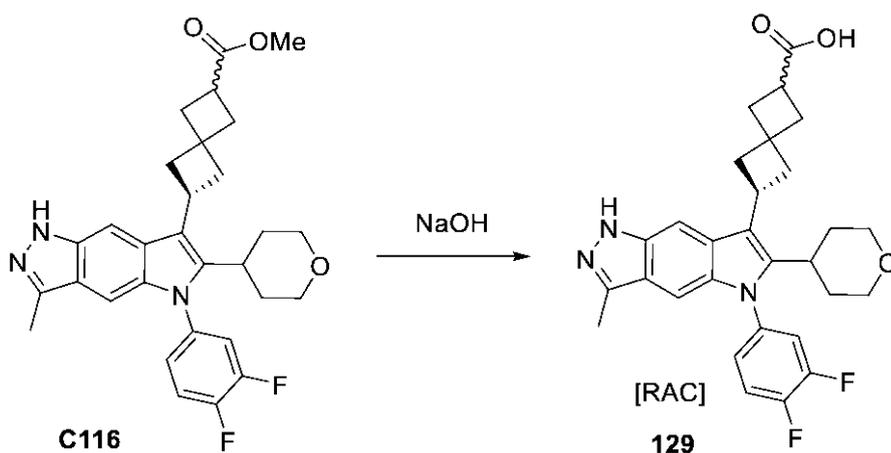
6-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(129)

10

【化241】



20



30

工程1. メチル6-[3-プロモ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(C115)の合成

40

【0437】

NaOH(26mg、0.63mmol)の溶液を、DMF(2mL)中のメチル6-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(300mg、0.6mmol)の溶液に加え、反応物を、0で10分間攪拌した。DMF(2mL)中のN-プロモスクシンイミド(111mg、0.62mmol)の溶液を加え、反応物を、0で10分間攪拌した。混合物を、NH₄Clの飽和溶液でクエンチし、希釈し、追加のジクロロメタンで希釈した。相を分離し、水相を、さらなるジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮し

50

た。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ジクロロメタン中の0~100%のEtOAc)による精製により、生成物を得た。収率:251mg、64%。LCMS m/z 502.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 11.11 (s, 1H), 7.78 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 7.20 - 7.04 (m, 2H), 6.94 - 6.89 (m, 1H), 4.05 - 3.84 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.31 (td, J = 11.7, 5.5 Hz, 2H), 3.19 - 3.05 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 3H), 2.56 - 2.32 (m, 6H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.66 - 1.58 (m, 2H)。

工程2.メチル6-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(C 116)

10

【0438】

化合物C116を、化合物C115から調製S5において化合物C10についての通り、調製した。収率:24mg、69%。LCMS m/z 520.5 [M+1]⁺。

工程3.6-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(129)

【0439】

化合物129を、C116から、化合物56について記載したエステル加水分解に影響を与えるために、水酸化ナトリウムを使用して調製した。9.8mg、41%。LCMS m/z 506.3 [M+1]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 12.19 (s, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 3H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 3H), 3.29 - 3.15 (m, 2H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.85 - 2.67 (m, 3H), 2.55 - 2.45 (m, 2H, overlap DMSO), 2.42 - 2.30 (m, 7H), 1.96 - 1.79 (m, 2H), 1.74 - 1.58 (m, 2H)。

20

化合物130:

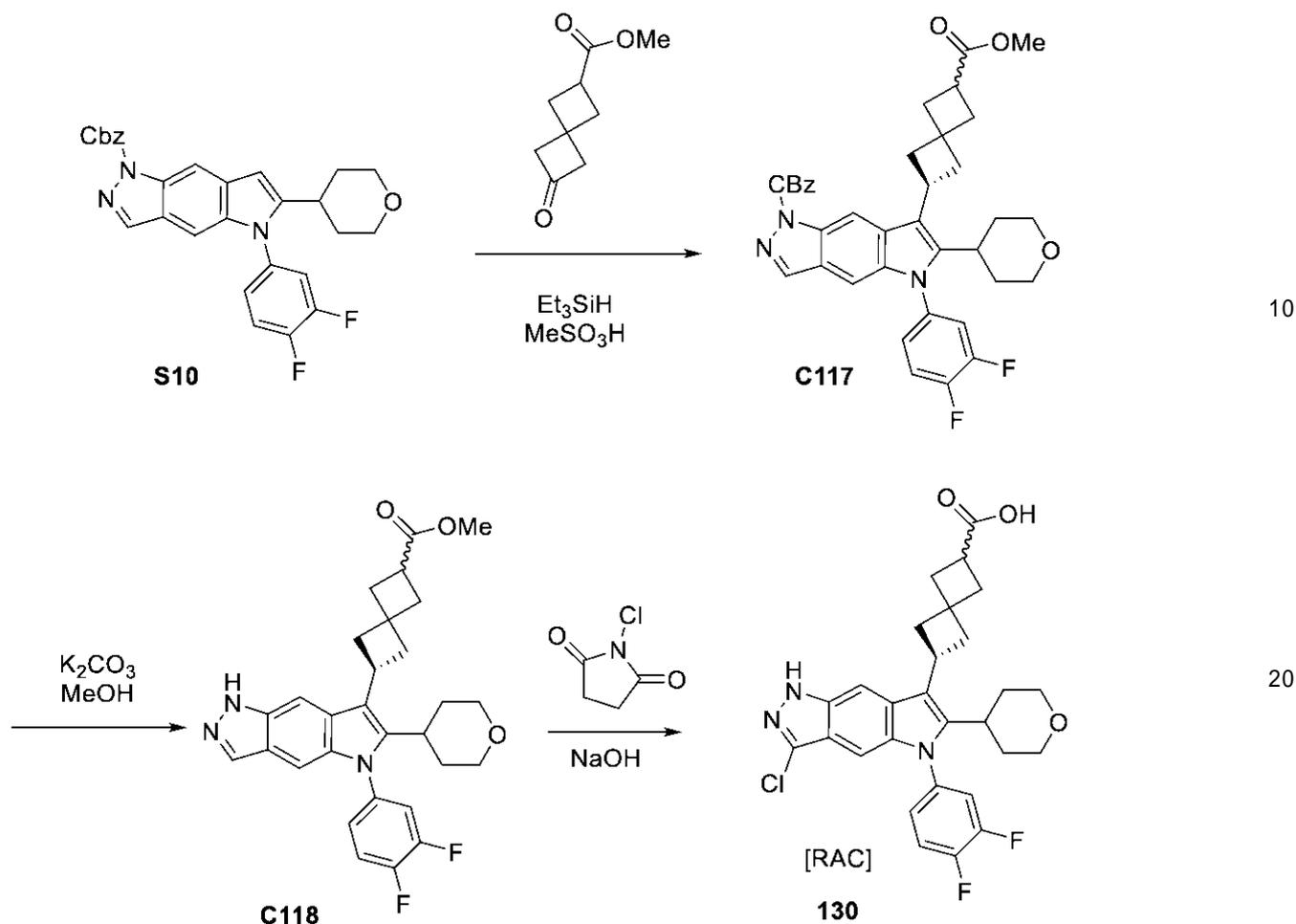
6-[3-クロロ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(130)

30

40

50

【化 2 4 2】



工程1. ベンジル5-(3,4-ジフルオロフェニル)-7-(2-メトキシカルボニルスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレート(C117)の合成

30

【0440】

化合物C117を、S10から、化合物34について記載した還元カップリング方法を使用して、調製した。収率:990mg、81%。LCMS m/z 640.5 [M+1]⁺。

工程2.6-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(C118)

【0441】

メタノール(19.3mL)およびジクロロメタン(19.3mL)中のベンジル5-(3,4-ジフルオロフェニル)-7-(2-メトキシカルボニルスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレートC117(4.3g、5.9mmol)の溶液に、炭酸カリウム(1.2g、8.8mmol)を加えた。反応物を、5分間室温で攪拌し、過剰量のジクロロメタンで希釈し、HCl(6M、12mmolの2.0mL)でクエンチした。相を分離し、水相を、さらなるジクロロメタンで抽出した(x2)。合わせた有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ジクロロメタン中の0~100%のEtOAc)による精製。収率:2.7g、87%。LCMS m/z 506.5 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.85 (s, 1H), 8.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 7.12 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 11.6, 4.2 Hz, 2H), 3.94 (m, J = 9.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 3.15 (m, J = 8.5 Hz, 1H), 2.93 - 2.78 (m, 3H), 2.58 - 2.48 (m, 4H), 2.47 - 2.37 (m

40

50

, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 1.64 (d, J = 13.4 Hz, 2H)。

工程3.6-[3-クロロ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(130)の合成【0442】

DMF(212 μ L)中のメチル6-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートC118(30mg、0.06mmol)の溶液に、NaOH(4mg、0.1mmol)を加えた。反応物を0 で10分間攪拌し、DMF(212 μ L)中のN-クロロスクシンイミド(9mg、0.07mmol)の溶液を加えた。反応を、0 で10分間攪拌し、次いで、MeOH(212 μ L)、THF(212 μ L)およびNaOH(2M、0.4mmolの178 μ L)でクエンチした。反応物を室温まで加温し、一晩攪拌した。混合物を、HCl(6M、0.4mmolの69 μ L)でクエンチし、過剰量のジクロロメタンで希釈した。相を分離し、水相を、ジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。クロマトグラフィーによる精製により、生成物を得た。収率:4.2mg、13%。LCMSm/z 526.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.83 (s, 1H), 12.11 (s, 1H), 7.78 - 7.63 (m, 3H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 4H), 3.28 - 3.16 (m, 2H), 3.11 - 2.98 (m, 1H), 2.86 - 2.64 (m, 4H), 2.43 - 2.30 (m, 4H), 1.94 - 1.79 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 2H)。

化合物131および化合物132:

6-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-8-メチル-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(131)および2-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-8-メチル-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプト-2-エン-6-カルボン酸(132)

10

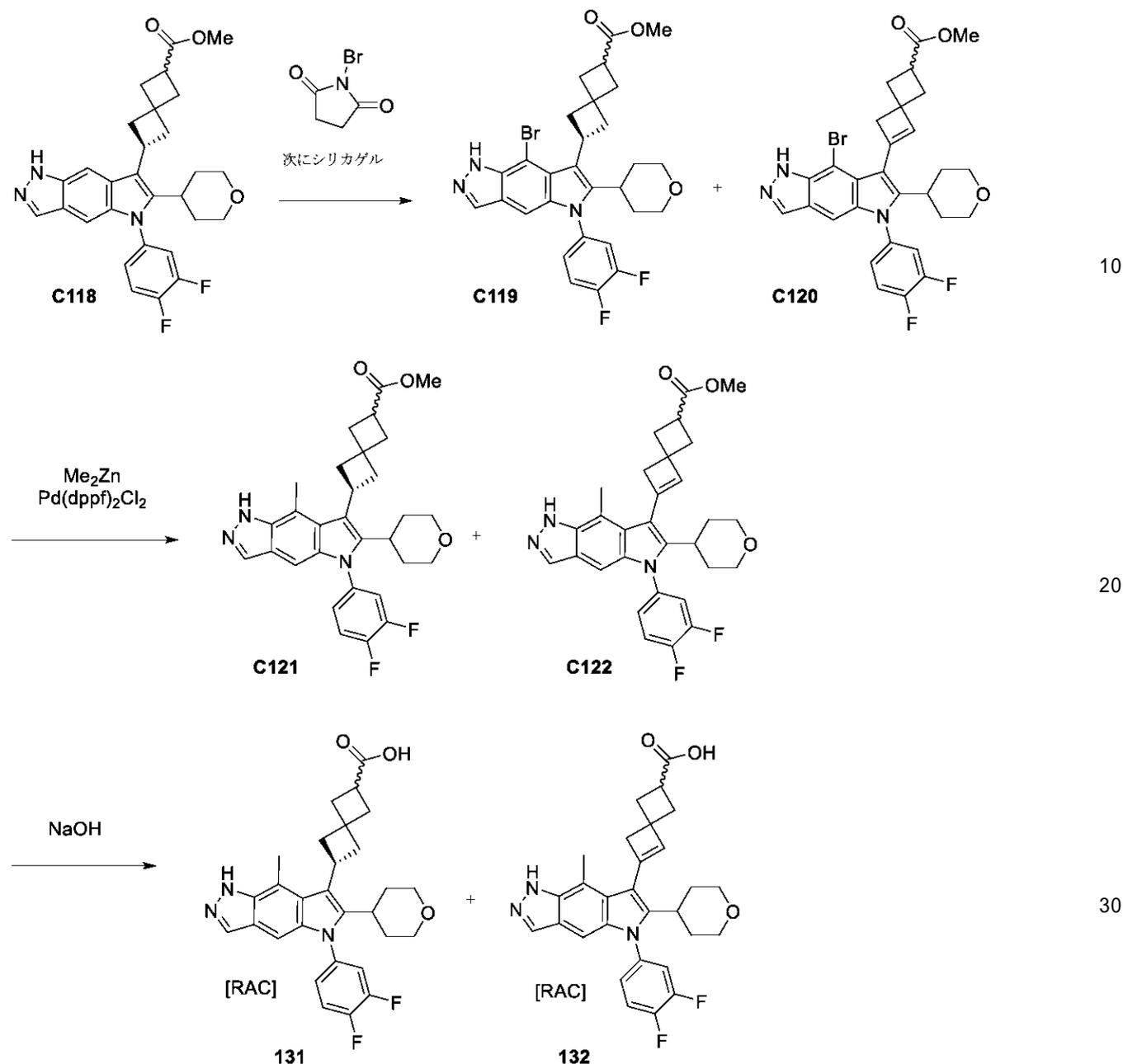
20

30

40

50

【化 2 4 3】



工程1. メチル6-[8-ブromo-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(C119)およびメチル2-[8-ブromo-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプト-2-エン-6-カルボキシレート(C120)の合成

40

【0443】

N-ブromosuccinimide(58mg、0.3mmol)を、ジクロロメタン(1mL)中のメチル6-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートC118(158mg、0.3mmol)の溶液に加えた。N-ブromosuccinimide(28mg、0.16mmol)の追加部分を加えた。反応混合物を、シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ジクロロメタン中の0~100%のEtOAc)により直接精製して、C119の2:1の分離不能な混合物を得た。収率:30mg、13%。LCMS m/z 584.2 [M+H]⁺、およびC120 収率:8mg、4%。LCMS m/z 583.0 [M+H]⁺。注意:C118ラセミを、表3の化合物67および68について記載した通り調製する。

50

工程2. メチル6-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-8-メチル-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(C121)およびメチル2-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-8-メチル-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプト-2-エン-6-カルボキシレート(C122)の合成

【0444】

化合物C119および化合物120の分離不能な混合物を、化合物49の調製について記載した方法を使用して、C121およびC122の混合物に変換した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:EtOAc中の0~100%のジクロロメタン)による精製により、C121の1.5:1の分離不能な混合物を得た。収率:13mg、36%。LCMS m/z 520.5 [M+1]⁺およびC122 10
。収率:7mg、21%。LCMS m/z 518.0 [M+1]⁺。

工程3. 6-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-8-メチル-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(131)および2-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-8-メチル-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプト-2-エン-6-カルボン酸(132)の合成

【0445】

化合物131および132を、前の実施例(例えば、化合物56)について記載した通り、水酸化ナトリウムを使用して、C119およびC120の混合物の加水分解から調製した。生成物を、逆相クロマトグラフィー(カラムC18水Sunfireカラム、30×150mm、5ミクロン、移動層:0.1%TFA修飾剤を含む水中のアセトニトリル)を使用して分離して、化合物13 20
1を得た。収率:6.2mg、31%。LCMS m/z 506.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.64 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 3H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 3.11 - 2.96 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.50 - 2.23 (m, 7H), 1.79 - 1.59 (m, 4H)。

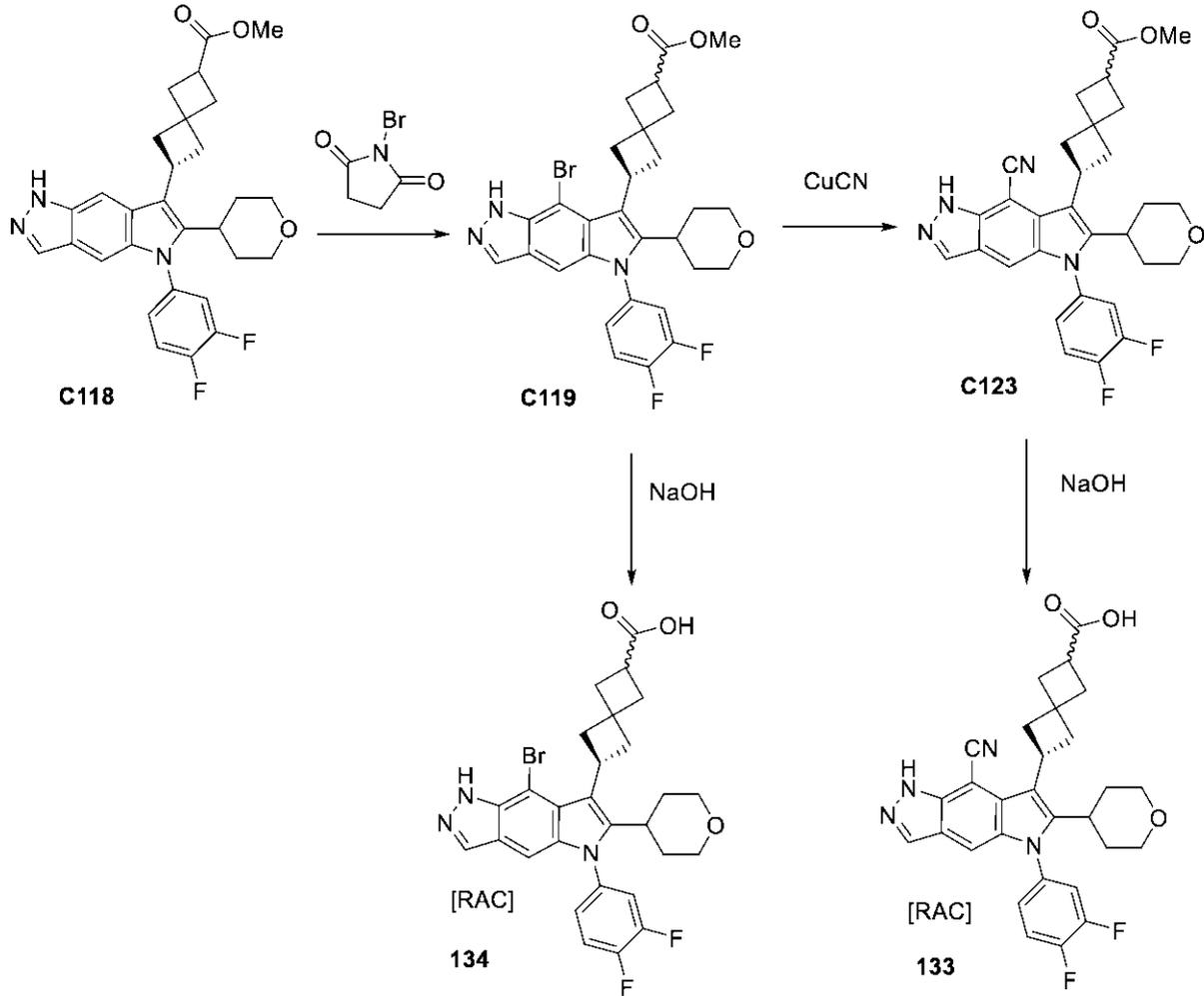
【0446】

化合物132: 収率:3.7mg、19%。LCMS m/z 504.5 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 12.70 (s, 1H), 12.04 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77 - 7.50 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.01 - 3.78 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.46 - 1.84 (m, 9H)。 30

実施例133および実施例134:

6-[8-シアノ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(133)および6-[8-ブ 40
ロモ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(134)

【化 2 4 4】



10

20

工程1. メチル6-[8-ブromo-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(C 119)の合成

30

【0 4 4 7】

ジクロロメタン(12 mL)中のメチル6-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートC118(971 mg、1.8 mmol)の溶液に、ジクロロメタン(12 mL)中のN-ブロモスクシンイミド(354 mg、1.9 mmol)の溶液を加えた。反応物を、0 で10分間攪拌し、次いで、NH₄Clの飽和溶液でクエンチした。混合物を、追加のジクロロメタンで希釈した。相を分離し、水相を、ジクロロメタン(x 2)で抽出した。合わせた有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルカートリッジ(勾配:ジクロロメタン中の0~100%のEtOAc)による精製により、生成物を得た。収率:340 mg、20%。LCMSm/z 584.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.99 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.66 - 4.54 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.42 - 3.31 (m, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.73 - 2.61 (m, 3H), 2.60 - 2.32 (m, 5H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.71 - 1.63 (m, 2H)。

40

工程2. メチル6-[8-シアノ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(C 123)

【0 4 4 8】

50

メチル6-[8-プロモ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(27mg、0.03mmol)およびシアノ銅(5mg、0.06mmol)を含有する窒素パージバイアルに、NMP(581 μ L)を加えた。反応物を、マイクロ波中、200 で1時間加熱した。反応物を、ジクロロメタンで希釈し、水でクエンチした。相を分離し、水相を、さらなるジクロロメタンで抽出した(x2)。合わせた有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物C123を、さらに精製することなく次の工程で直接使用した。収率:14mg、85%。LCMS m/z 531.6 [M+H]⁺。

工程3.6-[8-シアノ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(133)の合成
【0449】

THF(354 μ L)およびメタノール(179 μ L)中のC132(15mg、0.03mmol)の溶液に、水酸化ナトリウムの溶液(1M、0.03mmolの30 μ L)を加えた。反応物を、室温で3時間撹拌した。混合物を、HCl(6M、0.2mmolの33 μ L)でクエンチし、過剰量のジクロロメタンで希釈した。相を分離し、水相を、ジクロロメタン(x2)で抽出した。合わせた有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。精製により、TFA0.5を含有する6-[8-シアノ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸を得た。収率:4.2mg、26%。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.11 (s, 0.5H), 8.02 (s, 0.5H), 7.85 (s, 0.5H), 7.63-7.46 (m, 2H), 7.44 (s, 0.5H), 7.42 - 7.36 (m, 0.5H), 7.30 - 7.24 (m, 0.5H), 7.23 - 7.18 (m, 0.5H), 7.15 (s, 0.5H), 4.30 - 4.18 (m, 0.5H), 3.99 (d, J = 11.6 Hz, 2.5H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 2.98 - 2.80 (m, 3H), 2.68 - 2.34 (m, 6H), 2.13 - 1.96 (m, 2H), 1.79 - 1.66 (m, 2H)。LCMS m/z 517.6 [M+H]⁺。NMRは、部分的にプロトン化された生成物の1:1の集団を示す。

6-[8-プロモ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(134)の合成
【0450】

化合物134を、C132から、化合物133の調製について記載した通り、調製した。6-[8-プロモ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸の収率:11.8mg、47%。LCMS m/z 570.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.04 (s, 1H), 7.55 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.72 - 4.60 (m, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.40 (t, J = 11.9 Hz, 3H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 2.82 - 2.64 (m, 3H), 2.62 - 2.45 (m, 3H), 2.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 2H)。LCMS m/z 570.4 [M+H]⁺。

化合物135、化合物136、および化合物137:

6-[8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(135)、6-[8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸、[ENANT-1](136)、および6-[8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸、[ENANT-2](137)

10

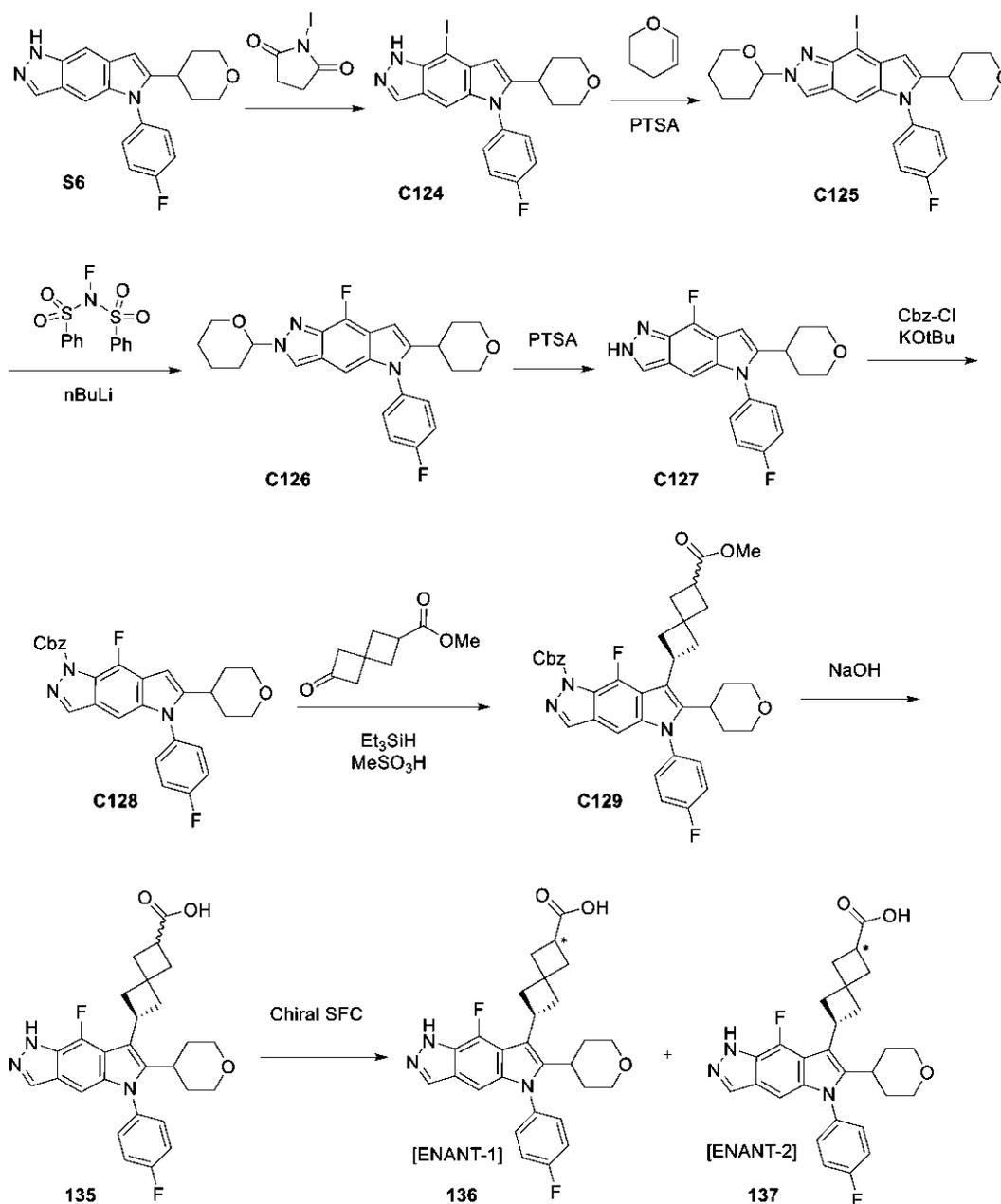
20

30

40

50

【化 2 4 5】



10

20

30

工程1-5. ベンジル8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレート(C129)の合成

【0451】

化合物C128を、化合物S6から、化合物48(工程1について)および化合物53(工程2-5について)について記載した方法を使用して、五工程で調製した。収量:53mg。LCMSm/z 488.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.13 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.39 (ddd, J = 22.9, 14.7, 4.1 Hz, 6H), 7.03 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.02 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.83 (s, 1H), 1.98 - 1.82 (m, 2H), 1.77 (d, J = 13.4 Hz, 2H)。

40

工程6-7.6-[8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(135)の合成

【0452】

化合物135を、C128から、化合物34について記載した同じ方法を使用して、二工程で調製して、ラセミック6-[8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸を得た

50

。収量:138.5mg。LCMSm/z 492.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) 13.10 (s, 1H), 12.07 (s, 1H), 8.04 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.32 (m, 4H), 6.84 (s, 1H), 4.10 - 3.71 (m, 3H), 3.19 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 3.02 (m, J = 8.3 Hz, 1H), 2.80 (dq, J = 12.6, 6.4, 4.5 Hz, 1H), 2.45 - 2.15 (m, 4H), 1.92 (ddt, J = 19.4, 13.7, 7.5 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 12.8 Hz, 2H)。

工程8.6-[8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸、[ENANT-1](136)および6-[8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸[ENANT-2](137)の調製

10

【0453】

ラセミ化合物135を、キラルSFC分離によりそのエナンチオマーに分離した。カラム:Phenomenexセルロース-2、20×250mm移動層:40%MeOH(5mMアンモニア)、60%CO₂。流れ:75mL/分。

【0454】

化合物136[ENANT-1]は、第一の溶出エナンチオマーであった。収量:63.2mg。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 13.23 - 12.59 (m, 1H), 8.04 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.47 (m, J = 8.7 Hz, 4H), 6.84 (s, 1H), 4.11 - 3.74 (m, 3H), 3.23 - 3.09 (m, 2H), 2.99 (m, J = 8.4 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.42 - 2.18 (m, 4H), 1.91 (dt, J = 18.9, 8.6 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 13.0 Hz, 2H)。LCMS m/z 492.4 [M+H]⁺。

20

【0455】

化合物137[ENANT-2]は、第二の溶出エナンチオマーであった。収量:58.9mg。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 13.06 (s, 1H), 8.03 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 5.7, 5.2, 3.1 Hz, 4H), 6.83 (s, 1H), 4.11 - 3.70 (m, 3H), 3.26 - 3.13 (m, 2H), 2.99 (m, J = 8.1 Hz, 1H), 2.81 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.44 - 2.17 (m, 2H), 1.91 (q, J = 12.7, 11.5 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 12.8 Hz, 2H)。LCMS m/z 492.46 [M+H]⁺。

化合物138および化合物139:

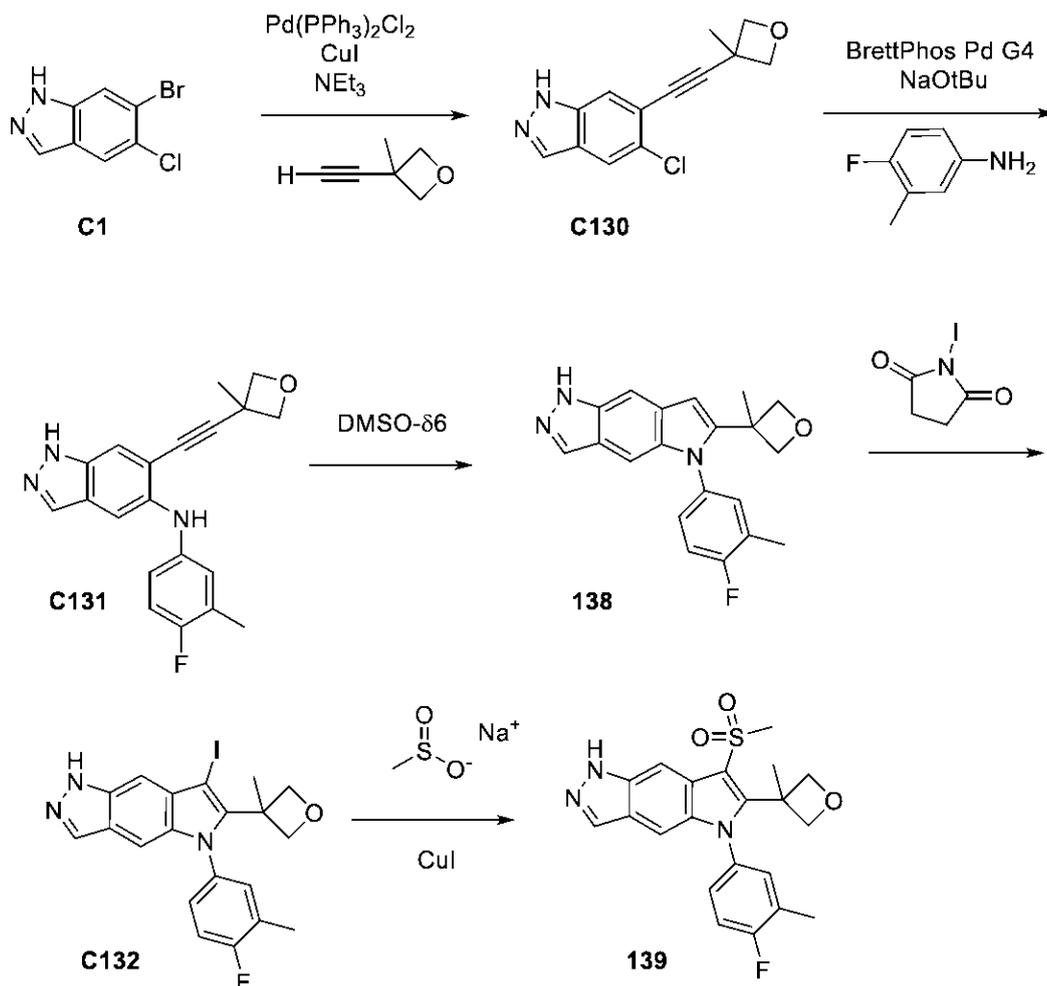
5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-(3-メチルオキセタン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(138)および5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-(3-メチルオキセタン-3-イル)-7-メチルスルホニル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(139)

30

40

50

【化 2 4 6】



10

20

工程1-3.5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-(3-メチルオキセタン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(138)の合成

30

【0 4 5 6】

化合物138を、C1から、S1の調製について記載したものと類似の方法を使用して、三工程で調製した。収量:167mg。LCMS m/z 336.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 12.63 (s, 1H), 7.97 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.47 - 7.22 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.50 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.15 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.53 (s, 3H)。
 工程4-6.5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-(3-メチルオキセタン-3-イル)-7-メチルスルホニル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(139)の合成

【0 4 5 7】

化合物138を、化合物1および化合物11について記載した方法を使用して二工程で139に変換した。収量:19.8mg。LCMS m/z 414.2 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 12.92 (s, 1H), 8.08 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.89 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 31.2$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.32 - 3.28 (m, 5H), 2.34 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H), 1.99 (s, 3H)。
 化合物140、化合物141、および化合物142:

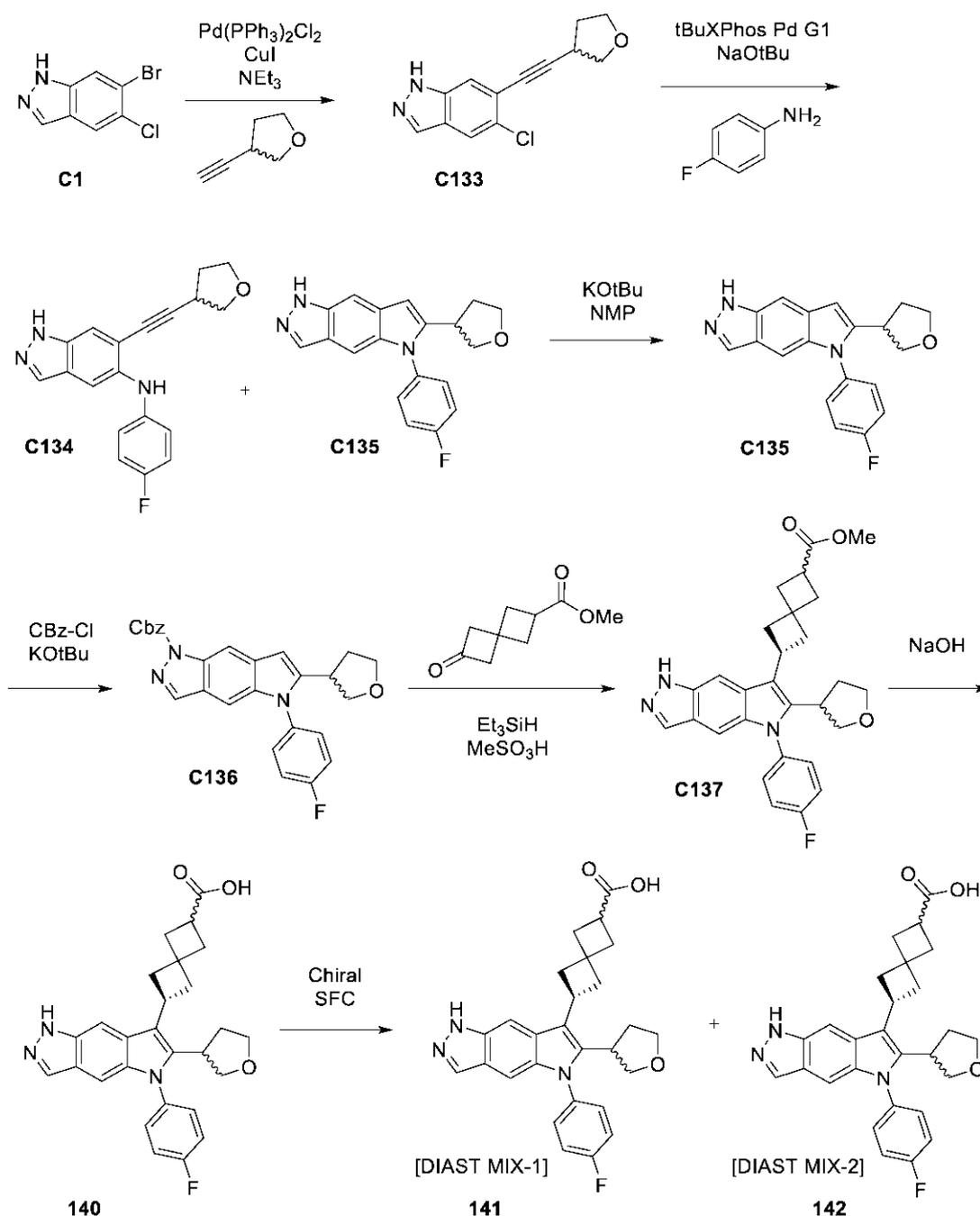
40

6-[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロフラン-3-イル]-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(140)、6-[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロフラン-3-イル]-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(141)、および6-[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロフラン-3-イル]-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸

50

(142)

【化247】



10

20

30

工程1-4.ベンジル5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロフラン-3-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレート(C136)

40

【0458】

化合物C136を、C1から、調製S1およびS2において記載した方法を使用して調製した。この場合、NMP溶媒および塩基KOtBuを、C134のC135への環化において使用した。LCMSm/z 456.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.40 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.47 - 7.30 (m, 6H), 7.24 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.05 (td, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.88 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.40 (m, J = 7.7 Hz, 1H), 2.30 - 2.06 (m, 2H)。

工程5-6.6-[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロフラン-3-イル-1H-ピロロ[2,3-f]

50

]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(140)の合成

【0459】

化合物140を、C136から、化合物34について記載した通り、二工程で調製した。LCMS m/z 460.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.07 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 1H), 4.04 - 3.87 (m, 3H), 3.83 - 3.69 (m, 1H), 3.42 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.23 - 3.10 (m, 1H), 3.03 - 2.86 (m, 2H), 2.64 - 2.45 (m, 5H), 2.43 - 2.26 (m, 2H), 2.24 - 2.08 (m, 1H)。

工程7.6-[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロフラン-3-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(141)および6-[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロフラン-3-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(142)の調製

10

【0460】

化合物140(30mg、0.07mmol)は、最大4種の可能性のあるジアステレオマーを含有する混合物である。C140を、キラルSFCにより、各々が、二種の立体異性体のセットを含む、二つの混合物に分離した。カラム:Phenomenexセルロース-2、20×250mm移動層:40%MeOH(5mMアンモニア)、60%CO₂。流れ:75mL/分。これらの対の相対および絶対的立体化学は、未知である。

【0461】

第一の溶出ピークは、化合物141[DIAST MIX-1]であった。9.3mg、27%。LCMS m/z 460.36 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.96 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 4.08 (td, J = 8.4, 3.4 Hz, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 3H), 3.75 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 3.40 (m, J = 9.6, 9.2 Hz, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 1H), 2.92 (dtd, J = 26.0, 12.1, 11.3, 4.0 Hz, 2H), 2.58 - 2.40 (m, 5H), 2.40 - 2.24 (m, 2H), 2.15 (tt, J = 13.1, 8.4 Hz, 1H)。

20

【0462】

第二の溶出ピークは、化合物142 [DIAST MIX-2]、9.5mg、27%であった。LCMS m/z 459.95 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.98 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 5H), 7.15 (s, 1H), 4.08 (td, J = 8.4, 3.4 Hz, 1H), 4.01 - 3.86 (m, 3H), 3.75 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 3.16 - 3.04 (m, 1H), 2.92 (dtd, J = 26.2, 11.8, 11.2, 3.8 Hz, 2H), 2.58 - 2.42 (m, 5H), 2.39 - 2.24 (m, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 1H)。

30

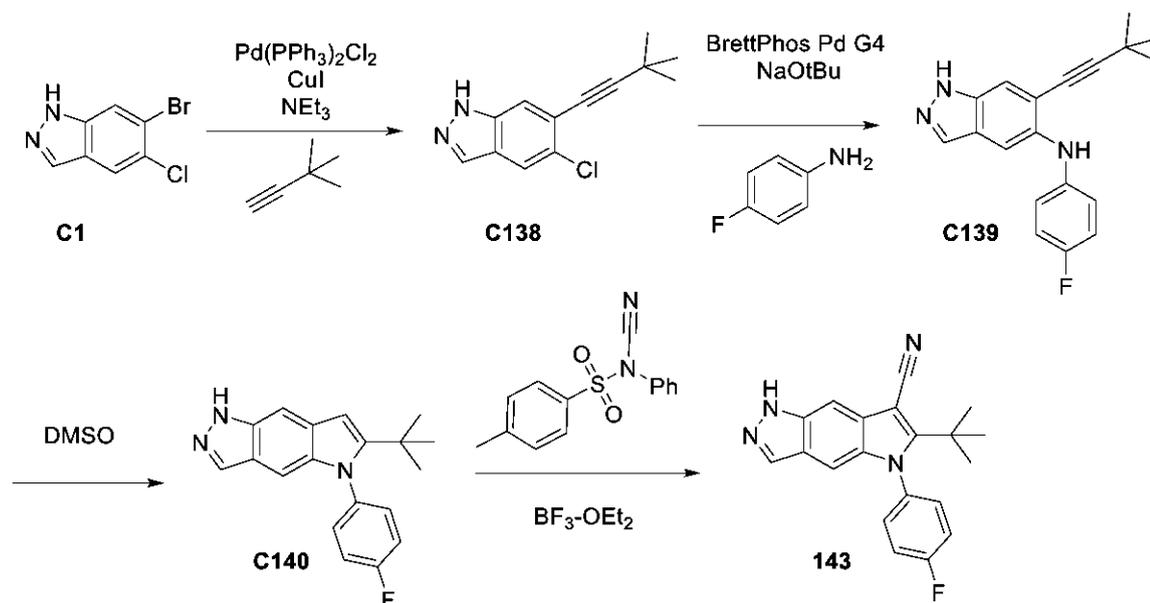
化合物143

6-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-カルボニトリル(143)

40

50

【化 2 4 8】



10

工程1. 5-クロロ-6-(3,3-ジメチルブタ-1-インイル)-1H-インダゾール(C138)の合成
【0463】

20

Pd(PPh₃)₂Cl₂(174mg、0.25mmol)を、Et₃N(10mL)および1,4-ジオキサン(10mL)中の3,3-ジメチルブタ-1-イン(1.4mL、11.7mmol)、6-ブromo-5-クロロ-1H-インダゾールC1(1.1g、4.6mmol)およびCuI(53mg、0.28mmol)の窒素パーズ溶液を加えた。溶液を、110 で30分間攪拌した。セライト(登録商標)およびメタノールを加え、混合物を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~100%のEtOAc)により、生成物を得た。収率:811mg、72%。LCMSm/z 233.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 13.29 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 1.6, 1.1 Hz, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.65 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 1.33 (s, 9H)。

工程2. 6-(3,3-ジメチルブタ-1-インイル)-N-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-アミン(C139)の合成
【0464】

30

化合物C139を、5-クロロ-6-(3,3-ジメチルブタ-1-インイル)-1H-インダゾールC138から、調製S1において記載した方法を使用して、調製した。収率:861mg、82%。LCMSm/z 308.22 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.97 (s, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.51 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.07 - 6.94 (m, 2H), 6.89 - 6.76 (m, 2H), 1.15 (s, 9H)。

工程3. 6-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(C140)の合成
【0465】

6-(3,3-ジメチルブタ-1-インイル)-N-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-アミンC139(858mg、2.8mmol)の溶液を、DMSO(4mL)に溶解し、混合物を、マイクロ波条件下、150 で5時間加熱した。次いで、混合物を、EtOAc(75mL)で希釈し、50%飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムを含有する分相器を通し、次いで、真空中で濃縮して生成物を得、これを、さらに精製することなく続く工程で使用した。収率:861mg、100%。LCMSm/z 308.25 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.57 (s, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.54 - 7.38 (m, 5H), 6.76 (s, 1H), 6.49 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 1.24 (s, 9H)。

40

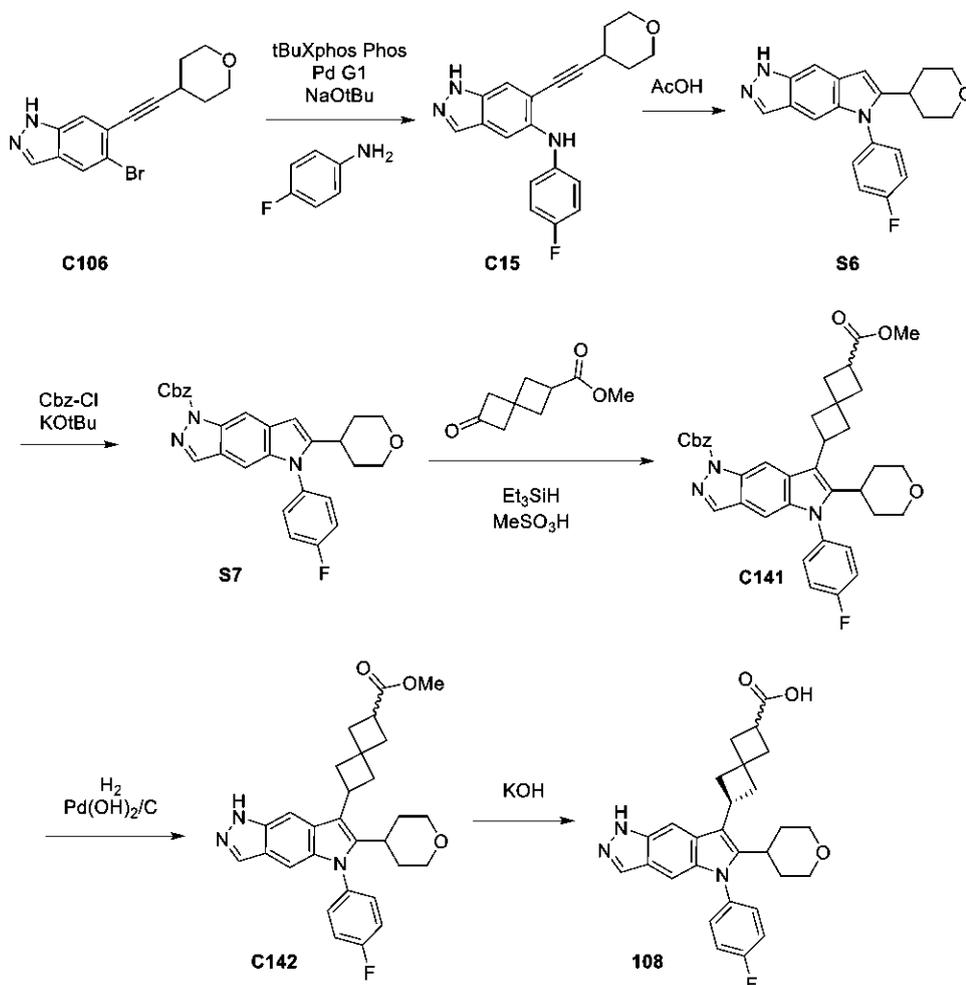
工程4. 6-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-カルボニトリル(143)
【0466】

50

化合物C140を、化合物10について記載した方法を使用して、化合物143に変換した。
 収率:4.2mg、4%。LCMS m/z 333.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆)
 12.89 (s, 1H), 8.07 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.57 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 6.97 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H)。
 化合物108(代替調製)

6-(5-(4-フルオロフェニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル)スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(108)の代替調製

【化249】



工程1および2.5-(4-フルオロフェニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール(S6)の合成

【0467】

5-ブロモ-6-(2-テトラヒドロピラン-4-イルエチニル)-1H-インダゾールC106(255g、0.84mol)、4-フルオロアニリン(114g、1.0mol)およびTHF(2.5L)を、5Lのフラスコに加えた。攪拌したスラリーを、窒素(5×)で真空パージした。次いで、NaOtBu(248g、2.6mol)を、30分かけて複数回に加え、一方、フラスコを、水浴中に含めた。31までの発熱を観察した。tBuXPhosPd G1 MTBE付加触媒(18g、2.5%、0.03mol)を加え、30分で38までの発熱を観察した。反応物を室温まで冷ましながらか、一晚攪拌した。スラリーを、MTBE1Lで希釈し、水1Lおよび酢酸(5当量)pH=7.250gを含有する6Lの分取ポートに移した。有機相を分離し、油状物まで濃縮し、メタノール(500mL)で希釈した。溶液を50で一晚加熱し、次いで、室温まで冷却した。MeOH(100mL)の追加部分を加え、反応物をさらに12時間加熱した。HPLCは、3%の工程4を示した。スラリーを、真空中で濃縮し、塩化メチレン中の10%の酢酸エチルに溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー(カラム:シリカゲル(3kg);勾配:ジクロロメタン中の10%のEtOAc

)により精製した。生成物を真空中で濃縮し、得られた固体を、室温でMTBE200mLで粉砕した。固体の濾過、および冷却MTBEでの洗浄により、生成物を赤褐色の固体(酢酸約1当量を含有する)として得た。収率:85%

工程3. ベンジル5-(4-フルオロフェニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート(S7)の合成

【0468】

S7を、調製S7において上記した通り、S6から調製した。

工程4. ベンジル5-(4-フルオロフェニル)-7-(6-(メトキシカルボニル)スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート(C141)の合成

【0469】

23 のクロロホルム(560mL)およびトルエン(560mL)中のベンジル5-(4-フルオロフェニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレートS7(200.5g、427mmol)の溶液に、メタンスルホン酸(42mL、647mmol)、メチル6-オキソスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(93.7g、557mmol)およびトリエチルシラン(210mL、1.31mol)の順に加えた。混合物を、60 で18時間加熱した。追加のメチル6-オキソスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(12.7g、76mmol)およびトリエチルシラン(20mL、125mmol)を加えた。混合物を60 でさらに4時間加熱した[HPLC92%完了]。次いで、追加のメタンスルホン酸(6mL、92mmol)を加え、反応物を、60 で19時間加熱した[HPLC97%完了]。混合物を室温まで冷まし、次いで、水(1L)中の重炭酸ナトリウム(125g、1.5mol)に徐々に加え[ガス発生]、ジクロロメタン(250mL)で洗浄した。層を十分に混合し、次いで、分離した。水相を、ジクロロメタン(150mL)で再抽出した。合わせた有機相を、MgSO₄で乾燥させ、次いで濾過し、蒸発させた。残渣を、45 で25分間、MTBE(750mL)中で粉砕し、次いで、室温まで一晩冷却した。スラリーを濾過(ゆっくり)し、MTBE(150mL)で洗浄し、乾燥させて、生成物を黄色の固体として得た。収率:218g、351mmol、82%。

工程5. メチル6-(5-(4-フルオロフェニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル)スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(C142)の合成

【0470】

ジクロロメタン(800mL)およびMeOH(200mL)中のベンジル5-(4-フルオロフェニル)-7-(6-(メトキシカルボニル)スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレートC141(218g、351mmol)の溶液を、水素化条件20psiおよび20%Pd(OH)₂/C(約50%水、7g、5mmol)触媒、20~28 で3時間の対象にした。混合物を、Solkaflorパッドを通してろ過し、80:20のCH₂Cl₂:MeOH(250mL)で洗浄した。濾液を蒸発させ、メタノール(100mL)で共晶させた。残渣を、50 でメタノール(525mL)中で粉砕し、10 まで冷却し、濾過(ゆっくり)し、冷却メタノール(200mL)で洗浄し、乾燥させて、灰色の固体(161g)を得た。この物質を、5:95のMeOH:CH₂Cl₂(2.8L)に溶解し、マグネソール(33g)およびシリカ(23g)と共に2時間攪拌した。次いで、混合物を、マグネソール(32g、上部)およびシリカ(32g、下部)のパッドを通して濾過し、5:95のMeOH:CH₂Cl₂(500mL)で洗浄した。濾液を蒸発し、MTBE(500mL)中、50 で粉砕し、20 まで冷却した。濾過、続いてMTBEでの洗浄、次いで、乾燥により、生成物を淡灰色の固体として得た。収率:152.5g、313mmol、89%。

工程6.6-(5-(4-フルオロフェニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル)スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(108)の合成

【0471】

メタノール(500mL)中のメチル6-(5-(4-フルオロフェニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル)スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(152g、312mmol)のスラリーに、水(250mL)中の45%KOH(75mL

10

20

30

40

50

、0.88 mol)の混合物を加えた。混合物を、50 に21時間加熱した。混合物を、25まで冷却し、セライト(登録商標)(5g)で30分間攪拌し、次いで、セライト(登録商標)(15g)のパッドを通して濾過し、1:1の水:メタノール(100mL)で洗浄した。濾液を、17まで冷却し、酢酸(56mL、0.98 mol)で処理した。得られたスラリーを、水(250mL)で希釈し、次いで、約20 Cで65分間攪拌し、その後、濾過した。固体を、水(250mL)で洗浄し、45 の真空オープン中で乾燥させて、生成物を白色の固体として得た。収率: 140.6g、297mmol、95%。

化合物109の単結晶X線構造決定

【0472】

化合物109の結晶を、ジクロロメタンおよびメタノール中の5mg/mLの溶液をゆっくりと蒸発させることによって成長させた。X線回折データを100Kで、Cu K放射($\lambda=1.5478$)およびCPAD検出器を備えたBruker回折計上で取得した。構造を、SHELXプログラムスイート(Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008年) A64, 112~122頁)を使用して、解読して、明らかにした。絶対構造は、0.11(5)の精密フラックパラメータを用いて変則的な分散体によって正しく割り当てられたと決定した。正しい割り当ての絶対構造、 $P2(\text{真})=1.000$ $P3(\text{真})=1.000$ $P3(\text{rac-twin})=0.2 \times 10^{-12}$ $P3(\text{偽})=0.2 \times 10^{-8}$ と一致するPLATON生成ベイズ統計を使用して、さらなるBijvoet解析を行った。(Spek, A.L., Acta Cryst., (2009年) D65, 148~155頁)。結晶学的データを表7において要約する。

【表7 - 1】

表7. 化合物109の結晶データおよび構造精密化

実験式	$C_{56} H_{56} F_2 N_6 O_6$
式量	947.06
温度	100(2)K
波長	1.54178 Å
結晶系	三斜晶系
空間群	P1
単位セルの寸法	$a=13.0131(3)$ Å $\alpha=94.6870(10)^\circ$
	$b=13.3927(3)$ Å $\beta=97.2570(10)^\circ$
	$c=16.2347(4)$ Å $\gamma=102.3450(10)^\circ$
体積	2724.52(11) Å ³
Z	2
密度(計算値)	1.154Mg/m ³
F2上の適合度	1.030
最終R指数[$I > 2\sigma(I)$]	R1=0.0493、wR2=0.1325
R指数(全データ)	R1=0.0555、wR2=0.1411
絶対構造パラメータ	0.11(5)

化合物144 ~ 151

【0473】

化合物144 ~ 151(表7)を、化合物16または33の調製について記載した通り、S7から、ならびに対応するアルデヒドまたはアセタールを還元アルキル化、続いてCbz除去により調製した。これらの実施例では、 $MePh_2SiH$ および $MeSO_3H$ を、還元アルキル化工程で使用した。Cbz基を、Pd/Cおよびギ酸アンモニウムで除去した。

10

20

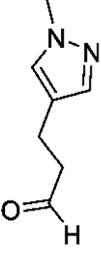
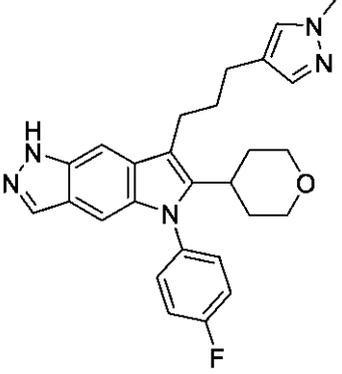
30

40

50

【表 7 - 2】

表 7. 調製方法、化合物 144~151 の構造および物理化学データ

化合物	アルデヒド またはアセ タール	生成物	¹ H NMR; LC m/z [M+H] ⁺ 、構造コメント
144 ¹			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.60 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 5H), 7.31 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.88 – 3.81 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.17 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.90

10

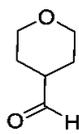
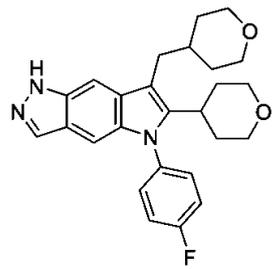
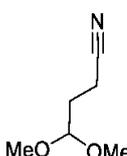
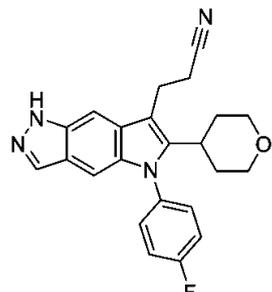
20

30

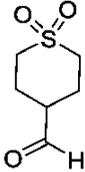
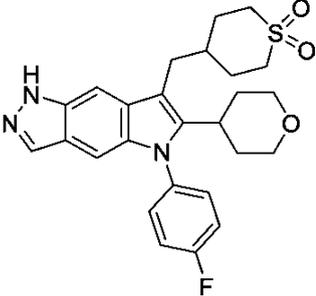
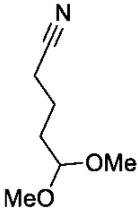
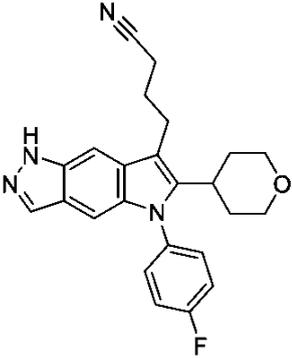
40

50

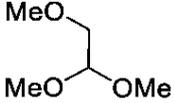
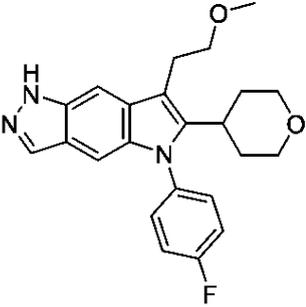
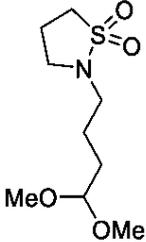
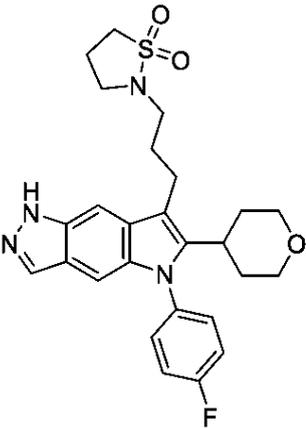
【表 7 - 3】

			(t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.60 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.82 (qd, J = 12.9, 6.4 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 12.9 Hz, 2H)。LCMS m/z 458.18 [M+H] ⁺ 。	
145 ¹			¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.08 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 4H), 7.05 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.93 (m, 4H), 3.43 - 3.32 (m, 4H), 3.07 (tt, J = 12.4, 3.5 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.15 - 1.89 (m, 3H), 1.69 (m, 4H), 1.58 - 1.41 (m, 2H)。LCMS m/z 434.15 [M+H] ⁺ 。	10 20
146 ¹			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.69 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.00 (s, 1H), 3.85 (dd, J = 11.4, 3.9 Hz, 2H), 3.24 (m, 4H), 3.00 (m, 1H), 2.87 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.70 (d, J = 12.8 Hz, 2H)。LCMS m/z 389.23 [M+H] ⁺ 。	30 40

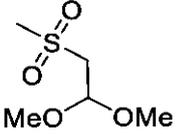
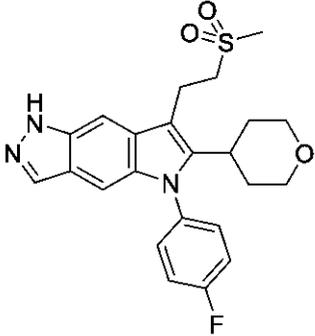
【表 7 - 4】

147 ¹			<p>¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.14 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 4H), 7.09 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.17 - 3.06 (m, 3H), 3.06 - 2.98 (m, 2H), 2.96 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.25 - 2.07 (m, 3H), 2.05 - 1.87 (m, 4H), 1.71 (d, J = 12.9 Hz, 2H)。LCMS m/z 482.11 [M+H]⁺。</p>	10 20
148 ¹			<p>¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.06 (s, 1H), 7.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.29 (m, 5H), 7.08 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.6, 4.2 Hz, 2H), 3.39 - 3.31 (m, 2H), 3.17 - 3.05 (m, 2H), 3.01 (tt, J = 12.5, 3.6 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.13 - 1.96 (m, 4H), 1.78 - 1.67 (m, 2H)。LCMS m/z 403.23 [M+H]⁺。</p>	30 40

【表 7 - 5】

149 ¹			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.62 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 3.86 (dd, J = 11.4, 4.0 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.21 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 1.97 – 1.80 (m, 2H), 1.67 (d, J = 12.8 Hz, 2H)。LCMS m/z 394.2 [M+H]⁺。</p>	10 20
150 ¹			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.64 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 3.86 (dd, J = 11.3, 4.0 Hz, 2H), 3.29 – 3.17 (m, 6H), 3.09 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.91 (m, 3H), 2.27 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 1.89 (m, 4H), 1.67 (d, J = 12.9 Hz, 2H)。LCMS m/z 497.15 [M+H]⁺。</p>	30 40

【表 7 - 6】

151 ¹			¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.00 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.29 (m, 4H), 7.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 11.6, 4.2 Hz, 2H), 3.49 (m, 4H), 3.40 - 3.31 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.00 (tt, J = 12.6, 3.6 Hz, 1H), 2.14 - 1.97 (m, 2H), 1.76 (d, J = 12.2 Hz, 2H)。LCMS m/z 442.16 [M+H] ⁺ 。
------------------	---	---	---

10

20

1. 逆相 HPLC による精製。方法：C18 Waters Sunfire カラム (30×150mm、5 ミクロン)。勾配：0.1%トリフルオロ酢酸を有する H₂O 中の MeCN

化合物 152 および 153

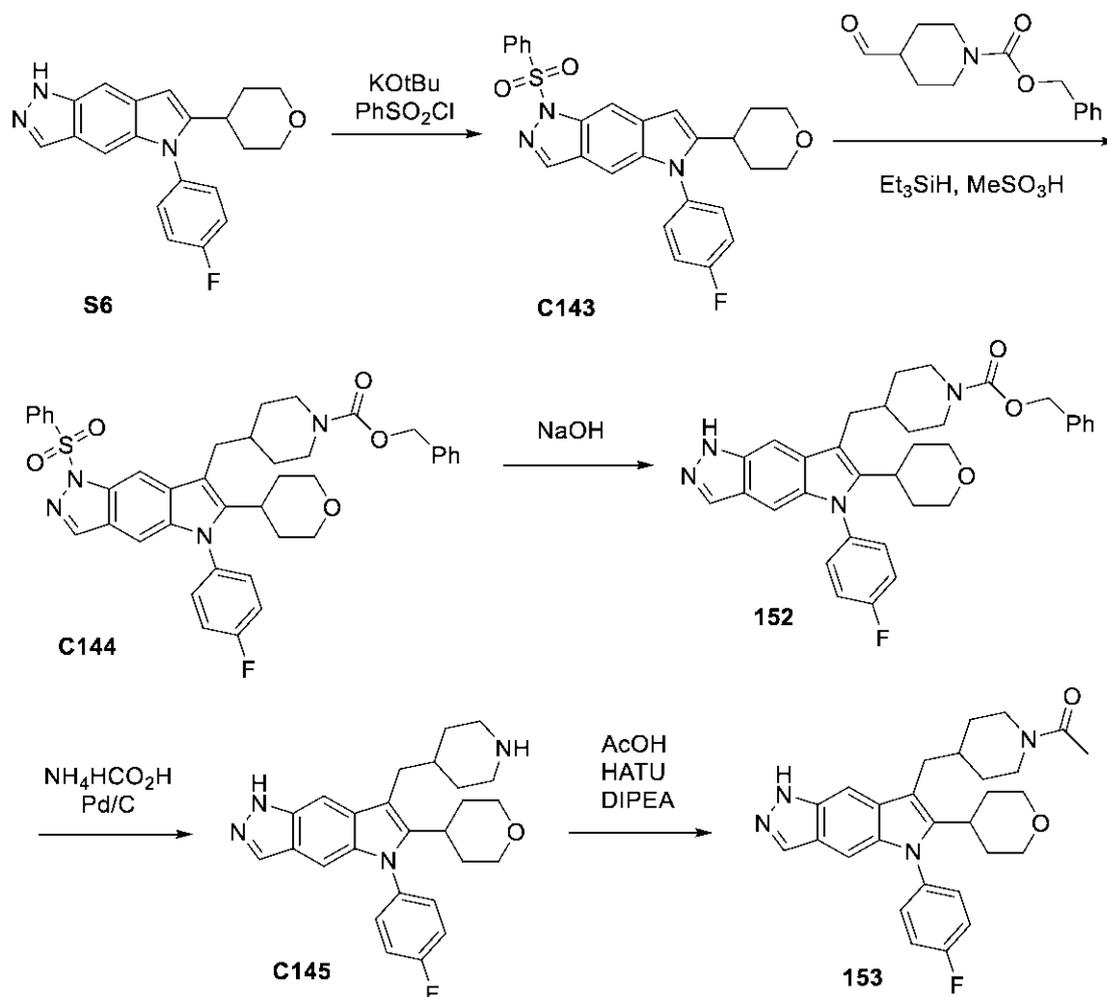
ベンジル 4-[[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート (152) および 1-[4-[[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]メチル]-1-ピペリジル]エタノン (153)

30

40

50

【化 2 5 0】



10

20

工程1. 1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール(C143)の合成

30

【0474】

0 のTHF(120mL)中の5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾールS6(10g、29.8mmol)の溶液に、KOtBu(4.2g、37.3mmol)を加え、混合物を10分間攪拌した。ベンゼンスルホニルクロリド(4.4mL、34.5mmol)を加え、混合物を0 で1時間、次いで、室温でさらに1時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、次いで、飽和NH₄ClおよびCH₂Cl₂を加えた。有機相を分離し、乾燥させた。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:EtOAc中0~60%のCH₂Cl₂に)による精製により、生成物を白色の固体として得、これは、約5%のS6(11.8g、83%)を含有していた。¹HNMR(300MHz, クロロホルム-d) 8.38 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.04 - 7.93 (m, 2H), 7.57 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 3H), 7.15 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 2H), 3.37 (td, J = 11.8, 2.3 Hz, 2H), 2.82 (ddt, J = 11.5, 8.0, 3.9 Hz, 1H), 1.98 - 1.70 (m, 5H)。LCMS m/z 476.2 [M+H]⁺。

40

工程2. ベンジル4-[[1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート(C144)の合成

【0475】

ベンジル4-[[1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレートを

50

、C143およびベンジル4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレートから、化合物33の調製について記載した還元カップリング方法を使用して、調製した。逆相クロマトグラフィー(カラム:C18カラム;勾配:0.2%ギ酸を含む水中の0~100%のMeCN)による精製により、生成物を得た。ベンジル4-[[1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート(168.1mg、77%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.45 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (dt, J = 21.7, 7.9 Hz, 6H), 7.40 - 7.27 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.09 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.24 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.91 - 2.65 (m, 4H), 1.91 - 1.58 (m, 7H), 1.39 - 1.26 (m, 2H)。LCMS m/z 707.03 [M+H]⁺。 10

工程3. ベンジル4-[[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート(152)の合成【0476】

バイアルに、ベンジル4-[[1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレートC144(160mg、0.23mmol)を充填し、THF(3.2mL)およびMeOH(1.6mL)に溶解した。NaOH(1M、1.4mmolの1.36mL)を加え、反応物を、50 で90分間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣を、水(5mL)に懸濁した。HCl(1M、1.4mmolの1.36mL)を加えて、反応を中和した。逆相HPLC(方法:C18Waters Sunfireカラム(30×150mm、5ミクロン)、勾配:0.2%ギ酸を含むH₂O中の10~100%のMeCN)による精製により、生成物を白色の固体として得た。ベンジル4-[[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート(96.6mg、65%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.57 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 4H), 7.40 - 7.31 (m, 5H), 6.94 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.04 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 3.07 - 2.93 (m, 1H), 2.81 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 1.81 - 1.57 (m, 7H), 1.35 - 1.27 (m, 2H)。LCMS m/z 567.16 [M+H]⁺。 20

工程4.5-(4-フルオロフェニル)-7-(4-ピペリジルメチル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(C145)の合成【0477】 30

20mLのシンチレーションバイアルに、ベンジル4-[[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート(90mg、0.14mmol)、パラジウム炭素(64mg、0.60mmol)、およびギ酸アンモニウム(120mg、1.90mmol)を充填した。MeOH(2mL)を加え、バイアルを密封し、60 で20分間加熱した。反応混合物を、セライト(登録商標)のプラグを通し、フィルターを、過剰なMeOHで洗浄した。逆相クロマトグラフィー(カラム:C18カラム;勾配:0.2%ギ酸を含む水中の10~100%のMeCN)による精製により、生成物を得た。所望の生成物を、オフホワイト固体として得た。5-(4-フルオロフェニル)-7-(4-ピペリジルメチル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(52.5mg、85%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.65 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 5H), 6.95 (s, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 3.28 - 3.16 (m, 4H), 2.99 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.87 - 1.74 (m, 4H), 1.64 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.54 - 1.38 (m, 2H)。LCMS m/z 433.16 [M+H]⁺。 40

工程5.1-[4-[[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]メチル]-1-ピペリジル]エタノン(153)の合成【0478】

一つのドラムバイアルに、5-(4-フルオロフェニル)-7-(4-ピペリジルメチル)-6-テトラ 50

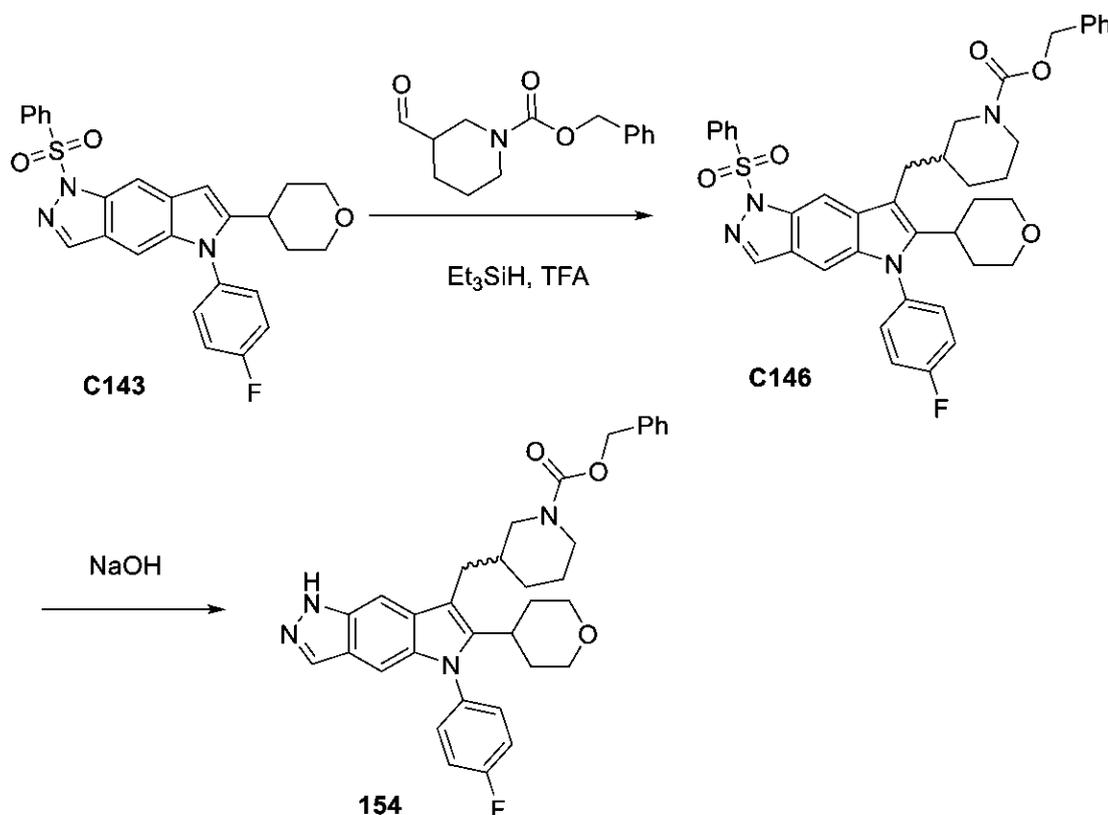
ヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾールC145(8mg、0.02mmol)を充填し、DMF(350 μ L)に溶解した。AcOH(1.1 μ L、0.02mmol)およびDIPEA(3.4 μ L、0.02mmol)を加え、溶液を0 $^{\circ}$ Cまで冷却した。HATU(8mg、0.02mmol)を加え、反応物を、0 $^{\circ}$ Cで20分間攪拌した。反応混合物を、SFCにより精製して、生成物を得た。1-[4-[[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]メチル]-1-ピペリジル]エタノン(2.0mg、22%)。LCMS m/z 475.14 [M+H]⁺。

化合物154

ベンジル3-[[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート(154)

10

【化251】



20

30

【0479】

化合物154を、(C143)のベンジル3-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレートでの還元カップリング、次いで、NaOHでの加水分解により調製して、化合物152の調製について記載した方法を使用して、フェニルスルホニル基を除去した。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.60 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.54 - 7.04 (m, 10H), 6.95 (s, 1H), 5.09 - 4.86 (m, 2H), 4.06 - 3.94 (m, 2H), 3.86 - 3.71 (m, 2H), 3.29 - 3.14 (m, 2H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.87 - 2.62 (m, 4H), 1.96 - 1.48 (m, 7H), 1.40 - 1.28 (m, 2H)。LCMS m/z 567.21 [M+H]⁺。

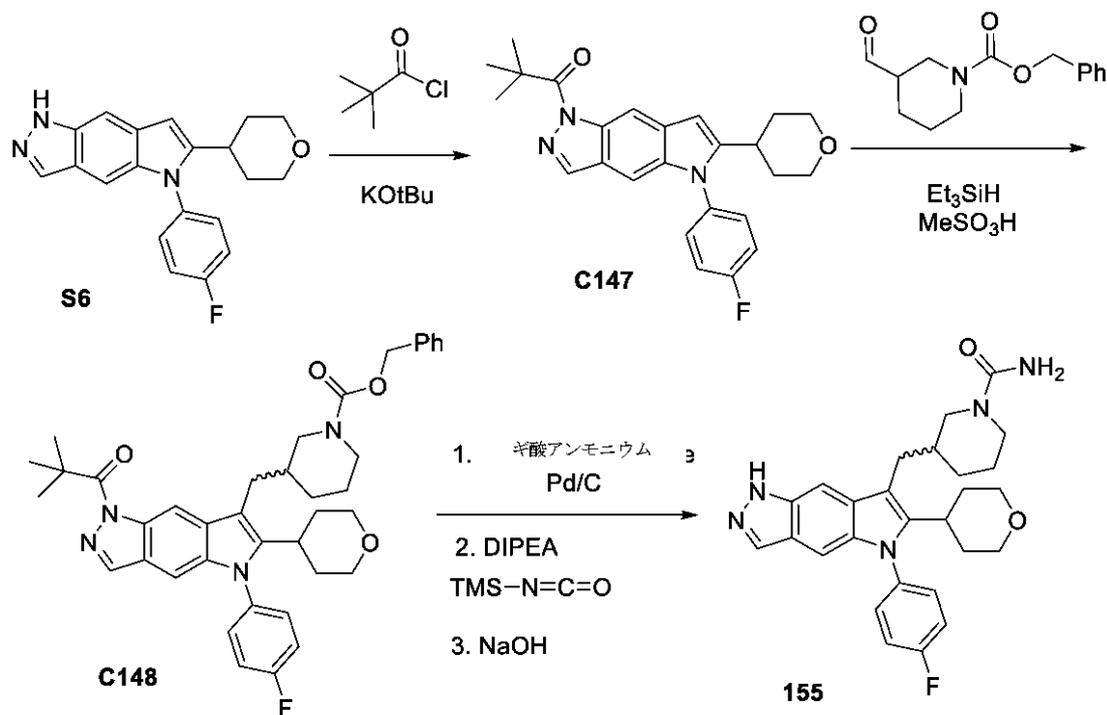
40

化合物155

3-[[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]メチル]ピペリジン-1-カルボキサミド(155)

50

【化 2 5 2】



10

20

工程 1.1-[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン(C147)の合成

【0480】

5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾールS6(10g、29.8mmol)を含有するバイアルに、THF(320mL)を加え、混合物を、氷浴中で0℃まで冷却した。KOtBu(7.39g、65.9mmol)を添加し、混合物を5分間撹拌させた。2,2-ジメチルプロパノイルクロリド(14.5mL、117.9mmol)を滴下し、黄色/褐色の溶液を得て、混合物を0℃で1時間撹拌した。水(200mL)およびジクロロメタン(250mL)を加え、混合物を、追加のジクロロメタン(2×50mL)で抽出した。有機相を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を除去した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中0~5%のEtOAc)により精製により、生成物を得た。1-[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン(10.7g、83%)。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.69 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.4, 4.9$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.01 (dd, $J = 12.0, 4.1$ Hz, 2H), 3.37 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 1.89 (qd, $J = 12.2, 4.1$ Hz, 2H), 1.78 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.61 (d, $J = 1.3$ Hz, 9H)。LCMS m/z 420.34 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

工程 2. ベンジル3-[[1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート(C148)の合成

【0481】

20mLのシンチレーションバイアルに、1-[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オンC147(260mg、0.61mmol)およびベンジル3-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレート(641mg、2.6mmol)を充填した。ジクロロメタン(3mL)、続いて Et_3SiH (360 μL 、2.3mmol)、およびメタンスルホン酸(73 μL 、1.13mmol)を加えた。バイアルを密封し、50℃の加熱ブロックに置き、一晩加熱した。混合物を、飽和 NaHCO_3 で洗浄し、分相器を通して、有機相を収集した。逆相クロマトグラフィー(カラム:C18カラム;勾配:0.2% 𑁫酸を含む水中の0~100%のMeCN)による精製により、生成物を得た。ベンジル3-[[

40

50

1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート(363.8 mg、90%)。LCMSm/z 651.18 [M+H]⁺。

工程3. 1-[5-(4-フルオロフェニル)-7-(3-ピペリジルメチル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オンの合成
【0482】

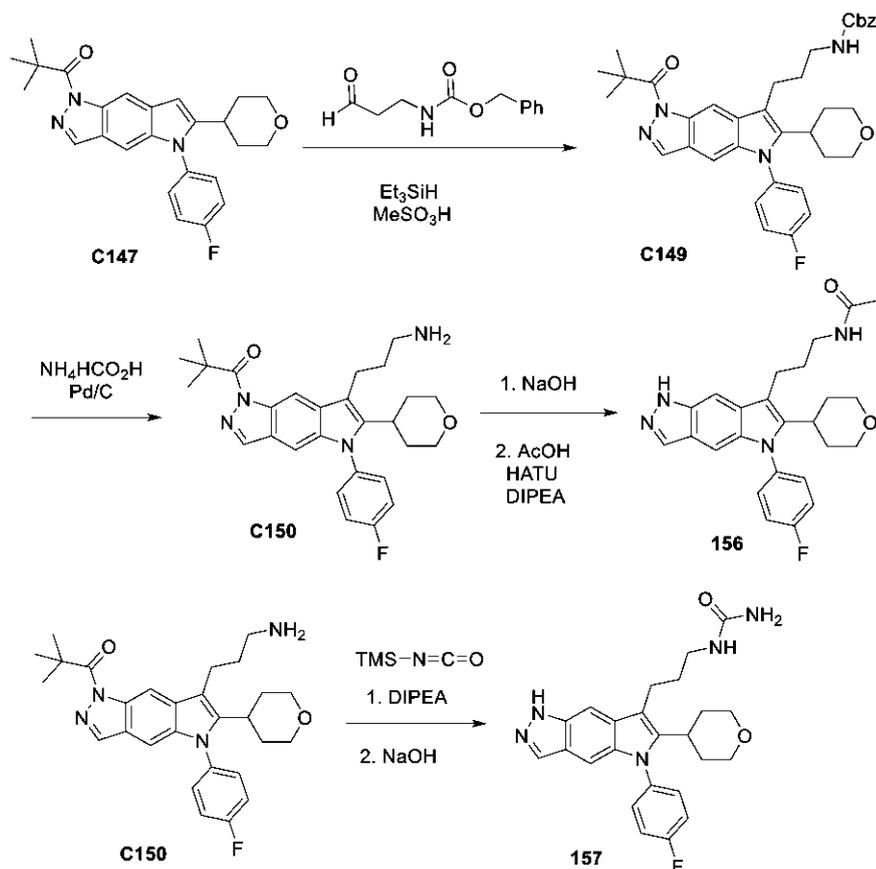
20mLのシンチレーションバイアルに、ベンジル3-[[1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレートC148(363mg、0.55mmol)、パラジウム炭素(340mg、3.2mmol)、およびギ酸アンモニウム(430mg、6.82mmol)を充填した。MeOH(5mL)を加え、バイアルを密封し、60 で10分間加熱した。反応混合物を、セライト(登録商標)のプラグを通し、フィルターを、過剰なMeOHで洗浄した。溶媒を蒸発させ、粗物質を、最小DMSO中に取り、15.5gの金C18カラム上の0.2%ギ酸を含む水中の10~100%アセトニトリルの勾配を使用した逆相クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を、白色の固体として得た。1-[5-(4-フルオロフェニル)-7-(3-ピペリジルメチル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン(215.4mg、76%)。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.50 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.59 - 7.44 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 3.26 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 3.21 - 3.00 (m, 4H), 2.88 - 2.81 (m, 2H), 2.78 - 2.63 (m, 2H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.86 - 1.72 (m, 4H), 1.68 - 1.59 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.41 - 1.29 (m, 1H)。LCMS m/z 517.17 [M+H]⁺。

工程4および5.3-[[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]メチル]ピペリジン-1-カルボキサミド(155)の合成
【0483】

バイアルに、1-[5-(4-フルオロフェニル)-7-(3-ピペリジルメチル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン(11 mg、0.021mmol)を充填し、ジクロロメタン(500 μL)に溶解した。DIPEA(4.1 μL、0.02354mmol)およびイソシアネート(トリメチル)シラン(3.2 μL、0.024mmol)を加え、反応物を、室温で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を、THF(240 μL)およびMeOH(120 μL)に溶解した。NaOH(1M、0.13mmolの126 μL)を加え、反応物を、50 で30分間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣を、HCl(1M、0.13mmolの126 μL)に懸濁した。粗物質を、最小DMSO中に取り、15.5gの金C18カラム上の0.2%ギ酸修飾剤を含む水中の10~100%アセトニトリルの勾配を使用した逆相クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を、オフホワイト色の固体として得た。3-[[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]メチル]ピペリジン-1-カルボキサミド(5.5mg、49%)。LCMSm/z 476.13 [M+H]⁺。
化合物156および化合物157

N-[3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロピル]アセトアミド(156)および3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロピルウレア(157)

【化 2 5 3】



10

20

工程1. ベンジルN-[3-[1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロピル]カルバメート(C149)の合成

【0484】

一つのドラムバイアルに、1-[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オンC147(147mg、0.34mmol)およびベンジルN-(3-オキソプロピル)カルバメート(290mg、1.4mmol)を充填した。ジクロロメタン(1.5mL)、続いて、 Et_3SiH (190 μL 、1.2mmol)およびメタンスルホン酸(50 μL 、0.77mmol)を加えた。バイアルを密封し、室温で15分間撹拌した。反応混合物を、飽和 NaHCO_3 で洗浄し、混合物を、分相器を通して、有機相を収集した。溶媒を蒸発させ、粗物質を、最小のDMSOに溶解し、逆相クロマトグラフィー(C18カラム、勾配:0.2%ギ酸を含む水中の10~100%のアセトニトリル)により精製して、生成物を得た。ベンジルN-[3-[1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロピル]カルバメート(101.0mg、44%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.49 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 5H), 7.40 - 7.26 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 3.28 - 3.14 (m, 4H), 2.98 - 2.84 (m, 3H), 1.96 - 1.78 (m, 4H), 1.72 - 1.64 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。LCMS m/z 611.17 [M+H] $^+$ 。

30

40

工程2.1-[7-(3-アミノプロピル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン(C150)の合成

【0485】

20mLのバイアルに、ベンジルN-[3-[1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロピル]カルバメートC149(100mg、0.16mmol)、パラジウム(122mg、1.15mmol)、およ

50

びギ酸アンモニウム(123mg、1.95mmol)を充填した。MeOH(4mL)を加え、バイアルを密封し、60℃で10分間加熱した。反応混合物を、セライト(登録商標)のプラグを通し、フィルターを、過剰なMeOHで洗浄した。溶媒を蒸発させ、粗物質を、最小DMSO中に取り、逆相クロマトグラフィー(勾配:0.2%ギ酸を含む水中の10~100%アセトニトリル)により精製した。1-[7-(3-アミノプロピル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン(52.9mg、67%)。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) 8.52(s,1H),8.42-8.34(m,1H),7.58-7.42(m,4H),7.20(s,1H),3.92-3.81(m,2H),3.24(t,J=11.5Hz,2H),3.05-2.87(m,5H),1.99-1.82(m,4H),1.68(d,J=12.5Hz,2H),1.52(s,9H)。LCMS m/z 477.16 [M+H]⁺。

10

工程3.N-[3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロピル]アセトアミド(156)の合成

【0486】

バイアルに、1-[7-(3-アミノプロピル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オンC150(6mg、0.013mmol)を充填し、DMF(300μL)に溶解した。AcOH(1μL、0.018mmol)およびDIPEA(2.4μL、0.014mmol)を加え、溶液を0℃に冷却した。HATU(6mg、0.016mmol)を加え、反応物を、0℃で30分間撹拌した。NaOH(1M、0.08mmolの75μL)を反応混合物に直接加え、これを、50℃に加熱した。逆相クロマトグラフィー(カラム:C18カラム;勾配:0.2%ギ酸を含む水中の0~100%のMeCN)による精製により、生成物を得た。N-[3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロピル]アセトアミド(3.0mg、54%)。¹HNMR(400MHz,メタノール-d₄) 8.24-8.10(m,1H),7.94(s,1H),7.55(d,J=3.6Hz,1H),7.41-7.30(m,4H),7.06(s,1H),4.00-3.91(m,2H),3.42-3.31(m,4H),3.02-2.89(m,3H),2.12-1.88(m,7H),1.71(d,J=13.2Hz,2H)。LCMS m/z 435.14 [M+H]⁺。

20

工程4.3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロピルウレア(157)の合成

【0487】

バイアルに、1-[7-(3-アミノプロピル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オンC150(7.4mg、0.015mmol)を充填し、ジクロロメタン(300μL)に溶解した。DIPEA(3μL、0.017mmol)およびイソシアネート(トリメチル)シラン(2.3μL、0.02mmol)を加え、反応物を、室温で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を、THF(160μL)に溶解し、MeOH(80μL)、およびNaOH(1M、0.09mmolの92μL)を加えた。反応物を、50℃で30分間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣を、HCl(1M、0.09mmolの92μL)に懸濁した。逆相クロマトグラフィー(カラム:C18.勾配:0.2%のギ酸を含む水中の0~100%のMeCN)で生成物を得た。3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロピルウレア(4.0mg、57%)。¹HNMR(400MHz,メタノール-d₄) 8.27-8.10(m,1H),7.94(s,1H),7.55(d,J=3.6Hz,1H),7.42-7.29(m,4H),7.06(s,1H),4.00-3.90(m,2H),3.38-3.34(m,2H),3.03-2.86(m,3H),2.15-1.88(m,6H),1.71(d,J=13.2Hz,2H)。LCMS m/z 435.99 [M+H]⁺。

30

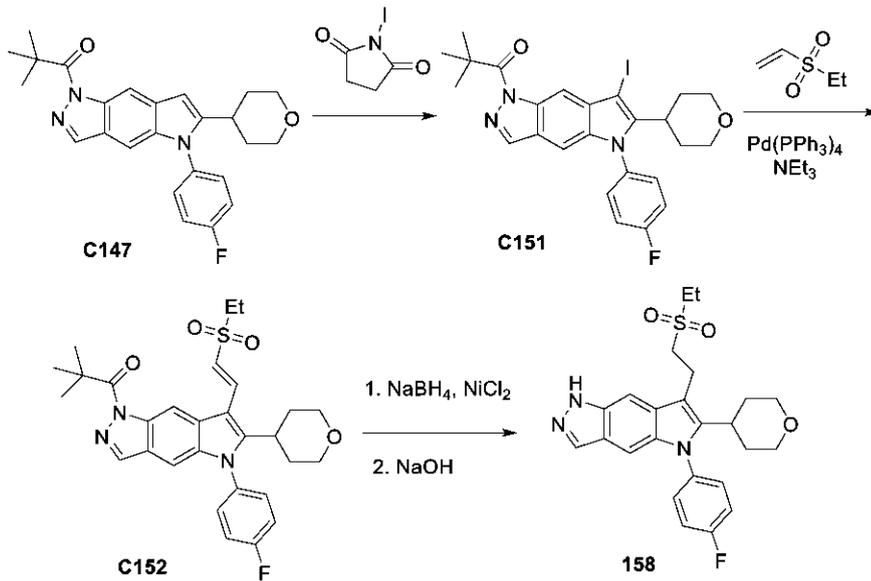
40

化合物158

7-(2-エチルスルホニルエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(158)

50

【化 2 5 4】



10

工程 1.1-[5-(4-フルオロフェニル)-7-ヨード-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン(C151)の合成

20

【0488】

1-[5-(4-フルオロフェニル)-7-ヨード-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オンC147を、1-[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン(10.67g、25.4mmol)から、化合物1の調製について記載した方法に従い、調製した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~5%のEtOAc)による精製、ヘプタンでの粉碎により、スクシンイミドを含有する褐色の固体を得た。水(250mL)を加え、混合物を30分間激しく撹拌した。混合物を、固体を過剰な水で洗浄しながら濾過した。固体を、ジクロロメタン(250mL)に溶解し、水(250mL)で洗浄した。相を分相器で分離し、有機相を濃縮して、生成物を得た。1-[5-(4-フルオロフェニル)-7-ヨード-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン(11.744g、84%)。¹HNMR(400MHz, クロロホルム-d) 8.63(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.37-7.30(m, 4H), 7.08(s, 1H), 4.04(dd, J = 11.7, 4.2 Hz, 2H), 3.38(t, J = 11.8 Hz, 2H), 3.07(t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.43(qd, J = 12.5, 4.3 Hz, 2H), 1.62(s, 9H)。LCMS m/z 546.33[M+H]⁺。工程 2.1-[7-[(E)-2-エチルスルホニルビニル]-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン(C152)の合成

30

【0489】

1-[5-(4-フルオロフェニル)-7-ヨード-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オンC151(100mg、0.17mmol)およびPd(PPh₃)₄(20mg、0.017mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1600μL)に懸濁した。次いで、1-ビニルスルホニルエタン(40μL、0.38mmol)およびEt₃N(90μL、0.65mmol)を加えた。反応物を、マイクロ波中、120μWで20分間加熱した。水およびジクロロメタンを加えた。混合物を、ジクロロメタン(3×)で抽出した。有機相を、分相器に通し、合わせ、真空中で濃縮した。逆相クロマトグラフィー(カラム:C18カラム;勾配:0.1%ギ酸を含む水中の0~70%のMeCN)による精製により、生成物を得た。1-[7-[(E)-2-エチルスルホニルビニル]-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン(63.0mg、65%)。LCMS m/z 538.09[M+H]⁺。

40

50

工程3.7-(2-エチルスルホニルエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(158)の合成

【0490】

パートA. MeOH(2mL)中のNiCl₂(32.54mg、0.25mmol)の懸濁液に、氷浴中で、NaBH₄(9.5mg、0.25mmol)を加えた。混合物を、15分間攪拌し、MeOH(1mL)中の1-[7-[(E)-2-エチルスルホニルピニル]-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オンC152(45mg、0.08mmol)の懸濁液をゆっくり加えた。混合物を、30分間攪拌した。追加の量の水素化ホウ素ナトリウム(9.5mg、0.25mmol)を加え、混合物を30分間さらに攪拌した。反応物を、水でクエンチし、濾過し、濃縮した。水およびジクロロメタンを加えた。混合物を、ジクロロメタン(3×)で抽出した。有機相を、分相器に通し、合わせ、真空中で濃縮した。 10

1-[7-(2-エチルスルホニルエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン、LCMS m/z 540.16 [M+H]⁺。

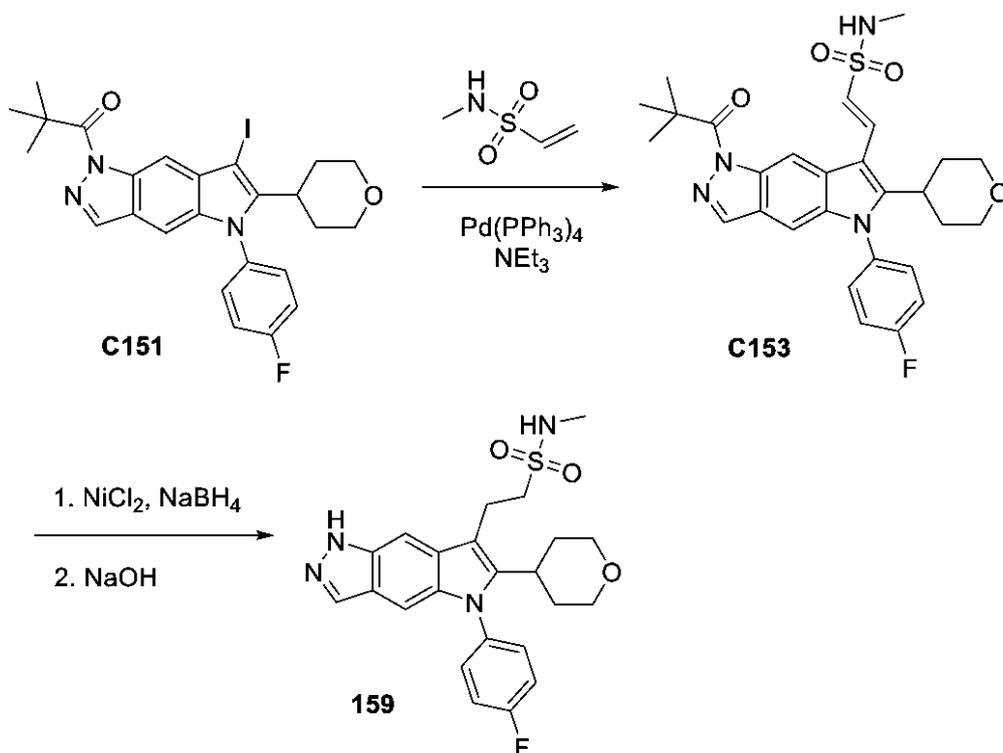
【0491】

パートB. パートAの粗製物を、EtOH(0.75mL)に懸濁した。次いで、NaOHの水溶液(1M、0.25mmolの250μL)を加え、反応物を、50℃で2時間加熱した。水およびジクロロメタンを加えた。混合物を、ジクロロメタン(3×)で抽出した。有機相を、分相器に通し、合わせ、真空中で濃縮した。白色の固体、7-(2-エチルスルホニルエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(5.2mg、13%)を得た。¹HNMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.96 (s, 1H), 7.60 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.25 (m, 4H), 7.10 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 3.52 - 3.40 (m, 4H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 3.19 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.76 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。LCMS m/z 456.06 [M+H]⁺。 20

化合物159

2-[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]-N-メチル-エタンスルホンアミド(159) 30

【化 2 5 5】



10

20

【 0 4 9 2】

化合物 159 を、1-[5-(4-フルオロフェニル)-7-ヨード-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オンから、158 の調製について記載した方法を使用して、調製した。逆相 HPLC による精製。方法：C18 Waters Sunfire カラム (30 × 150 mm、5 ミクロン)。勾配：0.1% トリフルオロ酢酸を有する H₂O 中の MeCN。次いで、生成物を、ヘプタン：ジクロロメタン (8:2) の混合物で粉碎して、生成物を得た。2-[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]-N-メチル-エタンスルホンアミド (6.1 mg、11%)。¹HNMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 4H), 7.11 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 11.7, 4.1 Hz, 2H), 3.45 - 3.32 (m, 6H), 3.03 - 2.89 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.07 (qd, J = 12.6, 4.4 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 13.2 Hz, 2H)。LCMS m/z 457.1 [M+H]⁺。

30

化合物 160 ~ 163

【 0 4 9 3】

化合物 160 ~ 163 (表 8) を、記載した標準的な一次アミド方法を使用したアンモニアとの HATU カップリングにより、対応する酸から調製した。

【 0 4 9 4】

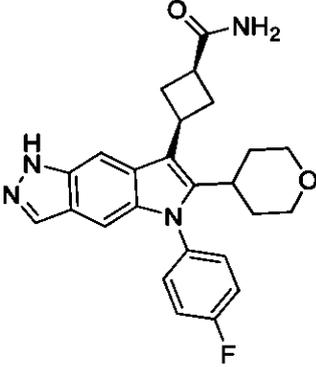
標準一次アミド形成手順：カルボン酸 (5 mg) および HATU を、DMF (0.3 mL) に懸濁し、次いで、DIPEA を、続いて NH₃ の水溶液を加えた。反応物を 30 分間攪拌した。水およびジクロロメタンを加えた。混合物を、ジクロロメタン (3 ×) で抽出した。有機相を、分相器に通し、合わせ、濃縮した。逆相 HPLC による精製。方法：C18 Waters Sunfire カラム (30 × 150 mm、5 ミクロン)。勾配：0.2% ギ酸を含む H₂O 中の MeCN。

40

50

【表 8 - 1】

表 8. 化合物 160~163 についての調製方法、構造および物理化学データ

化合物	酸出発物質	生成物	¹ HNMR; LC m/z [M+H] ⁺ 、構造コメント
160	112 から		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.77 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.94 - 6.72 (m, 1H), 3.96 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 11.5, 4.0 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 3.11 (p, J = 8.8 Hz, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.65 (d, J = 12.8 Hz, 2H)。

10

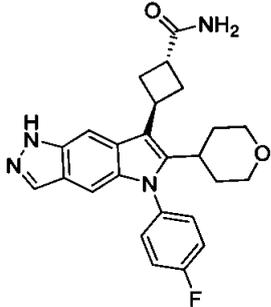
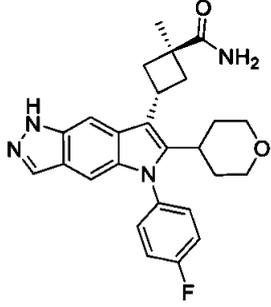
20

30

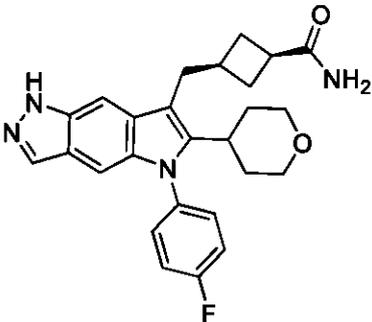
40

50

【表 8 - 2】

			LCMS m/z 433.34 [M+H] ⁺ .	
161	113 から		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.63 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.88 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.19 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.93 (q, J = 10.2 Hz, 2H), 2.78 (m, 1H), 1.89 (q, J = 12.7, 12.2 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 13.0 Hz, 2H)。シクロブチル由来のCH ₂ は、DMSOのピークと重複する。 LCMS m/z 433.39 [M+H] ⁺ .	10 20
162	114 から		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.59 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.96 - 3.78 (m, 3H), 3.18 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.86 - 2.73 (m, 3H), 2.63 (t, J =	30 40

【表 8 - 3】

			11.0 Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.70 - 1.61 (m, 2H), 1.59 (s, 3H)。LCMS m/z 447.38 [M+H] ⁺ 。
163	117 から		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.61 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.19 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.85 (dd, J = 10.8, 3.8 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 3.07 - 2.88 (m, 3H), 2.83 - 2.70 (m, 1H), 2.15 (q, J = 8.8, 8.1 Hz, 2H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.83 (q, J = 12.1, 11.4 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 12.8 Hz, 2H)。シクロブチル CHは、水のピーク と重複する。LCMS m/z 447.38 [M+H] ⁺ 。

10

20

30

化合物 164 ~ 165

【 0 4 9 5 】

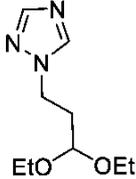
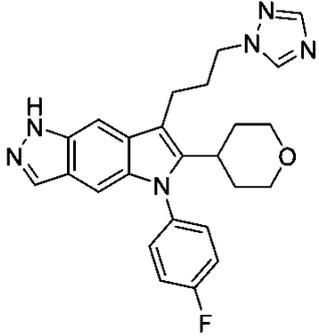
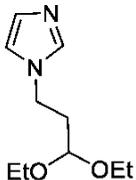
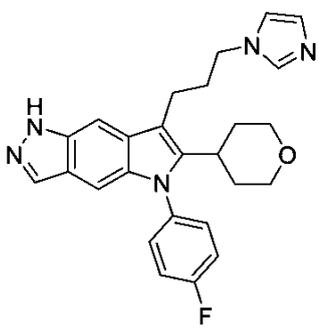
化合物 164 ~ 165 (表 9) を、S7 および 対応するアセタールから、化合物 16 または 33 の調製について記載した通り、調製した。これらの実施例では、MePh₂SiH および MeSO₃H を、還元カップリングにおいて使用した。Cbz 基を、Pd/C および ギ酸アンモニウムでの移送水素化により、除去した。

40

50

【表 9 - 1】

表 9. 化合物 164~165 についての調製方法、構造および物理化学データ

化合物	アルデヒド またはアセ タール	生成物	¹ H NMR; LC m/z [M+H] ⁺ 、構造コメント
164			¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.55 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 4H), 7.05 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 3H), 2.38 - 2.25 (m, 2H), 1.93 (qd, J = 12.7, 4.4 Hz, 2H), 1.70 - 1.62 (m, 2H)。 LCMS m/z 445.31 [M+H] ⁺ .
165			¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.28 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.93 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 7.05 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.98 - 3.86 (m, 2H), 3.25 (td, J = 11.8, 1.9 Hz, 2H), 3.01 - 2.79 (m, 3H), 2.32 -

10

20

30

40

【表 9 - 2】

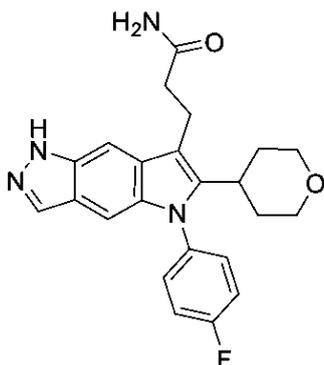
			2.18 (m, 2H), 1.90 (qd, J = 12.7, 4.4 Hz, 2H), 1.73 - 1.57 (m, 2H)。 LCMS m/z 444.32 [M+H] ⁺ .
--	--	--	---

50

化合物166

3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパンアミド(166)

【化256】



10

【0496】

化合物166を、化合物160~163の調製について記載した標準的な一次アミド形成手順に従って、HATUカップリングにより化合物107から調製した。

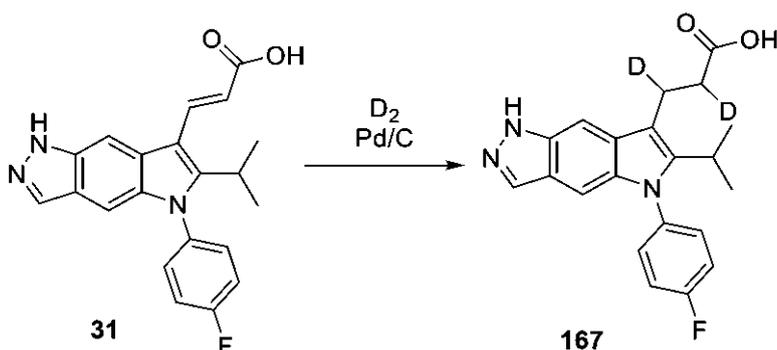
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 12.65 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (m, 5H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 3.22 (t, $J = 11.6$ Hz, 3H), 3.11 (dd, $J = 10.0, 6.5$ Hz, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.00 - 1.78 (m, 2H), 1.67 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H)。LCMS m/z 407.33 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

化合物167

2,3-ジジユウテリオ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(167)

【化257】



30

工程1. 2,3-ジジユウテリオ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(167)の合成

40

【0497】

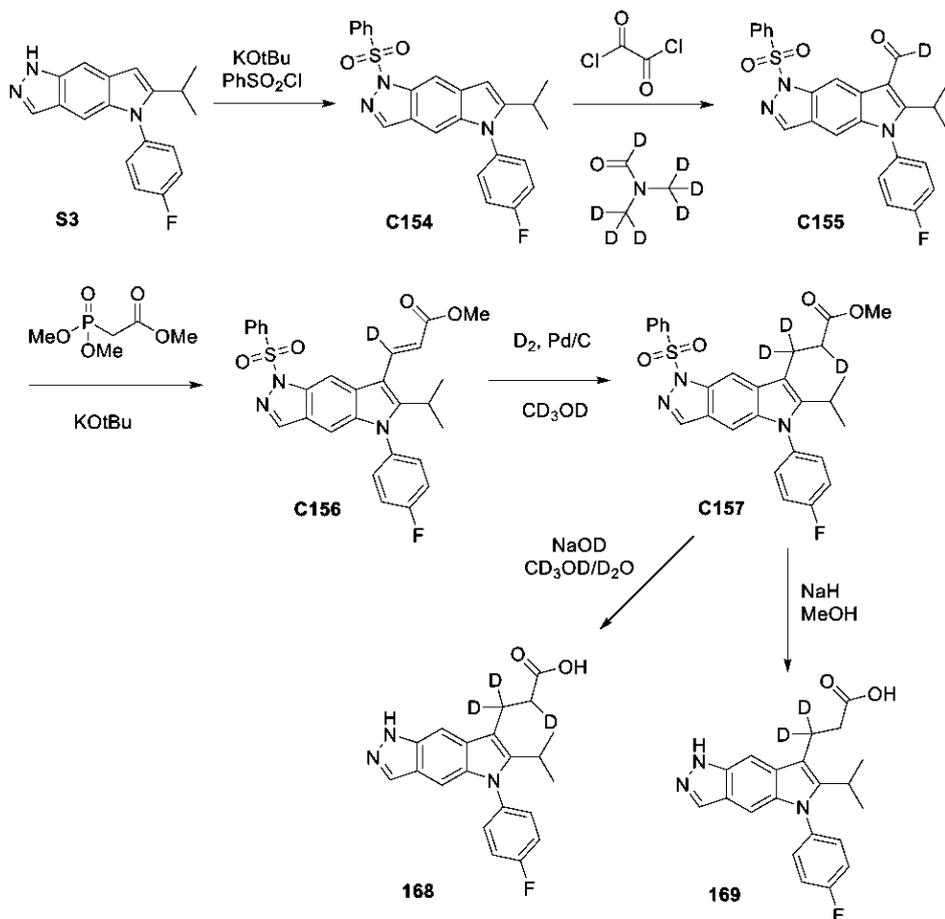
化合物31(30mg、0.083mmol)を、丸型ボトルフラスコに加え、その中に、炭素上のPd(9mg、0.008mmol)を、 N_2 下に加え、続いてEtOAc(5mL)およびメタノール- d_4 (4mL)を加えた。片面が D_2 のバルーンに接続した3方向のアダプターを、丸型ボトルに追加し、システムを真空で排気し、 D_2 を充填し、3回繰り返し、混合物を、 D_2 バルーン下で室温で4時間攪拌した。触媒を、セライト(登録商標)のパッドを通して濾去し、EtOAcおよびメタノールで洗浄した。濾液を、減圧下で濃縮した。逆相HPLCによる精製。方法： C_{18} Waters Sunfireカラム(30×150mm、5ミクロン)。勾配：0.2%ギ酸を含む H_2O 中のMeCN。2,3-ジジユウテリオ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(15.1mg、48%)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz

50

z, DMSO-d₆) 12.60 (s, 1H), 12.43 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.37 (m, 5H), 7.01 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.01 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。LCMS m/z 368.12 [M+H]⁺。

化合物168および169

2,3,3-トリジウテリオ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(168)および3,3-ジジウテリオ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(169)
【化258】



10

20

30

工程1. [1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]-ジウテリオ-メタノン(C155)の合成

【0498】

1-ジウテリオ-N,N-ビス(トリジウテリオメチル)ホルムアミド(2.22 mL、28.53 mmol)を、(COCl)₂の攪拌溶液(2M、4.440 mmolの2.22 mL)に0 で加えた。白色の懸濁液を、0 で10分間攪拌した。ジクロロメタン(10 mL)中の1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-ピロロ[2,3-f]インダゾールC154(1 g、2.30 mmol)の溶液を滴下した。懸濁液を、ゆっくり溶解して、赤色の溶液を形成させ、溶液を、室温で30分間、次いで、さらに1時間攪拌した。褐色の溶液を、飽和NaHCO₃(50 mL)で塩基化し、ジクロロメタン(100 mL)で希釈した。有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、MTBE 10 mL中にスラリー化し、濾過した。濾過ケーキを、高真空下で一晩乾燥させて、[1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]-ジウテリオ-メタノン(926 mg、86%)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.01 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.90 - 7.78 (m, 2H), 7.74 - 7.62 (m, 3H), 7.62 - 7.47 (m, 4H), 7.29 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.20 (p, J = 7.2 Hz, 1H

40

50

), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。LCMS m/z 463.17 [M+H]⁺。

工程2. メチル(E)-3-[1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]-3-ジユウテリオ-プロパ-2-エノエート(C156)の合成

【0499】

0 で、KOtBu(1M、3.910mmolの3.91mL)を、THF(12mL)中のメチル2-ジメトキシホスホリルアセテート(717 μ L、4.43mmol)の溶液に加え、溶液を、室温で30分間攪拌した。溶液は白色に変わり、反応混合物を氷浴上で冷却した。THF(12mL)中の[1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]-ジユウテリオ-メタノンC155(926mg、1.97mmol)の溶液を、滴下した。反応混合物を、70 で18時間加熱し、室温まで冷却した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、水(50mL)中でスラリー化した。水相を、EtOAc(2 \times 50mL)で抽出し、有機相を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗製物を、MeCNにスラリー化し、濾過し、真空オープン中で週末の間乾燥させて、メチル(E)-3-[1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]-3-ジユウテリオ-プロパ-2-エノエート(594mg、57%)を得た。¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.50 (s, 2H), 7.91 - 7.80 (m, 2H), 7.71 - 7.44 (m, 7H), 7.27 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.21 - 3.09(m, 1H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。LCMS m/z 519.2 [M+H]⁺。

10

工程3. メチル3-[1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]-2,3,3-トリジユウテリオ-プロパノエート(C157)の合成

20

【0500】

10%のPd/C(128mg、0.12mmol)を、丸底フラスコに窒素下に加えた。Pd/Cを酢酸エチルで湿らせ、EtOAc(11mL)およびトリジユウテリオ(ジユウテリオオキシ)メタン(11mL)中のメチル(E)-3-[1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]-3-ジユウテリオ-プロパ-2-エノエートC156(594mg、1.13mmol)の溶液を加えた。片側が重水素のバルーンに接続した三方向アダプターを、フラスコに付加した。システムを排出し、D₂で再充填した。サイクルを3回繰り返し、混合物を、D₂バルーン下、室温で4時間攪拌した。触媒を、セライト(登録商標)のパッドを通して濾去し、EtOAcおよびメタノールで洗浄した。濾液を濃縮して、生成物を得た。メチル3-[1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]-2,3,3-トリジユウテリオ-プロパノエート(550mg、91%)。¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.43 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.16 (t, J = 1.0Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 2H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.56 - 7.39 (m, 6H), 7.13(d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.04 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 2.69 (s, 1H), 1.25(d, J = 7.1 Hz, 6H)。LCMS m/z 523.25 [M+H]⁺。

30

工程4.2,3,3-トリジユウテリオ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(168)の合成

【0501】

3-[1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]-2,3,3-トリジユウテリオ-プロパノエートC157(70mg、0.13mmol)を、トリジユウテリオ(ジユウテリオオキシ)メタン(1.5mL)およびTHF(1.5mL)に溶解した。D₂O(0.5mL)および[²H]O(ナトリウム塩)(40%w/v、1.317mmolの135 μ L)を加え、混合物を、65 で2時間攪拌した。混合物を、室温まで冷却し、減圧下で乾燥まで濃縮した。D₂O(1mL)およびDMSO-d₆2mLを添加した。逆相クロマトグラフィー(カラム:C18カラム;勾配:0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の10~100%のMeCN)による精製により、生成物を得た。2,3,3-トリジユウテリオ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(トリフルオロアセテート塩)(35.3mg、61%)。¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.61 (s, 2H

40

50

), 7.95 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 5H), 7.01 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 3.01 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.55 (s, 1H), 1.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H). LCMS m/z 369.2 $[M+H]^+$.

工程5. 3,3-ジジュウテリオ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(169)の合成

【0502】

メチル3-[1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]-2,3,3-トリジュウテリオ-プロパノエートC157(59mg、0.11mmol)および攪拌棒を、30mlのバイアルに加え、続いて、メタノール(3.3mL)を加えた。水素化ナトリウム(28mg、0.70mmol)を加え、反応物を窒素で洗い流し、バイアルを密封した。反応物を、70 で一晩加熱し、次いで、乾燥まで濃縮した。逆相クロマトグラフィー(カラム:C18カラム;勾配:0.1%TFAを含む水中の10~100%のMeCN)による精製により、生成物を得た。3,3-ジジュウテリオ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(トリフルオロ酢酸(0.5))(13.0mg、27%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 12.45 (s, 2H), 7.95 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 5H), 7.01 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 3.01 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.57 (s, 2H), 1.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H). LCMS m/z 368.21 $[M+H]^+$.

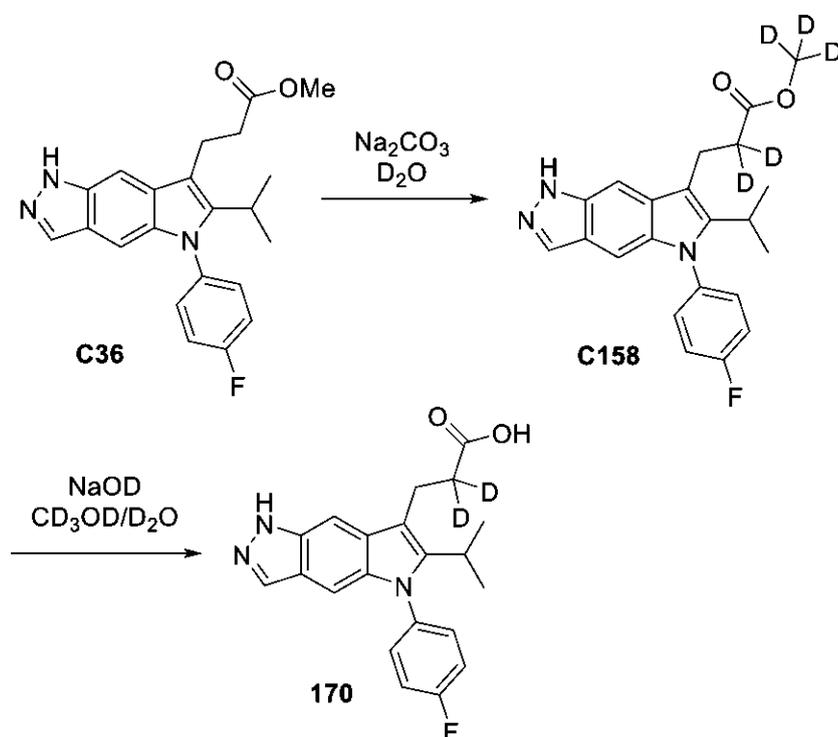
10

化合物170

2,2-ジジュウテリオ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(170)

20

【化259】



30

40

工程1. トリジュウテリオメチル2,2-ジジュウテリオ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパノエート(C158)の合成

【0503】

メチル3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパノエートC36(22.9mg、0.06mmol)および Na_2CO_3 (30mg、0.28mmol)を、4mlのバイアルに秤量し、攪拌棒を加えた。トリジュウテリオ(ジュウテリオオキシ)メタン(1.5mL)を加え、窒素で洗浄した。反応バイアルを密封し、70 で一晩加熱し

50

た。混合物を、真空中で濃縮し、次いで、ジクロロメタン(24 mL)で希釈し、D₂O(10 mL)で洗浄した。けん化副生成物は、水相にとどまり、生成物を有機相にとどまった。有機相を、分相器を通過させ、乾燥まで濃縮して、トリジュウテリオメチル2,2-ジジュウテリオ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパノエート(15.6 mg、66%)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.61 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 5H), 7.01 (s, 1H), 3.15 (s, 2H), 3.01 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。LCMS m/z 382.43 [M+H]⁺。

工程2. 2,2-ジジュウテリオ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(170)の合成
【0504】

トリジュウテリオメチル2,2-ジジュウテリオ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパノエートC158(15 mg、0.04 mmol)を、メタノール(750 μL)およびTHF(750 μL)に溶解した。水性[²H]O(ナトリウム塩)(40% w/v、0.4 mmolの40 μL)を加え、50 °Cで1時間にわたり攪拌した。混合物を、室温まで冷却し、減圧下で乾燥まで濃縮した。D₂O(1 mL)およびDMSO-d₆ 2 mLを添加した。逆相HPLCによる精製。方法：C18 Waters Sunfireカラム(30 × 150 mm、5 ミクロン)。勾配：0.2%ギ酸を含むH₂O中の20 ~ 100%のMeCN。2,2-ジジュウテリオ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(8.3 mg、54%)。¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) 7.93 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 4H), 7.04 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.09 (h, J = 7.2 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。LCMS m/z 368.12 [M+H]⁺。

化合物171

2,2,3,3-テトラジュウテリオ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(171)

10

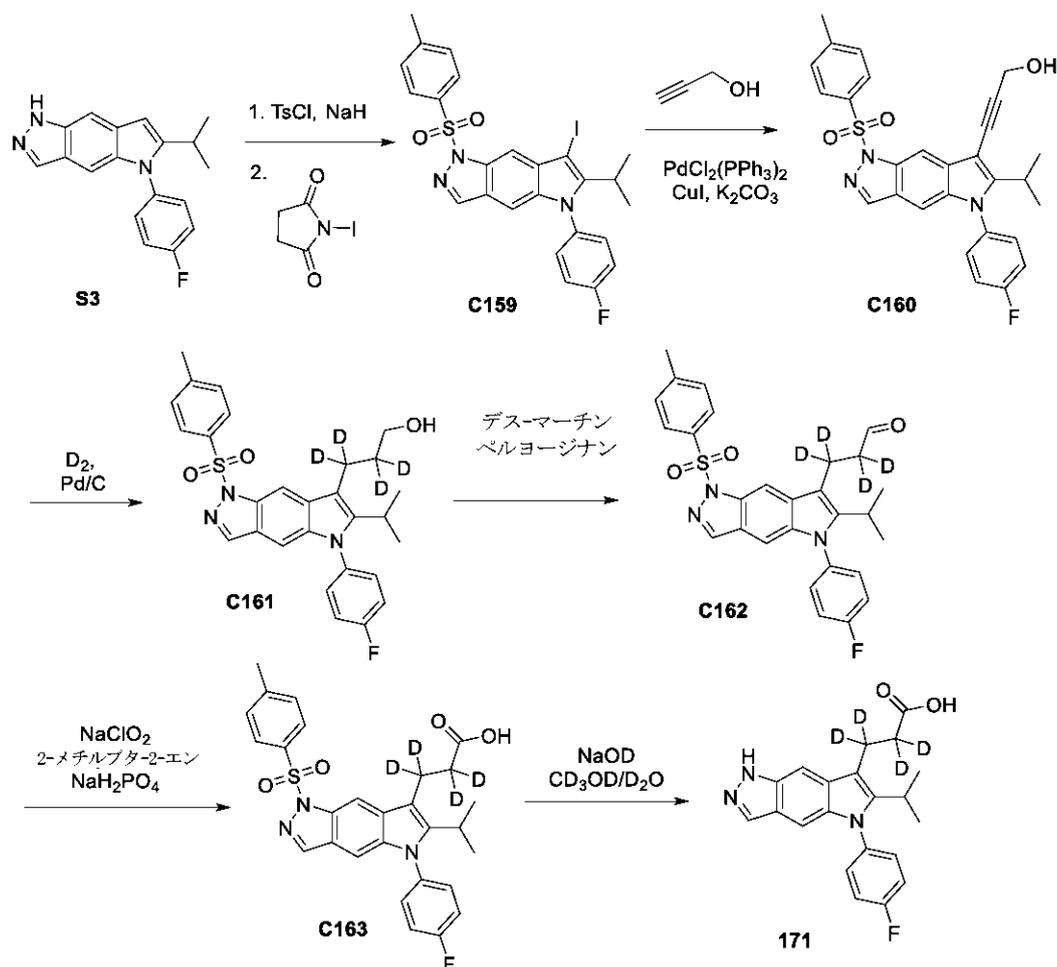
20

30

40

50

【化260】



10

20

工程1.3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1-(p-トリルスルホニル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパ-2-イン-1-オール(C160)の合成

【0505】

5-(4-フルオロフェニル)-7-ヨード-6-イソプロピル-1-(p-トリルスルホニル)ピロロ[2,3-f]インダゾールC159(320mg、0.56mmol)、K₂CO₃(156mg、1.13mmol)およびDME(5mL)を含有するバイアル。フラスコを、Arで3回パージし、その後、プロパ-2-イン-1-オール(200μL、3.44mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(39mg、0.06mmol)およびCuI(23mg、0.12mmol)を加えた。フラスコを密封し、反応混合物を90℃で一晩撹拌した。次いで、混合物を、濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機相を、分相器に通し、減圧下で乾燥まで濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~100%のEtOAc)による精製により、生成物を得た。3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1-(p-トリルスルホニル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパ-2-イン-1-オール(44mg、16%)。¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.46 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.42 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.92 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。LCMS m/z 501.93 [M+H]⁺。工程2.2,2,3,3-テトラジュウテリオ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1-(p-トリルスルホニル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン-1-オール(C161)の合成

30

40

【0506】

3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1-(p-トリルスルホニル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパ-2-イン-1-オールC160(45mg、0.09mmol)を、丸底フラ

50

スコに加え、これに、10%炭素上のPd(約9.7mg、0.009mmol)を、窒素下で、続いてEtOAc(7.0mL)およびメタノール-d₄(5.64mL)を加えた。片面がD₂のバルーンに接続した3方向のアダプターを、丸型ボトルに追加し、システムを真空で排気し、D₂を充填し、3回繰り返し、混合物を、D₂バルーン下で室温で4時間撹拌した。触媒を、セライト(登録商標)で濾去し、EtOAcおよびメタノールで洗浄した。有機相の有機物を乾燥まで減圧下で濃縮して、2,2,3,3-テトラジュウテリオ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1-(p-トリルスルホニル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン-1-オール(45mg、65%)を得て、さらに精製することなく、使用した。LCMS m/z 510.24 [M+H]⁺。

工程3.2,2,3,3-テトラジュウテリオ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1-(p-トリルスルホニル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパナール(C162)の合成
【0507】

ジクロロメタン(1mL)中の2,2,3,3-テトラジュウテリオ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1-(p-トリルスルホニル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン-1-オールC161(51mg、0.10mmol)の溶液に、デス・マーチンペルヨージナン(47mg、0.11mmol)を加えた。反応混合物を、室温で30分間撹拌し、次いで、水で洗浄した。有機相を、分相器に通し、減圧下で乾燥まで濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~100%のEtOAc)による精製により、生成物を得た。2,2,3,3-テトラジュウテリオ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1-(p-トリルスルホニル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパナール(40.7mg、81%)。LCMS m/z 508.17 [M+H]⁺。

工程4.2,2,3,3-テトラジュウテリオ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1-(p-トリルスルホニル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(C163)の合成
【0508】

水(300μL)中のNaClO(80mg、0.71mmol)を、tert-ブタノール(1.4μL)中の2,2,3,3-テトラジュウテリオ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1-(p-トリルスルホニル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパナールC162(40.7mg、0.08mmol)およびNaH₂PO₄(80mg、0.70mmol)の撹拌混合物を室温で加えた。次いで、THF中の2-メチルブタ-2-エン(2M、0.4mmolの200μL)を加えた。淡褐色の混合物を、室温で5時間撹拌した。溶液を水およびEtOAcで希釈し、相を分離し、EtOAcで水相を抽出した。合わせた有機物を、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ジクロロメタン中0~10%のメタノール)により精製することにより、生成物を得た。2,2,3,3-テトラジュウテリオ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1-(p-トリルスルホニル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(23mg、53%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 8.31 - 8.25 (m, 1H), 8.13 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 4H), 7.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.12 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.32 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。LCMS m/z 524.24 [M+H]⁺。

工程5.2,2,3,3-テトラジュウテリオ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(171)の合成
【0509】

2,2,3,3-テトラジュウテリオ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1-(p-トリルスルホニル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸C163(22mg、0.04mmol)を、トリジュウテリオ(ジュウテリオオキシ)メタン(1mL)およびTHF(1mL)に溶解した。D₂O(0.2mL)および水性[²H]O(ナトリウム塩)(40%w/v、0.43mmolの44μL)を加え、65℃で1時間かけて撹拌した。混合物を、乾燥まで減圧下で濃縮し、DMSO/水に溶解し、逆相クロマトグラフィー(カラム:C18、勾配:0.1%TFAを含む水中の10~100%のMeCN)により精製して、生成物を得た。2,2,3,3-テトラジュウテリオ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(トリフルオロ酢酸塩)(13.7mg、61%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.61

10

20

30

40

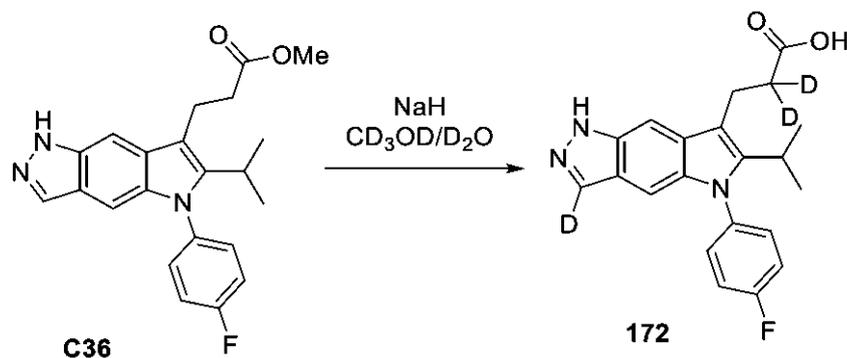
50

(s, 1H), 7.95 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 5H), 7.01 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.01 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。LCMS m/z 370.15 [M+H]⁺。

化合物172

2,2-ジジウテリオ-3-[3-ジウテリオ-5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(172)

【化261】



10

2,2-ジジウテリオ-3-[3-ジウテリオ-5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(172)の調製

20

【0510】

トリジウテリオ(ジウテリオオキシ)メタン(1.5mL)中のメチル3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパノエートC36(26mg、0.07mmol)の溶液に、NaH(10mg、0.25mmol)を加えた。反応容器を、窒素で洗浄し、密封し、70 で週末にわたり加熱した。反応混合物を、乾燥まで濃縮し、トリジウテリオ(ジウテリオオキシ)メタン(1.5mL)で再処理した。混合物を、70 でさらに24時間加熱した。D₂O(0.5mL)を加え、混合物を、70 で1時間加熱した。混合物を、減圧下で濃縮した。DMSO-d₆(1mL)およびD₂O(0.5mL)で希釈した。逆相クロマトグラフィー(カラム:C18カラム;勾配:0.1%ギ酸を含む水中の20~100%のMeCN)による精製により、生成物を得た。2,2-ジジウテリオ-3-[3-ジウテリオ-5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(18.8mg、75%)。¹HNMR(300MHz,DMSO-d₆) 12.60(s,1H),12.27(s,1H),7.52-7.39(m,5H),7.01(d,J=1.1Hz,1H),3.11(s,2H),3.01(p,J=7.1Hz,1H),1.25(d,J=7.2Hz,6H)。LCMS m/z 369.11 [M+H]⁺。

30

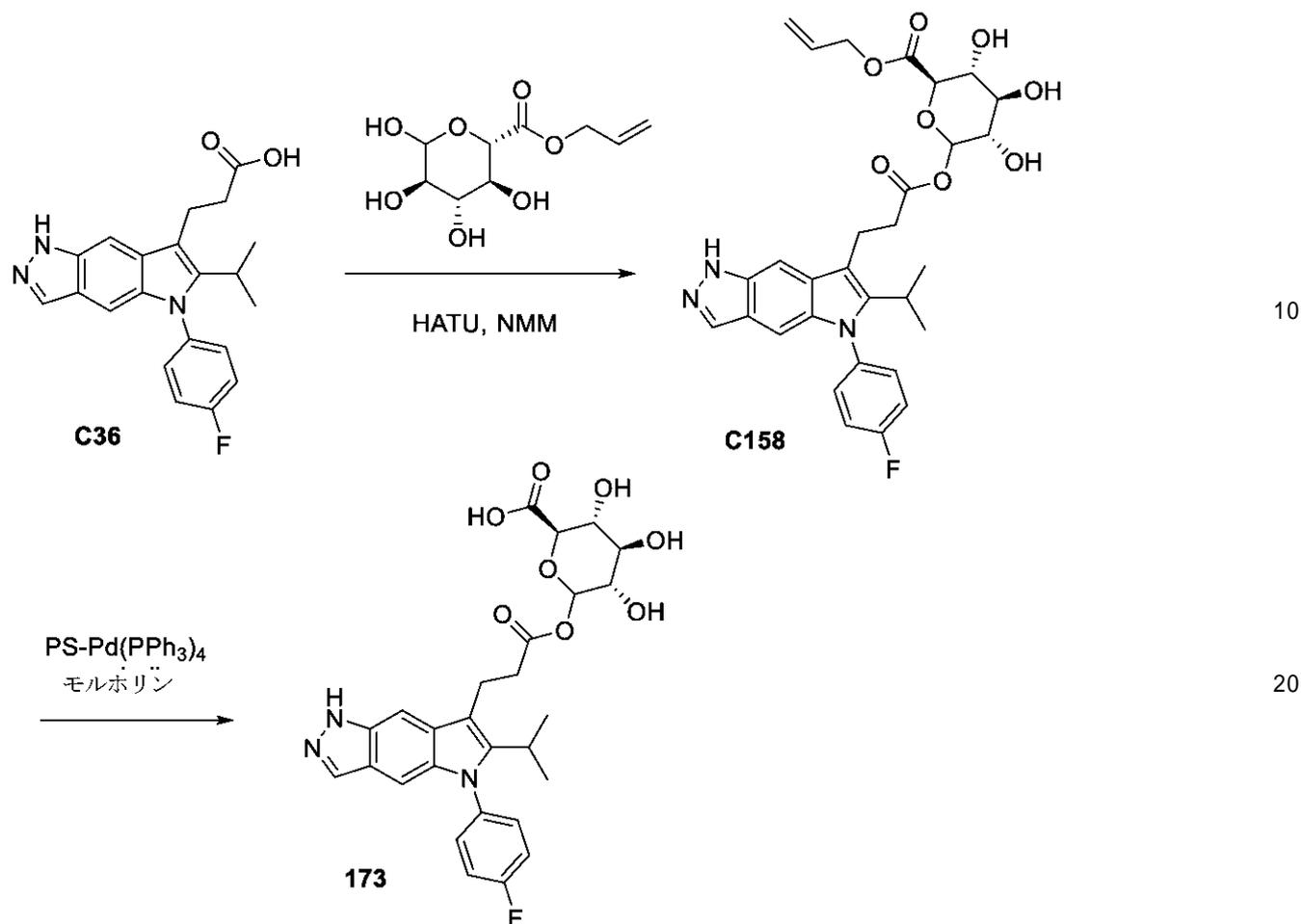
化合物173

(2S,3S,4S,5R)-6-[3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパノイルオキシ]-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロピラン-2-カルボン酸(173)

40

50

【化 2 6 2】



工程1. アリル(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-6-[3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1*H*-ピロロ[2,3-*f*]インダゾール-7-イル]プロパノイルオキシ]-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロピラン-2-カルボキシレート(C158)の合成

30

【0511】

3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1*H*-ピロロ[2,3-*f*]インダゾール-7-イル]プロパン酸C36(53mg、0.14mmol)、アリル(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5,6-テトラヒドロキシテトラヒドロピラン-2-カルボキシレート(34mg、0.15mmol)、およびHATU(55mg、0.14mmol)を、アセトニトリル(1.4mL)に溶解した。NMM(32μL、0.29mmol)を加え、混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、50%飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した。混合物を、分相器に通し、減圧下で乾燥まで濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ジクロロメタン中の0~10%のMeOH)により、生成物を得た。アリル(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-6-[3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1*H*-ピロロ[2,3-*f*]インダゾール-7-イル]プロパノイルオキシ]-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロピラン-2-カルボキシレート(20.1mg、21%)。LCMS*m/z* 582.33 [M+H]⁺。

40

工程2.(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-6-[3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1*H*-ピロロ[2,3-*f*]インダゾール-7-イル]プロパノイルオキシ]-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロピラン-2-カルボン酸(173)の合成

【0512】

室温のジクロロメタン(12mL)中のアリル(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-6-[3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1*H*-ピロロ[2,3-*f*]インダゾール-7-イル]プロパノイルオキシ]-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロピラン-2-カルボキシレートC158(194mg、0.32mmol)の溶液に、モルホリン(60μL、0.69mmol)を加えた。溶液を窒素で5分間泡立て、

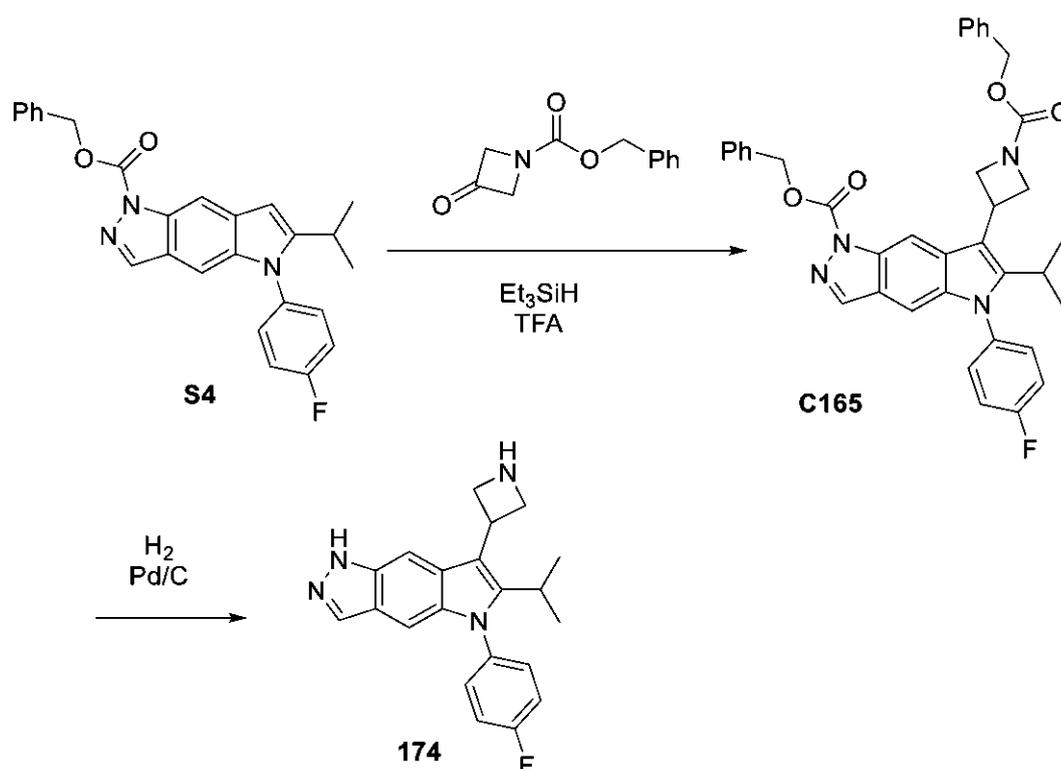
50

次いで、PS-PPh₃-Pd(0.11mmol/g、0.05mmolの443mg)を加えた。反応物を、30分間攪拌した。MP-TMTを、反応混合物に、溶解のためメタノール数滴と共に加えた。混合物を、4時間攪拌した。混合物を、真空中で濃縮した。逆相クロマトグラフィー(カラム:C18カラム;勾配:0.1%ギ酸を含む水中の10~100%のMeCN)による精製により、生成物を得た。(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-6-[3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1*H*-ピロロ[2,3-*f*]インダゾール-7-イル]プロパノイルオキシ]-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロピラン-2-カルボン酸(44.3mg、25%)。¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 12.90 (s, 1H), 12.59 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.39 (m, 5H), 7.01 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.52 - 5.23 (m, 4H), 3.80 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.26 - 3.10 (m, 3H), 3.02 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.81 - 2.68 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 542.15 [M+H]⁺。

10

化合物174
7-(アゼチジン-3-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1*H*-ピロロ[2,3-*f*]インダゾール(174)

【化263】



20

30

【0513】

化合物174を、S4から、化合物32の調製について記載した通り、Et₃SiHおよびTFAを使用した還元カップリング、水素化によるCbz除去により、二工程で調製した。7-(アゼチジン-3-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1*H*-ピロロ[2,3-*f*]インダゾール(16mg、49%)。¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 12.64 (s, 1H), 8.39 - 8.33 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 4H), 7.03 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.39 (p, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 2H), 3.95 (dd, *J* = 9.0, 7.3 Hz, 2H), 2.93 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 349.0 [M+H]⁺。

40

化合物175~183

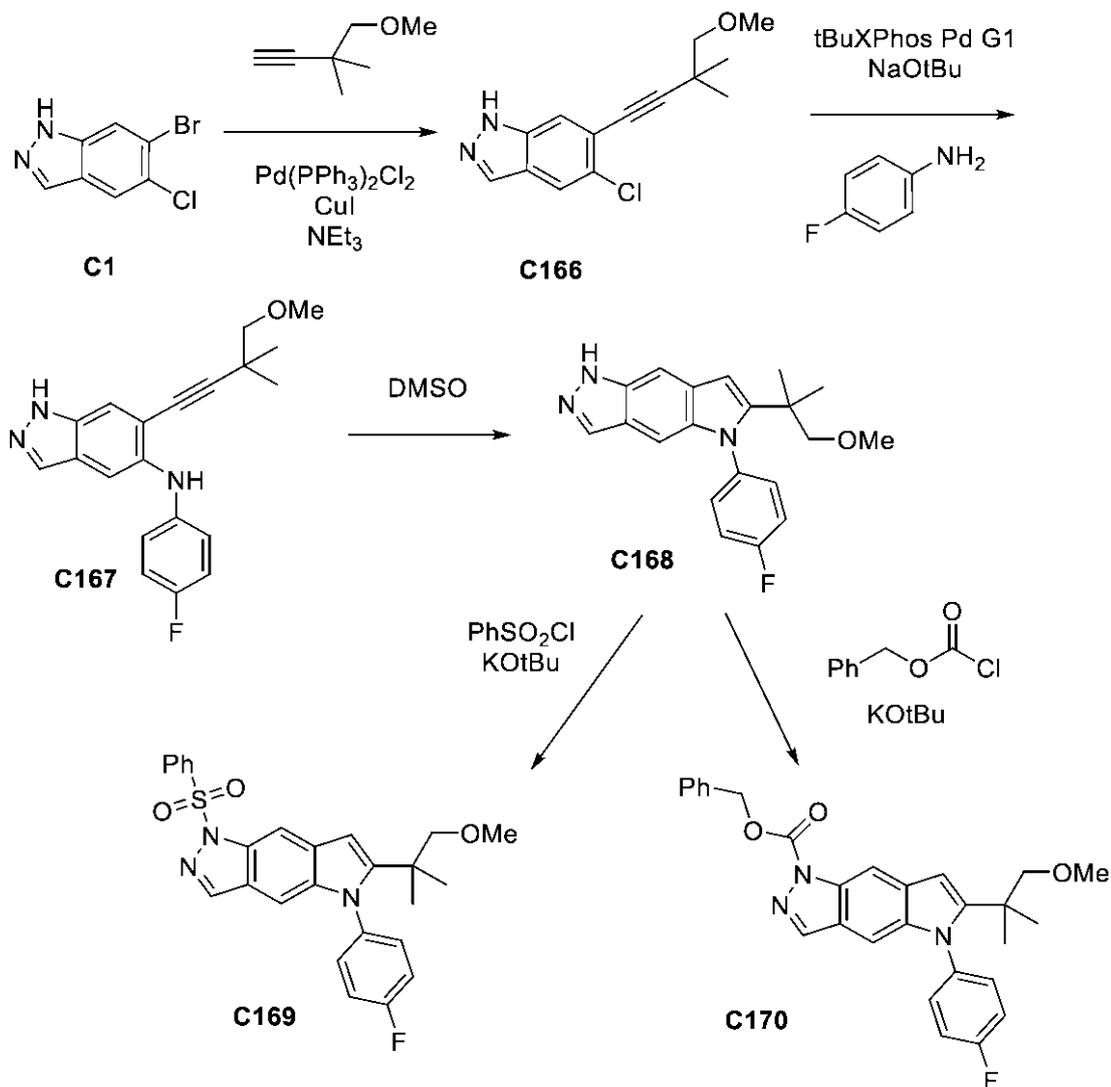
【0514】

化合物175~183(表10)を、C169またはC170(スキームを参照)から、適当なアセタールまたはアルデヒドとの還元カップリング、続いてフェニルスルホニルまたはCbz保護基の脱保護により調製した。この方法への任意の変更を、表および脚注に示す。

50

中間体1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-(2-メトキシ-1,1-ジメチル-エチル)ピロロ[2,3-f]インダゾールC169およびベンジル 5-(4-フルオロフェニル)-6-(2-メトキシ-1,1-ジメチル-エチル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレートC170の調製

【化264】



10

20

30

工程1. 5-クロロ-6-(4-メトキシ-3,3-ジメチル-but-1-インイル)-1H-インダゾール(C166)の合成

【0515】

1,4-ジオキサン(40mL)中の6-ブromo-5-クロロ-1H-インダゾールC1(5.2g、22.5mmol)、PPh₃(355mg、1.4mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(473mg、0.67mmol)、CuI(257mg、1.3mmol)およびEt₃N(40mL)の溶液を、窒素でパージした。4-メトキシ-3,3-ジメチル-ブト-1-イン(3.5g、31.5mmol)を加え、反応物を、110 で1.5時間加熱した。冷却時に、白色の固体が沈殿した。反応物を、セライト(登録商標)を通して濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:0~80%EtOAc/ヘプタン)により精製して、生成物を褐色の固体(3.5g、59%)として得た。¹HNMR(300MHz, クロロホルム-d) 10.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 1.38 (s, 6H)。LCMS m/z 263.1 [M+H]⁺。

40

工程2. N-(4-フルオロフェニル)-6-(4-メトキシ-3,3-ジメチル-but-1-インイル)-1H-インダゾール-5-アミン(C167)の合成

50

【0516】

tBuOH(60mL)中の5-クロロ-6-(4-メトキシ-3,3-ジメチル-ブト-1-インイル)-1H-インダゾールC166(4.3g、16.37mmol)、4-フルオロアニリン(2.5mL、26.4mmol)、NaOtBu(4.09g、42.6mmol)の懸濁液を、窒素でパージした。tBuXPhosPd G1(563mg、0.82mmol)を加え、混合物を、窒素でさらに10分間パージした。混合物を、90度で1時間加熱した。さらに1.4%のtBuXPhosPd G1触媒(約150mg)を加え、混合物を加熱して、さらに1時間還流した。次いで、さらなる部分のtBuXPhosPd G1触媒(80mg)を加え、混合物を加熱して、1.5時間還流した。混合物を真空中で濃縮し、次いで、飽和NH₄ClおよびEtOAcを加えた。相を分離し、水相をさらなるEtOAcで抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:0~80%EtOAc/ヘプタン)による精製により、生成物を得た。LCMS m/z 338.0 [M+H]⁺。

10

工程3.5-(4-フルオロフェニル)-6-(2-メトキシ-1,1-ジメチル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(C168)の合成

【0517】

DMSO(26mL)中のC167の溶液を、160度で2時間加熱した。冷却時に、50%飽和NaHCO₃溶液(120mL)を加えた。混合物を、EtOAc(x2)で抽出した。有機相を、濃縮して、生成物を灰色の固体として得、これをさらに精製することなく使用した(5g、91%)。¹H NMR(300MHz, クロロホルム-d) 9.89 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.54 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.57 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 1.33 (s, 6H)。LCMS m/z 422.3 [M+H]⁺。

20

1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-(2-メトキシ-1,1-ジメチル-エチル)ピロロ[2,3-f]インダゾール(C169)の調製

【0518】

5-(4-フルオロフェニル)-6-(2-メトキシ-1,1-ジメチル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾールC168(150mg、0.43mmol)を、THF(1.8mL)に溶解した。KOtBu(63mg、0.56mmol)を加え、10分間撹拌した。反応物を、氷浴中で冷却した。ベンゼンスルホニルクロリド(75μL、0.58mmol)を、2時間かけて滴下した。混合物を、0度でさらに2時間撹拌した。NH₄Cl(飽和)の水溶液、水およびジクロロメタンを加えた。相を分相器で分離した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:ジクロロメタン中の酢酸エチル)による精製。1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-(2-メトキシ-1,1-ジメチル-エチル)ピロロ[2,3-f]インダゾール(185mg、72%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.42 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.64 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.36 (m, 6H), 6.92 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.15 (d, J = 2.5 Hz, 5H), 1.25 (s, 7H)。LCMS m/z 478.41 [M+H]⁺。

30

ベンジル5-(4-フルオロフェニル)-6-(2-メトキシ-1,1-ジメチル-エチル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレート(C170)の調製

【0519】

化合物C170を、C168から、S2の調製について記載した方法を使用して調製した。

40

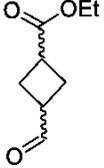
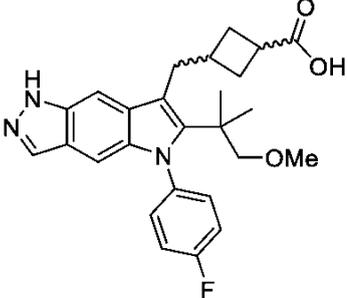
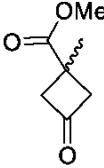
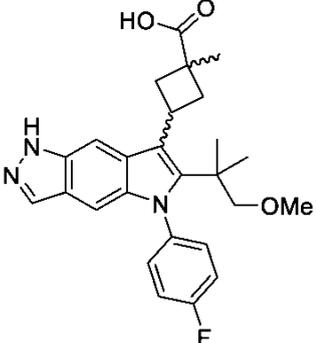
【0520】

ベンジル5-(4-フルオロフェニル)-6-(2-メトキシ-1,1-ジメチル-エチル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレート(833.4mg、67%)。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 8.33 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.26 - 8.20 (m, 1H), 7.58 - 7.37 (m, 9H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 6.67 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.25 (s, 6H)。LCMS m/z 472.49 [M+H]⁺。

50

【表 10 - 1】

表 10. 化合物 175~183 についての調製方法、構造および物理化学データ

化合物	アルデヒド またはアセ タール	生成物	¹ H NMR; LC m/z [M+H] ⁺ 、構造コメン ト
175 ¹			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.57 (s, 1H), 12.06 (s, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 4H), 6.67 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.17 - 3.09 (m, 4H), 3.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.30 - 1.98 (m, 5H), 1.29 (d, J = 1.5 Hz, 6H)。 LCMS m/z 450.34 [M+H] ⁺ 。
176 ¹			¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.01 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.22 (m, 4H), 6.90 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.41 (p, J = 9.8 Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.99 - 2.88 (m, 2H), 2.75 (td, J = 9.3, 2.7 Hz, 2H), 1.71

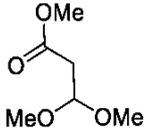
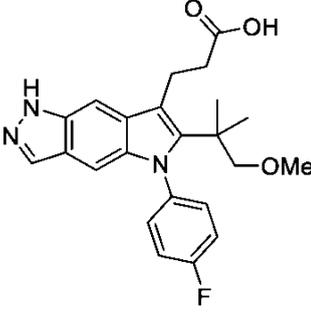
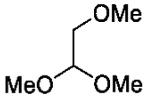
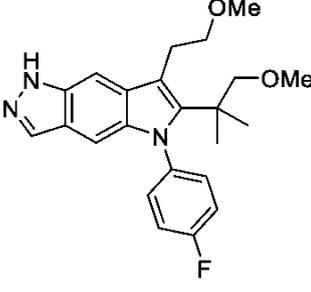
10

20

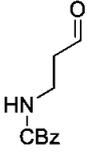
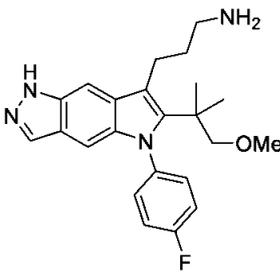
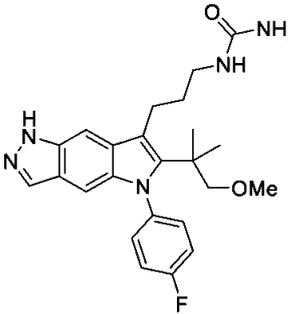
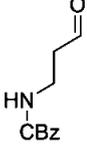
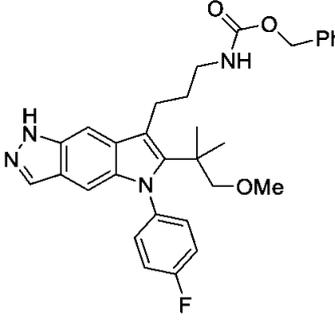
30

40

【表 1 0 - 2】

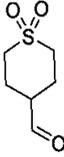
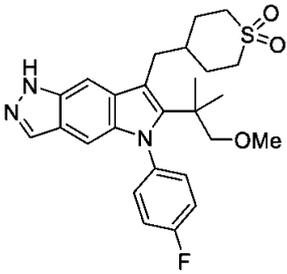
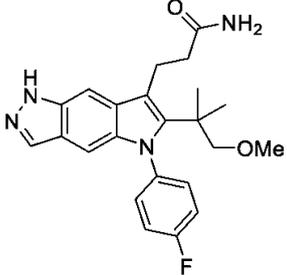
			(s, 3H), 1.26 (s, 6H)。LCMS m/z 450.3 [M+H] ⁺ 。	
177 ¹			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.60 (s, 1H), 12.52-12.2 (bs, 1H), 7.93 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 4H), 6.71 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.25 - 3.18 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 1.27 (s, 6H)。LCMS m/z 410.29 [M+H] ⁺ 。	10 20
178 ²			¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 6.84 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 8.6, 7.1 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.41 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 1.44 (s, 6H)。LCMS m/z 396.28 [M+H] ⁺ 。	30 40

【表 10 - 3】

179 ^{2,3}			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.66 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 6.71 (s, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.03 - 2.92 (m, 4H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.29 (s, 6H)。LCMS m/z 395.14 [M+H] ⁺ 。	10
180 ^{2,4}	化合物 179 から		¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.89 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 3.34 - 3.29 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.08 - 3.01 (m, 2H), 1.93 (p, J = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (s, 6H)。LCMS m/z 438.15 [M+H] ⁺ 。	20
181 ^{2,5}			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.60 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.41 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 7.38 - 7.27 (m, 5H), 6.70 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.29 - 3.18 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 2.97 - 2.89 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.25 (s, 6H)。LCMS m/z	30

40

【表 10 - 4】

			529.18 [M+H] ⁺ .
182 ²			¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.85 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 6.70 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.11 - 2.89 (m, 6H), 2.12 (m, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.35 (s, 6H). LCMS m/z 484.23 [M+H] ⁺ .
183 ¹	化合物 210 から		LCMS m/z 409.37 [M+H] ⁺ .

10

20

30

40

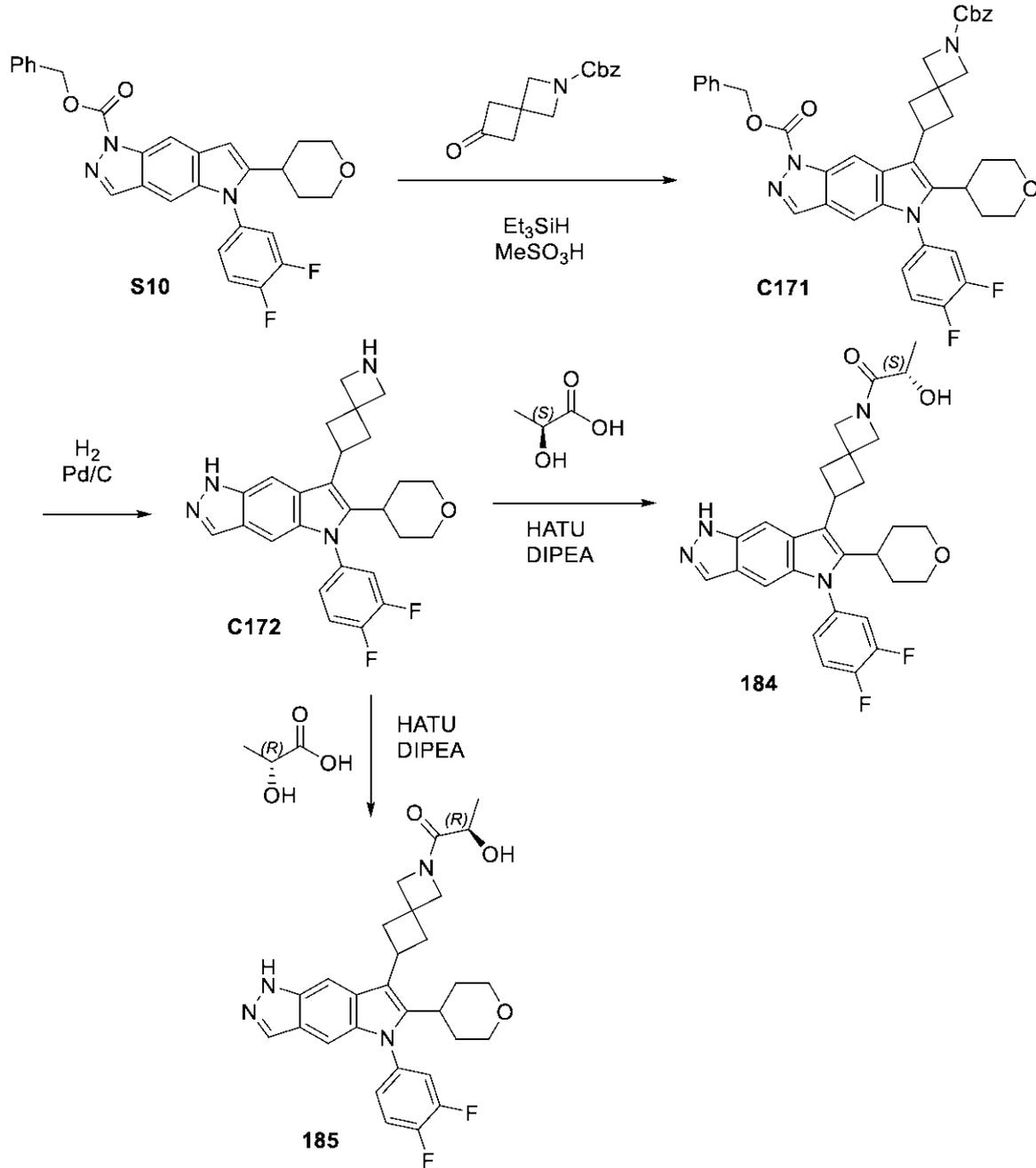
1. 化合物 C170 から調製した。
2. 化合物 C169 から調製した。
3. 化合物 179 を、C169 から、還元アルキル化、NaOH を使用したフェニルスルホニル基脱保護、次いで、ギ酸アンモニウムおよび水素上のパラジウムでの移送水素化による CBz 保護基除去により、調製した。
4. 化合物 180 を、179 から、化合物 155 の調製について記載した方法を使用して調製した。
5. 化合物 181 を、最終水素化工程を省略し、化合物 179 と同様に調製した。

化合物 184 および 185

(2S)-1-[6-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]-2-ヒドロキシ-プロパン-1-オン(184)および(2R)-1-[6-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]-2-ヒドロキシ-プロパン-1-オン(185)

50

【化 2 6 5】



10

20

30

【0 5 2 1】

7-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(トリフルオロ酢酸塩)C172を、S10から、化合物16の調製について記載した方法を使用して、還元カップリングおよび水素化により、二工程で調製した。化合物184および185を、化合物4の調製において記載される方法を使用して、(2S)-2-ヒドロキシプロパン酸または(2R)-2-ヒドロキシプロパン酸のHATUカップリングにより、調製した。(2S)-1-[6-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]-2-ヒドロキシ-プロパン-1-オン(トリフルオロ酢酸塩)184(2.0mg、42%)。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.63 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 12.0, 7.9 Hz, 3H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.65 -3.64 (m, 8H, water overlaps), 3.24 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.64 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 1.90 (d, J = 13.2 Hz,

40

50

2H), 1.67 (s, 2H), 1.21(d, J = 6.7 Hz, 4H)。LCMS m/z 520.08 [M+H]⁺。

【0522】

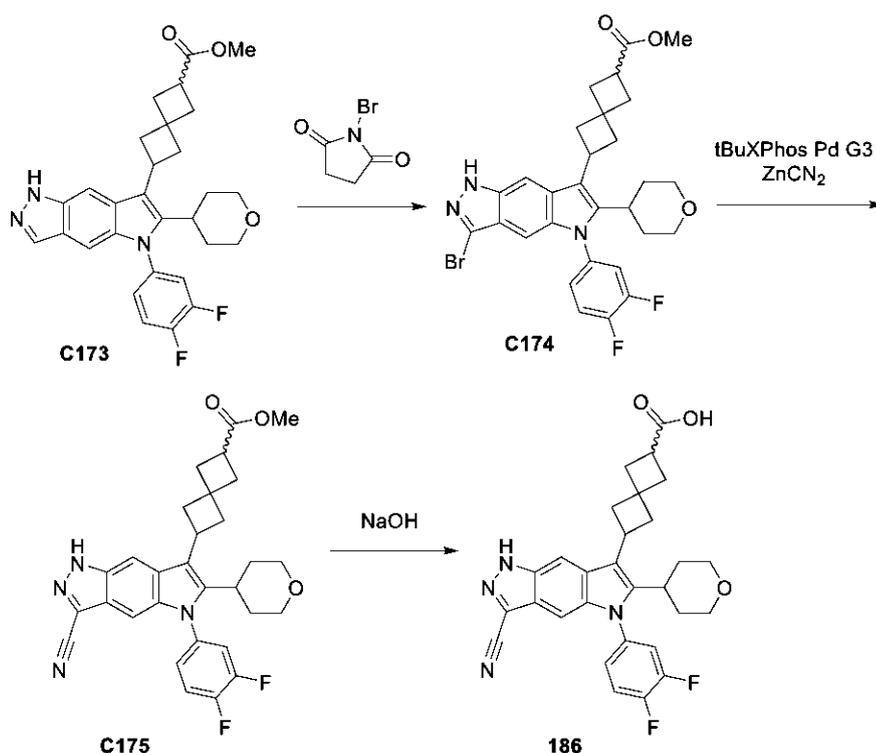
(2R)-1-[6-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]-2-ヒドロキシ-プロパン-1-オン(トリフルオロ酢酸塩)185(2.0mg、43%)。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.63 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 12.1, 7.8 Hz, 3H), 7.31 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.61 -3.79 (m, 8H,水重複), 3.33 - 3.15 (m, 2H), 2.97 (d, J = 21.2 Hz, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.64 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 1.90 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.67 (s, 2H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 4H)。LCMS m/z 520.24 [M+H]⁺。

10

化合物186

6-[3-シアノ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(186)

【化266】



20

30

工程1. メチル6-[3-ブromo-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(C174)の合成

【0523】

0 で、DMF(2mL)中のメチル6-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートC173(300mg、0.59mmol)の溶液に、NaOH(26mg、0.63mmol)を加えた。反応を、10分間、0 で攪拌し、DMF(2mL)中のNBS(111mg、0.62mmol)の溶液をゆっくり加えた。反応物を、0 で10分間攪拌し、NH₄Clの飽和溶液でクエンチし、さらなるジクロロメタンで希釈した。相を分離し、水相を、ジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機相を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ジクロロメタン中の0~100%のEtOAc)による精製により、生成物を得た。メチル6-[3-ブromo-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(251mg、64%)。¹HNMR (400 MHz, クロロホルム-d) 11.11 (s, 1H), 7.78 (d, J

40

50

= 0.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 7.20 - 7.04 (m, 2H), 6.94 - 6.89 (m, 1H), 4.05 - 3.84 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.31 (td, J = 11.7, 5.5 Hz, 2H), 3.19 - 3.05 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 3H), 2.56 - 2.32 (m, 6H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.66 - 1.58 (m, 2H). LCMS m/z 584.33 [M+H]⁺.

工程2. メチル6-[3-シアノ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(C175)の合成

【0524】

メチル6-[3-ブromo-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートC174(30 mg、0.05 mmol)、ジシアノ垂鉛(4 mg、0.03 mmol)およびtBuXPhosPd G3(2 mg、0.003 mmol)を、窒素下でバイアルに入れた。バイアルを1サイクルの真空/窒素でパージした。THF(150 μL)、続いて水(150 μL)を加えた。反応物を、50 °Cで一晩加熱した。反応物を、ジクロロメタンで希釈した。相を分離し、水相を、ジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機相を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。

10

シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ジクロロメタン中の0~100%のEtOAc)による精製により、生成物を得た。メチル6-[3-シアノ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(15 mg、16%)。LCMS m/z 531.5 [M+H]⁺。

工程3.6-[3-シアノ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(186)の合成

20

【0525】

THF(1.9 mL)およびメタノール(950 μL)中のメチル6-[3-シアノ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートC175(15 mg、0.03 mmol)の溶液に、NaOH(2 M、0.17 mmolの85 μL)を加えた。反応物を、室温で一晩撹拌した。混合物を、HCl(6 M、0.12 mmolの33 μL)でクエンチし、過剰量のジクロロメタンで希釈した。相を分離し、水相を、ジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機相を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。逆相HPLCによる精製。方法:C18 Waters Sunfireカラム(30 × 150 mm、5 ミクロン)。勾配:0.1%トリフルオロ酢酸を有するH₂O中のMeCNにより、生成物を得た。6-[3-シアノ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(4 mg、27%)。LCMS m/z 517.21 [M+H]⁺。

30

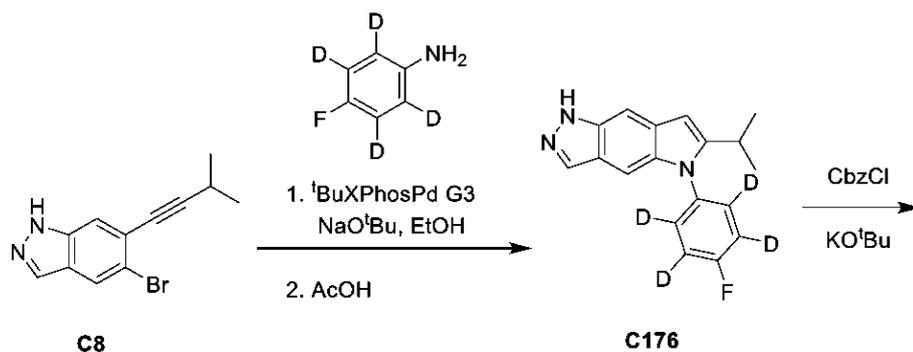
化合物187

3-[6-イソプロピル-5-(2,3,5,6-テトラジュウテリオ-4-フルオロ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル](1,2,3-13C3)プロパン酸(187)

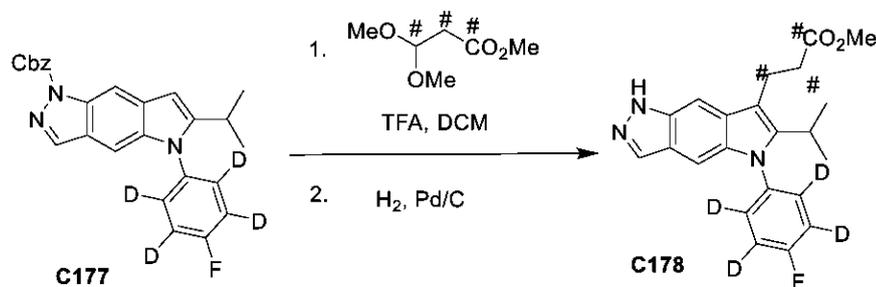
40

50

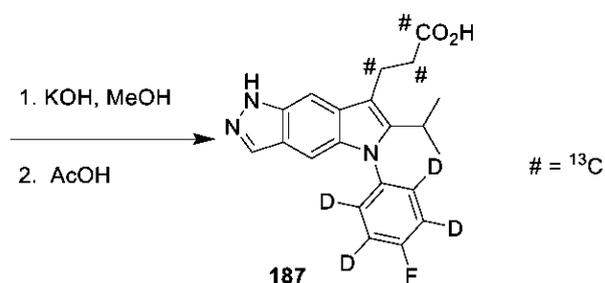
【化 2 6 7】



10



20



工程1.5-(4-フルオロフェニル-2,3,5,6-d₄)-6-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール(C176)の合成

30

【0526】

4 のEtOH(370ml)中の出発インダゾールC8(63g、239mmol)および[D₄]-4-フルオロアニリン(30g、261mmol)に、ナトリウムt-ブトキシド(46g、479mmol)を加え、EtOH(20ml)で洗浄した[23 までの発熱]。混合物を10 まで再冷却し、5 × 真空/窒素サイクルを行い、混合物を脱酸素化した。tBuXPhosPd-G3(4.9g、6.2mmol)を加え、一つの真空/窒素サイクルを行った。混合物を1時間にわたり58 まで加熱し、58 で90分間保持した(60分後のTLCは反応の完了を示した)。酢酸(50ml、870mmol)を3分にわたって加え[63 までの発熱]、混合物を、62~64 で2.5時間攪拌した。TLCは、閉環生成物への90~95%の変換を示した。追加的な酢酸(10ml、174mmol)を加え、混合物を、64 で90分間攪拌した。混合物を44 に冷却しながら、水(780ml)を24分かけて加えた。スラリーを、20 に冷却し、濾過し、水で洗浄した。固体を、真空オーブン中、45 で乾燥させて、5-(4-フルオロフェニル-2,3,5,6-d₄)-6-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール(74.3g、推定239mmol、収率100%)を褐色固体として得た。

40

工程2. ベンジル5-(4-フルオロフェニル-2,3,5,6-d₄)-6-イソプロピルピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート(C177)の合成

【0527】

-10 のTHF(1L)中の5-(4-フルオロフェニル-2,3,5,6-d₄)-6-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾールC176(74.3g、推定239mmol)に、カリウムt-ブトキシド(30.8g、274mmol)を1回で加えた[-4 までの発熱]。混合物を、5分間にわたっ

50

て-7 まで再冷却し、次いで、Cbz-Cl(46.7g、274mmol)を10分間にわたって加えた[+3 を維持する]。混合物を、75分間にわたって16 まで加温し、次いで、30mlの10%KHCO₃でクエンチし、続いて水200mlでクエンチした。二相性の薄いスラリーを、真空下で濃いスラリー(563g)まで濃縮し、次いで、メタノール200mlおよび水200mlで希釈した。スラリーを、40 で粉砕し、16 に冷却し、次いで、濾過し、水(2×50ml)、次に、メタノール(3×80ml)で洗浄した。固体を、40 で真空乾燥して、ベンジル5-(4-フルオロフェニル-2,3,5,6-d4)-6-イソプロピルピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート(98g、227mol、95%)を淡褐色の固体として得た。

工程3. メチル3-(5-(4-フルオロフェニル-2,3,5,6-d4)-6-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル)プロパノエート(C178)の合成

【0528】

ジクロロメタン(200ml)中のベンジル5-(4-フルオロフェニル-2,3,5,6-d4)-6-イソプロピルピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレートC177(25.9g、60.0mmol)および[¹³C₃]メチル3,3-ジメトキシプロピオン酸塩(10g、66mmol)の溶液に、TFA(20ml、261mmol)を加えた。混合物を、37~38 に25時間加熱し[HPLCによりモニターした]、次いで、室温まで冷却した。混合物を、水(330ml)中の重炭酸ナトリウム(30g、349mmol)にゆっくり加え[ガスが発生した]、ジクロロメタン(20ml)で洗浄した。層を十分に混合し、次いで、分離した。水相を、ジクロロメタン(50ml)で再抽出した。合わせた有機相を、MgSO₄(9g)、シリカ(9g)、およびマジエンソール(9g)で乾燥させ、次いで、シリカ(9g)のパッドを通して濾過し、ジクロロメタン(110ml)で洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣を、45 でMTBE(60ml)中に取り込んだ[攪拌時に結晶を形成した]。n-ヘプタン(45ml)を徐々に加え、スラリーを室温まで冷却し、濾過し、2:1のヘプタン:MTBE(40ml)で洗浄した。固体を、40 で真空乾燥させて、メチル(E)-3-(5-(4-フルオロフェニル-2,3,5,6-d4)-6-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル)アクリレート(25.4g、49.0mmol、82%)を、黄褐色の固体として得た。メチル(E)-3-(5-(4-フルオロフェニル-2,3,5,6-d4)-6-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル)アクリレート(25.4g、49.0mmol)、10%Pd/C(約60%水、4.0g)、TMEDA(16ml)およびTHF(85ml)に、40psiおよび室温で8時間水素化した[HPLCは、96%の完了を示した]。追加の10%Pd/C(約60%水、1.0g)を加え、混合物を、40psiおよび室温で7.5時間水素化した[HPLCは、変換の完了を示した]。混合物を、Solkaflorのパッドを通して濾過し、THFで洗浄し、濾液を、蒸発させ、メタノール(25ml)で共沸させた。残渣を、45 (結晶形態)でメタノール(30ml)中に取り、スラリーを、45 で粉砕し、15 まで冷却し、濾過し、冷却メタノールで洗浄した。固体を、真空下で40 で乾燥させて、淡黄褐色の固体13.6gを得た。固体をジクロロメタン(70ml)に溶解し、メルカプトプロピルエチルスルフィドシリカ(PhosphonicSS PM32f、1mmol/g、1.4g)で90分間処理した。スラリーを濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。濾液を固体まで蒸発させ、45 でn-ヘプタン(50ml)で粉砕した。スラリーを、20 に冷却し、濾過し、n-ヘプタンで洗浄した。固体を、40 で真空乾燥させて、メチル3-(5-(4-フルオロフェニル-2,3,5,6-d4)-6-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル)プロパノエート(13.1g、33.9mmol、69%)を黄褐色の固体として得た。

3-(5-(4-フルオロフェニル-2,3,5,6-d4)-6-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル)[¹³C₃]プロパン酸(187)の調製

【0529】

26 のメタノール(60ml)中のメチル3-(5-(4-フルオロフェニル-2,3,5,6-d4)-6-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル)プロパノエートC178(13.1g、33.9mmol)に、水(28ml)中の45%KOH(8.0ml、94mmol)を加えた。混合物を、46~48 まで110分間加熱し[HPLCによりモニターした]、次いで、20 まで冷却した。酢酸(5.9ml)を、2分間かけて[24 を維持し]、混合物を、8分間攪拌し、その時間に、結晶が形成し始めた。水(32ml)を10分間かけて加え、スラリーを、20 で2時

10

20

30

40

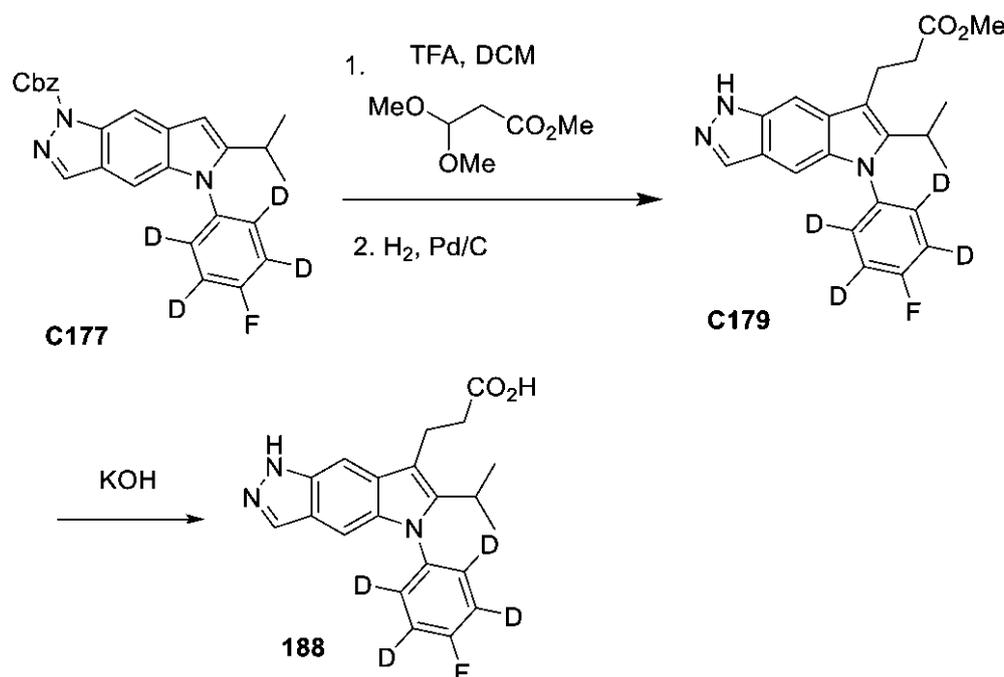
50

間攪拌し、次いで、濾過し、水で洗浄した。固体を、真空オーブン中、45℃で乾燥させて、3-(5-(4-フルオロ-フェニル-2,3,5,6-d4)-6-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル)[¹³C₃]プロパン酸(12.24g、32.9mmol、97%)を淡褐色の固体として得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 12.52 (bs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.14 (d, J = 123.4 Hz, 2H), 3.02 (heptet, J = 7.3 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 128.6 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

化合物 188

3-[6-イソプロピル-5-(2,3,5,6-テトラジユウテリオ-4-フルオロ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(188)

【化 2 6 8】



メチル3-(5-(4-フルオロ-フェニル-2,3,5,6-d4)-6-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル)プロピオネート(C179)の調製

【0530】

ジクロロメタン(220ml)中のベンジル5-(4-フルオロフェニル-2,3,5,6-d4)-6-イソプロピルピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート(C177)(29.6g、68.6mmol)およびメチル3,3-ジメトキシプロピオン酸塩(11ml、77.6mmol)に、TFA(23ml、300mmol)を加えた。混合物を、37~38℃に40時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。混合物を、水(380ml)中の重炭酸ナトリウム(35g、417mmol)にゆっくり加え[ガスが発生した]、ジクロロメタン(30ml)で洗浄した。層を十分に混合し、次いで、分離した。水相を、ジクロロメタン(60ml)で再抽出した。合わせた有機相を、MgSO₄(10g)、シリカ(10g)、およびマジエンソール(10g)で乾燥させ、次いで、シリカ(10g)のパッドを通して濾過し、ジクロロメタン(120ml)で洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣を、45℃でMTBE(60ml)中に取り込んだ[攪拌時に結晶を形成した]。n-ヘプタン(60ml)を徐々に加え、スラリーを、15℃まで冷却し、濾過し、2:1のヘプタン:MTBE(60ml)で洗浄した。固体を、40℃で真空乾燥させて、メチル(E)-3-(5-(4-フルオロフェニル-2,3,5,6-d4)-6-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル)アクリレート(29.8g、57.8mmol、84%)を黄褐色の固体として得た。

【0531】

メチル(E)-3-(5-(4-フルオロフェニル-2,3,5,6-d4)-6-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル)アクリレート(29.8g、57.8mmol)、10%Pd/C(約60%水、3.3g)、TMEDA(19ml)およびTHF(100ml)を、40psiおよび室温で5時間水素

10

20

30

40

50

化した[HPLCは、全てのCbzを除去し、オレフィンの67%の還元を示した]。追加の10% Pd/C(約60%水、1.7g)を加え、混合物を、40psiおよび室温で6時間水素化した[HPLCは、97%の完了を示した]。追加の10%Pd/C(約60%水、0.9g)を加え、混合物を、40psiおよび室温で8時間水素化した[HPLCは、変換の完了を示した]。混合物を、Solkafl ocのパッドを通して濾過し、THFで洗浄し、濾液を、蒸発させ、メタノール(30ml)で共沸させた。残渣を、50 (結晶形態)でメタノール(30ml)中に取り、スラリーを、50で粉碎し、15 まで冷却し、濾過し、冷却メタノールで洗浄した。固体を、真空下で40で乾燥させて、淡黄褐色の固体16.27gを淡黄色の固体として得た。¹H-NMRおよびHPLCは、所望の生成物について非常に透明であった。固体をジクロロメタン(80ml)に溶解し、メルカプトプロピルエチルスルフィドシリカ(PhosphonicSSPM32f、1mmol/g、1.6g)で90分間処理した。スラリーを濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。濾液を固体まで蒸発させ、45 でn-ヘプタン(50ml)で粉碎した。スラリーを、20 に冷却し、濾過し、n-ヘプタンで洗浄した。長時間の乾燥後の固体のNMRは、約15mol%ジクロロメタンを依然として示した。濾液(固体に蒸発後)および固体を再び合わせ、メタノール60mlから蒸発させた。物質を、メタノール(40ml)中、50 で45分間粉碎し、6 まで冷却し、濾過し、冷メタノールで洗浄した。固体を、40 で真空乾燥させて、メチル3-(5-(4-フルオロフェニル-2,3,5,6-d4)-6-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル)プロピオン酸塩(14.11g、36.8mmol、64%)を、淡黄色の固体として得た。¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) 9.93 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.26 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.07 (ヘブテット, J = 7.3 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 1.30 (d, J = 7.3 Hz, 6H)。

3-(5-(4-フルオロフェニル-2,3,5,6-d4)-6-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル)プロパン酸(188)の調製

10

20

30

40

【0532】

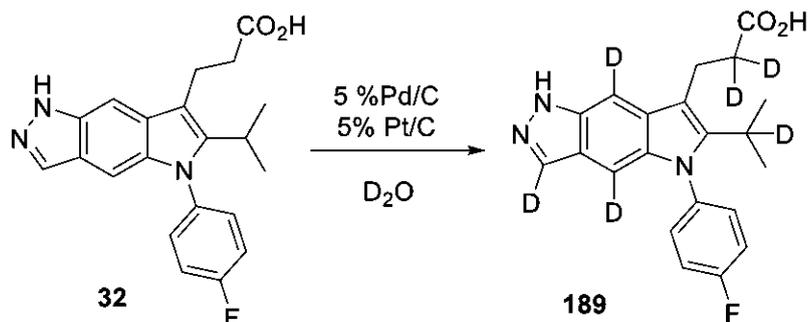
THF(65ml)中のメチル3-(5-(4-フルオロフェニル-2,3,5,6-d4)-6-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル)プロピオネート(C179)(9.15g、23.9mmol)に、水(33ml)中の45%KOH(9.5ml、111mmol)の混合物を加えた。混合物を、室温で44時間攪拌した[HPLCによりモニターした]。相を分離し、有機相を、6MHCl(5.5ml)で処理した[pH約2まで]。相を分離し、有機相を、飽和塩水(6ml)と過剰のNaCl(0.65g)[塩は溶液に入る]で洗浄した。水相を、THF(15ml)で順次再抽出した。合わせた有機相を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、黄色の泡状物まで蒸発させた。残渣を、酢酸エチル(30ml)中、45 で粉碎し、シクロヘキサン(30ml)で希釈し、15 に冷却した。スラリーを濾過し、2:1のシクロヘキサン:EtOAc、次いでシクロヘキサンで洗浄し、真空オープン中、45 で一晩、次いで65 で2時間乾燥させて、3-(5-(4-フルオロフェニル-2,3,5,6-d4)-6-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル)プロパン酸(8.64g、23.4mmol、98%)をオフホワイト色から淡色の固体として得た。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 12.55(bs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.14 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.02 (ヘブテット, J = 7.3 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 7.3 Hz, 6H)。

化合物189

2,2-ジジュウテリオ-3-[3,4,8-トリジュウテリオ-6-(1-ジュウテリオ-1-メチル-エチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(189)

50

【化 2 6 9】



10

2,2-ジジユウテリオ-3-[3,4,8-トリジユウテリオ-6-(1-ジユウテリオ-1-メチル-エチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(189)の合成

【0533】

3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸32(300mg、0.81mmol)、5%炭素上のPd(60mg、0.5638mmol)、および5%炭素上のPt(60mg、0.24mmol)をマイクロ波バイアルに秤量した。D₂O(10mL)を加えた。混合物を、窒素で洗浄した。H₂バルーン雰囲気反応物上に配置し、混合物を真空下で非常に優しく置き、次いで、H₂(×3)で洗浄した。混合物を、水素雰囲気下、180 で18時間、マイクロ波条件下で加熱した。D₂Oを加え、混合物を、3時間加熱した。混合物を、ジクロロメタンおよび水で希釈し、水を、HClで酸性化した。有機相を、分相器に通し、減圧下で乾燥まで濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ジクロロメタン中の0~10%のMeOH)、次いで、逆相クロマトグラフィー(カラム:C18、勾配:0.1%ギ酸を含む水中の10~100%のMeCN)による精製により、生成物を得た。2,2-ジジユウテリオ-3-[3,4,8-トリジユウテリオ-6-(1-ジユウテリオ-1-メチル-エチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(53.9mg、18%)。¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.59 (s, 1H), 12.26 (s, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 4H), 3.17 - 3.04 (m, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 0.7H), 1.25 (s, 6H)。LCMS m/z 372.17 [M+H]⁺。

20

30

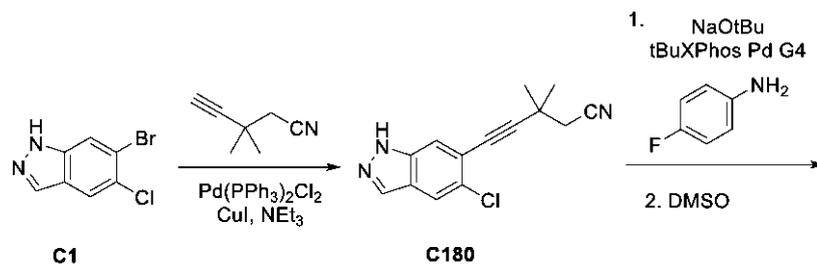
化合物190

3-[6-(2-シアノ-1,1-ジメチル-エチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(190)

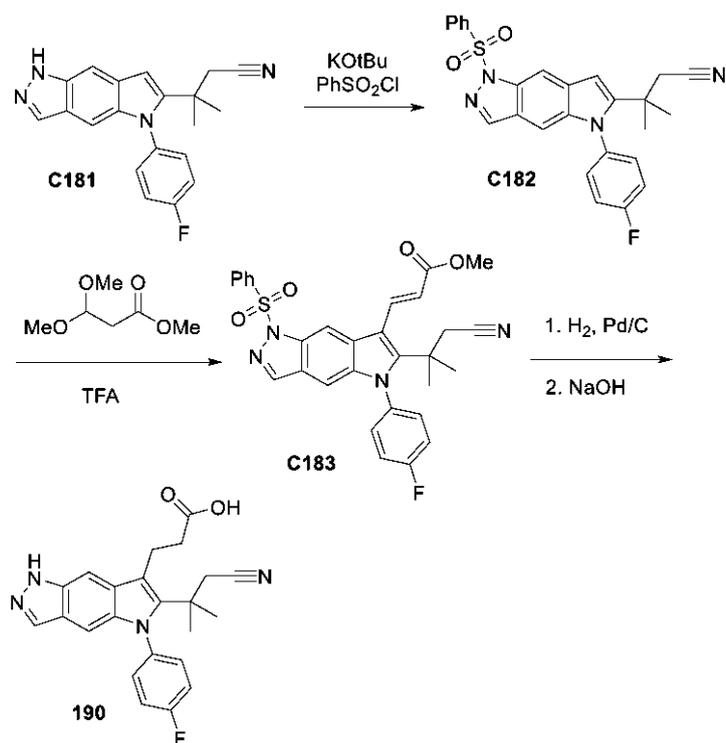
40

50

【化 2 7 0】



10



20

30

【 0 5 3 4】

化合物190を、C1から、化合物38の調製において記載されたものと類似の方法を使用して、調製した。tBuXPhos Pd G4を、ブワルドアミノ化工程で使用した。フェニルスルホニルを保護基として使用した。逆相クロマトグラフィー(カラム:C18カラム;勾配:0.1%ギ酸を含む水中の10~100%のMeCN)による精製により、生成物を得た。所望のピークを減圧下で乾燥まで濃縮して、3-[6-(2-シアノ-1,1-ジメチル-エチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(89.9mg、74%)を得た。¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆) 12.68 (s, 1H), 12.35 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 4H), 6.76 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.33 - 3.23 (m, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 1.42 (s, 6H)。LCMS m/z 405.21 [M+H]⁺。

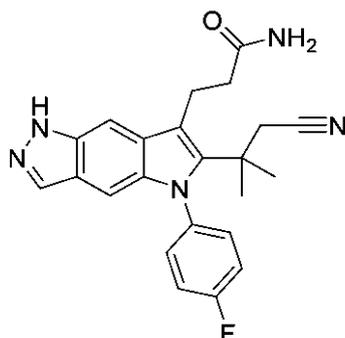
40

化合物191

3-[6-(2-シアノ-1,1-ジメチル-エチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパンアミド(191)

50

【化 2 7 1】



10

【 0 5 3 5】

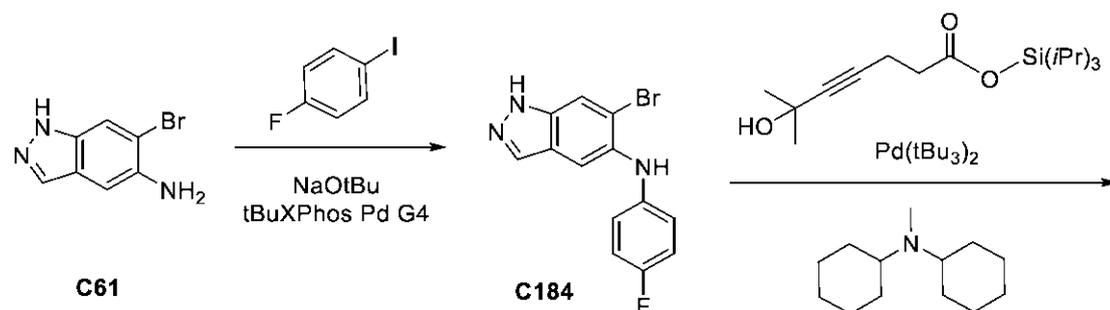
化合物 191 を、化合物 190 から、化合物 193 の調製について記載した方法を使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.70 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (q, J = 4.7, 3.3 Hz, 5H), 6.91 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.23 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.48 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.42 (s, 6H)。LC MS m/z 404.35 [M+H]⁺。

化合物 192

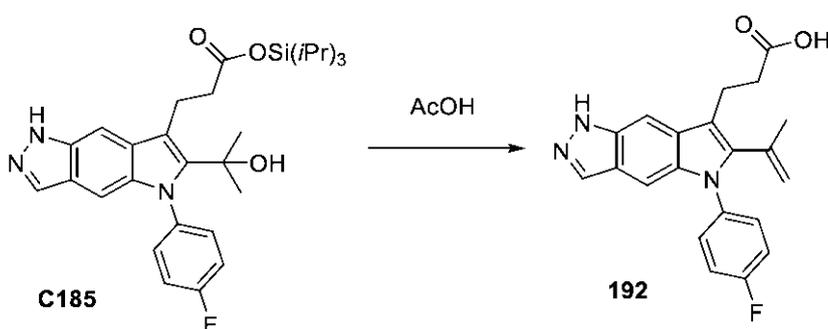
3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロペニル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(192)

20

【化 2 7 2】



30



40

6-ブromo-N-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-アミン(C184)の合成

【 0 5 3 6】

tBuOH(50mL)中の1-フルオロ-4-ヨード-ベンゼン(1.6mL、13.9mmol)、6-ブromo-1H-インダゾール-5-アミンC61(2000mg、9.4mmol)、NaOtBu(3.9g、40mmol)、およびtBuXPhosPd G4(432mg、0.48mmol)の溶液を、脱気し、窒素でパージした。反応物を、室温で5時間攪拌した。混合物を、酢酸エチルで希釈し、50%飽和重炭酸ナトリウム、次いで、塩水で洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~100%のEtOAc

50

)により、生成物を得た(1.8g, 62%)。¹H NMR(400MHz, DMSO) 13.06 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.09 - 6.88 (m, 2H), 6.80 (dd, J = 8.1, 4.7 Hz, 2H)。LCMS m/z 305.9 [M+H]⁺。
3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロペニル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(192)

【0537】

パートA. トリイソプロピルシリル6-ヒドロキシ-6-メチル-ヘプタ-4-イノエート(80mg、0.26mmol)、6-ブロモ-N-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-アミンC184(40mg、0.13mmol)、およびN-シクロヘキシル-N-メチル-シクロヘキサナミン(70μL、0.33mmol)を、30mLのバイアルに攪拌棒と共に加えた。混合物を真空下に置き、次いで、窒素で洗浄した。1,4-ジオキサン(1mL)を加え、混合物を真空下に置き、窒素(×3)で洗浄した。Pd(tBu₃)₂(7mg、0.014mmol)を加え、混合物を、真空下に置き、窒素で洗浄した。バイアルを密封し、80 で一晩加熱した。トリイソプロピルシリル3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパノエート。LCMS m/z 364.16 [M+H]⁺。

10

【0538】

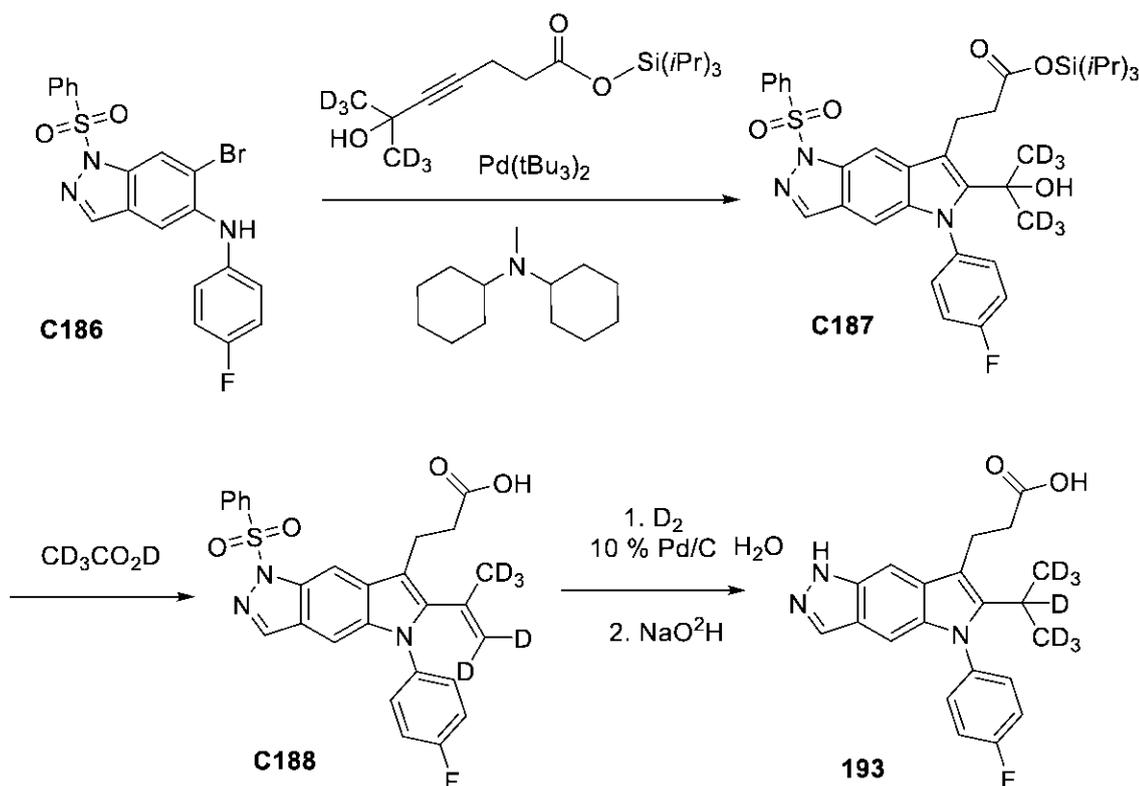
パートB. 室温まで冷却する際、酢酸(500μL、8.8mmol)を反応混合物に直接加えた。混合物を、80 で4時間加熱した。逆相クロマトグラフィー(カラム:C18、勾配:0.1%のTFAを含む水中の10~100%のMeCN)による精製により、生成物を得た。3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロペニル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(トリフルオロ酢酸塩salt)(11.8mg、17%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.72 (s, 2H), 8.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.35 (m, 5H), 5.45 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.06 (dd, J = 9.2, 6.7 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.66 (s, 3H)。LCMS m/z 364.16 [M+H]⁺。

20

化合物193

3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-[1,2,2,2-テトラジユウテリオ-1-(トリジユウテリオメチル)エチル]-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(193)

【化273】



30

40

50

1-(ベンゼンスルホニル)-6-ブロモ-N-(4-フルオロフェニル)インダゾール-5-アミン(C186)の調製

【0539】

パートA. EtOH(65 mL)、水(20 mL)、およびTHF(40 mL)中の1-(ベンゼンスルホニル)-6-ブロモ-5-ニトロ-インダゾール(6.97 g、18.24 mmol)およびNH₄Cl(490 mg、9.16 mmol)の溶液を、約70 °Cで加熱して還流した。鉄(4.2 g、75.21 mmol)を30分間かけて賢明に注いだ。混合物を還流でさらに30分間加熱した。混合物を、EtOAcおよび2-MeTHFで洗浄しながら、セライト(登録商標)のパッドを通して濾過した。混合物を濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中0~100%のEtOAc)による精製により、生成物を得た。1-(ベンゼンスルホニル)-6-ブロモ-インダゾール-5-アミン(6.22 g、97%)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.28 - 8.21 (m, 1H), 8.11 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.08 (s, 1H)。LCMS m/z 351.88 [M+1]⁺。 10

【0540】

パートB. 攪拌棒を備えた1Lのフラスコに、4 Åの分子篩を装填した(24.2 g、真空下で230 °Cで18時間乾燥させ、使用前に乾燥窒素雰囲気下で60分間周囲温度まで冷却した)。1-(ベンゼンスルホニル)-6-ブロモ-インダゾール-5-アミンを、使用前に50 °Cで48時間乾燥させた。周囲温度で、攪拌棒および篩を備えた1LのRBFに、1-(ベンゼンスルホニル)-6-ブロモ-インダゾール-5-アミン(20.5 g、58.2 mmol)、(4-フルオロフェニル)ポロン酸(16.7 g、119.1 mmol)および酢酸銅(II)(21.7 g、119.2 mmol)を備えた。無水ジクロロメタン(310 mL)を加え、濃青色のスラリーを、窒素雰囲気下で25分間攪拌した。0 °Cで、NEt₃(41 mL、294.2 mmol)を滴加し、酸素ガスを、青色のスラリーを通して15分間パージし、次いで、氷浴を除去した。混合物を、酸素雰囲気下で一晩、20~25 °Cで攪拌した。ジクロロメタン(160 mL)を加え、次いで、温度を、0 °Cに冷却した。6% NH₄OH 250 mLを、内部温度を5 °C未満に維持しながら(非常に発熱性)、加えた。粗混合物を、セライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、ジクロロメタン(250 mL)で洗浄した。相を分離し、有機相を、6% NH₄OH(2×250 mL)で、次いで、NH₄Cl(2×400 mL)で洗浄した。水相を、ジクロロメタン(250 mL)で抽出し、合わせた有機相を、塩水(300 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥まで濃縮して、濃褐色の濃厚な油状物を得た。ジクロロメタン(3体積、1生成物当たり75 mL)およびヘプタン(8体積、200 mL)を添加して、微細な沈殿物を得、これを周囲温度で一晩放置した。混合物を乾燥まで濃縮し、THF(100 mL)4体積を加えた。ヘプタンを、白色の沈殿物が形成するまで、加えた(約300 mL)。得られたスラリーを、部分的に濃縮し、固体を濾過により単離した。固体を、TBME:ヘプタン=25:75(100 mL)、次いで、ヘプタン(100 mL)で洗浄した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:10%ジクロロメタンを含有する、ヘプタン中の0~30%のEtOAc)による精製により、生成物を得た。1-(ベンゼンスルホニル)-6-ブロモ-N-(4-フルオロフェニル)インダゾール-5-アミン(24.13 g、93%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 8.45 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 3H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 3H), 7.10 - 7.00 (m, 2H), 6.01 (s, 1H)。LCMS m/z 446.07 [M+1]⁺。 20 30 40

工程1. トリイソプロピルシリル3-[1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-[2,2,2-トリジュウテリオ-1-ヒドロキシ-1-(トリジュウテリオメチル)エチル]ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパノエート(C187)の合成

【0541】

化合物C187を、トリイソプロピルシリル7,7,7-トリジュウテリオ-6-ヒドロキシ-6-(トリジュウテリオメチル)ヘプト-4-イノエートおよび1-(ベンゼンスルホニル)-6-ブロモ-N-(4-フルオロフェニル)インダゾール-5-アミンC186から、化合物225の調製において記載した方法を使用して、調製した。トリイソプロピルシリル3-[1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-[2,2,2-トリジュウテリオ-1-ヒドロキシ-1-(トリジュウテリオメチル)エチル]ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパノエート(81 mg、50%) 50

。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.43 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 1H), 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.82 - 7.79 (m, 1H), 7.65 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 4H), 6.92 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 1.32 - 1.23 (m, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.05 (s, 9H)。LCMS m/z 684.53 [M+H]⁺。

工程2.3-[1-(ベンゼンスルホニル)-6-[2,2-ジジユウテリオ-1-(トリジユウテリオメチル)ピニル]-5-(4-フルオロフェニル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(C188)の合成

【0542】

THF(2mL)中のトリイソプロピルシリル3-[1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-[2,2,2-トリジユウテリオ-1-ヒドロキシ-1-(トリジユウテリオメチル)エチル]ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパノエートC187(80mg、0.12mmol)の溶液に、ジユウテリオ2,2,2-トリジユウテリオアセテート(500μL、8.7mmol)を加えた。混合物を、密封バイアル中で2日間攪拌し、次いで濃縮した。逆相クロマトグラフィー(カラム:C18、勾配:0.1%TFAを有する水中の0~100%のMeCN)による精製により、生成物を得た。3-[1-(ベンゼンスルホニル)-6-[2,2-ジジユウテリオ-1-(トリジユウテリオメチル)ピニル]-5-(4-フルオロフェニル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(31mg、53%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 8.37 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 3H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 3.36 - 3.25 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.8 Hz, 2H)。LCMS m/z 509.3 [M+H]⁺。

工程3および4:3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-[1,2,2,2-テトラジユウテリオ-1-(トリジユウテリオメチル)エチル]-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(193)の合成

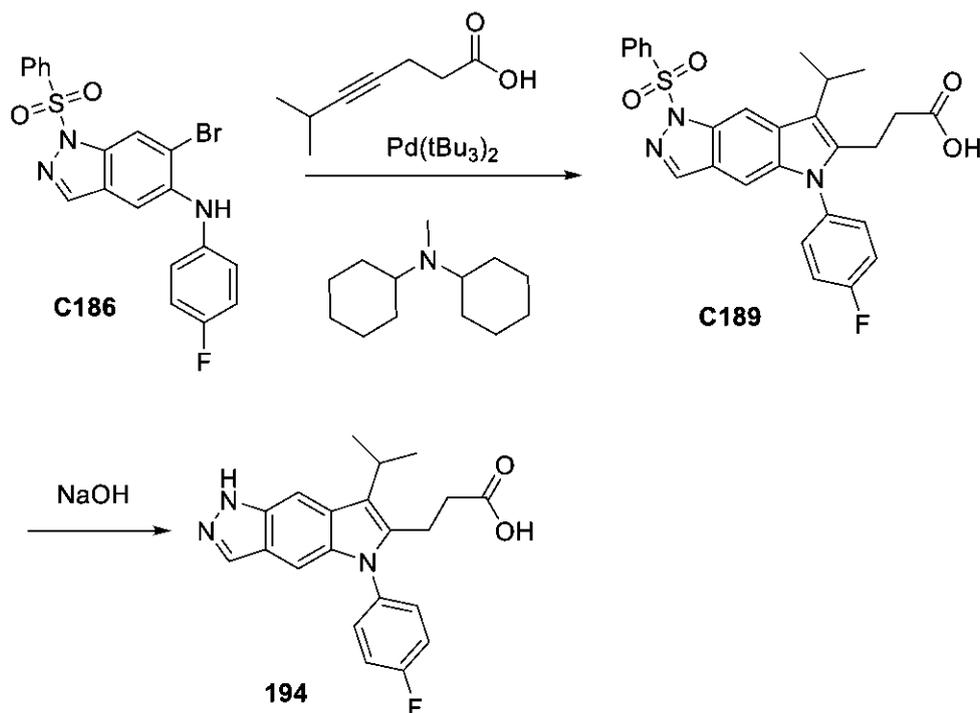
【0543】

化合物193を、化合物168の調製において記載した通り、3-[1-(ベンゼンスルホニル)-6-[2,2-ジジユウテリオ-1-(トリジユウテリオメチル)ピニル]-5-(4-フルオロフェニル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸C188(31mg、0.06mmol)から、D₂での水素化、次いで、NaO₂Hでの加水分解によるフェニルスルホニル保護基の除去により、調製した。3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-[1,2,2,2-テトラジユウテリオ-1-(トリジユウテリオメチル)エチル]-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(トリフルオロ酢酸)(8.8mg、35%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.61 (s, 1H), 12.44-12.06 (bs, 1H), 7.95(d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.37 (m, 5H), 7.01 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.18 - 3.06(m, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 2H)。LCMS m/z 373.25 [M+H]⁺。

化合物194

3-[5-(4-フルオロフェニル)-7-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-6-イル]プロパン酸(227)

【化 2 7 4】



10

20

工程1.3-[1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-7-イソプロピル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-6-イル]プロパン酸(C189)の合成

【0544】

化合物C189を、1-(ベンゼンスルホニル)-6-ブロモ-N-(4-フルオロフェニル)インダゾール-5-アミンC186(61mg、0.14mmol)、および6-メチルヘプト-4-イン酸(25mg、0.18mmol)から、化合物226の調製について記載した方法を使用して、調製した。3-[1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-7-イソプロピル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-6-イル]プロパン酸(25mg、36%)。¹HNMR (400 MHz, クロロホルム-d)

8.49 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 2H), 7.60 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.38 - 7.23 (m, 4H), 7.14 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.36 (ヘプト, J = 7.2 Hz, 1H), 3.14 - 2.97 (m, 2H), 2.44 - 2.35 (m, 2H), 1.60 (d, J = 7.1 Hz, 6H)。LCMS m/z 506.0 [M+H]⁺。注意:3-[1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸も得た。

30

工程2.3-[5-(4-フルオロフェニル)-7-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-6-イル]プロパン酸(194)の合成

【0545】

化合物194を、化合物190の調製について記載した通り、1-(ベンゼンスルホニル)-6-ブロモ-N-(4-フルオロフェニル)インダゾール-5-アミンC189から、NaOHでの加水分解により、調製した。逆相クロマトグラフィー(カラム:C18、勾配:0.2%ギ酸を含む水中の10~100%のMeCN)による精製により、生成物を得た。3-[5-(4-フルオロフェニル)-7-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-6-イル]プロパン酸(7.8mg、41%)。化合物を一晩凍結乾燥させて、白色の固体を得た。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆)

12.56 (s, 1H), 12.23 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.33 (m, 4H), 7.15 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.48 - 3.21 (m, 1H), 2.90 (dd, J = 9.1, 6.8 Hz, 2H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 1.47 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。LCMS m/z 366.12 [M+H]⁺。

40

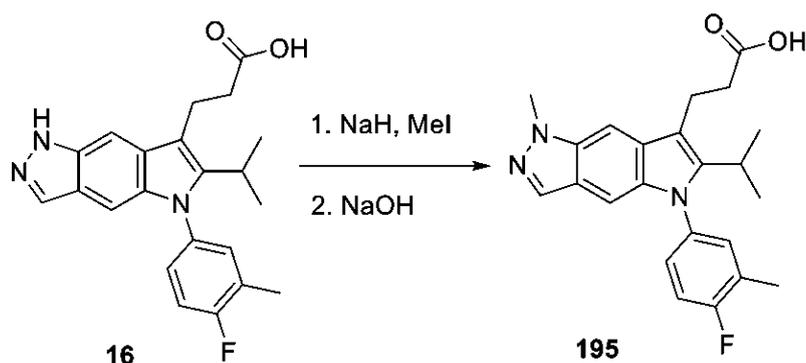
化合物195

3-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1-メチル-ピロロ[2,3-f]イン

50

ダゾール-7-イル]プロパン酸(195)

【化275】



10

工程1. メチル3-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1-メチル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパノエートの合成

【0546】

3-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(16)(30mg、0.07907mmol)を、DMF(1.5mL)に溶解した。水素化ナトリウム(6.6mg、0.17mmol)を加え、5分後に、ヨードメタン(10 μ L、0.16mmol)を加えた。混合物を48時間攪拌した。揮発性物質を、ロータリーエバポレーターで除去した。水およびジクロロメタンを加えた。相を分相器で分離した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル/ヘプタン)による精製により、生成物を得た。メチル3-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1-メチル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパノエート(15mg、47%)。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) 7.91(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.42 - 7.29(m, 2H), 7.26(q, J = 6.3, 5.1 Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 4.05(s, 3H), 3.66(s, 3H), 3.24 - 3.11(m, 2H), 3.01(p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.79 - 2.64(m, 2H), 2.32(s, 3H), 1.26(d, J = 7.2 Hz, 6H)。LCMS m/z 408.23 [M+H]⁺。

20

工程2. 3-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1-メチル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(195)の合成

【0547】

メチル3-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1-メチル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパノエート(15mg、0.04mmol)を、メタノール(200 μ L)およびTHF(400 μ L)に溶解した。水酸化ナトリウム(1M、0.2mmolの200 μ L)を加えた。混合物を、50 $^{\circ}$ Cに3時間加熱した。揮発性物質を、ロータリーエバポレーターで除去した。水を加え、pHを1MHClで3~4に調整した。水およびジクロロメタンを加えた。相を分相器で分離した。揮発性物質を、ロータリーエバポレーターで除去して、得た。3-[5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-1-メチル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(12.3mg、78%)。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) 7.91(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.43 - 7.31(m, 2H), 7.26(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 4.05(s, 3H), 3.14(t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.01(q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.62(t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.32(d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.26(d, J = 7.9 Hz, 7H)。LCMS m/z 394.28 [M+H]⁺。

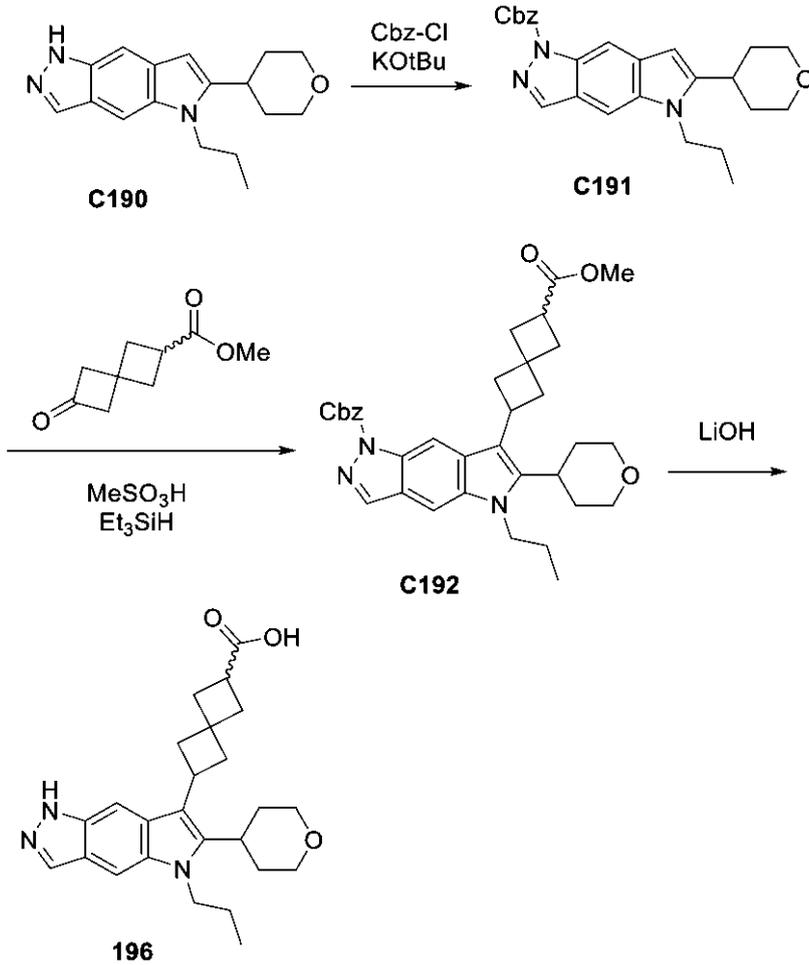
40

化合物196

6-(5-プロピル-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル)スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(196)

50

【化 2 7 6】



10

20

【 0 5 4 8】

化合物196を、5-プロピル-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾールC190から、三工程で、調製S7および化合物34の調製について記載した方法を使用して、調製した。逆相クロマトグラフィー(カラム:C18.勾配:0.1%のトリフルオロ酢酸を含む水中の0~100%のMeCN)で生成物を得た。6-(5-プロピル-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル)スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸(124mg、81%)。¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆) 12.49 (s, 1H), 12.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 4.13 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 4.06 - 3.91 (m, 2H), 3.85 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.15 (s, 1H), 3.10 - 2.97 (m, 1H), 2.71 (dt, J = 23.1, 10.4 Hz, 2H), 2.32 (q, J = 14.7, 11.8 Hz, 4H), 2.03 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 13.3 Hz, 5H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LCMS m/z 422.37 [M+H]⁺。

30

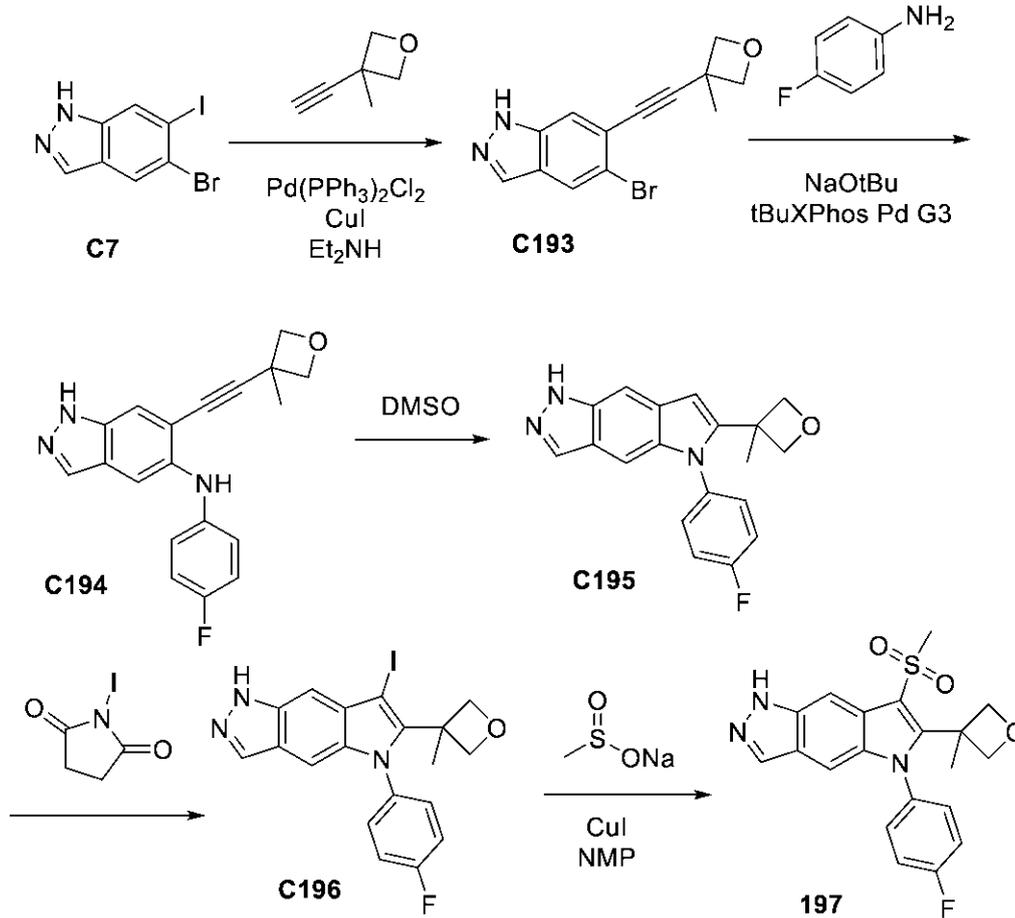
40

化合物197

5-(4-フルオロフェニル)-6-(3-メチルオキサタン-3-イル)-7-メチルスルホニル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(197)

50

【化 2 7 7】



10

20

【 0 5 4 9】

化合物197を、5-ブロモ-6-ヨード-1H-インダゾール(C7)から、化合物139の調製により記載した方法を使用して、調製した。5-(4-フルオロフェニル)-6-(3-メチルオキサタン-3-イル)-7-メチルスルホニル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール(7.9mg、28%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.93 (s, 1H), 8.08 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.83 - 7.60 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.01 - 4.69 (m, 2H), 3.32 - 3.30 (m, 5H), 1.99 (s, 3H)。LCMSm/z 400.29 [M+H]⁺。

30

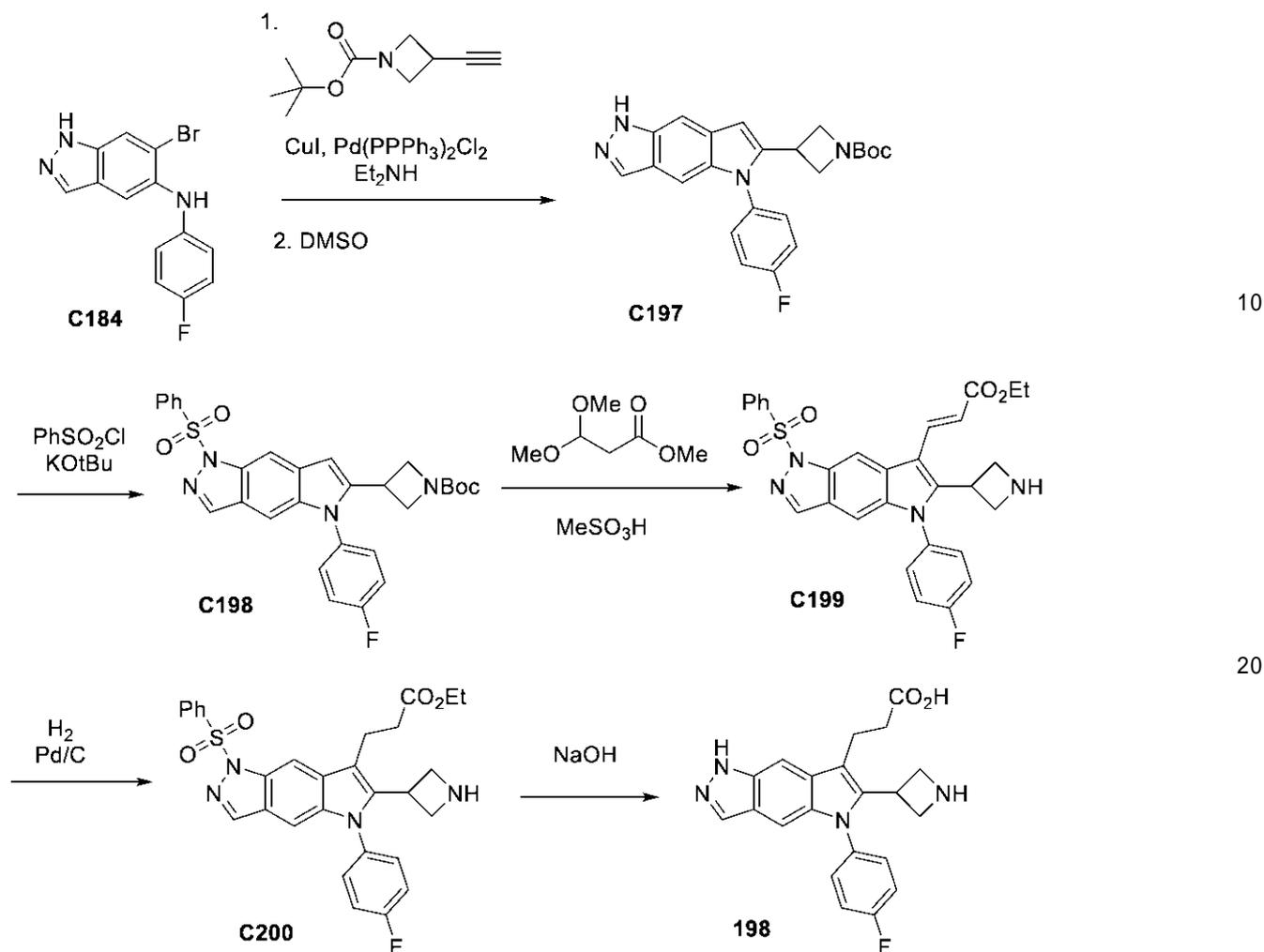
化合物198

3-[6-(アゼチジン-3-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(198)

40

50

【化 2 7 8】



工程1および2.tert-ブチル3-[5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-6-イル]アゼチジン-1-カルボキシレート(C197) 30

【0550】

DMF(4.3mL)中の6-ブロモ-N-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-アミンC184(565mg、1.79mmol)およびジエチルアミン(577μL、5.58mmol)の混合物を、窒素で10分間脱気した。PdCl₂(PPh₃)₂(67mg、0.10mmol)およびCuI(24mg、0.13mmol)を加え、脱気を継続した。tert-ブチル3-エチニルアゼチジン-1-カルボキシレート(482mg、2.7mmol)を加え、反応物を50℃に一晩加熱した。次いで、混合物を、乾燥までセライト(登録商標)に減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~100%のEtOAc)による精製により、tert-ブチル3-[2-[5-(4-フルオロアニリノン)-1H-インダゾール-6-イル]エチニル]アゼチジン-1-カルボキシレートおよびtert-ブチル3-[5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-6-イル]アゼチジン-1-カルボキシレート(490mg、63%)の分離不能な混合物を得た。LCMSm/z 407.32 [M+H]⁺。tert-ブチル3-[5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-6-イル]アゼチジン-1-カルボキシレート(517mg、0.92mmol)を、DMSO(1.5mL)に溶解した。溶液を、攪拌し、150℃で30分間加熱した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(50mL)で希釈した。50%飽和重炭酸ナトリウム、水、および塩水で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で乾燥まで濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~100%の%EtOAc)による精製により、tert-ブチル3-[5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-6-イル]アゼチジン-1-カルボキシレート(347mg、84%)を得た。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) 12 50

.66 (s, 1H), 7.99 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 4H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 6.79 - 6.73 (m, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 4H), 3.82 (p, J = 8.3, 7.6 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H)。LCMS m/z 407.32 [M+H]⁺。

工程3-5.メチル3-[6-(アゼチジン-3-イル)-1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパノエート(C200)

【0551】

化合物C200を、tert-ブチル3-[5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-6-イル]アゼチジン-1-カルボキシレートC197から、三工程で、フェニルスルホニル基での保護、還元カップリング、次いで、水素化により、化合物16の調製について記載した方法を使用して、調製した。

10

工程6.3-[6-(アゼチジン-3-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(198)の合成

【0552】

NaOHの水溶液(2M、1.108mmolの554 μL)を加えて、THF(2mL)、ピペラジン(29 mg、0.33mmol)およびメタノール(2mL)中のメチル3-[6-(アゼチジン-3-イル)-1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパノエートC200(61mg、0.11mmol)の溶液に加えた。反応物を、65 °Cで2時間撹拌した。混合物を、乾燥まで真空中で濃縮した。逆相クロマトグラフィー(カラム:C18、勾配:0.1%TFAを含む水中の10~100%のMeCN)による精製により、所望の生物を得た。3-[6-(アゼチジン-3-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(トリフルオロ酢酸塩)(31.2mg、46%)。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.73 (s, 1H), 8.00 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 5H), 7.24 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 2H), 4.13 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.05 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.69 - 2.65 (m, 2H)。LCMS m/z 379.19 [M+H]⁺。

20

化合物199

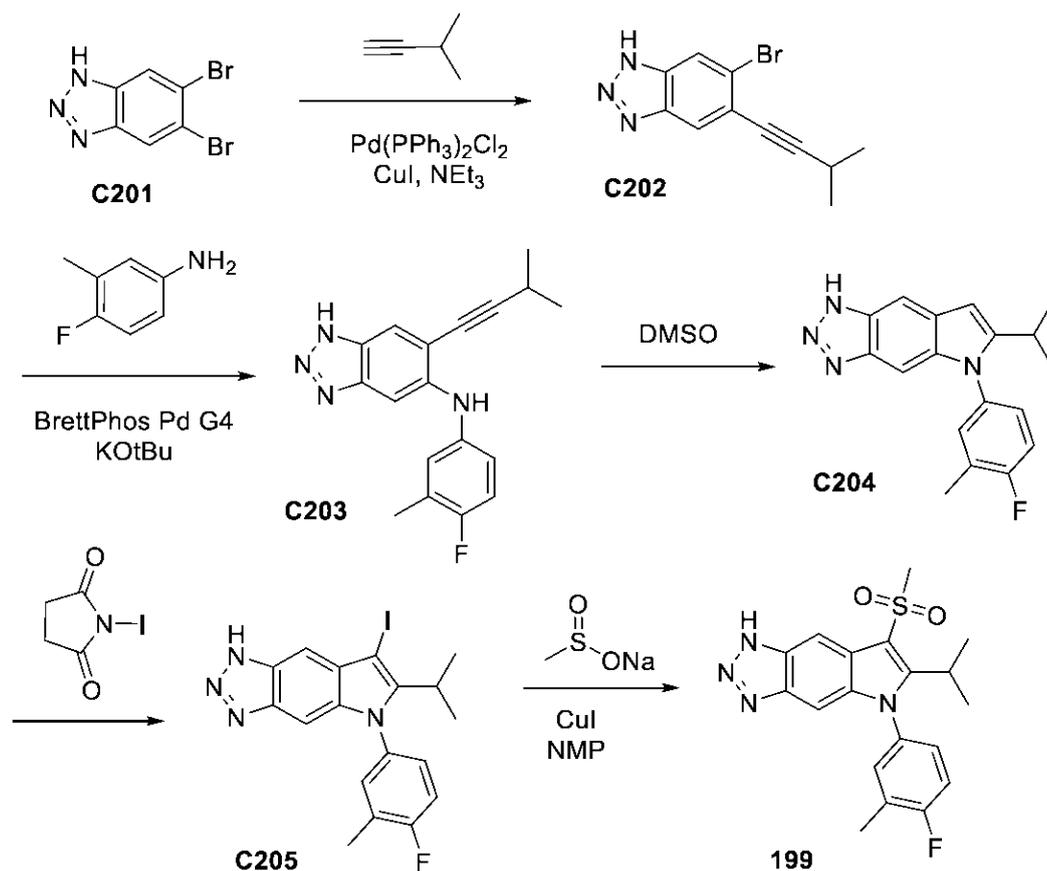
5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-7-メチルスルホニル-1H-ピロロ[2,3-f]ベンゾトリアゾール(199)

30

40

50

【化 2 7 9】



10

20

【0553】

化合物199を、5,6-ジブromo-1H-ベンゾトリアゾールC201から、化合物197の調製について記載した方法を使用して、五工程で調製した。BrettPhosPd G4を、Buchwaldカップリング工程で使用した。逆相クロマトグラフィー(カラム:C18、勾配:0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の10~100%のMeCN)による精製により、生成物を得た。5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-イソプロピル-7-メチルスルホニル-1H-ピロロ[2,3-f]ベンゾトリアゾール(20.2mg、21%)。¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) 15.48 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 3.84 - 3.60 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.39 - 2.31 (m, 3H), 1.28 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。LCMS m/z 387.24 [M+H]⁺。

30

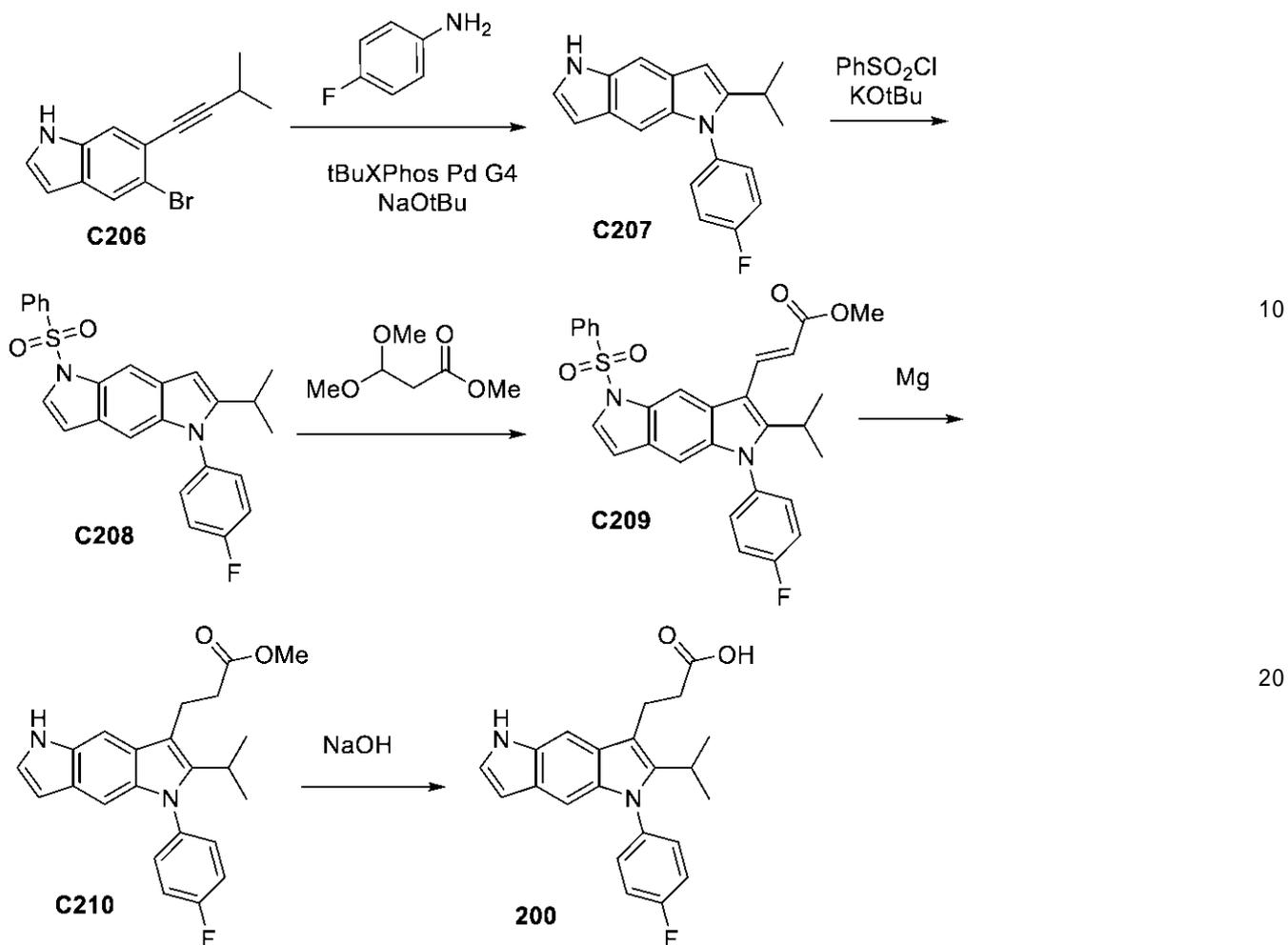
化合物200

3-[1-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5H-ピロロ[2,3-f]indol-3-イル]プロパン酸(200)

40

50

【化 2 8 0】



【0554】

化合物200を、5-ブロモ-6-(3-メチルブタ-1-インイル)-1H-インドールC206から、化合物190の調製について記載した方法を使用して、五工程で調製した。メチル3-[1-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5H-ピロロ[2,3-f]インドール-3-イル]プロパノエート(C210)を、メチル(E)-3-[5-(ベンゼンスルホニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-ピロロ[2,3-f]インドール-3-イル]プロパ-2-エノエートC209から、Mgでの還元により、調製した。

30

メチル3-[1-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5H-ピロロ[2,3-f]インドール-3-イル]プロパノエート(C210)の合成

【0555】

メタノール(6mL)およびTHF(2mL)を、メチル(E)-3-[5-(ベンゼンスルホニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-ピロロ[2,3-f]インドール-3-イル]プロパ-2-エノエートC209(150mg、0.29mmol)に加えた。マグネシウム(72mg、2.96mmol)チップを加え、バイアルを密封し、50℃まで90分間加熱した。混合物を、ジクロロメタン(50mL)で希釈し、50%飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄した。有機相を、分相器に通し、減圧下で乾燥まで濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~100%のEtOAc)による精製により、メチル3-[1-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5H-ピロロ[2,3-f]インドール-3-イル]プロパノエート(65.7mg、59%)を得た。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) 10.64(s, 1H), 7.47-7.40(m, 4H), 7.40-7.36(m, 1H), 7.25(dd, J = 3.1, 2.4 Hz, 1H), 6.82(s, 1H), 6.33-6.26(m, 1H), 3.65(s, 3H), 3.18-3.09(m, 2H), 2.99(p, J = 7.1 Hz, 1H), 2.70-2.63(m, 2H), 1.24(d, J = 7.1 Hz, 6H)。LCMS m/z 379.24 [M+H]⁺。

40

50

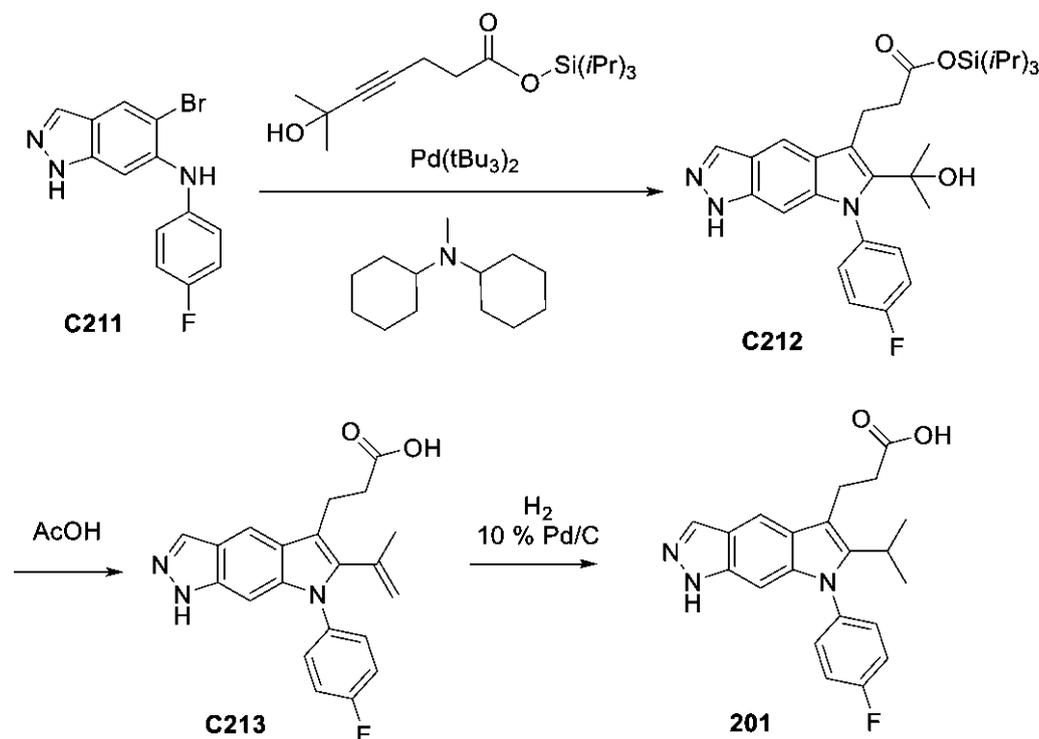
【 0 5 5 6 】

化合物190. 3-[1-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5H-ピロロ[2,3-f]インドール-3-イル]プロパン酸(19.8mg、31%)。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.24 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 5H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.31 - 6.25 (m, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 2H), 2.99 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 1.25 (d, J = 7.1 Hz, 6H)。LCMS m/z 365.29 [M+H]⁺。

化合物201

3-[7-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[3,2-f]インダゾール-5-イル]プロパン酸(201)

【 化 2 8 1 】



10

20

30

【 0 5 5 7 】

化合物201を、化合物16または32について記載した通り、5-ブロモ-N-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-6-アミンC211およびトリイソプロピルシリル3-[7-(4-フルオロフェニル)-6-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1H-ピロロ[3,2-f]インダゾール-5-イル]プロパノエートから、化合物192の調製について記載した方法、およびおよびパラジウム触媒水素化を使用して、調製した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ジクロロメタン中の0~10%のメタノール)による精製により、3-[7-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[3,2-f]インダゾール-5-イル]プロパン酸(11.5mg、19%)を得た。¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.37 (s, 2H), 8.06 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 4H), 6.69 - 6.60 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 14.6, 7.1 Hz, 2H), 3.00 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 1.24 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。LCMS m/z 366.28 [M+H]⁺。

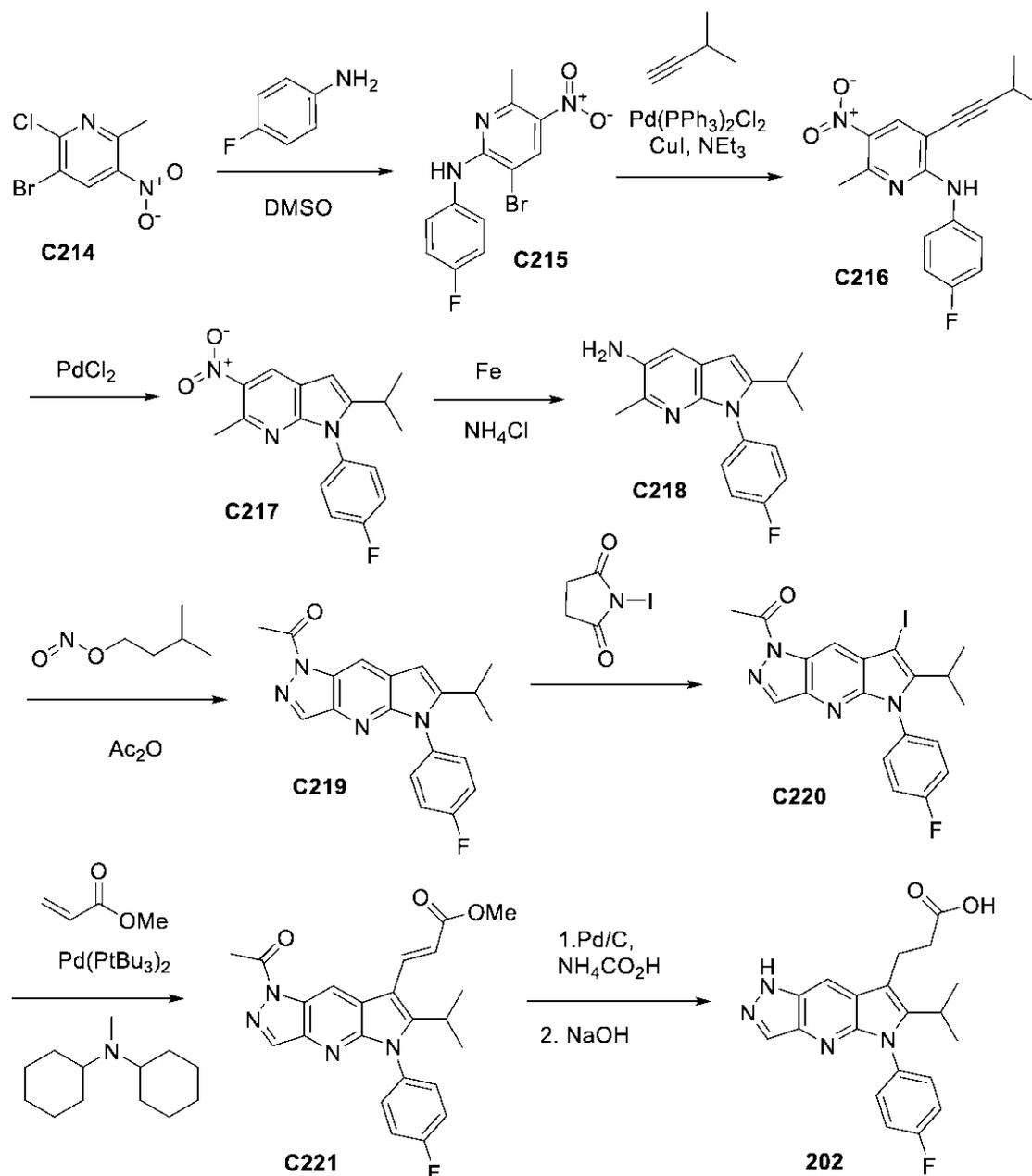
40

化合物202

3-[4-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-2,4,10,11-テトラザトリシクロ[7.3.0.0.3,7]ドデカ-1,3(7),5,8,11-ペンタエン-6-イル]プロパン酸(202)

50

【化 2 8 2】



10

20

30

工程1. 3-ブromo-N-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-5-ニトロ-ピリジン-2-アミン(C215)の合成

【0558】

100mLの丸底フラスコに、3-ブromo-2-クロロ-6-メチル-5-ニトロ-ピリジンC214(2.69g、10.7mmol)を充填し、DMSO(22mL)に溶解した。4-フルオロアニリン(3mL、31.7mmol)を加え、反応物を120 に30分間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水(500mL)に注ぎ、緑色の沈殿物を形成させた。この沈殿物を真空濾過により収集し、過剰な水で洗浄した。粗物質を、カラムクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~20%のEtOAc)により精製して、生成物を得た。3-ブromo-N-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-5-ニトロ-ピリジン-2-アミン(3.2g、89%)。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.14 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.66 (ddd, J = 9.1, 5.0, 1.7 Hz, 2H), 7.21 (td, J = 8.8, 1.7 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H)。LCMS m/z 325.9 [M+H]⁺。

40

工程2. N-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-3-(3-メチルブタ-1-インイル)-5-ニトロ-ピリジン-2-アミン(C216)の合成

50

【0559】

化合物C216を、調製S1におけるC2の調製において記載した通り、3-プロモ-N-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-5-ニトロ-ピリジン-2-アミンおよび3-メチルブタ-1-インから、菌頭カップリングにより、調製した。N-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-3-(3-メチルブタ-1-インイル)-5-ニトロ-ピリジン-2-アミン(1.2965g、86%)。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.87 (s, 1H), 8.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 9.6, 3.4 Hz, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 2.92 (ヘプト, J = 7.1 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.27 (dd, J = 6.9, 1.6 Hz, 6H)。LCMS m/z 314.02 [M+H]⁺。

工程3.1-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-6-メチル-5-ニトロ-ピロロ[2,3-b]ピリジン(C217)の合成

10

【0560】

100mLの丸底フラスコを、N-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-3-(3-メチルブタ-1-インイル)-5-ニトロ-ピリジン-2-アミンC216(1.12g、3.44mmol)およびPdCl₂(161mg、0.91mmol)で充填した。MeCN(35mL)を加え、反応物を、50 に24時間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗反応物を、カラムクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~20%のEtOAc)により精製して、生成物を得た。1-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-6-メチル-5-ニトロ-ピロロ[2,3-b]ピリジン(672mg、62%)。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.71 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.6, 5.0 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 2.92 (ヘプト, J = 7.1 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。LCMS m/z 314.34 [M+H]⁺。

20

工程4.1-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-6-メチル-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-アミン(C218)の合成

【0561】

10~20mLのマイクロ波バイアルを、1-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-6-メチル-5-ニトロ-ピロロ[2,3-b]ピリジンC217(600mg、1.91mmol)、NH₄Cl(1.42g、26.6mmol)、および鉄(985mg、17.6mmol)で充填した。MeOH(10mL)を加え、反応物を80 で一晩加熱した。反応混合物を濾過し、MeOHおよびジクロロメタンで洗浄した。溶媒を蒸発させ、混合物を逆相クロマトグラフィー(C18カラム、勾配:0.2%ギ酸を含む水中の10~100%のアセトニトリル)により精製した。1-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-6-メチル-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-アミン(561.7mg、85%)。

30

工程5.1-[4-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-2,4,10,11-テトラザトリシクロ[7.3.0.03,7]ドデカ-1(9),2,5,7,11-ペンタエン-10-イル]エタノン(C219)の合成

【0562】

クロロホルム(800 μL)中の1-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-6-メチル-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-アミンC218(22mg、0.08mmol)およびKOAc(10mg、0.10mmol)の混合物を加え、混合物を、60 で20分間攪拌した。次いで、無水酢酸塩(22 μL、0.23mmol)を滴下し、続いて亜硝酸イソアミル(21 μL、0.16mmol)および1,4,7,10,13,16-ヘキサオキサシクロオクタデカン(4mg、0.015mmol)を加えた。混合物を一晩攪拌した。溶液を、飽和NaHCO₃で洗浄し、混合物を分相器を通した。有機相を収集し、溶媒を蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~30%のEtOAc)による精製により、生成物を得た。1-[4-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-2,4,10,11-テトラザトリシクロ[7.3.0.03,7]ドデカ-1,3(7),5,8,11-ペンタエン-10-イル]エタノン(15.1mg、56%)。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.79 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 2H), 7.45 (td, J = 8.7, 1.8 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.09 - 2.94 (m, 1H), 2.73 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.20 (dd, J = 6.9, 1.6 Hz, 6H)。LCMS m/z 337.06 [M+H]⁺。

40

工程6.1-[4-(4-フルオロフェニル)-6-ヨード-5-イソプロピル-2,4,10,11-テトラザトリシクロ[7.3.0.03,7]ドデカ-1(9),2,5,7,11-ペンタエン-10-イル]エタノンの合成

【0563】

50

1-[4-(4-フルオロフェニル)-6-ヨード-5-イソプロピル-2,4,10,11-テトラザトリシクロ[7.3.0.03,7]ドデカ-1(9),2,5,7,11-ペンタエン-10-イル]エタノン(C220)を、1-[4-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-2,4,10,11-テトラザトリシクロ[7.3.0.03,7]ドデカ-1,3(7),5,8,11-ペンタエン-10-イル]エタノンC219から、N-ヨードスクシンイミドでのヨウ素化により、化合物1について記載した方法を使用して、調製した。1-[4-(4-フルオロフェニル)-6-ヨード-5-イソプロピル-2,4,10,11-テトラザトリシクロ[7.3.0.03,7]ドデカ-1,3(7),5,8,11-ペンタエン-10-イル]エタノン(206.3mg、68%)。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.62 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.58 (ddt, J = 8.4, 5.7, 2.7 Hz, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 3.21 - 3.02 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.36 (d, J = 7.1 Hz, 6H)。LCMS m/z 462.95 [M+H]⁺。 10

工程7. メチル(E)-3-[10-アセチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-2,4,10,11-テトラザトリシクロ[7.3.0.03,7]ドデカ-1(9),2,5,7,11-ペンタエン-6-イル]プロパ-2-エノエート(C221)の合成

【0564】

2~5mLのバイアルに、1-[4-(4-フルオロフェニル)-6-ヨード-5-イソプロピル-2,4,10,11-テトラザトリシクロ[7.3.0.03,7]ドデカ-1,3(7),5,8,11-ペンタエン-10-イル]エタノンC220(100mg、0.1972mmol)およびDMA(2mL)を充填した。メチルアクリレート(40μL、0.44mmol)およびN-シクロヘキシル-N-メチル-シクロヘキサアミン(90μL、0.42mmol)を加え、溶液を、窒素で10分間脱気した。Pd(PtBu₃)₂(12mg、0.02mmol)を加え、反応物を密封し、80℃に1時間加熱した。水(5mL)およびジクロロメタン(5mL)を加え、混合物を、分相器に通した。有機相を収集し、溶媒を蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~40%のEtOAc)による精製により、生成物を得た。メチル(E)-3-[10-アセチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-2,4,10,11-テトラザトリシクロ[7.3.0.03,7]ドデカ-1,3(7),5,8,11-ペンタエン-6-イル]プロパ-2-エノエート(78.8mg、91%)。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.05 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.17 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.49 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.44 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.29 - 3.13 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。LCMS m/z 421.1 [M+H]⁺。 20 30

工程8. 3-[4-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-2,4,10,11-テトラザトリシクロ[7.3.0.03,7]ドデカ-1,3(7),5,8,11-ペンタエン-6-イル]プロパン酸(202)の合成

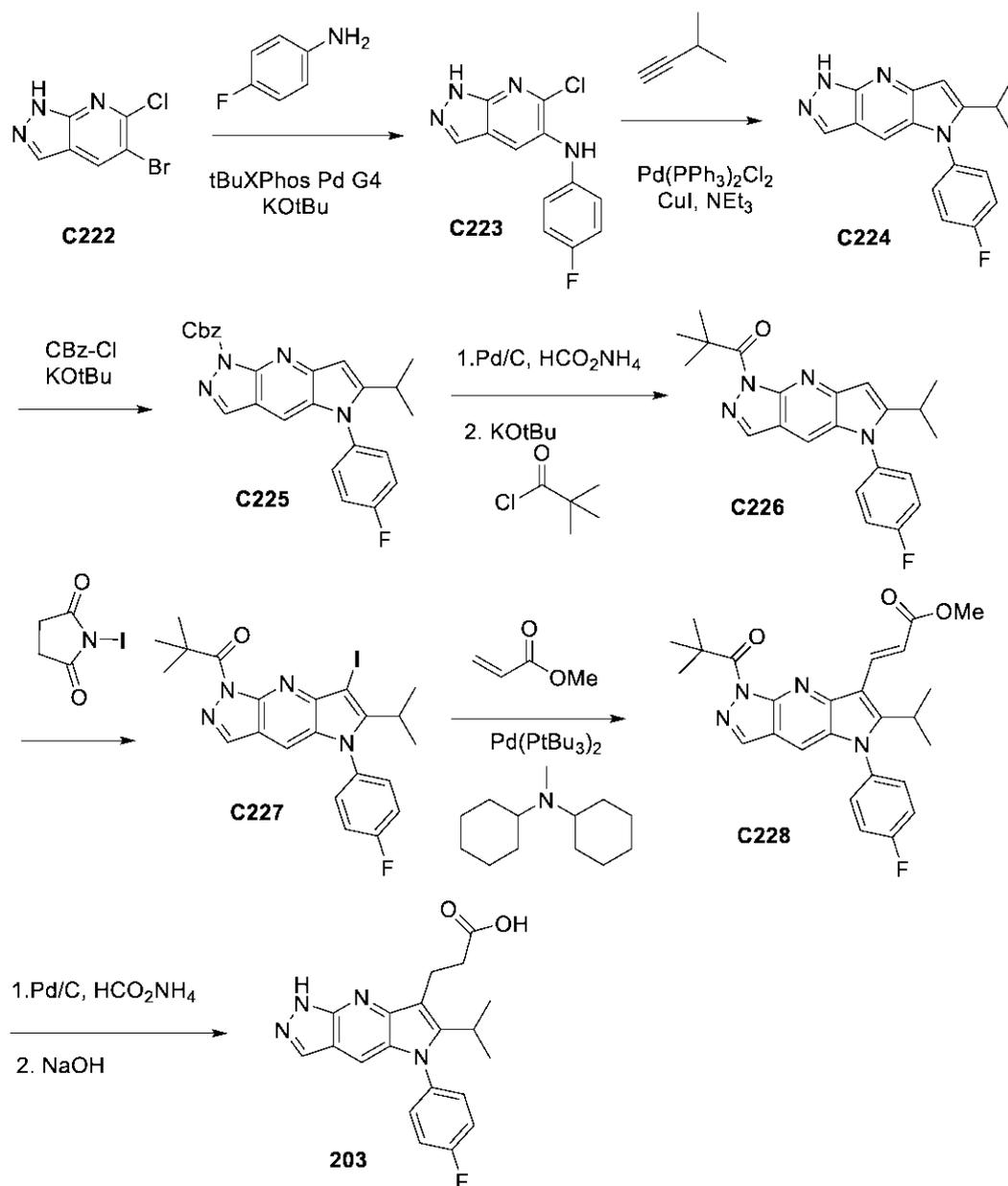
【0565】

20mLのシンチレーションバイアルに、メチル(E)-3-[10-アセチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-2,4,10,11-テトラザトリシクロ[7.3.0.03,7]ドデカ-1,3(7),5,8,11-ペンタエン-6-イル]プロパ-2-エノエートC221(70mg、0.16mmol)、パラジウム炭素(103mg、0.97mmol)、およびギ酸アンモニウム(112mg、1.78mmol)を充填した。MeOH(4mL)を加え、反応物を、60℃に30分間加熱した。溶液を、セライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、MeOHおよびジクロロメタンで洗浄した。濾液を蒸発させ、粗物質を、THF(3mL)およびMeOH(1.5mL)に溶解した。NaOH(1M、3.2mmolの3.2mL)を加え、反応物を、50℃に加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣を最小の水に溶解した。HCl(1M、3.200mmolの3.2mL)を加え、沈殿物を形成させた。溶媒を蒸発させ、最小のDMSO中に取り込んだ。逆相クロマトグラフィー(カラム:C18、勾配:0.2%ギ酸を含む水中の10~100%のアセトニトリル)による精製により、生成物を得た。3-[4-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-2,4,10,11-テトラザトリシクロ[7.3.0.03,7]ドデカ-1,3(7),5,8,11-ペンタエン-6-イル]プロパン酸(38.6mg、64%)。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.95 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51 - 7.32 (m, 4H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.26 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.11 - 1.02 (m, 2H)。LCMS m/z 367.11 [M+H]⁺。 40

化合物203

3-[10-(4-フルオロフェニル)-11-イソプロピル-2,4,5,10-テトラザトリシクロ[7.3.0.03,7]ドデカ-1,3(7),5,8,11-ペンタエン-12-イル]プロパン酸(203)

【化283】



10

20

30

【0566】

化合物203を、5-ブromo-6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンC222から、九工程で、202の調製について記載したものと類似の方法を使用して、調製した。この例では、C Bz保護中間体C225を使用して、C226を調製した。化合物C225を、4-フルオロアニリンでのバックウォールドアミノ化、3-メチルブタ-1-インでの菌頭カップリング、次いで、CBz保護により調製した(調製S2において記載した通り)。CBz保護基を、化合物189の調製において記載した通り、 $t\text{Bu}$ カルボニル基と移動水素化、次いでアシル化により変換した。逆相クロマトグラフィー(C18カラム、勾配:0.2%ギ酸を含む水中の10~100%のアセトニトリル)による精製により、生成物を得た。3-[10-(4-フルオロフェニル)-11-イソプロピル-2,4,5,10-テトラザトリシクロ[7.3.0.03,7]ドデカ-1,3(7),5,8,11-ペンタエン-12-イル]プロパン酸(9.9mg、78%)。LCMS m/z 367.02 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物204

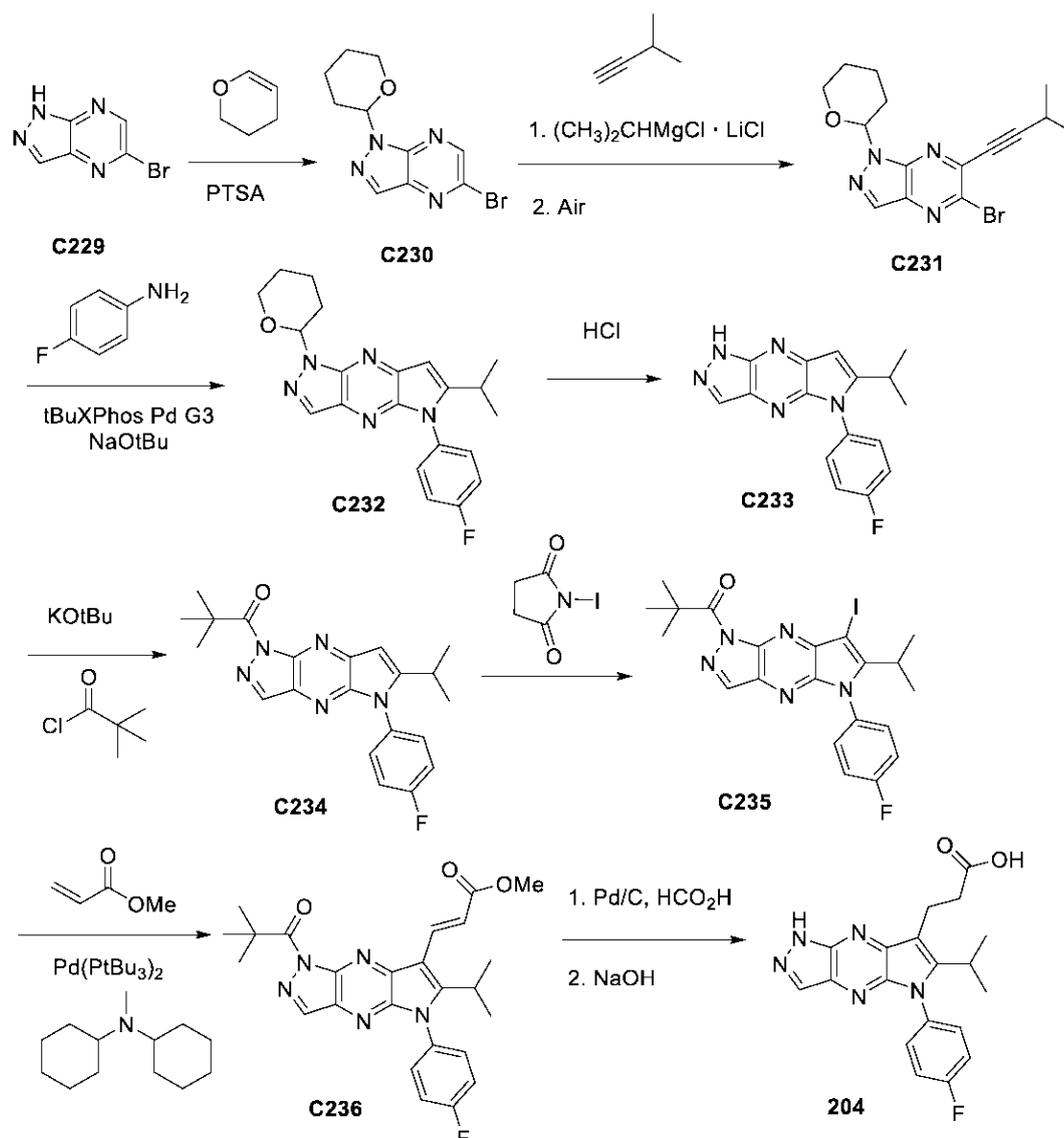
3-[10-(4-フルオロフェニル)-11-イソプロピル-2,4,5,8,10-ペンタザトリシクロ[7.3.0.03,7]ドデカ-1,3(7),5,8,11-ペンタエン-12-イル]プロパン酸(9.9mg、78%)。LCMS m/z 367.02 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

40

50

0.03,7]ドデカ-1,3(7),5,8,11-ペンタエン-12-イル]プロパン酸(204)

【化284】



10

20

30

5-プロモ-1-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾールo[3,4-b]ピラジンC230の調製

【0567】

THP保護基を、化合物38の調製において記載される通り、出発物質C229に加えた。

5-プロモ-6-(3-メチルブタ-1-インイル)-1-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(C231)の調製

【0568】

THF(1.0mL)中の3-メチルブタ-1-イン(72mg、1.06mmol)の溶液に、クロロ(イソプロピル)マグネシウムクロリチウム(1.3M、0.78mmolの598 μ L)をゆっくり加えた。混合物を15分間攪拌した後、反応物を、40 $^{\circ}$ で45分間加熱し、-78 $^{\circ}$ に冷却した。THF(1.0mL)中の5-プロモ-1-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾールo[3,4-b]ピラジンC229(100mg、0.35mmol)の溶液を、滴下した。反応物を、-78 $^{\circ}$ で30分間攪拌し、次いで、0 $^{\circ}$ に加熱し、30分間攪拌し、室温に加熱し、1時間攪拌した、次いで、65 $^{\circ}$ で45分間加熱した。反応物を、室温まで冷却し、蓋を取り除き、溶液を45分間、空気に触れさせて攪拌した。反応物を、1MHClでクエンチし、ジクロロメタンで希釈した。相を分離し、水相を、ジクロロメタン(\times 2)で抽出した。合わせた有機相を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~100%のEtOAc)による精製により、5-プロモ-6-(3-メチルブタ-1-インイル)-1-テトラヒ

40

50

ドロピラン-2-イル-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(83mg、64%)を得た。¹HNMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.22 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.04 (dd, J = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 3.80 (td, J = 11.5, 2.6 Hz, 1H), 2.95 (ヘプト, J = 6.9 Hz, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 2.15 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.86 - 1.72 (m, 2H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。LCMS m/z 345.11 [M+H]⁺。

3-[10-(4-フルオロフェニル)-11-イソプロピル-2,4,5,8,10-ペンタザトリシクロ[7.3.0.03,7]ドデカ-1,3(7),5,8,11-ペンタエン-12-イル]プロパン酸(204)の調製

【0569】

化合物204を、5-ブromo-6-(3-メチルブタ-1-インイル)-1-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンC231から、化合物203の調製について記載した方法を使用して、調製した。

10

【0570】

逆相HPLCによる精製。(方法C18 Waters Sunfireカラム(30×150mm、5ミクロン)、勾配:0.2%ギ酸を含むH₂O中のMeCN)により、3-[10-(4-フルオロフェニル)-11-イソプロピル-2,4,5,8,10-ペンタザトリシクロ[7.3.0.03,7]ドデカ-1,3(7),5,8,11-ペンタエン-12-イル]プロパン酸(8.8mg、23%)を得た。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 13.60 (s, 1H), 12.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.5, 5.0 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.11 (dd, J = 14.3, 7.3 Hz, 1H), 2.72 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.31 (d, J = 7.1 Hz, 6H)。LCMS m/z 368.19 [M+H]⁺。

20

化合物205

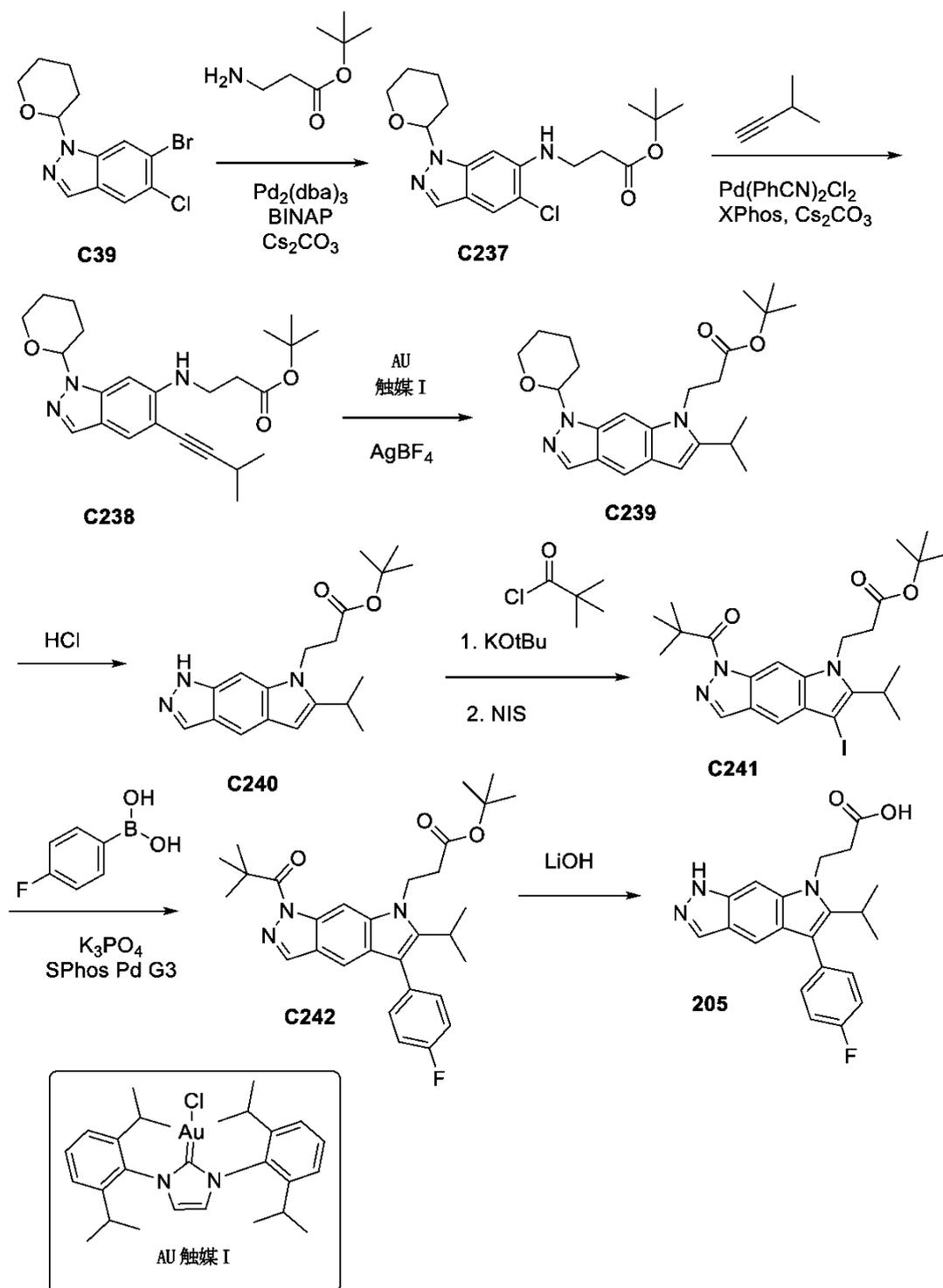
3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[3,2-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(205)

30

40

50

【化 2 8 5】



10

20

30

40

工程1. tert-ブチル3-[(5-クロロ-1-テトラヒドロピラン-2-イル-インダゾール-6-イル)アミノ]プロパノエート(C237)の合成

【0571】

30mLのマイクロ波バイアルに、6-ブromo-5-クロロ-1-テトラヒドロピラン-2-イル-インダゾールC39(420mg、1.331mmol)、tert-ブチル3-アミノプロパノエート(250mg、1.72mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (60mg、0.07mmol)、rac-BINAP(43mg、0.07mmol)および Cs_2CO_3 (668mg、2.10mmol)を充填した。THF(12mL)を加えた。混合物を、 N_2 で泡立てた。バイアルを密封し、80 で16時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、EtOAcおよび水中に分配し、EtOAc(3×)で抽出した。有機相を、 Na_2SO_4 で乾燥

50

させ、濾過し、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~50%のEtOAc)による精製により、生成物を得た。tert-ブチル3-[(5-クロロ-1-テトラヒドロピラン-2-イル-インダゾール-6-イル)アミノ]プロパノエート(420mg、83%)。¹H NMR(300 MHz, クロロホルム-d) 7.74 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 5.53 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.03 - 3.83 (m, 1H), 3.68 (ddd, J = 11.5, 9.9, 3.2 Hz, 1H), 3.45 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.54 - 2.37 (m, 1H), 2.21 - 1.85 (m, 2H), 1.81 - 1.46 (m, 3H), 1.41 (s, 9H)。LCMSm/z 380.18 [M+H]⁺。

工程2.tert-ブチル3-[[5-(3-メチルブタ-1-インイル)-1-テトラヒドロピラン-2-イル-インダゾール-6-イル]アミノ]プロパノエート(C238)の合成
【0572】

30mLのマイクロ波管に、PdCl₂(PhCN)₂(33mg、0.09mmol)、X-Phos(100mg、0.21mmol)、Cs₂CO₃(910mg、2.80mmol)およびアセトニトリル(2mL)を充填した。混合物を、N₂で泡立てた。アセトニトリル(8mL)中のtert-ブチル3-[(5-クロロ-1-テトラヒドロピラン-2-イル-インダゾール-6-イル)アミノ]プロパノエートC237(420mg、1.11mmol)を加えた。5分後、アセトニトリル(2mL)中の3-メチルブタ-1-イン(202mg、2.96mmol)を加えた。バイアルを密封し、80 で2.5時間加熱した。混合物を濃縮した。残渣を、飽和NH₄Cl中に懸濁し、ジクロロメタン(3x)で抽出した。有機相を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~50%のEtOAc)による精製により、生成物を得た。tert-ブチル3-[[5-(3-メチルブタ-1-インイル)-1-テトラヒドロピラン-2-イル-インダゾール-6-イル]アミノ]プロパノエート(400mg、88%)。LCMSm/z 411.78 [M+H]⁺。

工程3.tert-ブチル 3-(6-イソプロピル-1-テトラヒドロピラン-2-イル-ピロロ[3,2-f]インダゾール-7-イル)プロパノエート(C239)の合成
【0573】

ヘプタン(10mL)中のtert-ブチル3-[[5-(3-メチルブタ-1-インイル)-1-テトラヒドロピラン-2-イル-インダゾール-6-イル]アミノ]プロパノエートC238(186mg、0.42mmol)、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]-クロロ-ゴールド(14mg、0.02mmol)およびAgBF₄(12mg、0.06mmol)の混合物を、50 で、6時間、次いで、60 で36時間にわたり攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~50%のEtOAc)による精製により、生成物を得た。tert-ブチル3-(6-イソプロピル-1-テトラヒドロピラン-2-イル-ピロロ[3,2-f]インダゾール-7-イル)プロパノエート(111 mg、65%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 8.09 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 4.55 - 4.31 (m, 2H), 4.06 (dd, J = 10.3, 4.2, 2.5 Hz, 1H), 3.82 (ddd, J = 11.4, 9.8, 3.1 Hz, 1H), 3.24 - 3.02 (m, 1H), 2.89 - 2.61 (m, 3H), 2.40 - 2.05 (m, 2H), 1.94 - 1.63 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.38 (dd, J = 6.8, 3.4 Hz, 6H)。

工程4.tert-ブチル3-(6-イソプロピル-1H-ピロロ[3,2-f]インダゾール-7-イル)プロパノエート(C240)の合成

【0574】

MeOH(10mL)中のtert-ブチル3-(6-イソプロピル-1-テトラヒドロピラン-2-イル-ピロロ[3,2-f]インダゾール-7-イル)プロパノエートC239(193mg、0.45mmol)の溶液に、メタノール(ヒドロクロリド塩)(1.25M、3.75mmolの3mL)(MeOH中のHCl)を加えた。混合物を、50 で3時間攪拌した。混合物を、ドライアイスで冷却した。KOtBu(1M、1.5mmolの1.5mL)を加えて、pHを約pH9に調整した。混合物を蒸発させた。残渣をジクロロメタンに溶解し、塩水を加えた。混合物を、ジクロロメタン(3x)で抽出した。有機相を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~50%のEtOAc)による精製により、生成物を得た。tert-ブチル3-(6-イソプロピル-1H-ピロロ[3,2-f]インダゾール-7-イル)プロパノエート(80mg、5

10

20

30

40

50

4%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 10.02 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 2H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。LCMS m/z 328.29 [M+H]⁺。

工程5. tert-ブチル3-[1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-5-ヨード-6-イソプロピル-ピロロ[3,2-f]インダゾール-7-イル]プロパノエート(C241)の合成

【0575】

化合物C240を、化合物188について記載したピバロイル保護、次いで、C241を得た化合物1の調製において記載したN-ヨードスクシンイミドでのヨウ素化により、調製した。tert-ブチル3-[1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-5-ヨード-6-イソプロピル-ピロロ[3,2-f]インダゾール-7-イル]プロパノエート(93mg、71%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 8.40 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.62 - 4.40 (m, 2H), 3.48 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 2.82 - 2.64 (m, 2H), 1.60 (s, 9H), 1.53 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.47 (s, 9H)。LCMS m/z 537.22 [M+H]⁺。

10

工程6. tert-ブチル3-[1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-ピロロ[3,2-f]インダゾール-7-イル]プロパノエート(C242)の合成

【0576】

5mLのマイクロ波バイアルに、tert-ブチル3-[1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-5-ヨード-6-イソプロピル-ピロロ[3,2-f]インダゾール-7-イル]プロパノエートC241(46mg、0.09mmol)、(4-フルオロフェニル)ボロン酸(37mg、0.26mmol)、1,4-ジオキサン(2.5mL)および水(150μL)を充填した。溶液をN₂で泡立てた。K₃PO₄(70mg、0.33mmol)およびSPhosG3(5mg、0.006mmol)を加えた。バイアルを密封し、80℃、マイクロ波下で1時間加熱した。混合物を蒸発させた。残渣を水に懸濁し、ジクロロメタン(3×)で抽出した。有機相を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~30%のEtOAc)による精製により、生成物を得た。tert-ブチル3-[1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-ピロロ[3,2-f]インダゾール-7-イル]プロパノエート(33mg、76%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 8.45 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.30 (m, 2H), 7.24 - 7.10 (m, 2H), 4.76 - 4.49 (m, 2H), 3.40 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 2.96 - 2.73 (m, 2H), 1.62 (s, 9H), 1.52 (s, 9H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。LCMS m/z 506.34 [M+H]⁺。

20

30

工程6.3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[3,2-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(205)の合成

【0577】

THF(2mL)およびH₂O(0.5mL)中のtert-ブチル3-[1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-ピロロ[3,2-f]インダゾール-7-イル]プロパノエートC242(33mg、0.07mmol)およびLiOH(5M、0.65mmolの130μL)の混合物を、50℃で18時間撹拌した。1MLiOHさらに0.2mLを、加え、65℃で1時間撹拌した。混合物を濃縮した。残渣を、MeOH(1mL)に溶解し、6M HClで酸性化し、DMSO(1mL)で希釈した。逆相クロマトグラフィー(カラム:C18、勾配:0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の0~90%のMeCN)による精製により、生成物を得た。3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[3,2-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(トリフルオロ酢酸塩)(23.8mg、68%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.64 (s, 1H), 8.01 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 3H), 7.36 - 7.17 (m, 2H), 4.51 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 2H), 3.36 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 2.89 - 2.63 (m, 2H), 1.28 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。LCMS m/z 366.1 [M+H]⁺。

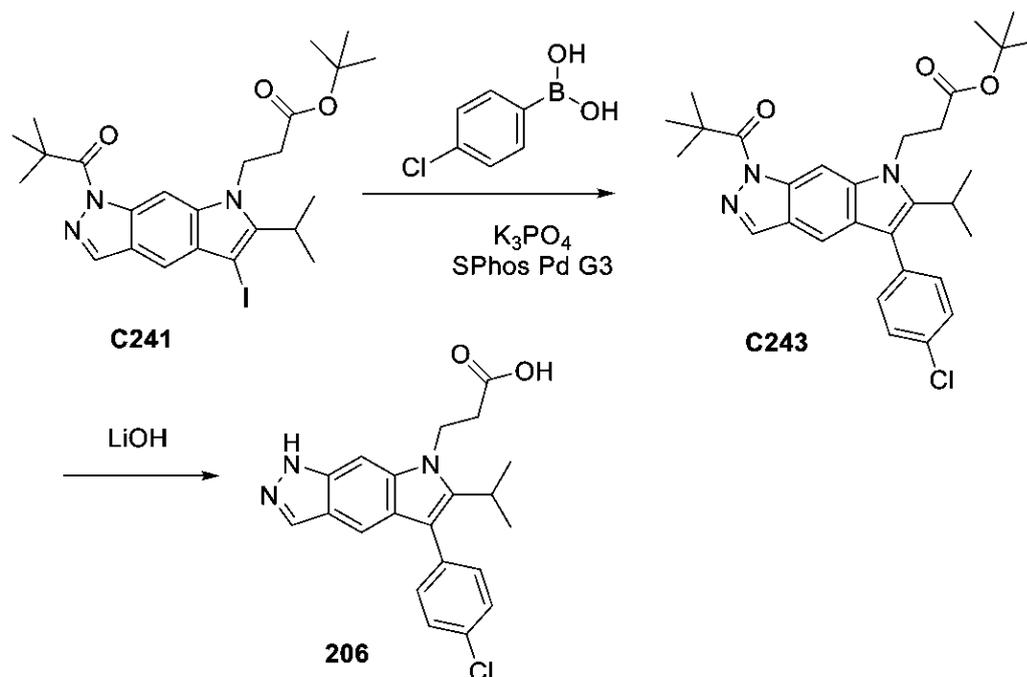
40

化合物206

3-[5-(4-クロロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[3,2-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(206)

50

【化 2 8 6】



10

20

【 0 5 7 8】

化合物206を、化合物205の調製について記載した通り、tert-ブチル3-[1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-5-ヨード-6-イソプロピル-ピロロ[3,2-f]インダゾール-7-イル]プロパノエートC241および4-クロロボロン酸から調製した。逆相クロマトグラフィー(カラム:C18、勾配:0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の0~90%のMeCN)による精製により、生成物を得た。3-[5-(4-クロロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[3,2-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(トリフルオロ酢酸塩)(18.3mg、50%)。¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.66 (s, 1H), 8.00 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 3H), 7.44 - 7.38 (m, 3H), 4.59 - 4.32 (m, 2H), 3.38 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 8.9, 6.3 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。LCMS m/z 382.12 [M+H]⁺。

30

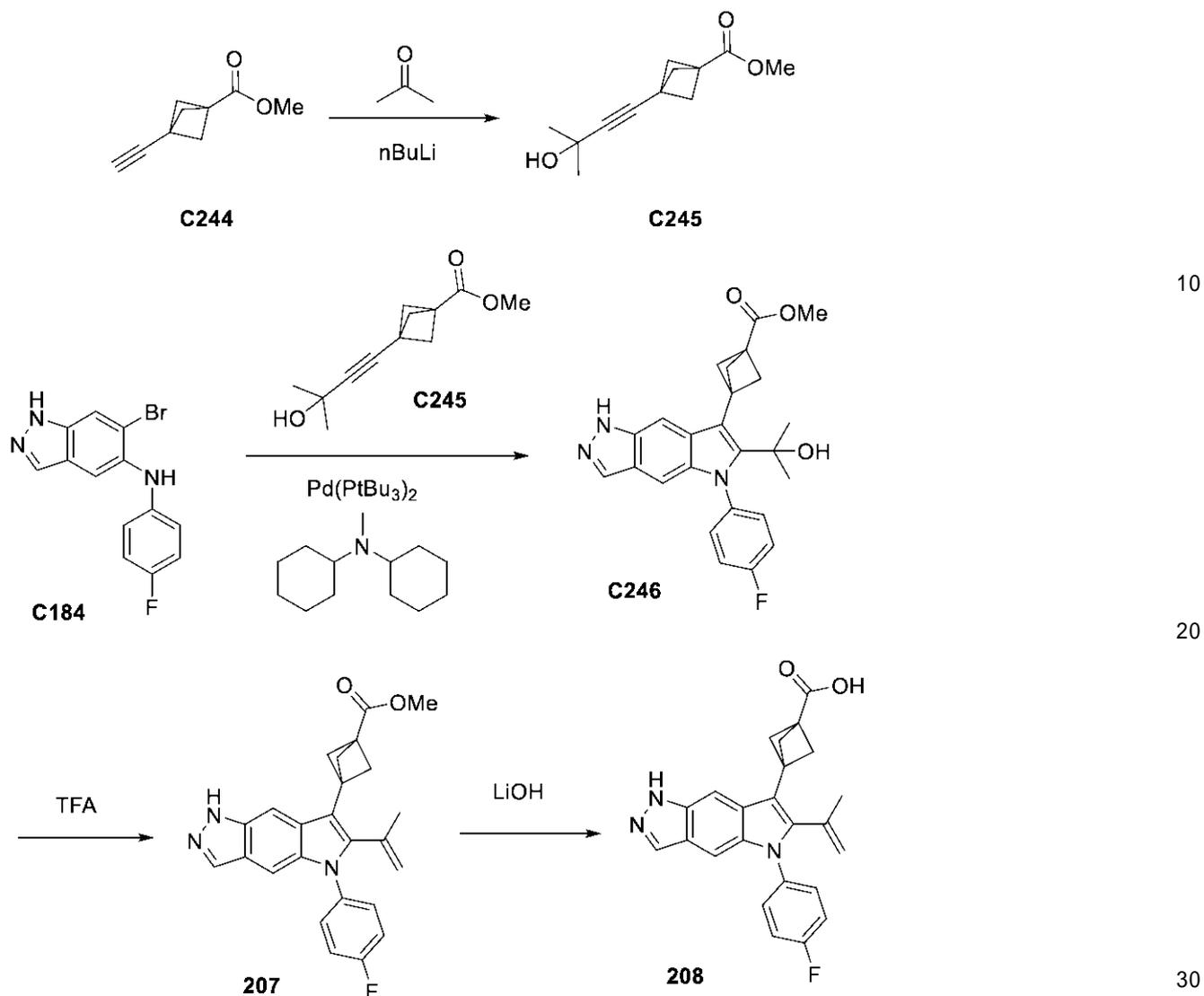
化合物207および208

メチル3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロペニル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート(207)および3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロペニル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸(208)

40

50

【化 2 8 7】



工程1. メチル3-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブト-1-インイル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート(C245)の合成

【0579】

THF(11.4mL)中のメチル1-エチニルビスクロ[1.1.1]ペンタン-3-カルボキシレートC244(375mg、2.50mmol)の溶液を、-78 (ドライアイス/アセトン浴)までN₂下で冷却した。15分後、ブチルリチウム(1.6M、2.72mmolの1.7mL)を滴下した。反応物を30分間攪拌させ、その後、アセトン(1.8mL、24.51mmol)(4Amolの篩で乾燥させた)を溶液に滴下した。30分後、冷却浴を取り除き、反応物を、室温まで温め、30分間攪拌した。反応混合物を、0 まで冷却し、水性飽和NH₄Cl溶液、次いで、EtOAcで抽出した。有機相を、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ(勾配:ヘプタン中の0~30%のEtOAc、次いで、ヘプタン中の30~70%のEtOAc)による精製により、生成物を得た。メチル3-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブト-1-インイル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート(175mg、34%)。¹HNMR(400 MHz, クロロホルム-d) 3.69 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 1.52 (s, 6H)。

工程2. メチル3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート(C246)の合成

【0580】

10

20

30

40

50

30 mLのマイクロ波バイアルにおいて、1,4-ジオキサン(6 mL)中の6-ブロモ-N-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-アミン(250 mg、0.79 mmol)、メチル3-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブト-1-インイル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレートC245(210 mg、1.01 mmol)およびN-シクロヘキシル-N-メチル-シクロヘキサナミン(0.43 mL、2.0 mmol)の溶液を、N₂で泡立てた。Pd(PtBu₃)₂(43 mg、0.08414 mmol)を加えた。バイアルを密封し、60 °Cで2時間加熱し、次いで80 °Cで44時間加熱した。混合物を濃縮した。残渣を、20% MeOH/ジクロロメタンに懸濁し、シリカゲル上に吸着させて、蒸発乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン中の0~50%のEtOAc)により精製して、生成物を得た。メチル3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート(218 mg、47%)。LCMS m/z 434.28 [M+H]⁺。

10

工程3. メチル3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロペニル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート(207)の合成

【0581】

TFA(2 mL、25.96 mmol)中のメチル3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレートC246(200 mg、0.46 mmol)の暗色の溶液を、室温で90分間撹拌した。混合物を蒸発させた。残渣をジクロロメタンに溶解し、飽和NaHCO₃で洗浄した。水相を、ジクロロメタン(2×)で再抽出した。有機相を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ジクロロメタン中の0~30%のEtOAc)で生成物を得た。メチル3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロペニル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート(110 mg、57%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.41 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 3H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 5.50 - 5.38 (m, 1H), 5.30 (dd, J = 2.2, 1.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.61 (s, 6H), 2.40 (s, 3H)。LCMS m/z 416.32 [M+H]⁺。

20

工程4.3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロペニル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸(208)の合成

【0582】

THF(2 mL)、MeOH(1 mL)およびLiOH(5M、1.0 mmolの200 μL)中のメチル3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロペニル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート207(59 mg)を、50 °Cで2時間加熱した。混合物を、室温まで冷却し、1 M HCl 1 mLを加え、混合物を濃縮した。逆相HPLC(方法:C18 Waters Sunfireカラム(30×150 mm、5ミクロン)、勾配:0.2%ギ酸を含むH₂O中のMeCN)による精製により、生成物を得た。3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロペニル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸(36 mg、31%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.64 (s, 1H), 12.42 (s, 1H), 8.00 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 8.5, 5.2, 2.7 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.48 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 2.2, 1.1 Hz, 1H), 2.46 (s, 6H), 1.68 (d, J = 1.2 Hz, 3H)。LCMS m/z 402.32 [M+H]⁺。

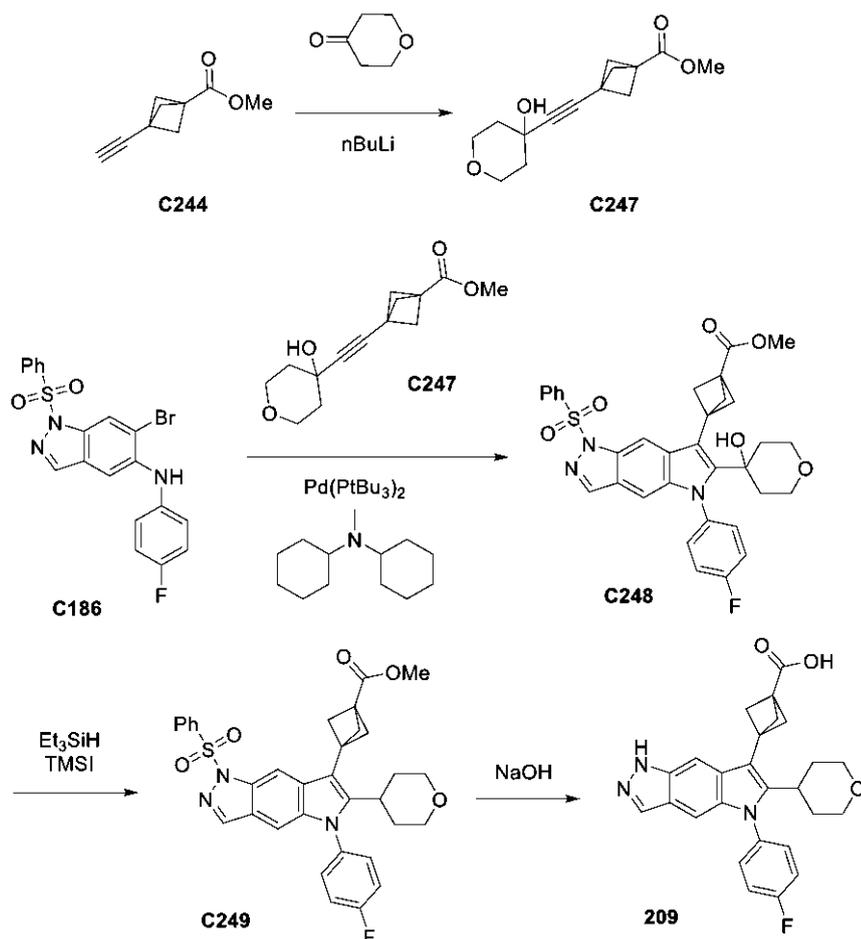
30

40

化合物209

3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸(209)

【化 2 8 8】



10

20

工程1. メチル3-[2-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)エチニル]ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート(C247)の合成

【0583】

THF(15mL)中のメチル3-エチニルピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレートC244(491mg、3.27mmol)の溶液を、ドライアイス-アセトン浴、N₂下で冷却した。15分後、n-ブチルリチウム(1.6M、3.46mmolの2.2mL)を滴下した。30分後、テトラヒドロピラン-4-オン(1.25mL、13.5mmol)を加えた。30分後、冷却浴を取り除いた。混合物を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を、飽和NH₄Cl水溶液とEtOAcの間で分配した。有機相を、分離し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~100%のEtOAc)。メチル3-[2-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)エチニル]ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート(290mg、35%)。¹HNMR(400MHz、クロロホルム-d) 3.90(dt, J = 11.7, 4.8 Hz, 2H), 3.70(s, 3H), 3.65(ddd, J = 11.7, 8.7, 3.0 Hz, 2H), 2.33(s, 6H), 2.02(d, J = 1.3 Hz, 1H), 1.96-1.88(m, 2H), 1.79(ddd, J = 12.8, 8.8, 3.9 Hz, 2H)。LCMS m/z 251.14 [M+H]⁺。

30

40

工程2. メチル3-[1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート(C248)の合成

【0584】

メチル3-[2-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)エチニル]ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレートC247(75mg、0.30mmol)、1-(ベンゼンスルホニル)-6-ブromo-N-(4-フルオロフェニル)インダゾール-5-アミンC186(100mg、0.15mmol)、およびN-シクロヘキシル-N-メチル-シクロヘキサノミン(85μL、0.40mmol)を、4mLの

50

バイアルにおいて合わせた。混合物を真空下に置き、窒素で洗浄した。1,4-ジオキサン(1.0 mL)を加え、混合物を真空下で優しく引き、窒素(3×)で洗浄した。パラジウムトリtert-ブチルホスファン(8 mg、0.02 mmol)を加え、混合物を真空下に再度置き、窒素で洗浄した。混合物を、80 °Cで一晩加熱した。室温まで冷却し、THFで希釈する際、セラライト(登録商標)を加え、混合物を、減圧下で乾燥まで濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ(勾配:ヘプタン中の0~100%のEtOAc)による精製により、メチル3-[1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート(99 mg、107%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.54 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 2H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 4H), 6.93 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.52 (dd, J = 11.0, 4.5 Hz, 2H), 2.76 (s, 6H), 1.72 (td, J = 12.7, 4.8 Hz, 2H), 1.59 (d, J = 12.9 Hz, 2H)。LCMS m/z 616.49 [M+H]⁺。

工程3. メチル3-[1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート(C249)の合成

【0585】

アセトニトリル(2 mL)中のメチル3-[1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレートC248(50 mg、0.08 mmol)およびトリエチルシラン(64 μL、0.40 mmol)の溶液に、ヨード(トリメチル)シラン(60 μL、0.42 mmol)を室温に加え、次いで、反応物を、50 °Cで30分間加熱した。メタノールおよびセラライト(登録商標)を加え、混合物を、乾燥まで濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ(勾配:ヘプタン中の0~100%のEtOAc)による精製により、メチル3-[1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート(18.4 mg、38%)を得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 8.49 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 6.89 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.4, 3.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.46 - 3.29 (m, 3H), 2.80 (s, 6H), 1.76 (qd, J = 12.5, 12.0, 4.2 Hz, 2H), 1.64 (s, 2H)。LCMS m/z 600.42 [M+H]⁺。

工程4. 3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸(209)の合成

【0586】

NaOHの水溶液(2 M、0.30 mmolの150 μL)を、THF(1 mL)およびメタノール(0.1 mL)中のメチル3-[1-(ベンゼンスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレートC249(18.4 mg、0.031 mmol)およびピペリジン(30 μL、0.30 mmol)の溶液に加えた。反応物を、65 °Cで1時間攪拌した。混合物を、乾燥まで真空中で濃縮した。逆相クロマトグラフィ(カラム:C18、勾配:0.1%のTFAを含む水中の10~100%のMeCN)による精製により、生成物を得た。3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸(トリフルオロ酢酸(0.5))(3.7 mg、23%)。¹H NMR (300 MHz, アセトン-d₆) 11.93-10.72 (bs, 2H), 7.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 6.93 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 11.2, 4.0 Hz, 2H), 3.51 (ddt, J = 12.1, 8.3, 3.9 Hz, 1H), 3.40 (td, J = 11.5, 2.5 Hz, 2H), 2.70 (s, 6H), 1.82 - 1.62 (m, 4H)。LCMS m/z 446.38 [M+1]⁺。

10

20

30

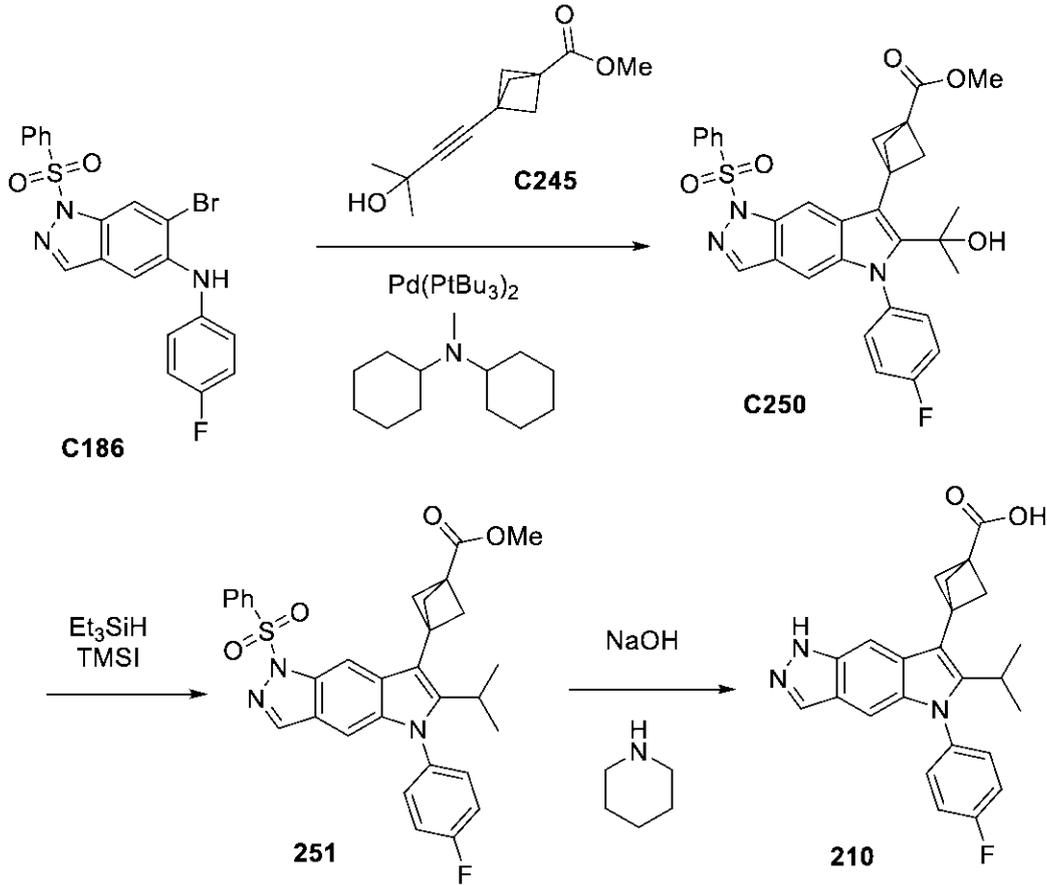
40

50

化合物 210

3-(5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸(210)

【化 2 8 9】



10

20

【 0 5 8 7】

化合物 210 を、C186 から、化合物 209 の調製について記載した方法を使用して、調製した。3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸(37.9 mg、29%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.56 (s, 2H), 7.93 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.33 (m, 4H), 6.86 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.50 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 2.57 (s, 6H), 1.09 (d, J = 7.3 Hz, 6H)。LCMS m/z 404.31 [M+H]⁺。

30

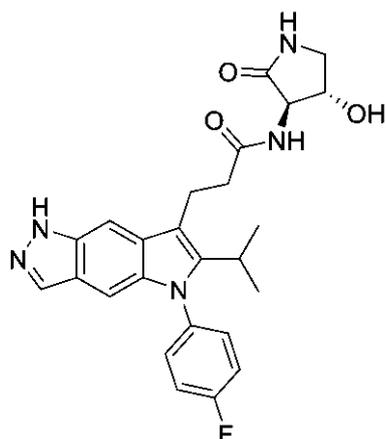
化合物 211

3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]-N-[(3S,4R)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]プロパンアミド(211)

40

50

【化 2 9 0】



10

3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]-N-[(3S,4R)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]プロパンアミド(211)

【0588】

DMSO(1.5mL)中の3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(60mg、0.16mmol)および(3S,4R)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-オン(24mg、0.2mmol)の混合物に、TEA(70 μ L、0.50mmol)およびHATU(80mg、0.21mmol)を加えた。混合物を、室温で約2時間攪拌した。逆相クロマトグラフィー(C18カラム、勾配:ギ酸を含有する水中の20~90%のMeCN)による精製により、生成物を得た。

20

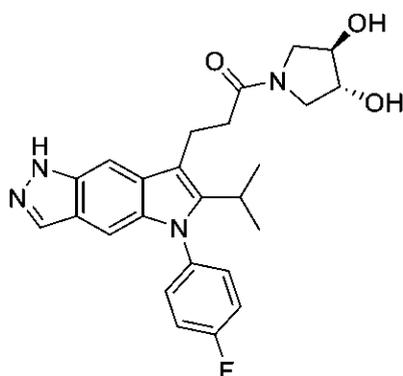
3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]-N-[(3S,4R)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]プロパンアミド(45mg、56%)。¹HNMR(300MHz,メタノール-d₄) 7.93(d,J=1.0Hz,1H),7.61(t,J=1.1Hz,1H),7.48-7.22(m,4H),7.05(d,J=1.1Hz,1H),4.41(q,J=7.5Hz,1H),4.30(d,J=7.9Hz,1H),3.59(dd,J=9.9,7.6Hz,1H),3.18-3.05(m,2H),2.74-2.62(m,2H),1.33(d,J=7.2Hz,6H)。LCMS m/z 464.25[M+H]⁺。

30

化合物212

1-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン-1-オン(212)

【化 2 9 1】



40

1-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン-1-オン(212)

【0589】

DMSO(1.5mL)中の3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]イ

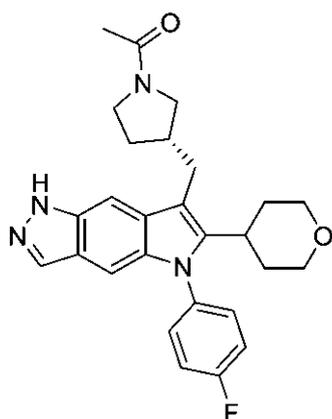
50

ンダゾール-7-イル]プロパン酸(60mg、0.16mmol)および(3R,4R)-ピロリジン-3,4-ジオール(21mg、0.19mmol)の混合物に、TEA(70 μ L、0.50mmol)およびHATU(80mg、0.21mmol)を加えた。混合物を、室温で約2時間攪拌した。逆相クロマトグラフィー(C18カラム、勾配:ギ酸を含有する水中の20~90%のMeCN)による精製により、生成物を得た。1-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン-1-オン(16mg、21%)。¹HNMR (300 MHz, メタノール-d₄) 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.20 (m, 4H), 7.03 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.03 (tq, J = 3.3, 1.7 Hz, 2H), 3.65 - 3.45 (m, 3H), 3.26 (dd, J = 9.9, 7.3 Hz, 3H), 3.09 (ヘプト, J = 7.2 Hz, 1H), 2.85 - 2.69 (m, 2H), 1.28 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。LCMS m/z 451.74 [M+H]⁺。

化合物213

1-[(3S)-3-[[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]メチル]ピロリジン-1-イル]エタノン(213)

【化292】



20

【0590】

化合物213を、化合物S7およびベンジル(3S)-3-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレートから、化合物153の調製について記載した方法を使用して、三工程で調製した。この実施例では、メチル(ジフェニル)シランおよびメタンスルホン酸を、還元アルキル化工程において使用した。工程2において、ギ酸アンモニウムおよび炭素上のパラジウムでの移動水素化を使用して、二つのCbz保護基を除去した。1-[(3S)-3-[[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]メチル]ピロリジン-1-イル]エタノン(3.4mg、6%)。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.64 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 4H), 6.96 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 2H), 3.66 - 3.43 (m, 3H), 3.31 - 3.20 (m, 3H), 3.13 - 2.89 (m, 4H), 2.06 (m, 1H), 1.92 (m, 3H), 1.89 - 1.54 (m, 5H)。LCMS m/z 461.28 [M+1]⁺。

30

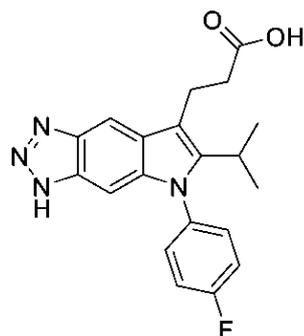
40

化合物214

3-(5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-3,5-ジヒドロ-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-f]indol-7-イル]プロパン酸(214)

50

【化 2 9 3】



10

【0 5 9 1】

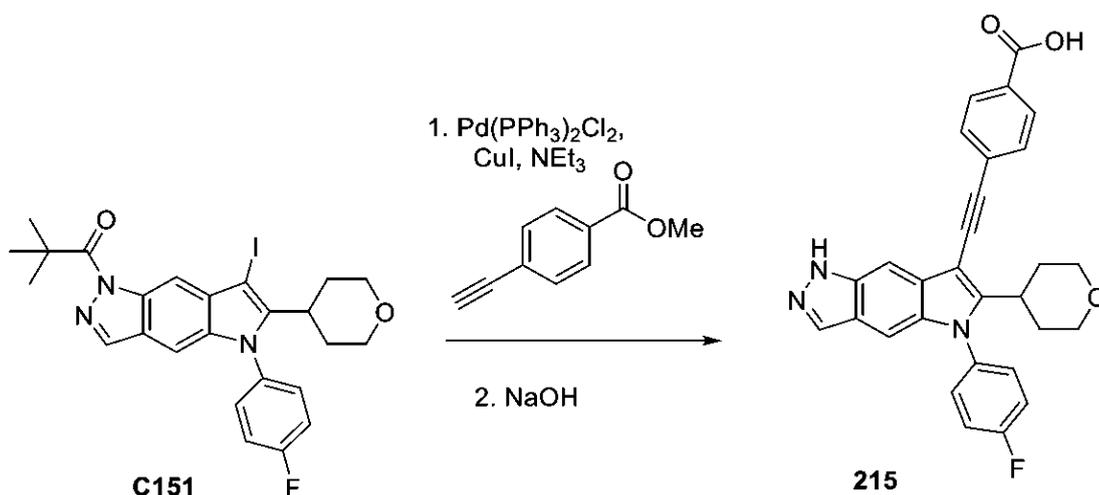
化合物 214 を、5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-3,5-ジヒドロ-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-f]インドールから、化合物 40 について記載したものと類似の方法を使用して、調製した。5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-3,5-ジヒドロ-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-f]インドールは化合物 199 について記載されているように調整した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.23 (s, 1H), 7.97 (s br, 1H), 7.56 - 7.41 (m, 4H), 6.97 (s br, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 2H), 3.02 (ヘプト, J = 7.2 Hz, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 1.25 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。LCMS m/z 367.15 [M+H]⁺。

20

化合物 215

4-[2-[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル]-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]エチニル]安息香酸 (215)

【化 2 9 4】



30

【0 5 9 2】

マイクロ波バイアルに、1-[5-(4-フルオロフェニル)-7-ヨード-6-テトラヒドロピラン-4-イル]-ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン C151 (25.4 mg, 0.41 mmol) およびメチル 4-エチニル安息香酸塩 (93 mg, 0.58 mmol) を充填し、DMF (1 mL) および TEA (1 μL) に溶解した。混合物を、N₂ で 10 分間脱気した。次いで、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (12 mg, 0.02 mmol) および CuI (12 mg, 0.06 mmol) を加え、反応物を、90 °C まで一晩加熱した。反応混合物を、室温まで冷却し、水 (50 mL) およびジクロロメタン (50 mL) で希釈した。混合物を、分相器に通し、溶媒を蒸発させた。

40

【0 5 9 3】

シリカゲルクロマトグラフィー (勾配: ヘプタン中の 0 ~ 25% の EtOAc)、次いで、逆相 HPLC による精製。方法: C18 Waters Sunfire カラム (30 × 150 mm, 5 ミクロン)。勾配: 0.1% のトリフルオロ酢酸を有する H₂O 中の MeCN により、メチル 4-[2-[5-(4-フルオ

50

ロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]エチニル]安息香酸塩(34 mg)を得た。この物質を、THF(1000 μ L)およびMeOH(500 μ L)に溶解し、次いで、NaOH(1M、0.41 mmolの413 μ L)を加え、混合物を、60 に30分間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗物質を最小の水に溶解した。HCl(1M、0.41 mmolの413 μ L)を加えて、沈殿物を形成させた。溶媒を蒸発させ、逆相クロマトグラフィー(カラム:C18、勾配:0.1%ギ酸を含む水中の0~100%のMeCN)、次いでSFCにより生成物を得た。4-[2-[5-(4-フルオロフェニル)-6-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]エチニル]安息香酸(6 mg、3%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.89 - 7.81 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.55 - 2.41 (m, 2H), 1.59 (d, J = 13.2 Hz, 2H)。LCMS m/z 480.13 [M+1]⁺。

実施例2. 化合物のAAT調節特性を検出および測定するためのアッセイ

A. AAT機能アッセイ(MSDアッセイNL20-SI細胞株)

【0594】

アルファ-1アンチトリプシン(AAT)は、それらに共有結合することによって酵素を不活化するSERPIN(セリンタンパク質分解酵素阻害剤)である。このアッセイは、ヒト好中球エラスターゼ(hNE)と不可逆的な複合体を形成するAATの能力を決定することによって、開示した化合物1~215の存在下で、試料中の機能的に活性なAATの量を測定した。実際には、試料(細胞上清、血液試料、または他のもの)を、過剰なhNEとインキュベートし、AAT-エラスターゼ複合体が、試料中の全機能的AATと共に形成させた。次いで、この複合体を、抗AAT抗体でコーティングしたマイクロプレートに捕捉させた。プレートに捕捉させた複合体を、標識した抗エラスターゼ抗体で検出し、試料に存在する濃度範囲にわたるAAT標準のセットを使用して定量した。メソスケールディスクバリー(MSD)プレートリーダー、Sulfoタグ標識、およびマイクロプレートを使用して、高感度および広範なダイナミックレンジをもたらした。

材料:

30

40

50

【表 K】

試薬/プレート	濃度	
ヤギ抗ヒトアルファ-1-アンチトリプシン	1mg/mL にて 1mL	
ポリクローナル抗体		
リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) 中 5 μ g/mL で使用		
ヒト好中球エラスターゼ	凍結乾燥した 100 μ g	
3.4 μ M (0.1mg+PBS1mL) で保存		10
MSD アッセイ緩衝液 (1%ウシ血清アルブミン (BSA)) 中の 1 μ g/mL (34nm) で働く		
マウス抗ヒト好中球エラスターゼモノクローナル抗体	900 μ g/mL	
MSD Gold Sulfo-タグ N-ヒドロキシスクシンイミド (NHS) エ ステルを使用して 12:1 で Sulfo でタグ付けした;MSD アッ セイ緩衝液 (1%BSA) 中で 0.45 μ g/mL で使用		20
M-AAT (アルファ-1-アンチトリプシン)	凍結乾燥した 5mg	
MSD ブロッカー A (BSA)	250mL	
ブロッキング用の PBS 中の 5%溶液		
アッセイ緩衝液用の PBS 中の 1%溶液		
界面活性剤を含む MSD 読み取り緩衝液 (4 \times)	1L または 250mL	30
MSD384 高結合プレート		
384 ウェルプレートの希釈用ポリプロピレン		
組織培養物で処理した黒色ウェル 384 ウェルプレート		

機器:

【表 L】

メゾセクター S600		40
ブラボー		
ワッシャーディスペンサー		
マルチドロップコンビ		
<u>アッセイプロトコール</u>		
1 日目の細胞培養		
1. Pen/Strep (P/S) を含有する OptiMEM (商標) においてヒト Z-AAT を発現する NL20 気管支上皮細胞を採取する		
2. 16,000 個の細胞 / ウェル で 30 μ L で播種する (384 ウェルプレート)		50

3. プレートを最大スピード(1200rpm)短時間遠心分離し、37 のインキュベーターに一晩置く

2日目: 化合物付加および捕捉抗体でのプレートのコーティング

化合物付加:

1. ドキシサイクリン(1:1000ストック=最終0.1M)を含むOptiMEM(商標)(P/S)40 μ Lを、フード内のマルチドロップコンビを使用して、化合物プレートの各ウェルに分注する

2. インキュベーターから細胞プレートを取り出し、逆さにし/プロットし、直ちにBravoに取り、化合物を移す

3. プレートをインキュベーターに一晩戻す

10

MSDプレートをコーティングする

1. 捕捉抗体(ポリクローナルヤギ抗AAT)を、PBS(BSAなし)中5 μ g/mL(1:200)に希釈する。

2. 標準カセットを備えたマルチドロップを使用して、希釈した捕捉抗体25 μ Lを、MSD384-well高結合プレートの全ウェルに分注する。

3. 4 で一晩インキュベートする

ブロッカーA(BSA)溶液を調製する

1. 製造業者の指示に従って、5%MSDブロッカーA(BSA)の溶液を調製する。

2. 必要に応じて、5%MSDブロッカーAをPBS中で1%(ブロッカーA)までさらに希釈する。

20

3日目: MSDアッセイの実行

ブロックプレート

1. プレート1 \times を、洗浄緩衝液(PBS+0.5%Tween20)50 μ Lで洗浄し、5%ブロックA緩衝液35 μ Lを加えて、ワッシャーディスペンサー上での非特異的結合を遮断する

2. プレートを振盪機上、600rpmで1時間回転させる

M-AAT標準の調製

1. M-AATストックを1%BSAブロッカーA中で1.6 μ g/mLに希釈し(-70 において保存)、次いで、1%ブロッカーA中で12 \times 1:2の連続希釈液を調製する

2. MSDプレート上の最高の出発最終濃度は、320ng/mLである。これらの希釈液は、最終濃度320、160、80、40、20、10、5、2.5、1.25、0.625、0.312、0.156ng/mLに対応する。

30

希釈プレート

1. MultidropCombiを用いて、コラム1/24(標準)を除く全てのウェルに、1%アッセイ緩衝液を80 μ Lを加える

2. 希釈した標準を、コラム1および24に加える

3. 希釈プレートを1200rpmで短時間遠心分離する

細胞プレート

1. 16ピン吸引器を使用して、フード内の細胞プレートから標準を有するコラムを吸引する

ヒト好中球エラストラーゼ(hNE)を調製する

40

1. 1%ブロッカーA中で希釈することによって、1 μ g/mLヒト好中球エラストラーゼを調製する。

a. 小型の100 μ gのバイアル-PBS(100 μ g/mL)1mLを加える

i. 次いで、これを、最終1 μ g/mLの濃度のため1%アッセイ緩衝液中で1:100希釈し得るMSD-hNE(20 μ L/ウェル)を加える

1. MSDプレートを少なくとも1時間ブロックした後、プレート1を、洗浄緩衝液(PBS+0.5%Tween20)50 μ Lで洗浄し、次いで、hNE20 μ Lを各ウェルに加える

Bravo-細胞プレート-希釈プレート-MSDプレート

Bravoを使用して、細胞プレートから10 μ Lを吸引し、希釈プレートに移す(9倍希釈)

1. 3 \times 25 μ Lを混合し、次いで、5 μ Lを吸引し、MSDプレートに移す(5倍希釈)

50

2. $3 \times 10 \mu\text{L}$ を混合する。トータルの希釈は、45倍である。

3. プレート 600rpm で1.5時間攪拌する

機能的検出hNE抗体を加える

1. プレート $1 \times$ を洗浄緩衝液で洗浄する

2. 1%ブロッカーA中 $0.45 \mu\text{g}/\text{mL}$ (1:2000)に希釈したSulfoタグ付した抗エラスターゼモノクローナルマウス抗エラスターゼ $25 \mu\text{L}$ を、洗浄機/ディスペンサーを使用して、機能的活性MSDプレートの全ウェルに加える

注意：十分なシグナルが必要な希釈を、各新規ロットの標識した抗体について決定しなければならない。

3. 室温で 600rpm で1時間インキュベートする。

10

最終洗浄およびMSD画像読み取り

1. プレート $1 \times$ を洗浄し、洗浄緩衝液 $25 \mu\text{L}$ をプレートに加える。

2. $2 \times$ 読み取り緩衝液を作製する

3. 洗浄緩衝液をMSDプレートから除去する

4. Bravoを使用して、 $35 \mu\text{L} \times 2$ 読み取り緩衝液をMSDプレートに移し、MSDに直ちに読み取る

MSD DiscoveryWorkbench 4.0ソフトウェアにおけるデータ解析および EC_{50} 値を、Genedataを使用して決定した。データについては、表8を参照のこと。

B. 生化学アッセイ(Z-AATエラスターゼ活性アッセイ)

20

【0595】

このアッセイは、精製したZ-AATタンパク質および精製したヒト好中球エラスターゼ(hNE)を使用して、Z-AAT SERPIN活性に対する化合物1~215の調節を測定した。通常は、活性単量体Z-AATがトリプシンまたはエラスターゼなどのプロテアーゼと遭遇すると、それは、AATとプロテアーゼの両方が不可逆的に不活化される、1:1の共有結合の「自殺」複合体を形成する。しかし、Z-AATに結合する化合物は、SERPIN活性の減少をもたらす。このような場合、プロテアーゼが化合物結合Z-AATに遭遇すると、プロテアーゼは、それ自体が不活化されることなくZ-AATを切断し、不活化する。

材料：

試薬

PBS緩衝液(培地調製物)+0.01%BRIJ35界面活性剤(Calbiochemカタログ番号203728) 30

Opti-MEM培地(Fisher11058-021)

ヒト好中球エラスターゼ(hNE、Athens Research #16-14-051200)

$3.4 \mu\text{M}$ ストック液($0.1\text{mg}/\text{mL}$)を、 50mM 酢酸Na、 $\text{pH}5.5$ 、 150mM NaCl中で調製し、 -80°C で保存した

エラスターゼ基質V(ESV、蛍光ペプチド基質MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC、Calbiochem社カタログ番号324740)

DMSO中の 20mM ストック液を -20°C で保存した

精製Z-AATタンパク質をヒト血漿から調製した；

患者番号061-SSN由来の $12.9 \mu\text{M}$ ($0.67\text{mg}/\text{mL}$)Z-AATVertex Cambridge試料4942を、 -80°C で保存した 40

プレート

Corning4511(384ウェルの黒色の小さい体積)

機器

PerkinElmer(登録商標)EnVision(商標)

アッセイプロトコール

化合物とのZ-AATの前インキュベーション

1. Z-AAT(20nM) $7.5 \mu\text{L}$ を、化合物1~215とGCAプレートにおいて1時間室温でインキュベートした

hNEの添加

50

1. HNE 溶液 (PBS+0.01%BRIJ35 中の 3nM) 7.5 μ l を GCA プレートに加えた
2. プレートを 30 分間 インキュベートし、Z-AAT/HNE 自殺複合体を形成させる。

基質の添加および PE Envision 上でのプレートの読み取り

1. 基質 7.5 μ L (PBS+0.01%BRIJ35 中の 300 μ M エラストーゼ基質 (ESV) の溶液) を、ウェル毎に GCA プレートに分注した
2. 直ちに、Envision で読み取る。

化合物 1 ~ 87、89 ~ 140、143 ~ 151、154、158、160、164 ~ 167、170、171、173 ~ 183、186、189 ~ 208、および 210 ~ 215 は、10 より大きい IC₅₀/EC₅₀ 比、または 10 μ M より大きい IC₅₀ を有していた。化合物 161、162、163、172、および 209 は、3.33 μ M より大きい IC₅₀ を有していた。

10

C. 化合物 1 ~ 215 の EC₅₀ データ

【 0 5 9 6 】

式 (I) の化合物は、AAT 活性の調節因子として有用である。以下の表 8 は、上記の手順 (実施例 2A において上記したアッセイ) を使用して、化合物 1 ~ 215 の EC₅₀ を説明する。以下の表 8 では、以下の意味を適用する。EC₅₀ について: 「+++」は、1.16 μ M を意味し、「++」は、1.16 μ M ~ 3.0 μ M を意味し、「+」は、3.0 μ M より大きいことを意味する。「N/A」は、活性を評価していないことを意味する。

20

30

40

50

【表 8 - 4】

表 8. 化合物 1～215 についての EC50 のデータ

化合物番号	NL20 機能 (EC50)
1	++
2	+
3	++
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	++
12	+
13	+++
14	+++
15	+
16	++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	+++
24	+++
25	+++
26	+++
27	+++
28	+++
29	+++
30	+
31	++
32	++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++

10

20

30

40

50

【表 8 - 5】

化合物番号	NL20 機能 (EC50)
37	+
38	++
39	++
40	+
41	++
42	++
43	+
44	+
45	+
46	+
47	+
48	+
49	+
50	+
51	++
52	+++
53	+++
54	+
55	+++
56	++
57	++
58	++
59	+++
60	+
61	+
62	+
63	++
64	+
65	+
66	++
67	+++
68	+++
69	+
70	+++
71	+
72	++
73	+++
74	++
75	+++
76	+++
77	+++
78	+++
79	++
80	+++

10

20

30

40

50

【表 8 - 6】

化合物番号	NL20 機能 (EC50)
81	++
82	+
83	++
84	++
85	++
86	+
87	++
88	++
89	+
90	+++
91	+++
92	+++
93	++
94	++
95	++
96	+++
97	+++
98	++
99	+
100	++
101	+
102	+
103	+
104	+++
105	++
106	+++
107	+
108	++
109	++
110	++
111	++
112	+
113	++
114	+
115	++
116	+
117	++
118	+
119	++
120	+++
121	++
122	++
123	++
124	++

10

20

30

40

50

【表 8 - 7】

化合物番号	NL20 機能 (EC50)
125	+
126	++
127	+++
128	++
129	+
130	+++
131	+++
132	+++
133	+++
134	+++
135	+++
136	+++
137	+++
138	+
139	+
140	+
141	+
142	+
143	+
144	+++
145	+++
146	++
147	++
148	++
149	++
150	++
151	++
152	++
153	++
154	++
155	+
156	+
157	+
158	+
159	++
160	+
161	+
162	++
163	++
164	+
165	++
166	+
167	++
168	++

10

20

30

40

50

【表 8 - 8】

化合物番号	NL20 機能 (EC50)
169	++
170	++
171	+++
172	++
173	+
174	+
175	++
176	+++
177	++
178	++
179	+
180	++
181	+
182	++
183	+
184	+
185	++
186	+
187	N/A
188	++
189	++
190	+
191	+
192	++
193	++
194	+
195	+
196	+
197	+
198	+
199	+
200	+
201	+
202	+
203	+
204	+
205	++
206	++
207	+
208	+++
209	+
210	+++
211	+
212	+

10

20

30

40

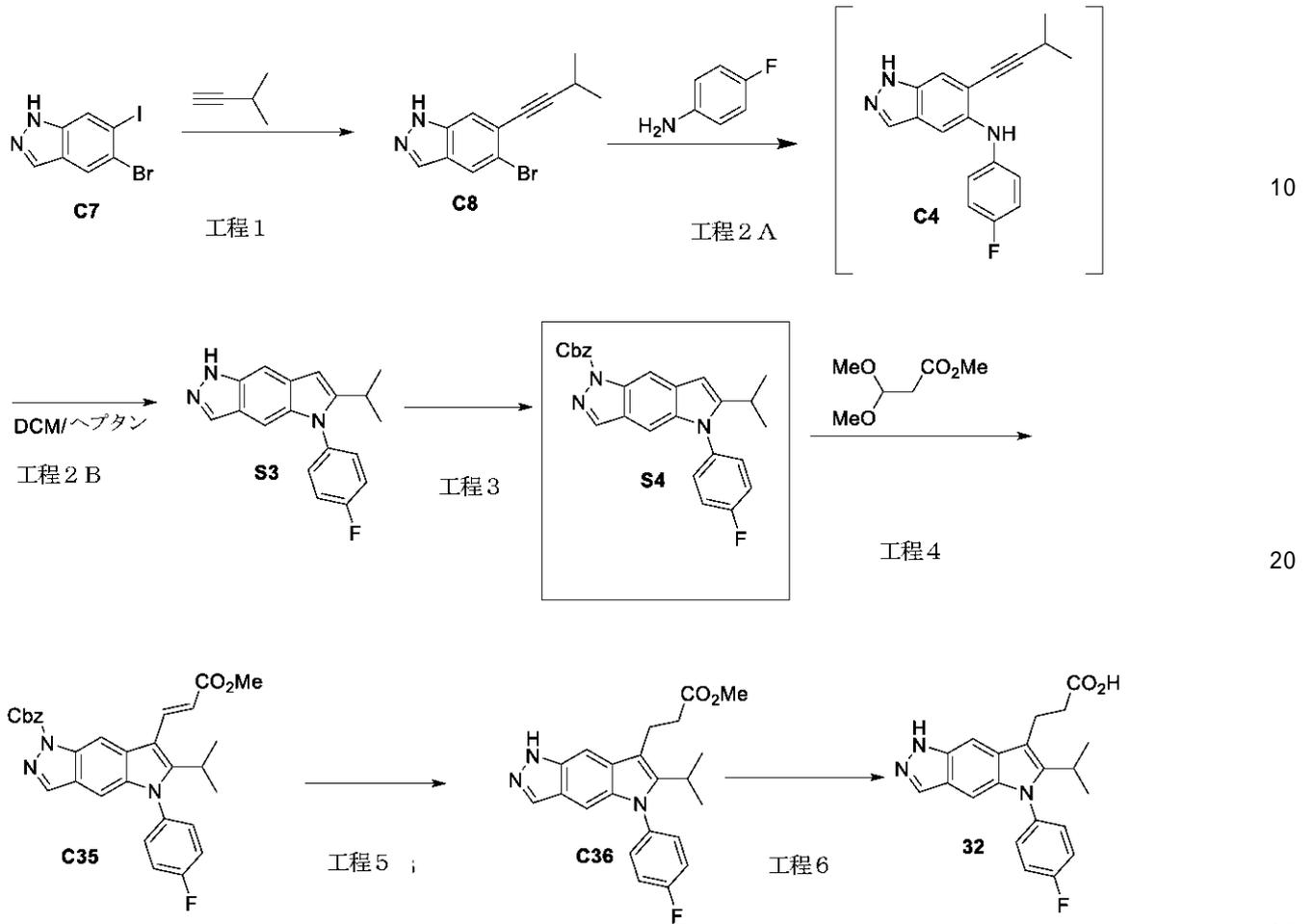
【表 8 - 9】

化合物番号	NL20 機能 (EC50)
213	+
214	+
215	+++

化合物 32

3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸

【化 2 9 5】



工程1: 5-ブromo-6-(3-メチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール(C8)の合成

【0597】

C7(300g、0.93mol)を、反応器に充填し、次いでこれに、Pd(PPh₃)₂Cl₂(32.6g、0.046mol)、およびCuI(12.4g、0.07mol)を充填した。次いで、MTBE(3L、10体積)を充填し、撹拌を開始した。ジエチルアミン(210.6g、2.88mol)を反応器に充填した。反応混合物を、20 で撹拌した。3-メチル-1-ブチン(75.94g、1.11mol)を、反応器に充填し、これを密封した。反応器を、54 の内部温度に加熱した。4時間後、反応器を25 に冷却し、MTBE(1.5L、5体積)を充填した。塩化アンモニウム水溶液(20重量%、2.9L、9.7体積)を、反応器に充填した。混合物を、25 で30分間撹拌した。撹拌を中止し、相を30分間分離し、水相を排出した。0.1MHCl(1.4L、4.5体積)を、反応器に充填し、混合物を30分間撹拌した。撹拌を中止し、相を30分間分離し、水相を排出した。水(1.62L、5体積)を充填し、混合物を30分間撹拌した。撹拌を中止し、相を30分間分離し、水相を排出した。有機相を、約2~3体積まで蒸留した。MTBE(1.5L、5体積)を反応器に充填し、混合物を、約2~3体積に濃縮した。MTBE(1.5L、5体積)を反応器に充填し、混合物を、約2~3体積に濃縮した。n-ヘプタン(1.5L、5体積)を反応器に充填し、混合物を、約2~3体積に濃縮した。ジクロロメタン(300mL、1体積)を反応器に充填した。反応器を、35 の内部温度に加熱し、1時間撹拌した。n-ヘプタン(300mL、1体積)を充填し、混合物を30分間撹拌した。反応器を4時間かけて15 に冷却した

10

20

30

40

50

。スラリーを30分間攪拌し、次いで濾過した。反応器を、1:1のジクロロメタン:n-ヘプタン(300mL、1体積)で洗浄した。洗浄液を、湿潤ケーキに移した。湿潤ケーキを、40で窒素をしみこませながら真空オープンにおいて乾燥させた。収率は、80~85%であり、純度は99A%であった。

工程2: 5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール(S3)の合成

【0598】

エタノール(16L、3.7体積)を反応器に充填し、反応器を0~5に冷却した。ナトリウムtert-ブトキシド(3320g、34.54mol)を反応器に充填した。エタノール(10L、2.3体積)を反応器に充填し、反応器ジャケット温度を、20に調整した。C8(4.324kg、16.43mol)を、反応器に20で充填した。4-フルオロアニリン(2.06kg、18.49mol)を、反応器に20で充填した。真空および窒素パージサイクルを3回行った。クロロ(2-ジ-t-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリ-i-プロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)(283g、0.41mol)を、20で充填した。反応器を、65の内部温度に加熱した。1~2時間後、反応器を、55~60に冷却した。酢酸(3.7kg、61.62mol)を、55~60で充填した。反応混合物を、60~65で約2~4時間攪拌した。水(26L、6体積)を2~3時間かけて反応器に充填した。反応器を、1時間かけて50に冷却した。水(26L、6体積)を3~4時間かけて反応器に充填した。反応混合物を、50で約1時間攪拌した。反応器を、5~6時間かけて20~25に冷却した。反応混合物を、20~25で30分間攪拌した。スラリーを濾過した。反応器を1:1のEtOH:水(4.4L、1体積)で洗浄し、洗浄液を、湿潤ケーキに移した。湿潤ケーキを、60に設定した真空オープンに移した。得られた粗生成物S3を反応器に充填した。THF(11体積)を反応器に充填した。チャコール(14重量%、0.61kg)およびMP-TMT(高分子ポリスチレン結合トリメルカプトトリアジン)(23重量%、0.99kg)を反応器に充填した。反応器を、40に加熱し、混合物を、3時間攪拌した。混合物を、セライトのベッドで濾過した。反応器を、THF(8.7L、2体積)で洗浄し、洗浄液を、湿潤ケーキに移した。濾液を、2~3体積まで蒸留した。スラリーを1時間攪拌した。スラリーを濾過した。反応器を、THF(1体積)で洗浄し、洗浄液を、湿潤ケーキに移した。湿潤ケーキを、50で窒素をしみこませながら真空下で乾燥させた。収率は、約85%であり、純度は99A%であった。

工程3: ベンジル5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピルピロロ[2,3-f]インダゾール-1(5H)-カルボキシレート(S4)の合成

【0599】

S3(4.63kg、15.78mol)を、反応器に充填した。無水THF(65L、14体積)を反応器に充填し、攪拌を開始し、反応器を、0~5に冷却した。ナトリウムtert-ブトキシド(12.4L、1.91kg、17.36mol)を、5で反応器に充填した。反応混合物を、0~5で30分間攪拌した。クロロギ酸ベンジル(2.7L、18.98mol)を、0~10で反応器に充填した。混合物を、5で30分間攪拌した。反応器を20に加熱した。水(15L、3体積)を反応器に充填した。MTBE(15L、3体積)を、反応器に充填し、混合物を30分間攪拌した。水相を、排出した。MTBE(15L、3体積)を、反応器に充填し、混合物を30分間攪拌した。水相を、排出した。有機相を、2~3体積まで蒸留した。メタノール(23L、5体積)を反応器に充填し、混合物を、2~3体積に蒸留した。メタノール(23L、5体積)を反応器に充填し、混合物を、2~3体積に蒸留した。メタノール(10L、2.2体積)を、反応器に充填し、混合物を30分間攪拌した。反応器を2時間にわたって10に冷却し、混合物を30分間攪拌した。スラリーを濾過した。反応器を、メタノール(4.6L、1体積)で洗浄し、洗浄液を、湿潤ケーキに移した。物質を、45で窒素をしみこませながら真空下で乾燥させた。S4(5.958kg)を、反応器に充填した。THF(66L、11体積)を反応器に投入し、攪拌を開始した。スラリーを、45の内部温度に加熱した。MP-TMT(高分子ポリスチレン結合トリメルカプトトリアジン)樹脂(1.2kg、20重量%当量)および炭(600g、10重量%当量)を反応器に充填した。混合物を3時間攪拌した。混合物を、高温の間にセライトのパッドを通して濾過した。反応器を、THF(12L、2体積)で洗浄し、洗浄

液を、湿潤ケーキに移した。濾液を、3体積まで蒸留した。n-ヘプタン(約8L、1.3体積)を1時間かけて充填した。スラリーを20分間攪拌した。反応器を10 の内部温度に冷却し、混合物を30分間攪拌した。スラリーを濾過した。反応器を1:1のTHF:ヘプタン(6L、1体積)で洗浄した。洗浄液を、湿潤ケーキに移した。湿潤ケーキを、45 で窒素をしみこませながら真空下で乾燥させた。収率は、約75%であり、純度は 99A%であった。

工程4: ベンジル5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-7-[(E)-3-メトキシ-3-オキソ-プロパ-1-エニル]ピロロ[2,3-f]インダゾール-1-カルボキシレート(C35)の合成

【0600】

S4(7.6kg、17.78mol)を、反応器に充填した。p-トルエンスルホン酸一水和物(10.15kg、53.34mol)を、反応器に充填した。ジクロロメタン(50.9L、67.7kg、6.7体積)を、反応装置に充填し、攪拌を、20 で開始した。メチル-3,3-ジメトキシプロピオネート(3.23L、3.4kg)を、20 で反応器に充填した。輸送ラインをジクロロメタン(2.3L、3.0kg、0.3体積)で洗浄し、洗浄液を反応器に移した。反応器を、35±3 に加熱した。混合物を4時間攪拌した。反応器を、15 に冷却した。約7%重炭酸ナトリウム水溶液を、重炭酸ナトリウム(6.72kg、80.0mol)を水(92L、91.7kg)に溶解することによって調製した。この重炭酸ナトリウム溶液の一部(67.8kg)を、25 で反応器に充填した。反応混合物を、30分間攪拌した。攪拌を停止し、相を30分間分離させた。有機相を排出した。水相を、排出した。有機相を反応器に充填した。輸送ラインをジクロロメタン(7.6L、1体積)で洗浄し、洗浄液を反応器に充填した。7重量%重炭酸ナトリウム溶液30.6kgを、反応装置に充填し、混合物を、20 で30分間攪拌した。攪拌を停止し、相を30分間分離させた。有機相を排出した。水相を、排出した。有機相を反応器に充填し、ジクロロメタン(3.8L、0.5体積)で洗浄した。反応器の内容物を、減圧下で2~3体積まで蒸留した。酢酸エチル(34.3kg、5体積)を反応器に充填し、混合物を、2~3体積に蒸留した。酢酸エチル(34.3kg、5体積)を反応器に充填し、混合物を、2~3体積に蒸留した。酢酸エチル(34.3kg、5体積)を反応器に充填した。反応器を、75 に加熱した。n-ヘプタン(22.8L、18.1kg、3体積)を、反応装置に充填し、温度を75±5 で維持した。反応器を60 に調節し、混合物を1時間攪拌した。n-ヘプタン(97.3L、77.1kg、15体積)を、反応装置に4時間かけて充填し、温度を60 で維持した。反応器を、6時間かけて20 に冷却し、混合物を、20 で1時間攪拌した。反応器の内容物を濾過した。反応器を、2.5:1のv/vn-ヘプタン:酢酸エチル(26.6L、21.8kg、3体積)で洗浄し、洗浄液を、湿潤ケーキに移した。湿潤ケーキを、50 で窒素をしみこませながら真空下で乾燥させた。収率は、約85%であった。

【0601】

任意の再結晶化:粗生成物C35を、反応器に移した。酢酸エチル(5体積)を、反応器に充填した。反応器を、75 の内部温度に加熱して、溶液を得た。反応器を、58 の内部温度に冷却した。混合物を1時間攪拌して、播種ベッドを得た。反応器を、6時間かけて20 に冷却し、混合物を、1時間攪拌した。反応器の内容物を濾過した。反応器を、酢酸エチル(1体積)で洗浄し、洗浄液を、湿潤ケーキに移した。湿潤ケーキを、50 で窒素をしみこませながら真空下で乾燥させた。回復率は約80%であった。

工程5: メチル3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパノエート(C36)の合成

【0602】

C35(1.82kg)を、反応器に充填した。反応器を排出し、窒素で3回パージした。5%Pd/C触媒(JohnsonMattheyタイプA405032-5またはタイプA405028-5、381g、10重量%(乾燥ベース))を反応器に充填した。反応器を排出し、窒素で3回パージした。水(6.4L、3.5体積)を、反応器に充填した。反応器を排出し、窒素で6回パージした。TME DA(1.18L)を、反応器に充填した。反応器を排出し、窒素で3回パージした。反応器を25 に加熱し、反応器を水素ガスで3気圧に加圧した。混合物を約7~10時間攪拌した。反応混合物を、フィルター助剤を使用して濾過して、Pd/Cを除去した。反応器を、THF(2L、1.1体積)で2回洗浄し、洗浄液を、ケーキに移した。溶液を反応器に移し、THF(

2 × 1L)でラインを洗浄した。溶液を、35 2~3体積に真空下で蒸留した。酢酸エチル(7.3L、4体積)を反応器に充填し、混合物を2~3体積まで蒸留した。酢酸エチル(7.3L、4体積)を反応器に充填し、混合物を2~3体積まで蒸留した。酢酸エチル(7.3L、4体積)を反応器に充填し、混合物を2~3体積まで蒸留した。酢酸エチル(7.3L、4体積)を、反応器に充填した。反応器を、70~75 に加熱した。反応器を、60 に冷却した。n-ヘプタン(3.6L、2.0体積)を、30分間かけて60 で反応装置に充填した。ピーチを1時間攪拌して、播種ベッドを得た。n-ヘプタン(20L、1.1体積)を、温度を60 で維持しながら、4時間かけて充填した。混合物を、60 で4時間攪拌した。反応器を5時間かけて20 に冷却した。混合物を、20 で1時間攪拌した。パッチを濾過した。反応器を、n-ヘプタン(2.7L、1.5体積)および酢酸エチル(0.9L、0.5体積)で洗浄し、洗浄液を、湿潤ケーキに移した。湿潤ケーキを、真空下、50~55 で乾燥させた。

工程6:3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(32)の合成

【0603】

C36(2.34kg)を、反応器に充填した。エタノール(30.4L、13体積)を反応器に投入し、攪拌を開始した。水酸化カリウム水溶液(40%w/v、2.34L)を、25 以下で30分間にわたり反応器に充填した。混合物を、25 で3時間攪拌した。混合物を、0.45ミクロンのインラインフィルターを通して濾過した。酢酸(1L)を、25 以下の温度を維持しながら、研磨フィルタを通してパッチに充填した。反応物を、50 に加熱した。精製水(29L、12.4体積)を、研磨フィルターを通して反応器に2時間かけて充填した。反応器を、20 の内部温度に5時間かけて冷却した。パッチを濾過した。エタノール(2.3L、1.0体積)および水(2.3L、1.0体積)の溶液を、研磨フィルタを通して反応器に充填した。洗浄液を、湿潤ケーキに移した。湿潤ケーキを、精製水(4.6L、2.0体積)で洗浄した。湿潤ケーキを、真空下、50 で乾燥させた。収率は、約90%であり、純度は 99.8A%であった。

実施例4: 化合物32の形態学的研究

一般的な考慮事項

【0604】

Bruker-Biospin4mm HFXプローブを装備したBruker-Biospin 400MHzワイドボア分光計を使用した。試料を、4mmのZrO₂ローターに充填し、通常12.5kHzに設定したスピン速度を含む磁気角度スピニング(MAS)条件下でスピンした。プロトン緩和時間を、¹³C交差分極(CP)MAS実験のプローブリサイクル遅延を設定するために、¹H MAS T₁飽和回復緩和実験を使用して測定した。フッ素緩和時間を、¹⁹F MAS実験のプローブリサイクル遅延を設定するために、¹⁹F MAS T₁飽和回復緩和実験を使用して測定した。炭素CPMAS実験のCP接触時間を、2msに設定した。直線傾斜(50%~100%)を有するCPプロトンパルスを使用した。炭素ハルトマン・ハーン的一致を、外部参照試料(グリシン)で最適化した。炭素スペクトルとフッ素スペクトルの両方を、およそ100kHzの電界強度を有するTPPM15デカップリング配列を使用してプロトンデカップリングで記録した。

化合物32の結晶形Aと化合物32の結晶形Cの混合物

【0605】

合成手順: C36(2.34kg、1.0当量)を、90Lの反応器に充填した。次いで、EtOH(30.4L、13体積)を、同じ反応器に充填した。その後、40%w/vのKOH(2.33L、2.7当量)を、温度を(NMT)25 以下で維持しながら、30分間にわたり充填した。反応混合物を、25 で3時間攪拌した。反応の完了時に、AcOH(1L、2.85当量)を、温度を、NMT25 で維持しながら、充填した。次いで、反応混合物を、50 に加熱した。続いて、水(29L、12.4当量)を、2時間かけて反応器に充填した。次に、反応器を、5時間かけて20 に冷却した。固体を濾過した。濾過ケーキを、EtOH(2.3L、1.0体積)と水(2.3L、1.0体積)の溶液で洗浄し、水(4.6L、2.0体積)でさらなる時間洗浄した。濾過ケーキを、50 で真空乾燥させて、化合物32の結晶形態Aと化合物32の結晶形態Cの混合物を得た(

2.05 kg、収率91%、HPLCにより純度99.8%)。

【0606】

X線粉末回折(XRPD):化合物32の結晶形態Aと化合物32の結晶形態Cの混合物の粉末X線粉末回折ディフラクトグラムを、PIXcel1D検出器を備えたPANalytical Empyrean回折計を使用して、室温で取得した。図1は、化合物32の結晶形Aと化合物32の結晶形Cの混合物のXRPDディフラクトグラムを示す。表11は、化合物32の結晶形態Aと化合物32の結晶形態Cの混合物のXRPDピーク、角度、および強度%を提供する。

【表11】

表11

XRPD ピーク	角度 (2-シータ±0.2度)	強度%
1	20.3	100.0
2	17.6	61.4
3	18.0	53.2
4	24.4	40.3
5	18.5	34.4
6	28.4	33.2
7	28.7	33.0
8	29.2	29.9
9	24.6	29.6
10	21.4	28.8
11	18.8	25.8
12	15.4	25.0
13	21.8	24.8
14	14.9	23.9
15	23.6	21.9
16	15.0	21.9
17	26.7	19.3
18	13.8	16.9
19	10.9	15.6
20	22.6	14.9
21	22.1	12.3
22	10.1	12.2
23	25.7	10.1

10

20

30

40

【0607】

固体状態NMR:図2は、化合物32の結晶形Aと化合物32の結晶形Cの混合物の固体状態のNMRスペクトルを示す。表12は、化合物32の結晶形態Aと化合物32の結晶形態Cの混合物の¹³CNMR化学シフトデータを列挙する。

50

【表 1 2】

表 12

ピーク 番号	化学シフト [ppm]	強度[rel]	
1	178.1	72.4	
2	163.4	11.9	
3	160.8	18.2	
4	149.5	37.2	10
5	140.1	3.2	
6	138.4	33.8	
7	137.2	36.3	
8	134.3	60.5	
9	133	88	
10	131.5	51.1	
11	121.8	45.0	
12	116.3	44	20
13	115.5	49.8	
14	107.7	61.1	
15	98.9	57.2	
16	94.8	56.7	
17	32.5	66.8	
18	26.2	75.0	
19	21.7	100.0	
20	21.2	83.8	30

【0608】

図3は、化合物32の結晶形Aと化合物32の結晶形Cの混合物の¹⁹F MAS(磁気角度回転)スペクトルを示す。表13は、化合物32の結晶形態Aと化合物32の結晶形態Cの混合物の¹⁹F化学シフトデータを列挙する。

【表 1 3】

表 13

ピーク 番号	化学シフト [ppm]	強度[rel]	
1	-109.7	12.5	40
2	-112.5	1.3	

【0609】

熱重量分析(TGA): 化合物32の結晶形態Aと化合物32の結晶形態Cの混合物の熱重量分析を、TA装置Q5000を使用して測定した。図4は、化合物32の結晶形態Aと化合物32の結晶形態Cの混合物のTGAサーモグラムを示し、サーモグラムは、周囲温度から150までの0.2重量%の喪失を示す。

【0610】

示差走査熱量測定(DSC)分析: 化合物32の結晶形態Aと化合物32の結晶形態Cの混合物の

融点を、TA装置Discovery DSCを使用して測定した。図5は、化合物32の結晶形態Aと化合物32の結晶形態Cの混合物のDSCサーモグラムを示し、234 の融解開始を示し、これは、237 での融解/分解に起因するピークを有する。

【0611】

赤外線(IR)分光法：化合物32の結晶形態Aと化合物32の結晶形態Cの混合物のIRスペクトルを、ダイヤモンドATRサンプリングアクセサリを備えたThermoScientific Nicolet iS50分光計を使用して測定した。表14は、化合物32の結晶形態Aと化合物32の結晶形態Cの混合物についてのIR頻度およびその解釈を列挙する。図6は、化合物32の結晶形態Aと化合物32の結晶形態Cとの混合物のIRスペクトルを示す。

【表14】

10

表 14

頻度 (cm ⁻¹)	部分	振動
3353	OH	連続
3080	芳香族 CH	連続
2977、2903	脂肪族 CH	連続
1693	酸性 CO	連続
1508	芳香族および複素芳香族環	連続
1446	脂肪族 CH ₂	断続
1218	芳香族 CF	連続
931	ヘテロ芳香族	環の変形

20

化合物32の結晶形態A

【0612】

合成手順：化合物32の結晶形態Aと化合物32の結晶形態Cの混合物約500mgを、100%EtOH約6~8ml中、周囲温度でスラリー化した。試料を周期的にボルテックスにかけた。純粋な化合物32の形態Aを、200rpmで約1か月間撹拌した後、試料を濾過し、乾燥させた場合に、得た。

30

【0613】

X線粉末回折：化合物32の結晶形態Aの粉末X線粉末回折ディフラクトグラムを、PIXcel1D検出器を備えたPANalytical Empyrean回折計を使用して、室温で取得した。図7は、化合物32の結晶形態AのXRPDディフラクトグラムを示す。表15は、化合物32の結晶形態AのXRPDデータを列挙する。

40

50

【表 15】

表 15

XRPD ピーク	角度 ($2\theta \pm 0.2$ 度)	強度%
1	20.4	100.0
2	17.6	64.1
3	18.1	38.2
4	18.6	34.4
5	24.5	27.6
6	29.3	27.1
7	15.0	24.5
8	28.8	24.4
9	24.7	23.4
10	15.4	22.5
11	21.5	21.6
12	18.9	20.9
13	13.8	18.6
14	10.9	16.9
15	21.9	16.9
16	23.6	16.7
17	28.5	14.8
18	26.8	14.7
19	22.7	11.4
20	10.2	10.0

10

20

30

【0614】

単結晶の解明：化合物32の結晶形態Aの単結晶を、t-ブチルメチルエーテルから成長させた。X線回折データを、100Kで、CuK α 放射($\lambda = 1.54178$ Å)およびCMOS検出器を備えたBruker回折計上で取得した。構造を、SHELXプログラム(Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008年) A64, 112~122頁)を使用して、解析し、明らかにし、結果を、下の表16において概説した。

40

50

【表 16】

表 16

結晶系	単斜晶系
空間群	P2 ₁ /c
a (Å)	9.3274(5)
b (Å)	22.8131(12)
c (Å)	8.5512(5)
α (°)	90
β (°)	94.673(3)
γ (°)	90
V (Å ³)	1813.53(17)
Z/Z'	4/1
温度	100K

10

【0615】

固体NMR: 図8は、化合物32の結晶形態Aの固体状態NMRスペクトルを示す。表17は、化合物32の結晶形態Aの¹³CNMR化学シフトデータを列挙する。下線を付したピークは、化合物32の遊離塩基の非溶媒和結晶形態のスペクトル内で固有である。

20

30

40

50

【表 17】

表 17

ピーク 番号	化学シフト [ppm]	強度[rel]	
1	178.0	83.2	
2	163.3	11.2	
3	160.8	17.6	
4	149.5	39.1	10
5	138.3	30.4	
<u>6</u>	<u>137.1</u>	<u>35.2</u>	
7	134.2	67.1	
8	132.9	95.3	
<u>9</u>	<u>131.4</u>	<u>54.1</u>	
<u>10</u>	<u>121.7</u>	<u>47</u>	
11	116.2	41	
12	115.4	49	20
<u>13</u>	<u>107.6</u>	<u>72.3</u>	
<u>14</u>	<u>98.8</u>	<u>58.9</u>	
15	94.7	66.0	
16	32.5	72.7	
17	26.1	75.6	
18	22.1	80.1	
19	21.6	100.0	
20	21.1	85.6	30

【0616】

図9は、化合物32の結晶形態Aの¹⁹F NMRスペクトルを示す。表18は、化合物32の結晶形態Aの¹⁹F化学シフトデータを列挙する。

【表 18】

表 18

ピーク 番号	化学シフト [ppm]	強度[rel]	
1	-109.8	12.5	40

【0617】

熱重量分析：化合物32の結晶形態Aの熱重量分析(TGA)を、TA装置Q5000を使用して測定した。図10は、化合物32の結晶形態AのTGAサーモグラムを示し、それは、周囲温度から200 からの約0.05重量%の喪失を示す。

【0618】

示差走査熱量測定分析：化合物32の結晶形態Aの融点を、TA装置Discovery DSCを使用して測定した。図11は、融点約234 を示す、化合物32の結晶形態AのDSCサーモグラムを示す。

【0619】

赤外線(IR)分光法: 化合物32の結晶形態AのIRスペクトルを、ダイヤモンドATRサンプリングアクセサリを備えたThermoScientific Nicolet iS50分光計を使用して収集した。以下の波数(cm^{-1}):969、956、855、493を、化合物32の結晶形態Cと区別するものとして選択した。969,956, 855, 493. 以下の波数(cm^{-1}):3352、2976、1694、1509、1446、1218、931、680はまた、化合物32の結晶形態Aのスペクトルの周波数帯を表す。3352,2976, 1694, 1509, 1446, 1218, 931, 680. 図12は、化合物32の結晶形AのIRスペクトルを示す。

化合物32の結晶形態B

【0620】

合成手順: テトラヒドロフラン(44.74mL)およびメタノール(31.96mL)を、メチル3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパノエート(6.2g、16mmol)を含有する500mLの丸底フラスコに加えた。水(38.4mL)中の水酸化リチウムの溶液(2.76g、65.8mmol)を加えた。混合物を、2時間撹拌した。混合物を、6MHClおよび0.1N HClでpH2に酸性化した。混合物を、酢酸エチル(200mL)で希釈し、相を分離した。水相を、酢酸エチル(50mL)で抽出した。プールした有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。固体を、酢酸エチル(100mL)に懸濁し、加熱し、超音波処理し、濃縮した。固体を再び、酢酸エチル(20mL)に懸濁し、濾過し、少量の酢酸エチル(2×5mL)で洗浄した。固体を、吸引濾過を介して5.1gに空気乾燥させ、シンチレーションパイアルに移し、次いで、60 の真空オーブンで一晩乾燥させて、3-[5-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-f]インダゾール-7-イル]プロパン酸(収率=82%)4.9gをオフホワイト色の固体として得た。

【0621】

X線粉末回折: X線粉末回折(XRPD)スペクトルを、密封管ソースおよびPIXcel 1D Med ipix-3検出器(Malvern PANalytical Inc、ウェストボロ、マサチューセッツ州)を備えたPANalytical Empyreanシステムを使用して、透過モードで室温で記録した。X線発生装置を、電圧45kVと電流40mAで、銅放射(1.54060Å)で操作した。粉末試料を、マイラーフィルムを有する96ウェル試料ホルダ上に配置し、機器に装填した。試料を、工程サイズ0.0131303°および一工程当たり49sで、約3°~約40°2 の範囲に渡りスキャンした。図13は、化合物32の結晶形BのXRPDスペクトルを示す。表19は、化合物32の結晶形態BのXRPDデータを列挙する。

10

20

30

40

50

【表 19】

表 19

XRPD ピーク	角度 (2-シータ±0.2度)	強度%
1	20.7	100.0
2	10.0	97.9
3	12.2	74.7
4	21.3	73.4
5	16.0	53.7
6	20.3	41.8
7	9.9	39.0
8	11.3	31.7
9	22.7	21.9
10	7.8	18.6
11	20.5	18.1
12	18.7	14.2
13	23.4	12.5
14	19.0	11.5
15	27.6	10.9

10

20

【0622】

固体NMR: 図14は、化合物32の結晶形態Bの ^{13}C NMRスペクトルを示す。表20は、化合物32の結晶形態Bの ^{13}C NMR化学シフトデータを列挙する。下線を付したピークは、化合物32の遊離塩基の非溶媒和結晶形態のスペクトル内で固有である。

30

40

50

【表 2 0】

表 20

ピーク 番号	化学シフト [ppm]	強度[rel]	
<u>1</u>	<u>181.5</u>	<u>37.0</u>	
2	177.0	36.7	
<u>3</u>	<u>162.1</u>	<u>17.2</u>	
<u>4</u>	<u>159.6</u>	<u>25.2</u>	10
5	147	22.5	
<u>6</u>	<u>145.6</u>	<u>24.4</u>	
7	138.8	25.5	
<u>8</u>	<u>136.1</u>	<u>40.2</u>	
9	134.4	57.6	
10	133.2	39.4	
11	131.9	52.1	
<u>12</u>	<u>130.1</u>	<u>57.9</u>	20
<u>13</u>	<u>128.0</u>	<u>48.5</u>	
<u>14</u>	<u>122.6</u>	<u>27.5</u>	
<u>15</u>	<u>119.3</u>	<u>29.5</u>	
<u>16</u>	<u>117.2</u>	<u>28.1</u>	
17	115.7	34.2	
<u>18</u>	<u>114.8</u>	<u>32.9</u>	
<u>19</u>	<u>113.3</u>	<u>28.8</u>	
<u>20</u>	<u>108.8</u>	<u>63.9</u>	
<u>21</u>	<u>101.8</u>	<u>28.9</u>	30
<u>22</u>	<u>98.0</u>	<u>56.4</u>	
<u>23</u>	<u>95.8</u>	<u>36.9</u>	
<u>24</u>	<u>38.0</u>	<u>33.7</u>	
25	35.8	35.7	
26	26.1	64.1	
<u>27</u>	<u>23.9</u>	<u>58.3</u>	
28	21.8	100.0	

40

【0 6 2 3】

図15は、化合物32の結晶性形態Bの¹⁹F NMRスペクトルを示す。表21は、化合物32の結晶形態Bの¹⁹F化学シフトデータを列挙する。

50

【表 2 1】

表 21

ピーク 番号	化学シフト [ppm]	強度[rel]
1	-112.0	12.5
2	-117.6	12.5

【 0 6 2 4 】

10

熱重量分析: TGAデータを、TA Discovery熱重量分析器(TA Instruments、New Castle、DE)上で収集した。重量約1~10mgを有する試料を、加熱速度10 /分で、25~300 でスキャンした。データを、TriosAnalysisソフトウェア(TA Instruments、New Castle、DE)によって収集し、分析した。図16は、化合物32の結晶形態BのTGAサーモグラムを示し、それは、周囲温度から約230 の約0.5重量%の喪失を示す。

【 0 6 2 5 】

示差走査熱量測定分析: 化合物32の結晶形態Bの融点を、TA装置Discovery DSCを使用して測定した。図17は、融点約246 を示す、化合物32の結晶形態BのDSCサーモグラムを示す。

化合物32の結晶形態C

20

【 0 6 2 6 】

合成手順: 化合物32の結晶形態Aと化合物32の結晶形態Cの混合物約110mgおよびEtOHを、EtOH1mL中、70 で24時間、スラリー化した。得られた固体は、化合物32の結晶形態Cである。

【 0 6 2 7 】

X線粉末回折: XRPDを、Vantec-1検出器を備えたBruker Advance回折計を使用して、反射モードで室温で取得した。試料を、ケイ素試料ホルダで、工程サイズ0.01445 31°および一工程当たり0.25秒で、約3°~40°2 で分析した。試料を15rpmで回転させた。図18は、化合物32の結晶形態CのXRPDディフラクトグラムを示す。表22は、化合物32の結晶形態CのXRPDデータを列挙する。

30

40

50

【表 2 2】

表 22

XRPD ピーク	角度 (2-シータ ±0.2 度)	強度 %
1	18.1	100.0
2	13.1	67.3
3	19.8	33.4
4	22.0	33.4
5	17.0	32.9
6	28.7	28.7
7	20.8	26.2
8	21.5	24.5
9	25.0	24.1
10	23.0	24.0
11	24.5	22.9
12	19.0	22.0
13	10.2	19.0
14	14.9	17.3
15	14.7	17.1
16	15.6	14.6
17	24.1	14.5
18	26.3	14.3
19	29.0	14.1
20	23.8	11.9
21	29.9	10.5

10

20

30

【0628】

単結晶の解明：化合物32の結晶形態Cの単結晶を、エタノールから成長させた。X線回折データを、100Kで、CuK 放射($\lambda = 1.54178$)およびCMOS検出器を備えたBruker回折計上で取得した。構造を、SHELXプログラム(Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008年) A64, 112~122頁)を使用して、解析し、明らかにし、結果を、下の表23において概説した。

40

50

【表 2 3】

表 23

結晶系	斜方晶系
空間群	Pbca
a (Å)	22.9530(8)
b (Å)	8.5273(4)
c (Å)	37.5510(12)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å ³)	7349.7(5)
Z/Z'	6/2
温度	100K

10

【0629】

固体NMR: 図19は、化合物32の結晶形態Cの¹³C NMRスペクトルを示す。表24は、化合物32の結晶形態Cの¹³C NMR化学シフトデータを列挙する。下線を付したピークは、化合物32の遊離塩基の非溶媒和結晶形態のスペクトル内で固有である。

20

30

40

50

【表 2 4】

Table 24

ピーク 番号	化学シフト [ppm]	強度[rel]	
1	178.1	95.5	
2	163.2	19.8	
3	160.7	29.3	
4	149.8	38	10
<u>5</u>	<u>140.0</u>	<u>19.4</u>	
6	138.5	42.0	
<u>7</u>	<u>137.5</u>	<u>24.7</u>	
<u>8</u>	<u>135.6</u>	<u>39.9</u>	
9	134.3	45.4	
<u>10</u>	<u>133.7</u>	<u>56.3</u>	
11	132.8	71.4	
12	131.9	90.4	20
<u>13</u>	<u>122.1</u>	<u>33.0</u>	
<u>14</u>	<u>121.4</u>	<u>33.0</u>	
15	115.5	44.8	
<u>16</u>	<u>108.1</u>	<u>80.6</u>	
<u>17</u>	<u>99.2</u>	<u>58.8</u>	
<u>18</u>	<u>95.5</u>	<u>41.3</u>	
19	94.6	37.5	
20	32.5	58.5	
21	26.3	56.8	30
<u>22</u>	<u>22.7</u>	<u>57.3</u>	
23	21.6	100.0	
24	20.9	59.9	
<u>25</u>	<u>20.6</u>	<u>63.1</u>	

【0630】

図20は、化合物32の結晶形態Cの¹⁹F NMRスペクトルを示す。表25は、化合物32の結晶形態Cの¹⁹F NMR 化学シフトデータを列挙する。

【表 2 5】

40

表 25

ピーク 番号	化学シフト [ppm]	強度[rel]
1	-109.3	12.0
2	-112.4	12.5

【0631】

熱重量分析：化合物32の結晶形態Cの熱重量分析を、TA装置Q5000を使用して測定した

50

。図21は、化合物32の結晶形態CのTGAサーモグラムを示し、それは、周囲温度から約200 の約0.06重量%の喪失を示す。

【0632】

示差走査熱量測定分析：化合物32の結晶形態Cの融点を、TA装置Discovery DSCを使用して測定した。図22は、融点約239 を示す、化合物32の結晶形態Cのサーモグラムを示す。

【0633】

赤外線(IR)分光法：化合物32の結晶形態CのIRスペクトルを、ダイヤモンドATRサンプリングアクセサリを備えたThermoScientific Nicolet iS50分光計を使用して収集した。以下の波数(cm^{-1}):3247、1479、1208、1201を、化合物32の結晶形態Aと区別するものとして選択した。以下の波数(cm^{-1}):2967、1693、1508、1448、1220、933、863はまた、化合物32の結晶形態Cのスペクトルの周波数帯を表す。図23は、化合物32の結晶形態CのIRスペクトルを示す。

10

化合物32エタノール溶媒和物

【0634】

合成手順：化合物32約36mgを、3:1のEtOH/ヘプタン(v/v)1mLに85 で溶解した。溶液を、周囲温度まで空気冷却した。沈殿した固体は、化合物32エタノール溶媒和物であった。

【0635】

X線粉末回折：XRPDを、Vantec-1検出器を備えたBruker Advanceを使用して、反射モードで室温で取得した。試料を、ケイ素試料ホルダで、工程サイズ0.0144531°および一工程当たり0.25秒で、約3°~40°2 で分析した。試料を15rpmで回転させた。図24は、化合物32エタノール溶媒和物のXRPDディフラクトグラムを示す。表26は、化合物32のエタノール溶媒和物のXRPDデータを列挙する。

20

30

40

50

【表 2 6】

表 26

XRPD ピーク	角度(2-シータ±0.2度)	強度%
1	20.5	100.0
2	11.3	44.2
3	24.1	24.3
4	19.0	22.7
5	27.0	20.9
6	9.8	20.7
7	21.8	19.9
8	9.8	18.3
9	19.7	17.5
10	22.4	17.4
11	12.3	16.9
12	21.3	16.3
13	15.3	15.6
14	26.2	15.4
15	18.0	14.6
16	19.6	13.5
17	21.2	13.2
18	23.1	13.0
19	17.6	12.2
20	22.9	10.5

10

20

【0636】

単結晶の解明：化合物32の化合物32エタノール溶媒和物の単結晶を、エタノールから成長させた。X線回折データを、100Kで、CuK 放射($\lambda = 1.54178$)およびCMOS検出器を備えたBruker回折計上で取得した。構造をSHELXプログラム(Sheldrick,G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122)を使用して解決および精密化し、結果を以下の表27に要約する。

30

40

50

【表 27】

表 27

結晶系	三斜晶系
空間群	P-1
a (Å)	9.2391(6)
b (Å)	14.5469(9)
c (Å)	15.4547(9)
α (°)	73.566(5)
β (°)	75.558(5)
γ (°)	88.683(5)
V (Å ³)	1926.8(2)
Z/Z'	2/2
温度	100K

10

【0637】

固体状態のNMR: 図25は、化合物32のエタノール溶媒和物の¹³C NMRスペクトルを示す。表28は、化合物32のエタノール溶媒和物の¹³C NMR化学シフトデータを列挙する。下線が引かれたピークは、固有である。

20

30

40

50

【表 2 8】

表 28

ピーク 番号	化学シフト [ppm]	強度[rel]	
1	180.1	42.5	
2	175.2	41.4	
3	162.3	17.7	
4	160.1	26.1	10
5	147.9	23.9	
6	146.8	31.7	
7	138.1	31.2	
8	136.1	36.3	
9	133.7	70.1	
10	132.3	98.0	
11	129.6	55.9	
12	122.1	27.5	20
13	120.8	35.3	
14	116.0	45.9	
15	114.8	36.3	
16	114.1	33.0	
17	109.3	42.8	
18	108.1	39.2	
19	100.2	15.3	
20	96.9	55.0	
21	95.3	37.0	30
22	58.2	19.5	
23	36.9	47.8	
24	25.8	41.0	
25	23.5	81.2	
26	22.2	100.0	
27	20.5	50.7	

【 0 6 3 8】

図 26 は、化合物 32 のエタノール溶媒和物の ^{19}F NMR スペクトルを示す。表 29 は、化合物 32 のエタノール溶媒和物の ^{19}F NMR 化学シフトデータを列挙する。

【表 2 9】

表 29

ピーク 番号	化学シフト [ppm]	強度[rel]	
1	-112.0	11.8	
2	-115.0	12.5	50

【0639】

熱重量分析：化合物32エタノール溶媒和物の熱重量分析を、TA装置Q5000を使用して測定した。図27は、化合物32エタノール溶媒和物のTGAサーモグラムを示し、これは、周囲温度から225 までの約3.1%の重量喪失を示す。

【0640】

示差走査熱量測定分析：化合物32エタノール溶媒和物のDSCサーモグラムを、TA装置DSCQ2000を使用して得た。試料を、10 /分で30 ~ 350 で加熱した。図28は、化合物32エタノール溶媒和物のDSCサーモグラムを示し、これは、複数の吸熱ピークを示し、幅の広いものは約181 、約248 のものを示す。

化合物32一塩酸塩

【0641】

合成手順：1N HClの化学量論比および化合物32の結晶形態Aと化合物32の結晶形態Cの混合物を、混合し、2mLのスケールで溶媒中で撹拌した。混合物を、周囲温度で、光から保護し、24h時間撹拌した。濾過により単離した固体は、化合物32HCl塩である。

【0642】

X線粉末回折：X線粉末回折(XRPD)スペクトルを、密封管ソースおよびPIXcel 1D Med ipix-3検出器(Malvern PANalytical Inc、ウェストボロ、マサチューセッツ州)を備えたPANalytical Empyreanシステムを使用して、透過モードで室温で記録した。X線発生装置を、電圧45kVと電流40mAで、銅放射(1.54060Å)で操作した。粉末試料を、マイラーフィルムを有する96ウェル試料ホルダ上に配置し、機器に装填した。試料を、工程サイズ0.0131303°および一工程当たり49sで、約3°~約40°2 の範囲に渡りスキャンした。図29は、化合物32一塩酸塩のXRPDディフラクトグラムを示す。表30は、化合物32一塩酸塩のXRPDデータを列挙する。

【表30】

表30

XRPD ピーク	角度(2-シータ±0.2度)	強度%
1	20.7	100.0
2	23.8	36.8
3	17.8	32.6
4	13.6	28.4
5	18.6	26.9
6	9.3	26.0
7	9.9	22.4
8	17.6	22.1
9	12.3	15.1
10	21.8	14.7
11	28.4	12.4
12	16.5	12.0
13	22.2	11.6
14	27.8	10.0

【0643】

単結晶の解明：化合物32(塩化一塩酸塩)構造を有する単結晶を成長させた。X線回折データを、100Kで、CuK 放射(=1.54178)およびCMOS検出器を備えたBruker回折計上で取得した。構造を、SHELXプログラム(Sheldrick,G.M.、Acta Cryst.、(2008年) A64、112~122頁)を使用して、解析し、明らかにし、結果を、下の表31において概説した。

【表 3 1】

表 31

結晶系	単斜晶系
空間群	P2 ₁ /n
a (Å)	12.184(3)
b (Å)	18.603(5)
c (Å)	17.974(4)
α (°)	90
β (°)	101.975(8)
γ (°)	90
V (Å ³)	3985.3(16)
Z/Z'	2/2
温度	100K

10

20

【0644】

示差走査熱量測定:化合物32一塩酸塩のDSCサーモグラムを、TA装置DSCQ2000を使用して得た。試料を、10 /分で30 ~ 300 で加熱した。図30は、化合物32一塩酸塩のDSCサーモグラムを示し、これは、複数の吸熱ピークを示し、幅の広いものは約226、約245 の鋭角のものを示す。

化合物32ヘミヒドロクロリド塩半水和物

【0645】

合成手順:化合物32の結晶形態Aと化合物32の結晶形態Cの混合物約436mgを、THF5mLに溶解した。1NHCl(約1当量)1.2mLを、溶液に加えた。得られた溶液を、週末にわたってMTBE蒸気に入れた。得られた固体は、化合物32のヘミヒドロクロリド半水和物であり、乾燥時に異なる形態に脱水し得る。

30

【0646】

X線粉末回折:X線粉末回折(XRPD)スペクトルを、密封管ソースおよびPIXcel 1D Mediapix-3検出器(Malvern PANalytical Inc、ウェストボロ、マサチューセッツ州)を備えたPANalytical Empyreanシステムを使用して、透過モードで室温で記録した。X線発生装置を、電圧45kVと電流40mAで、銅放射(1.54060Å)で操作した。粉末試料を、マイラーフィルムを有する96ウェル試料ホルダ上に配置し、機器に装填した。試料を、工程サイズ0.0131303°および一工程当たり49sで、約3°~約40°2 の範囲に渡りスキャンした。図31は、化合物32のヘミヒドロクロリド半水和物の湿潤試料のXRPDディフラクトグラムを示す。表32は、化合物32ヘミヒドロクロリド半水和物の湿潤試料のXRPDデータを列挙する。図32は、化合物32のヘミヒドロクロリド半水和物の空乾燥試料のXRPDディフラクトグラムを示す。表33は、化合物32ヘミヒドロクロリド半水和物の空乾燥試料のXRPDデータを列挙する。図33は、化合物32のヘミヒドロクロリド半水和物の真空乾燥試料のXRPDディフラクトグラムを示す。表34は、化合物32ヘミヒドロクロリド半水和物の真空乾燥試料のXRPDデータを列挙する。

40

50

【表 3 2】

表 32

XRPD ピーク	角度 (2-シータ±0.2度)	強度%
1	8.8	100.0
2	25.9	32.3
3	6.2	31.2
4	16.4	18.5

10

【表 3 3】

表 33

XRPD ピーク	角度 (2-シータ±0.2度)	強度%
1	16.4	100.0
2	6.2	59.1
3	20.4	50.4
4	26.6	34.6
5	24.6	24.6
6	21.15	21.7
7	21.09	21.1
8	8.4	16.5

20

【表 3 4】

表 34

XRPD ピーク	角度 (2-シータ±0.2度)	強度%
1	24.5	100.0
2	23.0	77.0
3	19.8	59.6
4	20.6	39.8
5	20.9	29.4
6	17.7	29.1
7	22.0	13.3
8	20.2	12.5

30

40

【0647】

単結晶の解明：化合物32(ヘミヒドロクロリド半水和物)構造の単結晶を、MTBEの拡散からAPIのTHF/水/1NHCl溶液に成長させた。X線回折データを、100Kで、Cu K 放射($\lambda = 1.54178$)およびCMOS検出器を備えたBruker回折計上で取得した。構造を、SHELXプログラム(Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008年) A64, 112~122頁)を使用して、解析し、明らかにし、結果を、下の表35において概説した。

50

【表 3 5】

表 35

結晶系	三斜晶系
空間群	P-1
a (Å)	10.4223(7)
b (Å)	13.9638(10)
c (Å)	14.3472(10)
α (°)	102.211(3)
β (°)	91.676(4)
γ (°)	107.715(3)
V (Å ³)	1934.2(2)
Z/Z'	2/2
温度	100K

10

20

【0648】

熱重量分析: 化合物32ヘミヒドロクロリド半水和物真空乾燥試料の熱重量分析を、TA装置Q5000を使用して測定した。図34は、化合物32ヘミヒドロクロリド半水和物のTGAサーモグラムを示し、周囲温度から約250 で複数の工程の重量喪失を示す。

【0649】

示差走査熱量測定分析: 化合物32のヘミヒドロクロリド真空乾燥試料の変調示差走査熱量測定分析を、TA装置DiscoveryDSCを使用して測定した。図35は、化合物32ヘミヒドロクロリド半水和物のDSCサーモグラムを示し、周囲温度から約250 で複数の吸熱ピークを示す。

30

非結晶性化合物32

【0650】

合成手順: 化合物32 4.8gを100mlのボトルに計量した。90:10のアセトン水100mlを加えた。ボトルに蓋をし、内容物を、周囲温度で1時間攪拌し、透明な溶液を得た。次いで、この溶液を噴霧乾燥させて、正味の非結晶性化合物32を得た。

【0651】

X線粉末回折: X線粉末回折(XRPD)スペクトルを、密封管ソースおよびPIXcel 1D Mediapix-3検出器(Malvern PANalytical Inc、ウェストボロ、マサチューセッツ州)を備えたPANalytical Empyreanシステムを使用して、透過モードで室温で記録した。X線発生装置を、電圧45kVと電流40mAで、銅放射(1.54060Å)で操作した。粉末試料を、マイラーフィルムを有する96ウェル試料ホルダ上に配置し、機器に装填した。試料を、工程サイズ0.0131303°および一工程当たり49sで、約3°~約40°2θの範囲に渡りスキャンした。図36は、非結晶性化合物32の湿潤試料のXRPDディフラクトグラムを示す。

40

【0652】

示差走査熱量測定: 化合物32非結晶の示差走査熱量測定分析を、TA装置DiscoveryDSCを使用して、行った。図37は、化合物32非結晶のDSCサーモグラムを示し、これは、約104でのガラス転移、約144での再結晶化、および約233での融解吸熱を示す。

50

【 0 6 5 3 】

固体状態のNMR：図38は、非結晶性化合物32の ^{13}C NMRスペクトルを示す。表36は、非結晶性化合物32の ^{13}C NMR化学シフトデータを列挙する。下線を付したピークは、化合物32の遊離塩基の非溶媒和結晶形態のスペクトル内で固有である。

【表 3 6】

表 36

ピーク 番号	化学シフト [ppm]	強度[rel]		
1	177.2	16.8	10	
2	163.2	14.5		
3	160.9	22.8		
<u>4</u>	<u>146.5</u>	<u>24.2</u>		
5	136.8	71.2		
6	131.6	100.0		
<u>7</u>	<u>120.6</u>	<u>42.0</u>		
8	115.9	63.2		
9	108.7	28.6		20
10	98.0	42.5		
11	35.7	28.4		
12	26.6	59.2		
13	21.7	92.9		

【 0 6 5 4 】

図39は、化合物32の非晶形の ^{19}F NMRスペクトルを示す。表37は、非結晶性化合物32の ^{19}F NMR化学シフトデータを列挙する。

【表 3 7】

30

表 37

ピーク 番号	化学シフト [ppm]	強度[rel]
1	-113.3	12.5

他の実施形態

【 0 6 5 5 】

本開示は、本発明の例示的な実施形態を単に提供する。当業者は、様々な変更、修正および変形が、以下の特許請求の範囲において定義される本発明の趣旨および範囲から一脱することなく、なされ得ることは、本開示ならびに添付の図面および特許請求の範囲から容易に認識するであろう。

40

【 図面 】
【 図 1 】

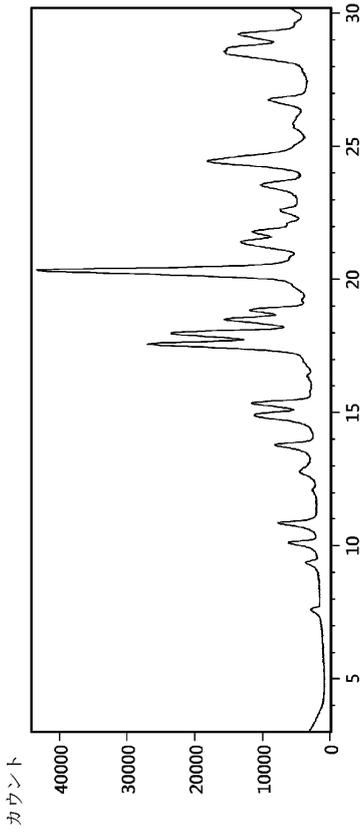


図 1

【 図 2 】

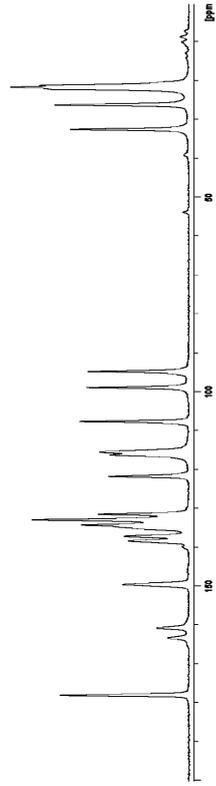


図 2

10

20

【 図 3 】

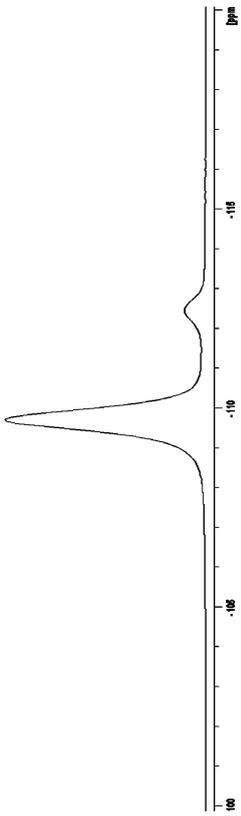


図 3

【 図 4 】

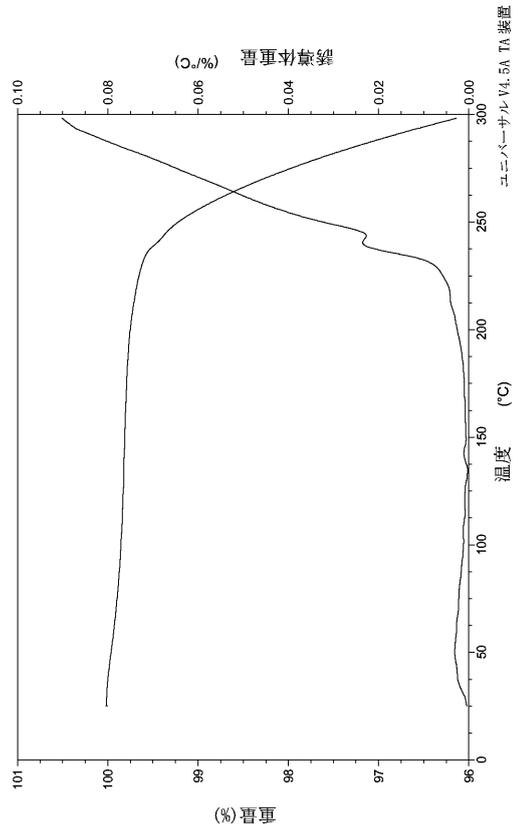


図 4

30

40

50

【 図 5 】

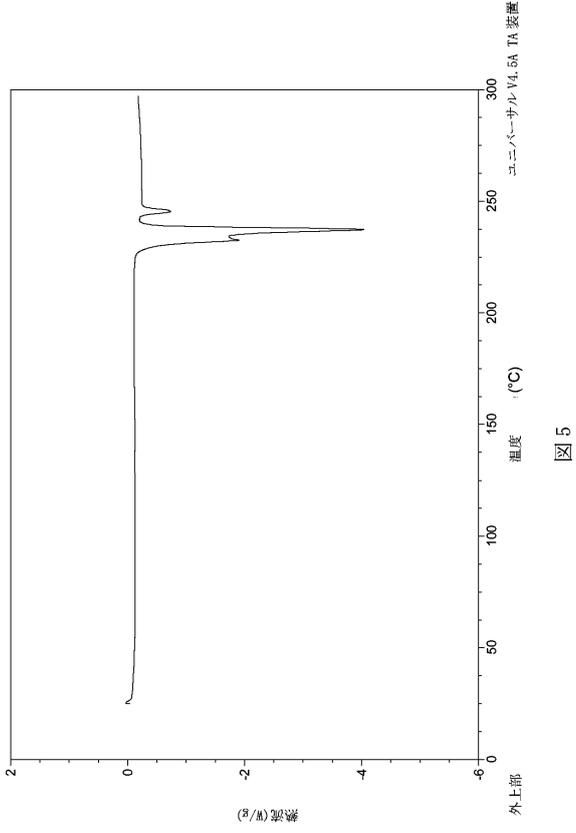


図 5

【 図 6 】

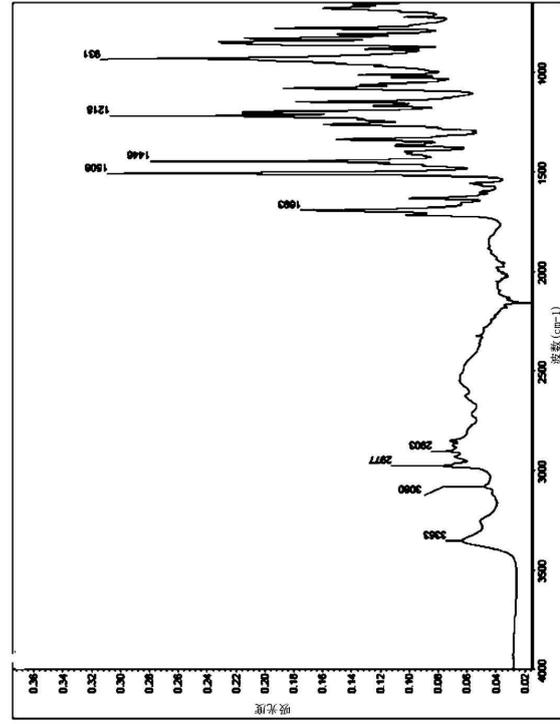


図 6

【 図 7 】

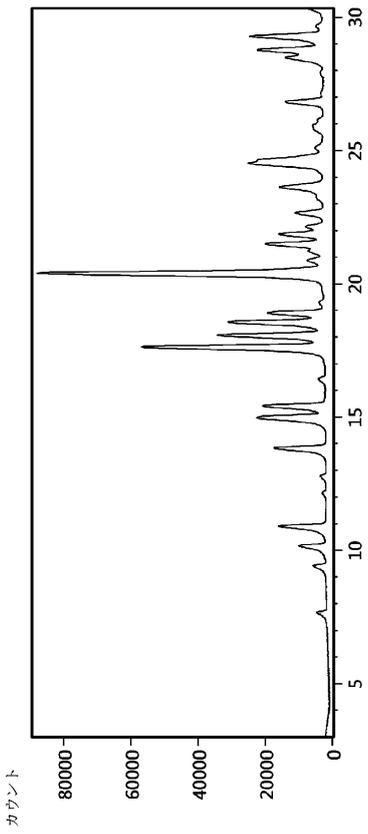


図 7

【 図 8 】

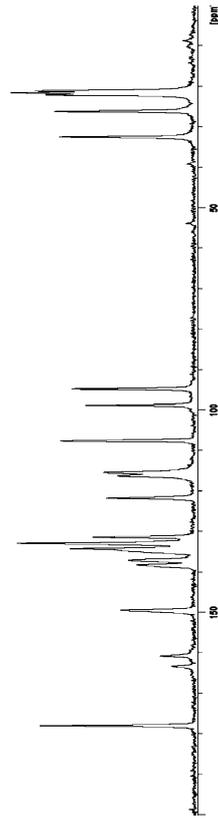


図 8

10

20

30

40

50

【 図 9 】

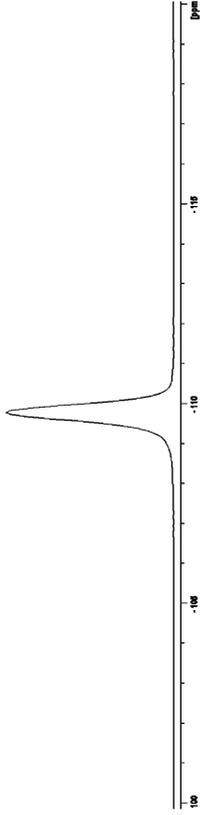


図 9

【 図 10 】

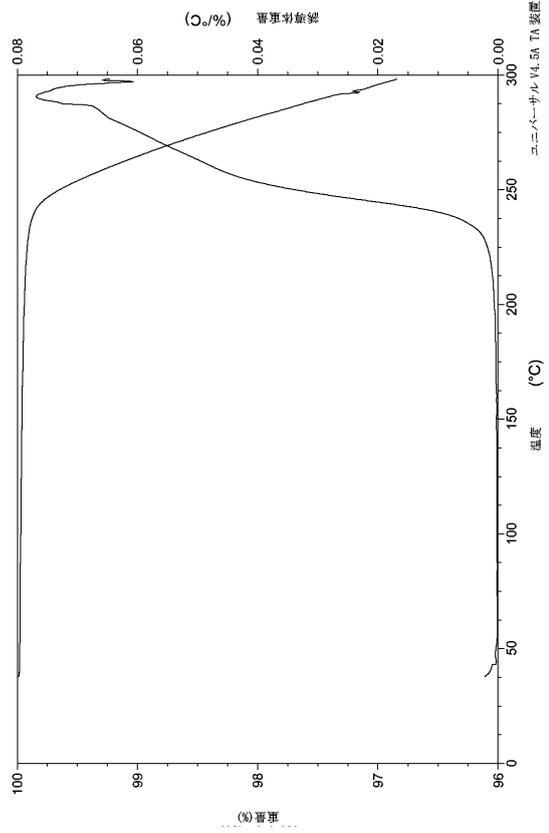


図 10

【 図 11 】

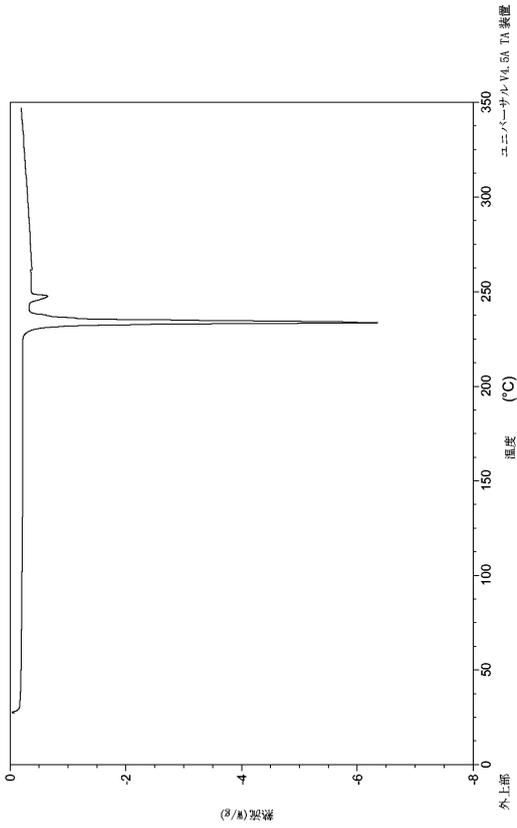


図 11

【 図 12 】

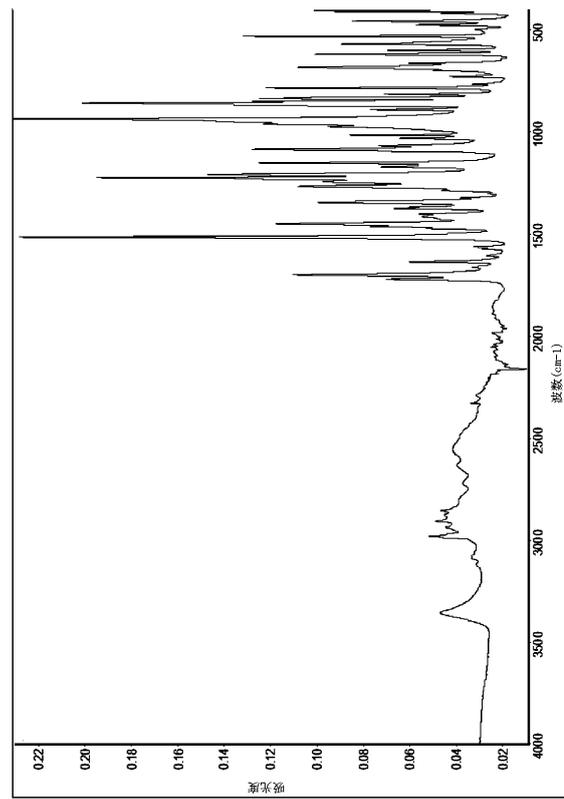


図 12

10

20

30

40

50

【 図 1 3 】

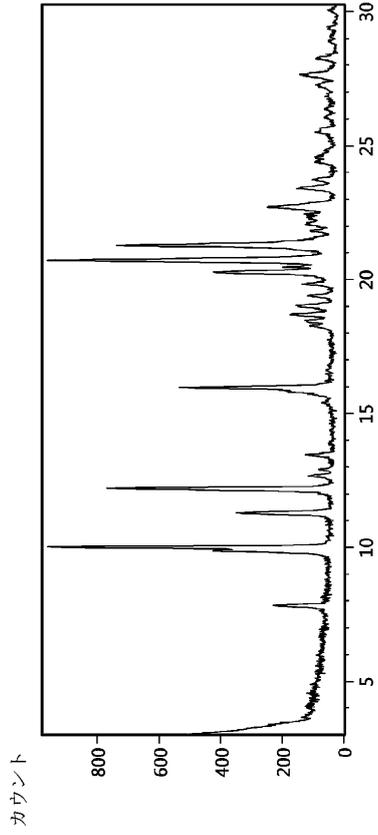


図 13

【 図 1 4 】

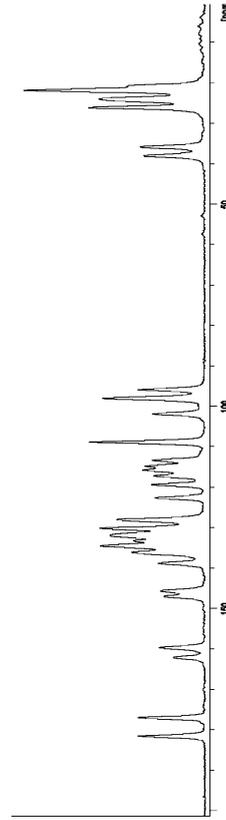


図 14

10

20

【 図 1 5 】

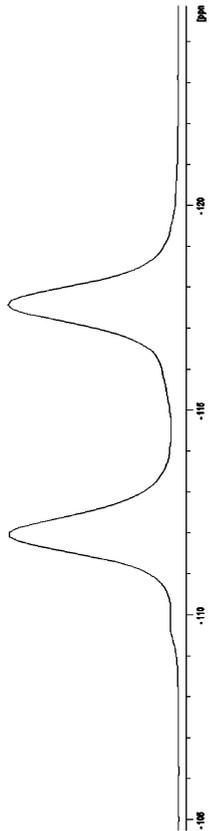


図 15

【 図 1 6 】

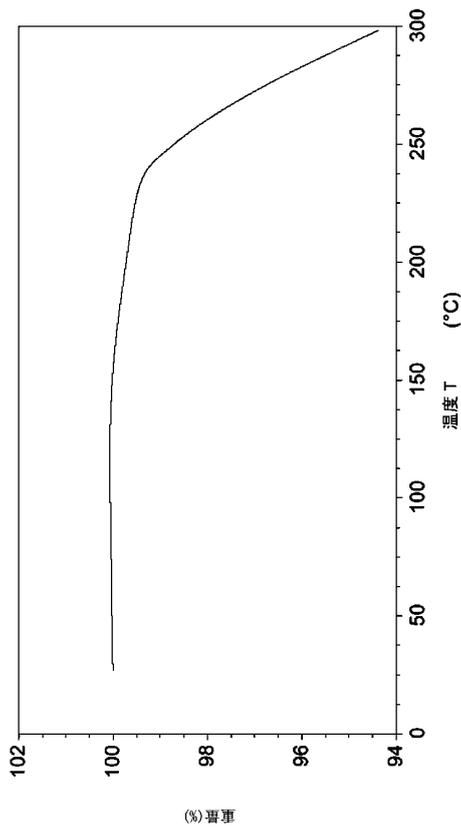


図 16

30

40

50

【 図 17 】

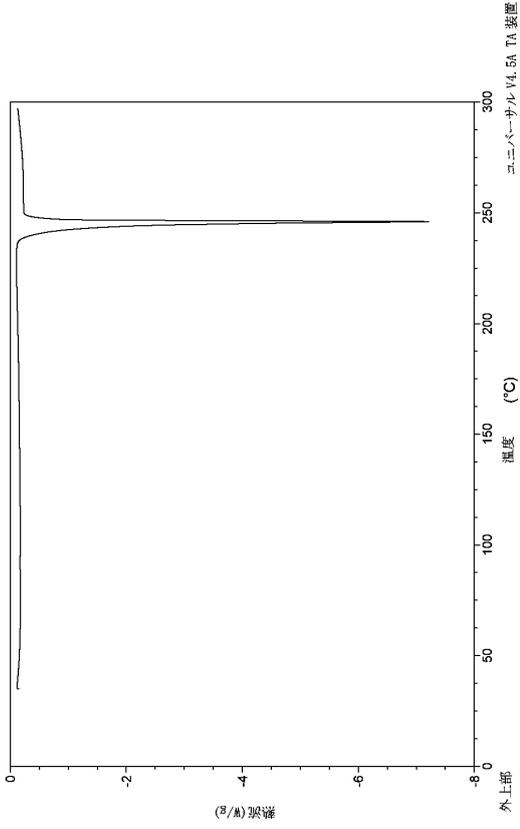


図 17

【 図 18 】

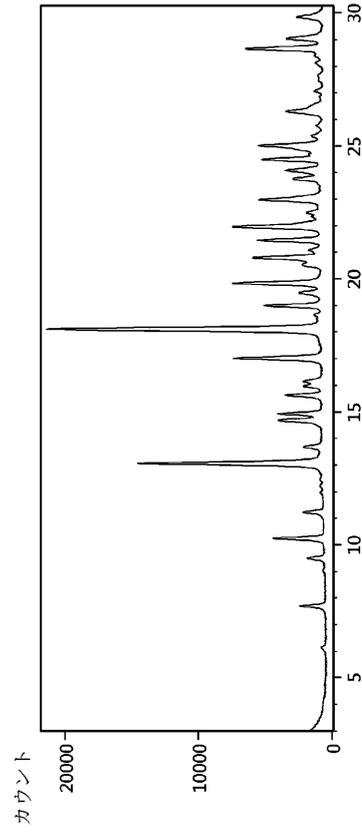


図 18

【 図 19 】

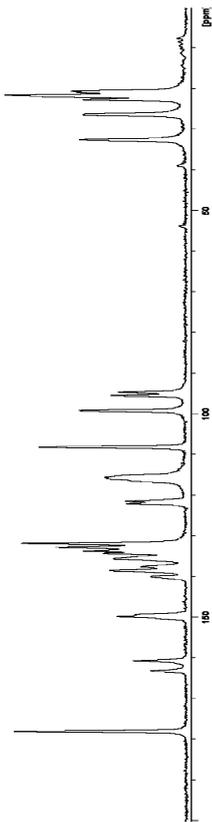


図 19

【 図 20 】

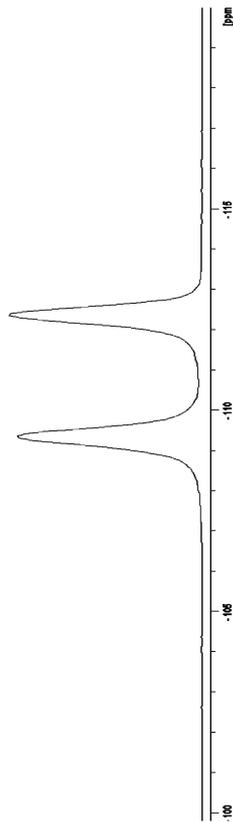


図 20

10

20

30

40

50

【 図 2 1 】

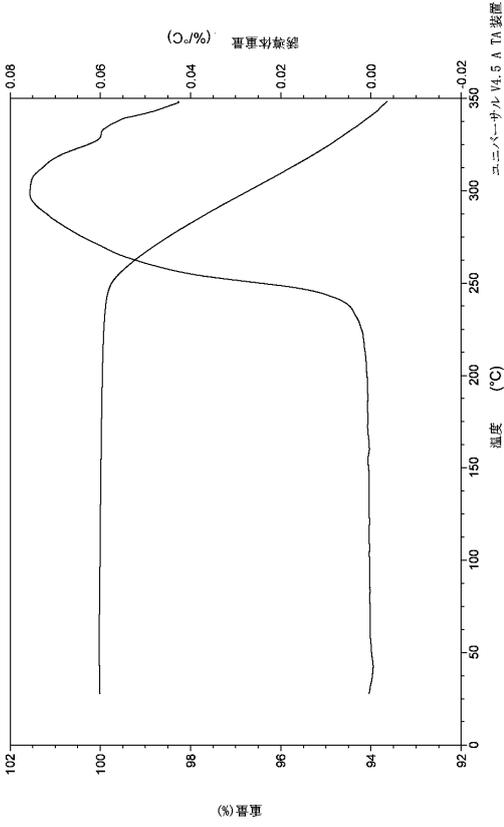


図 21

【 図 2 2 】

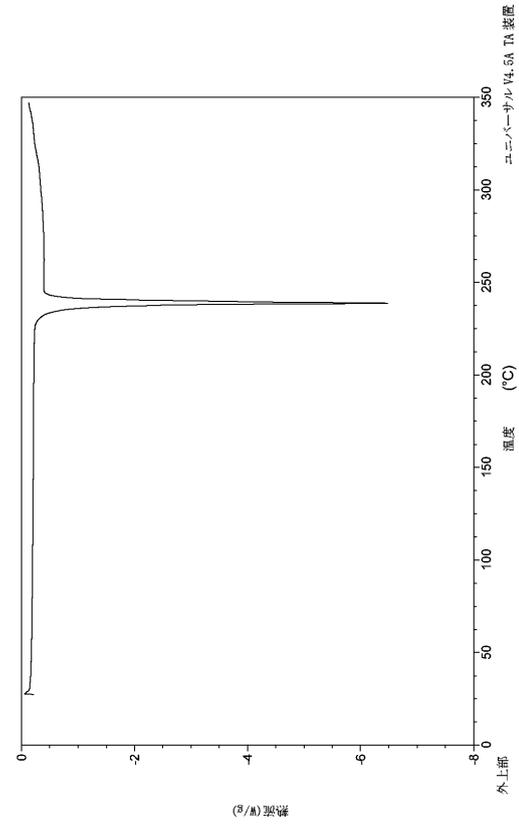


図 22

10

20

【 図 2 3 】

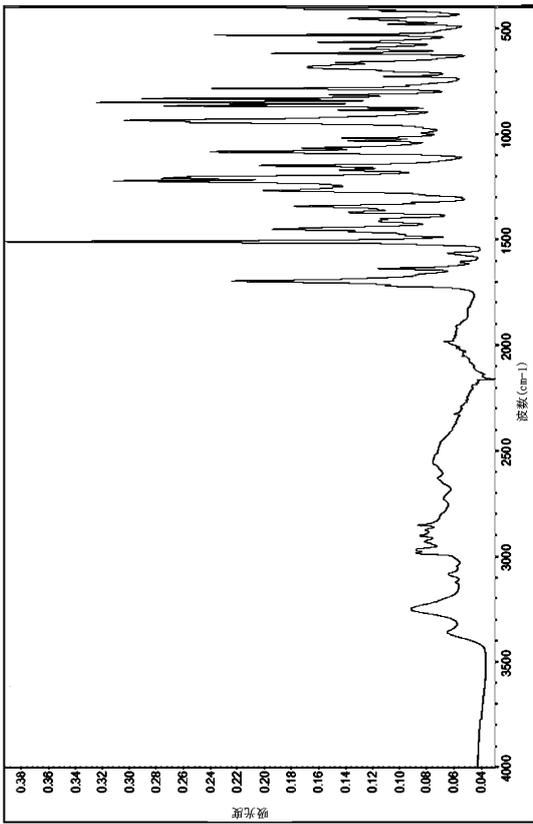


図 23

【 図 2 4 】

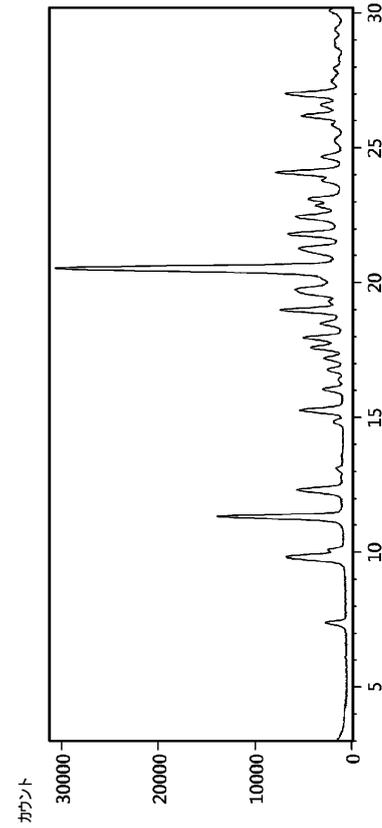


図 24

30

40

50

【 図 25 】

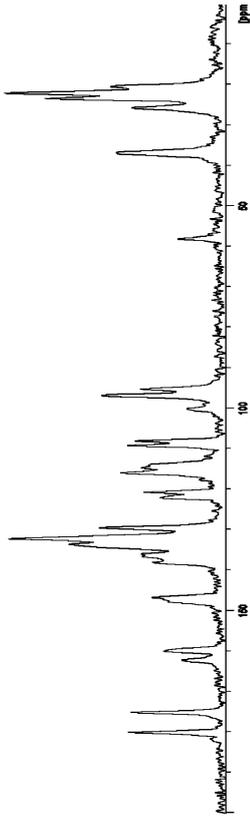


図 25

【 図 26 】

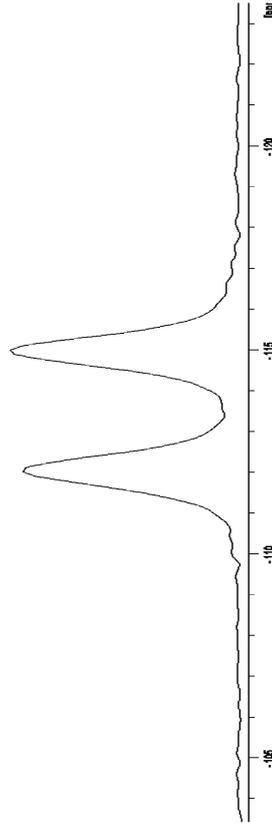


図 26

【 図 27 】

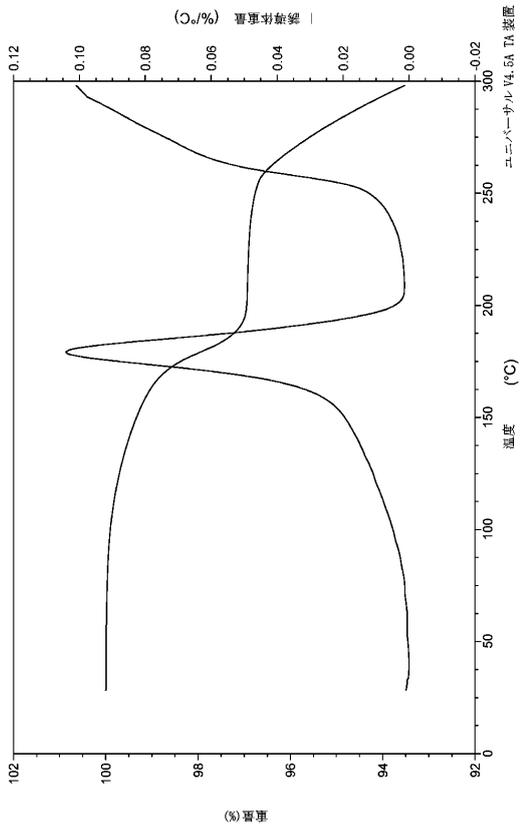


図 27

【 図 28 】

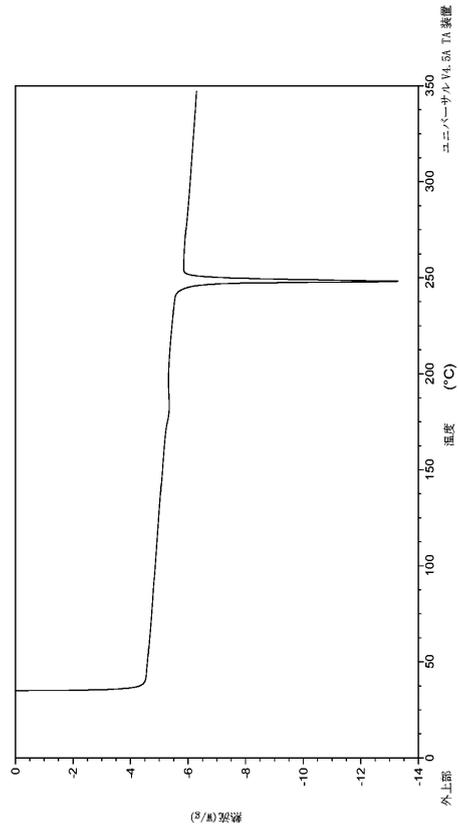


図 28

10

20

30

40

50

【 図 29 】

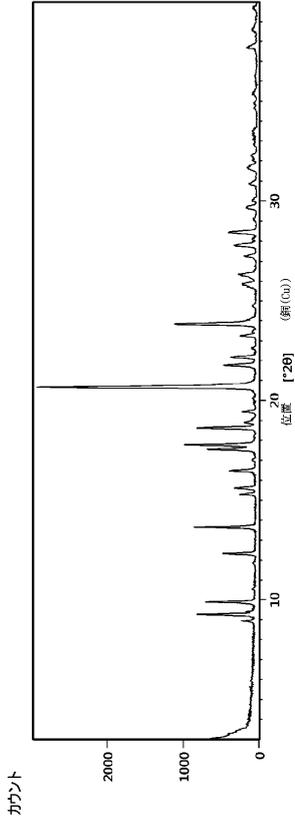


図 29

【 図 30 】

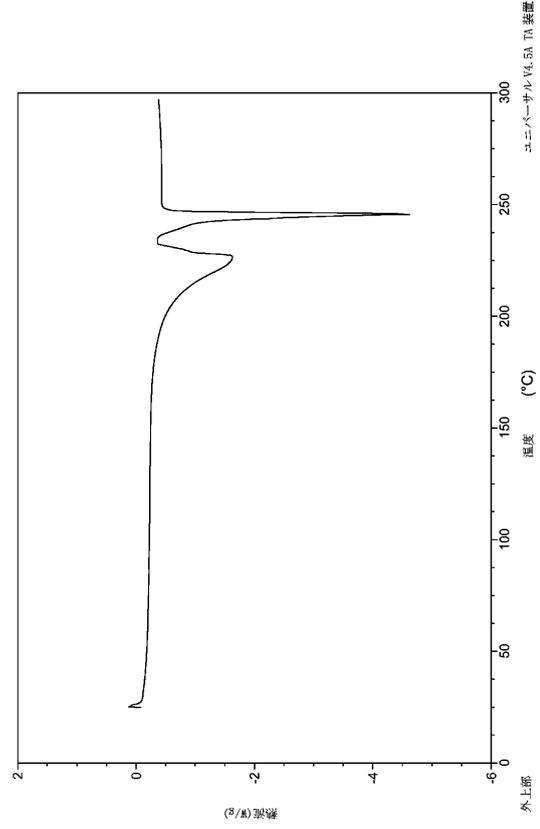


図 30

【 図 31 】

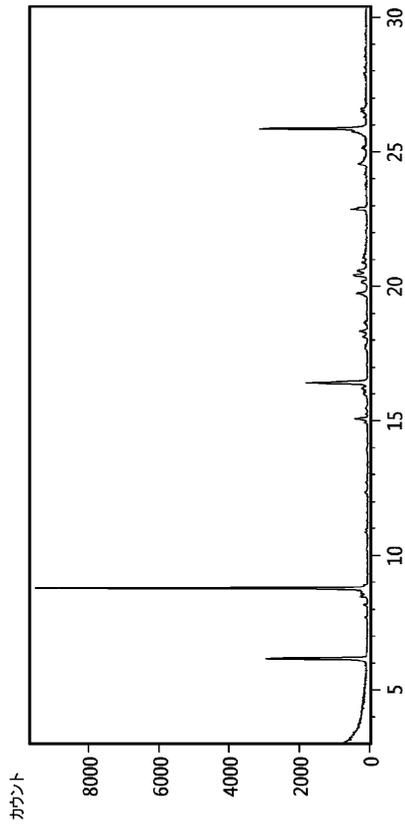


図 31

【 図 32 】

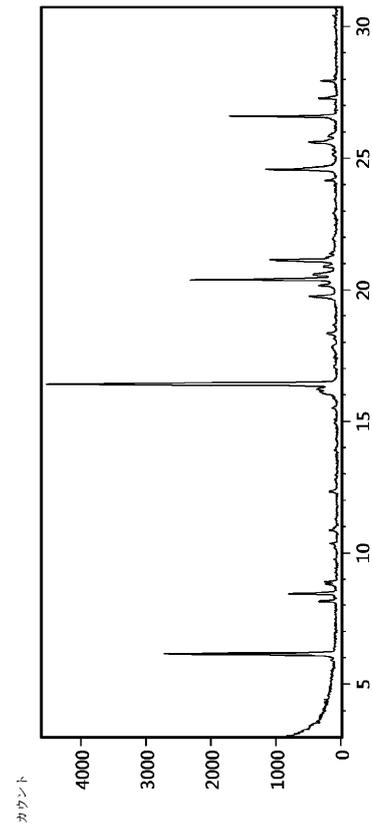


図 32

10

20

30

40

50

【 図 3 3 】

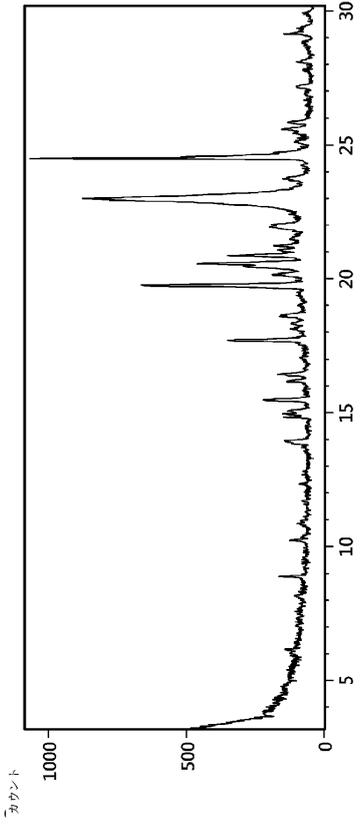


図 33

【 図 3 4 】

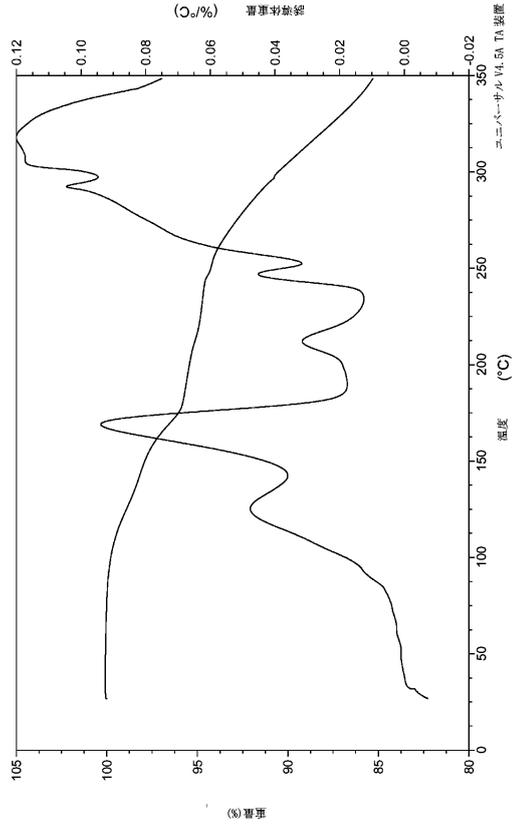


図 34

【 図 3 5 】

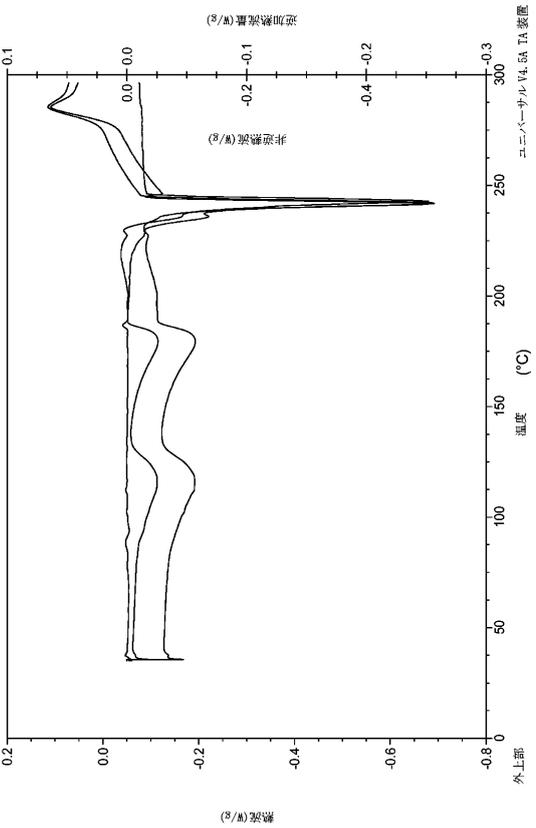


図 35

【 図 3 6 】

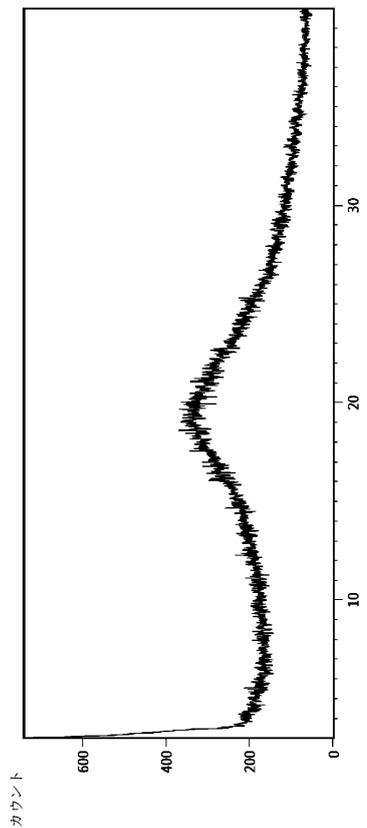


図 36

10

20

30

40

50

【 図 37 】

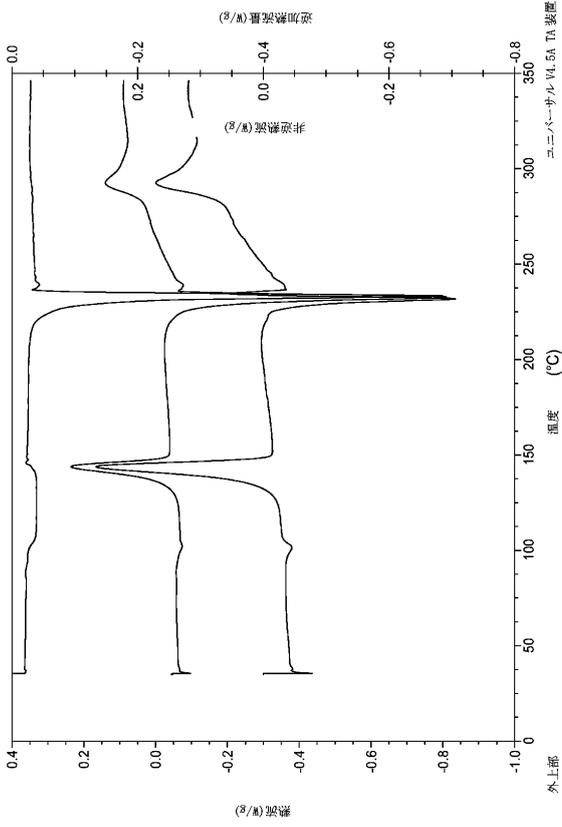


図 37

【 図 38 】

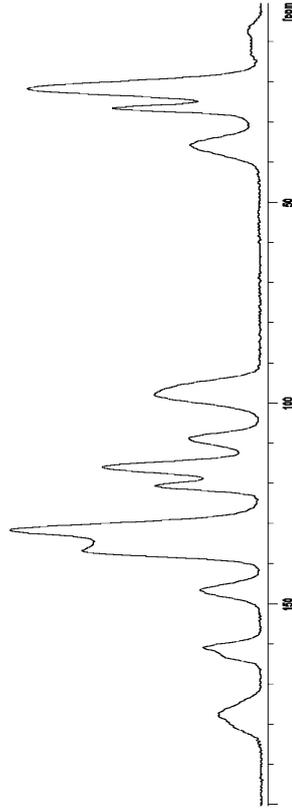


図 38

【 図 39 】

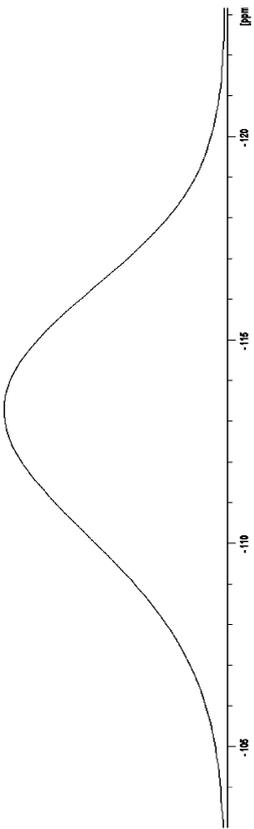


図 39

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2019/054681

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61P1/16	A61P11/00 C07D471/14 C07D487/04 C07D487/14	
C07D519/00	A61K31/5377 A61K31/4985 A61K31/496 A61K31/4162	
A61K31/4439	A61K31/427 A61K31/4178 A61K31/4196 A61K31/437	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where 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.
X	RAGHAO S. MALI ET AL: "USEFUL SYNTHESSES OF PYRANO- AND PYRIDOINDOLES", ORGANIC PREPARATIONS AND PROCEDURES INTERNATIONAL: THE NEW JOURNAL FOR ORGANIC SYNTHESIS, vol. 26, no. 5, 1 October 1994 (1994-10-01), pages 573-577, XP055673302, US ISSN: 0030-4948, DOI: 10.1080/00304949409458060 compound 6 on pages 574 and 575 ----- -/--	1, 7, 14, 21
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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		*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
E earlier application or patent but published on or after the international filing date		*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
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)		*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
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*Z* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 10 March 2020		Date of mailing of the international search report 30/03/2020
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 Hanisch, Inken

1

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

page 1 of 4

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2019/054681

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>SOUMITRA MAITY ET AL: "A Visible-Light-Mediated Oxidative C?N Bond Formation/Aromatization Cascade: Photocatalytic Preparation of N-Arylindoles", ANGEWANDTE CHEMIE, INTERNATIONAL EDITION, vol. 51, no. 38, 17 September 2012 (2012-09-17), pages 9562-9566, XP055673234, DE ISSN: 1433-7851, DOI: 10.1002/anie.201205137 compound 6i, scheme 2</p> <p>-----</p>	1,3,4, 14,21
X	<p>HUI JIANG ET AL: "Multiple Roles of the Pyrimidyl Group in the Rhodium-Catalyzed Regioselective Synthesis and Functionalization of Indole-3-carboxylic Acid Esters", ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS, vol. 358, no. 2, 21 January 2016 (2016-01-21), pages 188-194, XP055673213, DE ISSN: 1615-4150, DOI: 10.1002/adsc.201500769 compound 3ra, table 2</p> <p>-----</p>	1,2,7, 14,21
X	<p>XIA SONG ET AL: "Regioselective Synthesis of 2-Alkenylindoles and 2-Alkenylindole-3-carboxylates through the Cascade Reactions of N -Nitrosoanilines with Propargyl Alcohols", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 83, no. 15, 3 August 2018 (2018-08-03), pages 8509-8521, XP055673186, US ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/acs.joc.8b01098 compound 5p, table 3</p> <p>-----</p>	3,7,16, 21
X	<p>MARIA LUISA SACCARELLO ET AL: "A New Synthesis of 1-Alkyl-3-aminoindoles", SYNTHESIS, vol. 1979, no. 09, 1 January 1979 (1979-01-01), pages 727-729, XP055674059, STUTTGART, DE. ISSN: 0039-7881, DOI: 10.1055/s-1979-28816 compound 7e</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1,14,21

1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2019/054681

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>FORBES I T ET AL: "SYNTHESIS, BIOLOGICAL ACITIVITY, AND MOLECULAR MODELING STUDIES OF SELECTIVE 5-HT_{2C}/2B RECEPTOR ANTAGONISTS", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 39, no. 25, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 4966-4977, XP002061494, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM960571V compound 32, scheme 5, page 4975 -----</p>	1,7,10, 14,21
X	<p>KAMAT A G ET AL: "SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF FUROINDOLE DERIVATIVES", INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, JODHPUR, IN, vol. 33B, 1 January 1994 (1994-01-01), pages 255-259, XP000909708, compounds 9a-9c, scheme 2, table 1, page 259, page 256 last paragraph and page 258 first paragraph -----</p>	1,3-7, 14,21
X	<p>GADAGINAMATH GURU S ET AL: "Chemoselective reaction of 3,6-diacetylindole towards hydroxylamine:Synthesis and antimicrobial activity of novel", REVUE ROUMAINE DE CHIMIE, EDITURA ACADEMIEI ROMANE, RO, vol. 45, 1 January 2000 (2000-01-01), pages 929-933, XP009519202, ISSN: 0035-3930 compounds 6a-6c; scheme 1; table 2; page 933 -----</p>	1,3-7, 14,21
X	<p>PUTTAVVA METI ET AL: "Regioselective synthesis of dipyrrolopyrazine (DPP) derivatives via metal free and metal catalyzed amination and investigation of their optical and thermal properties", RSC ADVANCES, vol. 7, no. 29, 1 January 2017 (2017-01-01), pages 18120-18131, XP055673199, ISSN: 2046-2069, DOI: 10.1039/C7RA01795B compound 6g, scheme 1, table 2 ----- -/--</p>	1,7,10, 14,21,43

1

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

page 3 of 4

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2019/054681

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DUNDAPPA S DONAWADE \ AV RAGHU & GURU S GADAGINAMATH*: "Synthesis and antimicrobial activity of novel linearly fused 5-substituted- 7-acetyl-2,6-dimethylloxazolo[4,5-j]indoles", INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B, COUNCIL OF SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH (C S I R), DE, vol. 46B, 1 April 2007 (2007-04-01), pages 690-693, XP009519193, ISSN: 0376-4699 compounds 5a-5d, scheme 1, table 1, page 691 and 692 -----	1,3-7, 14,21
A	WO 2011/056222 A1 (UNIV PITTSBURGH [US]; PAK STEPHEN C [US] ET AL.) 12 May 2011 (2011-05-12) the whole document, in particular claims 1, 2, 5 etc., table 5, compound HA-100 with rn 1197334-04-5 -----	1-52

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2019/054681

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011056222	A1	NONE	12-05-2011

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4162(2006.01)	A 6 1 K 31/4162	
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/496(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/4439(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00 3 0 1	
A 6 1 K 31/454(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4178(2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/7056(2006.01)	A 6 1 K 31/7056	
C 0 7 H 15/26 (2006.01)	C 0 7 H 15/26 C S P	
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	C 0 7 B 61/00 3 0 0	

,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,D
K,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),O
A(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,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,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,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

ユー 5 0

- (72)発明者 ブロドニー, マイケル アーロン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 エクルズ, メアリー エリザベス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ガニオン, ケビン ジェイムズ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 フード, サラ キャロル
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ハッセイ, ジョシュア ケネディ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ルッカー, アダム
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 マクスウェル, ブラッド ディー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 メデク, アレス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ナバマル, メッタチト
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ロデイ, セトゥ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ローパー, ステファニー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 サワント, ルパ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 シー, イー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 タン, チン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者	ウォルドー, マイケル アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
(72)発明者	バンダレージ, ユプル キールティ アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
(72)発明者	パウチャー, ダイアン エム. アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
(72)発明者	ボイド, マイケル ジョン アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
(72)発明者	ダマグネス, ヴェロニク アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
(72)発明者	デュイー ファニング, レブ タイラー アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
(72)発明者	フィモナリ, ロバート フランシス ジュニア アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
(72)発明者	ガルシア バランテス, ペドロ エム. アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
(72)発明者	ジルー, サイモン アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
(72)発明者	グレイ, ロナルド リー ジュニア アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
(72)発明者	ホール, エイミー ベス アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
(72)発明者	ハーレー, デニス ジェイムズ アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
(72)発明者	ジョンソン, マック アーサー ジュニア アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
(72)発明者	ジョーンズ, ピーター アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
(72)発明者	ケサバン, サラティール アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
(72)発明者	マクスウェル, ジョン パトリック アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
(72)発明者	ヌハント, フィリップ マルセル アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
(72)発明者	スウェット, レベッカ ジェーン アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
(72)発明者	タプレイ, ティモシー ルイス アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
(72)発明者	トムソン, ステイブン エー. アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
(72)発明者	シュー, ジンワン アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
(72)発明者	コットレル, ケヴィン マイケル アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

F ターム (参考) 4C050 AA01 AA08 BB05 CC04 DD10 EE03 FF02 GG01 HH01 HH02
HH03 HH04
4C057 AA17 BB02 DD01 JJ55
4C072 MM08 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB03 EA07 GA16 MA01 MA04 NA14
ZA59 ZA75 ZB11 ZC51 ZC54

F ターム (参考)

4H039 CA71 CD10 CD20 CD90