

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-523499

(P2010-523499A)

(43) 公表日 平成22年7月15日 (2010.7.15)

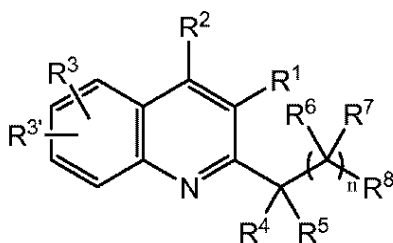
|                                      |                      |             |
|--------------------------------------|----------------------|-------------|
| (51) Int.Cl.                         | F I                  | テーマコード (参考) |
| <b>C O 7 D 215/50</b> (2006.01)      | C O 7 D 215/50 C S P | 4 C O 6 3   |
| <b>A 6 1 P 43/00</b> (2006.01)       | A 6 1 P 43/00 1 O 5  | 4 C O 8 6   |
| <b>A 6 1 P 9/10</b> (2006.01)        | A 6 1 P 9/10         |             |
| <b>A 6 1 P 7/02</b> (2006.01)        | A 6 1 P 7/02         |             |
| <b>A 6 1 P 1/04</b> (2006.01)        | A 6 1 P 1/04         |             |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 131 頁) 最終頁に続く |                      |             |

|               |                              |          |                      |
|---------------|------------------------------|----------|----------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2010-501256 (P2010-501256) | (71) 出願人 | 591011502            |
| (86) (22) 出願日 | 平成20年3月28日 (2008.3.28)       |          | ワイス エルエルシー           |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成21年11月27日 (2009.11.27)     |          | アメリカ合衆国 ニュージャージー州 マ  |
| (86) 国際出願番号   | PCT/US2008/058654            |          | ジソン, ファイブ ジラルダ ファームズ |
| (87) 国際公開番号   | W02008/121817                |          | (番地なし)               |
| (87) 国際公開日    | 平成20年10月9日 (2008.10.9)       | (74) 代理人 | 100078282            |
| (31) 優先権主張番号  | 60/921, 203                  |          | 弁理士 山本 秀策            |
| (32) 優先日      | 平成19年3月30日 (2007.3.30)       | (74) 代理人 | 100062409            |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                      |          | 弁理士 安村 高明            |
|               |                              | (74) 代理人 | 100113413            |
|               |                              |          | 弁理士 森下 夏樹            |
|               |                              | (72) 発明者 | カイラ, ニール             |
|               |                              |          | アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02  |
|               |                              |          | 421, レキシントン, オーガスタス  |
|               |                              |          | ロード 17               |
|               |                              | 最終頁に続く   |                      |

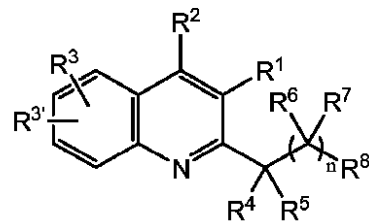
(54) 【発明の名称】 セレクチンの阻害のための方法および組成物

## (57) 【要約】

本教示は、式 I :



I



I

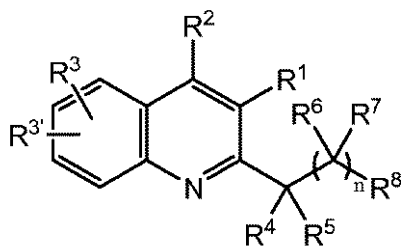
(式中、構成要素である変数は本明細書中に定義の通りである) の新規の化合物に関する。本教示の化合物は、セレクチンとして公知の哺乳動物接着タンパク質のアンタゴニストとして作用することができる。セレクチン媒介性細胞接着の有害な誘発に起因し得る病状がいくつか存在する (自己免疫障害、血栓障害、寄生虫病、および腫瘍細胞の転移性拡大など)。本教示は、治療有効量の化合物の投与を含む、セレクチン媒介性障害を治療また

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 2 6】



I

10

(式中、

$R^1$  は、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(S)R^{10}$ 、 $-C(S)OR^9$ 、 $-C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(NR^{10})R^{10}$ 、 $-C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{10}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{11}S(O)_mR^{10}$ 、または  $-NR^{11}S(O)_mNR^{10}R^{11}$  であり、

20

$R^2$  は、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、またはカルボン酸バイオイソスターであり、

$R^3$  および  $R^{3'}$  は、独立して、 $H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-OR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-S(O)_mR^{10}$ 、 $-S(O)_mOR^9$ 、 $-S(O)_mNR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(S)R^{10}$ 、 $-C(S)OR^9$ 、 $-C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{2-10}$  アルケニル基、 $C_{2-10}$  アルキニル基、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基、または 5 ~ 14 員ヘテロアリール基であり、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{2-10}$  アルケニル基、 $C_{2-10}$  アルキニル基、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基、および 5 ~ 14 員ヘテロアリール基は、それぞれ、1 ~ 4 個の  $-Z-R^{12}$  基と任意選択的に置換されるか、

30

$R^3$  および  $R^{3'}$  は、それぞれが結合する炭素原子と共に、 $C_{4-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、4 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基、または 5 ~ 14 員ヘテロアリール基を形成し、 $C_{4-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、4 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基、および 5 ~ 14 員ヘテロアリール基は、それぞれ、1 ~ 4 個の  $-Z-R^{12}$  基と任意選択的に置換され、

$R^4$  および  $R^5$  は、独立して、 $H$ 、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{2-10}$  アルケニル基、 $C_{2-10}$  アルキニル基、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基、または 5 ~ 14 員ヘテロアリール基であり、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{2-10}$  アルケニル基、 $C_{2-10}$  アルキニル基、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基、および 5 ~ 14 員ヘテロアリール基は、それぞれ、1 ~ 4 個の  $-Z-R^{12}$  基と任意選択的に置換されるか、

40

$R^4$  および  $R^5$  は、それらのそれぞれの共通の炭素原子と共に、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基、または 5 ~ 14 員ヘテロアリール基を形成し、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基、および 5 ~ 14 員ヘテロアリール基は、それぞれ、1 ~ 4 個の  $-Z-R^{12}$  基と任意選択的に置換され、

$R^6$  および  $R^7$  は、それぞれの存在において、独立して、 $H$ 、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{2-10}$  アルケニル基、 $C_{2-10}$  アルキニル基、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$

50

$C_{1-4}$  アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、または5～14員ヘテロアリール基であり、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{2-10}$  アルケニル基、 $C_{2-10}$  アルキニル基、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、および5～14員ヘテロアリール基は、それぞれ、1～4個の-Z-R<sup>12</sup>基と任意選択的に置換されるか、

R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、それらのそれぞれの共通の炭素原子と共に、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、または5～14員ヘテロアリール基を形成し、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、および5～14員ヘテロアリール基は、それぞれ、1～4個の-Z-R<sup>12</sup>基と任意選択的に置換され、

但し、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> ならびに R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> の少なくとも1つは、それらのそれぞれの共通の炭素原子と共に、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、または5～14員ヘテロアリール基を形成し、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、および5～14員ヘテロアリール基は、それぞれ、1～4個の-Z-R<sup>12</sup>基と任意選択的に置換され、

R<sup>8</sup> は、 $C_{6-14}$  アリール基または5～14員ヘテロアリール基であり、 $C_{6-14}$  アリール基および5～14員ヘテロアリール基は、それぞれ、1～4個の-Z-R<sup>12</sup>基と任意選択的に置換され、

R<sup>9</sup> は、それぞれの存在において、独立して、H、-C(O)R<sup>10</sup>、-C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-C(S)R<sup>10</sup>、-C(S)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-C(NR<sup>10</sup>)R<sup>10</sup>、-C(NR<sup>10</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>10</sup>、i-S(O)<sub>m</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{2-10}$  アルケニル基、 $C_{2-10}$  アルキニル基、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、または5～14員ヘテロアリール基であり、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{2-10}$  アルケニル基、 $C_{2-10}$  アルキニル基、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、および5～14員ヘテロアリール基は、それぞれ、1～4個の-Z-R<sup>12</sup>基と任意選択的に置換され、

R<sup>10</sup> および R<sup>11</sup> は、それぞれの存在において、独立して、H、-OH、-SH、-S(O)<sub>2</sub>OH、-C(O)OH、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(S)NH<sub>2</sub>、-OC<sub>1-10</sub>アルキル、-C(O)-C<sub>1-10</sub>アルキル、-C(O)-OC<sub>1-10</sub>アルキル、-OC<sub>6-14</sub>アリール、-C(O)-C<sub>6-14</sub>アリール、-C(O)-OC<sub>6-14</sub>アリール、-C(S)N(C<sub>1-10</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-C(S)NH-C<sub>1-10</sub>アルキル、-C(O)NH-C<sub>1-10</sub>アルキル、-C(O)N(C<sub>1-10</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-C(O)NH-C<sub>6-14</sub>アリール、-S(O)<sub>m</sub>-C<sub>1-10</sub>アルキル、t-S(O)<sub>m</sub>-OC<sub>1-10</sub>アルキル、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{2-10}$  アルケニル基、 $C_{2-10}$  アルキニル基、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、または5～14員ヘテロアリール基であり、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{2-10}$  アルケニル基、 $C_{2-10}$  アルキニル基、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、および5～14員ヘテロアリール基は、それぞれ、1～4個の-Z-R<sup>12</sup>基と任意選択的に置換され、

R<sup>12</sup> は、それぞれの存在において、独立して、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、オキソ、-O-Z-R<sup>13</sup>、-NR<sup>13</sup>-Z-R<sup>14</sup>、-N(O)R<sup>13</sup>-Z-R<sup>14</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>13</sup>、-S(O)<sub>m</sub>O-Z-R<sup>13</sup>、-S(O)<sub>m</sub>NR<sup>13</sup>-Z-R<sup>14</sup>、-C(O)R<sup>13</sup>、-C(O)O-Z-R<sup>13</sup>、-C(O)NR<sup>13</sup>-Z-R<sup>14</sup>、n-C(S)NR<sup>13</sup>-Z-R<sup>14</sup>、-Si(C<sub>1-10</sub>アルキル)<sub>3</sub>、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{2-10}$  アルケニル基、 $C_{2-10}$  アルキニル基、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、または5～14員ヘテロアリール基であり、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{2-10}$  アルケニル基、 $C_{2-10}$  アルキニル基、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル

10

20

30

40

50

基、および 5 ~ 14 員ヘテロアリール基は、それぞれ、1 ~ 4 個の - Z - R<sup>15</sup> 基と任意選択的に置換され、

R<sup>13</sup> および R<sup>14</sup> は、それぞれの存在において、独立して、H、- OH、- SH、- S(O)<sub>2</sub>OH、- C(O)OH、- C(O)NH<sub>2</sub>、- C(S)NH<sub>2</sub>、- OC<sub>1~10</sub>アルキル、- C(O)-C<sub>1~10</sub>アルキル、- C(O)-OC<sub>1~10</sub>アルキル、- C(S)N(C<sub>1~10</sub>アルキル)<sub>2</sub>、- C(S)NH-C<sub>1~10</sub>アルキル、- C(O)NH-C<sub>1~10</sub>アルキル、- C(O)N(C<sub>1~10</sub>アルキル)<sub>2</sub>、- S(O)<sub>m</sub>-C<sub>1~10</sub>アルキル、- S(O)<sub>m</sub>-OC<sub>1~10</sub>アルキル、C<sub>1~10</sub>アルキル基、C<sub>2~10</sub>アルケニル基、C<sub>2~10</sub>アルキニル基、C<sub>3~14</sub>シクロアルキル基、C<sub>6~14</sub>アリール基、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基、または 5 ~ 14 員ヘテロアリール基であり、C<sub>1~10</sub>アルキル基、C<sub>2~10</sub>アルケニル基、C<sub>2~10</sub>アルキニル基、C<sub>3~14</sub>シクロアルキル基、C<sub>6~14</sub>アリール基、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基、および 5 ~ 14 員ヘテロアリール基は、それぞれ、1 ~ 4 個の - Z - R<sup>15</sup> 基と任意選択的に置換され、

R<sup>15</sup> は、それぞれの存在において、独立して、ハロゲン、- CN、- NO<sub>2</sub>、オキソ、- OH、- NH<sub>2</sub>、- NH(C<sub>1~10</sub>アルキル)、- N(C<sub>1~10</sub>アルキル)<sub>2</sub>、- S(O)<sub>m</sub>H、- S(O)<sub>m</sub>-C<sub>1~10</sub>アルキル、- S(O)<sub>2</sub>OH、- S(O)<sub>m</sub>-OC<sub>1~10</sub>アルキル、- CHO、- C(O)-C<sub>1~10</sub>アルキル、- C(O)OH、- C(O)-OC<sub>1~10</sub>アルキル、- C(O)NH<sub>2</sub>、- C(O)NH-C<sub>1~10</sub>アルキル、- C(O)N(C<sub>1~10</sub>アルキル)<sub>2</sub>、- C(S)NH<sub>2</sub>、- C(S)NH-C<sub>1~10</sub>アルキル、- C(S)N(C<sub>1~10</sub>アルキル)<sub>2</sub>、- S(O)<sub>m</sub>NH<sub>2</sub>、- S(O)<sub>m</sub>NH(C<sub>1~10</sub>アルキル)、- S(O)<sub>m</sub>N(C<sub>1~10</sub>アルキル)<sub>2</sub>、- Si(C<sub>1~10</sub>アルキル)<sub>3</sub>、C<sub>1~10</sub>アルキル基、C<sub>2~10</sub>アルケニル基、C<sub>2~10</sub>アルキニル基、C<sub>1~10</sub>アルコキシ基、C<sub>1~10</sub>ハロアルキル基、C<sub>3~14</sub>シクロアルキル基、C<sub>6~14</sub>アリール基、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基、または 5 ~ 14 員ヘテロアリール基であり、

Z は、それぞれの存在において、独立して、2 価の C<sub>1~10</sub>アルキル基、2 価の C<sub>2~10</sub>アルケニル基、2 価の C<sub>2~10</sub>アルキニル基、2 価の C<sub>1~10</sub>ハロアルキル基、または共有結合であり、

m は、それぞれの存在において、独立して、0、1、または 2 であり、

n は、0、1、または 2 である) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

#### 【請求項 2】

R<sup>1</sup> は - OR<sup>9</sup>、- OC(O)R<sup>10</sup>、または - NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> であり、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、および R<sup>11</sup> は、請求項 1 に定義の通りである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

#### 【請求項 3】

R<sup>1</sup> は - OH である、請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

#### 【請求項 4】

R<sup>2</sup> は - C(O)OH である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

#### 【請求項 5】

前記化合物は、式 I a、式 I b、式 I c、式 I d、式 I e、または式 I f：

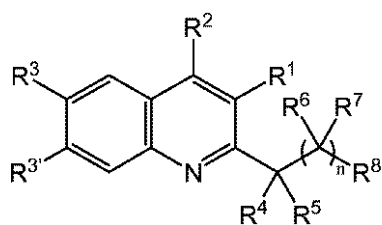
10

20

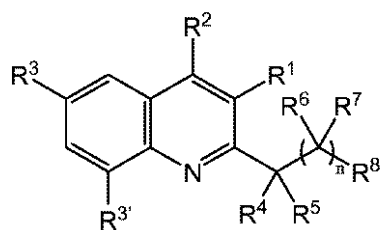
30

40

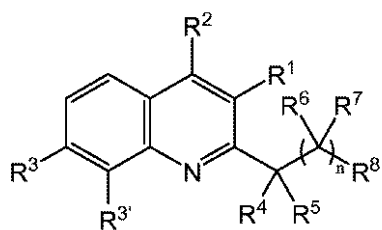
【化 2 7】

**Ia,**

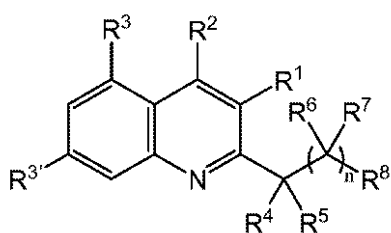
10

**Ib,**

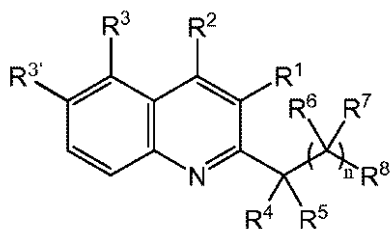
20

**Ic,**

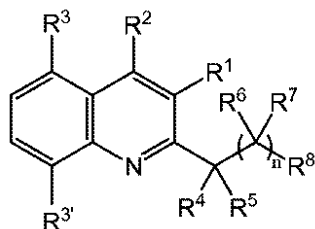
30

**Id,**

40

**Ie, または**

## 【化 2 8】



If,

10

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、および  $n$  は、請求項 1 に定義の通りである) を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

## 【請求項 6】

$R^3$  および  $R^{3'}$  は、独立して、H、ハロゲン、 $-OR^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、または 5 ~ 14 員ヘテロアリール基であり、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、および 5 ~ 14 員ヘテロアリール基は、それぞれ、1 ~ 4 個の  $-Z-R^{12}$  基と任意選択的に置換され、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、および  $Z$  は請求項 1 に定義の通りである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

20

## 【請求項 7】

$R^3$  および  $R^{3'}$  は、独立して、H、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $-CO_2H$ 、 $-OC_{1-10}$  アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-C(CF_3)_2OH$ 、フェニル、または 5 ~ 14 員ヘテロアリール基である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

## 【請求項 8】

$R^3$  および  $R^{3'}$  の一方は H であり、他方は  $-CF_3$  である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

## 【請求項 9】

$R^3$  および  $R^{3'}$  の 1 つは  $-C(CF_3)_2OH$  である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

30

## 【請求項 10】

$R^3$  および  $R^{3'}$  は、それぞれが結合する炭素原子と共に、 $C_{4-14}$  シクロアルキル基または 4 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基を形成し、 $C_{4-14}$  シクロアルキル基および 4 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基は、それぞれ、1 ~ 4 個の  $-Z-R^{12}$  基と任意選択的に置換され、 $Z$  および  $R^{12}$  は、請求項 1 に定義の通りである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

## 【請求項 11】

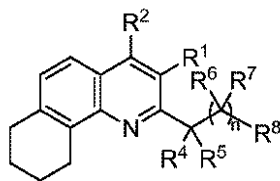
$R^3$  および  $R^{3'}$  は、それぞれが結合する炭素原子と共に、 $C_6$  シクロアルキル基を形成する、請求項 10 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

40

## 【請求項 12】

前記化合物は、式 I g :

## 【化 2 9】



I g,

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、および  $n$  は、請求項 1 に定義の通りである) を有する、請求項 11 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

## 【請求項 13】

$R^4$  および  $R^5$  ならびに  $R^6$  および  $R^7$  のうちの少なくとも 1 つは、それらのそれぞれの共通の炭素原子と共に、1 ~ 4 個の - Z -  $R^{12}$  基と任意選択的に置換される  $C_{3 \sim 14}$  シクロアルキル基を形成し、Z および  $R^{12}$  は、本明細書中に定義の通りである、請求項 1 ~ 請求項 12 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

## 【請求項 14】

$R^4$  および  $R^5$  は、それらの共通の炭素原子と共に、1 ~ 4 個の - Z -  $R^{12}$  基と任意選択的に置換される  $C_{3 \sim 14}$  シクロアルキル基を形成し、Z および  $R^{12}$  は、請求項 1 に定義の通りである、請求項 13 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

## 【請求項 15】

$R^4$  および  $R^5$  は、それらの共通の炭素原子と共に、シクロプロピル基またはシクロブチル基を形成する、請求項 14 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

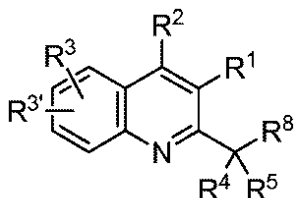
## 【請求項 16】

$n$  は 0 である、請求項 1 ~ 請求項 15 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

## 【請求項 17】

前記化合物は、式 I I :

## 【化 3 0】



II,

(式中、 $R^4$  および  $R^5$  は、それらの共通の炭素原子と共に、1 ~ 4 個の - Z -  $R^{12}$  基と任意選択的に置換される  $C_{3 \sim 14}$  シクロアルキル基を形成し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^8$ 、 $R^{12}$ 、および Z は、請求項 1 に定義の通りである) を有する、請求項 1 ~ 請求項 16 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

## 【請求項 18】

前記化合物は、式 I I g :

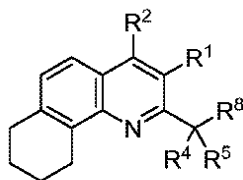
10

20

30

40

## 【化 3 1】



IIg,

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^8$ は、請求項1に定義の通りである)を有する、請求項17に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

10

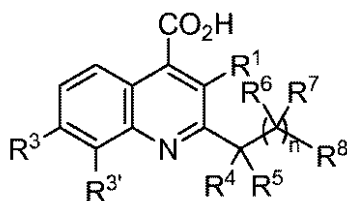
## 【請求項19】

$n$ は1である、請求項1～請求項15のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

## 【請求項20】

前記化合物は、式IVaまたは式IVb：

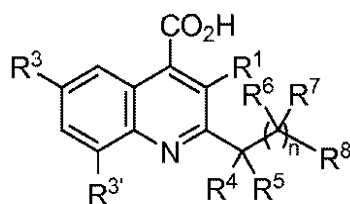
## 【化 3 2】



IVaまたは

20

## 【化 3 3】



IVb,

30

(式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^3'$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、および $n$ は、請求項1に定義の通りである)を有する、請求項1～請求項18のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

## 【請求項21】

$n$ は1であり、 $R^6$ および $R^7$ は、独立して、Hまたは $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $C_{1-6}$ アルキル基は、1～4個の $-Z-R^{1,2}$ 基と任意選択的に置換され、 $Z$ および $R^{1,2}$ は、請求項1に定義の通りである、請求項1～請求項20のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

40

## 【請求項22】

$n$ は1であり、 $R^6$ および $R^7$ は、それらのそれぞれの共通の炭素原子と共に、1～4個の $-Z-R^{1,2}$ 基と任意選択的に置換される $C_{3-14}$ シクロアルキル基を形成し、 $Z$ および $R^{1,2}$ は、請求項1に定義の通りである、請求項1～請求項20のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

## 【請求項23】

$R^6$ および $R^7$ は、それらのそれぞれの共通の炭素原子と共に、シクロプロピル基または

50



シクロブチル基を形成する、請求項 22 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項 24】

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、独立して、H または 1 ~ 4 個の - Z - R<sup>1 2</sup> 基と任意選択的に置換される C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル基であり、Z および R<sup>1 2</sup> は、請求項 1 に定義の通りである、請求項 22 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項 25】

R<sup>8</sup> は、ハロゲン、- O - Z - R<sup>1 3</sup>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル基、または C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ハロアルキル基と置換される C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub> アリール基であり、Z および R<sup>1 3</sup> は、請求項 1 に定義の通りである、請求項 1 ~ 請求項 24 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

10

【請求項 26】

R<sup>8</sup> は、ハロゲン、- O - Z - R<sup>1 3</sup>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル基、または C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ハロアルキル基と置換されるフェニル基であり、Z および R<sup>1 3</sup> は、請求項 1 に定義の通りである、請求項 25 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項 27】

前記化合物は、2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメトキシ)キノリン - 4 - カルボン酸；2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 8 - エチル - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸；8 - s e c - ブチル - 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸；8 - t e r t - ブチル - 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸；8 - クロロ - 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸；2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - フェニルキノリン - 4 - カルボン酸；2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 8 - フルオロ - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸；2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸；2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸；8 - ブロモ - 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸；および 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 6 , 8 - ジメチルキノリン - 4 - カルボン酸から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

20

30

【請求項 28】

前記化合物は、2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - カルボン酸；2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 7 - エチル - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸；2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 7 - メチルキノリン - 4 - カルボン酸；8 - エチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸；8 - s e c - ブチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸；7 - クロロ - 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸；2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 6 - フルオロ - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸；6 - ブロモ - 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸；2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルキノリン - 4 - カルボン酸；および 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 6 , 8 - ジメチルキノリン - 4 - カルボン酸から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

40

【請求項 29】

50

前記化合物は、2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 6 - (トリフルオロメトキシ)キノリン - 4 - カルボン酸；6 - クロロ - 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸；2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 , 6 - ジヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸；2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 6 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸；2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 6 - イソプロピルキノリン - 4 - カルボン酸；7 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸；6 - エチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸；2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 , 6 - ジヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸；および6 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

10

**【請求項30】**

前記化合物は、3 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸；3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル) - 6 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸；3 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸；3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル) - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸；3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル) - 8 - (チオフェン - 3 - イル)キノリン - 4 - カルボン酸；2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロベンゾ[h]キノリン - 4 - カルボン酸；2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - (チオフェン - 3 - イル)キノリン - 4 - カルボン酸；2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸；2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - イソプロピルキノリン - 4 - カルボン酸；および2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 7 , 8 - ジメチルキノリン - 4 - カルボン酸から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

20

**【請求項31】**

前記化合物は、2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 8 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸；3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル) - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロベンゾ[h]キノリン - 4 - カルボン酸；3 - ヒドロキシ - 7 , 8 - ジメチル - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸；3 - ヒドロキシ - 8 - イソプロピル - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸；3 - ヒドロキシ - 8 - フェニル - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸；3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル) - 8 - (トリフルオロメトキシ)キノリン - 4 - カルボン酸；8 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸；6 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸；8 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸；および3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - (4 - メトキシフェニル)シクロプロピル) - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

30

40

**【請求項32】**

前記化合物は、3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - (4 - メトキシフェニル)シクロプロピル) - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロベンゾ[h]キノリン - 4 - カルボン酸；3 - ヒドロ

50

キシ - 8 - (トリフルオロメチル) - 2 - (1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸; 2 - (1 - (4 - ブロモフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸; 2 - (1 - (3 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸; 2 - (1 - (2 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸; 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロプロピル) - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸; 3 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメチル) - 2 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸; 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸; 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - (チオフェン - 3 - イル)シクロプロピル) - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸; および 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - (チオフェン - 2 - イル)シクロプロピル) - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

10

### 【請求項 3 3】

前記化合物は、2 - (1 - (4 - フルオロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸; 2 - (1 - (4 - フルオロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - イソプロピルキノリン - 4 - カルボン酸; 3 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメチル) - 2 - (1 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸; 3 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジメチル - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸; 8 - エチル - 2 - (1 - (4 - フルオロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸; 7 - エチル - 2 - (1 - (4 - フルオロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸; 6 - クロロ - 2 - (1 - (4 - フルオロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸; 7 - クロロ - 2 - (1 - (4 - フルオロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸; 2 - (1 - (4 - フルオロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジメチルキノリン - 4 - カルボン酸; および 6 - エチル - 2 - (1 - (4 - フルオロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

20

30

### 【請求項 3 4】

前記化合物は、2 - (1 - (4 - フルオロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - (チオフェン - 3 - イル)キノリン - 4 - カルボン酸; 6 - ブロモ - 2 - (1 - (4 - フルオロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸; 8 - クロロ - 2 - (1 - (4 - フルオロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸; 7 - ブロモ - 2 - (1 - (4 - フルオロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸; 8 - ブロモ - 2 - (1 - (4 - フルオロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸; 2 - (1 - (4 - フルオロフェニル)シクロプロピル) - 8 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸; 2 - (1 - (4 - フルオロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - フェニルキノリン - 4 - カルボン酸; 2 - (1 - (4 - フルオロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - カルボン酸; 2 - (1 - (4 - フルオロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メトキシキノリン - 4 - カルボン酸; および 2 - (1 - (4 - フルオロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロベンゾ[h]キノリン - 4 - カルボン酸から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

40

50

## 【請求項 35】

前記化合物は、2 - (1 - (4 - フルオロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 7, 8 - ジメチルキノリン - 4 - カルボン酸; 8 - エチル - 2 - (1 - トリルシクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸; 8 - メチル - 2 - (1 - p - トリルシクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸; 3 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジメチル - 2 - (1 - p - トリルシクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸; 8 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - p - トリルシクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸; 3 - ヒドロキシ - 8 - イソプロピル - 2 - (1 - p - トリルシクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸; 8 - エチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸; 3 - ヒドロキシ - 8 - イソプロピル - 2 - (1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸; 7 - エチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸; および 3 - ヒドロキシ - 6 - (トリフルオロメトキシ) - 2 - (1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

10

## 【請求項 36】

前記化合物は、3 - ヒドロキシ - 8 - (チオフェン - 3 - イル) - 2 - (1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸; 3 - ヒドロキシ - 8 - フェニル - 2 - (1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸; 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル) - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロベンゾ[h]キノリン - 4 - カルボン酸; 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸; 6 - クロロ - 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸; 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 6 - フェニル - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸; 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸; 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 6 - エチル - 3 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸; 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 8 - エチル - 3 - ヒドロキシ - 6 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸; および 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - フェニル - 6 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

20

30

## 【請求項 37】

前記化合物は、3 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル) - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸; 3 - ヒドロキシ - 6 - フェニル - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル) - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸; 6 - プロモ - 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸; 6 - エチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル) - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸; 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 6, 8 - ビス(トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸; 2 - (1 - (4 - フェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 6, 8 - ビス - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸; 6 - プロモ - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル) - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸; 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4, 8 - ジカルボン酸; 2 - (1 - (4 - クロロ - フェニル) - シクロプロピル) - 8 - シクロプロピル - 3 - ヒドロキシ

40

50

- キノリン - 4 - カルボン酸 ; 8 - シクロプロピル - 3 - ヒドロキシ - 2 - ( 1 - フェニル - シクロプロピル ) - キノリン - 4 - カルボン酸 ; 3 - ヒドロキシ - 2 - ( 1 - フェニル - シクロプロピルメチル ) - 8 - トリフルオロメチル - キノリン - 4 - カルボン酸 ; 2 - ( 1 - ベンジル - シクロプロピル ) - 3 - ヒドロキシ - 8 - トリフルオロメチル - キノリン - 4 - カルボン酸 ; および 3 - ヒドロキシ - 7 , 8 - ジメチル - 2 - ( 1 - p - トリル - シクロプロピル ) - キノリン - 4 - カルボン酸から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項 38】

3 - ヒドロキシ - 2 - ( 2 - フェニルプロパン - 2 - イル ) - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロベンゾ [ h ] キノリン - 4 - カルボン酸 ; 3 - ヒドロキシ - 7 , 8 - ジメチル - 2 - ( 2 - フェニルプロパン - 2 - イル ) キノリン - 4 - カルボン酸 ; 3 - ヒドロキシ - 8 - イソプロピル - 2 - ( 2 - フェニルプロパン - 2 - イル ) キノリン - 4 - カルボン酸 ; 3 - ヒドロキシ - 2 - ( 2 - フェニルプロパン - 2 - イル ) - 8 - ( トリフルオロメチル ) キノリン - 4 - カルボン酸 ; 2 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) プロパン - 2 - イル ) - 3 - ヒドロキシ - 8 - イソプロピルキノリン - 4 - カルボン酸 ; 2 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) プロパン - 2 - イル ) - 3 - ヒドロキシ - 8 - ( トリフルオロメチル ) キノリン - 4 - カルボン酸 ; 2 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) プロパン - 2 - イル ) - 3 - ヒドロキシ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロベンゾ [ h ] キノリン - 4 - カルボン酸 ; 2 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) プロパン - 2 - イル ) - 3 - ヒドロキシ - 7 , 8 - ジメチルキノリン - 4 - カルボン酸 ; 2 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) プロパン - 2 - イル ) - 8 - ( 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸 ; 3 - ヒドロキシ - 2 - ( 1 - フェニルエチル ) - 8 - ( トリフルオロメチル ) キノリン - 4 - カルボン酸 ; 2 - [ 1 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 3 - ヒドロキシ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロベンゾ [ h ] キノリン - 4 - カルボン酸 ; 3 - ヒドロキシ - 2 - ( 1 - フェニルエチル ) - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロベンゾ [ h ] キノリン - 4 - カルボン酸 ; 3 - ヒドロキシ - 2 - ( 1 - フェニルプロピル ) - 8 - ( トリフルオロメチル ) キノリン - 4 - カルボン酸 ; 3 - ヒドロキシ - 7 , 8 - ジメチル - 2 - ( 1 - フェニルプロピル ) キノリン - 4 - カルボン酸 ; 3 - ヒドロキシ - 2 - ( 2 - メチル - 1 - フェニルプロピル ) - 8 - ( トリフルオロメチル ) キノリン - 4 - カルボン酸 ; 3 - ヒドロキシ - 8 - イソプロピル - 2 - ( 2 - メチル - 1 - フェニルプロピル ) キノリン - 4 - カルボン酸 ; 3 - ヒドロキシ - 7 , 8 - ジメチル - 2 - ( 2 - メチル - 1 - フェニルプロピル ) キノリン - 4 - カルボン酸 ; 3 - ヒドロキシ - 2 - ( 1 - フェニルプロパン - 2 - イル ) - 8 - ( トリフルオロメチル ) キノリン - 4 - カルボン酸 ; 3 - ヒドロキシ - 8 - イソプロピル - 2 - ( 1 - フェニルプロパン - 2 - イル ) キノリン - 4 - カルボン酸 ; 3 - ヒドロキシ - 7 , 8 - ジメチル - 2 - ( 1 - フェニルプロパン - 2 - イル ) キノリン - 4 - カルボン酸 ; 3 - ヒドロキシ - 2 - ( 2 - フェニルプロピル ) - 8 - ( トリフルオロメチル ) キノリン - 4 - カルボン酸 ; 3 - ヒドロキシ - 8 - イソプロピル - 2 - ( 2 - フェニルプロピル ) キノリン - 4 - カルボン酸 ; 3 - ヒドロキシ - 7 , 8 - ジメチル - 2 - ( 2 - フェニルプロピル ) キノリン - 4 - カルボン酸 ; および 2 - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - [ ( モルホリン - 4 - イルカルボニル ) オキシ ] - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロベンゾ [ h ] キノリン - 4 - カルボン酸から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

10

20

30

40

【請求項 39】

治療有効量の請求項 1 ~ 請求項 38 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル、および薬学的に許容可能なキャリアまたは賦形剤を含む薬学的組成物。

【請求項 40】

治療有効量の請求項 1 ~ 請求項 38 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステルを哺乳動物に投与する工程を含む、該哺乳動物に

50

おけるセレクチン媒介性細胞内接着を阻害する方法。

【請求項 4 1】

治療有効量の請求項 1 ~ 請求項 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩形態、水和物形態、もしくはエステル形態を哺乳動物に投与する工程を含む、該哺乳動物における血栓症を治療または予防する方法。

【請求項 4 2】

治療有効量の請求項 1 ~ 請求項 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩形態、水和物形態、もしくはエステル形態を哺乳動物に投与する工程を含む、該哺乳動物における疾患または障害を治療または予防する方法であって、前記疾患または障害が、アテローム性動脈硬化症、アテローム性血栓症、再狭窄、心筋梗塞、虚血再灌流、レイノー症候群、炎症性腸疾患、骨関節炎、急性呼吸急迫症候群、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、気腫、肺炎症、遅延型過敏反応、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、熱傷、卒中、実験的アレルギー性脳脊髄炎、外傷に続発する多臓器損傷症候群、好中球性皮膚症（スウィート病）、糸球体腎炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、壊死性腸炎、サイトカイン誘導性毒性、歯肉炎、歯周炎、溶血性尿毒症症候群、乾癬、全身性エリテマトーデス、自己免疫疾患甲状腺炎、多発性硬化症、関節リウマチ、強膜炎、グレーブス病、血液透析または白血球搬出に関連する治療の免疫関連副作用、顆粒球輸血関連症候群、深静脈血栓症、血栓後症候群、不安定アングナ、一過性虚血発作、末梢血管疾患、癌関連転移、鎌状赤血球貧血、臓器移植拒絶、および鬱血性心不全から選択される、方法。

10

【請求項 4 3】

哺乳動物の疾患または障害の治療または予防のための薬物を作製するための請求項 1 ~ 請求項 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩形態、水和物形態、もしくはエステル形態の使用であって、前記疾患または障害が、アテローム性動脈硬化症、アテローム性血栓症、再狭窄、心筋梗塞、虚血再灌流、レイノー症候群、炎症性腸疾患、骨関節炎、急性呼吸急迫症候群、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、気腫、肺炎症、遅延型過敏反応、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、熱傷、卒中、実験的アレルギー性脳脊髄炎、外傷に続発する多臓器損傷症候群、好中球性皮膚症（スウィート病）、糸球体腎炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、壊死性腸炎、サイトカイン誘導性毒性、歯肉炎、歯周炎、溶血性尿毒症症候群、乾癬、全身性エリテマトーデス、自己免疫疾患甲状腺炎、多発性硬化症、関節リウマチ、強膜炎、グレーブス病、血液透析または白血球搬出に関連する治療の免疫関連副作用、顆粒球輸血関連症候群、深静脈血栓症、血栓後症候群、不安定アングナ、一過性虚血発作、末梢血管疾患、癌関連転移、鎌状赤血球貧血、臓器移植拒絶、および鬱血性心不全から選択される、使用。

20

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

分野

本教示は、セレクチンとして公知の哺乳動物接着タンパク質のアンタゴニストとして作用する新規の化合物に関する。

【背景技術】

40

【0002】

背景

血管炎症の初期に、血流の白血球および血小板は、血管内皮への接着および回転挙動を示すことによって減速する。この分子拘束事象は、白血球表面上のリガンドへのカルシウム依存性（すなわち、「C型」レクチンファミリー（セレクチンとして公知））の特異的結合によって媒介される。セレクチン媒介性細胞接着の有害な誘発に起因し得る病状もいくつか存在する（自己免疫障害、血栓障害、寄生虫病、および腫瘍細胞の転移性拡大など）。

【0003】

セレクチンタンパク質の細胞外ドメインは、N末端レクチン様ドメイン、上皮成長因子

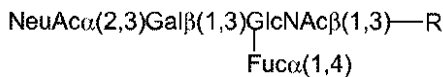
50

様ドメイン、および種々の数のショートコンセンサスリピートによって特徴づけられる。3つのヒトセレクトインタパク質が同定されている（P - セレクチン（以前はPADGE MまたはGMP - 140として公知）、E - セレクチン（以前はELAM - 1として公知）、およびL - セレクチン（以前はLAM - 1として公知）が含まれる）。E - セレクチン発現は、その転写活性化を介して炎症誘発性サイトカインによって内皮細胞上で誘導される。L - セレクチンは、白血球上に構成性に発現し、リンパ球ホーミングで重要な役割を果たすようである。P - セレクチンは、血小板の顆粒および内皮細胞のワイベル・パラート小体中に貯蔵されている。したがって、炎症誘発性刺激に応答してこれらの細胞型の表面上で迅速に発現することができる。セレクチンは、白血球表面上のリガンド分子との特異的相互作用によって接着を媒介する。一般に、セレクチンのリガンドは、少なくとも一部が、炭水化物部分から構成される。例えば、E - セレクチンは、末端構造：

10

【0004】

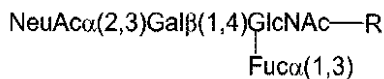
【化1】



を有する炭水化物に結合し、末端構造：

【0005】

【化2】

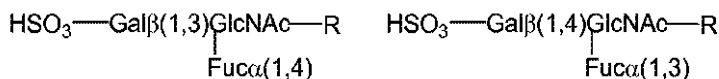


20

（式中、Rは炭水化物鎖の残りである）を有する炭水化物にも結合する。これらの炭水化物は公知の血液型抗原であり、一般に、それぞれシアリルルイスxおよびシアリルルイスaと呼ばれる。内皮細胞表面上のシアリルルイスx抗原のみの存在は、E - セレクチン発現細胞への結合を促進するのに十分であり得る。E - セレクチンはまた、末端構造：

【0006】

【化3】



30

を有する炭水化物に結合する。

【0007】

E - セレクチンと同様に、各セレクチンは、種々の範囲の炭水化物に種々の親和性で結合するようである。セレクチン媒介性接着事象の強度（結合親和性）はまた、細胞表面上のセレクチンの密度および状況に依存し得る。

【0008】

多様な構造の糖タンパク質リガンド（GLYCAM - 1、CD34、ESL - 1、およびPSGL - 1が含まれる）は、セレクチンと見かけ上高親和性で結合することができる。PSGL - 1は、事実上白血球の全部分集合によって発現されるムチン様ホモ二量体糖タンパク質であり、3つの各セレクチンによって認識される。しかし、PSGL - 1は、白血球上で優勢な高親和性P - セレクチンリガンドであるという点で珍しいようである。PSGL - 1への高親和性P - セレクチン結合には、PSGL - 1ポリペプチドの陰イオン性N末端内にsLex含有O - グリカンおよび1つまたは複数の硫酸化チロシン残基の両方が必要である（非特許文献1；非特許文献2；非特許文献3；および非特許文献4を参照のこと）。L - セレクチンはまた、PSGL - 1のN末端領域を認識し、P - セレクチンと類似の硫酸化依存性結合要件を有する。E - セレクチンのリガンド要件は、PSGL - 1および他の糖タンパク質のsLex含有リガンドに結合するので、より厳密でないようである。P - セレクチンノックアウトマウスおよびP/Eセレクチンダブルノックアウトマウスが血中好中球レベルの上昇を示すという事実にもかかわらず、これらのマウス

40

50

は、DTH 応答の障害およびチオグリコレート誘導性腹膜炎 (TIP) 応答の遅延を示す (非特許文献 5 を参照のこと)。rPSGL-Ig などの PSGL-1 の可溶性形態は、多数の動物モデルにおける効率を示していた (非特許文献 6 ; 非特許文献 7 ; および非特許文献 8 を参照のこと)。

【0009】

さらに、P-セレクチンリガンドタンパク質およびこれをコードする遺伝子が同定されている。特許文献 1 を参照のこと。P-セレクチン/LDLR 欠損マウスによって証明されるように、P-セレクチンの阻害は、アテローム性動脈硬化症治療の有用な標的である (非特許文献 9 を参照のこと)。アテローム硬化性病変部位の P-セレクチン発現の増加が報告されており、P-セレクチン発現の規模は、病変サイズと相関するようである。P-セレクチンによって媒介される単球の接着がアテローム斑進行に寄与する可能性が高い (非特許文献 10 を参照のこと)。

10

【0010】

P-セレクチンの阻害はまた、他の疾患または様態 (例えば、血栓症 (Wakefieldら、Arterioscler Thromb Vasc Biol 28 (2008) 387-391; Myersら、Thromb Haemost 97 (2007) 400-407)、アテローム性血栓症 (Fusterら、Journal of the American College of Cardiology 46 (2005) 1209-1218)、再狭窄 (Bienvenuら、Circulation 103 (2001) 1128-1134)、心筋梗塞 (Furmanら、Journal of the American College of Cardiology 38 (2001) 1002-1006)、虚血再灌流、レイノー症候群、炎症性腸疾患、骨関節炎、急性呼吸急迫症候群、喘息 (Romano、Treat Respir Med 4 (2005) 85-94)、慢性閉塞性肺疾患 (Romano、Treat Respir Med 4 (2005) 85-94)、気腫、肺炎症、遅延型過敏反応 (Staiterら、Blood 88 (1996) 2973-2979)、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、熱傷、卒中、実験的アレルギー性脳脊髄炎、外傷に続発する多臓器損傷症候群、好中球性皮膚症 (スウィート病)、糸球体腎炎 (Tianfu Wu、Arthritis & Rheumatism 56 (2007) 949-959)、潰瘍性大腸炎 (Irvingら、European Journal of Gastroenterology & Hepatology 20 (2008) 283-289)、クローン病、壊死性腸炎、サイトカイン誘導性毒性、歯肉炎 (Kruglugerら、J Periodontal Res 28:145-151)、歯周炎 (Kruglugerら、J Periodontal Res 28:145-151)、溶血性尿毒症症候群、乾癬 (Friedrichら、Archives of Dermatological Research 297 (2006) 345-351)、全身性エリテマトーデス、自己免疫疾患甲状腺炎、多発性硬化症、関節リウマチ (Groberら、J. Clin. Invest. 91 (1993) 2609-2619)、グレーブス病 (Haraら、Endocr J. 43 (1996) 709-713)、血液透析または白血球搬出に関連する治療の免疫関連副作用、顆粒球輸血関連症候群、深静脈血栓症 (Myersら、Thromb Haemost 97 (2007) 400-407)、血栓後症候群、不安定アングナ、一過性虚血発作、末梢血管疾患 (例えば、末梢動脈疾患) (van der Zeeら、Clin Chem 52 (2006) 657-664)、癌関連転移 (McEveer、Glycoconjugate Journal 14 (1997) 585-591)、鎌状赤血球症候群 (鎌状赤血球貧血が含まれるが、これに限定されない) (Blannら、Journal of Thrombosis and Thrombolysis、10.1007/s11239-007-0177-7 (2007年12月14日))、臓器拒絶 (移植片対宿主)、または鬱血性心不全が含まれる) の有用な標的であり得る。

20

30

40

【0011】

50



多数の重要な生物学的過程（炎症過程および接着過程が含まれる）におけるセレクチンの役割を考慮すると、新規のセレクチンインヒビターが依然として必要であることがわかる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】米国特許第5,840,679号明細書

【非特許文献】

【0013】

【非特許文献1】Somers, W. S. *Cell*, 2000, 103: 467 - 479 10

【非特許文献2】Sako, D. *Cell*, 1995, 82(2): 323 - 331

【非特許文献3】Pouyani, N. *Cell*, 1995, 82(2): 333 - 343

【非特許文献4】Wilkins, P. P. *J. Biol. Chem.*, 1995, 270(39): 22677 - 22680

【非特許文献5】Frenette, P. S. *Thromb Haemost*, 1997, 78(1): 60 - 64

【非特許文献6】Kumar, A. *Circulation*, 1999, 99(10): 1363 - 1369 20

【非特許文献7】Takada, M. *J. Clin. Invest.*, 1997, 99(11): 2682 - 2690

【非特許文献8】Scalia, R. *Circ Res.*, 1999, 84(1): 93 - 102

【非特許文献9】Johnson, R. C. *J. Clin. Invest.*, 1997, 99: 1037 - 1043

【非特許文献10】Molenaar, T. J. M. *Biochem. Pharmacol.*, 2003, (66): 859 - 866

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

30

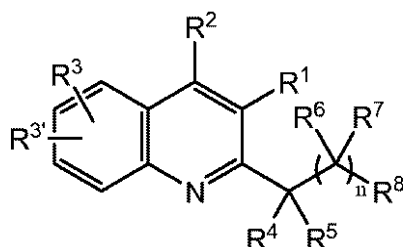
【0014】

概要

本教示は、式I:

【0015】

【化4】



40

I

（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、および  $n$  は、本明細書中に定義の通りである）の化合物ならびにその薬学的に許容可能な塩、水和物、およびエステルを提供する。

【0016】

本教示はまた、薬学的有効量の1つまたは複数の式Iの化合物（またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル）および薬学的に許容可能なキャリアまたは賦形

50

剤を含む薬学的組成物に関する。本教示はまた、式 I の化合物ならびにその薬学的に許容可能な塩、水和物、およびエステル、の作製および使用方法を提供する。いくつかの実施形態では、本教示は、例えば、哺乳動物におけるセレクチン媒介性細胞内接着を少なくとも一部調整するために有効量の 1 つまたは複数の式 I の化合物（またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、およびエステル）を哺乳動物に投与することによる、セレクチン媒介性細胞間接着過程によって特徴づけられる容態を有する哺乳動物を治療する方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0017】

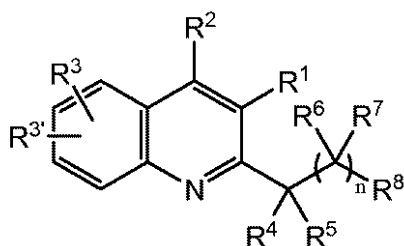
詳細な説明

10

本教示は、式 I :

【0018】

【化 5】



20

I

(式中、

$R^1$  は、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(S)R^{10}$ 、 $-C(S)OR^9$ 、 $-C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(NR^{10})R^{10}$ 、 $-C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{10}$

、 $-NR^{11}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{11}S(O)_mR^{10}$ 、または  $-NR^{11}S(O)_mNR^{10}R^{11}$  であり、

$R^2$  は、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、またはカルボン酸バイオアイソ

30

スターであり、  
 $R^3$  および  $R^{3'}$  は、独立して、H、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-OR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-S(O)_mR^{10}$ 、 $-S(O)_mOR^9$ 、 $-S(O)_mNR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(S)R^{10}$ 、 $-C(S)OR^9$ 、 $-C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{2-10}$  アルケニル基、 $C_{2-10}$  アルキニル基、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基、または 5 ~ 14 員ヘテロアリール基であり、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{2-10}$  アルケニル基、 $C_{2-10}$  アルキニル基、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基、および 5 ~ 14 員ヘテロアリール基は、それぞれ、1 ~ 4 個の -Z- $R^{12}$  基で任意選択的に置換されるか、

40

あるいは、 $R^3$  および  $R^{3'}$  は、それぞれが結合する炭素原子と共に、 $C_{4-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、4 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基、または 5 ~ 14 員ヘテロアリール基を形成することができ、 $C_{4-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、4 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基、および 5 ~ 14 員ヘテロアリール基は、それぞれ、1 ~ 4 個の -Z- $R^{12}$  基で任意選択的に置換され、

$R^4$  および  $R^5$  は、独立して、H、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{2-10}$  アルケニル基、 $C_{2-10}$  アルキニル基、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基、または 5 ~ 14 員ヘテロアリール基であり、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{2-10}$  アルケニル基、 $C_{2-10}$  アルキニル基、 $C_{3-14}$  シクロアルキル

50

基、 $C_{6-14}$  アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、および5～14員ヘテロアリール基は、それぞれ、1～4個の $-Z-R^{12}$ 基で任意選択的に置換されるか、あるいは、 $R^4$ および $R^5$ は、その各共通の炭素原子と共に、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、または5～14員ヘテロアリール基を形成し、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、および5～14員ヘテロアリール基は、それぞれ、1～4個の $-Z-R^{12}$ 基で任意選択的に置換され、

$R^6$ および $R^7$ は、それぞれ独立して、 $H$ 、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、または5～14員ヘテロアリール基であり、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、および5～14員ヘテロアリール基は、それぞれ、1～4個の $-Z-R^{12}$ 基で任意選択的に置換されるか、

あるいは、 $R^6$ および $R^7$ は、その共通の各炭素原子と共に、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、または5～14員ヘテロアリール基を形成することができ、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、および5～14員ヘテロアリール基は、それぞれ、1～4個の $-Z-R^{12}$ 基で任意選択的に置換され、

但し、 $R^4$ および $R^5$ ならびに $R^6$ および $R^7$ の少なくとも1つは、その各共通の炭素原子と共に、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、または5～14員ヘテロアリール基を形成し、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、および5～14員ヘテロアリール基は、それぞれ、1～4個の $-Z-R^{12}$ 基で任意選択的に置換され、

$R^8$ は、 $C_{6-14}$ アリール基または5～14員ヘテロアリール基であり、 $C_{6-14}$ アリール基および5～14員ヘテロアリール基は、それぞれ、1～4個の $-Z-R^{12}$ 基で任意選択的に置換され、

$R^9$ は、それぞれ独立して、 $H$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(S)R^{10}$ 、 $-C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(NR^{10})R^{10}$ 、 $-C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 $-S(O)_mR^{10}$ 、 $-S(O)_mNR^{10}R^{11}$ 、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、または5～14員ヘテロアリール基であり、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、および5～14員ヘテロアリール基は、それぞれ、1～4個の $-Z-R^{12}$ 基で任意選択的に置換され、

$R^{10}$ および $R^{11}$ は、それぞれ独立して、 $H$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-OC_{1-10}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-10}$ アルキル、 $-C(O)-OC_{1-10}$ アルキル、 $-OC_{6-14}$ アリール、 $-C(O)-C_{6-14}$ アリール、 $-C(O)-OC_{6-14}$ アリール、 $-C(S)N(C_{1-10}アルキル)_2$ 、 $-C(S)NH-C_{1-10}アルキル$ 、 $-C(O)NH-C_{1-10}アルキル$ 、 $-C(O)N(C_{1-10}アルキル)_2$ 、 $-C(O)NH-C_{6-14}アリール$ 、 $-S(O)_m-C_{1-10}アルキル$ 、 $-S(O)_m-OC_{1-10}アルキル$ 、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、または5～14員ヘテロアリール基であり、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、および5～14員ヘテロアリール基は、それぞれ、1～4個の $-Z-R^{12}$ 基で任意選択的に置換され、

$R^{12}$ は、それぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-O-Z-R^{13}$

、 $-NR^{13}-Z-R^{14}$ 、 $-N(O)R^{13}-Z-R^{14}$ 、 $-S(O)_mR^{13}$ 、 $-S(O)_mO-Z-R^{13}$ 、 $-S(O)_mNR^{13}-Z-R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)O-Z-R^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}-Z-R^{14}$ 、 $-C(S)NR^{13}-Z-R^{14}$ 、 $-Si(C_{1-10}アルキル)_3$ 、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、または5～14員ヘテロアリール基であり、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、および5～14員ヘテロアリール基は、それぞれ、1～4個の $-Z-R^{15}$ 基で任意選択的に置換され、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は、それぞれ独立して、H、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-OC_{1-10}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-10}$ アルキル、 $-C(O)-OC_{1-10}$ アルキル、 $-C(S)N(C_{1-10}アルキル)_2$ 、 $-C(S)NH-C_{1-10}$ アルキル、 $-C(O)NH-C_{1-10}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1-10}アルキル)_2$ 、 $-S(O)_m-C_{1-10}$ アルキル、 $-S(O)_m-OC_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、または5～14員ヘテロアリール基であり、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、および5～14員ヘテロアリール基は、それぞれ、1～4個の $-Z-R^{15}$ 基で任意選択的に置換され、 $R^{15}$ は、それぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-10}アルキル)$ 、 $-N(C_{1-10}アルキル)_2$ 、 $-S(O)_mH$ 、 $-S(O)_m-C_{1-10}$ アルキル、 $-S(O)_2OH$ 、 $1)-S(O)_m-OC_{1-10}$ アルキル、 $-CHO$ 、 $-C(O)-C_{1-10}$ アルキル、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)-OC_{1-10}$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-C_{1-10}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1-10}アルキル)_2$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-C(S)NH-C_{1-10}$ アルキル、 $-C(S)N(C_{1-10}アルキル)_2$ 、 $-S(O)_mNH_2$ 、 $-S(O)_mNH(C_{1-10}アルキル)$ 、 $-S(O)_mN(C_{1-10}アルキル)_2$ 、 $-Si(C_{1-10}アルキル)_3$ 、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、 $C_{1-10}$ ハロアルキル基、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、または5～14員ヘテロアリール基であり、  
Zは、それぞれ独立して、2価の $C_{1-10}$ アルキル基、2価の $C_{2-10}$ アルケニル基、2価の $C_{2-10}$ アルキニル基、2価の $C_{1-10}$ ハロアルキル基、または共有結合であり、  
mは、それぞれ独立して、0、1、または2であり、  
nは、0、1、または2である)の化合物ならびにその薬学的に許容可能な塩、水和物、およびエステルを提供する。

10

20

30

## 【0019】

いくつかの実施形態では、 $R^1$ は、 $-OR^9$ または $-NR^{10}R^{11}$ (式中、 $R^9$ は、H、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(S)R^{10}$ 、 $-C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $-S(O)_mR^{10}$ 、 $-S(O)_mNR^{10}R^{11}$ 、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、または5～14員ヘテロアリール基であり得、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、および5～14員ヘテロアリール基は、それぞれ、1～4個の $-Z-R^{12}$ 基で任意選択的に置換することができ、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、Z、およびmは、本明細書中に定義の通りである)であり得る。例えば、 $R^1$ は、 $-OH$ 、 $-OC(O)R^{10}$ 、 $-OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-OS(O)_mR^{10}$ 、 $-OS(O)_mNR^{10}R^{11}$ 、

40

50

または  $-NR^{10}R^{11}$  であり得る。一定の実施形態では、 $R^1$  は、 $-OH$ 、 $-OC(O)R^{10}$ 、または  $-NR^{10}R^{11}$  であり得る。特定の実施形態では、 $R^1$  は  $-OH$  であり得る。

【0020】

いくつかの実施形態では、 $R^2$  は、 $-C(O)OR^9$  (式中、 $R^9$  は、本明細書中に定義の通りである) であり得る。一定の実施形態では、 $R^9$  は、 $H$ 、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{2-10}$  アルケニル基、 $C_{2-10}$  アルキニル基、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基、または 5 ~ 14 ヘテロアリール基、であり得、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{2-10}$  アルケニル基、 $C_{2-10}$  アルキニル基、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基、および 5 ~ 14 員ヘテロアリール基は、それぞれ、1 ~ 4 個の  $-Z-R^{12}$  基と独立し且つ任意選択的に置換され、 $Z$  および  $R^{12}$  は、本明細書中に定義の通りである。例えば、 $R^2$  は  $-C(O)OH$  であり得る。

10

【0021】

他の実施形態では、 $R^2$  は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$  (式中、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、本明細書中に定義の通りである) であり得る。例えば、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、独立して、 $H$ 、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{2-10}$  アルケニル基、 $C_{2-10}$  アルキニル基、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基、または 5 ~ 14 員ヘテロアリール基であり得、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{2-10}$  アルケニル基、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基、および 5 ~ 14 員ヘテロアリール基は、それぞれ、1 ~ 4 個の  $-Z-R^{12}$  基で任意選択的に置換される。特定の実施形態では、 $R^2$  は、 $-C(O)NH_2$  または  $-C(O)NHR^{10}$  (式中、 $R^{10}$  は、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{2-10}$  アルケニル基、 $C_{2-10}$  アルキニル基、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基、または 5 ~ 14 員ヘテロアリール基であり得、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{2-10}$  アルケニル基、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基、および 5 ~ 14 員ヘテロアリール基は、それぞれ、1 ~ 4 個の  $-Z-R^{12}$  基で任意選択的に置換される) であり得る。

20

【0022】

他の実施形態では、 $R^2$  は、カルボン酸バイオアイソスター (アミド、スルホンアミド、スルホン酸、3 - ヒドロキシ - 4 H - ピラン - 4 - オン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、またはテトラゾールなどであるが、これらに限定されない) であり得、これらを任意選択的に (例えば、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $OH$  など) 置換することができる。

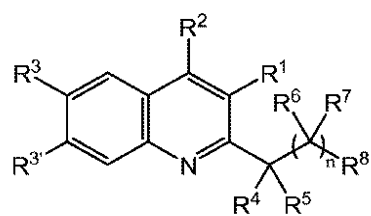
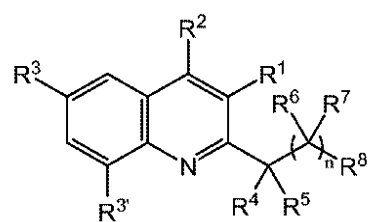
30

【0023】

いくつかの実施形態では、本教示の化合物を、式 I a、式 I b、式 I c、式 I d、式 I e、または式 I f :

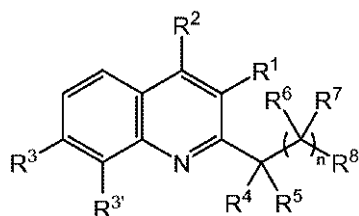
【0024】

【化 6】

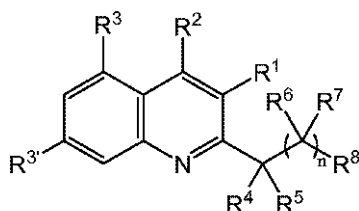
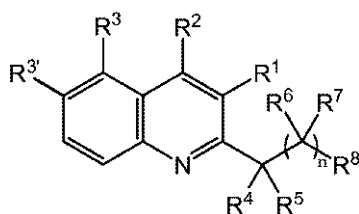
**Ia,****Ib,**

【 0 0 2 5 】

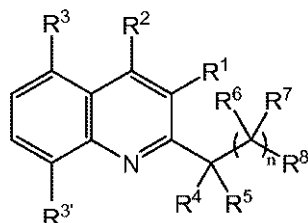
## 【化 7】

**Ic,**

10

**Id,****Ie, または**

20

**If,**

30

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>3'</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、およびnは、本明細書中に定義の通りである)によって示すことができる。

## 【0026】

式I、式Ia、式Ib、式Ic、式Id、式Ie、または式Ifによって示す化合物のいくつかの実施形態では、R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して、H、ハロゲン、-OR<sup>9</sup>、-C(O)OR<sup>9</sup>、C<sub>1</sub>~10アルキル基、C<sub>3</sub>~14シクロアルキル基、C<sub>6</sub>~14アリール基、または5~14員ヘテロアリール基であり得、C<sub>1</sub>~10アルキル基、C<sub>3</sub>~14シクロアルキル基、C<sub>6</sub>~14アリール基、および5~14員ヘテロアリール基は、1~4個の-Z-R<sup>12</sup>基で任意選択的に置換することができ、ZおよびR<sup>12</sup>は、本明細書中に定義の通りである。一定の実施形態では、R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して、H、F、Cl、Br、-OH、-O(C<sub>1</sub>~6アルキル)、-COOH、C<sub>1</sub>~6アルキル基、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、フェニル基、または5~10員ヘテロアリール基であり得、C<sub>1</sub>~6アルキル基、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル基、フェニル基、および5~10員ヘテロアリール基は、それぞれ、1~4個の-Z-R<sup>12</sup>基で任意選択的に置換することができ、ZおよびR<sup>12</sup>は、本明細書中に定義の通りである。例えば、R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して、-O-(C<sub>1</sub>~6アルキル)であり得、C<sub>1</sub>~6アルキル基を任意選択的に

40

50

置換することができる（例えば、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、および $-\text{OCF}_3$ ）、任意選択的に置換された直鎖または分岐鎖 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、 $\text{sec}$ -ブチル基、 $\text{tert}$ -ブチル基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、および $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$ ）、または任意選択的に置換された $\text{C}_{3-14}$ シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、およびシクロヘプチル基）。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^{3'}$ は、独立して、 $\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、または $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$ であり得る。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^3$ は $\text{H}$ であり得、 $\text{R}^{3'}$ は $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$ であり得る。他の実施形態では、 $\text{R}^3$ は $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$ であり得、 $\text{R}^{3'}$ は $\text{H}$ であり得る。他の実施形態では、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^{3'}$ は共に $\text{H}$ であり得る。一定の実施形態では、 $\text{R}^3$ または $\text{R}^{3'}$ は、フェニル基またはチエニル基であり得、それぞれ、1～4個の $-\text{Z}-\text{R}^{1,2}$ 基と任意選択的に置換することができ、 $\text{Z}$ および $\text{R}^{1,2}$ は、本明細書中に定義の通りである。

10

20

30

40

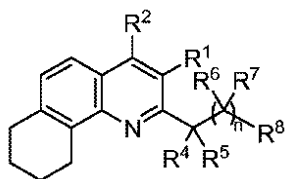
50

#### 【0027】

他の実施形態では、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^{3'}$ は、それぞれが結合する炭素原子と共に、 $\text{C}_{4-14}$ シクロアルキル基または4～14員シクロヘテロアルキル基を形成することができ、 $\text{C}_{4-14}$ シクロアルキル基および4～14員シクロヘテロアルキル基は、それぞれ、1～4個の $-\text{Z}-\text{R}^{1,2}$ 基で任意選択的に置換することができ、 $\text{Z}$ および $\text{R}^{1,2}$ は、本明細書中に定義の通りである。シクロアルキル基およびシクロヘテロアルキル基の例には、シクロヘキシル基およびピペリジル基（それぞれ、1～4個の $-\text{Z}-\text{R}^{1,2}$ 基で任意選択的に置換することができ、 $\text{Z}$ および $\text{R}^{1,2}$ は、本明細書中に定義の通りである）が含まれるが、これらに限定されない。例えば、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^{3'}$ は、炭素原子と共に結合して、シクロヘキシル基を形成することができる。いくつかの実施形態では、本教示の化合物は、式I g：

#### 【0028】

#### 【化8】



I g,

（式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、および $n$ は、本明細書中に定義の通りである）を有する。

#### 【0029】

いくつかの実施形態では、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ は、独立して、 $\text{H}$ または1～4個の $-\text{Z}-\text{R}^{1,2}$ 基で任意選択的に置換される $\text{C}_{1-6}$ アルキル基であり得、 $\text{Z}$ および $\text{R}^{1,2}$ は、本明細書中に定義の通りである。他の実施形態では、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ は、その共通の炭素原子と共に、 $\text{C}_{3-14}$ シクロアルキル基または3～14員シクロヘテロアルキル基を形成することができ、 $\text{C}_{3-14}$ シクロアルキル基および3～14員シクロヘテロアルキル基は、それぞれ、1～4個の $-\text{Z}-\text{R}^{1,2}$ 基で任意選択的に置換することができ、 $\text{Z}$ および $\text{R}^{1,2}$ は、本明細書中に定義の通りである。一定の実施形態では、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ は、その共通の炭素原子と共に、1～4個の $-\text{Z}-\text{R}^{1,2}$ 基で任意選択的に置換される $\text{C}_{3-14}$ アルキル基を形成することができ、 $\text{Z}$ および $\text{R}^{1,2}$ は、本明細書中に定義の通りである。 $\text{C}_{3-14}$ シクロアルキル基の例には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、およびシクロヘプチル基（それぞれ、1～4個の $-\text{Z}-\text{R}^{1,2}$ 基で任意選択的に置換することができ、 $\text{Z}$ および $\text{R}^{1,2}$ は、本明細書中に定義の通りである）が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ は、



その共通の炭素原子と共に、シクロプロピル基またはシクロブチル基を形成することができる。

【0030】

いくつかの実施形態では、 $R^6$  および  $R^7$  は、それぞれ独立して、Hまたは $C_{1-6}$ アルキル基であり得、 $C_{1-6}$ アルキル基は、1～4個の $-Z-R^{12}$ 基で任意選択的に置換することができ、Zおよび $R^{12}$ は、本明細書中に定義の通りである。他の実施形態では、 $R^6$  および  $R^7$  は、その共通の炭素原子と共に、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基または3～14員シクロヘテロアルキル基を形成することができ、それぞれ、1～4個の $-Z-R^{12}$ 基で任意選択的に置換することができ、Zおよび $R^{12}$ は、本明細書中に定義の通りである。例えば、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基はシクロプロピル基であり得る。

10

【0031】

いくつかの実施形態では、 $R^4$  および  $R^5$  ならびに  $R^6$  および  $R^7$  の少なくとも1つは、その共通の各炭素原子と共に、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、または5～14員ヘテロアリール基を形成することができ、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、および5～14員ヘテロアリール基は、1～4個の $-Z-R^{12}$ 基で任意選択的に置換され、Zおよび $R^{12}$ は、本明細書中に定義の通りである。 $R^4$  および  $R^5$  は $C_{3-14}$ シクロアルキル基を形成し、且つnは1である一定の実施形態では、 $R^6$  および  $R^7$  は、独立して、Hまたは1～4個の $-Z-R^{12}$ 基で任意選択的に置換される $C_{1-6}$ アルキル基であり得、Zおよび $R^{12}$ は、本明細書中に定義の通りである。 $R^4$  および  $R^5$  は、独立して、Hまたは1～4個の $-Z-R^{12}$ 基で任意選択的に置換される $C_{1-6}$ アルキル基であり得、且つnは1である他の実施形態では、 $R^6$  および  $R^7$  は $C_{3-14}$ シクロアルキル基を形成することができ、Zおよび $R^{12}$ は、本明細書中に定義の通りである。

20

【0032】

いくつかの実施形態では、 $R^8$  は、1～4個の $-Z-R^{12}$ 基で任意選択的に置換される $C_{6-14}$ アリール基であり得、Zおよび $R^{12}$ は、本明細書中に定義の通りである。一定の実施形態では、 $R^8$  は、ハロゲン、 $-O-Z-R^{13}$ 、 $C_{1-10}$ アルキル基、または $C_{1-10}$ ハロアルキル基で任意選択的に置換される $C_{6-14}$ アリール基であり得、Zおよび $R^{13}$ は、本明細書中に定義の通りである。例えば、 $R^8$  は、F、Cl、Br、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、および $-OCF_3$ で任意選択的に置換されるフェニル基であり得る。

30

【0033】

いくつかの実施形態では、 $R^8$  は、1～4個の $-Z-R^{12}$ 基で任意選択的に置換される5～14員ヘテロアリール基であり得、Zおよび $R^{12}$ は、本明細書中に定義の通りである。一定の実施形態では、 $R^8$  は、1～4個の $-Z-R^{12}$ 基で任意選択的に置換されるチエニル基であり得、Zおよび $R^{12}$ は、本明細書中に定義の通りである。特定の实施形態では、 $R^8$  は、非置換チエニル基であり得る。

【0034】

本教示の化合物のいくつかの実施形態では、nは0であり得る。他の実施形態では、nは1であり得る。

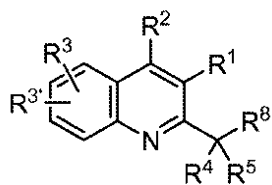
40

【0035】

nが0の実施形態について、本教示の化合物を、式II:

【0036】

【化 9】

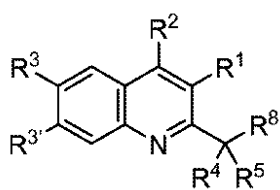
**II,**

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^8$ は、本明細書中に定義の通りである)によって示することができる。これらの実施形態の一定の化合物を、式IIa、式IIb、式IIc、式IId、式IIE、または式IIf：

10

【0037】

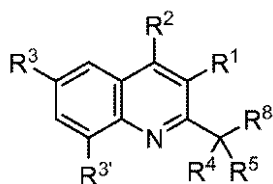
【化10】

**IIa,**

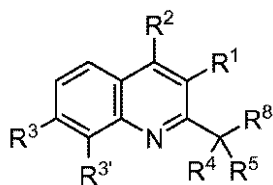
20

【0038】

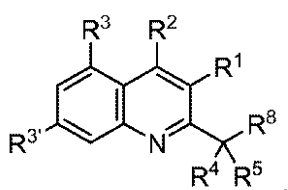
## 【化 1 1】



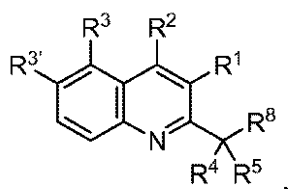
IIb,



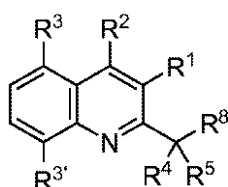
IIc,



IIId,



IIe, または



IIIf,

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^8$ は、本明細書中に定義の通りである)によってさらに示することができる。

## 【0039】

式II、式IIa、式IIb、式IIc、式IId、式IIe、または式IIfによって示される化合物のいくつかの実施形態では、 $R^3$ および $R^{3'}$ は、それぞれが結合する炭素原子と共に、 $C_{4 \sim 14}$ シクロアルキル基または4～14員シクロヘテロアルキル基を形成し、 $C_{4 \sim 14}$ シクロアルキル基および4～14員シクロヘテロアルキル基は、それぞれ、1～4個の-Z- $R^{12}$ 基で任意選択的に置換され、Zおよび $R^{12}$ は、本明細書中に定義の通りである。いくつかの実施形態では、 $R^3$ および $R^{3'}$ は、それぞれが結合する炭素原子と共に、 $C_6$ シクロアルキル基を形成する。例えば、本発明の化合物は、式IIg：

## 【0040】

10

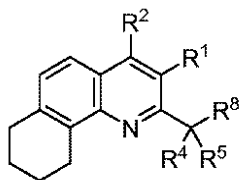
20

30

40

50

## 【化 1 2】



IIg,

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^8$ は、本明細書中に定義の通りである)の構造を有することができる。

10

## 【0041】

式II、式IIa、式IIb、式IIc、式IId、式IIE、式IIf、または式IIgによって示される化合物のいくつかの実施形態では、 $R^4$ および $R^5$ は、その共通の炭素原子と共に、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基または3～14員シクロヘテロアルキル基を形成することができ、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基および3～14員シクロヘテロアルキル基は、それぞれ、1～4個の-Z- $R^{12}$ 基で任意選択的に置換することができ、Zおよび $R^{12}$ は、本明細書中に定義の通りである。一定の実施形態では、 $R^4$ および $R^5$ は、その共通の炭素原子と共に、1～4個の-Z- $R^{12}$ 基で任意選択的に置換される $C_{3-14}$ アルキル基を形成することができ、Zおよび $R^{12}$ は、本明細書中に定義の通りである。 $C_{3-14}$ シクロアルキル基の例には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、およびシクロヘプチル基(それぞれ、1～4個の-Z- $R^{12}$ 基と任意選択的に置換することができ、Zおよび $R^{12}$ は、本明細書中に定義の通りである)が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、 $R^4$ および $R^5$ は、その共通の炭素原子と共に、シクロプロピル基またはシクロブチル基を形成することができる。

20

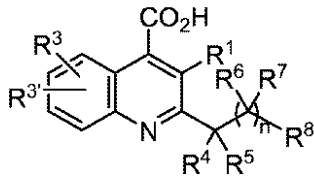
## 【0042】

本教示の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^2$ はC(O)OHであり得、これらの実施形態の化合物を、式III、式IIIa、または式IIIb:

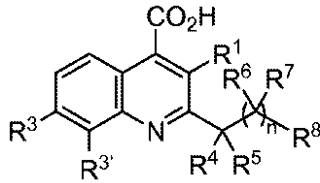
## 【0043】

30

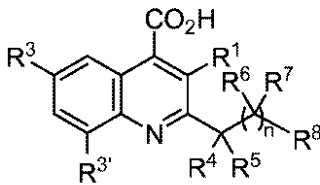
## 【化 1 3】



III,



IIIa, または

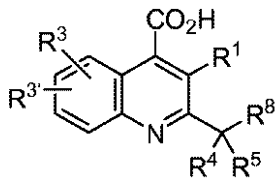


IIIb,

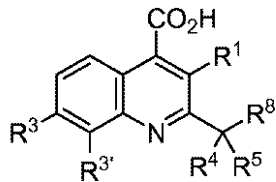
(式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、および  $n$  は、本明細書中に定義の通りである) によって示すことができる。一定の実施形態では、 $n$  は 0 であり得、これらの実施形態の化合物を、式 IV、式 IVa、または式 IVb :

## 【 0 0 4 4 】

## 【化 1 4】



IV,



IVa, または

## 【 0 0 4 5 】

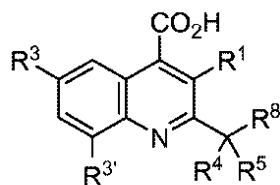
10

20

30

40

## 【化 1 5】



IVb,

(式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^8$ は、本明細書中に定義の通りである)によってさらに示すことができる。

10

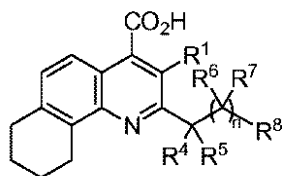
## 【0046】

式III、式IIIa、式IIIb、式IV、式IVa、または式IVbによって示される化合物のいくつかの実施形態では、 $R^3$ および $R^{3'}$ は、それぞれが結合する炭素原子と共に、 $C_{4-14}$ シクロアルキル基または4～14員シクロヘテロアルキル基を形成し、 $C_{4-14}$ シクロアルキル基および4～14員シクロヘテロアルキル基は、それぞれ、1～4個の-Z- $R^{12}$ 基で任意選択的に置換され、Zおよび $R^{12}$ は、本明細書中に定義の通りである。いくつかの実施形態では、 $R^3$ および $R^{3'}$ は、それぞれが結合する炭素原子と共に、 $C_6$ シクロアルキル基を形成する。例えば、本発明の化合物は、式IIIcまたはIVc：

20

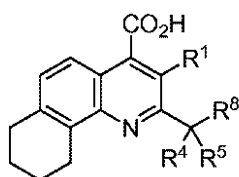
## 【0047】

## 【化 1 6】



IIIc

30



IVc

(式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、およびnは、本明細書中に定義の通りである)の構造を有することができる。

40

## 【0048】

本明細書を通して、組成物が特定の成分を有する、含む(including)、または含む(comprising)と記載する場合、あるいは過程が特定の処理工程を有する、含む(including)、または含む(comprising)と記載する場合、本教示の組成物はまた、引用成分から本質的になるか、引用成分からなり、本教示の過程はまた、引用処理工程から本質的になるか、引用処理工程からなることを意図する。

## 【0049】

本出願では、要素または成分が引用した要素または組成物に含まれ、そして/または記載の要素または成分のリストから選択されるといわれる場合、要素または成分は引用した要素または成分の1つであってよく、2つ以上の引用した要素または成分からなる群から選択することができるのと理解すべきである。

50

## 【 0 0 5 0 】

他で具体的に示さない限り、本明細書中での単数形の使用には、複数形の使用も含まれる（その逆もある）。さらに、用語「約」を定量値の前に使用する場合、他で具体的に示さない限り、本教示には、特定の定量値自体も含まれる。

## 【 0 0 5 1 】

本教示が依然として操作可能である限り、工程の順序または一定の行為の順序は重要でないとして理解すべきである。さらに、2つ以上の工程または行為を同時に行うことができる。

## 【 0 0 5 2 】

本明細書中で使用する場合、「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードをいう。

10

## 【 0 0 5 3 】

本明細書中で使用する場合、「オキソ」は、二重結合酸素（すなわち、 $=O$ ）をいう。

## 【 0 0 5 4 】

本明細書中で使用する場合、「アルキル」は、直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素基をいう。アルキル基の例には、メチル（Me）、エチル（Et）、プロピル（例えば、n-プロピルおよびイソプロピル）、ブチル（例えば、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル）、およびペンチル基（例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル）などが含まれる。いくつかの実施形態では、アルキル基を、 $-Z-R^{12}$ 基および $-Z-R^{15}$ 基から独立して選択される最大4個までの置換基で置換することができ、Z、 $R^{12}$ 、および $R^{15}$ は、本明細書中に定義の通りである。低級アルキル基は、典型的には、最大6個までの炭素原子を有する。低級アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル（例えば、n-プロピルおよびイソプロピル）、およびブチル基（例えば、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル）が含まれる。

20

## 【 0 0 5 5 】

本明細書中で使用する場合、「アルケニル」は、1つまたは複数の炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分岐鎖のアルキル基をいう。アルケニル基の例には、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、およびヘキサジエニル基などが含まれるが、これらに限定されない。1つまたは複数の炭素-炭素二重結合は、内部（2-ブテン中など）または末端（1-ブテン中など）に存在し得る。いくつかの実施形態では、アルケニル基を、 $-Z-R^{12}$ 基および $-Z-R^{15}$ 基（式中、Z、 $R^{12}$ 、および $R^{15}$ は、本明細書中に定義の通りである）から独立して選択される最大4個までの置換基で置換することができる。

30

## 【 0 0 5 6 】

本明細書中で使用する場合、「アルキニル」は、1つまたは複数の炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分岐鎖のアルキル基をいう。アルキニル基の例には、エチニル、プロピニル、ブチニル、およびペンチニルなどが含まれるが、これらに限定されない。1つまたは複数の炭素-炭素三重結合は、内部（2-ブチン中など）または末端（1-ブチン中など）に存在し得る。いくつかの実施形態では、アルキニル基を、 $-Z-R^{12}$ 基および $-Z-R^{15}$ 基（式中、Z、 $R^{12}$ 、および $R^{15}$ は、本明細書中に定義の通りである）から独立して選択される最大4個までの置換基で置換することができる。

40

## 【 0 0 5 7 】

本明細書中で使用する場合、「アルコキシ」は、 $-O-$ アルキル基をいう。アルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、n-プロポキシおよびイソプロポキシ）、およびt-ブトキシ基などが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 $-O-$ アルキル基中のアルキル基を、 $-Z-R^{12}$ 基および $-Z-R^{15}$ 基（式中、Z、 $R^{12}$ 、および $R^{15}$ は、本明細書中に定義の通りである）から独立して選択される最大4個までの置換基で置換することができる。

## 【 0 0 5 8 】

本明細書中で使用する場合、「アルキルチオ」は、 $-S-$ アルキル基をいう。アルキル

50

チオ基の例には、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ（例えば、*n*-プロピルチオおよびイソプロピルチオ）、および *t*-ブチルチオ基などが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、-S-アルキル基中のアルキル基を、-Z-R<sup>1 2</sup>基および -Z-R<sup>1 5</sup>基（式中、Z、R<sup>1 2</sup>、および R<sup>1 5</sup>は、本明細書中に定義の通りである）から独立して選択される最大4個までの置換基で置換することができる。

#### 【0059】

本明細書中で使用する場合、「ハロアルキル」は、1つまたは複数のハロゲン置換基を有するアルキル基をいう。ハロアルキル基の例には、CF<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、CCl<sub>3</sub>、CHCl<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl、および C<sub>2</sub>Cl<sub>5</sub>などが含まれるが、これらに限定されない。ペルハロアルキル基（すなわち、全水素原子がハロゲン原子で置換されたアルキル基（例えば、CF<sub>3</sub>および C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>））は、「ハロアルキル」の定義の範囲内に含まれる。

10

#### 【0060】

本明細書中で使用する場合、「シクロアルキル」は、例えば、3~14個の環炭素原子を有し、任意選択的に1つまたは複数の（例えば、1、2、または3個の）二重結合または三重結合を含む非芳香族炭素環基（環状化アルキル基、環状化アルケニル基、および環状化アルキニル基が含まれる）をいう。シクロアルキル基は、単環（例えば、シクロヘキシル）または多環（例えば、融合、架橋、および/またはスピロ環系を含む）であり得、炭素原子は、環系の内側または外側に存在する。シクロアルキル基の任意の適切な環の位置で、所定の化学構造と共有結合することができる。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルピニル、ノルカリル、アダマンチル、およびスピロ[4.5]デカニル基、ならびにそのホモログおよび異性体などが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基を、-Z-R<sup>1 2</sup>基および -Z-R<sup>1 5</sup>基（式中、Z、R<sup>1 2</sup>、および R<sup>1 5</sup>は、本明細書中に定義の通りである）から独立して選択される最大4個までの置換基で置換することができる。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基を、1つまたは複数のオキソ基で置換することができる。

20

#### 【0061】

本明細書中で使用する場合、「ヘテロ原子」は、炭素または水素以外の任意の元素の原子をいい、例えば、窒素（N）、酸素（O）、硫黄（S）、リン（P）、およびセレン（Se）が含まれる。

30

#### 【0062】

本明細書中で使用する場合、「シクロヘテロアルキル」は、O、N、およびSから選択される少なくとも1つの環ヘテロ原子（例えば、1~5）を含む3~24個の環原子を有し、任意選択的に、1つまたは複数の（例えば、1、2、または3個の）二重結合または三重結合を含む非芳香族シクロアルキル基をいう。シクロヘテロアルキル基を、任意のヘテロ原子または炭素原子で定義の化学構造に結合して安定な構造を得ることができる。シクロヘテロアルキル環中の1つまたは複数のN原子またはS原子を酸化することができる（例えば、モルホリンN-オキシド、チオモルホリンS-オキシド、チオモルホリンS、S-ジオキシド）。いくつかの実施形態では、シクロヘテロアルキル基の窒素原子は、置換基（例えば、-Z-R<sup>1 2</sup>基および -Z-R<sup>1 5</sup>基（式中、Z、R<sup>1 2</sup>、および R<sup>1 5</sup>は、本明細書中に定義の通りである））を保有することができる。シクロヘテロアルキル基はまた、1つまたは複数のオキソ基（フタルイミド、ピペリドン、オキサゾリジノン、ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン、およびピリジン-2(1H)-オンなど）を含むことができる。シクロヘテロアルキル基の例には、特に、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、イミダゾリジン、イミダゾリン、オキサゾリジン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピロリジン、ピロリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフエン、ピペリジン、およびピペラジンなどが含まれる。いくつかの実施形態では、シクロヘテロアルキル

40

50



基を、 $-Z-R^{12}$ 基および $-Z-R^{15}$ 基（式中、 $Z$ 、 $R^{12}$ 、および $R^{15}$ は、本明細書中に定義の通りである）から独立して選択される最大4個までの置換基で任意選択的に置換することができる。

【0063】

本明細書中で使用する場合、「アリール」は、芳香族の単環式炭化水素環系または少なくとも1つの他の芳香族炭化水素環および/または非芳香族の炭素環系または複素環に融合した芳香族単環式炭化水素環を有する多環系をいう。いくつかの実施形態では、単環式アリール基は6～14個の炭素原子を有することができ、多環式アリール基は8～14個の炭素原子を有することができる。アリール基の任意の適切な環の位置を、定義した化学構造に共有結合することができる。いくつかの実施形態では、アリール基は、たった1つの芳香族炭素環を有することができる（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントラセニル、およびフェナントレニル基など）。他の実施形態では、アリール基は、少なくとも1つの芳香族炭素環が1つまたは複数のシクロアルキル環またはシクロヘテロアルキル環に融合された（すなわち、共通の結合を有する）多環系であり得る。かかるアリール基の例には、特に、以下のベンゾ誘導体が含まれる：シクロペンタン（すなわち、5, 6-二環式シクロアルキル/芳香環系であるインダニル基）、シクロヘキサン（すなわち、6, 6-二環式シクロアルキル/芳香環であるテトラヒドロナフチル基）、イミダゾリン（すなわち、5, 6-二環式シクロヘテロアルキル/芳香環であるベンズイミダゾリニル基）、およびピラン（すなわち、6, 6-二環式シクロヘテロアルキル/芳香環であるクロメニル基）。アリール基の他の例には、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキソリル、クロマニル、およびインドリニル基などが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アリール基を、 $-Z-R^{12}$ 基および $-Z-R^{15}$ 基（式中、 $Z$ 、 $R^{12}$ 、および $R^{15}$ は、本明細書中に定義の通りである）から独立して選択される最大4個までの置換基を任意選択的に含むことができる。

10

20

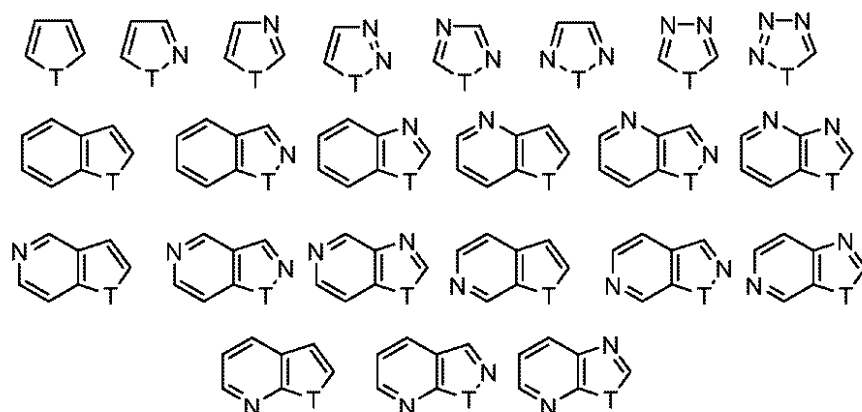
【0064】

本明細書中で使用する場合、「ヘテロアリール」は、酸素（O）、窒素（N）、および硫黄（S）から選択される少なくとも1つの環ヘテロ原子を含む芳香族単環系または環系中に存在する少なくとも1つの環が芳香族であり、且つ少なくとも1つの環ヘテロ原子を含む多環系をいう。ヘテロアリール基は、概して、例えば、5～14個の環原子を有し、且つ1～5個の環ヘテロ原子を含むことができる。ヘテロアリール基には、1つまたは複数の芳香族炭素環、非芳香族炭素環、および非芳香族シクロヘテロアルキル環に融合した単環式ヘテロアリール環が含まれる。ヘテロアリール基を、任意のヘテロ原子または炭素原子で定義した化学構造に結合して安定な構造を得ることができる。一般に、ヘテロアリール環は、O-O、S-S、またはS-O結合を含まない。しかし、ヘテロアリール基中の1つまたは複数のNまたはS原子を酸化することができる（例えば、ピリジンN-オキシド、チオフェンS-オキシド、チオフェンS, S-ジオキシド）。ヘテロアリール基の例には、例えば、以下に示す5員の単環式および5-6員の二環系が含まれる：

30

【0065】

## 【化 17】



10

(式中、Tは、O、S、NH、N - Z - R<sup>1 2</sup>、またはN - Z - R<sup>1 5</sup>であり、Z、R<sup>1 2</sup>、およびR<sup>1 5</sup>は、本明細書中に定義の通りである)。かかるヘテロアリール環の例には、ピロリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピラジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、キノリル、2 - メチルキノリル、イソキノリル、キノキサリル、キナゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンズオキサゾリル、シンノリニル、1H - インダゾリル、2H - インダゾリル、インドリジニル、イソゲンゾフィル、ナフチリジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、フロピリジニル、チエノピリジニル、ピリドピリミジニル、ピリドピラジニル、ピリドピラジニル、チエノチアゾリル、チエノキサゾリル、およびチエノイミダゾリル基などが含まれるが、これらに限定されない。ヘテロアリール基のさらなる例には、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロインドリル、テトラヒドロキノリニル、ベンゾチエノピリジニル、およびベンゾフロピリジニル基などが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基を、- Z - R<sup>1 2</sup>基および- Z - R<sup>1 5</sup>基(式中、Z、R<sup>1 2</sup>、およびR<sup>1 5</sup>は、本明細書中に定義の通りである)から独立して選択される最大4個までの置換基で置換することができる。

20

30

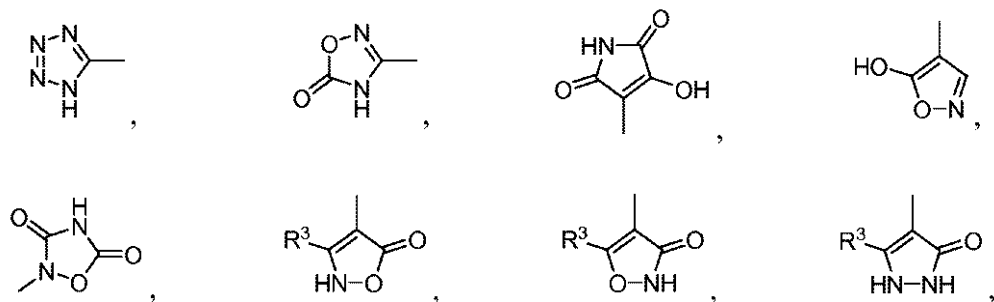
## 【0066】

本明細書中で使用する場合、「カルボン酸バイオアイソスター」は、カルボン酸部分に類似の化学的性質および物理的性質を有し、カルボン酸部分に類似の広範な生物学的性質が得られる置換基または基をいう。一般に、R. B. Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action (Academic Press, 1992)を参照のこと。カルボン酸バイオアイソスターの例には、アミド、スルホンアミド、スルホン酸、ホスホンアミド酸、アルキルホスホナート、N - シアノアセトアミド、3 - ヒドロキシ - 4H - ピラン - 4 - オン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、またはテトラゾール(それぞれ、(例えば、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルキル基、OHなどで)任意選択的置換することができる)が含まれるが、これらに限定されない。カルボン酸バイオアイソスターの他の例には、- OHおよび以下に示すものが含まれ得るが、これらに限定されない：

40

## 【0067】

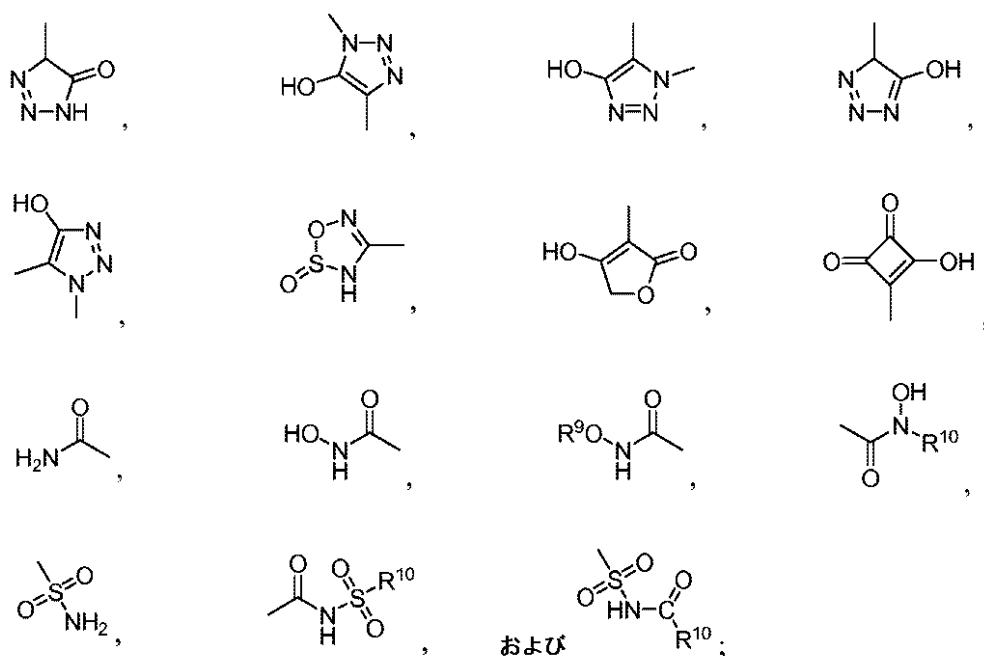
【化 1 8】



10

【 0 0 6 8 】

【化 1 9】



20

30

( 式中、 $R^3$ 、 $R^9$ 、および  $R^{10}$  は、本明細書中に定義の通りである )。

【 0 0 6 9 】

本教示の化合物は、2つの他の部分と共有結合を形成することができる結合基として、本明細書中に定義の「2価の基」を含むことができる。例えば、本明細書中に記載の化合物は、2価のC<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>アルキル基（例えば、メチレン基など）を含むことができる。

【 0 0 7 0 】

本明細書中の種々の場所で、化合物の置換基は、群または範囲で開示されている。記載にはかかる群および範囲のメンバーのそれぞれおよびあらゆる個別のサブコンビネーションが含まれることが特に意図される。例えば、用語「C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル」は、特に、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>9</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>7</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>、C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>、C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub>、C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub>、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>、C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub>、C<sub>2</sub> ~ C<sub>3</sub>、C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>、C<sub>3</sub> ~ C<sub>9</sub>、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub>、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>、C<sub>3</sub> ~ C<sub>5</sub>、C<sub>3</sub> ~ C<sub>4</sub>、C<sub>4</sub> ~ C<sub>10</sub>、C<sub>4</sub> ~ C<sub>9</sub>、C<sub>4</sub> ~ C<sub>8</sub>、C<sub>4</sub> ~ C<sub>7</sub>、C<sub>4</sub> ~ C<sub>6</sub>、C<sub>4</sub> ~ C<sub>5</sub>、C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub>、C<sub>5</sub> ~ C<sub>9</sub>、C<sub>5</sub> ~ C<sub>8</sub>、C<sub>5</sub> ~ C<sub>7</sub>、C<sub>5</sub> ~ C<sub>6</sub>、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub>、C<sub>6</sub> ~ C<sub>9</sub>、C<sub>6</sub> ~ C<sub>8</sub>、C<sub>6</sub> ~ C<sub>7</sub>、C<sub>7</sub> ~ C<sub>10</sub>、C<sub>7</sub> ~ C<sub>9</sub>、C<sub>7</sub> ~ C<sub>8</sub>、C<sub>8</sub> ~ C<sub>10</sub>、C<sub>8</sub> ~ C<sub>9</sub>、およびC<sub>9</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキルを個別に開示することを意図する。別の例として、用語「5 ~ 14 員ヘテロアリール基」は、特に、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、5 ~ 14、5 ~ 13、5 ~ 12、5 ~ 11、5 ~ 10、5 ~ 9、5 ~ 8、5 ~ 7、5 ~ 6、6 ~ 14、6 ~ 13、6 ~ 12

40

50

、6～11、6～10、6～9、6～8、6～7、7～14、7～13、7～12、7～11、7～10、7～9、7～8、8～14、8～13、8～12、8～11、8～10、8～9、9～14、9～13、9～12、9～11、9～10、10～14、10～13、10～12、10～11、11～14、11～13、11～12、12～14、12～13、または13～14個の環原子を有するヘテロアリール基を個別に開示することを意図する。

#### 【0071】

本明細書中に開示の化合物は不斉原子（キメラ中心ともいう）を含むことができ、これらの化合物のいくつかは1つまたは複数の不斉原子または不斉中心を含むことができ、したがって、光学異性体（鏡像異性体）およびジアステレオマーを得ることができる。本教示および本明細書中に開示の化合物には、かかる光学異性体（鏡像異性体）およびジアステレオマー（幾何異性体）、ラセミ体および分離した鏡像異性体的に純粋なRおよびS立体異性体、ならびにRおよびS立体異性体およびその薬学的に許容可能な塩の他の混合物が含まれる。光学異性体を、当業者に公知の標準的な手順（ジアステレオマー塩形成、速度論的分割、および不斉合成が含まれるが、これらに限定されない）によって純粋な形態で得ることができる。本教示はまた、アルケニル部分（例えば、アルケンおよびイミン）を含む化合物のシスおよびトランス異性体を含む。本教示は全ての可能な位置異性体およびその混合物を含み、これらを当業者に公知の標準的な分離手順（カラムクロマトグラフィ、薄層クロマトグラフィ、および高速液体クロマトグラフィが含まれるが、これらに限定されない）によって純粋な形態で得ることができることも理解される。

10

20

#### 【0072】

本明細書を通して、構造を、化学名と共に示しても示さなくても良い。命名法に関して任意の問題が生じる場合、構造を優先する。

#### 【0073】

本明細書中に開示の化合物のプロドラッグも、本教示にしたがって提供する。本明細書中で使用する場合、「プロドラッグ」は、哺乳動物被験体に投与した場合に本教示の化合物を産生、生成、または放出する部分をいう。プロドラッグを、日常的操作または *in vivo* のいずれかで親化合物から修飾物が切断されるような方法での化合物中に存在する官能基の修飾によって調製することができる。プロドラッグの例には、化合物のヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、またはカルボキシル基に付加された1つまたは複数の分子部分を含み、哺乳動物被験体に投与した場合に *in vivo* で切断されて遊離ヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、またはカルボキシル基をそれぞれ形成する、本明細書中に記載の化合物が含まれる。プロドラッグの例には、本教示の化合物中のアルコールおよびアミン官能基の酢酸、ギ酸、および安息香酸の誘導体が含まれ得るが、これらに限定されない。プロドラッグの調製および使用は、T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series および Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche 編、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987（その全開示が全ての目的のために本明細書中で参考として援用される）で考察されている。

30

40

#### 【0074】

本教示の化合物のエステル形態には、哺乳動物の体内で代謝されて遊離酸形態（遊離カルボン酸形態など）を形成することができる当該分野で公知の薬学的に許容可能なエステルが含まれる。適切なエステルの例には、アルキルエステル（例えば、1～10個の炭素原子のアルキル）、シクロアルキルエステル（例えば、3～10個の炭素原子）、アリールエステル（例えば、6～14個の炭素原子（6～10個の炭素原子が含まれる））、およびその複素環アナログ（例えば、3～14個の環原子（その1～3個を酸素、窒素、および硫黄ヘテロ原子から選択することができる））が含まれるが、これらに限定されず、アルコール残基はさらなる置換基を保有することができる。いくつかの実施形態では、本

50

明細書中に開示の化合物のエステルは、 $C_{1-10}$  アルキルエステル（メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、*t*-ブチルエステル、ペンチルエステル、イソペンチルエステル、ネオペンチルエステル、およびヘキシルエステルなど）、 $C_{3-10}$  シクロアルキルエステル（シクロプロピルエステル、シクロプロピルメチルエステル、シクロブチルエステル、シクロペンチルエステル、およびシクロヘキシルエステルなど）、またはアリールエステル（フェニルエステル、ベンジルエステル、およびトリルエステルなど）であり得る。

#### 【0075】

酸性部分を有することができる本教示の化合物中の薬学的に許容可能な塩を、有機塩基および無機塩基を使用して形成することができる。脱保護に利用可能な酸性水素数に応じ、モノアニオン塩およびポリアニオン塩の両方が意図される。塩基を使用して形成される適切な塩には、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩などの金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、またはマグネシウム塩）；アンモニア塩および有機アミン塩（モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、モノ、ジ、もしくはトリ低級アルキルアミンを用いて形成されたアミン（例えば、エチル-*tert*-ブチル-、ジエチル-、ジイソプロピル-、トリエチル-、トリブチル-、またはジメチルプロピルアミン）、またはモノ-、ジ-、もしくはトリヒドロキシ低級アルキルアミン（例えば、モノ-、ジ-、またはトリエタノールアミン）など）が含まれる。無機塩基の特定の非限定的な例には、 $NaHCO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $KHCO_3$ 、 $K_2CO_3$ 、 $Cs_2CO_3$ 、 $LiOH$ 、 $NaOH$ 、 $KOH$ 、 $NaH_2PO_4$ 、 $Na_2HPO_4$ 、および $Na_3PO_4$ が含まれる。分子内塩を形成することもできる。同様に、本明細書中に開示の化合物が塩基性部分を含む場合、有機酸および無機酸を使用して塩を形成することができる。例えば、塩を以下の酸から形成することができる：酢酸、プロピオン酸、乳酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、ジクロロ酢酸、エテンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、ナフタレンスルホン酸、硝酸、シュウ酸、パモン酸、パントテン酸、リン酸、フタル酸、プロピオン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、およびカンファースルホン酸、ならびに他の公知の薬学的に許容可能な酸。

#### 【0076】

本教示はまた、本明細書中に記載の少なくとも1つの化合物および1つまたは複数の薬学的に許容可能なキャリア、賦形剤、または希釈剤を含む薬学的組成物を提供する。かかるキャリアの例は当業者に周知であり、許容可能な薬学的手順（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、17th edition、Alfonso R. Gennaro編、Mack Publishing Company、Easton、PA（1985）（その全開示が全ての目的のために本明細書中で参考として援用される）に記載の手順など）にしたがって調製することができる。本明細書中で使用する場合、「薬学的に許容可能な」は、毒物学的視点から薬学的適用での使用に許容可能であり、有効成分と有害に相互作用しない物質をいう。したがって、薬学的に許容可能なキャリアは、処方物中の他の成分と適合し、且つ生物学的に許容可能であるものである。補足的有効成分を、薬学的組成物中に組み込むこともできる。

#### 【0077】

本教示の化合物を、そのままか従来の薬学的キャリアと組み合わせて経口または非経口で投与することができる。適用可能な固体キャリアには、香味物質、潤滑剤、可溶化剤、懸濁剤、充填剤、流動促進剤、圧縮助剤、結合剤もしくは錠剤の崩壊剤、またはカプセル化材料としても作用することができる1つまたは複数の物質が含まれ得る。化合物を、従来の様式で（例えば、公知の抗炎症薬のために使用される様式と類似の様式で）処方することができる。本明細書中に開示の化合物を含む経口処方物は、任意の従来より使用されている経口形態（錠剤、カプセル、口腔形態、トローチ、ロゼンジ、および経口用の液体、懸濁液、または溶液が含まれる）を含むことができる。粉末では、キャリアは、微粉化

固体であり得、これは、微粉化化合物との混合物である。錠剤では、本明細書中に開示の化合物を、適切な比率で必要な圧縮性を有するキャリアと混合し、望ましい形状およびサイズに圧縮することができる。粉末および錠剤は、化合物の99%まで含むことができる。

#### 【0078】

カプセルは、1つまたは複数の本明細書中に開示の化合物と不活性充填剤および/または希釈剤（薬学的に許容可能なデンプン（例えば、トウモロコシ、ジャガイモ、またはタピオカのデンプン）、糖、人工甘味剤、粉末セルロース（例えば、結晶および微結晶性のセルロース）、小麦粉、ゼラチン、およびガムなど）との混合物を含むことができる。

#### 【0079】

有用な錠剤処方物を、従来の圧縮法、湿式造粒法、または乾式造粒法によって作製することができる。この錠剤処方物は、薬学的に許容可能な希釈剤、結合剤、潤滑剤、崩壊剤、界面修飾剤（界面活性剤が含まれる）、懸濁剤または安定剤（ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、糖、ラクトース、デキストリン、デンプン、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ポリビニルピロリジン、アルギン酸、アカシアガム、キサンタンガム、クエン酸ナトリウム、複合珪酸塩、炭酸カルシウム、グリシン、スクロース、ソルビトール、第二リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、低融点ワックス、およびイオン交換樹脂が含まれるが、これらに限定されない）を使用することができる。界面修飾剤には、非イオン性および陰イオン性の界面修飾剤が含まれる。界面修飾剤の代表例には、ポロキサマー188、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化蠟、ソルビタンエステル、コロイド状二酸化ケイ素、リン酸塩、ドデシル硫酸ナトリウム、マグネシウムケイ酸アルミニウム、およびトリエタノールアミンが含まれるが、これらに限定されない。本明細書中の経口処方物は、化合物の吸収を変化させるための標準的な遅延放出または持続放出の処方物を使用することができる。経口処方物はまた、必要に応じて適切な可溶化剤または乳化剤を含む本明細書中に開示の化合物を含む水または果汁の投与からなり得る。

#### 【0080】

溶液、懸濁液、乳濁液、シロップ、エリキシルの調製および吸入送達のために液体キャリアを使用することができる。本教示の化合物を、薬学的に許容可能な液体キャリア（水、有機溶媒、もしくはこれらの混合物または薬学的に許容可能な油および脂肪など）中に溶解または懸濁することができる。液体キャリアは、他の適切な薬学的添加物（可溶化剤、乳化剤、緩衝液、防腐剤、甘味料、香味物質、懸濁剤、増粘剤、色素、粘度調節剤、安定剤、および浸透圧調節剤など）を含むことができる。経口投与または非経口投与のための液体キャリアの例には、水（特に、本明細書中に記載の添加物（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液などのセルロース誘導体）を含む）、アルコール（1価アルコールおよび多価アルコール（例えば、グリコールなど）が含まれる）およびその誘導体、および油（例えば、ココナッツ油およびラッカセイ油）が含まれるが、これらに限定されない。非経口投与のために、キャリアは、油性エステル（オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルなど）であり得る。滅菌液体キャリアを、非経口投与のための滅菌液体形態の組成物中で使用する。圧縮組成物のための液体キャリアは、ハロゲン化炭化水素または他の薬学的に許容可能な噴射剤であり得る。

#### 【0081】

滅菌溶液または懸濁液である液体薬学的組成物を、例えば、筋肉内注射、腹腔内注射、または皮下注射によって使用することができる。滅菌溶液を、静脈内投与することもできる。経口投与のための組成物は、液体または個体のいずれかであり得る。

#### 【0082】

好ましくは、薬学的組成物は、単位投薬形態（例えば、錠剤、カプセル、粉末、溶液、懸濁液、乳濁液、顆粒、または座剤）である。かかる形態では、薬学的組成物は、適量の

化合物を含む単位用量に細分することができる。単位投薬形態は、パッケージングされた組成物（例えば、包装された粉末、バイアル、アンプル、液体を含む充填済みシリンジまたはサシェ）であり得る。あるいは、単位投薬形態は、カプセルまたは錠剤自体であり得るか、適切な数の任意のかかる組成物を包装形態に含むことができる。かかる単位投薬形態は、約 1 mg / kg の化合物から約 500 mg / kg の化合物まで含むことができ、単回用量または 2 回以上の用量で投与することができる。かかる用量を、レシピエントの血流への化合物の指向に有用な任意の様式（経口、挿入物、非経口（静脈内、腹腔内、および皮下注射が含まれる）、直腸、膣、および経皮が含まれる）で投与することができる。

#### 【0083】

特定の病状または障害の治療または阻害のために投与する場合、有効投薬量は、使用した特定の化合物、投与様式、治療を受ける容態の重症度、および治療を受ける個体に関する種々の物理的要因に応じて変化し得ると理解される。治療的应用では、本教示の化合物を、疾患およびその合併症を治療するか症状を少なくとも部分的に改善するのに十分な量で既に罹患している患者に投与することができる。特定の個体の治療で使用される投薬量を、典型的には、担当医によって主観的に決定しなければならない。関与する可変要因には、特定の容態およびその状態ならびに患者のサイズ、年齢、および応答パターンが含まれる。

10

#### 【0084】

いくつかの場合（例えば、肺が標的器官である患者）、デバイス（定量吸入器、呼吸操作吸入器、複数回投与乾燥粉末吸入器、ポンプ、圧搾作動噴霧ディスペンサー、エアゾールディスペンサー、およびエアゾール噴霧器などであるが、これらに限定されない）を使用して、化合物を患者の気道に直接投与することが望ましいかもしれない。鼻腔内吸入または気管支内吸入による投与のために、本教示の化合物を、液体組成物、固体組成物、またはエアゾール組成物に処方することができる。液体組成物は、例として、1 つまたは複数の薬学的に許容可能な溶媒中に溶解、部分溶解、または懸濁した 1 つまたは複数の本教示の化合物を含むことができ、例えば、ポンプまたは圧搾作動噴霧ディスペンサーによって投与することができる。溶媒は、例えば、等張生理食塩水または静菌水であり得る。固体組成物は、例として、ラクトースまたは気管支内使用に許容可能な他の不活性粉末と混合した 1 つまたは複数の本教示の化合物を含む粉末調製物であり得、例えば、エアゾールディスペンサーまたは固体組成物を包み込むカプセルを破壊または貫通して吸入用の固体組成物を送達させるでデバイスによって投与することができる。エアゾール組成物は、例として、1 つまたは複数の本教示の化合物、噴射剤、界面活性剤、および共溶媒を含むことができ、例えば、定量デバイスによって投与することができる。噴射剤は、クロロフルオロカーボン（CFC）、ヒドロフルオロアルカン（HFA）、または生理学的に許容可能な他の噴射剤であり得る。

20

30

#### 【0085】

本明細書中に記載の化合物を、非経口または腹腔内に投与することができる。これらの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、またはエステルの溶液または懸濁液を、ヒドロキシル-プロピルセルロースなどの界面活性剤と適切に混合した水中で調製することができる。グリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびその油中での混合物中で分散物を調製することもできる。通常の保存および使用条件下で、これらの調製物は、典型的には、微生物成長を阻害するための防腐剤を含む。

40

#### 【0086】

注射に適切な薬学的形態には、滅菌水溶液または分散物、および滅菌注射液または分散物の即時調製のための滅菌粉末が含まれ得る。いくつかの実施形態では、形態は、滅菌し、シリンジを通過するようにするような粘度にすることができる。形態は、好ましくは、製造および保存条件下で無菌であり、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に対して保存することができる。キャリアは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコール）、その適切な混合物、ならびに植物油を含む溶媒または分散媒であり得る。

50

## 【0087】

本明細書中に記載の化合物を、経皮、すなわち、体表および身体の通路の内層（上皮組織および粘膜組織が含まれる）を通して投与することができる。かかる投与を、本教示の化合物（その薬学的に許容可能な塩、水和物、またはエステルが含まれる）を含むローション、クリーム、フォーム、パッチ、懸濁液、溶液、および座剤（直腸および膣）を使用して行うことができる。表皮を介して本教示の化合物を送達させる局所処方物は、炎症、乾癬、および関節炎の局所治療に有用であり得る。

## 【0088】

本明細書中に開示の化合物などの化合物および化合物に対して不活性であり得、皮膚に対して無毒であり得、皮膚を介した血流への全身吸収のために化合物を送達させることができるキャリアを含む経皮貼布の使用によって経皮投与することができる。キャリアは、クリームおよび軟膏、ペースト、ゲル、ならびに閉塞デバイスなどの多数の形態をとることができる。クリームおよび軟膏は、水中油滴型または油中水滴型の粘性液体または半固体の乳濁液であり得る。化合物を含む石油または親水性石油中に分散された吸収性粉末から構成されるペーストも適切であり得る。種々の閉塞デバイスを使用して、血流に化合物を放出させることができる（キャリアを含むか含まない化合物を含むリザーバを覆う半透膜または化合物を含むマトリックスなど）。他の閉塞デバイスは、文献中で公知である。

10

## 【0089】

本明細書中に記載の化合物を、従来の座剤の形態で、直腸または膣に投与することができる。座剤処方物は、伝統的な材料（カカオバター（座剤の融点を変化させるためのワックスを添加または無添加）およびグリセリンが含まれる）から作製することができる。水溶性座剤基剤（種々の分子量のポリエチレングリコールなど）も使用することができる。

20

## 【0090】

液体処方物またはナノカプセルを使用して、本教示の化合物を宿主細胞に *in vitro* または *in vivo* のいずれかで導入することができる。液体処方物およびナノカプセルを、当該分野で公知の方法によって調製することができる。

## 【0091】

本教示の化合物の有効性を増大させるために、化合物を標的疾患の治療で有効な他の薬剤と組み合わせることが望ましい可能性がある。例えば、標的疾患の治療で有効な他の活性化合物（すなわち、他の有効成分または薬剤）を、本教示の化合物と共に投与することができる。他の薬剤を、本明細書中に開示の化合物と同時または異なる時間で投与することができる。

30

## 【0092】

本教示の化合物は、哺乳動物（例えば、ヒト）における病的状態または障害の治療、障害、または予防に有用であり得る。したがって、本教示は、本教示の化合物（またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル）または薬学的に許容可能なキャリアと組み合わせるか伴って1つまたは複数の本教示の化合物を含む薬学的組成物の哺乳動物への投与による病的状態または障害を治療または阻害する方法を提供する。本教示の化合物を、単独で投与するか、病的状態または障害の治療または阻害のための他の治療に有効な化合物または療法と組み合わせて投与することができる。本明細書中で使用する場合、「治療に有効な」は、望ましい生物活性または生物学的影響を誘発する物質または量をいう。本明細書中で使用する場合、「治療」は、容態の部分的または完全な緩和、障害、および/または改善をいう。

40

## 【0093】

本教示は、さらに、哺乳動物における病的状態または障害の治療、障害、または予防のための活性な治療物質としての本明細書中に開示の化合物ならびにその薬学的に許容可能な塩、水和物、およびエステルの使用を含む。いくつかの実施形態では、病的状態または障害は、セレクチン媒介性細胞内接着に関連し得る。したがって、本教示は、さらに、本明細書中に記載の化合物を使用したこれらの病的状態および障害を治療または予防する方法を提供する。

50



## 【0094】

いくつかの実施形態では、本教示は、有効量の本教示の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステルを哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物におけるセレクチン媒介性細胞内接着を阻害する方法を提供する。一定の実施形態では、本教示は、治療有効量の本明細書中に開示の化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物における疾患、障害、容態、または望ましくない過程に関連するセレクチン媒介性細胞内接着を阻害する方法を提供する。

## 【0095】

いくつかの実施形態では、疾患、障害、容態、または望ましくない過程は、感染、転移、望ましくない免疫学的過程、望ましくない血栓症過程、または炎症成分を有する疾患もしくは容態（例えば、心血管疾患、糖尿病、または関節リウマチ）であり得る。いくつかの実施形態では、疾患、障害、容態、または望ましくない過程は、アテローム性動脈硬化症、アテローム性血栓症、再狭窄、心筋梗塞、虚血再灌流、レイノー症候群、炎症性腸疾患、骨関節炎、急性呼吸急迫症候群、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、気腫、肺炎症、遅延型過敏反応、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、熱傷、卒中、実験的アレルギー性脳脊髄炎、外傷に続発する多臓器損傷症候群、好中球性皮膚症（スウィート病）、糸球体腎炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、壊死性腸炎、サイトカイン誘導性毒性、歯肉炎、歯周炎、溶血性尿毒症症候群、乾癬、全身性エリテマトーデス、自己免疫疾患甲状腺炎、多発性硬化症、関節リウマチ、グレーブス病、血液透析または白血球搬出に関連する治療の免疫関連副作用、顆粒球輸血関連症候群、深静脈血栓症、血栓後症候群、不安定アングナ、一過性虚血発作、末梢血管疾患（例えば、末梢動脈疾患）、癌関連転移、鎌状赤血球症候群（鎌状赤血球貧血が含まれるが、これらに限定されない）、臓器拒絶（移植片対宿主）、または鬱血性心不全であり得る。

## 【0096】

いくつかの実施形態では、疾患、障害、容態、または望ましくない過程は、細菌、ウイルス、または寄生虫によって媒介される望ましくない感染過程（例えば、歯肉炎、歯周炎、溶血性尿毒症症候群、または顆粒球輸血関連症候群）であり得る。

## 【0097】

いくつかの実施形態では、疾患、障害、容態、または望ましくない過程は、癌関連転移であり得る。さらなる実施形態では、疾患、障害、容態、または望ましくない過程は、望ましくない免疫学的過程に関連する疾患または障害（例えば、乾癬、全身性エリテマトーデス、自己免疫疾患甲状腺炎、多発性硬化症、関節リウマチ、グレーブス病、および血液透析または白血球搬出に関連する治療の免疫関連副作用）であり得る。一定の実施形態では、疾患、障害、容態、または望ましくない過程は、望ましくない血栓症過程に関連する容態（例えば、深静脈血栓症、不安定アングナ、一過性虚血発作、末梢血管疾患、血栓後症候群、静脈血栓塞栓症、または鬱血性心不全）であり得る。

## 【0098】

いくつかの実施形態では、本教示は、移植臓器（例えば、本教示の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステルを臓器に投与する工程を含む移植腎）における望ましくない免疫学的過程を改善する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本教示は、本教示の化合物を必要とする患者に投与する工程を含む、鎌状赤血球症候群（例えば、鎌状赤血球貧血）の症状を治療または改善する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、セレクチン媒介性細胞内接着に関連する疾患または障害のためのバイオマーカーを有するヒト、哺乳動物、または動物を同定する工程および治療有効量の本明細書中に記載の化合物をヒト、哺乳動物、または動物に投与する工程を含むことができる。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、1つまたは複数の可溶性P-セレクチン、CD40、CD40リガンド、MAC-1、TGFB、ICAM、VCAM、IL-1、IL-6、IL-8、エオタキシン、RANTES、MCP-1、PIGF、CRP、SAA、および血小板単球凝集体であり得る。

## 【0099】

本教示の化合物を、以下のスキームに概説の手順に従って、市販の出発物質、文献で公知の化合物、または当業者に公知の標準的な合成方法および手順の使用によって容易に調製される中間体から調製することができる。有機分子の調製のための標準的な合成方法および手順ならびに官能基の変換および操作を、関連する化学論文または本分野の標準的なテキストから容易に得ることができる。典型的または好ましい過程の条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合、他で示さない限り、他の過程条件も使用することができると認識されるであろう。至適反応条件は、使用される特定の反応物または溶媒に応じて変化し得るが、当業者は、かかる条件を日常的な至適化手順で決定することができる。有機合成の当業者は、示した合成工程の性質および順序を本明細書中に記載の化合物の形成を至適化する目的で変化させることができると認識するであろう。

10

## 【0100】

本明細書中に記載の過程を、当該分野で公知の任意の適切な方法にしたがってモニタリングすることができる。例えば、生成物の形成を、分光学的手段（核磁気共鳴分光法（例えば、 $^1\text{H}$ または $^{13}\text{C}$ ）、赤外分光法、分光光度法（例えば、UV-可視）、質量分析など）またはクロマトグラフィ（高速液体クロマトグラフィ（HPLC）、ガスクロマトグラフィ（GC）、ゲル浸透クロマトグラフィ（GPC）、または薄層クロマトグラフィ（TLC）など）によってモニタリングすることができる。

## 【0101】

化合物の調製は、種々の化学基の保護および脱保護を含むことができる。当業者は、保護および脱保護ならびに適切な保護基の選択の必要性を容易に決定することができる。保護基の化学を、例えば、Greeneら、Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed. (Wiley & Sons, 1991)（その全開示が全ての目的のために本明細書中で参考として援用される）に見出すことができる。

20

## 【0102】

本明細書中に記載の反応または過程を、適切な溶媒中で行うことができ、有機合成の当業者は、この溶媒を容易に選択することができる。適切な溶媒は、典型的には、反応実施温度（すなわち、溶媒の凍結温度から溶媒の沸点までの範囲であり得る温度）で、反応物、中間体、および/または生成物と実質的に反応しない。所与の反応を、1つの溶媒または1つを超える溶媒の混合物中で行うことができる。特定の反応工程に応じて、特定の反応工程に適切な溶媒を選択することができる。

30

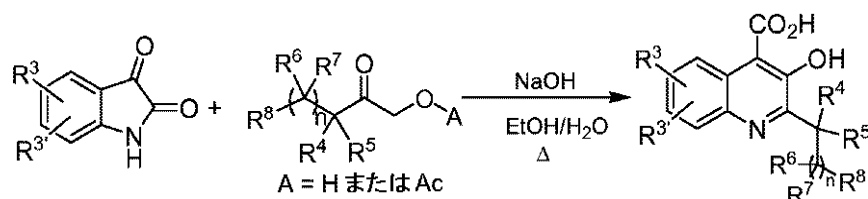
本教示の化合物を、一般に、スキーム1～6にしたがって合成することができる。

## 【0103】

## スキーム1

## 【0104】

## 【化20】



40

上記のスキーム1（式中、 $n$ 、 $R^3$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および $R^8$ は、本明細書中に定義の通りである）に示すように、本教示の化合物を、塩基（例えば、 $\text{NaOH}$ ）の存在下で任意選択的に置換されたインドリン-2,3-ジオンを任意選択的に置換された酢酸2-オキソ-プロピルまたは対応するアルコールと反応させることによって調製することができる。

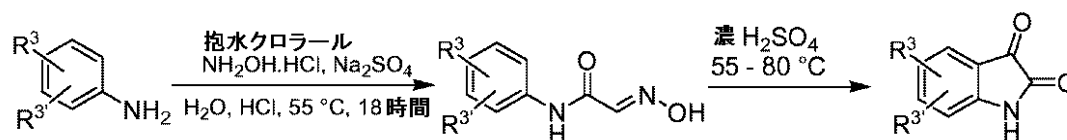
## 【0105】

## スキーム2

50

【 0 1 0 6 】

【 化 2 1 】



上記のスキーム 2 (式中、 $R^3$  および  $R^{3'}$  は、本明細書中に定義の通りである) に示すように、置換インドリン - 2, 3 - ジオンを、適切に置換したアニリンから調製することができる。

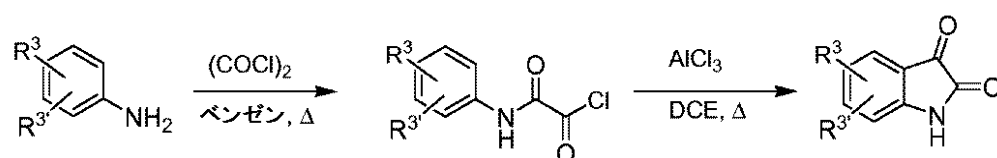
10

【 0 1 0 7 】

スキーム 3

【 0 1 0 8 】

【 化 2 2 】



あるいは、上記のスキーム 3 (式中、 $R^3$  および  $R^{3'}$  は、本明細書中に定義の通りである) に示すように、置換インドリン - 2, 3 - ジオンを、適切に置換したアニリンから調製することができる。

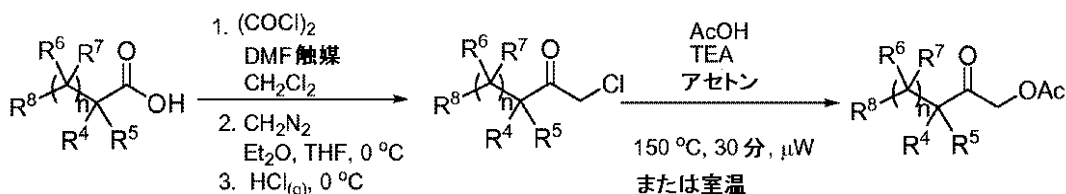
20

【 0 1 0 9 】

スキーム 4

【 0 1 1 0 】

【 化 2 3 】



30

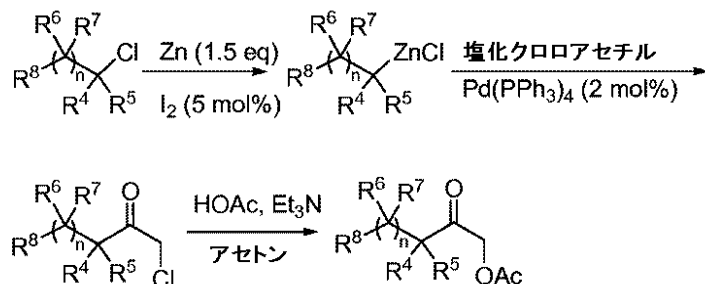
上記のスキーム 4 (式中、 $n$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および  $R^8$  は、本明細書中に定義の通りである) に示すように、置換酢酸 2 - オキシ - プロピルを、適切に置換したカルボン酸から調製することができる。

【 0 1 1 1 】

スキーム 5

【 0 1 1 2 】

【 化 2 4 】



40

あるいは、上記のスキーム 5 (式中、 $n$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および  $R^8$  は、本明細書中に定義の通りである) に示すように、置換酢酸 2 - オキシ - プロピルを、適切に

50

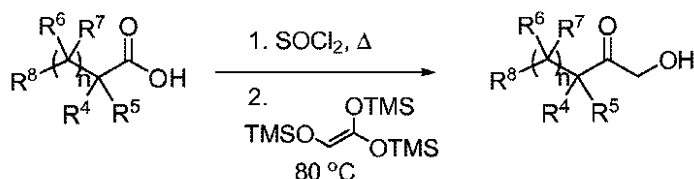
置換したハライドから調製することができる。

【 0 1 1 3 】

スキーム 6

【 0 1 1 4 】

【 化 2 5 】



10

あるいは、上記のスキーム 6（式中、 $n$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および  $R^8$  は、本明細書中に定義の通りである）に示すように、置換酢酸 2 - オキソ - プロピルの対応するアルコールを、適切に置換したカルボン酸から調製することができる。

【 実施例 】

【 0 1 1 5 】

以下の制限されない実施例を、本教示を例示することのみのために示す。当業者は、例示されていないが、依然として本教示の一部を形成する多数の等価物および変形形態が存在すると理解するであろう。

【 0 1 1 6 】

20

中間体の調製

中間体 1：1 - クロロ - 3 - メチル - 3 - フェニルブタン - 2 - オンの調製

窒素雰囲気下の 250 mL の丸底フラスコに、2 - メチル - 2 - フェニルプロパン酸（5.0 g、30.9 mmol、1.0 当量）および 100 mL の塩化メチレンを添加した。得られた攪拌溶液に、塩化オキサリル（3.2 mL、37.04 mmol、1.2 当量）および 3 滴のジメチルホルムアミド（DMF）を添加した。ガス発生が終わるまで、混合物を室温で攪拌した。全揮発性物質を真空下で除去して、油性固体を得た。この物質を 50 mL の無水テトラヒドロフラン（THF）に再溶解し、100 mL のジアゾメタンのエーテル溶液を 0 で滴下した。得られた溶液を室温にゆっくり加温し、さらに 12 時間攪拌した。溶液を 0 に冷却し、塩化水素（HCl）ガスを、溶液に 5 分間バブリングした。砕いた氷を混合物に添加し、15 分間攪拌し続けた。層を分離し、水層を 50 mL のジエチルエーテルでそれぞれ 2 回抽出した。合わせた有機層を、100 mL の飽和重炭酸ナトリウム溶液でそれぞれ 3 回、100 mL の水でそれぞれ 3 回、および 100 mL の飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去して、無色オイルとして中間体 1 を得た（5.73 g、収率 94%）。 $^1\text{H}$  NMR（400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） 1.55（s, 6 H），4.03（s, 2 H），6.57 - 7.64（m, 5 H）。

30

【 0 1 1 7 】

中間体 2：酢酸 3 - メチル - 2 - オキソ - 3 - フェニルブチルの調製

20 mL マイクロ波反応バイアルに、中間体 1（1 - クロロ - 3 - メチル - 3 - フェニルブタン - 2 - オン、5.73 g、29.16 mmol、1.0 当量）および 15 mL のアセトンを添加した。得られた溶液に、酢酸（2.2 mL、37.9 mmol、1.3 当量）およびトリエチルアミン（5.3 mL、37.9 mmol、1.3 当量）を添加した。バイアルを密封し、マイクロ波反応器中で 150 に 30 分間加熱した。得られた懸濁液を 200 mL の水に注ぎ、100 mL の酢酸エチルでそれぞれ 3 回抽出した。合わせた有機層を、250 mL の水でそれぞれ 3 回および 250 mL の飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して褐色オイルを得た。これをシリカゲルクロマトグラフィ（Bio tag e Flash 40、0 ~ 10% 酢酸エチル / ヘキサン）によって精製して、白色固体として中間体 2 を得た（4.75 g、収率 74%）。 $^1\text{H}$  NMR（400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） 1.55（s, 6

40

50

H), 2.10 (s, 3 H), 4.56 (s, 2 H), 6.58 - 7.98 (m, 5 H)。

【0118】

中間体3: 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [g] インドール - 2, 3 - ジオンの調製

Yangら (J. Am. Chem. Soc., 1996, 118: 9557を参照のこと) に記載のイサチン合成を使用した。抱水クロラル (3.28 g、19.8 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (4.13 g、59.4 mmol)、および硫酸ナトリウム (23 g、165 mmol) を、500 mL の丸底フラスコに入れ、120 mL の水を添加した。懸濁液を N<sub>2</sub> バルーン下で全ての固体が溶解するまで 55 に加熱し、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 1 - イルアミン (Aldrich、2.43 g、16.5 mmol) を含む 2 M 塩酸水溶液の乳濁液を添加した。一晩加熱し続けた。18 時間後、反応混合物を室温に冷却した。褐色塊を含む沈殿を濾過によって回収し、水で洗浄し、一晩乾燥させて、イソニトロソアセトアニリドを得た (3.4 g)。イソニトロソアセトアニリド (3.4 g) を、65 で少量ずつ 12.4 mL の濃硫酸が入った丸底フラスコに攪拌しながら添加した。全てのイソニトロソアセトアニリドを添加した後、紫黒色溶液を 85 で 10 分間攪拌し、ビーカー内の砕いた氷に注いだ。ビーカーの外側に触れて冷たく感じるまでさらなる氷を添加した。橙褐色沈殿を濾過によって回収し、一晩乾燥させてイサチン3を得て、これを抽出によって精製した。中間体3 (5.7 g) を 400 mL の加熱酢酸エチルでそれぞれ 3 回抽出し、不溶性固体を破棄した。酢酸エチルを蒸発させて、3.83 g の純物質を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド - d<sub>6</sub> ("DMSO - d<sub>6</sub>")) 1.74 (m, 4 H), 2.50 (m, 2 H), 2.74 (t, J = 5.81 Hz, 2 H), 6.79 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 10.95 (s, 1 H)。

10

20

【0119】

中間体4: 6, 7 - ジメチル - 1H - インドール - 2, 3 - ジオンの調製

Rewcastleら (J. Med. Chem., 1991, 34: 217を参照のこと) に記載のイサチン合成を使用した。抱水クロラル (45 g、0.27 mol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (205 g、1.25 mol)、および硫酸ナトリウム (226.5 g、1.6 mol) を 2 L 丸底フラスコに入れ、750 mL の水を添加した。この懸濁液に、2, 3 - ジメチルアニリン (29.05 g、0.24 mol) を含む濃塩酸 (HCl、25 mL) を含有する 250 mL の水を添加した。懸濁液を N<sub>2</sub> 下にて 45 で 90 分間加熱し、次いで、52 で 45 分間および 75 で 60 分間加熱した。反応混合物を室温に冷却した。沈殿物を濾過によって回収し、水および石油エーテルで洗浄し、減圧デシケーター中で一晩乾燥させて、粗 N - (2, 3 - ジメチル - フェニル) - 2 - ヒドロキシミノ - アセトアミド を得た (40.1 g、87%)。

30

【0120】

N - (2, 3 - ジメチル - フェニル) - 2 - ヒドロキシミノ - アセトアミド (20 g、0.1 mol) を、攪拌しながら少量ずつ 70 ~ 80 で 1 時間 80 mL の CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H に添加した。添加完了後、同一温度で 15 分間静置し、ビーカー内の砕いた氷に注いだ。ビーカーの外側に触れて冷たく感じるまでさらなる氷を添加した。沈殿物を回収し、1 N NaOH 水溶液に溶解した。酢酸での中和によって不純物が沈殿し、これを濾過によって除去し、濾液を酸性化 (HCl) して、固体として中間体4を得た (12.8 g、収率 70%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 2.09 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 6.89 (d, J = 7.58 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 7.58 Hz, 1 H), 11.02 (s, 1 H)。

40

【0121】

中間体5: 7 - イソプロピルインドリン - 2, 3 - ジオンの調製

中間体3のために使用した手順にしたがって、中間体5を褐色粉末として調製した (収率 46%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 1.18 (d, J = 6.

50

8 Hz, 6 H), 3.04 (sep, 1 H), 7.06 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 11.09 (s, 1 H). MS (エレクトロスプレー) 188 (M - H)<sup>-</sup>.

#### 【0122】

中間体 7: 2 - クロロ - 1 - (1 - フェニルシクロプロピル) エタノンの調製

窒素雰囲気下の 250 mL の丸底フラスコに、1 - フェニルシクロプロパンカルボン酸 (5.0 g、30.9 mmol、1.0 当量) および 100 mL の塩化メチレンを添加した。得られた攪拌溶液に、塩化オキサリル (3.2 mL、37.04 mmol、1.2 当量) および 3 滴の DMF を添加した。ガス発生が終わるまで、混合物を室温で攪拌した。全揮発性物質を真空下で除去して、油性固体を得た。この物質を、50 mL の無水 THF に溶解し、0 に冷却した 100 mL のジアゾメタンのエーテル溶液に滴下した。得られた溶液を室温にゆっくり加温し、12 時間攪拌した。溶液を再度 0 に冷却し、HCl ガスを溶液に 5 分間バブリングした。砕いた氷を混合物に添加し、15 分間攪拌し続けた。層を分離し、水層を 50 mL のジエチルエーテルでそれぞれ 2 回抽出した。合わせた有機層を、100 mL の飽和重炭酸ナトリウム溶液でそれぞれ 3 回、100 mL の水でそれぞれ 3 回、および 100 mL の飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去して、無色オイルとして中間体 7 を得た (3.71 g、収率 61%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.28 (q, J = 3.79 Hz, 2 H), 1.73 (q, J = 3.37 Hz, 2 H), 4.11 (s, 2 H), 6.58 - 7.80 (m, 5 H)。

10

20

#### 【0123】

中間体 8: 酢酸 2 - オキソ - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル) エチルの調製

20 mL マイクロ波反応バイアルに、中間体 7 (2 - クロロ - 1 - (1 - フェニルシクロプロピル) エタノン、3.71 g、19.07 mmol、1.0 当量) および 15 mL のアセトンを添加した。得られた溶液に、酢酸 (1.41 mL、24.8 mmol、1.3 当量) およびトリエチルアミン (3.5 mL、24.8 mmol、1.3 当量) を添加した。バイアルを密封し、マイクロ波反応器中で 150 に 30 分間加熱した。得られた懸濁液を 200 mL の水に注ぎ、100 mL の酢酸エチルでそれぞれ 3 回抽出した。合わせた有機層を、250 mL の水でそれぞれ 3 回および 250 mL の飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機層硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して褐色オイルを得、これをシリカゲルクロマトグラフィ (Biotage Flash 40、0 ~ 10% 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製して、白色固体として所望の生成物を得た (中間体 8、1.51 g、収率 36%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.24 (q, J = 3.54 Hz, 2 H), 1.69 (q, J = 3.54 Hz, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 4.57 (s, 2 H), 6.35 - 8.47 (m, 5 H)。

30

#### 【0124】

中間体 9: 2 - (ヒドロキシイミノ) - N - (2 - ヨードフェニル) アセトアミドの調製

中間体 3 についての上記手順にしたがって、2 - ヨードアニリン (10 g、46 mmol) を、抱水クロラル (9.1 g、55 mmol)、ヒドロキシシルアミン塩酸塩 (11.4 g、0.165 mol)、および硫酸ナトリウム (52 g、0.366 mol) と反応させて、ベージュ色固体として 2 - (ヒドロキシイミノ) - N - (2 - ヨードフェニル) アセトアミドを得た (11.0 g、収率 83%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 6.99 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.41 (t, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.76 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1 H), 9.38 (s, 1 H), 12.42 (s, 1 H)。

40

#### 【0125】

中間体 10: 7 - ヨードインドリン - 2, 3 - ジオンの調製

50

中間体 3 についての上記手順にしたがって、2 - (ヒドロキシイミノ) - N - (2 - ヨードフェニル) アセトアミド (11.0 g、38.0 mmol) を含む 30 mL の濃硫酸を加熱して、暗赤色粉末を得た (中間体 10、8.30 g、収率 80%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 6.89 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 11.01 (s, 1 H)。

#### 【0126】

中間体 11: 7 - フェニルインドリン - 2, 3 - ジオンの調製

Lisowski ら (J. Org. Chem., 2000, 65: 4193 を参照のこと) に記載の手順にしたがった。還流冷却器を取り付けた 1 L の 3 口丸底フラスコに、7 - ヨードインドリン - 2, 3 - ジオン (中間体 10、2.0 g、7.33 mmol) およびテトラキス [トリフェニルホスフィン] パラジウム (0.424 g、0.367 mmol) を添加し、その後に 225 mL の 1, 2 - ジメトキシエタンを添加した。開口して真空にし、次いで窒素で 3 回陽圧化することによって、反応容器内の大気を不活性にした。フェニルボロン酸 (Aldrich、0.983 g、8.06 mmol) および重炭酸ナトリウム (1.23 g、14.7 mmol) を含む 225 mL の水溶液を添加し、排気 / 窒素パージ手順をもう 1 回繰り返した。薄層クロマトグラフィ (t.l.c.) (10% 酢酸エチルを含むジクロロメタン) が 7 - ヨードインドリン - 2, 3 - ジオンの完全な消失を示すまで (1 ~ 2 時間)、反応混合物を還流温度で加熱した。室温に冷却後、1, 2 - ジメトキシエタンを、減圧下で除去した。残渣を 1 M 塩酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。酢酸エチルを減圧下で除去して、粗 7 - フェニルインドリン - 2, 3 - ジオンを得た。

#### 【0127】

手順をさらに 8 回繰り返した。合わせた粗生成物を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ (1% 酢酸エチルを含むジクロロメタン) によって精製して、橙色針状結晶として純粋な 7 - フェニルインドリン - 2, 3 - ジオンを得た (10.94 g、18 g の 7 - ヨードインドリン - 2, 3 - ジオンからの純度 74%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.48 (m, 6 H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 10.91 (s, 1 H)。

#### 【0128】

中間体 12: 2 - (ヒドロキシイミノ) - N - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) アセトアミドの調製

中間体 3 のために使用した手順にしたがって、中間体 12 を調製した (収率 85%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.31 (m, 1 H), 7.42 (m, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 7.97 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1 H), 9.71 (s, 1 H), 12.39 (s, 1 H)。

#### 【0129】

中間体 13: 7 - (トリフルオロメトキシ) インドリン - 2, 3 - ジオンの調製

Marvel ら (Org. Synth. Coll. Vol. I, 327 を参照のこと) に記載の手順にしたがった。中間体 12 (11.9 g、48.5 mmol) を少量ずつ 55 で 35 mL の濃硫酸が入った 250 mL エルレンマイヤーフラスコに添加した。全アセトアミドを添加するまで溶液温度を 70 未満に維持し、80 に 10 分間上昇させた。暗色溶液を室温に冷却し、175 mL の砕いた氷に注いだ。30 分間の静置後、沈殿物を濾過によって回収し、水で 3 回洗浄し、真空下で乾燥させて、次の工程での使用に十分な純度のインドリン - 2, 3 - ジオンを得た (中間体 13、8.32 g、収率 70%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 11.71 (s, 1 H)。

#### 【0130】

中間体 14: N - (4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシ

プロパン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (ヒドロキシイミノ)アセトアミドの調製

250 mLの丸底フラスコに、2 - (4 - アミノフェニル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール (2.0 g、7.72 mmol、1.0 当量)、抱水クロラル (1.53 g、9.27 mmol、1.2 当量)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.9 g、27.02 mmol、3.5 当量)、硫酸ナトリウム (10.97 g、77.22 mmol、10.0 当量)、50 mLの水、および12 mLの1.2 N HClを添加した。得られた混合物を55 に加熱し、15時間撹拌した。得られた懸濁液を室温に冷却し、沈殿したオキシム中間体14を濾過によって得た。

【0131】

中間体15：5 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)インドリン - 2, 3 - ジオンの調製

粗中間体14を20 mLの濃硫酸に添加し、80 に10分間加熱した。200 mLの砕いた氷をこの赤褐色混合物に添加し、得られた懸濁液を30分間撹拌した。固体を濾過によって回収し、シリカゲルクロマトグラフィ (Biotage Flash 40、25%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製して、黄色固体として所望の生成物を得た (中間体15、1.25 g、収率52%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.08 (d, J = 8.59 Hz, 1 H), 7.52 - 7.70 (m, 2 H), 7.77 - 7.93 (m, 1 H), 8.93 (s, 1 H)。

【0132】

中間体16：7 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)インドリン - 2, 3 - ジオンの調製

500 mLの丸底フラスコに、2 - (2 - アミノフェニル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール (9.0 g、34.75 mmol、1.0 当量)、抱水クロラル (6.9 g、41.69 mmol、1.2 当量)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (8.45 g、122.0 mmol、3.5 当量)、硫酸ナトリウム (49.34 g、347.0 mmol、10.0 当量)、225 mLの水、および55 mLの1.2 N HClを添加した。得られた混合物を55 に加熱し、15時間撹拌した。得られた懸濁液を室温に冷却し、沈殿したオキシム中間体を濾過によって得た。この白色固体を20 mLの濃硫酸に添加し、80 に10分間加熱した。砕いた氷 (200 mL)をこの赤褐色混合物に添加し、得られた懸濁液を30分間撹拌した。固体を濾過によって回収し、シリカゲルクロマトグラフィ (Biotage Flash 40、25%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製して、黄色固体として所望の生成物を得た (中間体16、5.64 g、収率52%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.22 (dd, J = 8.34, 7.33 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 9.35 Hz, 1 H), 7.75 (dd, J = 7.33, 1.26 Hz, 1 H)。

【0133】

中間体17：2 - クロロ - 1 - (1 - (4 - メトキシフェニル)シクロプロピル)エタノールの調製

窒素雰囲気下の25 mLの丸底フラスコに、1 - (4 - メトキシフェニル)シクロプロパンカルボン酸 (0.96 g、5.0 mmol、1.0 当量)および5 mLの塩化メチレンを添加した。塩化オキサリル (0.6 mL、6.5 mmol、1.3 当量)および1滴のDMFを添加し、全てのガス発生が終わるまで、混合物を撹拌した。全ての揮発物質を真空下で除去し、得られた残渣を5 mLのTHFに再溶解した。この溶液を0 に冷却した20 mLのジアゾメタンのエーテル溶液に滴下した。得られた溶液を室温にゆっくり加熱し、12時間撹拌した。溶液を0 に冷却し、HClガスを3分間バブリングした。砕いた氷を混合物に添加し、15分間撹拌し続けた。層を分離し、水層を50 mLのジエチルエーテルでそれぞれ2回抽出した。合わせた有機層を、100 mLの飽和重炭酸ナトリウム溶液でそれぞれ3回、100 mLの水でそれぞれ3回、および100 mLの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去して、無色オイルとして中間体17を得た (0.327 g、収率30%)。<sup>1</sup>H

10

20

30

40

50



NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.20 (q, J = 3.54 Hz, 2 H), 1.66 (q, J = 3.37 Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 4.32 (s, 2 H), 6.89 (d, J = 8.84 Hz, 2 H), 7.34 (d, J = 8.84 Hz, 2 H)。

【0134】

中間体18：酢酸2-(1-(4-メトキシフェニル)シクロプロピル)-2-オキソエチルの調製

20 mL マイクロ波反応バイアルに、中間体17 (2-クロロ-1-(1-(4-メトキシフェニル)シクロプロピル)エタノン、0.327 g、1.48 mmol、1.0 当量)、および5 mLのアセトンを添加した。得られた溶液に、酢酸 (0.11 mL、1.92 mmol、1.3 当量) およびトリエチルアミン (0.27 mL、1.92 mmol、1.3 当量) を添加した。バイアルを密封し、マイクロ波反応器中にて150 で30分間加熱した。得られた懸濁液を50 mLの水に注ぎ、25 mLの酢酸エチルでそれぞれ3回抽出した。合わせた有機層を、75 mLの水でそれぞれ3回および75 mLの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して褐色オイルを得た。これをシリカゲルクロマトグラフィ (Biotage Flash 40、0~10% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、白色固体として所望の生成物を得た (中間体18、0.144 g、収率40%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.20 (q, J = 3.54 Hz, 2 H), 1.66 (q, J = 3.37 Hz, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.58 (s, 2 H), 6.89 (d, J = 8.84 Hz, 2 H), 7.34 (d, J = 8.84 Hz, 2 H)。

【0135】

中間体19：1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロパンカルボニトリルの調製

本化合物を、Jonczykら (Org. Prep. Proc. Int., 1995, 27 (3): 355-359を参照のこと) に記載の手順にしたがって調製した。冷却器を備えた25 mLの丸底フラスコに、2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトニトリル (0.75 g、4.05 mmol、1.0 当量)、1-ブロモ-2-クロロエタン (0.50 mL、6.08 mmol、1.5 当量)、およびトリエチルベンジルアンモニウムクロリド (0.018 g、0.08 mmol、0.02 当量) を添加した。得られた混合物を50 に加熱し、水酸化ナトリウム (0.97 g、24.0 mmol、6.0 当量、1.0 mLの水に溶解) を滴下した。混合物を50 で16時間攪拌した。これを室温に冷却し、50 mLの水に注いだ。この懸濁液を25 mLの塩化メチレンでそれぞれ3回抽出し、合わせた有機層を、50 mLの1.2 N HCl水溶液でそれぞれ3回、50 mLの水でそれぞれ3回、および50 mLの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィ (Biotage Flash 40、10% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、淡黄色オイルとして所望の生成物を得た (中間体19、0.74 g、収率86%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.41-1.53 (m, 2 H), 1.78-1.87 (m, 2 H), 7.40 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 7.62 (d, J = 8.34 Hz, 2 H)。

【0136】

中間体20：1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸の調製

冷却器を備えた50 mLの丸底フラスコに、中間体19 (1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロパンカルボニトリル、0.55 g、2.5 mmol、1.0 当量) および20 mLの4.0 N LiOH水溶液を添加した。この懸濁液を還流温度で加熱し、15時間攪拌した。得られた混合物を室温に冷却し、250 mLの1.2 N HCl溶液に注いだ。この懸濁液を75 mLの酢酸エチルでそれぞれ3回抽出し、合わせた

10

20

30

40

50

有機層を、200 mLの水でそれぞれ3回および200 mLの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。白色固体として所望の生成物を得た(中間体20、0.564 g、収率95%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.29(q, J = 3.87 Hz, 2 H), 1.72(q, J = 3.87 Hz, 2 H), 7.46(d, J = 8.08 Hz, 2 H), 7.57(d, J = 8.08 Hz, 2 H)。

【0137】

中間体21: 2-ヒドロキシ-1-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)エタノールの調製

冷却器を備えた50 mLの丸底フラスコに、中間体20(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸、0.270 g、1.18 mmol、1.0当量)および25 mLの塩化チオニルを添加した。この混合物を還流温度で加熱し、4時間撹拌した。これを室温に冷却し、全ての揮発物質を真空下で除去した。得られた黄色オイルに、トリス(トリメチルシリルオキシ)エチレン(0.757 g、2.59 mmol、2.2当量)を添加し、混合物を80 に加熱し、12時間撹拌した。この混合物に、15 mLの1.2 N HCl溶液、10 mLの水、および35 mLのジオキサンの溶液を添加した。この混合物を還流温度で加熱し、1時間撹拌した。冷却の際、混合物を50 mLの酢酸エチルでそれぞれ3回抽出し、合わせた有機層を、100 mLの飽和重炭酸ナトリウム溶液でそれぞれ3回、100 mLの水でそれぞれ3回、および100 mLの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。粗オイルをシリカゲルクロマトグラフィ(Biotage Flash 40、10~25%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製して、無色オイルとして所望の生成物を得た(中間体21、0.149 g、収率52%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.32(q, J = 3.96 Hz, 2 H), 1.79(q, J = 3.79 Hz, 2 H), 4.05(s, 2 H), 7.51(d, J = 7.83 Hz, 2 H), 7.64(d, J = 8.08 Hz, 2 H)。

【0138】

中間体22: 1-(4-ブロモフェニル)シクロプロパンカルボニトリルの調製

中間体22を、出発物質として2-(4-ブロモフェニル)アセトニトリル(0.79 g、4.05 mmol、1.0当量)、1-ブロモ-2-クロロエタン(0.50 mL、6.08 mmol、1.5当量)、トリエチルベンジルアンモニウムクロリド(0.018 g、0.08 mmol、0.02当量)、および水酸化ナトリウム(0.97 g、24.0 mmol、6.0当量、1.0 mLの水に溶解)を使用して、中間体19のために使用した方法によって合成した。白色固体として所望の生成物を得た(中間体22、0.55 g、収率61%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.33-1.44(m, 2 H), 1.68-1.79(m, 2 H), 7.16(d, J = 8.59 Hz, 2 H), 7.48(d, J = 8.84 Hz, 2 H)。

【0139】

中間体23: 1-(4-ブロモフェニル)シクロプロパンカルボン酸の調製

中間体23を、出発物質として1-(4-ブロモフェニル)シクロプロパンカルボニトリル(0.548 g、2.5 mmol、1.0当量)を使用して、中間体20のために使用した方法によって合成した。白色固体として所望の生成物を得た(中間体23、0.56 g、収率95%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.23(q, J = 3.96 Hz, 2 H), 1.58-1.71(m, 2 H), 7.21(d, J = 8.34 Hz, 2 H), 7.43(d, J = 8.34 Hz, 2 H)。

【0140】

中間体24: 1-(1-(4-ブロモフェニル)シクロプロピル)-2-クロロエタノールの調製

冷却器を備えた50 mLの丸底フラスコに、中間体23(1-(4-ブロモフェニル)シクロプロパンカルボン酸、0.255 g、1.06 mmol、1.0当量)および25

10

20

30

40

50

m L の塩化チオニルを添加した。得られた溶液を還流温度で加熱し、4 時間撹拌した。室温に冷却の際、全ての揮発物質を真空下で除去した。得られた褐色オイルを 10 m L の T H F に再溶解し、0 に冷却した 100 m L のジアゾメタンのエーテル溶液に滴下した。この混合物を室温にゆっくり加熱し、12 時間撹拌した。溶液を 0 に冷却し、H C l ガスを 3 分間バブリングした。砕いた氷を混合物に添加し、15 分間撹拌し続けた。層を分離し、水層を 50 m L のジエチルエーテルでそれぞれ 2 回抽出した。合わせた有機層を、100 m L の飽和重炭酸ナトリウム溶液でそれぞれ 3 回、100 m L の水でそれぞれ 3 回、および 100 m L の飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去して、無色オイルとして中間体 24 を得た (0.287 g、収率 100%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C D C l<sub>3</sub>) 1.25 (q, J = 3.96 Hz, 2 H), 1.74 (q, J = 3.62 Hz, 2 H), 4.08 (s, 2 H), 7.28 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 7.52 (d, J = 8.34 Hz, 2 H)。

#### 【0141】

中間体 25: 酢酸 2 - (1 - (4 - ブロモフェニル)シクロプロピル) - 2 - オキシエチルの調製

中間体 25 を、出発物質として中間体 24 (1 - (1 - (4 - ブロモフェニル)シクロプロピル) - 2 - クロロエタノン、0.287 g、1.06 mmol、1.0 当量)、酢酸 (0.08 mL、1.4 mmol、1.3 当量)、およびトリエチルアミン (0.3 mL、1.3 mmol、1.3 当量) を使用して、中間体 18 のために使用した方法によって合成した。白色固体として所望の生成物を得た (中間体 25、0.091 g、収率 30%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C D C l<sub>3</sub>) 1.21 (q, J = 3.87 Hz, 2 H), 1.69 (q, J = 3.79 Hz, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 4.55 (s, 2 H), 7.31 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 7.51 (d, J = 8.59 Hz, 2 H)。

#### 【0142】

中間体 26: 1 - (3 - クロロフェニル)シクロプロパンカルボニトリルの調製

中間体 26 を、出発物質として 2 - (3 - クロロフェニル)アセトニトリル (1.0 g、6.6 mmol、1.0 当量)、1 - ブロモ - 2 - クロロエタン (0.82 mL、9.9 mmol、1.5 当量)、およびトリエチルベンジル塩化アンモニウム (0.030 g、0.13 mmol、0.02 当量) を使用して、中間体 19 のために使用した方法によって合成した。黄色オイルとして所望の生成物を得た (中間体 26、1.2 g、収率 100%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C D C l<sub>3</sub>) 1.36 - 1.45 (m, 2 H), 1.69 - 1.81 (m, 2 H), 6.38 - 7.94 (m, 5 H)。

#### 【0143】

中間体 27: 1 - (3 - クロロフェニル)シクロプロパンカルボン酸の調製

中間体 27 を、出発物質として中間体 26 (1 - (3 - クロロフェニル)シクロプロパンカルボニトリル、1.2 g、6.6 mmol、1.0 当量) を使用して、中間体 20 のために使用した方法によって合成し、白色固体として得た (0.81 g、収率 62%)。この材料をさらに分析することなく中間体 28 に変換した。

#### 【0144】

中間体 28: 1 - (1 - (3 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 2 - ヒドロキシエタノンの調製

中間体 28 を、出発物質として中間体 27 (1 - (3 - クロロフェニル)シクロプロパンカルボン酸、0.81 g、4.08 mmol、1.0 当量)、塩化チオニル (20 mL、大過剰)、およびトリス (トリメチルシリルオキシ) エチレン (2.64 g、9.0 mmol、2.2 当量) を使用して、中間体 21 のために使用した方法によって合成し、無色オイルとして得た (0.396 g、収率 46%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C D C l<sub>3</sub>) 1.30 (q, J = 3.79 Hz, 2 H), 1.74 (q, J = 3.62 Hz, 2 H), 3.16 (t, J = 4.67 Hz, 1 H), 4.08 (d, J = 4.8

10

20

30

40

50

0 Hz, 2 H), 5.97 - 8.14 (m, 4 H)。

【0145】

中間体29: 1-(2-クロロフェニル)シクロプロパンカルボニトリルの調製

中間体29を、出発物質として2-(2-クロロフェニル)アセトニトリル(1.0 g、6.6 mmol、1.0当量)、1-ブロモ-2-クロロエタン(0.82 mL、9.9 mmol、1.5当量)、およびトリエチルベンジル塩化アンモニウム(0.030 g、0.13 mmol、0.02当量)を使用して、中間体19のために使用した方法によって合成し、黄色オイルとして得た(1.2 g、収率100%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.31 - 1.38 (m, 2 H), 1.71 - 1.79 (m, 2 H), 6.55 - 7.78 (m, 4 H)。

10

【0146】

中間体30: 1-(2-クロロフェニル)シクロプロパンカルボン酸の調製

中間体30を、出発物質として中間体26(1-(3-クロロフェニル)シクロプロパンカルボニトリル、1.2 g、6.6 mmol、1.0当量)を使用して、中間体20のために使用した方法によって合成し、白色固体として得た(1.045 g、収率90%)。この材料を、さらに分析することなく中間体31に変換した。

【0147】

中間体31: 2-クロロ-1-(1-(2-クロロフェニル)シクロプロピル)エタノールの調製

中間体31を、出発物質として中間体30(1-(2-クロロフェニル)シクロプロパンカルボン酸、1.05 g、6.6 mmol、1.0当量)、塩化チオニル(20 mL、過剰量)、およびジアゾメタン(100 mLの白色固体、過剰量)を使用して、中間体24のために使用した方法によって合成し、黄色オイルとして得た(1.03 g、収率68%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.30 (d, J = 3.79 Hz, 2 H), 1.86 (d, J = 3.79 Hz, 2 H), 4.11 (s, 2 H), 6.78 - 7.81 (m, 4 H)。

20

【0148】

中間体32: 酢酸2-(1-(2-クロロフェニル)シクロプロピル)-2-オキシエチルの調製

中間体32を、出発物質として中間体31(2-クロロ-1-(1-(2-クロロフェニル)シクロプロピル)エタノール、1.03 g、4.5 mmol、1.0当量)、酢酸(0.34 mL、5.85 mmol、1.3当量)、およびトリエチルアミン(0.81 mL、5.85 mmol、1.3当量)を使用して、中間体25のために使用した方法によって合成し、黄褐色固体として得た(0.36 g、収率32%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.26 (d, J = 3.79 Hz, 2 H), 1.82 (d, J = 3.79 Hz, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 4.59 (s, 2 H), 7.28 - 7.35 (m, 2 H), 7.39 - 7.53 (m, 2 H)。

30

【0149】

中間体33: 1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロプロパンカルボニトリルの調製

中間体33を、出発物質として2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトニトリル(1.0 g、4.97 mmol、1.0当量)、1-ブロモ-2-クロロエタン(0.62 mL、7.5 mmol、1.5当量)、およびトリエチルベンジル塩化アンモニウム(0.023 g、0.10 mmol、0.02当量)を使用して、中間体19のために使用した方法によって合成し、黄色オイルとして得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.22 - 1.49 (m, 2 H), 1.66 - 1.85 (m, 2 H), 7.20 (d, J = 7.83 Hz, 2 H), 7.33 (d, J = 8.84 Hz, 2 H)。

40

【0150】

中間体34: 1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン

50

## 酸の調製

中間体 34 を、出発物質として中間体 26 (1 - (3 - クロロフェニル)シクロプロパンカルボニトリル、1.14 g、4.97 mmol、1.0 当量) を使用して、中間体 20 のために使用した方法によって合成し、白色固体として得た (0.895 g、2 工程で収率 73%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.20 - 1.30 (m, 2 H), 1.55 - 1.77 (m, 2 H), 7.14 (d, J = 8.08 Hz, 2 H), 7.36 (d, J = 8.59 Hz, 2 H)。

## 【0151】

中間体 35 : 2 - ヒドロキシ - 1 - (1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロプロピル)エタノールの調製

中間体 35 を、出発物質として中間体 34 (1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸、0.895 g、3.64 mmol、1.0 当量)、塩化チオニル (20 mL、大過剰)、およびトリス(トリメチルシリルオキシ)エチレン (2.34 g、8.0 mmol、2.2 当量) を使用して、中間体 21 のために使用した方法によって合成し、無色オイルとして得た (0.527 g、収率 56%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.30 (q, J = 3.71 Hz, 2 H), 1.76 (q, J = 3.62 Hz, 2 H), 3.16 (t, J = 4.29 Hz, 1 H), 4.05 (d, J = 4.29 Hz, 2 H), 7.22 (d, J = 7.83 Hz, 2 H), 7.41 (d, J = 8.84 Hz, 2 H)。

## 【0152】

中間体 36 : 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロパンカルボニトリルの調製

中間体 36 を、出発物質として 2 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)アセトニトリル (1.0 g、5.4 mmol、1.0 当量)、1 - ブロモ - 2 - クロロエタン (0.67 mL、8.1 mmol、1.5 当量)、およびトリエチルベンジル塩化アンモニウム (0.024 g、0.11 mmol、0.02 当量) を使用して、中間体 19 のために使用した方法によって合成し、黄色オイルとして得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.43 - 1.49 (m, 2 H), 1.77 - 1.86 (m, 2 H), 7.40 - 7.62 (m, 4 H)。

## 【0153】

中間体 37 : 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸の調製

中間体 37 を、出発物質として中間体 36 (1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロパンカルボニトリル、1.15 g、5.4 mmol、1.0 当量) を使用して、中間体 20 のために使用した方法によって合成し、白色固体として得た (1.03 g、2 工程で収率 82%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.26 - 1.32 (m, 2 H), 1.64 - 1.77 (m, 2 H), 7.42 (t, J = 7.71 Hz, 1 H), 7.49 - 7.57 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H)。

## 【0154】

中間体 38 : 2 - ヒドロキシ - 1 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)エタノールの調製

中間体 38 を、出発物質として中間体 37 (1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸、1.03 g、4.5 mmol、1.0 当量)、塩化チオニル (20 mL、大過剰)、およびトリス(トリメチルシリルオキシ)エチレン (2.88 g、9.85 mmol、2.2 当量) を使用して、中間体 21 のために使用した方法によって合成し、無色オイルとして得た (0.687 g、収率 62%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.34 (q, J = 3.87 Hz, 2 H), 1.80 (q, J = 3.62 Hz, 2 H), 3.17 (t, J = 4.80 Hz, 1 H), 4.04 (d, J = 4.80 Hz, 2 H), 7.40 - 7.70 (m, 4 H)。

## 【0155】

中間体 39 : 1 - クロロ - 3 - フェニルブタン - 2 - オンの調製

中間体 39 を、出発物質として 2 - フェニルプロパン酸 ( 3 . 29 g、21 . 91 mmol、1 . 0 当量 ) および塩化オキサリル ( 2 . 3 mL、26 . 3 mmol、1 . 2 当量 ) を使用して、中間体 1 のために使用した方法によって合成し、無色オイルとして得た ( 3 . 80 g、収率 95 % )。この材料を、さらに分析することなく中間体 40 に変換した。

【 0156 】

中間体 40 : 酢酸 2 - オキソ - 3 - フェニルブチルの調製

中間体 40 を、出発物質として中間体 39 ( 1 - クロロ - 3 - フェニルブタン - 2 - オン、3 . 80 g、20 . 8 mmol、1 . 0 当量 )、酢酸 ( 1 . 6 mL、27 . 0 mmol、1 . 3 当量 )、およびトリエチルアミン ( 3 . 8 mL、27 . 0 mmol、1 . 3 当量 ) を使用して、中間体 2 のために使用した方法によって合成し、蠟様黄褐色固体として得た ( 3 . 4 g、収率 79 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 1 . 44 ( d, J = 7 . 07 Hz, 3 H ), 2 . 12 ( s, 3 H ), 3 . 81 ( q, J = 7 . 07 Hz, 1 H ), 4 . 52 ( d, J = 16 . 67 Hz, 1 H ), 4 . 69 ( d, J = 16 . 67 Hz, 1 H ), 7 . 17 - 7 . 41 ( m, 5 H )。

10

【 0157 】

あるいは、中間体 40 を、以下の手順によって合成することができる。火炎乾燥させた 100 mL の 2 口丸底フラスコ中に、不活性雰囲気下で、0 . 5 M の ( 1 - フェニルエチル ) 亜鉛 ( II ) プロミドを含む THF 溶液 ( 25 mL、12 . 5 mmol ) を入れた。反応混合物を 0 °C に冷却し、Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 0 . 288 g、0 . 25 mmol ) を添加し、その後にシリンジを介してクロロ塩化アセチル ( 1 . 5 mL、18 . 8 mmol ) を含む 6 mL の THF を滴下した。褐色懸濁液を、室温で一晩攪拌した。反応を進行させるために、12 mL の 1 M 塩酸を添加し、混合物を 12 mL の酢酸エチルでそれぞれ 4 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗材料を、中間体 21 の手順にしたがって中間体 40 に変換した。

20

【 0158 】

中間体 41 : 2 - クロロ - 1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロブチル ) エタノールの調製

中間体 41 を、出発物質として 1 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロブタンカルボン酸 ( 2 . 0 g、9 . 50 mmol、1 . 0 当量 ) および塩化オキサリル ( 1 . 0 mL、11 . 40 mmol、1 . 2 当量 ) を使用して、中間体 1 のために使用した方法によって合成し、無色オイルとして得た ( 2 . 30 g、収率 100 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 1 . 70 - 2 . 09 ( m, 2 H ), 2 . 34 - 2 . 51 ( m, 2 H ), 2 . 66 - 3 . 00 ( m, 2 H ), 4 . 00 ( s, 2 H ), 7 . 18 ( d, J = 8 . 84 Hz, 2 H ), 7 . 36 ( d, J = 8 . 84 Hz, 2 H )。

30

【 0159 】

中間体 42 : 酢酸 2 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロブチル ) - 2 - オキソエチルの調製

中間体 42 を、出発物質として中間体 41 ( 2 - クロロ - 1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロブチル ) エタノール、2 . 3 g、9 . 5 mmol、1 . 0 当量 )、酢酸 ( 0 . 71 mL、12 . 35 mmol、1 . 3 当量 )、およびトリエチルアミン ( 1 . 72 mL、12 . 35 mmol、1 . 3 当量 ) を使用して、中間体 2 のために使用した方法によって合成し、蠟様黄褐色固体として得た ( 1 . 69 g、収率 67 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 1 . 74 - 2 . 04 ( m, 2 H ), 2 . 12 ( s, 3 H ), 2 . 33 - 2 . 49 ( m, 2 H ), 2 . 68 - 2 . 97 ( m, 2 H ), 4 . 47 ( s, 2 H ), 7 . 18 ( d, J = 8 . 34 Hz, 2 H ), 7 . 35 ( d, J = 8 . 34 Hz, 2 H )。

40

【 0160 】

中間体 43 : 1 - ( チオフェン - 3 - イル ) シクロプロパンカルボニトリルの調製

50

中間体 43 を、出発物質として 2 - (チオフェン - 3 - イル) アセトニトリル (1.0 g、8.12 mmol、1.0 当量)、1 - ブロモ - 2 - クロロエタン (1.0 mL、12.18 mmol、1.5 当量)、およびトリエチルベンジル塩化アンモニウム (0.037 g、0.16 mmol、0.02 当量) を使用して、中間体 19 のために使用した方法によって合成し、無色オイルとして得た (0.34 g、収率 28%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.27 - 1.41 (m, 2 H), 1.62 - 1.74 (m, 2 H), 6.91 (dd, J = 5.05, 1.26 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 3.03, 1.52 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 5.05, 3.03 Hz, 1 H)。

【0161】

10

中間体 44 : 1 - (チオフェン - 3 - イル) シクロプロパンカルボン酸の調製

中間体 44 を、出発物質として中間体 43 (1 - (チオフェン - 3 - イル) シクロプロパンカルボニトリル、0.34 g、2.27 mmol、1.0 当量) を使用して、中間体 20 のために使用した方法によって合成し、白色固体として得た (0.356 g、収率 93%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.17 - 1.31 (m, 2 H), 1.62 - 1.70 (m, 2 H), 7.09 (dd, J = 5.05, 1.01 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J = 3.03, 1.26 Hz, 1 H), 7.21 - 7.29 (m, 1 H)。

【0162】

20

中間体 45 : 2 - ヒドロキシ - 1 - (1 - (チオフェン - 3 - イル) シクロプロピル) エタノンの調製

中間体 45 を、出発物質として中間体 44 (1 - (チオフェン - 3 - イル) シクロプロパンカルボン酸、0.356 g、2.12 mmol、1.0 当量) およびトリス(トリメチルシリルオキシ)エチレン (1.54 mL、4.66 mmol、2.2 当量) を使用して、中間体 21 のために使用した方法によって合成し、無色オイルとして得た (0.062 g、収率 16%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.29 (q, J = 3.54 Hz, 2 H), 1.69 (q, J = 3.54 Hz, 2 H), 3.15 (t, J = 4.80 Hz, 1 H), 4.15 (d, J = 4.80 Hz, 2 H), 7.05 (dd, J = 5.05, 1.26 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 3.03, 1.52 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J = 4.93, 2.91 Hz, 1 H)。

30

【0163】

中間体 46 : 1 - (チオフェン - 2 - イル) シクロプロパンカルボニトリルの調製

中間体 46 を、出発物質として 2 - (チオフェン - 2 - イル) アセトニトリル (1.0 g、8.12 mmol、1.0 当量)、1 - ブロモ - 2 - クロロエタン (1.0 mL、12.18 mmol、1.5 当量)、およびトリエチルベンジル塩化アンモニウム (0.037 g、0.16 mmol、0.02 当量) を使用して、中間体 19 のために使用した方法によって合成した。無色オイルとして所望の生成物を得た (中間体 46、1.20 g、収率 100%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.37 - 1.49 (m, 2 H), 1.67 - 1.82 (m, 2 H), 6.94 (dd, J = 5.18, 3.66 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J = 3.54, 1.26 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 5.05, 1.26 Hz, 1 H)。

40

【0164】

中間体 47 : 1 - (チオフェン - 2 - イル) シクロプロパンカルボン酸の調製

中間体 47 を、出発物質として中間体 46 (1 - (チオフェン - 2 - イル) シクロプロパンカルボニトリル、1.20 g、8.12 mmol、1.0 当量) を使用して、中間体 20 のために使用した方法によって合成した。白色固体として所望の生成物を得た (中間体 47、1.16 g、収率 85%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.40 (q, J = 3.96 Hz, 2 H), 1.77 (q, J = 3.87 Hz, 2 H), 6.90 - 6.93 (m, 1 H), 6.96 (dd, J = 3.54, 1.26 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 5.05, 1.26 Hz, 1 H)。

50

## 【0165】

中間体48：2-ヒドロキシ-1-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)エタノールの調製

中間体48を、出発物質として中間体47(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロパンカルボン酸、1.16g、6.9mmol、1.0当量)およびトリス(トリメチルシリルオキシ)エチレン(5.0mL、15.2mmol、2.2当量)を使用して、中間体21のために使用した方法によって合成した。無色オイルとして所望の生成物を得た(中間体48、0.387g、収率31%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.43(q, J=3.79Hz, 2H), 1.80(q, J=3.54Hz, 2H), 3.12(t, J=4.80Hz, 1H), 4.28(d, J=4.80Hz, 2H), 6.99(dd, J=5.31, 3.54Hz, 1H), 7.04(dd, J=3.54, 1.26Hz, 1H), 7.28(dd, J=5.31, 1.26Hz, 1H)。

10

## 【0166】

中間体49：1-(4-フルオロフェニル)シクロプロパンカルボニトリルの調製

中間体49を、出発物質として2-(4-フルオロフェニル)アセトニトリル(2.0g、14.8mmol、1.0当量)、1-ブロモ-2-クロロエタン(2.45mL、29.6mmol、2.0当量)、およびトリエチルベンジル塩化アンモニウム(0.067g、0.3mmol、0.02当量)を使用して、反応混合物を50℃で5日間撹拌したという変更を加えて、中間体19のために使用した方法によって合成した。無色オイルとして所望の生成物を得た(中間体49、1.52g、収率63%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.27-1.42(m, 2H), 1.56-1.80(m, 2H), 6.94-7.10(m, 2H), 7.19-7.40(m, 2H)。

20

## 【0167】

中間体50：1-(4-フルオロフェニル)シクロプロパンカルボン酸の調製

中間体50を、出発物質として中間体49(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロパンカルボニトリル、1.52g、9.32mmol、1.0当量)を使用して、中間体20のために使用した方法によって合成し、白色固体として得た(1.64g、収率98%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.23(q, J=4.04Hz, 2H), 1.66(q, J=4.04Hz, 2H), 6.91-7.04(m, 2H), 7.21-7.38(m, 2H)。

30

## 【0168】

中間体51：1-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-2-ヒドロキシエタノールの調製

中間体51を、出発物質として中間体50(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロパンカルボン酸、1.64g、9.11mmol、1.0当量)およびトリス(トリメチルシリルオキシ)エチレン(6.6mL、20.0mmol、2.2当量)を使用して、中間体21のために使用した方法によって合成し、無色オイルとして得た(0.824g、収率47%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.28(q, J=3.79Hz, 2H), 1.74(q, J=3.71Hz, 2H), 3.18(t, J=4.67Hz, 1H), 4.04(d, J=4.55Hz, 2H), 6.93-7.17(m, 2H), 7.27-7.46(m, 2H)。

40

## 【0169】

中間体52：1-クロロ-3-(4-クロロフェニル)ブタン-2-オンの調製

2-(4-クロロフェニル)プロパン酸(2.4g、13.0mmol)を含む50mLのTHFに、塩化オキサリル(1.23mL、14.3mmol)および2滴のDMFを25℃で添加した。得られた混合物を1.5時間撹拌し、濃縮して、淡黄色オイルとして酸塩化物を得た。淡黄色オイルを、20mLのTHFに溶解し、40mLのジアゾメタンを含むジエチルエーテル(Org. Syn. Coll., 1943, 2:165に記載

50



の方法にしたがって調製)を含む250 mLエルレンマイヤーフラスコに0 で滴下した。フラスコをアルミ箔片でゆるく覆った。混合物を、25 で一晩穏やかに攪拌した。HClガスを、反応混合物に0 で5分間バブリングした。得られた溶液を0 で1時間攪拌し、濃縮して油性残基を得、これをシリカゲルをロードしたフィルター付き漏斗に移し、150 mLの酢酸エチル/ヘキサン(1:4)混合物で溶離した。濾液を濃縮して、淡黄色オイルとして1-クロロ-3-(4-クロロフェニル)ブタン-2-オン(中間体52)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.44(d, J = 7.1 Hz, 3 H), 3.67(s, 2 H), 4.04(q, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.10-7.52(m, 4 H)。

#### 【0170】

中間体53: 酢酸3-(4-クロロフェニル)-2-オキソブチルの調製

上記オイルを50 mLのアセトンに溶解し、0 に冷却した。酢酸(0.89 mL、15.6 mmol)およびトリエチルアミン(2.17 mL、15.6 mmol)を添加した。得られた混合物を25 に加温し、2日間攪拌した。白色沈殿物を、濾過によって除去した。濾液を濃縮して油性残渣を得、これをカラムクロマトグラフィ(シリカゲル、酢酸エチル:ヘキサン=1:5)によって精製して、淡黄色オイルとして所望の生成物を得た(中間体53、1.7 g、収率54%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.42(d, J = 7.3 Hz, 3 H), 2.12(s, 3 H), 3.81(q, J = 7.3 Hz, 1 H), 4.53(d, J = 17.1 Hz, 1 H), 4.68(d, J = 17.1 Hz, 1 H), 7.16(d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.32(d, J = 8.0 Hz, 2 H)。

#### 【0171】

中間体54: 7-(チオフェン-3-イル)インドリン-2,3-ジオンの調製

中間体11の合成について記載した手順に従い、7-ヨードインドリン-2,3-ジオン(10、2.0 g、7.33 mmol)をテトラキス[トリフェニルホスフィン]パラジウム(0.424 g、0.367 mmol)と反応させ、その後に3-チオフェンボロン酸(Aldrich、1.03 g、8.06 mmol)と反応させた。粗54をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ(3%酢酸エチルを含むジクロロメタン)によって精製して、鮮赤色結晶物質を得た(収率54%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.15(t, 1 H), 7.36(dd, J = 4.9, 1.4 Hz, 1 H), 7.50(dt, J = 7.3, 1.0 Hz, 1 H), 7.68(d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.71(m, 2 H), 7.75(dd, J = 2.9, 1.4 Hz, 1 H), 10.86(s, 1 H)。

#### 【0172】

中間体55: 酢酸2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-2-オキソエチルの調製

中間体55を、中間体40のために使用した手順にしたがって合成した。1-(4-クロロフェニル)シクロプロパンカルボン酸(2.4 g、12.2 mmol)を塩化オキサリル(1.15 mL、13.4 mmol)と反応させて2-クロロ-1-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)エタノンを得、これを酢酸(1.78 mL、31.2 mmol)およびトリエチルアミン(4.34 mL、31.2 mmol)と反応させて、淡黄色オイルとして所望の生成物を得た(1.4 g、収率46%)。

#### 【0173】

2-クロロ-1-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)エタノン。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.26(dd, J = 7.1, 3.4 Hz, 2 H), 1.74(dd, J = 7.1, 3.4 Hz, 2 H), 4.08(s, 2 H), 7.34-7.36(m, 4 H)。

#### 【0174】

酢酸2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-2-オキソエチル(中間体55)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.21(dd, J = 6.6, 3

10

20

30

40

50

. 4 H z , 2 H ) , 1 . 7 0 ( d d , J = 6 . 6 , 3 . 4 H z , 2 H ) , 2 . 1 1 ( s , 3 H ) , 4 . 5 4 ( s , 2 H ) , 7 . 3 3 - 7 . 4 0 ( m , 4 H ) 。

【 0 1 7 5 】

中間体 5 6 : 酢酸 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - メチル - 2 - オキソブチルの調製

中間体 5 6 を、中間体 4 0 のために使用した手順にしたがって合成した。2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - メチルプロパン酸 ( 5 . 9 g 、 2 9 . 8 m m o l ) を塩化オキサリル ( 2 . 6 m L 、 3 2 . 8 m m o l ) と反応させて、1 - クロロ - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - メチルブタン - 2 - オンを得、これを酢酸 ( 2 . 6 7 m L 、 4 6 . 8 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 6 . 5 1 m L 、 4 6 . 8 m m o l ) と反応させて、無色オイルとして所望の生成物を得た ( 0 . 7 g 、 収率 9 . 2 % ) 。

10

【 0 1 7 6 】

1 - クロロ - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - メチルブタン - 2 - オン。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 1 . 5 4 ( s , 6 H ) , 4 . 0 2 ( s , 2 H ) , 7 . 2 7 ( d , J = 8 . 9 H z , 2 H ) , 7 . 3 7 ( d , J = 8 . 9 H z , 2 H ) 。

【 0 1 7 7 】

酢酸 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - メチル - 2 - オキソブチル ( 中間体 5 6 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 1 . 5 3 ( s , 6 H ) , 2 . 1 1 ( s , 3 H ) , 4 . 5 6 ( s , 2 H ) , 7 . 2 0 - 7 . 3 7 ( m , 4 H ) 。

【 0 1 7 8 】

中間体 5 7 : 1 - ヒドロキシ - 3 - フェニルペンタン - 2 - オンの調製

20

2 - フェニルブタン酸 ( 2 . 0 g 、 1 2 . 2 m m o l ) および 7 m L の塩化チオニルを含む 1 5 m L のトルエンの混合物を、1 1 5 で 1 6 時間加熱した。反応混合物の濃縮により、油性残渣を得た。この残渣に 1 0 m L のトルエンを添加し、得られた混合物を濃縮して黄色オイルを得た。1 , 1 , 2 - トリス ( トリメチルシリルオキシ ) エタン ( 8 . 0 m L 、 2 4 . 4 m m o l ) を、黄色オイルに添加した。反応混合物を、窒素雰囲気下にて 1 0 0 で 1 6 時間加熱した。5 0 で、1 0 m L のジオキサンおよび 2 m L の 1 N H C l を添加した。得られた混合物を、8 0 で 2 時間撹拌した。混合物の濃縮により、黄色油性残渣を得た。1 0 m L の水および 1 5 m L のジエチルエーテルを添加した。有機層を 5 m L の飽和重炭酸ナトリウム溶液およびブラインでそれぞれ洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過によって固体を除去した。濾液の濃縮により、黄色オイルとして所望の生成物を得 ( 中間体 5 7 、 1 . 7 4 g 、 収率 8 0 % ) 、これをさらに精製することなく次の工程のために使用した。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 0 . 8 5 ( t , J = 7 . 2 H z , 3 H ) , 1 . 7 7 - 1 . 8 8 ( m , 1 H ) , 2 . 0 9 - 2 . 1 7 ( m , 1 H ) , 3 . 5 2 ( t , J = 7 . 2 H z , 1 H ) , 4 . 2 1 ( d , J = 4 . 9 H z , 2 H ) , 7 . 1 8 - 7 . 3 7 ( m , 5 H ) 。

30

【 0 1 7 9 】

中間体 5 8 : 1 - ( 1 , 2 - ジヒドロシクロブタベンゼン - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシエタノールの調製

中間体 5 8 を、中間体 5 7 のために使用した手順にしたがって合成した。1 - ベンゾシクロブテンカルボン酸 ( 1 . 0 g 、 6 . 7 6 m m o l ) を 3 . 5 m L の塩化チオニルおよび 1 , 1 , 2 - トリス ( トリメチルシリルオキシ ) エタン ( 4 . 4 m L 、 1 3 . 3 4 m m o l ) と反応させて、無色オイルとして所望の生成物を得た ( 0 . 5 5 g 、 収率 6 5 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 2 . 8 2 - 2 . 9 8 ( m , 1 H ) , 3 . 0 5 - 3 . 2 0 ( m , 1 H ) , 3 . 4 6 - 3 . 5 1 ( m , 1 H ) , 4 . 4 4 - 4 . 4 7 ( m , 2 H ) , 7 . 0 5 - 7 . 8 1 ( m , 4 H ) 。

40

【 0 1 8 0 】

中間体 5 9 : 1 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 3 - フェニルペンタン - 2 - オンの調製

中間体 5 9 を、中間体 5 7 のために使用した手順にしたがって合成した。3 - メチル - 2 - フェニルブタン酸 ( 1 . 0 g 、 5 . 6 0 m m o l ) を 3 . 5 m L の塩化チオニルおよび 1 , 1 , 2 - トリス ( トリメチルシリルオキシ ) エタン ( 3 . 7 m L 、 1 1 . 2 m m o

50

1) と反応させて、無色オイルとして所望の生成物を得た (0.65 g、収率 60%)。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.71 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 2.43 - 2.55 (m, 1 H), 3.26 (d, J = 10.7 Hz, 1 H), 4.18 (d, J = 19.2 Hz, 1 H), 4.27 (d, J = 19.2 Hz, 1 H), 7.21 - 7.34 (m, 5 H)。

#### 【0181】

中間体 60: 1 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 4 - フェニルブタン - 2 - オンの調製

中間体 60 を、中間体 57 のために使用した手順にしたがって合成した。2 - メチル - 3 - フェニルプロパン酸 (1.0 g、6.1 mmol) を 3.5 mL の塩化チオニルおよび 1, 1, 2 - トリス (トリメチルシリルオキシ) エタン (4.0 mL、12.2 mmol) と反応させて、無色オイルとして所望の生成物を得た (0.70 g、収率 64%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.16 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 2.68 (dd, J = 13.3, 7.0 Hz, 1 H), 2.76 - 2.89 (m, 1 H), 2.99 (dd, J = 13.3, 7.6 Hz, 1 H), 3.94 (dd, J = 19.3, 4.2 Hz, 1 H), 4.24 (dd, J = 19.3, 4.2 Hz, 1 H), 7.18 - 7.32 (m, 5 H)。

#### 【0182】

中間体 61: ヒドロキシ - 4 - フェニルペンタン - 2 - オンの調製

中間体 61 を、中間体 44 のために使用した手順にしたがって合成した。3 - フェニルブタン酸 (1.0 g、6.1 mmol) を 3.5 mL の塩化チオニルおよび 1, 1, 2 - トリス (トリメチルシリルオキシ) エタン (4.0 mL、12.2 mmol) と反応させて、無色オイルとして所望の生成物を得た (0.80 g、収率 74%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 2.64 (dd, J = 15.7, 7.1 Hz, 1 H), 2.73 (dd, J = 15.7, 7.1 Hz, 1 H), 3.01 (t, J = 4.4 Hz, 1 H), 3.30 - 3.42 (m, 1 H), 4.01 (dd, J = 19.2, 4.4 Hz, 1 H), 4.14 (dd, J = 19.2, 4.4 Hz, 1 H), 7.17 - 7.34 (m, 5 H)。

#### 【0183】

中間体 62: N - (2 - エチルフェニル) - 2 - (ヒドロキシイミノ) アセトアミドの調製

中間体 3 の第 1 の工程についての上記手順にしたがって、2 - エチルアニリン (2.0 mL、2.0 g、16.5 mmol) を抱水クロラル (3.28 g、19.8 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (4.13 g、59.4 mmol)、および硫酸ナトリウム (23 g、165 mmol) と反応させて、塊の多い褐色沈殿を得た。

#### 【0184】

中間体 63: 7 - エチルインドリン - 2, 3 - ジオンの調製

Yang ら (J. Am. Chem. Soc., 1996, 118: 9557 を参照のこと) に記載の手順にしたがった。中間体 62 を粉碎し、少量ずつ攪拌しながら 90 ° に加熱した 15 mL の濃硫酸を含む 50 mL エルレンマイヤーフラスコに添加した。アセトアミドをゆっくり添加して、反応混合物の温度を 105 ° 未満に保持した。添加完了後、紫黒色溶液を 90 ° で 15 分間攪拌し、60 ° に冷却し、ビーカー内の 15 g の砕いた氷に注いだ。ビーカーの外側に触れて冷たく感じるまでさらなる氷を添加した。橙褐色沈殿を濾過によって回収し、真空下で一晩乾燥させてインドリン - 2, 3 - ジオンを得た。これは、次の工程で使用するのに十分に純粋であった (中間体 63、0.77 g、収率 27%)。中間体 63 をエタノールから再結晶して、橙赤色針として純粋な生成物を得ることができる。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 2.56 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.03 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 11.11 (s, 1 H)。

#### 【0185】

中間体 64 : N - ( 2 - s e c - ブチルフェニル ) - 2 - ( ヒドロキシイミノ ) アセト  
アミドの調製

中間体 3 の第 1 の工程についての上記手順にしたがって、2 - s e c - ブチルアニリン  
( 10 . 4 m L 、 10 g 、 67 m m o l ) を抱水クロラル ( 13 . 3 g 、 80 . 4 m m  
o l ) 、ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 16 . 8 g 、 0 . 241 m o l ) 、および硫酸ナト  
リウム ( 76 g 、 0 . 54 m o l ) と反応させた。固体形態で生成物は沈殿しなかったの  
で、冷却した反応混合物を酢酸エチルを 3 回に分けて抽出し、酢酸エチル溶液をブライン  
で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、環化工程で使  
用するのに十分に純粋な粘着性の暗褐色オイルとして中間体 64 を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 400 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) 0 . 75 ( t , J = 7 . 3 H z , 3 H ) , 1 . 14  
( d , J = 6 . 8 H z , 3 H ) , 1 . 51 ( m , 2 H ) , 2 . 86 ( m , 1 H ) ,  
7 . 24 ( m , 4 H ) , 7 . 68 ( s , 1 H ) , 9 . 57 ( s , 1 H ) , 12 . 1  
6 ( s , 1 H ) 。

10

【 0 1 8 6 】

中間体 65 : 7 - s e c - ブチルインドリン - 2 , 3 - ジオンの調製

環化を行うために、50 m L の濃硫酸を、中間体 64 を含む丸底フラスコに添加し、混  
合物を換気して攪拌しながら 80 に 30 分間加熱した。得られた混合物を室温に冷却し  
、250 m L の砕いた氷に注ぎ、30 分間静置した。沈殿物を濾過によって回収し、水で  
3 回洗浄し、真空下で乾燥させて、次の工程で使用するのに十分な純度のインドリン - 2  
、3 - ジオンを得た ( 中間体 65 、 7 . 03 g 、 2 - s e c - ブチルアニリン由来の収率  
52 % ) 。<sup>1</sup> H N M R ( 400 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) 0 . 81 ( t , J = 7 . 3  
H z , 3 H ) , 1 . 17 ( d , J = 6 . 8 H z , 3 H ) , 1 . 55 ( m , 2 H ) ,  
2 . 83 ( m , 1 H ) , 7 . 06 ( t , J = 7 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 36 ( d , J  
= 7 . 1 H z , 1 H ) , 7 . 51 ( d , J = 7 . 6 H z , 1 H ) , 11 . 09 ( s  
、 1 H ) 。

20

【 0 1 8 7 】

中間体 66 : N - ( 2 - t e r t - ブチルフェニル ) - 2 - ( ヒドロキシイミノ ) アセ  
トアミドの調製

中間体 3 の第 1 の工程についての上記手順にしたがって、2 - t e r t - ブチルアニリ  
ン ( 10 . 4 m L 、 10 . 0 g 、 67 . 0 m m o l ) を抱水クロラル ( 13 . 3 g 、 8  
0 . 4 m m o l ) 、ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 16 . 8 g 、 0 . 241 m o l ) 、およ  
び硫酸ナトリウム ( 114 g 、 0 . 804 m o l ) と反応させた。冷却反応混合物の酢酸  
エチル抽出により、蒸発後に次の工程で使用するのに十分な純度の粗アセトアミドを得た  
( 中間体 66 、 13 . 6 g 、 収率 92 % ) 。

30

【 0 1 8 8 】

中間体 67 : 7 - t e r t - ブチルインドリン - 2 , 3 - ジオンの調製

中間体 65 についての上記手順にしたがって、中間体 66 を 45 m L の濃硫酸と共に加熱  
した。次の工程で使用するのに十分な純度のインドリン - 2 , 3 - ジオンを得た ( 中間体  
67 、 6 . 92 g 、 収率 55 % ) 。<sup>1</sup> H N M R ( 400 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> )  
1 . 32 ( s , 9 H ) , 7 . 04 ( t , 1 H ) , 7 . 39 ( d , J = 7 . 3 H z , 1  
H ) , 7 . 55 ( d d , J = 7 . 8 , 1 . 3 H z , 1 H ) , 10 . 76 ( s , 1 H  
 ) 。

40

【 0 1 8 9 】

中間体 68 : N - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - ( ヒドロキシイミノ ) アセトアミド  
の調製

中間体 3 の第 1 の工程についての上記手順にしたがって、2 - フルオロアニリン ( 8 .  
7 m L 、 10 g 、 90 m m o l ) を抱水クロラル ( 17 . 9 g 、 0 . 108 m o l ) お  
よびヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 22 . 5 g 、 0 . 324 m o l ) と硫酸ナトリウム ( 1  
28 g 、 0 . 900 m o l ) の存在下で反応させた。純粋な中間体 68 を濾過によって回  
収し、真空下で乾燥させた ( 11 . 7 g 、 収率 71 % ) 。<sup>1</sup> H N M R ( 400 M H z ,

50

DMSO- $d_6$ ) 7.20 (m, 2 H), 7.29 (m, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.86 (m, 1 H), 9.81 (s, 1 H), 12.30 (s, 1 H)。

【0190】

中間体69: 7-フルオロインドリン-2, 3-ジオンの調製

中間体63についての上記手順にしがって、中間体68 (11.7 g) を60 mLの濃硫酸中で加熱した。得られたインドリン-2, 3-ジオンは、次の工程で直接使用するのに十分な純度であった (中間体69、6.87 g、収率65%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7.08 (ddd, 1 H), 7.38 (dt,  $J = 7.5$ , 0.8 Hz, 1 H), 7.54 (ddd,  $J = 10.4$ , 8.3, 1.0 Hz, 1 H), 11.56 (s, 1 H)。

10

【0191】

中間体70: N-(2-ブロモフェニル)-2-(ヒドロキシイミノ)アセトアミドの調製

中間体3の第1の工程についての上記手順にしたがって、2-ブロモアニリン (10 g、58 mmol) を抱水クロラル (11.5 g、69.7 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (14.5 g、0.209 mol) と硫酸ナトリウム (99 g、0.70 mol) の存在下で反応させた。塊の多い褐色沈殿を濾過によって回収し、真空中で乾燥させた (中間体70、11.98 g、収率85%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7.16 (t, 1 H), 7.41 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.69 (m, 2 H), 7.91 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 9.46 (s, 1 H), 12.45 (s, 1 H)。

20

【0192】

中間体71: 7-プロモインドリン-2, 3-ジオンの調製

中間体13についての上記手順にしがって、中間体70 (3.11 g、12.8 mmol) を10 mLの濃硫酸中で加熱して、赤褐色粉末を得た (中間体71、2.22 g、収率77%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7.02 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.52 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1 H), 7.79 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 11.32 (s, 1 H)。

【0193】

中間体72: 2-(ヒドロキシイミノ)-N-(2-メチルフェニル)アセトアミドの調製

中間体3の第1の工程についての上記手順にしたがって、o-トルイジン (10 mL、10 g、93 mmol) を抱水クロラル (19 g、0.11 mol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (23 g、0.34 mol) と硫酸ナトリウム (133 g、0.933 mol) の存在下で反応させて、フワフワしたオフホワイト粉末として中間体72を得た (10.9 g、収率65%)。

30

【0194】

中間体73: 7-メチルインドリン-2, 3-ジオンの調製

中間体13についての上記手順にしがって、中間体72を45 mLの濃硫酸中で加熱して、橙色粉末を得た (中間体73、5.96 g、収率61%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 2.19 (s, 3 H), 6.99 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.34 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.43 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 11.09 (s, 1 H)。

40

【0195】

中間体74: 2-(ヒドロキシイミノ)-N-(3-メチルフェニル)アセトアミドの調製

中間体3の第1の工程についての上記手順にしたがって、m-トルイジン (10 mL、10 g、93 mmol) を抱水クロラル (19 g、0.11 mol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (23 g、0.34 mol) と硫酸ナトリウム (133 g、0.933 m

50

o 1) の存在下で反応させて、中間体 74 を得た (14.4 g、収率 87%)。

【0196】

中間体 75 および 76 : 6 - メチルインドリン - 2, 3 - ジオン / 4 - メチルインドリン - 2, 3 - ジオンの調製

中間体 13 についての上記手順にしがって、中間体 74 を 60 mL の濃硫酸中で加熱して、6 - メチルイサチンと 4 - メチルイサチンとの分離不可能な混合物 (橙色粉末) を得た (中間体 75 および 76、3.44 g、収率 26%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.35 (s, 1.5 H), 2.44 (s, 1.5 H), 6.71 (m, 1 H), 6.87 (t, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 10.99 (s, 1 H)。

10

【0197】

中間体 77 : 2 - ヒドロキシ - 1 - (1 - p - トリル - シクロプロピル) - エタノンの調製

中間体 77 を、出発物質として 1 - p - トリル - シクロプロパンカルボン酸を使用して、中間体 51 の手順にしたがって調製した。粗混合物を次の工程に進めた。

【0198】

中間体 78 : 1 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 2 - ヒドロキシエタノンの調製

1 L 丸底フラスコ中に、1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロパンカルボン酸 (20 g、0.10 mol) を、175 mL のトルエン中に溶解した。塩化チオニル (75 mL、122 g、1.0 mol) を添加し、溶液を還流温度にて窒素下で一晩加熱した。冷却後、トルエンおよび過剰量の塩化チオニルを蒸発によって除去し、3 つのさらなる 100 mL のトルエンと共に共沸した。酸塩化物を、窒素下にてトリス (トリメチルシロキシ) エチレン (67 mL、59 g、0.20 mol) と共に 100 で一晩加熱した。反応混合物を、その後、50 に冷却し、100 mL の 1, 4 - ジオキサンおよび 20 mL の 1 M 塩酸で希釈した。得られた混合物を、80 で 2 時間加熱した。有機溶媒を減圧下で除去し、残存する混合物を 150 mL の水で希釈し、ジエチルエーテルでそれぞれ 3 回抽出した。合わせた有機層を 5 % 炭酸ナトリウム溶液でそれぞれ 2 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して黄色オイルを得た (中間体 78、17.9 g、収率 83%)。これを、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ (6 ~ 50 % 酢酸エチルを含むヘキサン) によってさらに精製することができる。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.28 (q, J = 4.0 Hz, 2 H), 1.74 (q, J = 3.5 Hz, 2 H), 3.16 (t, J = 4.7 Hz, 1 H), 4.05 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 7.29 - 7.32 (m, 2 H), 7.33 - 7.37 (m, 2 H)。

20

30

【0199】

中間体 79 : ヨード - 7 - (トリフルオロメチル)インドリン - 2, 3 - ジオンの調製

C. Lamas, J. Barluenga ら (J. Org. Chem., 1996, 61: 5804 を参照のこと) に記載のヨウ素化方法にしたがった。中間体 6 (8.79 g、40.9 mmol) を、500 mL の丸底フラスコ内の 105 mL の無水ジクロロメタンに溶解した。ビス (ピリジン) ヨードニウム (I) テトラフルオロボレート (23 g、61 mmol) を添加し、その後にトリフルオロメタンスルホン酸 (10.8 mL、18.4 g、0.123 mol) を添加した。LC - MS 分析によって出発物質の完全な消失が示されるまで、混合物を室温で 40 分間撹拌した。溶液を 105 mL の水で処理し、45 mL のジクロロメタンでそれぞれ 2 回抽出した。合わせた有機層を 5 % 酢酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して純粋な生成物を得た (中間体 79、12.0 g、収率 87%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.03 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 11.55 (s, 1 H)。

40

【0200】

中間体 80 : 5 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル)インドリン - 2, 3 - ジオンの

50

## 調製

L i s o w s k i ら ( J . O r g . C h e m . , 2 0 0 0 , 6 5 : 4 1 9 3 を参照のこと) に記載の手順にしたがった。中間体 79 ( 1 . 1 2 g 、 3 . 2 8 m m o l ) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム ( 1 9 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l ) を、5 0 0 m L の丸底フラスコ内の 1 0 0 m L のエチレングリコールジメチルエーテルに溶解した。この溶液を真空にすることによって 3 回パージし、その後に窒素で埋め戻した。メチルボロン酸 ( 3 9 0 m g 、 6 . 6 m m o l ) を添加し、その後に重炭酸ナトリウム ( 0 . 5 5 g 、 6 . 6 m m o l ) の 1 0 0 m L 水溶液を添加し、排気 / 窒素埋め戻し手順をもう一度繰り返した。混合物を還流温度で加熱し、LC - MS 分析によって生成物の出現 / 出発物質の消失についてモニタリングした。1 . 5 時間後、さらなる 1 9 0 m g ( 0 . 1 6 m m o l ) のパラジウム触媒を添加し、反応物を還流温度で一晩加熱した。有機溶媒を除去し、残存する水性混合物を、1 0 0 m L の各 2 M 塩酸および酢酸エチルの間で分配した。水層をさらなる酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これを、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ ( 0 ~ 6 % 酢酸エチルを含むジクロロメタン) によって精製して、十分な純度の中間体 80 ( 生成物は、約 2 0 % の脱ヨウ素化副生成物 ( 7 - (トリフルオロメチル) イサチン) を含んでいた) を得た。<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) 3 . 3 3 ( s , 3 H ) , 7 . 6 2 ( s , 1 H ) , 7 . 6 8 ( s , 1 H ) , 1 1 . 3 5 ( s , 1 H ) 。

10

20

## 【 0 2 0 1 】

中間体 81 : N - ( 4 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - (ヒドロキシミノ) アセトアミドの調製

L . K u y p e r ら ( J . M e d . C h e m . 2 0 0 1 , 4 4 : 4 3 3 9 を参照のこと) で報告された方法を使用した。1 L 丸底フラスコ中に、無水硫酸ナトリウム ( 8 5 g ) を攪拌しながら 2 3 0 m L の熱湯に溶解した。4 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) アニリン ( 6 . 5 g 、 3 3 m m o l ) を含む 5 0 m L の 1 M 塩酸、2 m L の濃塩酸、および 3 0 m L のエタノールの加熱溶液を添加した。さらなる 6 0 m L のエタノールを添加した。抱水クロラル ( 6 . 6 g 、 4 0 m m o l ) を添加し、その後にヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 7 . 6 g 、 0 . 1 1 m o l ) を含む 3 0 m L の水を添加した。混合物を還流温度で加熱し、アニリンが再度溶解するまでエタノールを添加した。3 時間加熱し続けた。フラスコを大気に開放して、反応混合物を還流温度で一晩加熱した。反応混合物を 0 に冷却し、オフホワイトの沈殿物を濾過によって回収した。大量の硫酸ナトリウムを含んでいたこの沈殿物を 3 0 0 m L の水に溶解し、室温で 1 時間攪拌し、濾過し、2 0 0 m L の水に溶解し、3 0 分間攪拌し、濾過し、真空下で乾燥させて、オフホワイトの粉末を得た ( 中間体 81 、 2 . 6 5 g 、 収率 3 0 % ) 。<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) 7 . 6 6 ( s , 1 H ) , 7 . 7 6 - 7 . 8 6 ( m , 3 H ) , 9 . 6 3 ( s , 1 H ) , 1 2 . 4 4 ( s , 1 H ) 。

30

40

## 【 0 2 0 2 】

中間体 82 : 5 - クロロ - 7 - (トリフルオロメチル) インドリン - 2 , 3 - ジオンの調製

M . K o l l m a r ら ( O r g . S y n t h . , “ 2 - A m i n o - 3 - f l u o r o b e n z o i c a c i d ” を参照のこと) の手順にしたがった。5 0 m L エルレンマイヤーフラスコ中に、4 m L の濃硫酸を攪拌しながら 7 0 に加熱した。9 0 未満に保持しながら中間体 81 を段階的に添加した。反応混合物を、9 0 でさらに 1 時間加熱した。これを急速に 2 0 に冷却し、3 5 m L の氷水および 7 m L の酢酸エチルの強く攪拌した混合物に注いだ。一旦氷が溶けると、層を分離し、水層をさらなる酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して茶黒色固体を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ ( 0 ~ 6 % 酢酸エチルを含むジクロロメタン) によって精製して、十分な純度の中間体 82 を得た ( 0 . 6 3 3 g 、 収率 4 2 % ) 。<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) 7 . 8 7

50

(d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 11.58 (s, 1 H)。

#### 【0203】

中間体83: 5-フェニル-7-(トリフルオロメチル)インドリン-2,3-ジオンの調製

中間体80の合成についての上記手順にしたがって、中間体77(2.0 g、5.9 mmol)をフェニルボロン酸(0.79 g、6.5 mmol)とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(339 mg、0.29 mmol)および重炭酸ナトリウム(0.98 g、12 mmol)の存在下で反応させた。LC-MS分析は、1時間後に出発物質の完全な消失を示した。2時間後、反応混合物を室温に冷却し、上記のように溶解して、純粋な生成物を得た(中間体83、0.98 g、収率57%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.41 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.75 (ddd, J = 7.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H), 8.06 (d, J = 4.6 Hz, 2 H), 11.56 (s, 1 H)。

#### 【0204】

中間体84: tert-ブチル-4-(トリフルオロメチル)フェニルカルバメートの調製

250 mLの丸底フラスコ中に、4-(トリフルオロメチル)アニリン(7.7 mL、10 g、62 mmol)およびジ-tert-ブチルジカルボナート(13.6 g、62.1 mmol)を60 mLの無水テトラヒドロフランに溶解し、還流温度で一晩加熱した。室温に冷却後、溶媒を除去し、残渣を250 mLの酢酸エチルに溶解した。この溶液を125 mLの0.5 Mクエン酸でそれぞれ3回および125 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物(白色固体)をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ(2~20%酢酸エチルを含むヘキサン)によって精製して、フワフワした白色固体を得た(中間体84、14.4 g、収率89%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.49 (s, 9 H), 7.59-7.63 (m, 2 H), 7.64-7.68 (m, 2 H), 9.79 (s, 1 H)。

#### 【0205】

中間体85: 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソ酢酸エチルの調製

Hewawasamら(Tetrahedron Lett. 1994, 35: 7303を参照のこと)に記載の手順にしたがった。中間体84(9.62 g、36.8 mmol)を500 mLの丸底フラスコに入れ、ヘキサンと共沸し、真空下で一晩乾燥させた。次いで、窒素雰囲気下で、55 mLの無水テトラヒドロフランをシリンジによって添加し、溶液を-78 (ドライアイス/アセトン)に冷却した。sec-ブチルリチウムを含むシクロヘキサン(1.4 M、63 mL、88 mmol)の溶液を、シリンジによって迅速に滴下した。反応混合物を-40 (ドライアイス/アセトニトリル)に2時間加温した。得られた混合物を-78 に冷却した後、シュウ酸ジエチル(6.0 mL、6.5 g、49 mmol)をシリンジによって一度に迅速に添加した。反応混合物を-78 で45分間攪拌し、15 mLの1 M塩酸で反応を停止させた。混合物が酸性を示すまでさらなる塩酸を添加し、得られた混合物をジエチルエーテルで2回抽出した。合わせたエーテル層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ(1~10%酢酸エチルを含むヘキサン)によって精製して、粘性淡黄色オイルを得た(中間体85、4.46 g、収率34%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.92-7.96 (m, 1 H), 10.18 (s, 1 H)。

#### 【0206】

中間体86: 5-(トリフルオロメチル)インドリン-2,3-ジオンの調製



Hewawasamら (Tetrahedron Lett., 1994, 35: 7303 を参照のこと) に記載の手順にしたがった。中間体 85 を 90 mL の各テトラヒドロフランおよび 3 M 塩酸に溶解し、LC-MS および t.l.c. 分析 (5% 酢酸エチルを含むジクロロメタン) が生成物への完全な変換を示すまで、溶液を還流温度で一晩加熱した。有機溶媒の除去の際、溶液から生成物が沈殿した。固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、フワフワした鮮黄色結晶を得た (中間体 86、2.22 g、収率 85%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.90 - 7.95 (m, 1 H), 11.39 (s, 1 H)。

#### 【0207】

10

中間体 87: 7 - ヨード - 5 - (トリフルオロメチル) インドリン - 2, 3 - ジオンの調製

中間体 77 についての上記手順にしたがって、中間体 86 (2.22 g、10.3 mmol) をビス (ピリジン) ヨードニウム (I) テトラフルオロボラート (5.75 g、15.5 mmol) とトリフルオロメタンスルホン酸 (2.7 mL、4.6 g、31 mmol) の存在下で反応させて、鮮黄色粉末として生成物を得た (中間体 87、3.27 g、収率 93%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.80 (s, 1 H), 8.28 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1 H), 11.38 (s, 1 H)。

#### 【0208】

20

中間体 88: 7 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) インドリン - 2, 3 - ジオンの調製

中間体 80 についての上記手順にしたがって、中間体 87 (0.746 g、2.19 mmol) をメチルボロン酸 (0.26 g、4.4 mmol) とテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (127 mg、0.110 mmol) および重炭酸ナトリウム (0.37 g、4.4 mmol) の存在下で反応させた。反応混合物を還流温度で一晩加熱した後、パラジウム触媒 (127 mg、0.110 mmol) のさらなるアリコートを追加し、反応混合物を還流温度でさらに 5 時間加熱した。これを上記のように溶解および精製して、十分な純度の生成物を得た (中間体 88、0.259 g、収率 52%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.27 (s, 3 H), 7.63 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 11.44 (s, 1 H)。

30

#### 【0209】

中間体 89: 5 - エチル - 7 - (トリフルオロメチル) インドリン - 2, 3 - ジオンの調製

中間体 80 についての上記手順にしたがって、中間体 77 (1.47 g、4.30 mmol) をトリエチルボランを含むテトラヒドロフラン (1.0 M、8.6 mL、8.6 mmol) の溶液とジクロロ [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロロメタン付加物 (176 mg、0.215 mmol) および炭酸セシウム (4.20 g、12.9 mmol) の存在下で反応させた。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ (0 ~ 6% 酢酸エチルを含むジクロロメタン) により、十分な純度の生成物を得た (中間体 89、0.417 g、収率 40%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 2.65 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 11.35 (s, 1 H)。

40

#### 【0210】

中間体 90: 7 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) インドリン - 2, 3 - ジオンの調製

中間体 80 についての上記手順にしたがって、中間体 87 (1.60 g、4.70 mmol) をトリエチルボランを含むテトラヒドロフラン (1.0 M、9.4 mL、9.4 mmol) の溶液とジクロロ [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロロメタン付加物 (192 mg、0.235 mmol) および炭酸セ

50

シウム ( 4 . 5 8 g、1 4 . 1 m m o l ) の存在下で反応させた。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ ( 1 ~ 1 0 % 酢酸エチルを含むジクロロメタン ) によって精製して、黄橙色固体を得た ( 中間体 9 0、0 . 4 3 9 g、収率 3 8 % )。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 . 1 6 ( t , J = 7 . 5 H z , 3 H ) , 2 . 6 4 ( q , J = 7 . 6 H z , 2 H ) , 7 . 6 5 ( s , 1 H ) , 7 . 8 0 ( d , J = 0 . 8 H z , 1 H ) , 1 1 . 4 5 ( s , 1 H )。

#### 【 0 2 1 1 】

中間体 9 1 : 8 - フェニル - 5 - ( トリフルオロメチル ) インドリン - 2 , 3 - ジオンの調製

中間体 8 0 についての上記手順にしたがって、中間体 8 7 ( 1 . 6 0 g、4 . 7 0 m m o l ) をフェニルボロン酸 ( 0 . 6 3 g、5 . 2 m m o l ) とテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 2 7 2 m g、0 . 2 3 5 m m o l ) および重炭酸ナトリウム ( 0 . 7 9 g、9 . 4 m m o l ) の存在下で反応させた。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ ( 0 ~ 6 % 酢酸エチルを含むジクロロメタン ) によって精製して、黄橙色固体を得た ( 0 . 5 8 5 g、収率 4 3 % ) : <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 7 . 4 5 - 7 . 5 5 ( m , 5 H ) , 7 . 8 4 ( d d , J = 1 1 . 2 , 1 . 4 H z , 2 H ) , 1 1 . 2 8 ( s , 1 H )。

#### 【 0 2 1 2 】

中間体 9 2 : 1 - ( 1 - フェニルシクロプロピル ) - 2 - ヒドロキシエタノールの調製

中間体 7 8 についての上記手順にしたがって、1 - フェニルシクロプロパンカルボン酸 ( 2 0 g、0 . 1 2 m o l ) を連続的に塩化チオニル ( 9 0 m L、1 5 0 g、1 . 2 m o l ) およびトリス ( トリメチルシロキシ ) エチレン ( 7 0 m L、6 2 g、0 . 2 1 m o l ) と反応させた。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ ( 2 ~ 2 0 % 酢酸エチルを含むヘキサン ) によって精製して、ほぼ無色のオイルを得た ( 中間体 9 2、9 . 4 4 g、収率 4 4 % )。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 1 . 3 1 ( q , J = 3 . 7 H z , 2 H ) , 1 . 7 4 ( q , J = 3 . 6 H z , 2 H ) , 3 . 1 8 ( t , J = 4 . 9 H z , 1 H ) , 4 . 0 6 ( d , J = 5 . 1 H z , 2 H ) , 7 . 3 3 - 7 . 3 8 ( m , 5 H )。

#### 【 0 2 1 3 】

中間体 9 3 : 5 - ブロモ - 7 - ( トリフルオロメチル ) インドリン - 2 , 3 - ジオンの調製

中間体 6 ( 4 . 5 6 g、2 1 . 2 m m o l ) を 4 5 m L の酢酸を含む 2 5 0 m L の丸底フラスコ中で溶解し、臭素 ( 5 . 4 m L、1 7 g、0 . 1 1 m o l ) を添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。L C - M S 分析は、生成物に完全に変換していなかったことを示した。さらなる臭素を添加し ( 1 . 1 m L、3 . 4 g、2 1 m m o l )、得られた混合物をさらに 5 時間攪拌した。反応混合物を砕いた氷に注ぎ、氷が溶けるまで静置した。沈殿物を濾過によって回収し、水で繰り返し洗浄し、真空下で乾燥させて、細かい鮮橙色結晶を得た ( 中間体 9 3、5 . 1 2 g、収率 8 2 % )。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 7 . 9 6 ( d , J = 2 . 0 H z , 1 H ) , 8 . 0 4 ( d , J = 2 . 0 H z , 1 H ) , 1 1 . 5 9 ( s , 1 H )。

#### 【 0 2 1 4 】

中間体 9 4 : t e r t - ブチル 2 , 4 - ビス ( トリフルオロメチル ) フェニルカルバメートの調製

冷却器を取り付けた 1 0 0 m L の 2 口丸底フラスコ中で、2 , 4 - ビス ( トリフルオロメチル ) アニリン ( 5 . 3 3 g、2 3 . 3 m m o l ) を 2 5 m L の無水テトラヒドロフランに溶解した。溶液を 0 に冷却し、水素化ナトリウムを含む鉱物油を添加した ( 1 . 0 3 g、6 0 w t %、0 . 6 1 5 g N a H、2 5 . 6 m m o l )。混合物を 0 で 3 0 分間攪拌し、ジ - t e r t - ブチルジカルボナート ( 1 0 . 2 g、4 6 . 6 m m o l ) を添加した。反応混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌し、還流温度で一晩加熱した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ ( 0 ~ 4 % 酢酸エチルを含むヘキサン ) により、純物質を

10

20

30

40

50

得た(中間体 94、3.14 g、収率 41%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.46 (s, 9 H), 7.82 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.04 (dd,  $J$  = 8.5, 1.6 Hz, 1 H), 8.98 (s, 1 H)。

#### 【0215】

中間体 95: 2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソ酢酸エチルの調製

中間体 85 のための上記手順にしたがって、中間体 94 (3.14 g、9.54 mmol) を sec-ブチルリチウムを含むシクロヘキサン (1.4 M、16.3 mL、22.9 mmol) およびシュウ酸ジエチル (1.6 mL、1.7 g、11 mmol) の溶液と反応させた。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ (2~20% 酢酸エチルを含むヘキサン) により、純粋な生成物を得た(中間体 95、1.91 g、収率 47%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.29 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H), 1.40 (s, 9 H), 4.32 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H), 8.26 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 9.69 (s, 1 H)。

10

#### 【0216】

中間体 96: 5,7-ビス(トリフルオロメチル)インドリン-2,3-ジオンの調製

中間体 86 のための上記手順にしたがった: 中間体 95 (1.83 g、4.27 mmol) の加水分解により、鮮黄色粉末を得た(中間体 96、0.931 g、収率 77%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.11 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 11.86 (s, 1 H)。

20

#### 【0217】

中間体 97: (1-フェニル-シクロプロピル)-酢酸の調製

中間体 97 を、Wiltra (J. Org. Chem., 1966, 31: 3018 を参照のこと) に記載の手順にしたがって調製した。

#### 【0218】

中間体 98: 1-ヒドロキシ-3-(1-フェニル-シクロプロピル)-プロパン-2-オンの調製

中間体 98 を、中間体 51 のための手順にしたがって合成した。(1-フェニル-シクロプロピル)-酢酸 (中間体 97、0.3 g、1.70 mmol) を 3 mL の塩化チオニルおよび 1,1,2-トリス(トリメチルシリルオキシ)エタン (1.2 mL、3.40 mmol) と反応させて、無色のオイルとして所望の生成物を得た(0.2 g、収率 62%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.91-0.97 (m, 2 H), 1.21-1.28 (m, 2 H), 2.63 (s, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 7.23-7.39 (m, 5 H)。

30

#### 【0219】

中間体 99: 1-ベンジル-シクロプロパンカルボン酸の調製

中間体 99 を、Bartha (Revue Romaine de Chimie, 1986, 31: 519 を参照のこと) に記載の手順にしたがって調製した。亜鉛粉 (5.67 g、86.6 mmol) および塩化第一銅 (8.6 g、86.6 mmol) の混合物を含む 100 mL のジエチルエーテルを攪拌し、窒素下にて還流温度で 30 分間加熱した。2-ベンジル-アクリル酸メチルエステル (3.85 g、21.9 mmol) およびジヨードメタン (2.3 mL、28.1 mmol、100 mg ヨウ素を溶解した) を迅速に添加した。反応混合物を、還流温度で 6 時間攪拌した。室温で、飽和塩化アンモニウム (30 mL) を添加した。固体を濾過によって除去した。有機層を分離し、水層を 30 mL のジエチルエーテルでそれぞれ 2 回抽出した。合わせた有機層を濃縮して淡黄色オイルを得、これを水酸化カリウムを含むメタノールで鹸化した。中間体 99 をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、酢酸エチル:ヘキサン = 1:5) によって精製した。淡黄色オイルとして中間体 99 (0.9 g、収率 23%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.85-0.90 (m, 2 H), 1.33-1.37 (m, 2 H),

40

50

3.62 (s, 2 H), 7.14 - 7.34 (m, 5 H)。

【0220】

中間体100: 1-(1-ベンジル-シクロプロピル)-2-ヒドロキシ-エタノンの調製

中間体100を、中間体51のための手順にしたがって合成した。1-ベンジル-シクロプロパンカルボン酸(中間体99、0.9g、5.1mmol)を5mLの塩化チオニルおよび1,1,2-トリス(トリメチルシリルオキシ)エタン(3.7mL、10.2mmol)と反応させて、無色のオイルとして所望の生成物を得た(0.8g、収率82%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.87 - 0.90 (m, 2 H), 1.34 - 1.38 (m, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 3.70 - 3.71 (s, 2 H), 7.15 - 7.31 (m, 5 H)。

10

【0221】

中間体101: 1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロパンカルボニトリルの調製

本化合物を、Jonczykら(Org. Prep. Proc. Int., 1995, 27(3): 355-359を参照のこと)に記載の手順にしたがって調製した。冷却器を備えた25mLの丸底フラスコに、2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトニトリル(1.0g、5.4mmol、1.0当量)、1-ブロモ-2-クロロエタン(0.67mL、8.1mmol、1.5当量)、およびトリエチルベンジルアンモニウムクロリド(0.024g、0.11mmol、0.02当量)を添加した。得られた混合物を50に加熱し、水酸化ナトリウム(1.3g、32.4mmol、6.0当量、1.0mLの水に溶解)を滴下した。混合物を50で16時間攪拌し、室温に冷却し、50mLの水に注いだ。懸濁液を25mLの塩化メチレンでそれぞれ3回抽出し、合わせた有機層を、50mLの1.2N HCl溶液でそれぞれ3回、50mLの水でそれぞれ3回、および50mLの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィ(Biotage Flash 40、10%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製して、淡黄色オイルとして所望の生成物を得た(中間体101、0.92g、収率81%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.30 - 1.52 (m, 2 H), 1.65 - 1.86 (m, 2 H), 7.42 - 7.52 (m, 1 H), 7.53 - 7.60 (m, 2 H), 7.71 (d, J = 7.58 Hz, 1 H)。

20

30

【0222】

中間体102: 1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸の調製

冷却器を備えた50mLの丸底フラスコに、中間体101(1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロパンカルボニトリル、0.92g、4.4mmol、1.0当量)および20mLの4.0N LiOH溶液を添加した。この懸濁液を還流温度で加熱し、3日間攪拌した。得られた混合物を室温に冷却し、250mLの1.2N HClに注いだ。この懸濁液を75mLの酢酸エチルでそれぞれ3回抽出し、合わせた有機層を、200mLの水でそれぞれ3回および200mLの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。白色固体として所望の生成物を得た(中間体102、0.87g、収率86%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.18 - 1.45 (m, 2 H), 1.58 - 1.94 (m, J = 81.09 Hz, 2 H), 7.31 - 7.42 (m, 1 H), 7.43 - 7.54 (m, 2 H), 7.64 (d, J = 7.83 Hz, 1 H)。

40

【0223】

中間体103: 2-クロロ-1-(1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)エタノンの調製

冷却器を備えた50mLの丸底フラスコに、中間体102(1-(2-(トリフルオロメチル)シクロプロパンカルボン酸、0.83g、3.61mmol、1.0当量)およ

50

び 25 mL の塩化チオニルを添加した。得られた溶液を還流温度で加熱し、4 時間撹拌した。室温に冷却の際、全ての揮発物質を真空下で除去した。得られた褐色オイルを 10 mL の THF に再溶解し、0 に冷却した 100 mL のジアゾメタンのエーテル溶液に滴下した。この混合物を室温にゆっくり加温し、12 時間撹拌した。溶液を 0 に戻し、HCl ガスを 3 分間バブリングした。砕いた氷を混合物に添加し、15 分間撹拌し続けた。層を分離し、水層を 50 mL のジエチルエーテルでそれぞれ 2 回抽出した。合わせた有機層を、100 mL の飽和重炭酸ナトリウム溶液でそれぞれ 3 回、100 mL の水でそれぞれ 3 回、および 100 mL の飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去して、無色のオイルとして中間体 103 を得た (0.339 g、収率 36%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.85 - 1.83 (m, 4 H), 3.98 (d, J = 6.32 Hz, 2 H), 7.42 - 7.55 (m, 1 H), 7.56 - 7.65 (m, 2 H), 7.74 (d, J = 7.58 Hz, 1 H)。

#### 【0224】

中間体 104：酢酸 2 - オキソ - 2 - (1 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)エチルの調製

5 mL マイクロ波反応バイアルに、中間体 103 (2 - クロロ - 1 - (1 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)エタノン、0.339 g、1.35 mmol、1.0 当量) および 2 mL のアセトンを添加した。得られた溶液に、酢酸 (0.1 mL、1.76 mmol、1.3 当量) およびトリエチルアミン (0.25 mL、1.76 mmol、1.3 当量) を添加した。バイアルを密封し、マイクロ波反応器中で 150 に 30 分間加熱した。得られた懸濁液を 50 mL の水に注ぎ、25 mL の酢酸エチルでそれぞれ 3 回抽出した。合わせた有機層を、75 mL の水でそれぞれ 3 回および 75 mL の飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して褐色オイルを得た。これをシリカゲルクロマトグラフィ (Bio tag e Flash 40、0 ~ 10% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、白色固体として所望の生成物を得た (中間体 104、0.235 g、収率 64%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.30 - 1.42 (m, J = 12.88 Hz, 2 H), 1.44 - 1.63 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 4.23 - 4.42 (m, 1 H), 4.53 - 4.72 (m, 1 H), 7.45 - 7.53 (m, 1 H), 7.56 - 7.67 (m, 2 H), 7.73 (d, J = 8.59 Hz, 1 H)。

中間体 105：5 - イソプロピルインドリン - 2, 3 - ジオンの調製

中間体 105 を、出発物質として 4 - イソプロピルアニリンを使用して、中間体 63 のために使用した方法によって収率 75% で合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 2.81 - 2.93 (m, 1 H), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1 H), 10.94 (br s, 1 H)。

#### 【0225】

例示化合物の調製

化合物 1：2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメトキシ)キノリン - 4 - カルボン酸

中間体 13 (1.00 g、4.32 mmol) を、1 mL のエタノールおよび 3.4 mL の 10 M 水酸化ナトリウムに溶解し、得られた混合物を還流温度で 20 分間加熱した。中間体 55 を含む 7 mL のエタノール溶液をシリンジを介して滴下し、得られた混合物を一晩加熱した。これを室温に冷却し、エタノールを減圧下で除去した。残渣を水で希釈し、1 M 塩酸をゆっくり添加することによって pH 1 に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を濃縮して暗色物質を得、これを分取 HPLC (0.1% トリエチルアミンを含む水/アセトニトリル) によって精製した。精製したトリエチルアンモニウム塩を 20% アセトニトリルを含む水に溶解し、濃塩酸で酸性化した。オフホワイト粉末

10

20

30

40

50

として溶液から沈殿した純粋な生成物を回収して、化合物 1 を得た ( 8 3 m g 、 収率 4 . 5 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O -  $d_6$  ) 1 . 3 5 - 1 . 3 9 ( m , 2 H ) , 1 . 4 9 - 1 . 5 4 ( m , 2 H ) , 7 . 1 6 ( d , J = 8 . 6 H z , 2 H ) , 7 . 2 8 ( d , J = 8 . 6 H z , 2 H ) , 7 . 5 7 ( d , 1 H ) , 7 . 6 2 ( t , 1 H ) , 8 . 6 9 ( d , J = 7 . 3 H z , 1 H ) 。

【 0 2 2 6 】

化合物 2 : 2 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロプロピル ) - 8 - エチル - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸

化合物 1 の調製のために記載された手順にしたがって、中間体 6 3 ( 0 . 3 8 g 、 2 . 2 m m o l ) を、中間体 5 5 ( 0 . 7 1 g 、 2 . 8 m m o l ) と反応させた。精製された生成物の酸性化によって固体沈殿が得られず、水性アセトニトリル混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を濃縮し、凍結乾燥させて、フワフワした鮮黄色固体を得た ( 化合物 2 、 1 4 0 m g 、 収率 1 8 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O -  $d_6$  ) 1 . 3 2 ( t , J = 7 . 5 H z , 3 H ) , 1 . 3 6 - 1 . 4 2 ( m , 2 H ) , 1 . 5 0 - 1 . 6 1 ( m , 2 H ) , 3 . 2 3 ( q , J = 7 . 5 H z , 2 H ) , 7 . 1 9 ( d , 2 H ) , 7 . 2 9 ( d , J = 8 . 6 H z , 2 H ) , 7 . 4 5 ( d , 1 H ) , 7 . 5 1 ( t , 1 H ) , 8 . 3 5 ( d , J = 8 . 3 H z , 1 H ) 。

【 0 2 2 7 】

化合物 3 : 8 - s e c - ブチル - 2 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロプロピル ) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸

化合物 3 を、出発物質として中間体 6 5 ( 0 . 4 4 g 、 2 . 2 m m o l ) および中間体 5 5 ( 0 . 7 1 g 、 2 . 8 m m o l ) を使用して、化合物 2 の調製のために記載した手順にしたがって調製し、フワフワした鮮黄色固体を得た ( 8 1 m g 、 収率 9 . 5 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O -  $d_6$  ) 0 . 8 2 ( t , J = 7 . 3 H z , 3 H ) , 1 . 3 2 ( d , J = 7 . 1 H z , 3 H ) , 1 . 3 5 - 1 . 4 4 ( m , 2 H ) , 1 . 4 6 - 1 . 6 0 ( m , 2 H ) , 1 . 6 3 - 1 . 8 5 ( m , 2 H ) , 4 . 1 0 ( q , 1 H ) , 7 . 1 9 ( d , J = 8 . 6 H z , 2 H ) , 7 . 2 9 ( d , J = 8 . 6 H z , 2 H ) , 7 . 4 4 ( d , J = 7 . 1 H z , 1 H ) , 7 . 5 5 ( t , 1 H ) , 8 . 3 2 ( d , J = 8 . 3 H z , 1 H ) 。

【 0 2 2 8 】

化合物 4 : 8 - t e r t - ブチル - 2 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロプロピル ) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸

化合物 4 を、出発物質として中間体 6 7 ( 0 . 4 4 g 、 2 . 2 m m o l ) および中間体 5 5 ( 0 . 7 1 g 、 2 . 8 m m o l ) を使用して、化合物 2 の調製のために記載した手順にしたがって調製し、フワフワした淡褐色固体を得た ( 5 9 m g 、 収率 3 . 4 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O -  $d_6$  ) 1 . 3 6 - 1 . 4 2 ( m , 2 H ) , 1 . 4 8 - 1 . 5 4 ( m , 2 H ) , 1 . 6 5 ( s , 9 H ) , 7 . 2 2 ( d , 2 H ) , 7 . 3 0 ( d , 2 H ) , 7 . 4 5 - 7 . 5 4 ( m , 2 H ) , 8 . 2 6 ( d d , J = 7 . 5 , 2 . 2 H z , 1 H ) 。

【 0 2 2 9 】

化合物 5 : 8 - クロロ - 2 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロプロピル ) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸

化合物 5 を、出発物質として 7 - クロロインドリン - 2 , 3 - ジオン ( A d v a n c e d S y n t h e s i s 、 0 . 3 9 g 、 2 . 2 m m o l ) および中間体 5 5 ( 0 . 7 1 g 、 2 . 8 m m o l ) を使用して、化合物 2 の調製のために記載した手順にしたがって調製し、フワフワした鮮黄色固体を得た ( 9 3 m g 、 収率 1 1 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O -  $d_6$  ) 1 . 3 2 - 1 . 3 8 ( m , 2 H ) , 1 . 5 1 - 1 . 5 8 ( m , 2 H ) , 7 . 1 5 ( d , J = 8 . 6 H z , 2 H ) , 7 . 2 7 ( d , J = 8 . 3 H z , 2 H ) , 7 . 4 7 ( t , 1 H ) , 7 . 6 4 ( d , J = 7 . 6 H z , 1 H ) , 8 . 8 7 ( d , J = 8 . 3 H z , 1 H ) 。

10

20

30

40

50

## 【0230】

化合物6：2 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロプロピル ) - 3 - ヒドロキシ - 8 - フェニルキノリン - 4 - カルボン酸

化合物6を、出発物質として中間体11 ( 7 - フェニルインドリン - 2 , 3 - ジオン、0.48 g、2.2 mmol ) および中間体55 ( 0.71 g、2.8 mmol ) を使用して、化合物1の調製のために記載された手順にしたがって調製した。冷却した反応混合物を濾過してSuzukiカップリング工程から余剰Pdブラックを除去し、1 M塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。粗生成物を上記のように分取HPLCによって精製し、精製トリエチルアンモニウム塩のアセトニトリル水溶液の酸性化によって鮮黄色粉末を得、これを濾過によって回収し、真空下で乾燥させて、化合物5を得た ( 249 mg、収率28% )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 1.26 - 1.31 ( m, 2 H ), 1.46 - 1.52 ( m, 2 H ), 7.06 ( d, J = 8.6 Hz, 2 H ), 7.24 ( d, J = 8.6 Hz, 2 H ), 7.39 ( t, J = 7.3 Hz, 1 H ), 7.48 ( t, J = 7.6 Hz, 2 H ), 7.58 - 7.70 ( m, 4 H ), 8.54 ( dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1 H )。

10

## 【0231】

化合物7：2 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロプロピル ) - 8 - フルオロ - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸

化合物7を、出発物質として中間体69 ( 495 mg、3.00 mmol ) および中間体55 ( 0.99 g、3.9 mmol ) を使用して、化合物1の調製のために記載された手順にしたがって調製した。冷却した反応混合物を2 M塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。粗生成物を、分取HPLC ( 0.1%トリエチルアミンを含む水/アセトニトリル ) によって精製した。化合物7を含む画分を合わせ、濃縮してアセトニトリルを除去し、氷水浴中で冷却し、濃塩酸で酸性化した。白色沈殿物を濾過によって回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて化合物7を得た ( 300 mg、収率28% )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 1.35 - 1.45 ( m, 2 H ), 1.45 - 1.55 ( m, 2 H ), 7.16 ( dt, J = 9.0, 2.8 Hz, 2 H ), 7.28 ( dt, J = 9.1, 2.5 Hz, 2 H ), 7.39 ( ddd, 1 H ), 7.57 ( dt, J = 8.2, 5.6 Hz, 1 H ), 8.39 ( d, J = 8.8 Hz, 1 H )。

20

## 【0232】

化合物8：2 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロプロピル ) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸

化合物1の調製のために記載された手順にしたがって、インドリン - 2 , 3 - ジオン ( Aldrich、441 mg、3.00 mmol ) を、中間体55 ( 0.99 g、3.9 mmol ) と反応させた。濃塩酸での冷却した反応混合物の酸性化によって鮮黄色沈殿が得られ、これを濾過によって回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、アセトニトリル/エタノールから再結晶した。細かい鮮黄色結晶物質として化合物8を得た ( 272 mg、収率27% )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 1.37 - 1.44 ( m, 2 H ), 1.50 - 1.57 ( m, 2 H ), 7.19 ( dt, 2 H ), 7.29 ( dt, J = 9.1, 2.7 Hz, 2 H ), 7.56 - 7.67 ( m, 2 H ), 7.99 - 8.04 ( m, 1 H ), 8.72 ( s, 1 H )。

30

40

## 【0233】

化合物9：8 - ブロモ - 2 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロプロピル ) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸

化合物1の調製のために記載された手順にしたがって、中間体71 ( 678 mg、3.00 mmol ) を、中間体55 ( 0.99 g、3.9 mmol ) と反応させた。冷却した反応混合物を氷酢酸でpH4に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を濃縮して粗生成物を得、これを分取HPLC ( 0.1%トリエチルアミンを含む水/アセトニトリル ) によって精製した。化合物9を含む画分を合わせ、濃縮してアセトニトリルを除去し、濃塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を凍結乾

50

燥させて鮮黄色粉末を得た（化合物 9、303 mg、収率 24%）。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>） 1.36 - 1.47（m，2 H），1.54 - 1.65（m，2 H），7.17（dt，J = 9.0，2.8 Hz，2 H），7.29（dt，J = 9.1，2.5 Hz，2 H），7.49（dd，J = 8.6，7.3 Hz，1 H），7.95（dd，J = 7.5，1.1 Hz，1 H），8.58（dd，J = 8.6，1.3 Hz，1 H）。

#### 【0234】

化合物 10：2 - （1 - （4 - クロロフェニル）シクロプロピル） - 3 - ヒドロキシ - 6，8 - ジメチルキノリン - 4 - カルボン酸

化合物 1 の調製のために記載された手順にしたがって、5，7 - ジメチルインドリン - 2，3 - ジオン（Lancaster、526 mg、3.00 mmol）を、中間体 55（0.99 g、3.9 mmol）と反応させた。冷却した反応混合物の濃塩酸での酸性化によって鮮黄色沈殿が得られ、これを濾過によって回収し、真空下で乾燥させ、分取 HPLC（0.1% トリエチルアミンを含む水 / アセトニトリル）によって精製した。化合物 10 を含む画分を濃縮してアセトニトリルを除去し、濃塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を凍結乾燥させて鮮黄色粉末を得た（化合物 10、298 mg、収率 27%）。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>） 1.33 - 1.42（m，2 H），1.47 - 1.57（m，2 H），2.44（s，3 H），2.69（s，3 H），7.15（dt，J = 9.0，2.8 Hz，2 H），7.27（dt，J = 9.1，2.77 Hz，2 H），7.30（s，1 H），8.13（s，1 H）。

10

20

#### 【0235】

化合物 11：2 - （1 - （4 - クロロフェニル）シクロプロピル） - 3 - ヒドロキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - カルボン酸

化合物 11 を、出発物質として中間体 73（7 - メチルインドリン - 2，3 - ジオン、313 mg、1.94 mmol）および中間体 55（0.64 g、2.5 mmol）を使用して、化合物 10 の調製について記載した手順にしたがって調製し、黄色粉末として得た（247 mg、収率 36%）。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>） 1.36 - 1.43（m，2 H），1.50 - 1.58（m，2 H），2.74（s，3 H），7.16（dt，J = 9.0，2.8 Hz，2 H），7.28（dt，J = 9.0，2.5 Hz，2 H），7.43 - 7.51（m，2 H），8.36（dd，J = 8.2，1.4 Hz，1 H）。

30

#### 【0236】

化合物 12：2 - （1 - （4 - クロロフェニル）シクロプロピル） - 7 - エチル - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸

化合物 12 を、出発物質として 4 - エチルインドリン - 2，3 - ジオン（Advanced Synthesis、924 mg、5.27 mmol）および中間体 55 を使用して、化合物 10 のための手順にしたがって調製し、フワフワした黄色固体として得た（5.3 mg、収率 0.3%）。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>） 1.28（t，J = 7.6 Hz，3 H），1.35 - 1.42（m，2 H），1.48 - 1.54（m，2 H），2.78（q，J = 7.5 Hz，2 H），7.20（d，2 H），7.28（d，2 H），7.49（d，J = 9.9 Hz，1 H），7.80（s，1 H），8.73（s，1 H）。

40

#### 【0237】

化合物 13：2 - （1 - （4 - クロロフェニル）シクロプロピル） - 3 - ヒドロキシ - 7 - メチルキノリン - 4 - カルボン酸

化合物 1 の調製のために記載された手順にしたがって、中間体 75 および 76 との混合物（3.34、20.1 mmol）を、中間体 55（6.80 g、26.9 mmol）と反応させた。冷却した反応混合物の 1 M 塩酸での酸性化によって鮮黄色沈殿が得られ、これを濾過によって回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、加熱アセトニトリル / エタノール

50



ールで粉碎して、化合物 14 を得た (1.64 g、収率 22%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.36 - 1.42 (m, 2 H), 1.49 - 1.54 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 7.16 - 7.23 (m, 2 H), 7.26 - 7.32 (m, 2 H), 7.46 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H)。

#### 【0238】

化合物 14 : 8 - エチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル) キノリン - 4 - カルボン酸

中間体 63 (0.38 g、2.2 mmol) を含むエタノールを、10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (9.0 当量) で処理し、混合物を還流温度で加熱した。この溶液に、中間体 8 (0.6 g、2.8 mmol) を含むエタノール溶液を 60 分間にわたって添加した。得られた混合物を、還流温度でさらに 3 時間撹拌した。室温に冷却の際、エタノールを、減圧下で除去した。混合物を 1 M HCl で pH 1 に酸性化し、水に注いだ。得られた粗固体を、逆相 HPLC (水 / アセトニトリル / 0.1% トリエチルアミン) によって精製した。化合物 14 を含む画分を合わせ、凍結乾燥させて所望の生成物を得た (0.146 g、収率 20%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.34 - 1.41 (m, 2 H), 1.46 - 1.54 (m, 2 H), 3.23 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.09 - 7.29 (m, 5 H), 7.39 - 7.55 (m, 2 H), 8.37 (dd, J = 8.5, 1.39 Hz, 1 H)。

#### 【0239】

化合物 15 : 8 - sec - ブチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル) キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 65 (0.373 g、1.8 mmol) を中間体 8 (0.5 g、2.3 mmol) と反応させて、化合物 15 を得た (0.116 g、収率 18%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.34 - 1.41 (m, 2 H), 1.42 - 1.55 (m, 2 H), 1.61 - 1.90 (m, 2 H), 3.06 - 3.13 (m, 1 H), 7.07 - 7.27 (m, 5 H), 7.41 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.47 - 7.60 (m, 1 H), 8.39 (d, J = 8.3 Hz, 1 H)。

#### 【0240】

化合物 16 : 7 - クロロ - 2 - (1 - (4 - クロロフェニル) シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、6 - クロロインドリン - 2, 3 - ジオン (0.182 g、1 mmol) を中間体 55 (0.316 g、1.25 mmol) と反応させて、化合物 16 を得た (0.06 g、収率 19%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.28 - 1.44 (m, 2 H), 1.44 - 1.58 (m, 2 H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.62 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.75 (d, J = 9.4 Hz, 1 H)。

#### 【0241】

化合物 17 : 2 - (1 - (4 - クロロフェニル) シクロプロピル) - 6 - フルオロ - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、5 - フルオロインドリン - 2, 3 - ジオン (0.165 g、1 mmol) を中間体 55 (0.316 g、1.25 mmol) と反応させて、化合物 17 を得た (0.1 g、収率 28%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.30 - 1.41 (m, 2 H), 1.43 - 1.55 (m, 2 H), 7.14 - 7.21 (m, 2 H), 7.23 - 7.31 (m, 2 H), 7.37 - 7.50 (m, 1 H), 8.02 (dd, J = 9.1, 6.1 Hz, 1 H)

H), 8.58 (d, J = 12.6 Hz, 1 H)。

【0242】

化合物18: 6-ブロモ-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、5-プロモインドリン-2,3-ジオン(0.226 g、1 mmol)を中間体55(0.316 g、1.25 mmol)と反応させて、化合物18を得た(0.12 g、収率29%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.29-1.38 (m, 2 H), 1.43-1.54 (m, 2 H), 7.11-7.22 (m, 2 H), 7.22-7.32 (m, 2 H), 7.60 (dd, J = 8.84, 2.27 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 8.84 Hz, 1 H), 9.17 (d, J = 2.02 Hz, 1 H)

10

化合物19: 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-6-メチルキノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、5-メチルインドリン-2,3-ジオン(0.161 g、1 mmol)を中間体55(0.316 g、1.25 mmol)と反応させて、化合物19を得た(0.10 g、収率28%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.34-1.44 (m, 2 H), 1.46-1.61 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.24-7.34 (m, 2 H), 7.34-7.48 (m, 1 H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.57 (br s, 1 H)。

20

【0243】

化合物20: 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、5-メトキシインドリン-2,3-ジオン(0.177 g、1 mmol)を中間体55(0.316 g、1.25 mmol)と反応させて、化合物20を得た(0.07 g、収率19%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.39 (s, 2 H), 1.43-1.57 (m, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 7.06-7.37 (m, 5 H), 7.92 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 8.35 (br s, 1 H)。

30

【0244】

化合物21: 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメトキシ)キノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、5-(トリフルオロメトキシ)インドリン-2,3-ジオン(0.231 g、1 mmol)を中間体55(0.316 g、1.25 mmol)と反応させて、化合物22を得た(0.148 g、収率35%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.28-1.41 (m, 2 H), 1.41-1.60 (m, 2 H), 7.09-7.22 (m, 2 H), 7.22-7.34 (m, 2 H), 7.43 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 8.99 (s, 1 H)。

40

【0245】

化合物22: 6-クロロ-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、5-クロロインドリン-2,3-ジオン(0.182 g、1 mmol)を中間体55(0.316 g、1.25 mmol)と反応させて、化合物22を得た(0.101 g、収率27%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.30-1.43 (m, 2 H), 1.43-1.58 (m, 2 H), 7.07-7.22 (m, 2 H), 7.23-7.37 (m, 2 H), 7.57 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.85 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)。

【0246】

50

化合物 23 : 2 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロプロピル ) - 3 , 6 - ジヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、5 - ヒドロキシインドリン - 2 , 3 - ジオン ( 0 . 163 g、1 mmol ) を中間体 55 ( 0 . 316 g、1 . 25 mmol ) と反応させて、化合物 23 を得た ( 0 . 09 g、収率 25 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 1 . 40 ( s , 2 H ) , 1 . 47 - 1 . 56 ( m , 2 H ) , 7 . 13 ( dd , J = 9 . 0 , 2 . 7 Hz , 1 H ) , 7 . 16 - 7 . 25 ( m , 2 H ) , 7 . 25 - 7 . 33 ( m , 2 H ) , 7 . 84 - 7 . 92 ( m , 1 H ) , 8 . 24 ( br s , 1 H ) , 10 . 20 ( br s , 1 H )。

【 0247 】

10

化合物 24 : 2 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロプロピル ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - ( トリフルオロメチル ) キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、5 - ( トリフルオロメチル ) インドリン - 2 , 3 - ジオン ( 0 . 215 g、1 mmol ) を中間体 55 ( 0 . 316 g、1 . 25 mmol ) と反応させて、化合物 24 を得た ( 0 . 041 g、収率 10 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 1 . 28 - 1 . 45 ( m , 2 H ) , 1 . 47 - 1 . 67 ( m , 2 H ) , 7 . 10 - 7 . 23 ( m , 2 H ) , 7 . 24 - 7 . 38 ( m , 2 H ) , 7 . 79 ( s , 1 H ) , 8 . 16 ( d , J = 8 . 8 Hz , 1 H ) , 9 . 26 ( s , 1 H )。

【 0248 】

20

化合物 25 : 2 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロプロピル ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - イソプロピルキノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 105 ( 5 - イソプロピルインドリン - 2 , 3 - ジオン、0 . 189 g、1 mmol ) を中間体 55 ( 0 . 316 g、1 . 25 mmol ) と反応させて、化合物 25 を得た ( 0 . 06 g、収率 16 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 1 . 28 ( d , J = 6 . 8 Hz , 6 H ) , 1 . 40 ( s , 2 H ) , 1 . 46 - 1 . 58 ( m , 2 H ) , 2 . 86 - 3 . 17 ( m , 1 H ) , 7 . 11 - 7 . 22 ( m , 2 H ) , 7 . 22 - 7 . 32 ( m , 2 H ) , 7 . 53 ( dd , J = 8 . 6 , 1 . 77 Hz , 1 H ) , 7 . 95 ( d , J = 8 . 6 Hz , 1 H ) , 8 . 62 ( br s , 1 H )。

30

【 0249 】

化合物 26 : 7 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 2 - ( 1 - フェニルシクロプロピル ) キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、6 - クロロインドリン - 2 , 3 - ジオン ( 0 . 156 g、0 . 86 mmol ) を中間体 8 ( 0 . 234 g、1 . 1 mmol ) と反応させて、化合物 26 を得た ( 0 . 07 g、収率 20 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 1 . 31 - 1 . 43 ( m , 2 H ) , 1 . 44 - 1 . 55 ( m , 2 H ) , 6 . 99 - 7 . 32 ( m , 5 H ) , 7 . 61 ( dd , J = 9 . 5 , 2 . 2 Hz , 1 H ) , 8 . 01 ( d , J = 2 . 5 Hz , 1 H ) , 8 . 78 ( d , J = 9 . 4 Hz , 1 H )。

40

【 0250 】

化合物 27 : 6 - エチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - ( 1 - フェニルシクロプロピル ) キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、5 - エチルインドリン - 2 , 3 - ジオン ( 0 . 1 g、0 . 57 mmol ) を中間体 8 ( 0 . 156 g、0 . 72 mmol ) と反応させて、化合物 27 を得た ( 0 . 066 g、収率 18 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 1 . 26 ( t , J = 7 . 6 Hz , 3 H ) , 1 . 50 ( s , 2 H ) , 2 . 66 - 2 . 93 ( m , 2 H ) , 7 . 06 - 7 . 33 ( m , 5 H ) , 7 . 48 ( dd , J = 8 . 6 , 1 . 52 Hz , 1 H ) , 7 . 94 ( d , J = 8 . 6 Hz , 1 H ) , 8 . 58 ( s , 1 H )。

50

## 【0251】

化合物28：7-エチル-3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、6-エチルインドリン-2,3-ジオン(0.175 g、1 mmol)を中間体8(0.273 g、1.25 mmol)と反応させて、化合物28を得た(0.07 g、収率21%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.28(t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.35-1.44(m, 2 H), 1.47-1.53(m, 2 H), 2.79(q, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.07-7.31(m, 5 H), 7.50(d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.83(s, 1 H), 8.69(s, 1 H)。

10

## 【0252】

化合物29：3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(トリフルオロメトキシ)キノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、5-(トリフルオロメトキシ)インドリン-2,3-ジオン(0.231 g、1 mmol)を中間体8(0.273 g、1.25 mmol)と反応させて、化合物29を得た(0.11 g、収率26%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.27-1.43(m, 2 H), 1.42-1.54(m, 2 H), 7.01-7.31(m, 5 H), 7.46(dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1 H), 8.05(d, J = 9.1 Hz, 1 H), 8.95(s, 1 H)。

20

## 【0253】

化合物30：6-クロロ-3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、5-クロロインドリン-2,3-ジオン(0.182 g、1 mmol)を中間体8(0.273 g、1.25 mmol)と反応させて、化合物30を得た(0.09 g、収率27%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.25-1.44(m, 2 H), 1.43-1.58(m, 2 H), 6.98-7.32(m, 5 H), 7.57(dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1 H), 8.00(d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.86(s, 1 H)。

30

## 【0254】

化合物31：3-ヒドロキシ-8-メチル-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、中間体73(7-メチルインドリン-2,3-ジオン、0.161 g、1 mmol)を中間体8(0.273 g、1.25 mmol)と反応させて、化合物31を得た(0.064 g、収率20%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, MeOD) 1.32-1.37(m, 2 H), 1.49-1.61(m, 2 H), 2.78(s, 3 H), 7.04-7.16(m, 1 H), 7.15-7.31(m, 4 H), 7.31-7.48(m, 2 H), 8.74(dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1 H)。

40

## 【0255】

化合物32：3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、5-(トリフルオロメチル)インドリン-2,3-ジオン(0.215 g、1 mmol)を中間体8(0.273 g、1.25 mmol)と反応させて、化合物32を得た(0.041 g、収率11%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.25-1.36(m, 2 H), 1.38-1.53(m, 2 H), 6.94-7.32(m, 4 H), 7.59(dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1 H), 8.02(d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.87(br s, 1 H), 9.72(s, 1 H)。

50

## 【0256】

化合物 33 : 3 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ( 1 - フェニルシクロプロピル ) キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、5 - メチルインドリン - 2 , 3 - ジオン ( 0 . 161 g、1 mmol ) を中間体 8 ( 0 . 273 g、1 . 25 mmol ) と反応させて、化合物 33 を得た ( 0 . 13 g、収率 40 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz, DMSO -  $d_6$  ) 1 . 39 - 1 . 42 ( m, 2 H ) , 1 . 48 - 1 . 52 ( m, 2 H ) , 2 . 50 ( s, 3 H ) , 7 . 07 - 7 . 36 ( m, 5 H ) , 7 . 44 ( dd, J = 8 . 6, 1 . 8 Hz, 1 H ) , 7 . 93 ( d, J = 8 . 1 Hz, 1 H ) , 8 . 60 ( s, 1 H ) 。

【 0257 】

10

化合物 34 : 3 - ヒドロキシ - 2 - ( 1 - フェニルシクロプロピル ) - 8 - ( トリフルオロメチル ) キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 6 ( 7 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 2 , 3 - ジオン、0 . 40 g、1 . 86 mmol ) を中間体 8 ( 酢酸 2 - オキソ - 2 - ( 1 - フェニルシクロプロピル ) エチル、0 . 45 g、2 . 05 mmol ) と反応させて、淡黄色固体として化合物 34 を得た ( 0 . 20 g、収率 29 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz, MeOH -  $D_4$  ) 1 . 68 ( dd, J = 7 . 0, 4 . 7 Hz, 2 H ) , 7 . 46 ( dd, J = 7 . 0, 4 . 7 Hz, 2 H ) , 7 . 51 - 7 . 59 ( m, 2 H ) , 7 . 66 ( dd, J = 8 . 6, 7 . 3 Hz, 2 H ) , 7 . 87 ( dd, J = 8 . 4, 1 . 5 Hz, 1 H ) , 8 . 14 ( d, J = 9 . 0 Hz, 1 H ) , 9 . 91 ( d, J = 9 . 0 Hz, 1 H ) 。

20

【 0258 】

化合物 35 : 3 - ヒドロキシ - 2 - ( 1 - フェニルシクロプロピル ) - 8 - ( チオフェン - 3 - イル ) キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 54 ( 7 - ( チオフェン - 3 - イル ) インドリン - 2 , 3 - ジオン、0 . 30 g、1 . 30 mmol ) を中間体 8 ( 酢酸 2 - オキソ - 2 - ( 1 - フェニルシクロプロピル ) エチル、0 . 31 g、1 . 40 mmol ) と反応させて、淡黄色固体として化合物 35 を得た ( 0 . 12 g、収率 24 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz, MeOH -  $D_4$  ) 1 . 52 ( dd, J = 7 . 1, 4 . 0 Hz, 2 H ) , 1 . 73 - 1 . 78 ( dd, J = 7 . 1, 4 . 0 Hz, 2 H ) , 7 . 25 - 7 . 34 ( m, 1 H ) , 7 . 35 - 7 . 43 ( m, 1 H ) , 7 . 43 - 7 . 50 ( m, 1 H ) , 7 . 62 - 7 . 72 ( m, 2 H ) , 7 . 83 - 7 . 87 ( m, 2 H ) , 7 . 88 - 7 . 93 ( m, 2 H ) , 8 . 13 - 8 . 18 ( m, 1 H ) , 9 . 41 - 9 . 47 ( m, 1 H ) 。

30

【 0259 】

化合物 36 : 2 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロプロピル ) - 3 - ヒドロキシ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロベンゾ [ h ] キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 3 ( 0 . 16 g、0 . 80 mmol ) を中間体 55 ( 酢酸 2 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロプロピル ) - 2 - オキソエチル、0 . 22 g、0 . 88 mmol ) と反応させて、黄色固体として化合物 36 を得た ( 33 . 3 mg、収率 10 . 6 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz, DMSO -  $d_6$  ) 1 . 22 - 1 . 32 ( m, 2 H ) , 1 . 40 - 1 . 48 ( m, 2 H ) , 1 . 72 - 1 . 91 ( m, 4 H ) , 2 . 75 - 2 . 87 ( m, 2 H ) , 3 . 17 - 3 . 26 ( m, 2 H ) , 7 . 13 - 7 . 18 ( m, 3 H ) , 7 . 24 ( d, J = 8 . 1 Hz, 2 H ) , 7 . 37 - 7 . 48 ( m, 1 H ) , 8 . 85 - 9 . 08 ( m, 2 H ) 。

40

【 0260 】

化合物 37 : 2 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロプロピル ) - 3 - ヒドロキシ - 8 - ( チオフェン - 3 - イル ) キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 54 ( 0 . 19 g、0 .

50

83 mmol) を中間体 55 (酢酸 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 2 - オキシエチル、0.23 g、0.91 mmol) と反応させて、黄色固体として化合物 37 を得た (110 mg、収率 31.4%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.62 (dd, J = 6.8, 4.7 Hz, 2 H), 2.38 - 2.65 (m, 2 H), 7.16 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.37 (dd, J = 5.1, 3.1 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J = 8.6, 7.2 Hz, 1 H), 7.66 (dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 1 H), 7.70 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J = 3.1, 1.2 Hz, 1 H), 9.27 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1 H)。

**【0261】**

10

化合物 38: 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 6 (7 - (トリフルオロメチル)インドリン - 2, 3 - ジオン、0.41 g、1.91 mmol) を中間体 55 (酢酸 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 2 - オキシエチル、0.53 g、2.10 mmol) と反応させて、黄色固体として化合物 38 を得た (190 mg、収率 24.4%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH - D<sub>4</sub>) 1.58 (dd, J = 7.5, 4.6 Hz, 2 H), 1.82 (dd, J = 7.5, 4.6 Hz, 2 H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.87 (dd, J = 8.7, 7.6 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 9.29 (d, J = 8.7 Hz, 1 H)。

20

**【0262】**

化合物 39: 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - イソプロピルキノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 5 (7 - イソプロピルインドリン - 2, 3 - ジオン、0.16 g、0.83 mmol) を中間体 55 (酢酸 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 2 - オキシエチル、0.19 g、0.91 mmol) と反応させて、黄色固体として化合物 39 を得た (134 mg、収率 42.3%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.33 (dd, J = 6.9, 4.6 Hz, 2 H), 1.37 (d, J = 6.9 Hz, 6 H), 1.60 (dd, J = 6.9, 4.6 Hz, 2 H), 4.37 (sept, J = 6.9 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.33 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1 H), 9.00 (dd, J = 8.5 Hz, 1 H)。

30

**【0263】**

化合物 40: 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 7, 8 - ジメチルキノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 4 (6, 7 - ジメチルインドリン - 2, 3 - ジオン、70 mg、0.39 mmol) を中間体 55 (酢酸 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 2 - オキシエチル、108 mg、0.43 mmol) と反応させて、黄色固体として化合物 40 を得た (42.5 mg、収率 29.7%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.34 (dd, J = 7.2, 4.0 Hz, 2 H), 1.62 (dd, J = 7.2, 4.0 Hz, 2 H), 2.43 - 2.47 (s, 3 H), 2.74 - 2.78 (s, 3 H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 8.97 (d, J = 9.0 Hz, 1 H)。

40

**【0264】**

化合物 41: 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 8 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸

50

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 16 (7 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) インドリン - 2, 3 - ジオン、240 mg、0.77 mmol) を中間体 55 (酢酸 2 - (1 - (4 - クロロフェニル) シクロプロピル) - 2 - オキソエチル、212 mg、0.85 mmol) と反応させて、白色固体として化合物 41 を得た (28.5 mg、収率 7.3%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-D<sub>4</sub>) 1.67 - 1.74 (m, 4 H), 7.49 (dd, J = 9.7 Hz, 2 H), 7.57 (d, J = 9.7 Hz, 2 H), 7.92 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 9.27 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)。

**【0265】**

10

化合物 42: 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル) - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロベンゾ[h]キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 3 (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[g]インドール - 2, 3 - ジオン、1.34 g、5.4 mmol、1.0 当量) を中間体 8 (酢酸 2 - オキソ - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル) エチル、1.51 g、6.93 mmol、1.3 当量) と 10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5.0 mL、48.6 mmol、9.0 当量) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 42 を得た (0.2799 g、収率 14%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.29 - 1.39 (m, 2 H), 1.44 - 1.56 (m, 2 H), 1.74 - 1.91 (m, 4 H), 2.84 (t, J = 5.43 Hz, 2 H), 3.26 (t, J = 6.06 Hz, 2 H), 7.10 - 7.17 (m, 3 H), 7.18 - 7.23 (m, 2 H), 7.28 (d, J = 8.59 Hz, 1 H), 8.36 (d, J = 9.35 Hz, 1 H)。

20

**【0266】**

化合物 43: 3 - ヒドロキシ - 7, 8 - ジメチル - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル) キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 8 (酢酸 2 - オキソ - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル) エチル、1.65 g、7.4 mmol、1.3 当量) を中間体 4 (6, 7 - ジメチルインドリン - 2, 3 - ジオン、1.0 g、5.71 mmol、1.0 当量) と 10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5.1 mL、51.4 mmol、9.0 当量) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 43 を得た (0.732 g、収率 39%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.29 - 1.41 (m, 2 H), 1.46 - 1.62 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 7.10 - 7.16 (m, 3 H), 7.18 - 7.26 (m, 2 H), 7.41 (d, J = 8.59 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 8.84 Hz, 1 H)。

30

**【0267】**

化合物 44: 3 - ヒドロキシ - 8 - イソプロピル - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル) キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 8 (酢酸 2 - オキソ - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル) エチル、0.80 g、3.6 mmol、0.7 当量) を中間体 5 (7 - イソプロピルインドリン - 2, 3 - ジオン、1.0 g、5.29 mmol、1.0 当量) と 10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4.8 mL、47.6 mmol、9.0 当量) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 44 を得た (0.724 g、収率 40%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.35 (d, J = 7.07 Hz, 6 H), 1.36 - 1.40 (m, 2 H), 1.43 - 1.53 (m, 2 H), 3.53 - 5.07 (h, J = 8.59 Hz, 1 H), 7.00 - 7.30 (m, 5 H), 7.40 - 7.48 (m, 1 H), 7.48 - 7.59 (m, 1 H), 8.37 (d, J = 8.59 Hz, 1 H)。

40

**【0268】**

50

化合物 45 : 3 - ヒドロキシ - 8 - フェニル - 2 - ( 1 - フェニルシクロプロピル ) キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 8 ( 酢酸 2 - オキソ - 2 - ( 1 - フェニルシクロプロピル ) エチル、0.133 g、0.61 mmol、1.3 当量 ) を中間体 11 ( 7 - フェニルインドリン - 2, 3 - ジオン、0.105 g、0.47 mmol、1.0 当量 ) と 10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 ( 0.47 mL、4.2 mmol、9.0 当量 ) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 45 を得た ( 0.032 g、収率 18% )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 1.22 - 1.32 ( m, 2 H ), 1.37 - 1.50 ( m, 2 H ), 6.98 - 7.06 ( m, 1 H ), 7.07 - 7.13 ( m, 1 H ), 7.14 - 7.24 ( m, 2 H ), 7.33 - 7.42 ( m, 1 H ), 7.48 ( t, J = 7.45 Hz, 2 H ), 7.53 - 7.59 ( m, 1 H ), 7.60 - 7.70 ( m, 4 H ), 8.64 ( d, J = 7.83 Hz, 1 H )。

10

【 0269 】

化合物 46 : 3 - ヒドロキシ - 2 - ( 1 - フェニルシクロプロピル ) - 8 - ( トリフルオロメトキシ ) キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 8 ( 酢酸 2 - オキソ - 2 - ( 1 - フェニルシクロプロピル ) エチル、0.368 g、1.69 mmol、1.3 当量 ) を中間体 13 ( 7 - ( トリフルオロメトキシ ) インドリン - 2, 3 - ジオン、0.300 g、1.30 mmol、1.0 当量 ) と 10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 ( 1.17 mL、11.68 mmol、9.0 当量 ) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 46 を得た ( 0.076 g、収率 15% )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 1.30 - 1.39 ( m, 2 H ), 1.42 - 1.53 ( m, 2 H ), 6.99 - 7.18 ( m, 3 H ), 7.18 - 7.27 ( m, 2 H ), 7.46 - 7.73 ( m, 2 H ), 8.74 ( d, J = 7.58 Hz, 1 H )。

20

【 0270 】

化合物 47 : 8 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 2 - ( 1 - フェニルシクロプロピル ) キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 8 ( 酢酸 2 - オキソ - 2 - ( 1 - フェニルシクロプロピル ) エチル、0.780 g、3.58 mmol、1.3 当量 ) を 7 - クロロインドリン - 2, 3 - ジオン ( 0.500 g、2.75 mmol、1.0 当量 ) と 10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 ( 2.48 mL、24.78 mmol、9.0 当量 ) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 47 を得た ( 0.308 g、収率 33% )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 1.33 - 1.40 ( m, 2 H ), 1.48 - 1.59 ( m, 2 H ), 6.88 - 7.36 ( m, 5 H ), 7.53 ( t, J = 8.59 Hz, 1 H ), 7.72 ( dd, J = 7.45, 1.14 Hz, 1 H ), 8.64 ( d, J = 8.59 Hz, 1 H )。

30

【 0271 】

化合物 48 : 6 - ( 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ( 1 - フェニルシクロプロピル ) キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 15 ( 5 - ( 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) インドリン - 2, 3 - ジオン、0.50 g、1.6 mmol、1.0 当量 ) を中間体 8 ( 酢酸 2 - オキソ - 2 - ( 1 - フェニルシクロプロピル ) エチル、0.383 g、1.76 mmol、1.1 当量 ) と 10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 ( 1.4 mL、14.4 mmol、9.0 当量 ) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 48 を得た ( 0.103 g、収率 14% )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 1.35 - 1.42 ( m, 2 H ), 1.46 - 1.54 ( m, 2 H ), 7.01 - 7.30 ( m, 5 H ), 7.73 - 7.86 ( m, 1 H ), 8.10 ( d, J = 8.84 Hz, 1 H ), 8.91 (

40

50



s, 1 H), 9.34 (s, 1 H)。

【0272】

化合物49: 8-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、中間体16(7-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)インドリン-2, 3-ジオン、5.64 g、18.02 mmol、1.0当量)を中間体8(酢酸2-オキソ-2-(1-フェニルシクロプロピル)エチル、5.11 g、23.42 mmol、1.3当量)と10.0 N水酸化ナトリウム水溶液(16.22 mL、162.0 mmol、9.0当量)の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物49を得た(2.52 g、収率30%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.33-1.40(m, 2 H), 1.40-1.49(m, 2 H), 7.13-7.30(m, 5 H), 7.65-7.71(m, 1 H), 7.72-7.79(m, 1 H), 9.06(d, J = 8.34 Hz, 1 H)。

10

【0273】

化合物50: 3-ヒドロキシ-2-(1-(4-メトキシフェニル)シクロプロピル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、中間体6(7-(トリフルオロメチル)インドリン-2, 3-ジオン、0.100 g、0.45 mmol、1.0当量)を中間体18(酢酸2-(1-(4-メトキシフェニル)シクロプロピル)-2-オキソエチル、0.144 g、0.59 mmol、1.3当量)と10.0 N水酸化ナトリウム水溶液(0.5 mL、5.4 mmol、9.0当量)の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物50を得た(0.041 g、収率17%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.18-1.32(m, 2 H), 1.37-1.50(m, 2 H), 3.68(s, 3 H), 6.80(d, J = 9.09 Hz, 2 H), 7.17(d, J = 8.84 Hz, 2 H), 7.66(dd, J = 8.59, 6.82 Hz, 2 H), 7.91(d, J = 6.82 Hz, 1 H), 9.00(d, J = 8.59 Hz, 1 H)。

20

【0274】

化合物51: 3-ヒドロキシ-2-(1-(4-メトキシフェニル)シクロプロピル)-7, 8, 9, 10-テトラヒドロベンゾ[h]キノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、中間体18(酢酸2-(1-(4-メトキシフェニル)シクロプロピル)-2-オキソエチル、0.500 g、2.04 mmol、1.3当量)を中間体3(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[g]インドール-2, 3-ジオン、0.396 g、1.57 mmol、1.0当量)と10.0 N水酸化ナトリウム水溶液(1.4 mL、14.1 mmol、9.0当量)の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物51を得た(0.057 g、収率9.2%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.19-1.30(m, 2 H), 1.39-1.47(m, 4 H), 1.75-1.96(m, 4 H), 2.84(t, J = 5.94 Hz, 2 H), 3.27(t, J = 6.06 Hz, 2 H), 3.68(s, 3 H), 6.78(d, J = 8.59 Hz, 2 H), 7.14(d, J = 8.59 Hz, 2 H), 7.28(d, J = 8.84 Hz, 1 H), 8.27(d, J = 8.59 Hz, 1 H)。

30

40

【0275】

化合物52: 3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)-2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、中間体21(2-ヒドロキシ-1-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)エタノン、0.149 g、0.6 mmol、1.3当量)を中間体6(7-(トリフルオロメチル)インド

50

リン - 2, 3 - ジオン、0.101 g、0.47 mmol、1.0 当量) と 10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.4 mL、4.23 mmol、9.0 当量) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 52 を得た (0.086 g、収率 33%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.39 - 1.51 (m, 2 H), 1.57 - 1.65 (m, 2 H), 7.34 (d, J = 8.08 Hz, 2 H), 7.60 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 7.65 - 7.78 (m, 1 H), 7.95 (d, J = 7.33 Hz, 1 H), 8.99 (d, J = 8.59 Hz, 1 H)。

【0276】

化合物 53: 2 - (1 - (4 - ブロモフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸

10

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 25 (酢酸 2 - (1 - (4 - ブロモフェニル)シクロプロピル) - 2 - オキシエチル、0.091 g、0.31 mmol、1.3 当量) を中間体 6 (7 - (トリフルオロメチル)インドリン - 2, 3 - ジオン、0.051 g、0.24 mmol、1.0 当量) と 10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.2 mL、2.13 mmol、9.0 当量) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 53 を得た (0.033 g、収率 24%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 1.28 - 1.38 (m, 2 H), 1.45 - 1.54 (m, 2 H), 7.12 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 7.41 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 7.63 (t, J = 8.59 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 7.33 Hz, 1 H), 9.18 (d, J = 8.59 Hz, 1 H)。

20

【0277】

化合物 54: 2 - (1 - (3 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 28 (1 - (1 - (3 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 2 - ヒドロキシエタノン、0.255 g、1.21 mmol、1.3 当量) を中間体 6 (7 - (トリフルオロメチル)インドリン - 2, 3 - ジオン、0.200 g、0.93 mmol、1.0 当量) と 10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.84 mL、8.4 mmol、9.0 当量) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 54 を得た (0.058 g、収率 15%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 1.32 - 1.42 (m, 2 H), 1.44 - 1.54 (m, 2 H), 6.95 - 7.37 (m, 4 H), 7.63 (t, J = 7.96 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 7.33 Hz, 1 H), 9.19 (d, J = 8.59 Hz, 1 H)。

30

【0278】

化合物 55: 2 - (1 - (2 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 32 (酢酸 2 - (1 - (2 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 2 - オキシエチル、0.306 g、1.21 mmol、1.3 当量) を中間体 6 (7 - (トリフルオロメチル)インドリン - 2, 3 - ジオン、0.200 g、0.93 mmol、1.0 当量) と 10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.84 mL、8.4 mmol、9.0 当量) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 55 を得た (0.029 g、収率 8%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 1.14 - 1.23 (m, 2 H), 1.77 - 1.89 (m, 2 H), 7.14 - 7.22 (m, 1 H), 7.23 - 7.33 (m, 2 H), 7.38 - 7.50 (m, 1 H), 7.61 (d, J = 7.07 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J = 7.71, 1.64 Hz, 1 H), 9.61 (d, J = 8.08 Hz, 1 H)。

40

【0279】

化合物 56: 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロプロピル) - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸

50

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 35 (2 - ヒドロキシ - 1 - (1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロプロピル)エタノン、0.315 g、0.93 mmol、1.3 当量) を中間体 6 (7 - (トリフルオロメチル)インドリン - 2, 3 - ジオン、0.200 g、0.93 mmol、1.0 当量) と 10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.84 mL、8.4 mmol、9.0 当量) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 56 を得た (0.142 g、収率 33%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 1.33 - 1.44 (m, 2 H), 1.47 - 1.58 (m, 2 H), 7.19 - 7.25 (m, 2 H), 7.25 - 7.31 (m, 2 H), 7.60 - 7.76 (m, 1 H), 7.92 (d, J = 7.58 Hz, 1 H), 9.03 (d, J = 8.34 Hz, 1 H)。

10

## 【0280】

化合物 57: 3 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメチル) - 2 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 38 (2 - ヒドロキシ - 1 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)エタノン、0.687 g、2.82 mmol、1.3 当量) を中間体 6 (7 - (トリフルオロメチル)インドリン - 2, 3 - ジオン、0.466 g、2.17 mmol、1.0 当量) と 10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.9 mL、19.5 mmol、9.0 当量) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 57 を得た (0.369 g、収率 30%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 1.39 - 1.48 (m, 2 H), 1.52 - 1.62 (m, 2 H), 7.37 - 7.58 (m, 4 H), 7.67 (t, J = 8.34 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 7.07 Hz, 1 H), 9.05 (d, J = 8.34 Hz, 1 H)。

20

## 【0281】

化合物 58: 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロブチル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 42 (酢酸 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロブチル) - 2 - オキソエチル、0.476 g、1.80 mmol、1.3 当量) を中間体 6 (7 - (トリフルオロメチル)インドリン - 2, 3 - ジオン、0.300 g、1.40 mmol、1.0 当量) と 10.0 N 水酸化ナトリウム (1.3 mL、12.6 mmol、9.0 当量) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 58 を得た (0.293 g、収率 50%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 1.73 - 2.06 (m, 2 H), 2.55 - 2.78 (m, 2 H), 2.95 - 3.25 (m, 2 H), 7.35 (q, J = 8.34 Hz, 4 H), 7.69 (t, J = 7.96 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 7.58 Hz, 1 H), 8.92 (d, J = 8.59 Hz, 1 H)。

30

## 【0282】

化合物 59: 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - (チオフェン - 3 - イル)シクロプロピル) - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 45 (2 - ヒドロキシ - 1 - (1 - (チオフェン - 3 - イル)シクロプロピル)エタノン、0.062 g、0.34 mmol、1.3 当量) を中間体 6 (7 - (トリフルオロメチル)インドリン - 2, 3 - ジオン、0.056 g、0.26 mmol、1.0 当量) と 10.0 N 水酸化ナトリウム (0.24 mL、2.36 mmol、9.0 当量) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 59 を得た (0.033 g、収率 26%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 1.27 - 1.36 (m, 2 H), 1.39 - 1.55 (m, 2 H), 6.86 (dd, J = 4.93, 1.39 Hz, 1 H), 6.98 (dd, J = 2.91, 1.39 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 5.05, 3.03 Hz, 1 H), 7.58 - 7.69 (m, 1 H), 7.87 (d, J = 7.07 Hz, 1 H), 9.15 (d, J = 8.59 Hz, 1 H)。

40

50

## 【0283】

化合物60：3-ヒドロキシ-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、中間体48(2-ヒドロキシ-1-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)エタノン、0.387g、2.13mmol、1.3当量)を中間体6(7-(トリフルオロメチル)インドリン-2,3-ジオン、0.352g、1.64mmol、1.0当量)と10.0N水酸化ナトリウム(1.5mL、14.72mmol、9.0当量)の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物60を得た(0.251g、収率31%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.33-1.43(m, 2H), 1.49-1.63(m, 2H), 6.82-6.85(m, 1H), 6.86-6.89(m, 1H), 7.24(dd, J=5.05, 1.26Hz, 1H), 7.61-7.74(m, 1H), 7.92(d, J=7.07Hz, 1H), 9.01(d, J=8.59Hz, 1H)。

10

## 【0284】

化合物61：2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、中間体51(1-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-2-ヒドロキシエタノン、0.590g、3.05mmol、1.3当量)を中間体6(7-(トリフルオロメチル)インドリン-2,3-ジオン、0.504g、2.34mmol、1.0当量)と10.0N水酸化ナトリウム(2.1mL、21.1mmol、9.0当量)の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物61を得た(0.132g、収率14%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.24-1.35(m, 2H), 1.40-1.51(m, 2H), 6.93-7.12(m, 2H), 7.17-7.34(m, 2H), 7.62(t, J=8.08Hz, 1H), 7.86(d, J=7.33Hz, 1H), 9.17(d, J=9.60Hz, 1H)。

20

## 【0285】

化合物62：2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-イソプロピルキノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、中間体51(1-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-2-ヒドロキシエタノン、0.223g、1.15mmol、1.3当量)を中間体5(7-イソプロピルインドリン-2,3-ジオン、0.167g、0.88mmol、1.0当量)と10.0N水酸化ナトリウム(0.8mL、7.95mmol、9.0当量)の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物62を得た(0.126g、収率39%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.28-1.39(m, 8H), 1.43-1.53(m, 2H), 4.15-4.34(m, 1H), 6.94-7.12(m, 2H), 7.19-7.29(m, 2H), 7.41-7.47(d, J=8.08Hz, 1H), 7.48-7.56(t, J=8.08Hz, 1H), 8.40(d, J=8.08Hz, 1H)。

30

40

## 【0286】

化合物63：3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)-2-(1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、中間体6(7-(トリフルオロメチル)インドリン-2,3-ジオン、0.136g、0.63mmol、1.0当量)を中間体104(酢酸2-オキソ-2-(1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)エチル、0.235g、0.82mmol、1.3当量)と10.0N水酸化ナトリウム水溶液(5.6mL、5.7mmol、9.0当量)の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物63を得た(0.043g、収率15%)。<sup>1</sup>H NMR(

50

400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.32 - 1.45 (m, 2 H), 1.92 - 2.06 (m, 2 H), 7.44 (t, J = 7.71 Hz, 1 H), 7.51 - 7.68 (m, 3 H), 7.80 (d, J = 7.07 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 9.08 (d, J = 8.59 Hz, 1 H)

化合物 64: 3 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジメチル - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル) キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、5, 7 - ジメチルインドリン - 2, 3 - ジオン (0.50 g、2.86 mmol、1.0 当量) を中間体 8 (酢酸 2 - オキソ - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル) エチル、0.81 g、3.71 mmol、1.3 当量) と 10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 mL、25.7 mmol、9.0 当量) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 64 を得た (0.492 g、収率 52%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.28 - 1.39 (m, 2 H), 1.45 - 1.59 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 7.05 - 7.17 (m, 3 H), 7.17 - 7.25 (m, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H)。

10

【0287】

化合物 65: 8 - エチル - 2 - (1 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 63 (7 - エチルインドリン - 2, 3 - ジオン、0.139 g、0.8 mmol、1.0 当量) を中間体 51 (1 - (1 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) - 2 - ヒドロキシエタノン、0.200 g、1.03 mmol、1.3 当量) と 10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.93 mL、9.3 mmol、9.0 当量) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 65 を得た (0.055 g、収率 20%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.24 - 1.38 (m, 5 H), 1.42 - 1.54 (m, 2 H), 3.22 (q, J = 7.33 Hz, 2 H), 6.92 - 7.12 (m, 2 H), 7.19 - 7.31 (m, 2 H), 7.39 - 7.42 (m, 1 H), 7.44 - 7.50 (m, 1 H), 8.45 (d, J = 8.34 Hz, 1 H)。

20

【0288】

化合物 66: 7 - エチル - 2 - (1 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、6 - エチルインドリン - 2, 3 - ジオン (0.139 g、0.8 mmol、1.0 当量) を中間体 51 (1 - (1 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) - 2 - ヒドロキシエタノン、0.200 g、1.03 mmol、1.3 当量) と 10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.93 mL、9.3 mmol、9.0 当量) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 66 を得た (0.050 g、収率 18%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.28 (t, J = 7.58 Hz, 3 H), 1.36 (t, J = 5.05 Hz, 2 H), 1.43 - 1.54 (m, 2 H), 2.78 (q, J = 7.66 Hz, 2 H), 7.05 (t, J = 8.84 Hz, 2 H), 7.27 (dd, J = 8.34, 5.56 Hz, 2 H), 7.48 (d, J = 8.84 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H)。

30

40

【0289】

化合物 67: 6 - クロロ - 2 - (1 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、5 - クロロインドリン - 2, 3 - ジオン (0.145 g、0.8 mmol、1.0 当量) を中間体 51 (1 - (1 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) - 2 - ヒドロキシエタノン、0.200 g、1.03 mmol、1.3 当量) と 10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.93 mL、9.3 mmol、9.0 当量) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 67 を得た (0

50

・ 1.30 g、収率 45%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.32 (dd, J = 8.00, 4.00 Hz, 4 H), 1.45 (dd, J = 8.00, 4.00 Hz, 4 H), 7.04 (dd, J = 8.84, 5.56 Hz, 2 H), 7.24 (dd, J = 8.84, 5.56 Hz, 2 H), 7.49 (dd, J = 8.84, 2.53 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 8.84 Hz, 1 H), 9.01 (s, 1 H)。

【0290】

化合物 68: 7-クロロ-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、6-クロロインドリン-2,3-ジオン (0.145 g、0.8 mmol、1.0 当量) を中間体 51 (1-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-2-ヒドロキシエタノン、0.200 g、1.03 mmol、1.3 当量) と 10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.93 mL、9.3 mmol、9.0 当量) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 68 を得た (0.109 g、収率 38%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.33 (dd, J = 8.00, 4.00 Hz, 2 H), 1.45 (dd, J = 8.00, 4.00 Hz, 2 H), 6.97-7.10 (m, 2 H), 7.15-7.34 (m, 2 H), 7.57 (dd, J = 9.09, 2.27 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 2.53 Hz, 1 H), 8.87 (d, J = 9.09 Hz, 1 H)。

10

【0291】

化合物 69: 2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-6,8-ジメチルキノリン-4-カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、5,7-ジメチルインドリン-2,3-ジオン (0.140 g、0.8 mmol、1.0 当量) を中間体 51 (1-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-2-ヒドロキシエタノン、0.200 g、1.03 mmol、1.3 当量) と 10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.93 mL、9.3 mmol、9.0 当量) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 69 を得た (0.147 g、収率 52%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.32 (dd, J = 8.00, 4.00 Hz, 2 H), 1.49 (dd, J = 8.00, 4.00 Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 7.04 (t, J = 8.59 Hz, 2 H), 7.20 (dd, J = 8.59, 5.56 Hz, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H)。

20

30

【0292】

化合物 70: 6-エチル-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、5-エチルインドリン-2,3-ジオン (0.100 g、0.6 mmol、1.0 当量) を中間体 51 (1-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-2-ヒドロキシエタノン、0.200 g、1.03 mmol、1.8 当量) と 10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.93 mL、9.3 mmol、9.0 当量) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 70 を得た (0.099 g、収率 47%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.25 (t, J = 7.58 Hz, 3 H), 1.33-1.42 (m, 2 H), 1.44-1.54 (m, 2 H), 2.78 (q, J = 7.49 Hz, 2 H), 7.05 (t, J = 8.84 Hz, 2 H), 7.26 (dd, J = 8.21, 5.68 Hz, 2 H), 7.46 (dd, J = 8.72, 1.64 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 8.59 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H)。

40

【0293】

化合物 71: 2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-(チオフェン-3-イル)キノリン-4-カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 54 (7-(チオフェン

50

- 3 - イル) インドリン - 2 , 3 - ジオン、0 . 1 8 3 g、0 . 8 m m o l、1 . 0 当量) を中間体 5 1 ( 1 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) - 2 - ヒドロキシエタノン、0 . 2 0 0 g、1 . 0 3 m m o l、1 . 3 当量) と 1 0 . 0 N 水酸化ナトリウム水溶液 ( 0 . 9 3 m L、9 . 3 m m o l、9 . 0 当量) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 7 1 を得た ( 0 . 1 5 7 g、収率 4 8 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) 1 . 3 2 ( d d , J = 4 . 0 0 , 2 . 0 0 H z , 2 H ) , 1 . 5 2 ( d d , J = 4 . 0 0 , 2 . 0 0 H z , 2 H ) , 7 . 5 7 - 7 . 6 6 ( m , 2 H ) , 7 . 7 2 ( d , J = 5 . 0 5 H z , 1 H ) , 7 . 7 8 ( d , J = 6 . 5 7 H z , 1 H ) , 8 . 0 8 ( d , J = 2 . 2 7 H z , 1 H ) , 8 . 4 9 ( d , J = 8 . 5 9 H z , 1 H ) 。

10

## 【 0 2 9 4 】

化合物 7 2 : 6 - ブロモ - 2 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸

化合物 1 4 の調製のために記載した手順にしたがって、5 - ブロモインドリン - 2 , 3 - ジオン ( 0 . 1 8 1 g、0 . 8 m m o l、1 . 0 当量) を中間体 5 1 ( 1 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) - 2 - ヒドロキシエタノン、0 . 2 0 0 g、1 . 0 3 m m o l、1 . 3 当量) と 1 0 . 0 N 水酸化ナトリウム水溶液 ( 0 . 9 3 m L、9 . 3 m m o l、9 . 0 当量) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 7 2 を得た ( 0 . 1 4 5 g、収率 4 5 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) 1 . 3 3 ( d d , J = 4 . 0 0 , 2 . 0 0 H z , 2 H ) , 1 . 4 6 ( d d , J = 4 . 0 0 , 2 . 0 0 H z , 2 H ) , 7 . 0 4 ( t , J = 8 . 8 4 H z , 2 H ) , 7 . 2 4 ( d d , J = 8 . 7 2 , 5 . 4 3 H z , 2 H ) , 7 . 6 3 ( d d , J = 8 . 8 4 , 2 . 0 2 H z , 1 H ) , 7 . 8 8 ( d , J = 8 . 8 4 H z , 1 H ) , 9 . 1 0 ( d , J = 1 . 2 6 H z , 1 H ) 。

20

## 【 0 2 9 5 】

化合物 7 3 : 8 - クロロ - 2 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸

化合物 1 4 の調製のために記載した手順にしたがって、7 - クロロインドリン - 2 , 3 - ジオン ( 0 . 1 4 5 g、0 . 8 m m o l、1 . 0 当量) を中間体 5 1 ( 1 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) - 2 - ヒドロキシエタノン、0 . 2 0 0 g、1 . 0 3 m m o l、1 . 3 当量) と 1 0 . 0 N 水酸化ナトリウム水溶液 ( 0 . 9 3 m L、9 . 3 m m o l、9 . 0 当量) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 7 3 を得た ( 0 . 0 4 5 g、収率 1 6 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) 1 . 3 4 ( d d , J = 8 . 0 0 , 4 . 0 0 H z , 2 H ) , 1 . 5 3 ( d d , J = 8 . 0 0 , 4 . 0 0 H z , 2 H ) , 7 . 0 4 ( t , J = 8 . 9 7 H z , 2 H ) , 7 . 2 1 ( d d , J = 8 . 7 2 , 5 . 4 3 H z , 2 H ) , 7 . 5 1 ( t , J = 8 . 2 1 H z , 1 H ) , 7 . 6 9 ( d , J = 7 . 5 8 H z , 1 H ) , 8 . 6 9 ( d , J = 8 . 5 9 H z , 1 H ) 。

30

## 【 0 2 9 6 】

化合物 7 4 : 7 - ブロモ - 2 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸

化合物 1 4 の調製のために記載した手順にしたがって、6 - ブロモインドリン - 2 , 3 - ジオン ( 0 . 1 8 1 g、0 . 8 m m o l、1 . 0 当量) を中間体 5 1 ( 1 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) - 2 - ヒドロキシエタノン、0 . 2 0 0 g、1 . 0 3 m m o l、1 . 3 当量) と 1 0 . 0 N 水酸化ナトリウム水溶液 ( 0 . 9 3 m L、9 . 3 m m o l、9 . 0 当量) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 7 4 を得た ( 0 . 1 4 2 g、収率 4 4 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) 1 . 3 3 ( d d , J = 4 . 0 0 , 2 . 0 0 H z , 2 H ) , 1 . 4 5 ( d d , J = 8 . 0 0 , 4 . 0 0 H z , 2 H ) , 7 . 0 4 ( t , J = 8 . 9 7 H z , 2 H ) , 7 . 2 4 ( d d , J = 8 . 8 4 , 5 . 5 6 H z , 2 H ) , 7 . 6 8 ( d d , J = 9 . 3 5 , 2 . 2 7 H z ,

40

50

1 H), 8.13 (d, J = 2.27 Hz, 1 H), 8.78 (d, J = 9.35 Hz, 1 H)。

【0297】

化合物75: 8-ブロモ-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、中間体71(7-プロモインドリン-2,3-ジオン、0.181 g、0.8 mmol、1.0当量)を中間体51(1-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-2-ヒドロキシエタノン、0.200 g、1.03 mmol、1.3当量)と10.0 N水酸化ナトリウム水溶液(0.93 mL、9.3 mmol、9.0当量)の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物75を得た(0.160 g、収率50%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.33 (dd, J = 4.00, 2.00 Hz, 4 H), 1.53 (dd, J = 8.00, 4.00 Hz, 2 H), 7.04 (t, J = 8.72 Hz, 2 H), 7.21 (dd, J = 8.59, 5.56 Hz, 2 H), 7.40 (t, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J = 7.45, 1.14 Hz, 1 H), 8.86 (d, J = 8.84 Hz, 1 H)。

10

【0298】

化合物76: 2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-8-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸

20

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、中間体16(7-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)インドリン-2,3-ジオン、0.250 g、0.8 mmol、1.0当量)を中間体51(1-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-2-ヒドロキシエタノン、0.200 g、1.03 mmol、1.3当量)と10.0 N水酸化ナトリウム水溶液(0.93 mL、9.3 mmol、9.0当量)の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物76を得た(0.152 g、収率39%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.39 (d, J = 4.29 Hz, 4 H), 7.09 (t, J = 8.72 Hz, 2 H), 7.29 (dd, J = 8.59, 5.56 Hz, 2 H), 7.67 (t, J = 7.60 Hz, 1 H), 7.70-7.80 (m, 1 H), 9.11 (d, J = 8.34 Hz, 1 H)。

30

【0299】

化合物77: 2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-フェニルキノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、中間体11(7-フェニルインドリン-2,3-ジオン、0.178 g、0.8 mmol、1.0当量)を中間体51(1-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-2-ヒドロキシエタノン、0.200 g、1.03 mmol、1.3当量)と10.0 N水酸化ナトリウム水溶液(0.93 mL、9.3 mmol、9.0当量)の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物77を得た(0.132 g、収率41%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.25 (dd, J = 8.00, 4.00 Hz, 2 H), 1.45 (dd, J = 8.00, 4.00 Hz, 2 H), 7.01 (t, J = 8.97 Hz, 2 H), 7.11 (dd, J = 8.72, 5.43 Hz, 2 H), 7.39 (t, J = 7.33 Hz, 1 H), 7.48 (t, J = 7.45 Hz, 2 H), 7.55-7.61 (m, 1 H), 7.65 (t, J = 7.71 Hz, 3 H), 8.58 (dd, J = 8.46, 1.14 Hz, 1 H)。

40

【0300】

化合物78: 2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、中間体73(7-メチルインド

50



リン - 2, 3 - ジオン、0.129 g、0.8 mmol、1.0 当量) を中間体 51 (1 - (1 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) - 2 - ヒドロキシエタノン、0.200 g、1.03 mmol、1.3 当量) と 10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.93 mL、9.3 mmol、9.0 当量) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 78 を得た (0.122 g、収率 45%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 1.34 (dd, J = 4.00, 2.00 Hz, 3 H), 1.51 (dd, J = 4.00, 2.00 Hz, 2 H), 2.73 (s, 3 H), 7.04 (t, J = 8.97 Hz, 2 H), 7.22 (dd, J = 8.72, 5.43 Hz, 2 H), 7.35 - 7.66 (m, 2 H), 8.41 (s, 1 H)。

**【0301】**

10

化合物 79: 2 - (1 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メトキシキノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、5 - メトキシインドリン - 2, 3 - ジオン (0.142 g、0.8 mmol、1.0 当量) を中間体 51 (1 - (1 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) - 2 - ヒドロキシエタノン、0.200 g、1.03 mmol、1.3 当量) と 10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.93 mL、9.3 mmol、9.0 当量) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 79 を得た (0.053 g、収率 19%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 1.36 (s, 2 H), 1.47 (s, 2 H), 7.05 (t, J = 8.84 Hz, 2 H), 7.22 (dd, J = 9.22, 2.65 Hz, 2 H), 7.28 (dd, J = 7.33, 5.05 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 9.09 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H)。

20

**【0302】**

化合物 80: 2 - (1 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロベンゾ [h] キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 3 (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [g] インドール - 2, 3 - ジオン、0.202 g、0.8 mmol、1.0 当量) を中間体 51 (1 - (1 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) - 2 - ヒドロキシエタノン、0.200 g、1.03 mmol、1.3 当量) と 10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.93 mL、9.3 mmol、9.0 当量) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 80 を得た (0.034 g、収率 11%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 1.32 (dd, J = 4.00, 2.00 Hz, 2 H), 1.48 (dd, J = 4.00, 2.00 Hz, 2 H), 1.73 - 1.92 (m, 4 H), 2.84 (t, J = 5.68 Hz, 2 H), 3.26 (t, J = 5.68 Hz, 2 H), 7.04 (t, J = 8.84 Hz, 2 H), 7.22 (dd, J = 8.72, 5.43 Hz, 2 H), 7.28 (d, J = 8.84 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 8.84 Hz, 1 H)。

30

**【0303】**

化合物 81: 2 - (1 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 7, 8 - ジメチルキノリン - 4 - カルボン酸

40

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 4 (6, 7 - ジメチルインドリン - 2, 3 - ジオン、0.140 g、0.8 mmol、1.0 当量) を中間体 51 (1 - (1 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) - 2 - ヒドロキシエタノン、0.200 g、1.03 mmol、1.3 当量) と 10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.93 mL、9.3 mmol、9.0 当量) の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物 81 を得た (0.105 g、収率 37%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 1.34 (dd, J = 4.00, 2.00 Hz, 2 H), 1.51 (dd, J = 4.00, 2.00 Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 7.04 (t, J = 8.84 Hz, 2 H), 7.21 (dd, J = 8.59, 5.56 Hz, 2 H), 7.40 (d, J = 8.84 Hz, 1 H), 8.31 (d, J =

50

8.59 Hz, 1 H)。

【0304】

化合物82: 8-エチル-2-(1-p-トリルシクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、中間体63(7-エチルインドリン-2,3-ジオン、0.140 g、0.8 mmol、1.0当量)を中間体77(1-(1-(4-メチルフェニル)シクロプロピル)-2-ヒドロキシエタノン、0.297 g、1.03 mmol、1.3当量、純度66%)と10.0 N水酸化ナトリウム水溶液(0.93 mL、9.3 mmol、9.0当量)の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物82を得た(0.129 g、収率46%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.23-1.36(m, 5 H), 1.40-1.60(m, 2 H), 2.22(s, 3 H), 3.23(q, J = 7.49 Hz, 2 H), 6.89-7.14(m, 4 H), 7.40-7.44(m, 1 H), 7.48(t, J = 7.60 Hz, 1 H), 8.40(d, J = 7.33 Hz, 1 H)。

10

【0305】

化合物83: 8-メチル-2-(1-p-トリルシクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、中間体73(7-メチルインドリン-2,3-ジオン、0.129 g、0.8 mmol、1.0当量)を中間体77(1-(1-(4-メチルフェニル)シクロプロピル)-2-ヒドロキシエタノン、0.297 g、1.03 mmol、1.3当量、純度66%)と10.0 N水酸化ナトリウム水溶液(0.93 mL、9.3 mmol、9.0当量)の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物83を得た(0.138 g、収率52%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.31(dd, J = 8.00, 4.00 Hz, 2 H), 1.49(dd, J = 8.00, 4.00 Hz, 2 H), 2.22(s, 3 H), 2.73(s, 3 H), 6.85-7.13(m, 4 H), 7.35-7.53(m, 2 H), 8.39(d, J = 8.34 Hz, 1 H)。

20

【0306】

化合物84: 3-ヒドロキシ-6,8-ジメチル-2-(1-p-トリルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、5,7-ジメチルインドリン-2,3-ジオン(0.140 g、0.8 mmol、1.0当量)を中間体77(1-(1-(4-メチルフェニル)シクロプロピル)-2-ヒドロキシエタノン、0.297 g、1.03 mmol、1.3当量、純度66%)と10.0 N水酸化ナトリウム水溶液(0.93 mL、9.3 mmol、9.0当量)の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物84を得た(0.154 g、収率55%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.29(dd, J = 4.00, 2.00 Hz, 2 H), 1.46(dd, J = 4.00, 2.00 Hz, 2 H), 2.22(s, 3 H), 2.43(s, 3 H), 2.69(s, 3 H), 6.83-7.09(m, 4 H), 7.27(s, 1 H), 8.20(s, 1 H)。

30

40

化合物85: 8-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-ヒドロキシ-2-(1-p-トリルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、中間体16(7-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)インドリン-2,3-ジオン、0.250 g、0.8 mmol、1.0当量)を中間体77(1-(1-(4-メチルフェニル)シクロプロピル)-2-ヒドロキシエタノン、0.297 g、1.03 mmol、1.3当量、純度66%)と10.0 N水酸化ナトリウム水溶液(0.93 mL、9.3 mmol、9.0当量)の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物85を得た(0.118 g、収率30%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

50

) 1.32 (d, J = 8.00 Hz, 2 H), 1.37 (d, J = 8.00 Hz, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 6.96 - 7.08 (m, 2 H), 7.09 - 7.15 (m, 2 H), 7.66 (t, J = 7.60 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 7.60 Hz, 1 H), 9.15 (d, J = 7.83 Hz, 1 H)。

【0307】

化合物86: 3-ヒドロキシ-8-イソプロピル-2-(1-p-トリルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、中間体5(7-イソプロピルインドリン-2,3-ジオン、0.1787g、0.946mmol、1.0当量)を中間体77(1-(1-(4-メチルフェニル)シクロプロピル)-2-ヒドロキシエタノン、0.297g、1.03mmol、1.3当量、純度66%)と10.0N水酸化ナトリウム水溶液(0.93mL、9.3mmol、9.0当量)の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物86を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.31 (dd, J = 8.00, 4.00 Hz, 2 H), 1.34 (d, J = 7.07 Hz, 6 H), 1.45 (dd, J = 8.00, 4.00 Hz, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 4.12 - 4.35 (m, 1 H), 7.02 (d, J = 7.90 Hz, 2 H), 7.08 (d, J = 7.90 Hz, 2 H), 7.42 (d, J = 6.32 Hz, 1 H), 7.50 (t, J = 7.63 Hz, 1 H), 8.44 (d, J = 8.59 Hz, 1 H)。

10

20

【0308】

化合物87: 8-エチル-3-ヒドロキシ-2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、中間体63(7-エチルインドリン-2,3-ジオン、0.200g、1.14mmol、1.0当量)を中間体21(2-ヒドロキシ-1-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)エタノン、0.3624g、1.484mmol、1.3当量)と10.0M水酸化ナトリウム水溶液(1.026mL、10.26mmol、9.0当量)の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物87を得た(0.0613g、収率13.4%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.18 - 1.29 (m, 2 H), 1.36 (t, J = 7.20 Hz, 3 H), 1.40 - 1.47 (m, 2 H), 3.23 - 3.33 (m, 2 H), 7.40 - 7.46 (m, 3 H), 7.46 - 7.54 (m, 4 H), 8.58 (d, J = 8.45 Hz, 1 H)。

30

【0309】

化合物88: 3-ヒドロキシ-8-イソプロピル-2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、中間体5、(7-イソプロピルインドリン-2,3-ジオン、0.1787g、0.946mmol、1.0当量)を中間体21(2-ヒドロキシ-1-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)エタノン、0.300g、1.23mmol、1.3当量)と10.0M水酸化ナトリウム水溶液(0.85mL、8.5mmol、9.0当量)の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物88を得た(0.0320g、収率8.14%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.34 (d, J = 7.07 Hz, 6 H), 1.44 - 1.51 (m, 2 H), 1.57 - 1.64 (m, 2 H), 4.20 - 4.31 (m, 1 H), 7.33 (d, J = 8.08 Hz, 2 H), 7.47 (d, 2 H), 7.52 - 7.62 (m, 3 H), 8.36 (d, J = 8.59 Hz, 1 H)。

40

【0310】

化合物89: 7-エチル-3-ヒドロキシ-2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、6-エチルインドリン-2,3-ジオン(0.1752g、1.0mmol、1.0当量)を中間体21(2-ヒドロキ

50

シ - 1 - ( 1 - ( 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)エタノン、0.3175 g、1.30 mmol、1.3当量)と10.0 M水酸化ナトリウム水溶液(0.90 mL、9.00 mmol、9.0当量)の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物89を得た(0.0314 g、収率7.82%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.28 (t, J = 7.58 Hz, 3H), 1.44 - 1.51 (m, 2H), 1.55 - 1.62 (m, 2H), 2.79 (q, J = 7.49 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 8.84, 1.52 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.69 (d, 1H)。

【0311】

10

化合物90: 3 - ヒドロキシ - 6 - (トリフルオロメトキシ) - 2 - (1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、5 - (トリフルオロメトキシ)インドリン - 2, 3 - ジオン(0.1893 g、0.819 mmol、1.0当量)を中間体21(2 - ヒドロキシ - 1 - (1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)エタノン、0.260 g、1.06 mmol、1.3当量)と10.0 M水酸化ナトリウム水溶液(0.90 mL、9.0 mmol、9.0当量)の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物90を得た(0.0637 g、収率17.0%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.43 - 1.52 (m, 2H), 1.56 - 1.64 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.50 - 7.62 (m, 3H), 8.11 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 1.52 Hz, 1H)。

20

【0312】

化合物91: 3 - ヒドロキシ - 8 - (チオフェン - 3 - イル) - 2 - (1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、中間体54(7 - (チオフェン - 3 - イル)インドリン - 2, 3 - ジオン、0.18775 g、0.819 mmol、1.0当量)を中間体21(2 - ヒドロキシ - 1 - (1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)エタノン、0.260 g、1.06 mmol、1.3当量)と10.0 M水酸化ナトリウム水溶液(0.90 mL、9.0 mmol、9.0当量)の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物91を得た(0.0835 g、収率22.38%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.40 - 1.47 (m, 2H), 1.59 - 1.67 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.60 - 7.65 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 5.05, 1.26 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 7.33, 1.26 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 3.03, 1.26 Hz, 1H), 8.54 (d, 2H)。

30

【0313】

化合物92: 3 - ヒドロキシ - 8 - フェニル - 2 - (1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)キノリン - 4 - カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、中間体11(7 - フェニルインドリン - 2, 3 - ジオン、0.033 g、0.142 mmol、1.0当量)を中間体21(2 - ヒドロキシ - 1 - (1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)エタノン、0.045 g、0.184 mmol、1.3当量)と10.0 M水酸化ナトリウム水溶液(0.13 mL、1.3 mmol、9.0当量)の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物92を得た(0.016 g、収率25.07%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.32 - 1.38 (m, 2H), 1.48 - 1.59 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.45 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.58 Hz, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.51 - 7.56 (m, 2H), 7.60 - 7.67 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 8.78 (d, J = 8.08 Hz, 1H)。

40

50

## 【0314】

化合物93：3-ヒドロキシ-2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、中間体3(6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[g]インドール-2,3-ジオン、0.2269g、1.127mmol、1.0当量)を中間体21(2-ヒドロキシ-1-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)エタノン、0.358g、1.466mmol、1.3当量)と10.0M水酸化ナトリウム水溶液(1.01mL、10.1mmol、9.0当量)の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物93を得た(0.014g、収率5%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.18-1.27(m, 2H), 1.39-1.45(m, 2H), 1.49-1.55(m, 2H), 1.55-1.62(m, 2H), 1.76-1.90(m, 4H), 7.25(d, J = 8.84Hz, 1H), 7.30(d, J = 7.83Hz, 1H), 7.56(d, J = 8.34Hz, 1H), 7.60-7.68(m, 2H), 7.68-7.76(m, 2H), 8.54(d, J = 9.35Hz, 1H)。

10

## 【0315】

化合物94：2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-6-メチル-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、中間体80を中間体78と水酸化ナトリウム溶液の存在下で反応させた。フワフワした淡黄色固体として化合物94を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.35-1.39(m, 2H), 1.50-1.54(m, 2H), 2.55(s, 3H), 7.18(dt, J = 8.8, 2.5Hz, 2H), 7.29(dt, J = 8.8, 2.5Hz, 2H), 7.83(s, 1H), 8.60(s, 1H)。

20

## 【0316】

化合物95：6-クロロ-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、中間体82(0.63g、2.5mmol)を中間体78(0.70g、3.3mmol)と反応させた。フワフワした淡黄色固体として化合物95を得た(28mg、収率2.5%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.33-1.37(m, 2H), 1.48-1.52(m, 2H), 7.18(ddd, 2H), 7.28(ddd, J = 8.8, 2.5, 2.3Hz, 2H), 7.90(d, J = 2.3Hz, 1H), 9.20(d, J = 2.0Hz, 1H)。

30

## 【0317】

化合物96：2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-6-フェニル-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、中間体83(0.89g、3.1mmol)を中間体78(0.84g、4.0mmol)と反応させた。フワフワした鮮黄色固体として化合物96を得た(95mg、収率6.4%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.37-1.41(m, 2H), 1.53-1.57(m, 2H), 7.20(ddd, J = 8.9, 2.7, 2.3Hz, 2H), 7.28-7.32(m, 2H), 7.45-7.50(m, 1H), 7.56(t, J = 7.6Hz, 2H), 7.77-7.81(m, 2H), 8.17(d, J = 2.0Hz, 1H), 9.20(d, J = 1.8Hz, 1H)。

40

## 【0318】

化合物97：2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-メチル-6-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸

化合物14の調製のために記載した手順にしたがって、中間体88(0.259g、1

50

. 13 mmol) を中間体 78 (0.31 g、1.5 mmol) と反応させた。フワフワした淡黄色固体として化合物 97 を得た (31.6 mg、収率 6.6%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.36 - 1.41 (m, 2 H), 1.55 - 1.59 (m, 2 H), 2.80 (s, 3 H), 7.15 - 7.20 (m, 2 H), 7.28 (ddd, J = 8.9, 2.5, 2.2 Hz, 2 H), 7.69 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H)。

【0319】

化合物 98: 2 - (1 - (4 - クロロフェニル) シクロプロピル - 6 - エチル - 3 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 89 (0.271 g、1.11 mmol) を中間体 78 (0.31 g、1.5 mmol) と反応させた。フワフワした淡黄色固体として化合物 98 を得た (66 mg、収率 14%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.33 - 1.39 (m, 2 H), 1.48 - 1.54 (m, 2 H), 2.85 (q, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.14 - 7.20 (m, 2 H), 7.25 - 7.32 (m, 2 H), 7.85 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.67 (s, 1 H)。

10

【0320】

化合物 99: 2 - (1 - (4 - クロロフェニル) シクロプロピル) - 8 - エチル - 3 - ヒドロキシ - 6 - (トリフルオロメチル) キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 90 (0.377 g、1.55 mmol) を中間体 78 (0.39 g、1.9 mmol) と反応させた。フワフワした淡黄色固体として化合物 99 を得た (106 mg、収率 16%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.33 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.36 - 1.41 (m, 2 H), 1.52 - 1.57 (m, 2 H), 3.28 (q, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.17 - 7.22 (m, 2 H), 7.26 - 7.31 (m, 2 H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.03 (s, 1 H)。

20

【0321】

化合物 100: 2 - (1 - (4 - クロロフェニル) シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - フェニル - 6 - (トリフルオロメチル) キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 91 (0.521 g、1.79 mmol) を中間体 78 (0.45 g、2.2 mmol) と反応させた。フワフワした黄色固体として化合物 100 を得た (196 mg、収率 23%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.28 - 1.33 (m, 2 H), 1.49 - 1.55 (m, 2 H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.45 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.52 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.69 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.77 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 9.14 (s, 1 H)。

30

【0322】

化合物 101: 3 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル) - 8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 80 (0.415 g、1.81 mmol) を中間体 92 (0.42 g、2.4 mmol) と反応させた。フワフワした黄色固体として化合物 101 を得た (70 mg、収率 10%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.33 - 1.39 (m, 2 H), 1.45 - 1.52 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 7.11 - 7.20 (m, 3 H), 7.21 - 7.27 (m, 2 H), 7.83 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.61 (s, 1 H)。

40

【0323】

化合物 102: 3 - ヒドロキシ - 6 - フェニル - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル) - 8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 4 - カルボン酸

50

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 83 (0.504 g、1.73 mmol) を中間体 92 (0.40 g、2.3 mmol) と反応させた。フワフワした鮮黄色固体として化合物 102 を得た (75 mg、収率 9.7%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.36 - 1.42 (m, 2 H), 1.50 - 1.55 (m, 2 H), 7.13 - 7.21 (m, 3 H), 7.22 - 7.28 (m, 2 H), 7.48 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.79 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 8.18 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 9.20 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)。

#### 【0324】

化合物 103: 6 - ブロモ - 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸

10

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 93 (0.438 g、1.49 mmol) を中間体 78 (0.41 g、1.9 mmol) と反応させた。フワフワした黄色固体として化合物 103 を得た (26 mg、収率 3.5%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.32 - 1.37 (m, 2 H), 1.48 - 1.52 (m, 2 H), 7.18 (ddd, J = 8.9, 2.5, 2.2 Hz, 2 H), 7.28 (ddd, J = 8.8, 2.4, 2.2 Hz, 2 H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.41 (d, J = 2.0 Hz, 1 H)。

#### 【0325】

化合物 104: 6 - エチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル) - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸

20

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 89 (0.417 g、1.71 mmol) を中間体 92 (0.39 g、2.2 mmol) と反応させた。フワフワした黄色固体として化合物 104 を得た (26 mg、収率 3.8%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.32 - 1.38 (m, 2 H), 1.46 - 1.51 (m, 2 H), 2.85 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.11 - 7.18 (m, 3 H), 7.20 - 7.26 (m, 2 H), 7.84 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.67 (s, 1 H)。

#### 【0326】

化合物 105: 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 6, 8 - ビス(トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸

30

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 96 (0.431 g、1.52 mmol) を中間体 78 (0.349 g、1.98 mmol) と反応させた。フワフワした黄色固体として化合物 105 を得た (13 mg、収率 1.9%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.33 - 1.38 (m, 2 H), 1.47 - 1.52 (m, 2 H), 7.11 - 7.17 (m, 1 H), 7.17 - 7.26 (m, 4 H), 8.00 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 9.77 (s, 1 H)。

#### 【0327】

化合物 106: 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 6, 8 - ビス(トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸

40

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 96 (0.431 g、1.52 mmol) を中間体 92 (0.417 g、1.98 mmol) と反応させた。フワフワした淡黄色固体として化合物 106 を得た (6.5 mg、収率 0.9%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.32 - 1.36 (m, 2 H), 1.49 - 1.53 (m, 2 H), 7.19 (ddd, J = 8.9, 2.7, 2.3 Hz, 2 H), 7.28 (ddd, J = 9.0, 2.5, 2.4 Hz, 2 H), 7.94 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 9.91 (s, 1 H)。

#### 【0328】

化合物 107: 6 - ブロモ - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル) - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - カルボン酸

50

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 93 (0.400 g、1.36 mmol) を中間体 92 (0.31 g、1.8 mmol) と反応させた。フワフワした淡黄色固体として化合物 107 を得た (5.5 mg、収率 0.9%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.28 - 1.33 (m, 2 H), 1.42 - 1.46 (m, 2 H), 7.09 - 7.15 (m, 1 H), 7.15 - 7.24 (m, 4 H), 7.87 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 9.63 (d, J = 2.3 Hz, 1 H)。

**【0329】**

化合物 108: 2 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシキノリン - 4, 8 - ジカルボン酸

10

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、2, 3 - ジオキソインドリン - 7 - カルボン酸 (0.502 g、2.63 mmol) を中間体 78 (0.72 g、3.4 mmol) と反応させた。フワフワした淡黄色固体として化合物 108 を得た (8.4 mg、収率 0.8%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.41 - 1.47 (m, 2 H), 1.51 - 1.56 (m, 2 H), 7.23 - 7.28 (m, 2 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H), 7.71 (dd, J = 8.6, 7.3 Hz, 1 H), 8.26 (dd, J = 7.2, 1.4 Hz, 1 H), 9.23 (d, J = 8.1 Hz, 1 H)。

**【0330】**

化合物 109: 2 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - シクロプロピル] - 8 - シクロプロピル - 3 - ヒドロキシ - キノリン - 4 - カルボン酸

20

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 94 (7 - シクロプロピル - 1H - インドール - 2, 3 - ジオン、100 mg、0.53 mmol) を中間体 55 (酢酸 2 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - オキソ - エチルエステル、130 mg、0.52 mmol) と反応させた。黄色固体として化合物 109 を得た (30 mg、収率 15.2%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.81 - 0.86 (m, 2 H), 1.07 - 1.14 (m, 2 H), 1.34 - 1.39 (dd, J = 6.57, 4.55 Hz, 2 H), 1.53 - 1.57 (dd, J = 6.57, 4.04 Hz, 2 H), 3.22 - 3.30 (m, 1 H), 7.00 (d, J = 7.33 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 8.84 Hz, 2 H), 7.27 (d, J = 8.84 Hz, 2 H), 7.44 (dd, J = 7.33, 7.07 Hz, 1 H), 8.37 (d, J = 7.07 Hz, 1 H)。

30

**【0331】**

化合物 110: 8 - シクロプロピル - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - フェニル - シクロプロピル) - キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 94 (7 - シクロプロピル - 1H - インドール - 2, 3 - ジオン、100 mg、0.53 mmol) を中間体 8 (酢酸 2 - オキソ - 2 - (1 - フェニル - シクロプロピル) - エチルエステル、116 mg、0.53 mmol) と反応させた。黄色固体として化合物 110 を得た (13.0 mg、収率 7.1%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.82 - 0.87 (m, 2 H), 1.08 - 1.14 (m, 2 H), 1.36 (dd, J = 6.82, 4.55 Hz, 2 H), 1.53 (dd, J = 6.82, 5.05 Hz, 2 H), 3.22 - 3.30 (m, 1 H), 7.00 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 7.12 - 7.17 (m, 2 H), 7.19 - 7.26 (m, 3 H), 7.45 (dd, J = 8.34, 7.07 Hz, 1 H), 8.32 - 8.39 (d, J = 7.07 Hz, 1 H)。

40

**【0332】**

化合物 111: 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - フェニル - シクロプロピルメチル) - 8 - トリフルオロメチル - キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 6 (7 - (トリフルオロ

50



メチル) インドリン - 2, 3 - ジオン、35 mg、0.16 mmol) を中間体 98 (1 - ヒドロキシ - 3 - (1 - フェニル - シクロプロピル) - プロパン - 2 - オン、30 mg、0.16 mmol) と反応させた。ベージュ色の固体として化合物 111 を得た (5.0 mg、収率 8.0%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) 0.77 (dd, J = 6.06, 4.29 Hz, 2 H), 0.97 (dd, J = 5.81, 4.29 Hz, 2 H), 3.32 (s, 2 H), 6.91 - 7.04 (m, 3 H), 7.10 - 7.14 (m, 2 H), 7.51 (dd, J = 8.84, 7.33 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 7.33 Hz, 1 H), 8.94 (d, J = 8.84 Hz, 1 H)。

#### 【0333】

化合物 112: 2 - (1 - ベンジル - シクロプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - トリフルオロメチル - キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 6 (7 - (トリフルオロメチル) インドリン - 2, 3 - ジオン、310 mg、1.44 mmol) を中間体 100 (1 - (1 - ベンジル - シクロプロピル) - 2 - ヒドロキシ - エタノン、273 mg、1.44 mmol) と反応させた。黄色固体として化合物 112 を得た (19.0 mg、収率 3.4%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) 1.14 - 1.18 (m, 2 H), 1.48 - 1.53 (m, 2 H), 2.24 (s, 2 H), 7.21 - 7.25 (m, 1 H), 7.26 - 7.33 (m, 2 H), 7.42 - 7.47 (m, 2 H), 7.76 - 7.82 (m, 1 H), 8.05 (d, J = 7.33 Hz, 1 H), 9.24 (d, J = 8.84 Hz, 1 H)。

#### 【0334】

化合物 113: 3 - ヒドロキシ - 7, 8 - ジメチル - 2 - (1 - p - トリル - シクロプロピル) - キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 14 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 4 (6, 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 2, 3 - ジオン、263 mg、1.5 mmol) を中間体 77 (2 - ヒドロキシ - 1 - (1 - p - トリル - シクロプロピル) - エタノン、357 mg、1.88 mmol) と反応させた。黄色固体として化合物 113 を得た (165 mg、収率 31.7%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) 1.14 - 1.18 (m, 2 H), 1.48 - 1.53 (m, 2 H), 2.24 (s, 2 H), 7.21 - 7.25 (m, 1 H), 7.26 - 7.33 (m, 2 H), 7.42 - 7.47 (m, 2 H), 7.76 - 7.82 (m, 1 H), 8.05 (d, J = 7.33 Hz, 1 H), 9.24 (d, J = 8.84 Hz, 1 H)。

#### 【0335】

p - セレクチンなどのセレクチンのインヒビターとして作用することができる他の化合物を、以下の手順にしたがって合成することができる。

#### 【0336】

化合物 114: 3 - ヒドロキシ - 2 - (2 - フェニルプロパン - 2 - イル) - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロベンゾ[h]キノリン - 4 - カルボン酸

冷却器を備えた 100 mL 丸底フラスコに、中間体 3 (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ[g]インドール - 2, 3 - ジオン) (1.76 g、7.0 mmol、1.0 当量) および 40 mL エタノールを添加した。この溶液に 10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (6.3 mL、63.0 mmol、9.0 当量) を添加し、混合物を油浴中で加熱還流した。還流時に 30 分間攪拌し続け、その時点で、中間体 2 (酢酸 3 - メチル - 2 - オキソ - 3 - フェニルブチル) (2.0 g、9.09 mmol、1.3 当量) を含む 10 mL エタノール溶液を 20 分間にわたって滴下した。得られた混合物を、還流時にさらに 12 時間攪拌した。室温に冷却の際、混合物を過剰な氷酢酸で酸性化し、200 mL 水に注いだ。懸濁液を 100 mL の酢酸エチルでそれぞれ 3 回抽出し、合わせた有機層を、200 mL の水でそれぞれ 3 回および 250 mL 飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去して、暗黄色オイル

10

20

30

40

50

を得た。これを逆相 HPLC (Base Method 3) によって精製し、凍結乾燥させて、黄色凍結乾燥粉末として所望の生成物を得た (0.0315 g、1.3%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.79 (s, 6 H) 1.81 - 1.98 (m, 4 H) 2.74 - 2.94 (m, 2 H) 3.22 - 3.46 (m, 2 H) 7.08 - 7.16 (m, 3 H) 7.18 - 7.26 (m, 2 H) 7.29 (d, J = 8.84 Hz, 1 H) 8.36 (d, J = 9.09 Hz, 1 H)。

#### 【0337】

化合物 115: 3 - ヒドロキシ - 7, 8 - ジメチル - 2 - (2 - フェニルプロパン - 2 - イル) キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 114 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 2 (酢酸 3 - メチル - 2 - オキソ - 3 - フェニルブチル) (1.65 g、7.4 mmol、1.3 当量) を、中間体 4 (6, 7 - ジメチルインドリン - 2, 3 - ジオン) (1.0 g、5.71 mmol、1.0 当量) および 10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5.1 mL、51.4 mmol、9.0 当量) で処理した。所望の生成物を、黄色凍結乾燥粉末として単離した (0.190 g、10%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.81 (s, 6 H) 2.44 (s, 3 H) 2.75 (s, 3 H) 7.09 - 7.16 (m, 3 H) 7.19 - 7.27 (m, 2 H) 7.41 (d, J = 8.84 Hz, 1 H) 8.36 (d, J = 8.84 Hz, 1 H)。

#### 【0338】

化合物 116: 3 - ヒドロキシ - 8 - イソプロピル - 2 - (2 - フェニルプロパン - 2 - イル) キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 114 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 2 (酢酸 3 - メチル - 2 - オキソ - 3 - フェニルブチル) (0.80 g、3.6 mmol、0.7 当量) を、中間体 5 (7 - イソプロピルインドリン - 2, 3 - ジオン) (1.0 g、5.29 mmol、1.0 当量) および 10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4.8 mL、47.6 mmol、9.0 当量) で処理した。所望の生成物を、黄色凍結乾燥粉末として単離した (0.068 g、4%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.39 (d, J = 7.07 Hz, 6 H) 1.81 (s, 6 H) 3.56 - 4.87 (h, J = 7.07 Hz, 1 H) 7.04 - 7.18 (m, 3 H) 7.19 - 7.28 (m, 2 H) 7.47 (d, J = 8.34 Hz, 1 H) 7.53 (t, J = 8.34 Hz, 1 H) 8.41 (d, J = 8.34 Hz, 1 H)。

#### 【0339】

化合物 117: 3 - ヒドロキシ - 2 - (2 - フェニルプロパン - 2 - イル) - 8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 4 - カルボン酸

化合物 114 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 2 (酢酸 3 - メチル - 2 - オキソ - 3 - フェニルブチル) (2.01 g、9.07 mmol、1.3 当量) を、中間体 6 (7 - (トリフルオロメチル) インドリン - 2, 3 - ジオン) (1.5 g、6.98 mmol、1.0 当量) および 10.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (6.2 mL、62.8 mmol、9.0 当量) で処理した。所望の生成物を、黄色凍結乾燥粉末として単離した (0.486 g、19%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.78 (s, 6 H) 6.96 - 7.19 (m, 3 H) 7.19 - 7.30 (m, 2 H) 7.69 (t, J = 8.08 Hz, 1 H) 7.95 (d, J = 6.82 Hz, 1 H) 8.98 (d, J = 8.08 Hz, 1 H)。

#### 【0340】

化合物 118: 2 - (2 - (4 - クロロフェニル) プロパン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - イソプロピルキノリン - 4 - カルボン酸

化合物 114 の調製のために記載した手順にしたがって、中間体 5 (7 - イソプロピルインドリン - 2, 3 - ジオン) (74 mg、0.39 mmol) を、酢酸 3 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 2 - オキソブチル (中間体 56、99 mg、0.39 mmol) で処理して、黄色固体として所望の生成物を得た (9.8 mg、6.6%)。<sup>1</sup>H

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ ) ppm 1.63 (d,  $J = 7.1$  Hz, 6 H), 2.04 - 2.10 (s, 6 H), 4.61 (sept,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 7.37 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 7.43 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 7.66 - 7.76 (m, 2 H), 8.82 (dd,  $J = 8.6, 1.5$  Hz, 1 H)。

#### 【0341】

化合物119: 2-(2-(4-クロロフェニル)プロパン-2-イル)-3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸

化合物114の調製のために記載した手順にしたがって、中間体6(7-(トリフルオロメチル)インドリン-2,3-ジオン)(85 mg、0.39 mmol)を、酢酸3-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2-オキソブチル(中間体56、99 mg、0.39 mmol)で処理して、黄色固体として所望の生成物を得た(15.0 mg、9.4%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ ) ppm 2.01 - 2.10 (s, 6 H), 7.36 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2 H), 7.43 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2 H), 7.86 (dd,  $J = 8.6, 7.7$  Hz, 1 H), 8.15 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 9.25 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H)。

10

#### 【0342】

化合物120: 2-(2-(4-クロロフェニル)プロパン-2-イル)-3-ヒドロキシ-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キノリン-4-カルボン酸

化合物114の調製のために記載した手順にしたがって、中間体3(80 mg、0.39 mmol)を、酢酸3-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2-オキソブチル(中間体56、99 mg、0.39 mmol)で処理して、黄色固体として所望の生成物を得た(6.2 mg、4.0%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ ) ppm 2.03 - 2.07 (s, 6 H), 2.08 - 2.24 (m, 4 H), 3.09 - 3.17 (m, 2 H), 3.57 - 3.62 (m, 2 H), 7.36 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2 H), 7.42 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2 H), 7.49 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1 H), 8.77 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1 H)。

20

#### 【0343】

化合物121: 2-(2-(4-クロロフェニル)プロパン-2-イル)-3-ヒドロキシ-7,8-ジメチルキノリン-4-カルボン酸

化合物114の調製のために記載した手順にしたがって、中間体4(6,7-ジメチルインドリン-2,3-ジオン)(70 mg、0.39 mmol)を、酢酸3-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2-オキソブチル(中間体56、99 mg、0.39 mmol)で処理して、黄色固体として所望の生成物を得た(11.9 mg、8.3%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ ) ppm 2.04 - 2.09 (s, 6 H), 2.66 - 2.72 (s, 3 H), 2.98 - 3.05 (s, 3 H), 7.36 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.42 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.57 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 8.78 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H)。

30

#### 【0344】

化合物122: 2-(2-(4-クロロフェニル)プロパン-2-イル)-8-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸

化合物114の調製のために記載した手順にしたがって、中間体16(7-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)インドリン-2,3-ジオン)(130 mg、0.39 mmol)を、酢酸3-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2-オキソブチル(中間体56、99 mg、0.39 mmol)で処理して、黄色固体として所望の生成物を得た(14.0 mg、7.1%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ ) ppm 2.04 - 2.10 (m, 3 H), 2.24 - 2.29 (m, 3 H), 7.36 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.48 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.96 (dd,  $J = 9.3, 8.3$  Hz, 1 H), 8.1

40

50

6 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 9.19 (d, J = 9.3 Hz, 1 H)。

【0345】

化合物123: 3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルエチル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸

化合物114の調製のために記載した手順にしたがって、中間体40(酢酸2-オキソ-3-フェニルブチル)(0.922 g、4.47 mmol、1.3当量)を、中間体6(7-(トリフルオロメチル)インドリン-2,3-ジオン)(0.740 g、3.44 mmol、1.0当量)および10.0 N水酸化ナトリウム(2.8 mL、27.5 mmol、8.0当量)で処理して、橙色凍結乾燥粉末として所望の生成物を得た(0.450 g、36%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.68 (d, J = 7.07 Hz, 3 H) 4.87 (q, J = 7.07 Hz, 1 H) 6.90 - 7.41 (m, 5 H) 7.69 (t, J = 6.82 Hz, 1 H) 7.97 (d, J = 6.82 Hz, 1 H) 8.84 (d, J = 8.34 Hz, 1 H)。

10

【0346】

化合物124: 2-(1-(4-クロロフェニル)エチル)-3-ヒドロキシ-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キノリン-4-カルボン酸

Cragoeら(J. Org. Chem., 1953, 18, 561)に記載の手順にしたがって、100 の中間体3(0.16 g、0.8 mmol)を含む0.5 mL EtOHおよび1 mL 6 M KOH水溶液の混合物に、加温した酢酸3-(4-クロロフェニル)-2-オキソブチル(中間体53、0.21 g、0.9 mmol)を含む0.5 mL EtOHを0.5時間にわたって少量ずつ添加した。添加の完了後、LC/MSが反応の完了を示すまで、反応混合物をさらに還流した。溶媒の除去後、得られた黄色ゴムを1 mL DMSOに溶解した。塩基性条件下(トリエチルアミン)での得られたDMSO溶液のHPLCにより、トリエチルアンモニウム塩として所望の生成物を得た。次いで、塩を1 mL アセトニトリルに溶解し、0 にて濃塩酸でpH約1に酸性化した。水(20 mL)を添加し、得られた懸濁液を0 で1時間強く撹拌した。黄色固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を得た(17 mg、5.6%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) ppm 1.69 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.80 - 1.97 (m, 4 H), 2.79 - 2.88 (m, 2 H), 3.25 - 3.35 (m, 2 H), 4.81 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.80 (d, J = 9.6 Hz, 1 H)。

20

30

【0347】

化合物125: 3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルエチル)-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キノリン-4-カルボン酸

冷却器を備えた25 mL丸底フラスコに、中間体3、6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[g]インドール-2,3-ジオン(0.176 g、0.7 mmol、1.0当量)および4 mLエタノールを添加した。この溶液に、10.0 N水酸化ナトリウム水溶液(0.63 mL、6.3 mmol、9.0当量)を添加し、混合物を油浴中で加熱還流した。この溶液に、中間体40(酢酸2-オキソ-3-フェニルブチル)(0.187 g、0.91 mmol、1.3当量)を含む1.0 mLエタノール溶液を60分間にわたって添加した。得られた混合物を、還流温度でさらに3時間撹拌した。室温に冷却の際、減圧下でエタノールを除去した。混合物を1 M HClでpH1に酸性化し、水に注いだ。得られた粗固体を逆相HPLC(水/アセトニトリル/0.1% トリエチルアミン)によって精製し、凍結乾燥させて、黄色凍結乾燥粉末として所望の生成物を得た(0.102 g、42%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.68 (d, J = 6.8 Hz, 3 H) 1.75 - 1.96 (m, 4 H) 2.84 (t, J = 6.7 Hz, 2 H) 3.30 (t, J = 6.8 Hz, 1 H) 4.71 - 4.93 (m, 1 H) 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1 H) 7.20 - 7.29 (m, 3 H) 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 2 H) 8.14 - 8.38 (m, 1 H)。

40

50

## 【0348】

化合物126: 3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルプロピル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸

化合物114の調製のために記載した手順にしたがって、中間体6(7-(トリフルオロメチル)インドリン-2,3-ジオン)(200mg、0.93mmol)を、1-ヒドロキシ-3-フェニルペンタン-2-オン(中間体57、180mg、1.00mmol)で処理して、淡黄色固体として所望の生成物を得た(100.7mg、28.7%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) ppm 1.11(t, J=7.5 Hz, 3 H), 2.30-2.42(m, 1 H), 2.64-2.77(m, 1 H), 4.85(t, J=8.2 Hz, 1 H), 7.31-7.38(m, 1 H), 7.40-7.48(m, 2 H), 7.63(d, 2 H), 7.85(dd, J=8.3, 7.6 Hz, 1 H), 8.14(d, J=7.6 Hz, 1 H), 9.29(d, J=8.3 Hz, 1 H)。

10

## 【0349】

化合物127: 3-ヒドロキシ-8-イソプロピル-2-(1-フェニルプロピル)キノリン-4-カルボン酸

化合物114の調製のために記載した手順にしたがって、中間体5(7-イソプロピルインドリン-2,3-ジオン)(124.7mg、0.66mmol)を、1-ヒドロキシ-3-フェニルペンタン-2-オン(中間体57、130mg、0.73mmol)で処理して、黄色固体として所望の生成物を得た(30.8mg、13.4%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) ppm 1.14(t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.63(d, J=6.7 Hz, 6 H), 2.28-2.45(m, 1 H), 2.64-2.81(m, 1 H), 4.54-4.70(sept, J=6.7 Hz, 1 H), 4.86(t, J=7.5 Hz, 1 H), 7.32-7.38(m, 1 H), 7.46(dd, J=6.7, 6.7 Hz, 2 H), 7.61(d, J=7.6 Hz, 2 H), 7.64-7.77(m, 2 H), 8.86(d, J=8.4 Hz, 1 H)。

20

## 【0350】

化合物128: 3-ヒドロキシ-7,8-ジメチル-2-(1-フェニルプロピル)キノリン-4-カルボン酸

化合物114の調製のために記載した手順にしたがって、中間体4(6,7-ジメチルインドリン-2,3-ジオン)(130.0mg、0.66mmol)を、1-ヒドロキシ-3-フェニルペンタン-2-オン(中間体57、130mg、0.74mmol)で処理して、白色固体として所望の生成物を得た(39.0mg、15.7%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) ppm 1.14(t, J=7.7 Hz, 3 H), 2.31-2.47(m, 1 H), 2.63-2.78(m, 1 H), 2.68(s, 3 H), 3.00(s, 3 H), 4.83(t, J=7.7 Hz, 1 H), 7.31-7.33(m, 1 H), 7.42-7.44(m, 2 H), 7.55(d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.62(d, J=8.2 Hz, 2 H), 8.75(d, J=9.0 Hz, 1 H)。

30

40

## 【0351】

化合物129: 3-ヒドロキシ-2-(2-メチル-1-フェニルプロピル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸

化合物114の調製のために記載した手順にしたがって、中間体6(7-(トリフルオロメチル)インドリン-2,3-ジオン)(150mg、0.70mmol)を、1-ヒドロキシ-4-メチル-3-フェニルペンタン-2-オン(中間体59、147mg、0.76mmol)で処理して、白色固体として所望の生成物を得た(43.7mg、16.0%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) ppm 1.04(d, J=6.5 Hz, 3 H), 1.12(d, J=6.5 Hz, 3 H), 3.11-3.25(m, 1 H), 4.57(d, J=10.6 Hz, 1 H), 7.28-7.34(

50

m, 1 H), 7.41 (dd, J = 7.2, 7.1 Hz, 2 H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.99 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 9.75 (d, J = 8.9 Hz, 1 H)。

# 【0352】

化合物130: 3-ヒドロキシ-8-イソプロピル-2-(2-メチル-1-フェニルプロピル)キノリン-4-カルボン酸

化合物114の調製のために記載した手順にしたがって、中間体5(7-イソプロピルインドリン-2,3-ジオン)(119 mg、0.63 mmol)を、1-ヒドロキシ-4-メチル-3-フェニルペンタン-2-オン(中間体59、130 mg、0.68 mmol)で処理して、黄色固体として所望の生成物を得た(8.1 mg、3.5%)。<sup>1</sup>H

NMR(400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) ppm 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.64 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.66 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 3.15 - 3.28 (m, 1 H), 4.60 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 4.60 - 4.70 (m, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.40 - 7.47 (m, 2 H), 7.64 - 7.74 (m, 4 H), 8.80 - 8.88 (m, 1 H)。

# 【0353】

化合物131: 3-ヒドロキシ-7,8-ジメチル-2-(2-メチル-1-フェニルプロピル)キノリン-4-カルボン酸

化合物114の調製のために記載した手順にしたがって、中間体4(6,7-ジメチルインドリン-2,3-ジオン)(105 mg、0.60 mmol)を、1-ヒドロキシ-4-メチル-3-フェニルペンタン-2-オン(中間体59、126 mg、0.66 mmol)で処理して、黄色固体として所望の生成物を得た(12.5 mg、6.0%)。<sup>1</sup>H

NMR(400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) ppm 1.08 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.15 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H), 3.15 - 3.28 (m, 1 H), 4.57 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H), 7.40 - 7.46 (m, 2 H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.68 - 7.74 (m, 2 H), 8.76 (d, J = 8.9 Hz, 1 H)。

# 【0354】

化合物132: 3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルプロパン-2-イル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸

化合物114の調製のために記載した手順にしたがって、中間体6(7-(トリフルオロメチル)インドリン-2,3-ジオン)(150 mg、0.70 mmol)を、1-ヒドロキシ-3-メチル-4-フェニルブタン-2-オン(中間体60、136 mg、0.76 mmol)で処理して、黄色固体として所望の生成物を得た(51.6 mg、19.6%)。<sup>1</sup>H

NMR(400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) ppm 1.50 (s, 3 H), 3.07 (dd, J = 13.4, 7.4 Hz, 1 H), 3.57 (dd, J = 13.4, 7.4 Hz, 1 H), 4.10 - 4.23 (m, 1 H), 7.25 - 7.42 (m, 5 H), 7.80 (dd, J = 8.5, 8.0 Hz, 1 H), 8.09 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 9.35 (d, J = 8.5 Hz, 1 H)。

# 【0355】

化合物133: 3-ヒドロキシ-8-イソプロピル-2-(1-フェニルプロパン-2-イル)キノリン-4-カルボン酸

化合物114の調製のために記載した手順にしたがって、中間体5(7-イソプロピルインドリン-2,3-ジオン)(130 mg、0.70 mmol)を、1-ヒドロキシ-3-メチル-4-フェニルブタン-2-オン(中間体60、136 mg、0.76 mmol)で処理して、黄色固体として所望の生成物を得た(14.0 mg、5.7%)。<sup>1</sup>H

NMR(400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) ppm 1.54 - 1.62 (m, 9 H), 3.11 (dd, J = 13.4, 7.6 Hz, 1 H), 3.54 - 3.59 (dd

,  $J = 13.4, 6.9 \text{ Hz}$ , 1 H), 4.12 - 4.22 (m, 1 H), 4.52 - 4.62 (m, 1 H), 7.27 - 7.34 (m, 1 H), 7.34 - 7.43 (m, 4 H), 7.62 - 7.72 (m, 2 H), 8.82 (dd, dd,  $J = 8.3, 1.8 \text{ Hz}$ , 1 H)。

**【0356】**

化合物134: 3-ヒドロキシ-7, 8-ジメチル-2-(1-フェニルプロパン-2-イル)キノリン-4-カルボン酸

化合物114の調製のために記載した手順にしたがって、中間体4(6, 7-ジメチルインドリン-2, 3-ジオン)(126 mg、0.70 mmol)を、1-ヒドロキシ-3-メチル-4-フェニルブタン-2-オン(中間体60、136 mg、0.76 mmol)で処理して、黄色固体として所望の生成物を得た(13.0 mg、5.5%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, MeOH- $d_4$ ) ppm 1.55(d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 3 H), 2.67(s, 3 H), 2.96(s, 3 H), 3.09(dd,  $J = 12.8, 7.2 \text{ Hz}$ , 1 H), 3.59(dd,  $J = 12.8, 7.2 \text{ Hz}$ , 1 H), 4.06 - 4.20(m, 1 H), 7.27 - 7.35(m, 1 H), 7.35 - 7.43(m, 4 H), 7.55(d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1 H), 8.73(d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1 H)。

10

**【0357】**

化合物135: 3-ヒドロキシ-2-(2-フェニルプロピル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸

化合物114の調製のために記載した手順にしたがって、中間体6(7-(トリフルオロメチル)インドリン-2, 3-ジオン)(150 mg、0.70 mmol)を、1-ヒドロキシ-4-フェニルペンタン-2-オン(中間体61、136 mg、0.76 mmol)で処理して、白色固体として所望の生成物を得た(46.1 mg、17.6%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, MeOH- $d_4$ ) ppm 1.56(d,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 3 H), 3.47(dd,  $J = 14.7, 8.4 \text{ Hz}$ , 1 H), 3.64(dd,  $J = 14.7, 6.7 \text{ Hz}$ , 1 H), 3.85 - 3.96(m, 1 H), 7.28 - 7.35(m, 1 H), 7.43(dd,  $J = 7.6, 7.6 \text{ Hz}$ , 2 H), 7.50(d,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 2 H), 7.82(dd,  $J = 8.4, 7.6 \text{ Hz}$ , 1 H), 8.10(d,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1 H), 9.26(d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1 H)。

20

30

**【0358】**

化合物136: 3-ヒドロキシ-8-イソプロピル-2-(2-フェニルプロピル)キノリン-4-カルボン酸

化合物114の調製のために記載した手順にしたがって、中間体5(7-イソプロピルインドリン-2, 3-ジオン)(130 mg、0.70 mmol)を、1-ヒドロキシ-4-フェニルペンタン-2-オン(中間体61、136 mg、0.76 mmol)で処理して、黄色固体として所望の生成物を得た(22.4 mg、9.2%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, MeOH- $d_4$ ) ppm 1.32(d,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 3 H), 1.36(d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 3 H), 1.42(d,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 3 H), 3.37 - 3.40(m, 1 H), 3.41 - 3.50(m, 1 H), 3.63 - 3.72(m, 1 H), 4.24 - 4.36(m, 1 H), 7.13 - 7.19(m, 1 H), 7.22 - 7.35(m, 4 H), 7.42 - 7.55(m, 2 H), 8.70(d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1 H)。

40

**【0359】**

化合物137: 3-ヒドロキシ-7, 8-ジメチル-2-(2-フェニルプロピル)キノリン-4-カルボン酸

化合物114の調製のために記載した手順にしたがって、中間体4(6, 7-ジメチルインドリン-2, 3-ジオン)(126 mg、0.70 mmol)を、1-ヒドロキシ-4-フェニルペンタン-2-オン(中間体61、136 mg、0.76 mmol)で処理

50

して、黄色固体として所望の生成物を得た (27.7 mg、11.8%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) ppm 1.61 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 2.82 (s, 3 H), 3.57 - 3.66 (m, 2 H), 3.76 - 3.89 (m, 1 H), 7.29 - 7.37 (m, 1 H), 7.40 - 7.50 (m, 4 H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.80 - 8.95 (m, 1 H)。

#### 【0360】

化合物 138: 2 - (4 - クロロベンジル) - 3 - [(モルホリン - 4 - イルカルボニル) オキシ] - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロベンゾ[h]キノリン - 4 - カルボン酸 2 - (4 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロベンゾ[h]キノリン - 4 - カルボン酸 (0.124 g、0.338 mmol) (J. Med. Chem. 2007, 50, 40 に記載のように調製)、4 - モルホリンカルボニルクロリド (42 μL、0.37 mmol)、トリエチルアミン (52 μL、0.37 mmol)、および 1.0 mL THF / 1.0 mL ピリジンの混合物を、25 で 16 時間撹拌した。反応混合物の濃縮により、油性残渣を得た。塩基性条件下での残渣の HPLC 精製によって白色固体が得られ、これを 0 にて 1 N HCl 水溶液で pH 約 1 に酸性化した。沈殿物を濾過によって回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、白色固体として生成物を得た (12.5 mg、7.7%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>6</sub>) : 1.85 - 1.98 (m, 4 H), 2.87 - 2.97 (m, 2 H), 3.23 - 3.30 (m, 2 H), 3.48 - 3.67 (m, 4 H), 3.69 - 3.79 (m, 4 H), 4.21 - 4.29 (m, 2 H), 7.18 - 7.28 (m, 4 H), 7.71 - 7.80 (m, 2 H)。C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>) について計算した HRMS (ESI<sup>+</sup>) : 481.15248, 実測値 481.1521。

#### 【0361】

##### 生物試験

##### Biacore P - セレクチン / PSG L - 1 阻害アッセイ

表面プラズモン共鳴アッセイを、Biacore 3000 装置 (Biacore Inc. Piscataway, NJ) にて、25、流速 30 μL / 分で行い、各アッセイは、60 秒間の平衡化、60 μL サンプル注入 (kinject)、および 300 秒間の解離からなる。

#### 【0362】

全ての必要な P - セレクチン結合決定因子を含む精製した単量体のヒト PSG L - 1 の短縮形態 (「19ek」) (Goetzら、J Cell Biol., 1997, 137: 509 - 519; および Sakoら、Cell, 1995, 83: 323 - 331 を参照のこと) を、アミン化学 (スルホ - NHS - LC - ビオチン、Peirce) によって固有の C 末端リジン残基をビオチン化し (Somersら、Cell, 2000, 103: 467 - 479 を参照のこと)、HBS - EP 緩衝液 (Biacore Inc.) および標的 600 - 700 RU を使用して Biacore SA センサーチップ (Biacore Inc.) 上に固定した。コーティングしたチップを、受容体とリガンドとの間のカルシウム依存性相互作用に十分なカルシウムを確保するために 1 mM CaCl<sub>2</sub> および 1 mM MgCl<sub>2</sub> (共に Fisher) を添加した HBS - P 緩衝液 (Biacore Inc.) で再平衡化した。

#### 【0363】

試験化合物を、1.1 × Biacore アッセイ緩衝液中で 1 時間インキュベートした。各溶液を、96 ウェルプレート形式を使用した 0.2 μm フィルター (Millipore) によって遠心分離した。試験化合物と並行して、上記と同一様式でグリチルリジン三ナトリウム塩 (TCI) をポジティブコントロールとして準備した。グリチルリジン (P - セレクチンのアンタゴニスト (Patton, J. T., GlycoTech Corporation, written communication, May 2000 を参照のこと) の証明されたアンタゴニスト) は、本アッセイにおいて 1 mM の IC<sub>50</sub>



で P - セレクチン / P S G L - 1 相互作用を阻害することが証明されている。

【 0 3 6 4 】

C H O 細胞上で発現するレクチンおよび上皮成長因子様 ( E G F ) ドメインから構成されるヒト P - セレクチン ( P - L E ) の可溶性組換え短縮形態 ( S o m e r s ら、C e l l 1 , 2 0 0 0 , 1 0 3 : 4 6 7 - 4 7 9 を参照のこと) を、濾過した各試験化合物溶液に添加した。試薬の最終濃度は、5 0 0 n M P . L E、2 5 0 または 5 0 0 μ M 試験化合物 ( 構造に依存する ) または 1 m M グリチルリジン、1 0 % D M S O、および 1 × B i a c o r e 緩衝液 ( 1 0 0 m M H E P E S、1 5 0 m M N a C l、1 m M C a C l<sub>2</sub>、および 1 m M M g C l<sub>2</sub> ( 試薬は全て F i s h e r 製 ) ) ( p H 7 . 4 ) であった。2 5 0 μ M で活性な化合物を滴定して、活性をさらに規定した。試験サンプルを、B i a c o r e 装置の 9 6 ウェルプレートに供給した。

10

【 0 3 6 5 】

B i a c o r e の生データファイルを、テキストファイルとして E x c e l スプレッドシートにエクスポートし、ここでサンプルをまとめた緩衝液ブランクを各 B i a c o r e 装置のフローセル ( F c ) について平均し、非阻害 P . L E サンプルの平均値および全ての他のサンプルから差し引いた。次いで、F c 1 由来の基準シグナル ( 非コーティング ) を各注入についてのその対応する活性 ( コーティング ) シグナルから差し引いた ( 二重参照 ( d o u b l e r e f e r e n c i n g ) として公知の過程 ) ( M y s z k a , J M o l . R e c o g n i t .、1 9 9 9、1 2 ( 5 ) : 2 7 9 - 2 8 4 を参照のこと) 。結合阻害率を、基準を差し引いた阻害シグナルを基準を差し引いた非阻害シグナルで割り、この値を 1 から差し引き、得られた値に 1 0 0 を掛けることによって計算した。反復した阻害率の値を平均し、平均 ± 標準偏差として示した。B i a c o r e アッセイにおける阻害率の計算値の実験間標準偏差は ± 5 であった。

20

【 0 3 6 6 】

本発明の各化合物についてのアッセイ結果は、以下の表 1 に含まれる。

【 0 3 6 7 】

【表 1 - 1】

表1

| 化合物 | 名称   | 構造 | 250 $\mu$ M での阻害率 |
|-----|--|----|-------------------|
| 1   | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメトキシ)キノリン-4-カルボン酸      |    | 37                |
| 2   | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-8-エチル-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸               |    | 67                |
| 3   | 8- <i>sec</i> -ブチル-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸  |    | 18                |
| 4   | 8- <i>tert</i> -ブチル-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸 |    | $\leq 10$         |
| 5   | 8-クロロ-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸               |    | 93                |
| 6   | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-フェニルキノリン-4-カルボン酸              |    | 98                |
| 7   | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-8-フルオロ-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸              |    | $\leq 10$         |

【 0 3 6 8 】

【表 1 - 2】

| 化合物 | 名称  | 構造 | 250 $\mu$ M での阻害率 |
|-----|---|----|-------------------|
| 8   | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸          |    | $\leq 10$         |
| 9   | 8-ブromo-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸  |    | 46                |
| 10  | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-6,8-ジメチルキノリン-4-カルボン酸 |    | 47                |
| 11  | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-4-カルボン酸    |    | 43                |
| 12  | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-7-エチル-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸    |    | 13                |
| 13  | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-7-メチルキノリン-4-カルボン酸    |    | $\leq 10$         |
| 14  | 8-エチル-3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸           |    | 23                |

10

20

30

40

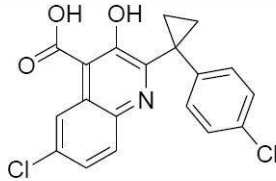
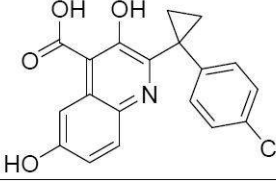

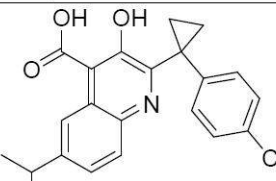
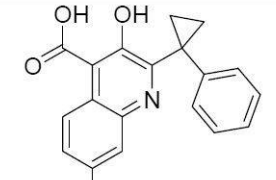
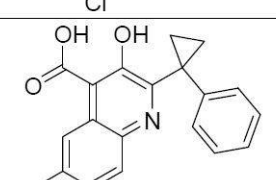
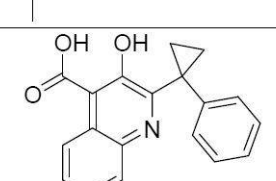
【 0 3 6 9 】

【表 1 - 3】

| 化合物 | 名称   | 構造 | 250uM での阻害率 |
|-----|--|----|-------------|
| 15  | 8-sec-ブチル-3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸            |    | 63          |
| 16  | 7-クロロ-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸         |    | 28          |
| 17  | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-フルオロ-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸        |    | ≤10         |
| 18  | 6-ブromo-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸       |    | 28          |
| 19  | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-6-メチルキノリン-4-カルボン酸         |    | ≤10         |
| 20  | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン-4-カルボン酸        |    | ≤10         |
| 21  | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸 |    | 28          |

【 0 3 7 0 】

【表 1 - 4】

| 化合物 | 名称   | 構造   | 250 $\mu$ M での阻害率 |
|-----|--|--|-------------------|
| 22  | 6-クロロ-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸         |    | 26                |
| 23  | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,6-ジヒドロキシキノリン-4-カルボン酸            |    | $\leq 10$         |
| 24  | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸 |    | 34                |
| 25  | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-6-イソプロピルキノリン-4-カルボン酸      |   | 14                |
| 26  | 7-クロロ-3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸                |  | $\leq 10$         |
| 27  | 6-エチル-3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸                |  | $\leq 10$         |
| 28  | 7-エチル-3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸                |  | $\leq 10$         |

【 0 3 7 1 】

【表 1 - 5】

| 化合物 | 名称   | 構造 | 250uM での阻害率 |
|-----|--|----|-------------|
| 29  | 3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(トリフルオロメトキシ)キノリン-4-カルボン酸 |    | 10          |
| 30  | 6-クロロ-3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸          |    | ≤10         |
| 31  | 3-ヒドロキシ-8-メチル-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸          |    | ≤10         |
| 32  | 3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸  |    | ≤10         |
| 33  | 3-ヒドロキシ-6-メチル-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸          |    | ≤10         |
| 34  | 3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸  |    | 44          |
| 35  | 3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-8-(チオフェン-3-イル)キノリン-4-カルボン酸 |    | 70          |

【 0 3 7 2 】

【表 1 - 6】

| 化合物 | 名称  | 構造 | 250uM での阻害率 |
|-----|---|----|-------------|
| 36  | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キノリン-4-カルボン酸                    |    | 67          |
| 37  | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-(チオフェン-3-イル)キノリン-4-カルボン酸                           |    | 78          |
| 38  | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸                            |    | 52          |
| 39  | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-イソプロピルキノリン-4-カルボン酸                                 |    | 66          |
| 40  | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-7,8-ジメチルキノリン-4-カルボン酸                                 |    | 53          |
| 41  | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-8-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸 |    | ≤10         |
| 42  | 3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キノリン-4-カルボン酸                           |    | 52          |

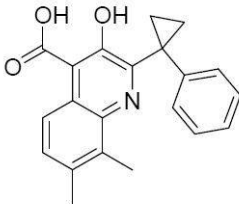
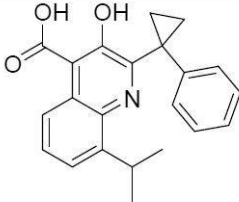
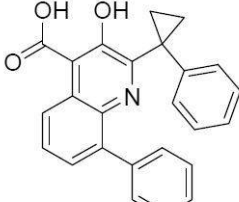
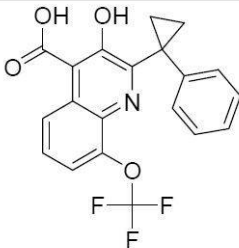
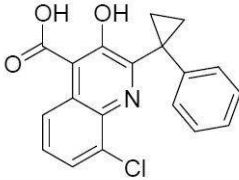
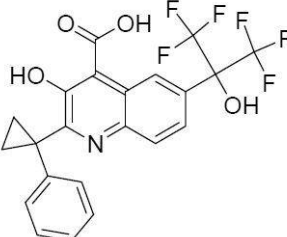
10

20

30

40

【表 1 - 7】

| 化合物 | 名称   | 構造   | 250 $\mu$ Mでの阻害率 |
|-----|--|--|------------------|
| 43  | 3-ヒドロキシ-7,8-ジメチル-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸                                 |    | 18               |
| 44  | 3-ヒドロキシ-8-イソプロピル-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸                                 |    | 63               |
| 45  | 3-ヒドロキシ-8-フェニル-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸                                   |    | 37               |
| 46  | 3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-8-(トリフルオロメトキシ)キノリン-4-カルボン酸                           |   | $\leq 10$        |
| 47  | 8-クロロ-3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸                                    |  | $\leq 10$        |
| 48  | 6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸 |  | $\leq 10$        |

【 0 3 7 4 】

10

20

30

40



【表 1 - 8】

| 化合物 | 名称   | 構造 | 250uM での阻害率 |
|-----|--|----|-------------|
| 49  | 8-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸 |    | 58          |
| 50  | 3-ヒドロキシ-2-(1-(4-メトキシフェニル)シクロプロピル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸                    |    | 36          |
| 51  | 3-ヒドロキシ-2-(1-(4-メトキシフェニル)シクロプロピル)-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キノリン-4-カルボン酸            |    | 38          |
| 52  | 3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)-2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸             |    | 47          |
| 53  | 2-(1-(4-ブロモフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸                     |    | 64          |
| 54  | 2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸                     |    | 66          |
| 55  | 2-(1-(2-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸                     |    | 57          |

【 0 3 7 5 】

【表 1 - 9】

| 化合物 | 名称  | 構造 | 250uM での阻害率 |
|-----|---|----|-------------|
| 56  | 3-ヒドロキシ-2-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロプロピル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸 |    | 29          |
| 57  | 3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)-2-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸  |    | 42          |
| 58  | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロブチル)-3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸           |    | ≤10         |
| 59  | 3-ヒドロキシ-2-(1-(チオフェン-3-イル)シクロプロピル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸         |    | ≤10         |
| 60  | 3-ヒドロキシ-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸         |    | 15          |
| 61  | 2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸         |    | 56          |
| 62  | 2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-イソプロピルキノリン-4-カルボン酸              |    | 67          |

10

20

30

40

【 0 3 7 6 】

【表 1 - 10】

| 化合物 | 名称   | 構造 | 250μM での阻害率 |
|-----|--|----|-------------|
| 63  | 3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)-2-(1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸 |    | 17          |
| 64  | 3-ヒドロキシ-6,8-ジメチル-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸                     |    | 20          |
| 65  | 8-エチル-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸                |    | 31          |
| 66  | 7-エチル-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸                |    | ≤10         |
| 67  | 6-クロロ-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸                |    | ≤10         |
| 68  | 7-クロロ-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸                |    | ≤10         |
| 69  | 2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-6,8-ジメチルキノリン-4-カルボン酸             |    | 11          |
| 70  | 6-エチル-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸                |    | 10          |
| 71  | 2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-(チオフェン-3-イル)キノリン-4-カルボン酸       |    | 64          |

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

| 化合物 | 名称   | 構造 | 250μM での阻害率 |
|-----|--|----|-------------|
| 72  | 6-ブromo-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸                                  |    | 12          |
| 73  | 8-クロロ-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸                                    |    | ≤10         |
| 74  | 7-ブromo-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸                                  |    | 10          |
| 75  | 8-ブromo-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸                                  |    | ≤10         |
| 76  | 2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-8-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸 |    | 43          |
| 77  | 2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-フェニルキノリン-4-カルボン酸                                   |    | 37          |
| 78  | 2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-4-カルボン酸                                    |    | 10          |
| 79  | 2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン-4-カルボン酸                                   |    | ≤10         |
| 80  | 2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キノリン-4-カルボン酸                    |    | 59          |

【表 1 - 1 2】

| 化合物 | 名称  | 構造 | 250uM での阻害率 |
|-----|---|----|-------------|
| 81  | 2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-7,8-ジメチルキノリン-4-カルボン酸                          |    | 23          |
| 82  | 8-エチル-2-(1-トリルシクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸                                      |    | 38          |
| 83  | 8-メチル-2-(1-p-トリルシクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸                                    |    | 12          |
| 84  | 3-ヒドロキシ-6,8-ジメチル-2-(1-p-トリルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸                                 |    | 11          |
| 85  | 8-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-ヒドロキシ-2-(1-p-トリルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸 |    | 59          |
| 86  | 3-ヒドロキシ-8-イソプロピル-2-(1-p-トリルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸                                 |    | 54          |
| 87  | 8-エチル-3-ヒドロキシ-2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸                      |    | 61          |
| 88  | 3-ヒドロキシ-8-イソプロピル-2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸                   |    | 34          |

10

20

30

40

【 0 3 7 9 】

【表 1 - 13】

| 化合物 | 名称   | 構造 | 250μM での阻害率 |
|-----|--|----|-------------|
| 89  | 7-エチル-3-ヒドロキシ-2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸                 |    | 10          |
| 90  | 3-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメトキシ)-2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸        |    | 47          |
| 91  | 3-ヒドロキシ-8-(チオフェン-3-イル)-2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸        |    | ≤10         |
| 92  | 3-ヒドロキシ-8-フェニル-2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸                |    | ≤10         |
| 93  | 3-ヒドロキシ-2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キノリン-4-カルボン酸 |    | 33          |
| 94  | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-6-メチル-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸           |    | 65          |
| 95  | 6-クロロ-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸           |    | ≤10         |
| 96  | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-6-フェニル-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸          |    | ≤10         |

10

20

30

40

【 0 3 8 0 】

【表 1 - 1 4】

| 化合物 | 名称  | 構造 | 250μM での阻害率 |
|-----|---|----|-------------|
| 97  | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-メチル-6-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸  |    | 40          |
| 98  | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-エチル-3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸  |    | ≤10         |
| 99  | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-8-エチル-3-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸  |    | ≤10         |
| 100 | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-フェニル-6-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸 |    | ≤10         |
| 101 | 3-ヒドロキシ-6-メチル-2-(1-フェニルシクロプロピル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸         |    | 40          |
| 102 | 3-ヒドロキシ-6-フェニル-2-(1-フェニルシクロプロピル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸        |    | ≤10         |
| 103 | 6-ブロモ-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸  |    | ≤10         |
| 104 | 6-エチル-3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸         |    | 40          |

10

20

30

40

【 0 3 8 1 】

【表 1 - 15】

| 化合物 | 名称   | 構造 | 250 $\mu$ M での阻害率 |
|-----|--|----|-------------------|
| 105 | 3-ヒドロキシ-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-6,8-ビス(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸 |    | $\leq 10$         |
| 106 | 2-(1-(4-フェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-6,8-ビス(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸    |    | 41                |
| 107 | 6-ブromo-3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸    |    | 41                |
| 108 | 2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4,8-ジカルボン酸                |    | 12                |
| 109 | 2-(1-(4-クロロフェニル)-シクロプロピル)-8-シクロプロピル-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸        |    | 57                |
| 110 | 8-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-キノリン-4-カルボン酸               |    | 13                |
| 111 | 3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピルメチル)-8-トリフルオロメチルキノリン-4-カルボン酸           |    | 46                |
| 112 | 2-(1-ベンジルシクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-トリフルオロメチルキノリン-4-カルボン酸              |    | 43                |

10

20

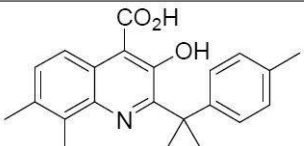
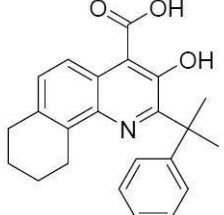
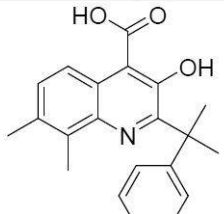
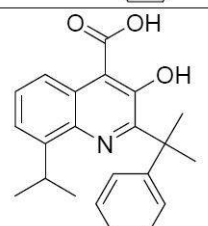
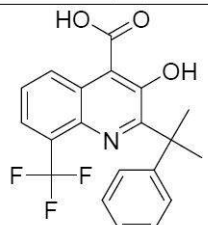
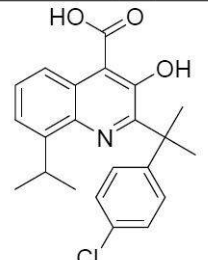
30

40

【0382】



【表 1 - 16】

| 化合物 | 名称  | 構造   | 250 $\mu$ M での阻害率 |
|-----|---|--|-------------------|
| 113 | 3-ヒドロキシ-7,8-ジメチル-2-(1-p-トリル-シクロプロピル)-キノリン-4-カルボン酸             |    | 24                |
| 114 | 3-ヒドロキシ-2-(2-フェニルプロパン-2-イル)-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キノリン-4-カルボン酸 |    | 69                |
| 115 | 3-ヒドロキシ-7,8-ジメチル-2-(2-フェニルプロパン-2-イル)キノリン-4-カルボン酸              |    | 60                |
| 116 | 3-ヒドロキシ-8-イソプロピル-2-(2-フェニルプロパン-2-イル)キノリン-4-カルボン酸              |   | 68                |
| 117 | 3-ヒドロキシ-2-(2-フェニルプロパン-2-イル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸         |  | 55                |
| 118 | 2-(2-(4-クロロフェニル)プロパン-2-イル)-3-ヒドロキシ-8-イソプロピルキノリン-4-カルボン酸       |  | $\leq 10$         |

【0383】

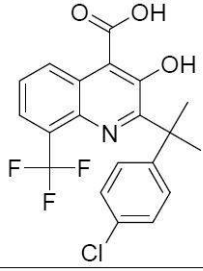
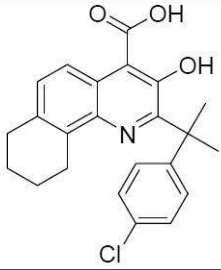
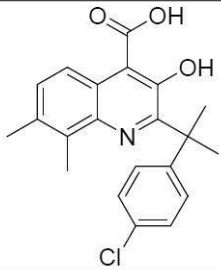
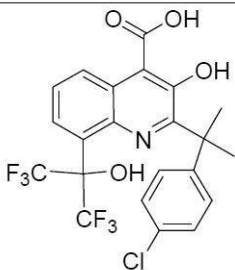
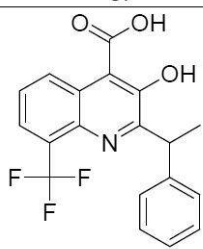
10

20

30

40

【表 1 - 17】

| 化合物 | 名称  | 構造   | 250 $\mu$ M での阻害率 |
|-----|---|--|-------------------|
| 119 | 2-(2-(4-クロロフェニル)プロパン-2-イル)-3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸                            |    | $\leq 10$         |
| 120 | 2-(2-(4-クロロフェニル)プロパン-2-イル)-3-ヒドロキシ-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キノリン-4-カルボン酸                    |    | $\leq 10$         |
| 121 | 2-(2-(4-クロロフェニル)プロパン-2-イル)-3-ヒドロキシ-7,8-ジメチルキノリン-4-カルボン酸                                 |   | 56                |
| 122 | 2-(2-(4-クロロフェニル)プロパン-2-イル)-8-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸 |  | $\leq 10$         |
| 123 | 3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルエチル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸   |  | 49                |

【表 1 - 18】

| 化合物 | 名称   | 構造 | 250uM での阻害率 |
|-----|--|----|-------------|
| 124 | 2-[1-(4-クロロフェニル)エチル]-3-ヒドロキシ-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キノリン-4-カルボン酸 |    | < 10        |
| 125 | 3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルエチル)-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キノリン-4-カルボン酸        |    | 90          |
| 126 | 3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルプロピル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸               |    | 61          |
| 127 | 3-ヒドロキシ-8-イソプロピル-2-(1-フェニルプロピル)キノリン-4-カルボン酸                    |    | 65          |
| 128 | 3-ヒドロキシ-7,8-ジメチル-2-(1-フェニルプロピル)キノリン-4-カルボン酸                    |    | 64          |
| 129 | 3-ヒドロキシ-2-(2-メチル-1-フェニルプロピル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸         |    | 60          |

10

20

30

40

【表 1 - 19】

| 化合物 | 名称  | 構造 | 250μM での阻害率 |
|-----|---|----|-------------|
| 130 | 3-ヒドロキシ-8-イソプロピル-2-(2-メチル-1-フェニルプロピル)キノリン-4-カルボン酸     |    | 40          |
| 131 | 3-ヒドロキシ-7,8-ジメチル-2-(2-メチル-1-フェニルプロピル)キノリン-4-カルボン酸     |    | 90          |
| 132 | 3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルプロパン-2-イル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸 |    | 49          |
| 133 | 3-ヒドロキシ-8-イソプロピル-2-(1-フェニルプロパン-2-イル)キノリン-4-カルボン酸      |    | 64          |
| 134 | 3-ヒドロキシ-7,8-ジメチル-2-(1-フェニルプロパン-2-イル)キノリン-4-カルボン酸      |    | 49          |
| 135 | 3-ヒドロキシ-2-(2-フェニルプロピル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸      |    | 46          |

【 0 3 8 6 】

【表 1 - 20】

| 化合物 | 名称   | 構造 | 250uM での阻害率 |
|-----|--|----|-------------|
| 136 | 3-ヒドロキシ-8-イソプロピル-2-(2-フェニルプロピル)キノリン-4-カルボン酸                              |    | 64          |
| 137 | 3-ヒドロキシ-7,8-ジメチル-2-(2-フェニルプロピル)キノリン-4-カルボン酸                              |    | 31          |
| 138 | 2-(4-クロロベンジル)-3-[(モルホリン-4-イルカルボニル)オキシ]-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キノリン-4-カルボン酸 |    | 16          |

10

20

当業者は、本教示の精神から逸脱することなく本教示の上記実施形態に対して多数の変更および修正を加えることができると認識するであろう。全てのかかる変形形態は本教示の範囲内であることが意図される。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2008/058654

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>   |   |  |
|--|---|--|
| INV. C07D215/50  | C07D409/04  | C07D221/12 A61K31/4709   |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC  |   |  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>  |   |  |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>C07D  |   |  |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  |   |  |
| Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)<br>EPO-Internal, CHEM ABS Data  |   |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>  |   |  |
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.  |
| P,A  | WO 2007/044475 A (WYETH CORP [US]; WANG YOUCHU [CA]) 19 April 2007 (2007-04-19)<br>claims 1-39                                    | 1-43   |
| Y  | WO 2005/047258 A (WYETH CORP [US]; KAILU NEELU [US]; DEBERNARDO SILVANO L [US]; JANZ KRI) 26 May 2005 (2005-05-26)<br>claims 1-47 | 1-43   |
| Y  | WO 2005/047257 A (WYETH CORP [US]; KAILU NEELU [US]; DEBERNARDO SILVANO L [US]; JANZ KRI) 26 May 2005 (2005-05-26)<br>claims 1-37 | 1-43   |
| -/-  |   |  |
| <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 :<br>'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>'E' earlier document but published on or after the International filing date<br>'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)<br>'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>'P' document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed<br>'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<br>'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<br>'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<br>'&' document member of the same patent family |   |  |
| Date of the actual completion of the International search<br><br>1 December 2008   |   | Date of mailing of the International search report<br><br>10/12/2008 |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel (+31-70) 340-2040<br>Fax (+31-70) 340-3016  |   | Authorized officer<br><br>Kyriakakou, Georgia                        |

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2008/058654

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |   |                       |
|--|---|-----------------------|
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
| A  | KAILA N ET AL: "Selectin inhibitors"<br>EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS,<br>INFORMA HEALTHCARE, GB,<br>vol. 13, no. 3, 1 March 2003 (2003-03-01),<br>pages 305-317, XP002470966<br>ISSN: 1354-3776<br>the whole document  | 1-43                  |
| A  | SHVEKHGEIMER M G-A: "The Pfitzinger<br>reaction. Review"<br>CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS (A<br>TRANSLATION OF KHI MIYAGETEROTSIKLICHESKIKH<br>SOEDINENII), PLENUM PRESS CO., NEW YORK,<br>NY, US,<br>vol. 40, no. 3,<br>1 January 2004 (2004-01-01), pages<br>257-294, XP002417739<br>ISSN: 0009-3122<br>page 259; compounds 16,18 | 1-38                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2008/058654**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

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



International Application No. PCT/US2008/058654

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-37, 39-43(all partially)

Compounds of formula I, wherein at least one of R4 and R5 and R6 and R7, together with their respective common carbon atom form a C3-14 cycloalkyl group and pharmaceutical compositions comprising them

---

2. claims: 38, 39-43 (partially)

Compounds of formula I wherein R4, R5, R6, R7 are H, C1-10 alkyl group and pharmaceutical compositions comprising them.

---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/058654

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2007044475 A                           | 19-04-2007          | AR 058079 A1               | 23-01-2008          |
|   |                     | AU 2006302375 A1           | 19-04-2007          |
|   |                     | CA 2624552 A1              | 19-04-2007          |
|   |                     | CN 101277936 A             | 01-10-2008          |
|   |                     | EP 1931638 A1              | 18-06-2008          |
|   |                     | KR 20080053389 A           | 12-06-2008          |
|   |                     | NO 20081548 B              | 28-04-2008          |
| WO 2005047258 A                           | 26-05-2005          | AU 2004288808 A1           | 26-05-2005          |
|   |                     | BR PI0416374 A             | 21-02-2007          |
|   |                     | CA 2543765 A1              | 26-05-2005          |
|   |                     | EP 1682510 A2              | 26-07-2006          |
|   |                     | JP 2007516237 T            | 21-06-2007          |
|   |                     | KR 20060115384 A           | 08-11-2006          |
|   |                     | US 2005101569 A1           | 12-05-2005          |
| WO 2005047257 A                           | 26-05-2005          | AR 046704 A1               | 21-12-2005          |
|   |                     | AU 2004288800 A1           | 26-05-2005          |
|   |                     | BR PI0416357 A             | 08-05-2007          |
|   |                     | CA 2544693 A1              | 26-05-2005          |
|   |                     | CN 1902179 A               | 24-01-2007          |
|   |                     | EP 1682511 A2              | 26-07-2006          |
|   |                     | JP 2007510742 T            | 26-04-2007          |
|   |                     | KR 20060108666 A           | 18-10-2006          |
|   |                     | US 2005101568 A1           | 12-05-2005          |

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl.     |           | F I             | テーマコード ( 参考 ) |
|-----------------|-----------|-----------------|---------------|
| A 6 1 P 19/00   | (2006.01) | A 6 1 P 19/00   |               |
| A 6 1 P 11/00   | (2006.01) | A 6 1 P 11/00   |               |
| A 6 1 P 11/06   | (2006.01) | A 6 1 P 11/06   |               |
| A 6 1 P 17/02   | (2006.01) | A 6 1 P 17/02   |               |
| A 6 1 P 17/00   | (2006.01) | A 6 1 P 17/00   |               |
| A 6 1 P 13/12   | (2006.01) | A 6 1 P 13/12   |               |
| A 6 1 P 17/06   | (2006.01) | A 6 1 P 17/06   |               |
| A 6 1 P 5/14    | (2006.01) | A 6 1 P 5/14    |               |
| A 6 1 P 25/00   | (2006.01) | A 6 1 P 25/00   |               |
| A 6 1 P 19/02   | (2006.01) | A 6 1 P 19/02   |               |
| A 6 1 P 7/00    | (2006.01) | A 6 1 P 7/00    |               |
| A 6 1 P 9/00    | (2006.01) | A 6 1 P 9/00    |               |
| A 6 1 P 35/04   | (2006.01) | A 6 1 P 35/04   |               |
| A 6 1 P 7/06    | (2006.01) | A 6 1 P 7/06    |               |
| A 6 1 P 37/06   | (2006.01) | A 6 1 P 37/06   |               |
| A 6 1 K 31/47   | (2006.01) | A 6 1 K 31/47   |               |
| C 0 7 D 409/04  | (2006.01) | C 0 7 D 409/04  |               |
| A 6 1 K 31/4709 | (2006.01) | A 6 1 K 31/4709 |               |
| C 0 7 D 221/06  | (2006.01) | C 0 7 D 221/06  |               |
| A 6 1 K 31/473  | (2006.01) | A 6 1 K 31/473  |               |

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

(72)発明者 ジャンズ, クリスティン マリー  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 4, アーリントン, エベレット ストリート 3 5, アpartment 1

(72)発明者 ファン, エイドリアン  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 2 1, レキシントン, ポール リビア ロード 5 3

(72)発明者 モレット, アレッサンドロ ファビオ  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 4, サマービル, ローウェル ストリート 1 8 8, ナンバー 3

(72)発明者 ベダード, パトリシア ワード  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 0 3 5, フォックスボロ, ヒル ストリート 3 0

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC92 DD14 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC29 BC99 GA01 GA04 GA07 MA01 MA04  
NA14 ZA02 ZA36 ZA51 ZA54 ZA55 ZA59 ZA66 ZA67 ZA81  
ZA89 ZA96 ZB08 ZB21 ZB26 ZC02

## 【要約の続き】

は予防する方法を提供する。