(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-516719
(P2025-516719A)
(43)公表日　令和7年5月30日(2025.5.30)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 209/34	*(2006.01)*	C07D	209/34	4C086
C07D 403/12	*(2006.01)*	C07D	403/12	CSP
C07D 405/12	*(2006.01)*	C07D	405/12	
C07D 401/14	*(2006.01)*	C07D	401/14	
C07D 209/96	*(2006.01)*	C07D	209/96	

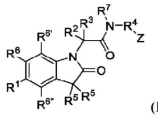
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全268頁）　最終頁に続く

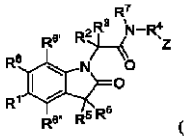
(21)出願番号　特願2024-567587(P2024-567587)
(86)(22)出願日　令和5年5月12日(2023.5.12)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月13日(2024.11.13)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/066934
(87)国際公開番号　WO2023/220715
(87)国際公開日　令和5年11月16日(2023.11.16)
(31)優先権主張番号　63/341,614
(32)優先日　令和4年5月13日(2022.5.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　523380209
ヴェンタス・セラピューティクス・ユー・エス・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国・マサチューセッツ・０２４５３・ウォルサム・ビーバー・ストリート・１００・スイート・２０１
(74)代理人　100108453
弁理士　村山 靖彦
(74)代理人　100188558
弁理士　飯田 雅人
(74)代理人　100110364
弁理士　実広 信哉
(72)発明者　パトリック・シル
カナダ・ケベック・Ｊ５Ａ・０Ｂ２・サン－コンスタン・リュ・ブノワ・６７
最終頁に続く

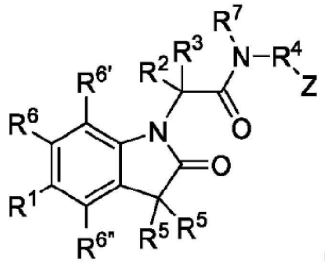
(54)【発明の名称】　ＮＬＲＰ３を阻害するためのオキソインドリニルアミド誘導体およびその使用

(57)【要約】
本開示は、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、もしくは多形体に関する。さらに提供されるのは、例えば、当該タンパク質によって阻害される疾患および障害の治療に有用なＮＬＲＰ３の阻害剤としての、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、もしくは多形体を含む医薬組成物、調製の方法、ならびに使用および治療の方法である。


(I)


(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物：
【化１】



(I)

またはその薬学的に許容可能な塩（式中、
Ｒ^{1}が、ハロ、－ＣＮ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、またはＣ$_{3}$－Ｃ$_{12}$シクロアルキルであり、
各Ｒ^{2}およびＲ^{3}が、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、３～１２員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、もしくは５～１０員ヘテロアリールであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、もしくはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、もしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシで任意に置換されているか、またはＲ^{2}およびＲ^{3}が、それらが結合している原子と一緒に環化して、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$シクロアルキルもしくは３～１２員ヘテロシクリルを形成し、前記シクロアルキルもしくはヘテロシクリルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、もしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシで任意に置換されており、
Ｒ^{4}が、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル－、－（Ｌ$_{1}$）$_{p}$－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル）－、－（Ｌ$_{1}$）$_{p}$－（３～１２員ヘテロシクリル）－、－（Ｌ$_{1}$）$_{p}$－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール）－、または－（Ｌ$_{1}$）$_{p}$－（５～１０員ヘテロアリール）－であり、それぞれのＬ$_{1}$が、独立して、－（Ｃ（Ｒ^{L1}）$_{2}$）－であり、さらに、それぞれのＲ^{L1}が、独立して、Ｈ、ハロ、もしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルであるか、または２つのＲ^{L1}基が、それらが結合している原子と一緒になって、Ｃ$_{3-4}$シクロアルキルを形成し、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、またはＣ$_{3}$シクロアルキルで任意に置換されており、
Ｚが、－（Ｌ$_{2}$）$_{n}$－（カルボン酸）または－（Ｌ$_{2}$）$_{n}$－テトラゾールであり、それぞれのＬ$_{2}$が、独立して、－（Ｃ（Ｒ^{L2}）$_{2}$－であり、さらに、それぞれのＲ^{L2}が、独立して、Ｈ、ハロ、もしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルであるか、または２つのＲ^{L2}基が、それらが結合している原子と一緒になって、Ｃ$_{3-4}$シクロアルキルを形成し、前記アルキルまたはシクロアルキルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、またはＣ$_{3}$シクロアルキルで任意に置換されており、
各Ｒ^{5}が、独立して、ハロもしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、前記アルキルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、もしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシで任意に置換されているか、または両方のＲ^{5}が、それらが結合している原子と一緒に環化して、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニ

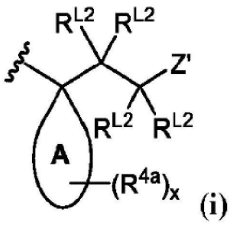
ル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されているＣ３－Ｃ１２シクロアルキルを形成し、
Ｒ６が、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシであり、
Ｒ６’が、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシであり、
Ｒ６”が、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシであり、
Ｒ７が、独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ４アルキルであり、
ｎが、０、１、２、または３の整数であり、
ｐが、０、１、または２の整数である）。

【請求項２】
それぞれのＲ２およびＲ３が、Ｈ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。

【請求項３】
Ｒ２およびＲ３が、それらが結合している原子と一緒に環化して、Ｃ３シクロアルキルを形成する、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。

【請求項４】
－Ｒ４－Ｚが、式（ｉ）の基：

【化２】

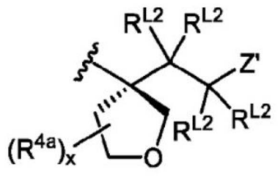


(i)

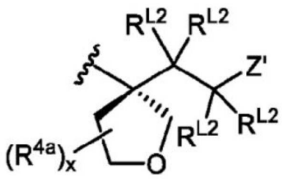
（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、環Ａが、Ｃ３－Ｃ５シクロアルキルまたは４～５員ヘテロシクリルであり、各Ｒ４ａが、独立して、ハロ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、またはＣ３シクロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）である、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項５】
式（ｉ）の基が、

【化３】



(i–a)、



(i–b)、または

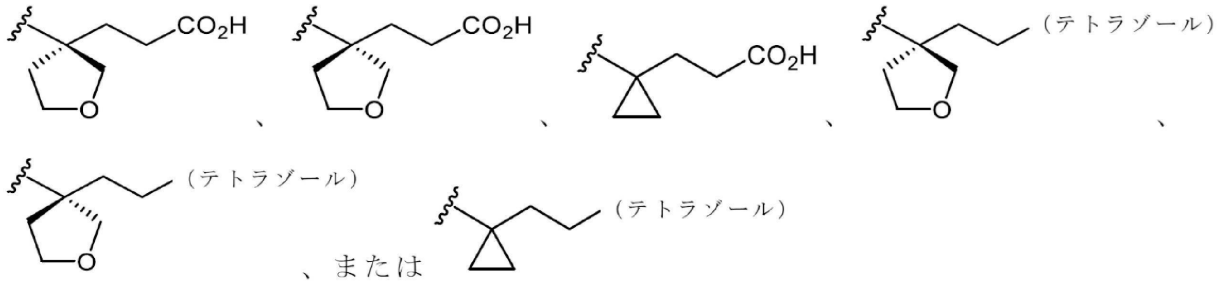


(i–c)

である、請求項４に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項６】
式（ｉ）の基が、

【化４】

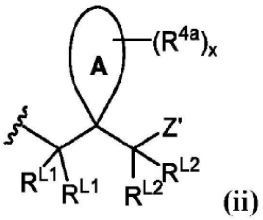


である、請求項５に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項７】

－Ｒ^{4}－Ｚが、式（ｉｉ）の基：

【化５】



(ii)

（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、環Ａが、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキルまたは４～５員ヘテロシクリルであり、各Ｒ^{4a}が、独立して、ハロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$ハロアルキル、またはＣ$_{3}$シクロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）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。

【請求項８】

少なくとも１つの例のＲ^{L1}が、１つ以上のハロで任意に置換されている－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルである、請求項７に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項９】

少なくとも１つの例のＲ^{L2}が、１つ以上のハロで任意に置換されている－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルである、請求項７に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

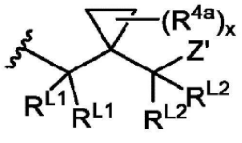
【請求項１０】

それぞれのＲ^{L1}およびＲ^{L2}が、Ｈである、請求項７に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項１１】

式（ｉｉ）の基が、

【化６】



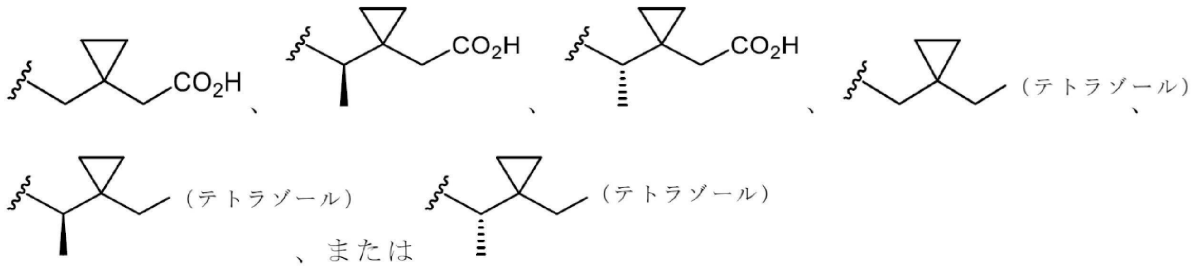
(ii–a)

である、請求項７に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項１２】

式（ｉｉ－ａ）の基が、

【化７】

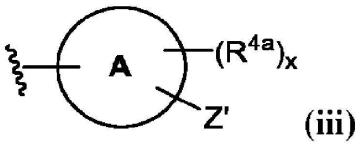


である、請求項１１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項１３】

－Ｒ^{4}－Ｚが、式（ｉｉｉ）の基：

【化８】

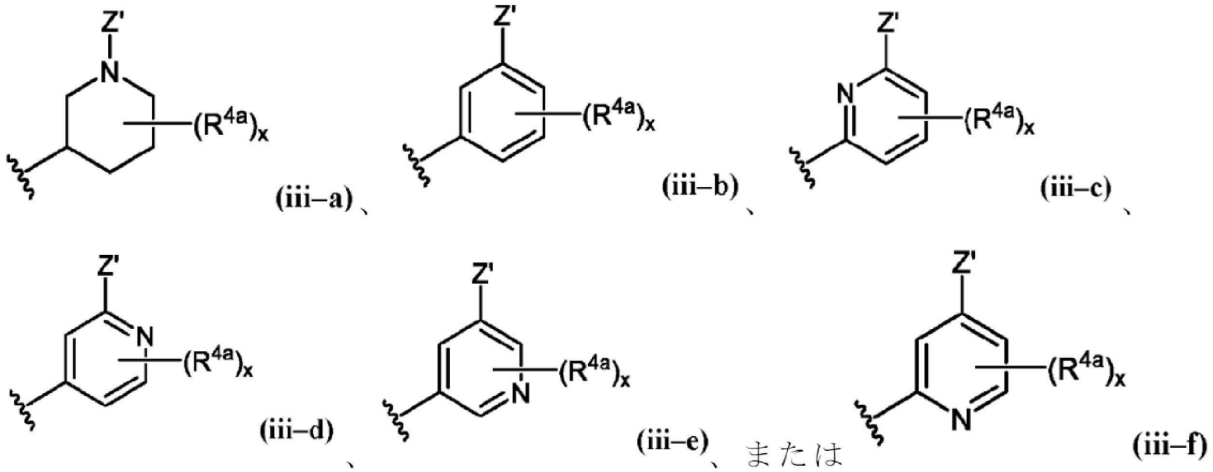


（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、環Ａが、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキルまたは４～５員ヘテロシクリルであり、各Ｒ^{4a}が、独立して、ハロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$ハロアルキル、またはＣ$_{3}$シクロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）である、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項１４】

式（ｉｉｉ）の基が、

【化９】

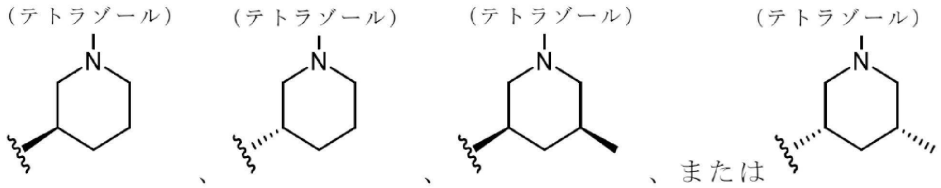


である、請求項１３に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項１５】

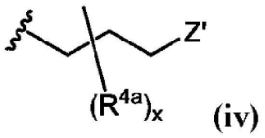
式（ｉｉｉ－ａ）の基が、

【化１０】

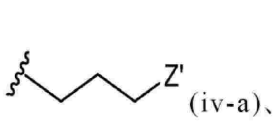
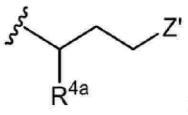
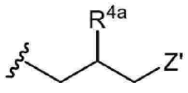
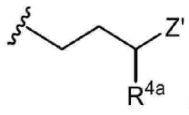
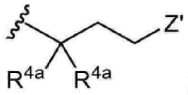
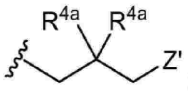
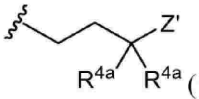
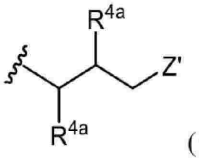
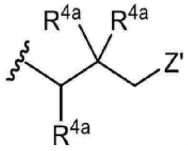
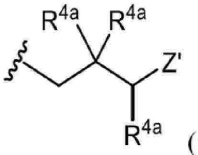
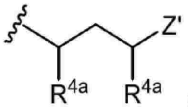


である、請求項１４に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項１６】
－Ｒ^{4}－Ｚが、式（ｉｖ）の基：
【化１１】

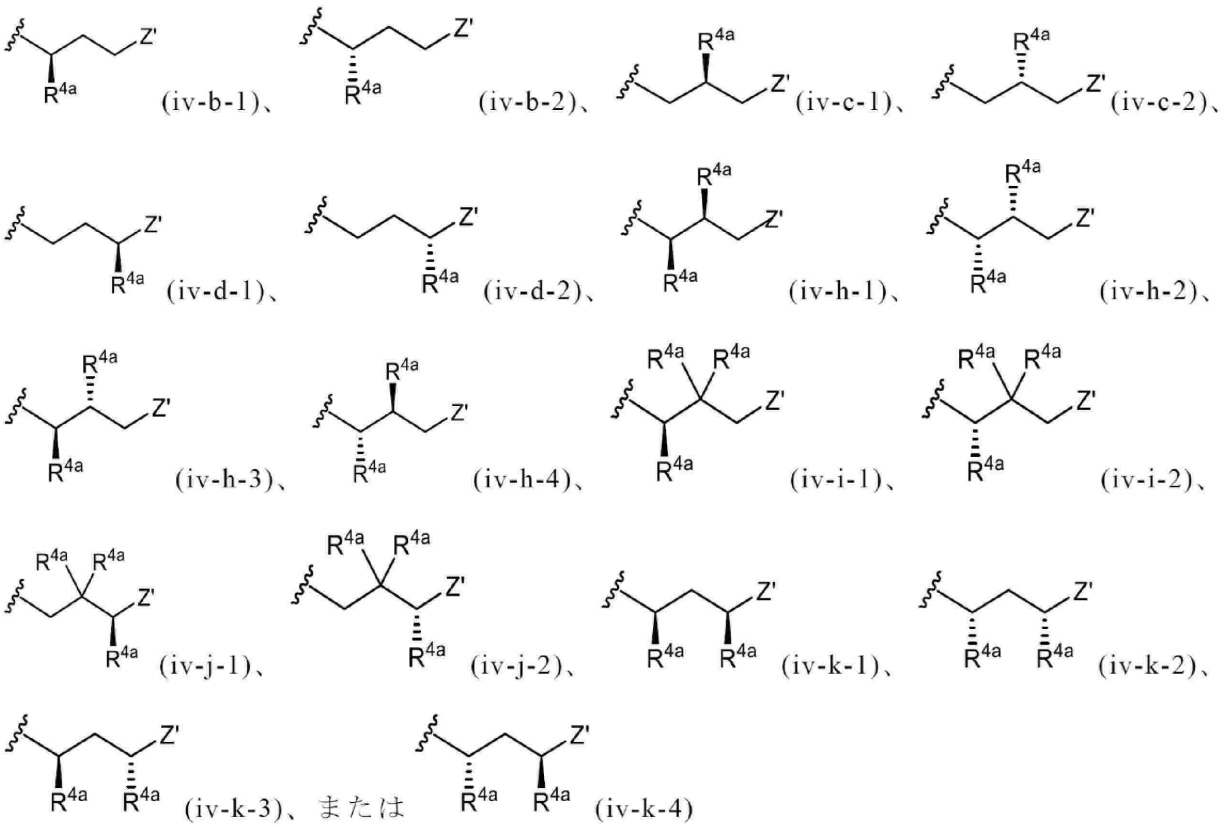


（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、各Ｒ^{4a}が、独立して、ハロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$ハロアルキル、またはＣ$_{3}$シクロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）である、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項１７】
式（ｉｖ）の基が、
【化１２】


(iv-a)、

(iv-b)、

(iv-c)、

(iv-d)、

(iv-e)、

(iv-f)、

(iv-g)、

(iv-h)、

(iv-i)、

(iv-j)、または

(iv-k)

である、請求項１６に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項１８】
式（ｉｖ）の基が、

【化１３】

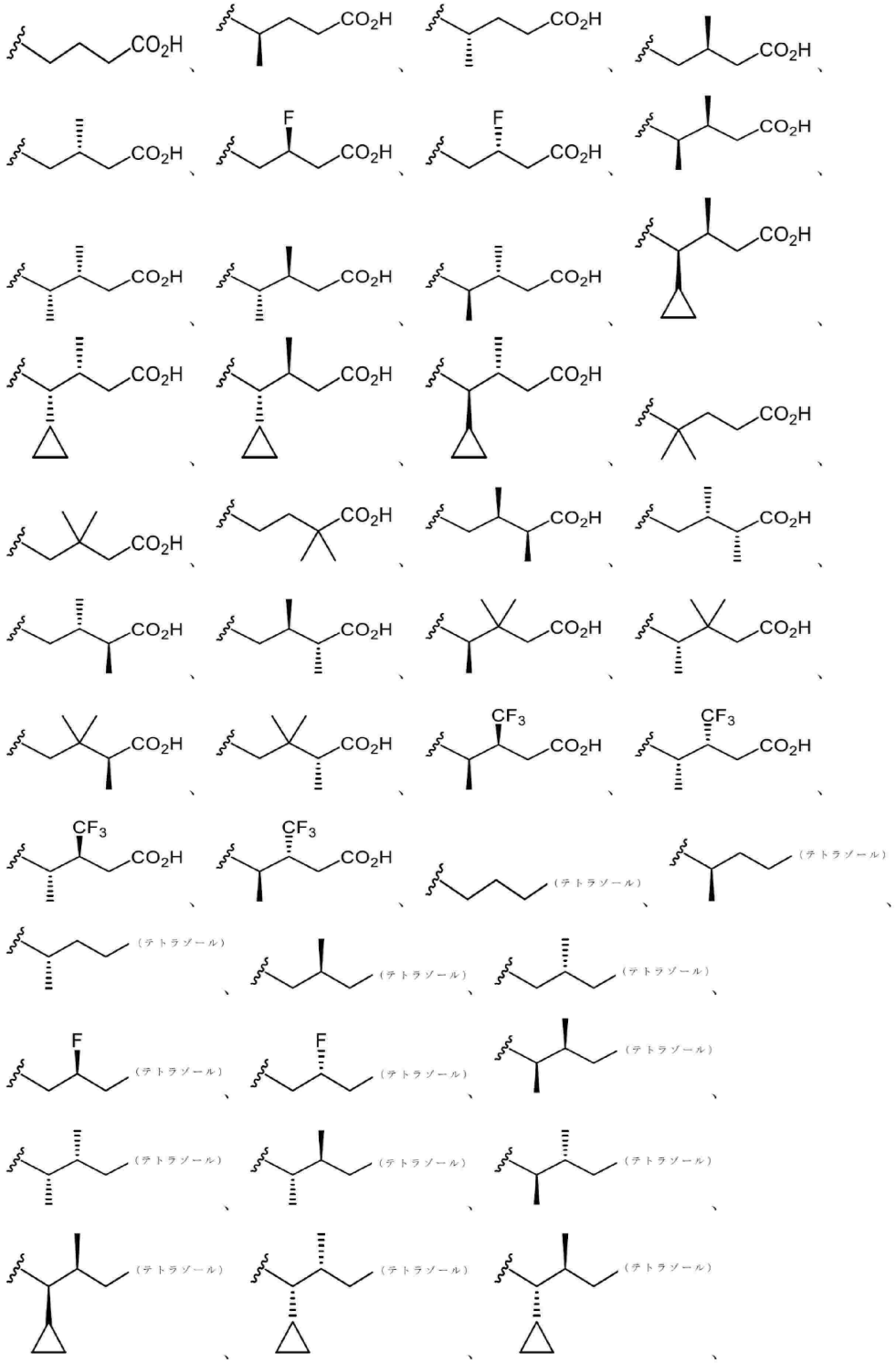


である、請求項１７に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

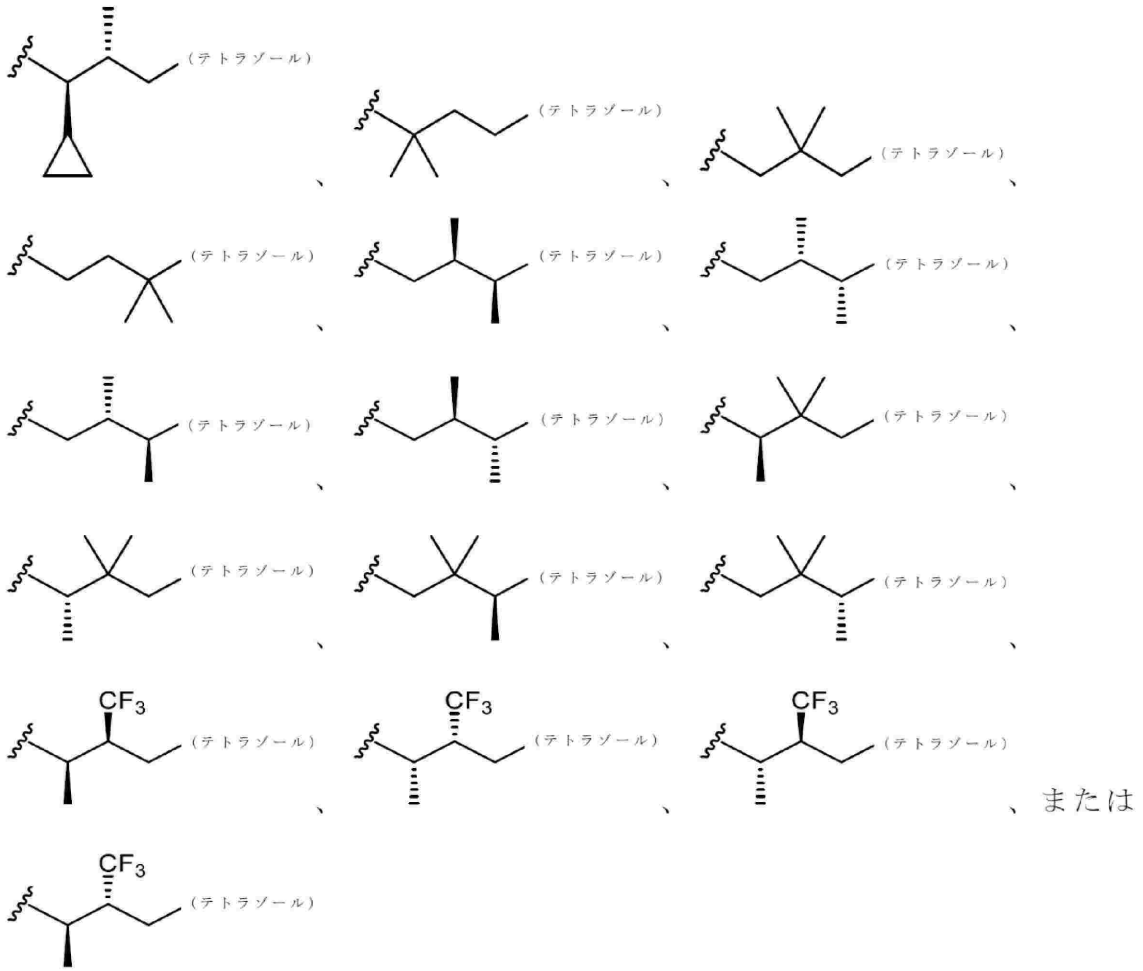
【請求項１９】

式（ｉｖ）の基が、

【化１４－１】



【化１４－２】

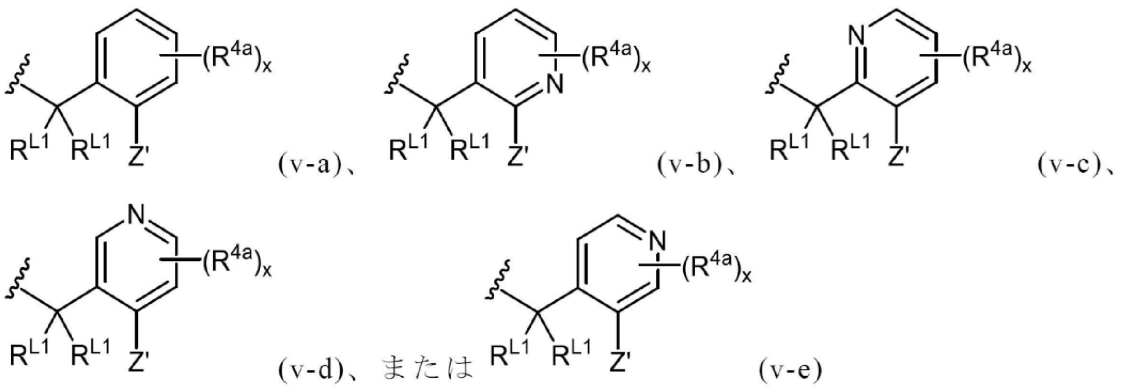


である、請求項１８に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項２０】

－Ｒ^{4}－Ｚが、以下の式の基：

【化１５】

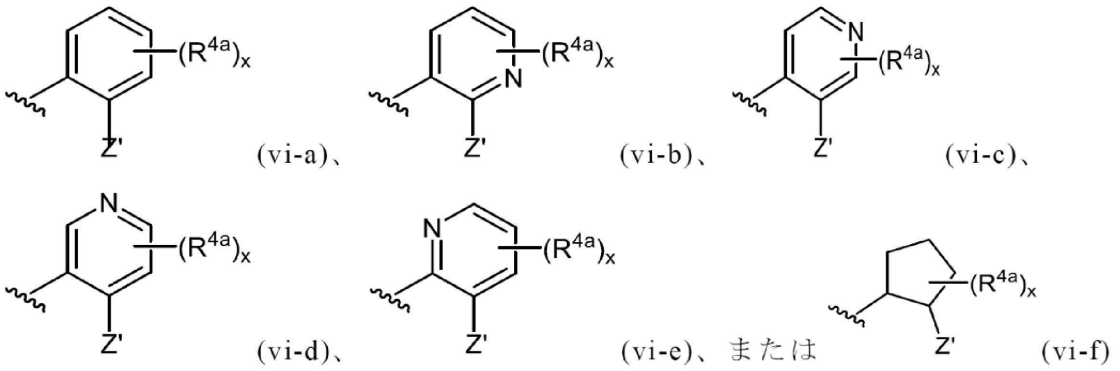


（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、各Ｒ^{4a}が、独立して、ハロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$ハロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）である、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項２１】

式：

【化１６】

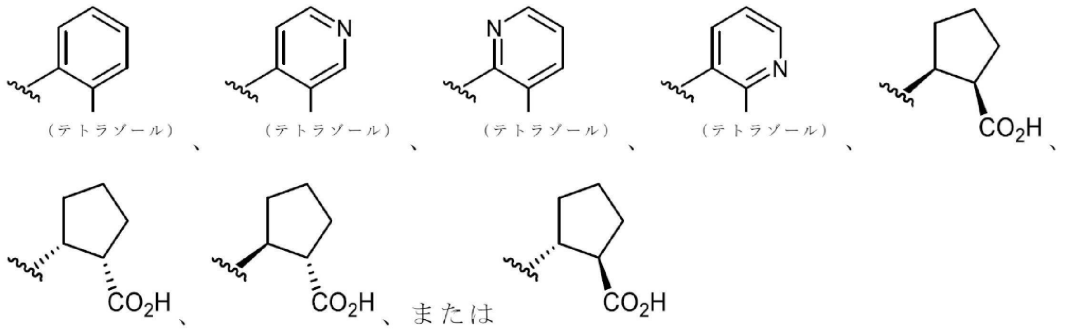


（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、各Ｒ^{4a}が、独立して、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）の－Ｒ^4－Ｚ基である、請求項２０に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

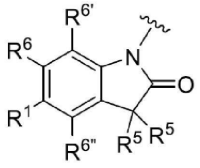
【請求項２２】

－Ｒ^4－Ｚ基が、式：

【化１７】


（テトラゾール）
（テトラゾール）
（テトラゾール）
（テトラゾール）
CO2H
CO2H
CO2H
CO2H
、
、
、

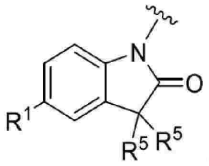
【化１９】



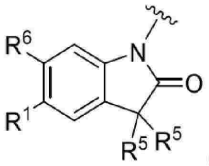
(viii)

が、式：

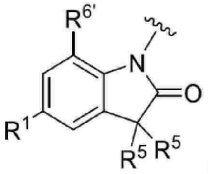
【化２０】



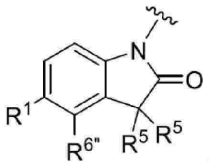
(viii-a)、



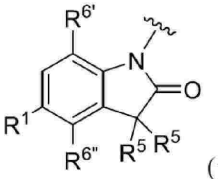
(viii-b)、



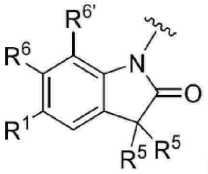
(viii-c)、



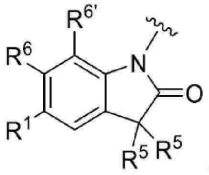
(viii-d)、



(viii-e)、



(viii-f)、または



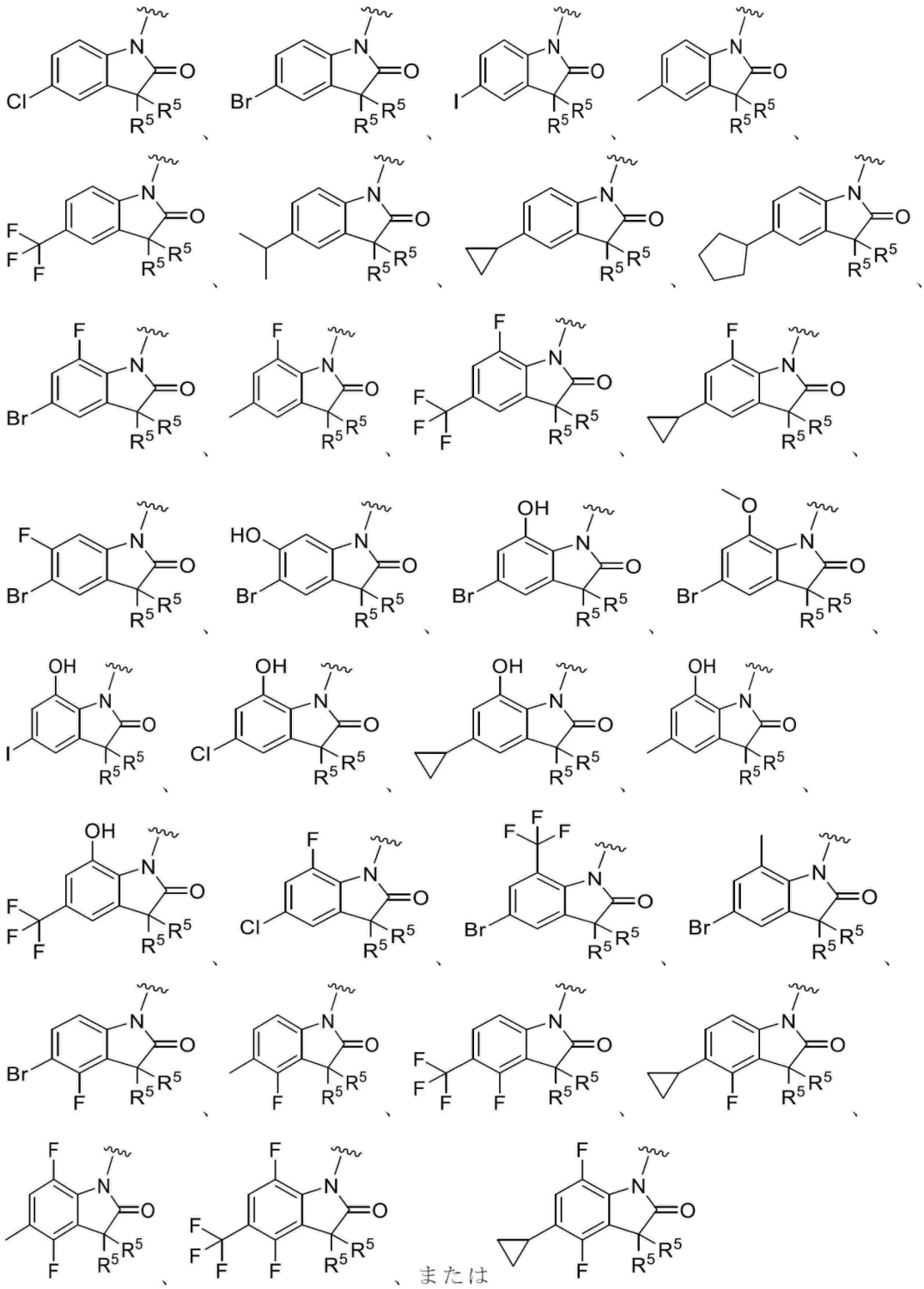
(viii-g)

（式中、Ｒ６、Ｒ６’、およびＲ６”のうちの少なくとも１つが、Ｈではない）のものである、請求項１～２５のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項２７】

６，５－二環式コアが、式：

【化２１】

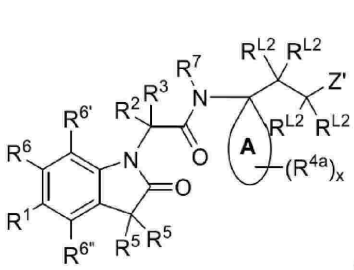


のものである、請求項１～２６のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

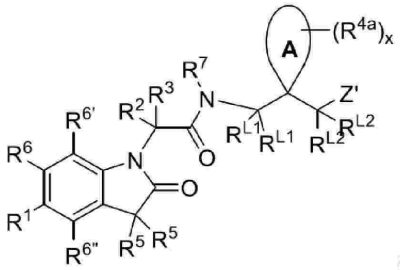
【請求項２８】

前記式（Ｉ）の化合物が、以下の式のもの：

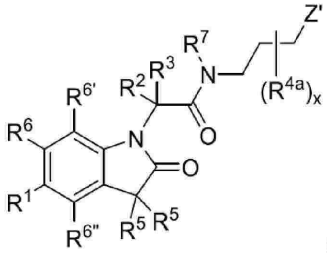
【化２２】



(I-B)、



(I-C)、もしくは



(I-D)

またはその薬学的に許容可能な塩（式中、

Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、

環Ａが、Ｃ３－Ｃ５シクロアルキルまたは４～５員ヘテロシクリルであり、

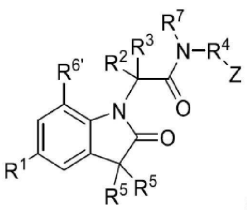
各Ｒ４ａが、独立して、ハロ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、またはＣ３シクロアルキルであり、

ｘが、０、１、２、または３である）である、請求項１～２７のいずれか一項に記載の化合物。

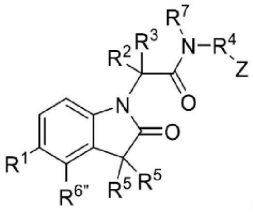
【請求項２９】

前記式（Ｉ）の化合物が、以下の式のもの：

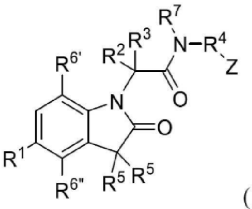
【化２３】



(I-E)、



(I-F)、もしくは



(I-G)

またはその薬学的に許容可能な塩（式中、Ｒ６、Ｒ６’、およびＲ６”のうちの少なくとも１つが、Ｈではない）である、請求項１～２８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３０】

表１もしくは表２の化合物のうちのいずれか１つから選択される、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。

【請求項３１】

請求項１～３０のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と、１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項３２】

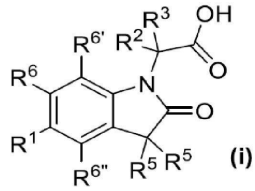
疾患または障害の治療を必要とする対象者においてそれを行う方法であって、請求項１～３０のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を前記対象者に投与することを含む、方法。

【請求項３３】

前記疾患または障害が、ＮＬＲＰ３関連疾患または障害である、請求項３２に記載の方法。

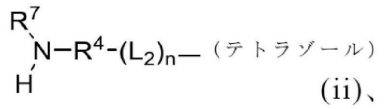
【請求項３４】

前記対象が、ヒトである、請求項３２または３３に記載の方法。
【請求項３５】
前記疾患または障害が、中枢神経系（ＣＮＳ）の疾患もしくは障害、末梢神経系（ＰＮＳ）の疾患もしくは障害、筋肉の原発性神経学的疾患、炎症性障害、自己免疫障害、癌、感染症、代謝疾患、心血管疾患、呼吸器疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、眼疾患、皮膚疾患、リンパ系疾患、リウマチ性疾患、心理学的疾患、移植片対宿主疾患、疼痛（疼痛管理に関連する障害を含む）、またはＮＬＲＰ３において生殖細胞もしくは体細胞非サイレント変異を有することが決定されている対象におけるＮＬＲＰ３関連疾患である、請求項３２～３４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３６】
式（Ｉ）（式中、Ｚが、－（Ｌ$_2$）$_n$－テトラゾールである）の化合物を調製する方法であって、前記方法が、置換インドリノン（酢酸）（ｉ）：
【化２４】



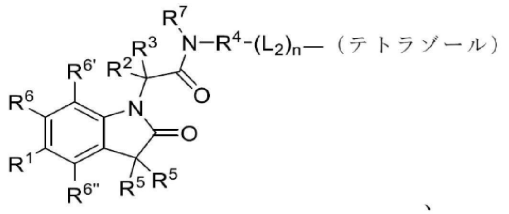
(i)、

またはその塩と、
アミノテトラゾール（ｉｉ）：
【化２５】



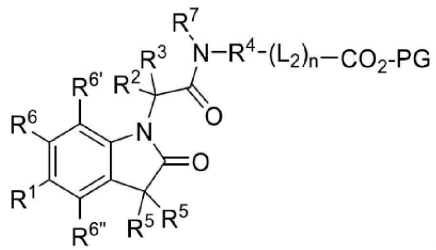
(ii)、

またはその塩とをカップリングして、
テトラゾール類似体：
【化２６】



、

またはその塩を得ることを含む、方法。
【請求項３７】
式（Ｉ）（式中、Ｚが、－（Ｌ$_2$）$_n$－カルボン酸である）の化合物を調製する方法であって、前記方法が、式（ｖ－ｏ）の化合物：
【化２７】



(v-o)、

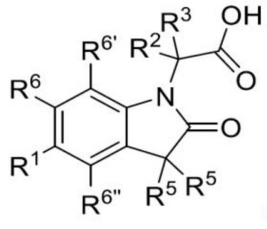
またはその塩

（式中、ＰＧが、Ｃ１－６アルキル、Ｃ６アリール、またはアリール－Ｃ１－６アルキルであり、前記アルキルおよびアリールが、１つ以上のハロ、Ｃ１－６アルキル、またはＣ１－６アルコキシで任意に置換されている）を脱保護することを含む、方法。

【請求項３８】

前記式（ｖ－ｏ）の化合物、またはその塩が、置換インドリノン（酢酸）（ｉ）：

【化２８】

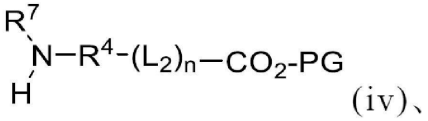


(i)、

またはその塩と、

アミノエステル（ｉｖ）：

【化２９】

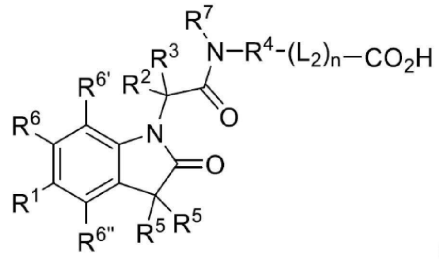


(iv)、

またはその塩とをカップリングして、

カルボン酸類似体（ｖ－ａ）：

【化３０】



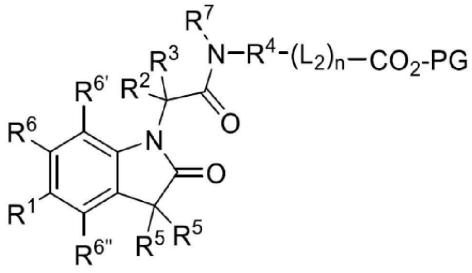
(v-a)、

またはその塩を得ることによって調製される、請求項３７に記載の方法。

【請求項３９】

式（ｖ－ｏ）の化合物：

【化３１】



(v-o)、

またはその塩

（式中、ｎ、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｌ２、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ６’、Ｒ６’’およびＲ７が、請求項１に定義されるとおりであり、ＰＧが、Ｃ１－６アルキル、Ｃ６アリール、またはアリール－Ｃ１－６アルキルであり、前記アルキルおよびアリールが、１つ以上のハロ、Ｃ１－６アルキル、またはＣ１－６アルコキシで任意に置換されている）。

【請求項４０】

表３の化合物のうちのいずれか１つから選択される、請求項３９に記載の化合物、また

はその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願

本出願は、その全体の内容が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、２０２２年５月１３日に出願された米国仮特許出願第６３／３４１，６１４号の利益を主張するものである。

【背景技術】

【０００２】

先天性免疫応答は、パターン認識受容体（ＰＲＲ）と呼ばれる異なるタイプの受容体によって媒介される。ＰＲＲは、病原体関連分子パターン（ＰＡＭＰ）および損傷関連分子パターン（ＤＡＭＰ）の存在を認識する。これらの受容体が関与すると、損傷を解決するのに役立つ下流の炎症経路の活性化が引き起こされる。しかしながら、多くの場合、この活性化は、制御不能であり得、疾患をもたらす。

【０００３】

インフラマソームは、先天性免疫応答の重要な構成要素であるＰＲＲのクラスを表す。インフラマソームの活性化は、ＩＬ－１β、ＩＬ－１８を放出し、かつガスダーミンの活性化によって誘導されるパイロトーシスと呼ばれる細胞死の炎症形態を促進する事象のカスケードを引き起こす。パイロトーシスは、サイトカインだけでなく、先天性免疫系および後天性免疫系の両方のより広範な免疫応答を促進する他の細胞内成分の放出につながる、炎症性細胞死の独特の形態である。したがって、インフラマソーム活性化は、炎症性カスケードの主要な調節である。

【０００４】

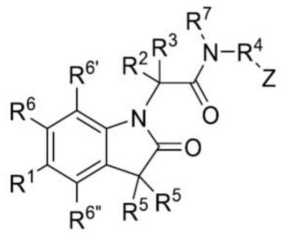
ＮＬＲＰ３は、最も特徴付けられるインフラマソームであり、先天性免疫応答および炎症応答において重要であることが示されている。ＮＬＲＣ４などのいくつかの他のＮＬＲ複合体は、非常に特定の状況下で活性化されるが、ＮＬＲＰ３は、多数の刺激によって活性化され得、細胞内恒常性不均衡のセンサーと見なされるべきである。したがって、その正確な機能は、不可欠である。宿主の免疫防御において役割を果たすことに加えて、ＮＬＲＰ３の異常調節は、多くの炎症性障害の病因に関連している。これらには、ＮＬＲＰ３遺伝子の機能獲得型変異によって引き起こされるクリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）などの遺伝性疾患、ならびに多くの一般的な神経系疾患および全身性疾患が含まれる。重要なことに、ＮＬＲＰ３の過活性化は、ＮＡＳＨ、アテローム性動脈硬化症および他の心血管疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、糖尿病、痛風、ならびに他の多くの自己炎症性疾患を含む多数の炎症性および変性疾患において重要な役割を果たすことが前臨床的に実証されている。したがって、当該分野では、様々な疾患および障害を治療するためにＮＬＲＰ３活性を調節するための低分子を開発するのに満たされていない必要性が存在する。

【発明の概要】

【０００５】

一態様では、本開示は、式（Ｉ）のオキソインドリニルアミド化合物：

【化１】



（Ｉ）

またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、もしくはプロドラッグ（式中、
R^1が、ハロ、－ＣＮ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、またはC_3－C_{12}シクロアルキルであり、
各R^2およびR^3が、独立して、Ｈ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_{12}シクロアルキル、３～１２員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、もしくは５～１０員ヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、もしくはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、もしくはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されているか、またはR^2およびR^3が、それらが結合している原子と一緒に環化して、C_3－C_{12}シクロアルキルもしくは３～１２員ヘテロシクリルを形成し、シクロアルキルもしくはヘテロシクリルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、もしくはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されており、
R^4が、－C_1－C_6アルキル－、－（L_1）$_p$－（C_3－C_{12}シクロアルキル）－、－（L_1）$_p$－（３～１２員ヘテロシクリル）－、－（L_1）$_p$－（C_6－C_{10}アリール）－、または－（L_1）$_p$－（５～１０員ヘテロアリール）－であり、それぞれのL_1が、独立して、－（C（R^{L1}）$_2$）－であり、さらに、それぞれのR^{L1}が、独立して、Ｈ、ハロ、C_1－C_3アルキルであるか、または２つのR^{L1}基が、それらが結合している原子と一緒になって、C_{3-4}シクロアルキルを形成し、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、またはC_3シクロアルキルで任意に置換されており、
Ｚが、－（L_2）$_n$－（カルボン酸）または－（L_2）$_n$－テトラゾールであり、それぞれのL_2が、独立して、－（C（R^{L2}）$_2$－であり、さらに、それぞれのR^{L2}が、独立して、Ｈ、ハロ、C_1－C_3アルキルであるか、または２つのR^{L2}基が、それらが結合している原子と一緒になって、C_{3-4}シクロアルキルを形成し、アルキルまたはシクロアルキルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、またはC_3シクロアルキルで任意に置換されており、
各R^5が、独立して、ハロもしくはC_1－C_6アルキルであり、アルキルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、もしくはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されているか、または両方のR^5が、それらが結合している原子と一緒に環化して、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、もしくはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されているC_3－C_{12}シクロアルキルを形成し、
R^6が、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシであり、
$R^{6'}$が、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシであり、
$R^{6''}$が、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシであり、
R^7が、独立して、ＨまたはC_1－C_4アルキルであり、
ｎが、０、１、２、または３の整数であり、
ｐが、０、１、または２の整数である）を提供する。

【０００６】
いくつかの態様では、提供されるのは、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、もしくは多形体と、１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤と、を含む、医薬組成物である。
【０００７】
いくつかの態様では、提供されるのは、式（Ｉ）の化合物を調製する方法である。他の態様では、提供されるのは、式（Ｉ）の化合物を調製するための方法での使用に好適な中間体である。
【０００８】
さらに他の態様では、提供されるのは、疾患または障害を治療することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、有効量の式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、もしくは多形体を対象に投与することを含む、方法である。
【０００９】
さらに他の態様では、提供されるのは、細胞におけるＮＬＲＰ３活性を阻害する方法であって、細胞を、有効量の式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、もしくは多形体と接触させることを含む、方法である。
【００１０】
定義
別段明記しない限り、本明細書および特許請求の範囲で使用される以下の用語は、以下に記載される以下の意味を有する。
【００１１】
「脂肪族炭化水素」は、その骨格に炭素原子を含み、炭化水素骨格内に１つ以上の二重または三重結合をさらに含有し得る、非環式炭化水素基を指す。そのような基としては、本明細書で定義されるアルキル、アルケニル、およびアルキニル基が挙げられる。
【００１２】
本明細書で使用される場合、「アルキル」、「C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、またはC_6アルキル」、または「C_1－C_6アルキル」は、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、またはC_6直鎖（線状）飽和脂肪族炭化水素基、およびC_3、C_4、C_5、または各々その骨格に二重または三重結合を含有しないC_6分岐飽和脂肪族炭化水素基を含むことが意図される。例えば、C_1－C_6アルキルは、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、およびC_6アルキル基を含むことを意図する。アルキルの例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｉ－ペンチル、またはｎ－ヘキシルなどであるが、これらに限定されない、１～６個の炭素原子を有する部分が挙げられる。いくつかの実施形態では、直鎖または分岐アルキルは、その骨格に６つ以下の炭素原子を有し（例えば、直鎖についてはC_1－C_6、分岐鎖についてはC_3－C_6）、別の実施形態では、直鎖または分岐アルキルは、その骨格に４つ以下の炭素原子を有する。
【００１３】
本明細書で使用される場合、「任意に置換されているアルキル」という用語は、非置換アルキル、または炭化水素骨格の１つ以上の炭素上で１つ以上の水素原子を置き換える指定の置換基を有する置換アルキルを指す。このような置換基は、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスファネート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキ

ルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、および尿素を含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、硫酸塩、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくは複素環式芳香族部分を含むことができる。

【００１４】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」、「C_2、C_3、C_4、C_5、またはC_6アルケニル」、または「C_2－C_6アルケニル」は、その骨格に２～６つの炭素原子、および少なくとも１つの二重結合を含有する不飽和脂肪族炭化水素基を含むことが意図され、C_2、C_3、C_4、C_5、またはC_6直鎖（線状）アルケニル基、およびC_3、C_4、C_5、またはC_6分岐アルケニル基を含む。例えば、「アルケニル」という用語は、直鎖アルケニル基（例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル）、および分岐アルケニル基を含む。いくつかの実施形態では、直鎖または分岐アルケニル基は、その骨格に６つ以下の炭素原子を有する（例えば、直鎖についてはC_2－C_6、分岐鎖についてはC_3－C_6）。「C_2－C_6」という用語は、その骨格に２～６つの炭素原子を含有するアルケニル基を含み、「C_3－C_6」という用語は、その骨格に３～６つの炭素原子を含有するアルケニル基を含む。

【００１５】

本明細書で使用される場合、「任意に置換されているアルケニル」という用語は、非置換アルケニル、または１つ以上の炭化水素骨格炭素原子上で、１つ以上の水素原子を置き換える指定の置換基を有する上記の置換アルケニルを指す。このような置換基は、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスファネート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、および尿素を含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、硫酸塩、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくは複素環式芳香族部分を含むことができる。

【００１６】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」、「C_2、C_3、C_4、C_5、またはC_6アルキニル」、または「C_2－C_6アルキニル」は、その骨格に２～６つの炭素原子、および少なくとも１つの三重結合を含有する不飽和脂肪族炭化水素基を含むことが意図され、C_2、C_3、C_4、C_5、またはC_6直鎖（線状）不飽和アルキニル基、およびC_3、C_4、C_5、またはC_6分岐不飽和アルキニル基を含む。例えば、「アルキニル」は、直鎖アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル）、および分岐アルキニル基を含む。いくつかの実施形態では、直鎖または分岐アルキニル基は、その骨格に６つ以下の炭素原子を有する（例えば、直鎖についてはC_2－C_6、分岐鎖についてはC_3－C_6）。「C_2－C_6」という用語は、その骨格に２～６つの炭素原子を含有するアルキニル基を含み、「C_3－C_6」という用語は、その骨格に３～６つの炭素原子を含有するアルキニル基を含む。

【００１７】

本明細書で使用される場合、「任意に置換されているアルキニル」という用語は、非置換アルキニル、または１つ以上の炭化水素骨格炭素原子上で、１つ以上の水素原子を置き換える指定の置換基を有する置換アルキニルを指す。そのような置換基としては、例えば

、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスファネート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、および尿素を含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、硫酸塩、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族炭化水素部分もしくは複素環式芳香族部分を挙げることができる。

【００１８】

他の任意に置換された部分（任意に置換されたシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールなど）は、非置換部分および指定の置換基のうちの１つ以上を有する部分の両方を含む。例えば、置換ヘテロシクロアルキルとしては、２，２，６，６－テトラメチル－ピペリジニルおよび２，２，６，６－テトラメチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジニルなどの１つ以上のアルキル基で置換されたものが挙げられる。

【００１９】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、３～１２個の環炭素原子（例えば、C_3－C_{12}、C_3－C_{10}、またはC_3－C_8）を有する、単環式または多環式（例えば、縮合、架橋、またはスピロ環）系である、非芳香族の飽和または部分的に不飽和の環式炭化水素を指す。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレニル、およびアダマンチルが挙げられるが、これらに限定されない。多環式シクロアルキルの場合、シクロアルキル中の環のうちの１つのみが非芳香族である必要がある。

【００２０】

本明細書で使用される場合、「任意に置換されているシクロアルキル」という用語は、非置換シクロアルキル、または１つ以上の炭素もしくはヘテロ原子上で、１つ以上の水素原子を置き換える指定の置換基を有する置換シクロアルキルを指す。そのような置換基としては、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスファネート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、および尿素を含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、硫酸塩、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族炭化水素部分もしくは複素環式芳香族部分を挙げることができる。

【００２１】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」または「ヘテロシクロアルキル」という用語は、別段の指定がない限り、その骨格に、独立して、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される１つ以上の環ヘテロ原子（Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｐ、またはＳｅなど）、例えば、１つ、もしくは１～２つ、もしくは１～３つ、もしくは１～４つ、もしくは１～５つ、もしくは１～６つのヘテロ原子、または例えば、１、２、３、４、５、もしくは６つ

のヘテロ原子を有する、非芳香族の飽和または部分的に不飽和の３～８員単環式または二環式、７～１２員二環式（縮合、架橋、またはスピロ環）、または１１～１４員三環式系（縮合、架橋、またはスピロ環）を指す。ヘテロシクリル基の例としては、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、イソインドリニル、インドリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、トリアゾリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、１，２，３，６－テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、ピラニル、モルホリニル、テトラヒドロチオピラニル、１，４－ジアゼパニル、１，４－オキサゼパニル、２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタニル、１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカニル、１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカニル、１－オキサスピロ［４．５］デカニル、１－アザスピロ［４．５］デカニル、３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－イソベンゾフラン］－イル、７’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，５’－フロ［３，４－ｂ］ピリジン］－イル、３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－フロ［３，４－ｃ］ピリジン］－イル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル、１，４，５，６－テトラヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾリル、３，４，５，６，７，８－ヘキサヒドロピリド［４，３－ｄ］ピリミジニル、４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジニル、５，６，７，８－テトラヒドロピリド［４，３－ｄ］ピリミジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２－アザスピロ［３．５］ノナニル、２－メチル－２－アザスピロ［３．５］ノナニル、２－アザスピロ［４．５］デカニル、２－メチル－２－アザスピロ［４．５］デカニル、２－オキサ－アザスピロ［３．４］オクタニル、２－オキサ－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル、５，６－ジヒドロ－４Ｈ－シクロペンタ［ｂ］チオフェニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。多環式ヘテロシクリルの場合、ヘテロシクリル中の環のうちの１つのみが非芳香族である必要がある（例えば、４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｃ］イソオキサゾリル）。

【００２２】

本明細書で使用される場合、「任意に置換されているヘテロシクリル」という用語は、非置換ヘテロシクリル、または１つ以上の炭素もしくはヘテロ原子上で、１つ以上の水素原子を置き換える指定の置換基を有する置換ヘテロシクリルを指す。そのような置換基としては、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスファネート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、および尿素を含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、硫酸塩、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族炭化水素部分もしくは複素環式芳香族部分を挙げることができる。

【００２３】

別段の具体的な定義がない限り、「アリール」または「芳香族炭化水素」部分または基という用語は、フェニル（Ｃ$_6$）、ビフェニル（Ｃ$_6$アリールによって置換されているＣ$_6$アリール）、またはナフチル（Ｃ$_{10}$）などの単環式または二環式基を含む、１～３つの芳香族炭化水素環を有する環式Ｃ$_6$－Ｃ$_{14}$芳香族炭化水素基（環骨格に炭素を含む）を指す。（二環式などの）２つの芳香族炭化水素環を含有する場合、アリール基の芳香族

炭化水素環は、単一の点（で接合されてもよい（例えば、ビフェニル）か、または縮合されてもよい（例えば、ナフチル）。アリール基は、アリール環の任意の位置において、１つ以上の置換基、例えば、１～５つの置換基によって任意に置換されてもよい。例示的な置換基としては、－Ｈ、－ハロゲン、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルケニル、－Ｏ－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニル、（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルケニル、（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニル、－ＯＨ、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＮＨ$_2$、ＮＨ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）、Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｓ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、および－Ｓ（Ｏ）Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$が挙げられるが、これらに限定されない。置換基は、それら自体、任意に置換され得る。さらに、２つ以上の縮合芳香族炭化水素環を含有する場合、本明細書で定義されるアリール基は、完全に不飽和の芳香族炭化水素環と縮合した、飽和または部分的に不飽和のシクロアルキルまたは複素環式環を有してもよい。これらのアリール基の例示的な環系としては、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナレニル、フェナントレニル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフタレニル、テトラヒドロベンゾアンヌレニル、１０，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ジベンゾ［ａ，ｄ］［７］アヌレニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００２４】

別段の具体的な定義がない限り、「ヘテロアリール」または「複素環式芳香族」部分または基は、芳香族環系内にＮ、Ｏ、Ｓ、Ｐ、Ｓｅ、またはＢから選択される１つ以上の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子はＣである、５～１４個の環原子の単環式または多環式芳香族ラジカルを指す。本明細書で定義されるヘテロアリールはまた、環ヘテロ原子が、Ｎ、Ｏ、Ｓ、Ｐ、Ｓｅ、またはＢから選択される二環式複素環式芳香族基を意味する。本明細書で定義されるヘテロアリールはまた、Ｎ、Ｏ、Ｓ、Ｐ、Ｓｅ、またはＢから選択される１つ以上の環ヘテロ原子を含有する三環式複素環式芳香族基を意味する。芳香族ラジカルは、独立して、本明細書に記載の１つ以上の置換基で任意に置換されている。例としては、フリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、ピリミジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピラジニル、インドリル、チオフェン－２－イル、キノリニル、ベンゾピラニル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾリル、チエノ［３，２－ｂ］チオフェン、トリアゾリル、トリアジニル、イミダゾ［１，２－ｂ］ピラゾリル、フロ［２，３－ｃ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、インダゾリル、ピロロ［２，３－ｃ］ピリジニル、ピロロ［３，２－ｃ］ピリジニル、ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジニル、チエノ［３，２－ｃ］ピリジニル、チエノ［２，３－ｃ］ピリジニル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジニル、ベンゾチアゾリル、インドリル、インドリニル、インドリノニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラン、クロマニル、チオクロマニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾチアジン、キノリニル、イソキノリニル、１，６－ナフチリジニル、ベンゾ［デ］イソキノリニル、ピリド［４，３－ｂ］［１，６］ナフチリジニル、チエノ［２，３－ｂ］ピラジニル、キナゾリニル、テトラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジニル、イソインドリル、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、ピロロ［３，４－ｂ］ピリジニル、ピロロ［３，２－ｂ］ピリジニル、イミダゾ［５，４－ｂ］ピリジニル、ピロロ［１，２－ａ］ピリミジニル、テトラヒドロピロロ［１，２－ａ］ピリミジニル、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１λ^2－ピロロ［２，１－ｂ］ピリミジン、ジベンゾ［ｂ，ｄ］チオフェン、ピリジン－２－オン、フロ［３，２－ｃ］ピリジニル、フロ［２，３－ｃ］ピリジニル、１Ｈ－ピリド［３，４－ｂ］［１，４］チアジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、フロ［２，３－ｂ］ピリジニル、ベンゾチオフェニル、１，５－ナフチリジニル、フロ［３，２－ｂ］ピリジン、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、ベンゾ［１，２，３］トリアゾリル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジニル、［１，２，４

]トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジニル、ベンゾ［ｃ］［１，２，５］オキサジアゾール、１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－オン、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｂ］［１，２］オキサジニル、４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、チアゾロ［５，４－ｄ］チアゾリル、イミダゾ［２，１－ｂ］［１，３，４］チアジアゾリル、チエノ［２，３－ｂ］ピロリル、３Ｈ－インドリル、およびそれらの誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、２つ以上の縮合環を含有する場合、本明細書で定義されるヘテロアリール基は、完全不飽和芳香族環、例えば、Ｎ、Ｏ、Ｓ、Ｐ、Ｓｅ、もしくはＢから選択される１～３つのヘテロ原子を含有する５員複素環式芳香族環、または１～３つの窒素を含有する６員複素環式芳香族環と縮合した１つ以上の飽和または部分的に不飽和のシクロアルキルまたは複素環式環を有し得、飽和または部分的に不飽和のシクロアルキルまたは複素環式環が、Ｎ、Ｏ、Ｓ、Ｐ、Ｓｅ、またはＢから選択される０～４つのヘテロ原子を含み、１つ以上のオキソ（すなわち、Ｃ＝Ｏ基）で任意に置換されている。２つ超の縮合環を含有するヘテロアリール環系において、飽和または部分的に不飽和のシクロアルキルまたは複素環式環は、本明細書に記載の飽和または部分的に不飽和のシクロアルキルまたは複素環式環とさらに縮合してもよい。これらのヘテロアリール基の例示的な環系としては、例えば、インドリニル、インドリノニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾフラン、クロマニル、チオクロマニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾチアジン、３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、インドリニル、オキシンドリル、インドリル、１，６－ジヒドロ－７Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－オンリル、７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］ピロリジニル、８Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］ピロリジニル、１，５，６，７－テトラヒドロシクロペンタ［ｂ］ピラゾロ［４，３－ｅ］ピリジニル、７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］ピロリジン、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－７（４Ｈ）－オンリ、３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドロ－１（２Ｈ）－オンリル、またはベンゾ［ｃ］［１，２］オキサボロール－１（３Ｈ）－オリイルが挙げられる。

【００２５】

「アリールアルキル」または「アラルキル」は、C_1－C_6アルキル基に結合した任意に置換されているC_6－C_{10}アリール基、またはC_1－C_6アルキル基に結合した任意に置換されている５～６員ヘテロアリール基を指し、親分子への結合点が、アルキル基上にある。いくつかの実施形態では、アリールアルキルは、アリール－C_{1-6}アルキルである。

【００２６】

シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール環は、１つ以上の環位置（例えば、環形成炭素またはＮなどのヘテロ原子）で、上記のような置換基、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスファネート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、および尿素を含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、硫酸塩、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくは複素環式芳香族部分で置換され得る。アリールおよびヘテロアリール基はまた、親分子への結合点が芳香族アリールまたはヘテロアリール環上にある、多環式系（例えば、テトラリン、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イルなどのメチレンジオキシフェニル）を形成するように芳香族ではないシクロアルキルまたは複素環式環と縮

合または架橋されていてもよい。

【００２７】

本明細書で使用される場合、「二価ラジカル」という用語は、２つの結合点を有する、本明細書で定義されるアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール基などの基を指す。

【００２８】

本明細書で使用される場合、「ニトリル」および「シアノ」という用語は、本明細書では互換的に使用され、各々が、－ＣＮを指す。

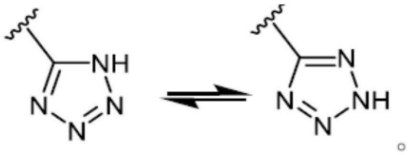
【００２９】

本明細書で使用される場合、「カルボン酸」という用語は、－ＣＯ$_2$Ｈ基を指す。

【００３０】

本明細書で使用される場合、「テトラゾール」という用語は、以下の互変異性構造の各々を指す：

【化２】



【００３１】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」という用語は、－ＯＨ基を指す。

【００３２】

本明細書で使用される場合、「アミノ」という用語は、一級、二級、または三級アミンを指す。いくつかの実施形態では、アミノは、－ＮＨ$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルアミノ－、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ジアルキルアミノ－、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリールアミノ－、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$ジアリールアミノ－、または（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール）アミノ－である。

【００３３】

本明細書で使用される場合、「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、互換的に使用され、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを指す。

【００３４】

「ハロアルキル」または「ハロアルコキシル」という用語は、１つ以上のハロゲン原子で置換されたアルキルまたはアルコキシルを指す。

【００３５】

本明細書で使用される場合、「任意に置換されたハロアルキル」という用語は、１つ以上の炭化水素骨格炭素原子上で、１個以上の水素原子を置き換える指定の置換基を有する非置換ハロアルキルを指す。このような置換基は、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスファネート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、および尿素を含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、硫酸塩、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくは複素環式芳香族部分を含むことができる。

【００３６】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」または「アルコキシル」という用語は、酸素原子に共有結合した置換および非置換アルキル、アルケニルおよびアルキニル基を含む。アルコキシ基またはアルコキシラジカルの例としては、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、プロポキシ、ブトキシ、およびペントキシ基が挙げられるが、これらに限定されない。置換アルコキシ基の例は、ハロゲン化アルコキシ基を含む。アルコキシ基は、基、例えば、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスファネート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、および尿素を含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、硫酸塩、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくは複素環式芳香族部分で置換することができる。ハロゲン置換アルコキシ基の例としては、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、およびトリクロロメトキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３７】

本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、指定の原子上の任意の１個以上の水素原子が、指定の原子の正常な原子価を超えず、置換が安定な化合物をもたらす場合、記載の基からの選択物で置き換えられることを意味する。置換基がオキソ基（すなわち、Ｃ＝Ｏ基）である場合、原子上の２つの水素原子が置き換えられる。オキソ置換基は、芳香族部分上に存在しない。本明細書で使用される場合、環二重結合は、２つの隣接する環原子（例えば、Ｃ＝Ｃ、Ｃ＝Ｎ、またはＮ＝Ｎ）の間に形成される二重結合である。「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物からの有用な程度の純度までの単離、および有効な治療剤への製剤化に耐えるのに十分に堅牢である化合物を示すことを意味する。

【００３８】

置換基への結合が、環内の２つの原子を連結する結合と交差することが示される場合、そのような置換基は、環内の任意の原子に結合することができる。置換基が、そのような置換基が所与の式の化合物の残りに結合する原子を示すことなく列挙される場合、そのような置換基は、そのような式の任意の原子を介して結合され得る。置換基および／または可変の組み合わせは許容されるが、それは、そのような組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ、許容される。

【００３９】

化合物の任意の構成要素または式において任意の変数（例えば、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$、R^7、Ｚ、L_1、L_2）が２回以上出現する場合、各出現におけるその定義は、他のすべての出現におけるその定義とは無関係である。したがって、例えば、ある基が０～３個のＲ部分で置換されていることが示されている場合、その基は、任意に、最大２個のＲ部分で置換されてもよく、各発生時にＲは、Ｒの定義とは独立して選択される。また、置換基および／または可変の組み合わせは許容されるが、そのような組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ、許容される。

【００４０】

同じ分子式を有するが、それらの原子の結合の性質もしくは順序、または空間におけるそれらの原子の配置が異なる化合物は、「異性体」と呼ばれる。空間における原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。互いの鏡像ではない立体異性体は、「ジアステレオマー」と呼ばれ、互いを重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は、「エナンチオマー」と呼ばれる。２つ以上のキラル（非対称）中心を有する化合物は、

個々のジアステレオマーとして、または「ジアステレオマー混合物」と称されるジアステレオマーの混合物としてのいずれかで存在し得る。同様に、１つのキラル（非対称）中心のみを有する化合物は、個々のエナンチオマーとして、またはエナンチオマーの混合物としてのいずれかで存在し得る。ジアステレオマーまたはエナンチオマーの（ほぼ等しい割合の）混合物を含有する混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。絶対配置は、キラル中心に結合している置換基の空間における配置を指す。考慮されるキラル中心に結合している置換基は、Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ｒｕｌｅ ｏｆ Ｃａｈｎ，Ｉｎｇｏｌｄ ａｎｄ Ｐｒｅｌｏｇ．（Ｃａｈｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔｅｒ．Ｅｄｉｔ．１９６６，５，３８５；正誤表５１１、Ｃａｈｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．１９６６，７８，４１３、Ｃａｈｎ ａｎｄ Ｉｎｇｏｌｄ，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９５１（Ｌｏｎｄｏｎ），６１２、Ｃａｈｎ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｉｅｎｔｉａ １９５６，１２，８１、Ｃａｈｎ，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｅｄｕｃ．１９６４，４１，１１６）に従って順位付けされる。例えば光学活性出発物質からの合成またはラセミ形態の分解による、立体化学の決定および立体異性体の分離のための方法は、当該技術分野で周知である（“Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，４ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎＪ．Ｍａｒｃｈ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２００１の第４章の考察を参照されたい）。

【００４１】

本明細書で使用される場合、「幾何異性体」という用語は、その存在を二重結合またはシクロアルキルリンカー（例えば、１，３－シクロブチル）周りの回転障害に負っているジアステレオマーを意味する。これらの配置は、Ｃａｈｎ－Ｉｎｇｏｌｄ－Ｐｒｅｌｏｇ順位則に従ってその基が分子中の二重結合の同じ側または反対側に位置することを示す、接頭辞シスおよびトランスまたはＺおよびＥによる、その名称で区別される。本開示の化合物のうちのいくつかは、幾何異性体中心（Ｅ－およびＺ－異性体）を有し得る。本開示が、すべての幾何異性体およびそれらの混合物を包含することを理解されたい。

【００４２】

「塩」は、薬学的に許容可能な塩を含む、任意のおよびすべての塩を含む。

【００４３】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容可能な塩」という用語は、親化合物がその酸または塩基塩を作製することによって修飾される、本開示の化合物を指す。薬学的に許容可能な塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の無機または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容可能な塩としては、例えば、非毒性の無機または有機酸から形成された親化合物の従来の非毒性塩または第４級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、そのような従来の非毒性塩としては、２－アセトキシ安息香酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、炭酸水素、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、１，２－エタンスルホン酸、フマル酸、ギ酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリコールリアルサニル酸、ヘキシルレゾルシン酸、水素酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナプシル酸、硝酸、シュウ酸、パモン酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクツロン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、スバセチン（ｓｕｂａｃｅｔｉｃ）酸、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸から選択される無機および有機酸に由来するもの、ならびに一般的に存在するアミン酸、例えば、グリシン、アラニン、フェニルアラニン、アルギニンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４４】

薬学的に許容可能な塩の他の例としては、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ピルビン酸、マロン酸、３－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、桂皮酸、４－クロ

ロベンゼンスルホン酸、２－ナフタレンスルホン酸、４－トルエンスルホン酸、カンフォルスルホン酸、４－メチルビシクロ［２．２．２］－オクト－２－エン－１－カルボン酸、３－フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第３級ブチル酢酸、ムコン酸などが挙げられる。本開示はまた、親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオンのいずれかによって置き換えられる場合、またはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、Ｎ－メチルグルカミン、メタンアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリン、もしくはトリス－（２－ヒドロキシエチル）アミンなどの有機塩基と配位される場合に形成される塩も包含する。

【００４５】

塩は、本明細書に開示の置換化合物上で、アニオンと正荷電基（例えば、アミノ）との間に形成され得る。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容可能なアニオン」という用語は、薬学的に許容可能な塩を形成するのに適したアニオンを指す。好適なアニオンとしては、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、重硫酸塩、スルファメート、硝酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、グルタミン酸塩、グルクロン酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、サリチル酸塩、乳酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、および酢酸塩（例えば、トリフルオロ酢酸塩）が挙げられる。同様に、塩はまた、本明細書に開示される置換化合物上のカチオンと負荷電基（例えば、カルボン酸塩）との間に形成され得る。好適なカチオンとしては、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、およびテトラメチルアンモニウムイオンまたはジエチルアミンイオンなどのアンモニウムカチオンが挙げられる。本明細書に開示される置換化合物はまた、第４級窒素原子を含有するそれらの塩を含む。塩形態において、化合物対塩のカチオンまたはアニオンの比は、１：１、または１：１、例えば、３：１、２：１、１：２、または１：３以外の任意の比であり得ることが理解される。

【００４６】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、ジエチルアミン塩、コリン塩、メグルミン塩、ベンザチン塩、トロメタミン塩、アンモニア塩、アルギニン塩、またはリジン塩である。

【００４７】

薬学的に許容可能な塩へのすべての言及は、同じ塩の本明細書で定義される溶媒付加形態（溶媒和物）または結晶形態（多形体）を含むことを理解されたい。

【００４８】

化合物はまた、「中性」化合物として本明細書では提供される。「中性」および「遊離塩基」は、本明細書では互換的に使用され、塩ではない化合物を指す。中性（遊離塩基）形態に対するすべての言及は、同じ中性（遊離塩基）化合物の本明細書で定義される溶媒付加形態（溶媒和物）または結晶形態（多形体）を含むことが理解される。例示目的のために、中性化合物は、当該技術分野の通常の技法を使用して（例えば、エステルをカルボン酸塩に鹸化することによって、またはアミドを加水分解して対応するカルボン酸を形成し、次いでカルボン酸をカルボン酸塩に変換することによって）、化合物の対応する薬学的に許容可能な塩に変換され得る。いくつかの実施形態では、溶媒和物または結晶形態は、中性化合物と比較して異なる特性を有する。

【００４９】

本明細書で使用される場合、「溶媒和物」という用語は、化学量論的または非化学量論的量のいずれかの溶媒を含む溶媒添加形態を意味する。いくつかの化合物は、結晶性固体状態の溶媒分子の固定モル比を捕捉する傾向を有し、したがって溶媒和物を形成する。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は、「水和物」であり、溶媒がアルコールである場合、形成される溶媒和物は、アルコラートである。水和物は、水の１つ以上の分子と、物質の１つの分子との組み合わせによって形成され、水は、H_2O、例えば、半水和物、一水和物、二水和物、または三水和物などの水和物としてその分子状態を保持する。本開

示の化合物は、水和もしくは非水和（無水）形態のいずれかで、または他の溶媒分子との溶媒和物として存在し得ることを理解されたい。水和物の非限定的な例としては、一水和物、二水和物などが挙げられる。溶媒和物の非限定的な例としては、エタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物などが挙げられる。

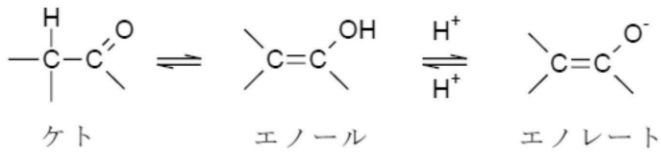
【００５０】

「包接化合物」は、ゲスト分子（すなわち、式（Ｉ）の化合物）が宿主分子または宿主分子の格子によって形成されたケージ内にある宿主分子である。

【００５１】

本明細書で使用される場合、「互変異性体」という用語は、平衡状態で存在し、１つの異性体形態から別の異性体形態に容易に変換される２つ以上の構造異性体のうちの１つである。この変換により、隣接する共役二重結合の切替えを伴う水素原子の正式な移動をもたらす。互変異性体は、溶液中の互変異性体セットの混合物として存在する。互変異性が可能である溶液では、互変異性体の化学的平衡が達成されるであろう。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒、およびｐＨを含むいくつかの要因に依存する。互変異性によって相互変換可能である互変異性体の概念は、互変異性と呼ばれる。可能な様々なタイプの互変異性のうち、２つが一般的に観察される。ケト－エノール互変異性では、電子および水素原子の同時シフトが起こる。環鎖互変異性は、糖鎖分子中のアルデヒド基（－ＣＨＯ）が、同じ分子中のヒドロキシ基（－ＯＨ）のうちの１つと反応する結果として生じ、グルコースによって示されるような環式（環の外形）形態が得られる。互変異性形態の例としては、例えば、以下の互変異性体対：ケト／エノール（以下に示す）、イミン／エナミン、アミド／イミノアルコール、アミジン／アミジン、ニトロソ／オキシム、チオケトン／エニチオール、およびニトロ／アシ－ニトロなどの場合、ケト型、エノール型、およびエノラート型が挙げられる。

【化３】



【００５２】

本開示の化合物は、異なる互変異性体として示され得ることを理解されたい。また、化合物が互変異性体の形態を有する場合、すべての互変異性体の形態が本開示の範囲に含まれることが意図されており、化合物の名称は、いかなる互変異性体の形態も排除しないことも理解されるべきである。ある特定の互変異性体は、他の互変異性体よりも高いレベルの活性を有し得ることを理解されたい。

【００５３】

本明細書に開示の式のうちのいずれか１つのある特定の化合物は、多形（多形体）を示し得、本開示は、すべてのそのような形態、またはそれらの混合物を包含することも理解されたい。結晶材料は、Ｘ線粉末回折分析、示差走査熱量測定、熱重量分析、拡散反射率赤外線フーリエ変換（ＤＲＩＦＴ）分光法、近赤外線（ＮＩＲ）分光法、溶液および／または固体核磁気共鳴分光法などの従来の技法を使用して分析することができることが一般に知られている。そのような結晶材料の含水量は、Ｋａｒｌ　Ｆｉｓｃｈｅｒ分析によって判定され得る。いくつかの実施形態では、多形体は、中性化合物と比較して、異なる特性を有し得る。

【００５４】

本明細書に開示される式のうちのいずれか１つの化合物は、ヒトまたは動物体内で分解されて本開示の化合物を放出するプロドラッグの形態で投与され得る。プロドラッグは、本開示の化合物の物理的特性および／または薬物動態特性を変更するために使用され得る。プロドラッグの例としては、本明細書に開示される式のうちのいずれか１つにおけるエステルまたはアミド基においてインビボで切断可能なアルキルまたはアシル置換基を含有

する誘導体が挙げられる。本明細書に開示の式のうちのいずれか１つの化合物の好適なプロドラッグは、望ましくない薬理学的活性なしに、かつ過度の毒性なしに、ヒトまたは動物の身体への投与に好適であるとの合理的な医学的判断に基づくものである。様々な形態のプロドラッグが、例えば、以下の文書に記載されている：ａ）Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．４２，ｐ．３０９－３９６，ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ｋ．Ｗｉｄｄｅｒ，ｅｔ ａｌ．（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，１９８５）、ｂ）Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ，ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，１９８５）、ｃ）Ａ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ｋｒｏｇｓｇａａｒｄ－Ｌａｒｓｅｎ ａｎｄ Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｃｈａｐｔｅｒ ５“Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ，”ｂｙ Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄｐ．１１３－１９１（１９９１）、ｄ）Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ，８，１－３８（１９９２）、ｅ）Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，７７，２８５（１９８８）、ｆ）Ｎ．Ｋａｋｅｙａ，ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｕｌｌ．，３２，６９２（１９８４）、ｇ）Ｔ．Ｈｉｇｕｃｈｉ ａｎｄ Ｖ．Ｓｔｅｌｌａ，“Ｐｒｏ－Ｄｒｕｇｓ ａｓ Ｎｏｖｅｌ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，”Ａ．Ｃ．Ｓ．Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ，Ｖｏｌｕｍｅ １４、およびｈ）Ｅ．Ｒｏｃｈｅ（ｅｄｉｔｏｒ），“Ｂｉｏｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ Ｃａｒｒｉｅｒｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ，”Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ，１９８７。

【００５５】

ヒドロキシ基を有する本明細書に開示の式のうちのいずれか１つの化合物の好適なプロドラッグは、例えば、インビボで切断可能なエステルまたはそのエーテルである。ヒドロキシ基を含有する本明細書に開示される式のうちのいずれか１つの化合物のインビボで切断可能なエステルまたはエーテルは、例えば、ヒトまたは動物体内で切断されて親ヒドロキシ化合物を生成する薬学的に許容可能なエステルまたはエーテルである。ヒドロキシ基のための好適な薬学的に許容可能なエステル形成基としては、リン酸エステル（ホスホラミド環式エステルを含む）などの無機エステルが挙げられる。ヒドロキシ基のためのさらに好適な薬学的に許容可能なエステル形成基としては、C_1－C_{10}アルカノイル基、例えば、アセチル基、ベンゾイル基、フェニルアセチル基、ならびに置換ベンゾイル基およびフェニルアセチル基、C_1－C_{10}アルコキシカルボニル基、例えば、エトキシカルボニル基、Ｎ，Ｎ－（C_1－C_6アルキル）２カルバモイル基、２－ジアルキルアミノアセチル基、および２－カルボキシアセチル基が挙げられる。フェニルアセチル基およびベンゾイル基上の環置換基の例としては、アミノメチル、Ｎ－アルキルアミノメチル、Ｎ，Ｎ－ジアルキルアミノメチル、モルホリノメチル、ピペラジン－１－イルメチル、および４－（C_1－C_4アルキル）ピペラジン－１－イルメチルが挙げられる。ヒドロキシ基のための好適な薬学的に許容可能なエーテル形成基としては、α－アシルオキシアルキル基、例えば、アセトキシメチル基およびピバロイルオキシメチル基が挙げられる。

【００５６】

カルボキシ基を有する本明細書に開示される式のうちのいずれか１つの化合物の好適な薬学的に許容可能なプロドラッグは、例えば、インビボで切断可能なそのアミド、例えば、アンモニアなどのアミン、メチルアミンなどのC_{1-4}アルキルアミン、ジメチルアミン、Ｎ－エチル－Ｎ－メチルアミンまたはジエチルアミンなどの（C_1－C_4アルキル）$_2$－アミン、２－メトキシエチルアミンなどのC_1－C_4アルコキシ－C_2－C_4アルキルアミン、ベンジルアミンなどのフェニル－C_1－C_4アルキルアミン、ならびにグリシンなどのアミノ酸またはそのエステルで形成されるアミドである。

【００５７】

アミノ基を有する本明細書に開示される式のうちのいずれか１つの化合物の好適な薬学的に許容可能なプロドラッグは、例えば、インビボで切断可能なそのアミド誘導体である

。アミノ基からの好適な薬学的に許容可能なアミドとしては、Ｃ１－Ｃ１０アルカノイル基、例えば、アセチル基、ベンゾイル基、フェニルアセチル基、ならびに置換ベンゾイル基およびフェニルアセチル基で形成されたアミドが挙げられる。フェニルアセチル基およびベンゾイル基上の環置換基の例としては、アミノメチル、Ｎ－アルキルアミノメチル、Ｎ，Ｎ－ジアルキルアミノメチル、モルホリノメチル、ピペラジン－１－イルメチル、および４－（Ｃ１－Ｃ４アルキル）ピペラジン－１－イルメチルが挙げられる。

【００５８】

本明細書に開示される式のうちのいずれか１つの化合物のインビボ効果は、本明細書に開示される式のうちのいずれか１つの化合物の投与後にヒトまたは動物体内に形成された１つ以上の代謝産物によって部分的に及ぼされ得る。本明細書に記載されるように、本明細書に開示される式のうちのいずれか１つの化合物のインビボ効果はまた、前駆体化合物（プロドラッグ）の代謝によって及ぼされ得る。

【００５９】

「同位体誘導体」という用語は、本明細書で使用される場合、１つ以上の原子が同位体的に濃縮されているか、または標識されている化合物の誘導体を指す。例えば、式（Ｉ）の化合物の同位体誘導体は、式（Ｉ）の対応する化合物と比較して、１つ以上の同位体に対して同位体的に濃縮されるか、またはそれで標識される。

【００６０】

本明細書で使用される場合、「医薬組成物」または「医薬製剤」という用語は、本明細書では互換的に使用され、対象への投与に好適な形態の式（Ｉ）の化合物、および薬学的に許容可能な担体、希釈剤、アジュバント、もしくは賦形剤、またはそれらの組み合わせを含有する製剤を指す。一実施形態では、薬学的組成物は、バルクまたは単位剤形である。単位剤形は、例えば、カプセル、ＩＶバッグ、錠剤、エアロゾル吸入器における単一ポンプ、またはバイアルを含む、様々な形態のうちのいずれかである。単位用量の組成物中の活性成分の量は、関与する特定の治療に従って変動し得る。経口、肺、直腸、非経口、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、吸入性、頬側、舌下、胸膜内、くも膜下腔内、鼻腔内などを含む、様々な投与経路が想定される。本開示の化合物の局所または経皮投与のための剤形としては、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ、および吸入剤が挙げられる。一実施形態では、活性化合物は、滅菌条件下で、薬学的に許容可能な担体、および必要とされる任意の保存剤、緩衝剤、または推進剤と混合される。

【００６１】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容可能な」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、合理的な利益／リスク比に見合ったと同程度の、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題または合併症なしにヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに適している、化合物、アニオン、カチオン、材料、組成物、担体、および／または剤形を指す。

【００６２】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容可能な賦形剤」または「薬学的に許容可能な担体」という用語は、本明細書では互換的に使用され、一般に安全であり、無毒性であり、生物学的にまたはそれ以外の場合でも望ましくないものではない医薬組成物の調製に有用である賦形剤を意味し、獣医学的使用ならびにヒト医薬での使用に許容可能な賦形剤を含む。本明細書および特許請求の範囲で使用される「薬学的に許容可能な賦形剤」は、１つおよび１つを超えるそのような賦形剤の両方を含む。

【００６３】

別段の定めのない限り、治療の方法の任意の記載は、本明細書に記載されるそのような治療を提供するための化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物）の使用を含むことを理解されたい。別段の定めのない限り、治療の方法の任意の説明は、そのような状態を治療するための医薬を調製するための化合物の使用を含むことがさらに理解されるべきである。治療には、げっ歯類および他の疾患モデルを含むヒトまたは非ヒト動物の治療が含まれる。本

明細書で使用される場合、「対象」という用語は、「それを必要とする対象」という用語と互換的であり、どちらも、疾患もしくは障害を有するか、または疾患もしくは障害を発症するリスクが増加した対象を指す。

【００６４】

本明細書で使用される場合、「対象」は、哺乳動物である。哺乳動物は、例えば、ヒトまたは適切な非ヒト哺乳動物、例えば、霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヤギ、ラクダ、ヒツジ、またはブタであり得る。一実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。それを必要とする対象は、本明細書に開示される疾患または障害を有すると以前に診断または特定されたことがある対象であり得る。それを必要とする対象はまた、本明細書に開示される疾患または障害に罹患している対象であり得る。あるいは、それを必要とする対象は、一般集団と比較してそのような疾患または障害を発症するリスクが高い対象（すなわち、一般集団と比較してそのような障害を発症する傾向がある対象）であり得る。それを必要とする対象は、本明細書に開示される難治性または抵抗性の疾患または障害（すなわち、治療に応答しないか、またはまだ応答していない本明細書に開示される疾患または障害）を有することができる。対象は、治療開始時に耐性であり得るか、または治療中に耐性になり得る。いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象は、本明細書に開示される疾患または障害に対するすべての既知の有効な治療を受け、失敗した。いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象は、少なくとも１つの事前の治療を受けた。「対象」および「患者」は、本明細書では互換的に使用される。

【００６５】

本明細書で使用される場合、「治療すること」または「治療する」という用語は、疾患、状態、または障害と戦う目的での対象の管理およびケアについて記載しており、対象が罹患している疾患、状態、もしくは障害を緩和するため「療法的治療」；「療法的に治療すること」）の、本開示の化合物、もしくはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、もしくは多形体の投与を含むか、または対象が疾患、状態、もしくは障害の症状または合併症を有すると診断されているか、またはその素因を有するが、症状がまだ示されていない、疾患、状態、もしくは障害排除する（、または疾患、状態、もしくは障害を予防する（「予防的治療」；「予防的に治療すること」）ために使用することができるか、または使用もされ得る。「治療する」という用語はまた、インビトロまたは動物モデルの細胞の処置を含むこともできる。したがって、病態、障害、もしくは状態の「治療すること」または「治療」には、以下が含まれる：（１）病態、障害、もしくは状態に罹患している可能性があるか、またはその素因を有し得るヒトにおいて発症する病態、障害、もしくは状態の臨床症状の出現を予防するかまたは遅延させること、（２）病態、障害、もしくは状態を阻害すること、すなわち、疾患の発症もしくはその再発（維持治療の場合）またはその少なくとも１つの臨床的もしくは非臨床的症状を阻止するが、軽減させるか、または遅延させること、あるいは（３）疾患を軽減させるか、または弱めること、すなわち、病態、障害、もしくは状態、またはその臨床的もしくは非臨床的症状のうちの少なくとも１つの退行を引き起こすこと。

【００６６】

いくつかの実施形態では、疾患または障害を治療することは、疾患または障害を予防することではない。

【００６７】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」という用語は、対象が罹患している同定された疾患もしくは状態を治療もしくは改善するか、または検出可能な治療効果もしくは阻害効果を示すための化合物の量を指し、「予防有効量」は、対象が疾患または状態を有すると診断されているか、またはその素因を有するがまだ症状を示していない同定された疾患または状態を予防するための化合物の量を指す。「治療有効量」および「予防有効量」は、本明細書で言及されるインフラマソーム関連状態を治療または予防するのに十分な量であり、状態の進行を遅延させ、および／または状態に関連付けられた症状を低減する「

有効量」を集合的に指す。式（Ｉ）の化合物の治療または予防目的のための用量の大きさは、周知の医学原理に従って、状態の性質および重症度、動物または患者の年齢および性別、ならびに投与経路に応じて当然変動することになる。効果は、当該技術分野で知られている任意のアッセイ方法によって検出することができる。対象の正確な有効量は、対象の体重、大きさ、および健康；その状態の性質および程度；ならびに投与のために選択した治療法または併用療法に応じて異なる。所与の状況に対して治療的または予防的な有効性にかかわらず、有効量は、臨床医の技能および判断の範囲内にある通常の実験によって決定することができる。

【００６８】

「阻害」、「阻害すること」、「阻害する」、および「阻害剤」などは、ビヒクルと比較して、細胞内の特定の生物学的プロセスの活性（例えば、ＮＬＲＰ３活性）を低減、遅延、停止、または予防する化合物の能力を指す。

【００６９】

「少なくとも１つの」という語句は、１つの例または２つ以上の例を指す。

【００７０】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、列挙される量、値、または持続時間の±１０％以下の当該量、値、または持続時間を指す。いくつかの実施形態では、「約」は、列挙された量、値、または持続時間の±１０％、±８％、±６％、±５％、±４％、±２％、±１％、または±０．５％を指す。いくつかの実施形態では、「約」は、列挙された量、値、または持続時間の±１０％、±８％、±６％、±５％、±４％、または±２％を指す。いくつかの実施形態では、「約」は、列挙された量、値、または持続時間の±５％を指す。いくつかの実施形態では、「約」は、列挙された量、値、または持続時間の±２％または±１％を指す。例えば、いくつかの実施形態では、「約」という用語が、温度または温度範囲を列挙するときに使用される場合、これらの用語は、列挙される温度または温度範囲の±５℃、±２℃、または±１℃を指す。いくつかの実施形態では、「約」という用語は、列挙された温度または温度範囲の±２℃を指す。

【００７１】

冠詞「ａ」および「ａｎ」は、本開示では、物品の文法的対象物のうちの１つまたは２つ以上（すなわち、少なくとも１つ）を指すために使用される。

【００７２】

「および／または」という用語は、別段の指示がない限り、本開示では、「および」または「または」のいずれかを意味するために使用される。

【００７３】

別段の指示がない限り、本明細書で使用されるすべてのパーセンテージおよび比率は、重量によるものである。

【発明を実施するための形態】

【００７４】

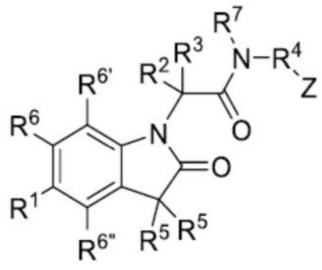
本開示は、ＮＬＲＰ３活性を阻害する、したがって、ヒトまたは動物の身体の治療の方法において有用である、オキソインドリニルアミド誘導体、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、単一の立体異性体、立体異性体の混合物、またはその立体異性体のラセミ混合物、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、および多形体に関する。本開示はまた、これらの化合物の調製のためのプロセス、それらを含む薬学的組成物、ならびにＮＬＲＰ３が関与する疾患、例えば、炎症、自己免疫疾患、癌、感染症、中枢神経系の疾患または障害、代謝疾患、心血管疾患、呼吸器疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、眼疾患、皮膚疾患、リンパ系疾患、リウマチ性疾患、心理学的疾患、移植片対宿主病、異痛、またはＮＬＲＰ３における生殖細胞もしくは体細胞非サイレント変異を有することが決定されている対象におけるＮＬＲＰ３関連疾患の治療におけるそれらの使用に関する。

【００７５】

（１）化合物

一態様では、本開示は、式（Ｉ）のオキソインドリニルアミド化合物：

【化４】



（Ｉ）

またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、および／または多形体（式中、

Ｒ^{1}が、ハロ、－ＣＮ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、またはＣ$_{3}$－Ｃ$_{12}$シクロアルキルであり、

各Ｒ^{2}およびＲ^{3}が、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、３～１２員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、もしくは５～１０員ヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、もしくはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、もしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシで任意に置換されているか、またはＲ^{2}およびＲ^{3}が、それらが結合している原子と一緒に環化して、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$シクロアルキルもしくは３～１２員ヘテロシクリルを形成し、シクロアルキルもしくはヘテロシクリルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、もしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシで任意に置換されており、

Ｒ^{4}が、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル－、－（Ｌ$_{1}$）$_{p}$－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル）－、－（Ｌ$_{1}$）$_{p}$－（３～１２員ヘテロシクリル）－、－（Ｌ$_{1}$）$_{p}$－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール）－、または－（Ｌ$_{1}$）$_{p}$－（５～１０員ヘテロアリール）－であり、それぞれのＬ$_{1}$が、独立して、－（Ｃ（Ｒ^{L1}）$_{2}$）－であり、さらに、それぞれのＲ^{L1}が、独立して、Ｈ、ハロ、もしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルであるか、または２つのＲ^{L1}基が、それらが結合している原子と一緒になって、Ｃ$_{3-4}$シクロアルキルを形成し、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、またはＣ$_{3}$シクロアルキルで任意に置換されており、

Ｚが、－（Ｌ$_{2}$）$_{n}$－（カルボン酸）または－（Ｌ$_{2}$）$_{n}$－テトラゾールであり、それぞれのＬ$_{2}$が、独立して、－（Ｃ（Ｒ^{L2}）$_{2}$－であり、さらに、それぞれのＲ^{L2}が、独立して、Ｈ、ハロ、もしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルであるか、または２つのＲ^{L2}基が、それらが結合している原子と一緒になって、Ｃ$_{3-4}$シクロアルキルを形成し、アルキルまたはシクロアルキルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、またはＣ$_{3}$シクロアルキルで任意に置換されており、

各Ｒ^{5}が、独立して、ハロもしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、アルキルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、もしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシで任意に置換されているか、または両方のＲ^{5}が、それらが結合している原子と一緒に環化して、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、もしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシで任意に

置換されているC_3-C_{12}シクロアルキルを形成し、
R^6が、H、ハロ、－OH、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、またはC_1-C_6アルコキシであり、
$R^{6'}$が、H、ハロ、－OH、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、またはC_1-C_6アルコキシであり、
$R^{6''}$が、H、ハロ、－OH、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、またはC_1-C_6アルコキシであり、
R^7が、独立して、HまたはC_1-C_4アルキルであり、
nが、0、1、2、または3の整数であり、
pが、0、1、または2の整数である）を提供する。

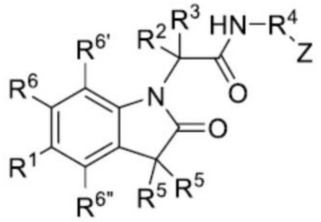
【0076】
式（I）のいくつかの実施形態では、
R^1が、ブロモ、クロロ、－CN、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6ハロアルキル、またはC_3-C_{12}シクロアルキルであり、
各R^2およびR^3が、独立して、H、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6ハロアルキル、C_3-C_{12}シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、C_6-C_{10}アリール、もしくは5～10員ヘテロアリールであり、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、1つ以上のハロ、－CN、－OH、アミノ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、もしくはC_1-C_6アルコキシで任意に置換されているか、またはR^2およびR^3が、一緒に環化して、C_3-C_{12}シクロアルキルもしくは3～12員ヘテロシクリルを形成し、シクロアルキルもしくはヘテロシクリルが、1つ以上のハロ、－CN、－OH、アミノ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、もしくはC_1-C_6アルコキシで任意に置換されており、
R^4が、－（n－プロピル）－、－$(L_1)_p$－（C_3-C_{12}シクロアルキル）－、－$(L_1)_p$－（3～12員ヘテロシクリル）－、－$(L_1)_p$－（C_6-C_{10}アリール）－、または－$(L_1)_p$－（5～10員ヘテロアリール）－であり、それぞれのR^{L1}が、独立して、H、ハロ、もしくはC_1-C_3アルキルであるか、または2つのR^{L1}基が、それらが結合している原子と一緒になって、C_3シクロアルキルを形成し、n－プロピル、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、1つ以上のハロ、－CN、－OH、アミノ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、C_1-C_6アルコキシ、またはC_3シクロアルキルで任意に置換されており、
Zが、－$(L_2)_n$－（カルボン酸）または－$(L_2)_n$－テトラゾールであり、それぞれのL_2が、独立して、－（$C(R^{L2})_2$－であり、さらに、それぞれのR^{L2}が、独立して、H、ハロ、もしくはC_1-C_3アルキルであるか、または2つのR^{L2}基が、それらが結合している原子と一緒になって、C_3シクロアルキルを形成し、アルキルまたはシクロアルキルが、1つ以上のハロ、－CN、－OH、アミノ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、C_1-C_6アルコキシ、またはC_3シクロアルキルで任意に置換されており、
各R^5が、独立して、ハロもしくはC_1-C_6アルキルであり、アルキルが、1つ以上のハロ、－CN、－OH、アミノ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、もしくはC_1-C_6アルコキシで任意に置換されているか、または両方のR^5が、それらが結合している原子と一緒に環化して、1つ以上のハロ、－CN、－OH、アミノ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、もしくはC_1-C_6アルコキシで任意に置換されているC_3-C_{12}シクロアルキルを形成し、
R^6が、H、ハロ、－OH、C_1-C_6アルキル、またはC_1-C_6アルコキシであり、
$R^{6'}$が、H、ハロ、－OH、C_1-C_6アルキル、またはC_1-C_6アルコキシであり、

$R^{6''}$が、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、C_1－C_6アルキル、またはC_1－C_6アルコキシであり、
R^7が、独立して、ＨまたはC_1－C_4アルキルであり、
ｎが、０、１、２、または３の整数であり、
ｐが、０、１、または２の整数である。

【００７７】

式（Ｉ）のいくつかの実施形態では、
R^1が、ブロモ、クロロ、－ＣＮ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_3－C_{12}シクロアルキルであり、
各R^2およびR^3が、独立して、Ｈ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、C_3－C_{12}シクロアルキル、３～１２員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、もしくは５～１０員ヘテロアリールであり、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、もしくはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されているか、またはR^2およびR^3が、一緒に環化して、C_3－C_{12}シクロアルキルもしくは３～１２員ヘテロシクリルを形成し、シクロアルキルもしくはヘテロシクリルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、もしくはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されており、
R^4が、－（ｎ－プロピル）－、－（L_1）$_p$－（C_3－C_{12}シクロアルキル）－、－（L_1）$_p$－（３～１２員ヘテロシクリル）－、－（L_1）$_p$－（C_6－C_{10}アリール）－、または－（L_1）$_p$－（５～１０員ヘテロアリール）－であり、それぞれのR^{L1}が、独立して、Ｈ、ハロ、もしくはC_1－C_3アルキルであるか、または２つのR^{L1}基が、それらが結合している原子と一緒になって、C_3シクロアルキルを形成し、ｎ－プロピル、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、またはC_3シクロアルキルで任意に置換されており、
Ｚが、－（L_2）$_n$－（カルボン酸）または－（L_2）$_n$－テトラゾールであり、それぞれのL_2が、独立して、－（Ｃ（R^{L2}）$_2$－であり、さらに、それぞれのR^{L2}が、独立して、Ｈ、ハロ、もしくはC_1－C_3アルキルであるか、または２つのR^{L2}基が、それらが結合している原子と一緒になって、C_3シクロアルキルを形成し、アルキルまたはシクロアルキルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、またはC_3シクロアルキルで任意に置換されており、
各R^5が、独立して、フルオロもしくはC_1－C_6アルキルであり、アルキルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、もしくはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されているか、または両方のR^5が、それらが結合している原子と一緒に環化して、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、もしくはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されているC_3－C_{12}シクロアルキルを形成し、
R^6が、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、C_1－C_6アルキル、またはC_1－C_6アルコキシであり、
$R^{6'}$が、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、C_1－C_6アルキル、またはC_1－C_6アルコキシであり、
$R^{6''}$が、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、C_1－C_6アルキル、またはC_1－C_6アルコキシであり、
R^7が、独立して、ＨまたはC_1－C_4アルキルであり、
ｎが、０、１、２、または３の整数であり、
ｐが、０、１、または２の整数である。

【００７８】
いくつかの実施形態では、各R^5は、独立して、フルオロもしくはC_1－C_6アルキルであり、アルキルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、もしくはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されているか、または両方のR^5が、それらが結合している原子と一緒に環化して、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、もしくはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されているC_3－C_{12}シクロアルキルを形成する。
【００７９】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ａ）の化合物、
【化５】



（Ｉ－Ａ）

またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、もしくは多形体（式中、
R^1が、ハロ、－ＣＮ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、またはC_3－C_{12}シクロアルキルであり、
各R^2およびR^3が、独立して、Ｈ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_{12}シクロアルキル、３～１２員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、もしくは５～１０員ヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、もしくはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、もしくはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されているか、またはR^2およびR^3が、それらが結合している原子と一緒に環化して、C_3－C_{12}シクロアルキルもしくは３～１２員ヘテロシクリルを形成し、シクロアルキルもしくはヘテロシクリルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、もしくはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されており、
R^4が、－C_1－C_6アルキル、－（L_1）$_p$－（C_3－C_{12}シクロアルキル）－、－（L_1）$_p$－（３～１２員ヘテロシクリル）－、－（L_1）$_p$－（C_6－C_{10}アリール）－、または－（L_1）$_p$－（５～１０員ヘテロアリール）－であり、それぞれのR^{L1}が、独立して、Ｈ、ハロ、もしくはC_1－C_3アルキルであるか、または２つのR^{L1}基が、それらが結合している原子と一緒になって、C_3シクロアルキルを形成し、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、またはC_3シクロアルキルで任意に置換されており、
Ｚが、－（L_2）$_n$－（カルボン酸）または－（L_2）$_n$－テトラゾールであり、それぞれのL_2が、独立して、－（Ｃ（R^{L2}）$_2$－であり、さらに、それぞれのR^{L2}が、独立して、Ｈ、ハロ、もしくはC_1－C_3アルキルであるか、または２つのR^{L2}基が、それらが結合している原子と一緒になって、C_3シクロアルキルを形成し、アルキルまたはシクロアルキルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アル

コキシ、またはC_3シクロアルキルで任意に置換されており、
各R^5が、独立して、フルオロもしくはC_1-C_6アルキルであり、アルキルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、もしくはC_1-C_6アルコキシで任意に置換されているか、または両方のR^5が、それらが結合している原子と一緒に環化して、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、もしくはC_1-C_6アルコキシで任意に置換されているC_3-C_{12}シクロアルキルを形成し、
R^6が、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、またはC_1-C_6アルコキシであり、
$R^{6'}$が、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、またはC_1-C_6アルコキシであり、
$R^{6''}$が、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、またはC_1-C_6アルコキシであり、
ｎが、０、１、２、または３の整数であり、
ｐが、０、１、または２の整数である）である。
【００８０】
式（Ｉ－Ａ）のいくつかの実施形態では、
R^1が、ブロモ、クロロ、－ＣＮ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6ハロアルキル、またはC_3-C_{12}シクロアルキルであり、
各R^2およびR^3が、独立して、Ｈ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6ハロアルキル、C_3-C_{12}シクロアルキル、３～１２員ヘテロシクリル、C_6-C_{10}アリール、もしくは５～１０員ヘテロアリールであり、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、もしくはC_1-C_6アルコキシで任意に置換されているか、またはR^2およびR^3が、一緒に環化して、C_3-C_{12}シクロアルキルもしくは３～１２員ヘテロシクリルを形成し、シクロアルキルもしくはヘテロシクリルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、もしくはC_1-C_6アルコキシで任意に置換されており、
R^4が、－（ｎ－プロピル）－、－$(L_1)_p$－（C_3-C_{12}シクロアルキル）－、－$(L_1)_p$－（３～１２員ヘテロシクリル）、－$(L_1)_p$－（C_6-C_{10}アリール）－、または－$(L_1)_p$－（５～１０員ヘテロアリール）－であり、それぞれのR^{L1}が、独立して、Ｈ、ハロ、もしくはC_1-C_3アルキルであるか、または２つのR^{L1}基が、それらが結合している原子と一緒になって、C_3シクロアルキルを形成し、ｎ－プロピル、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、C_1-C_6アルコキシ、またはC_3シクロアルキルで任意に置換されており、
Ｚが、－$(L_2)_n$－（カルボン酸）または－$(L_2)_n$－テトラゾールであり、それぞれのL_2が、独立して、－（$C(R^{L2})_2$－であり、さらに、それぞれのR^{L2}が、独立して、Ｈ、ハロ、もしくはC_1-C_3アルキルであるか、または２つのR^{L2}基が、それらが結合している原子と一緒になって、C_3シクロアルキルを形成し、アルキルまたはシクロアルキルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、C_1-C_6アルコキシ、またはC_3シクロアルキルで任意に置換されており、
各R^5が、独立して、フルオロもしくはC_1-C_6アルキルであり、アルキルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、もしくはC_1-C_6アルコキシで任意に置換されているか、または両方のR^5が、それらが結合している原子と一緒に環化して、

１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されているＣ３－Ｃ１２シクロアルキルを形成し、

Ｒ６が、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシであり、

Ｒ６’が、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシであり、

Ｒ６”が、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシであり、

ｎが、０、１、２、または３の整数であり、

ｐが、０、１、または２の整数である。

【００８１】

本明細書において、追加の実施形態がさらに想定される。

【００８２】

（ａ）Ｒ２およびＲ３基

本明細書で一般に定義されるように、各Ｒ２およびＲ３は、独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、３～１２員ヘテロシクリル、Ｃ６－Ｃ１０アリール、もしくは５～１０員ヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されているか、またはＲ２およびＲ３が、それらが結合している原子と一緒に環化して、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキルもしくは３～１２員ヘテロシクリルを形成し、シクロアルキルもしくはヘテロシクリルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている。

【００８３】

いくつかの実施形態では、各Ｒ２およびＲ３は、独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、３～１２員ヘテロシクリル、Ｃ６－Ｃ１０アリール、または５～１０員ヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている。

【００８４】

いくつかの実施形態では、各Ｒ２およびＲ３は、独立して、Ｈである。

【００８５】

いくつかの実施形態では、各Ｒ２およびＲ３は、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、３～１２員ヘテロシクリル、Ｃ６－Ｃ１０アリール、または５～１０員ヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている。

【００８６】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、３～１２員ヘテロシクリル、Ｃ６－Ｃ１０アリール、または５～１０員ヘ

テロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシで任意に置換されている。

【００８７】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、Ｈである。

【００８８】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、３～１２員ヘテロシクリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、または５～１０員ヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシで任意に置換されている。

【００８９】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、３～１２員ヘテロシクリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、または５～１０員ヘテロアリールである。

【００９０】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、またはアルコキシは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシで任意に置換されている。

【００９１】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシである。

【００９２】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、またはＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニルである。

【００９３】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシで任意に置換されているＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。

【００９４】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシで置換されているＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。

【００９５】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。

【００９６】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、エチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、プロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、ブチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、ペンチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、ヘキシルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、イソブチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、イソペンチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、イソヘキシ

ルである。いくつかの実施形態では、R^2は、ｓｅｃブチルである。いくつかの実施形態では、R^2は、ｓｅｃペンチルである。いくつかの実施形態では、R^2は、ｓｅｃヘキシルである。いくつかの実施形態では、R^2は、ｔｅｒｔブチルである。

【００９７】

いくつかの実施形態では、R^2は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されているC_2－C_6アルケニルである。

【００９８】

いくつかの実施形態では、R^2は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで置換されているC_2－C_6アルケニルである。

【００９９】

いくつかの実施形態では、R^2は、C_2－C_6アルケニルである。

【０１００】

いくつかの実施形態では、R^2は、C_2アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^2は、C_3アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^2は、C_4アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^2は、C_5アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^2は、C_6アルケニルである。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、R^2は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されているC_2－C_6アルキニルである。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、R^2は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで置換されているC_2－C_6アルキニルである。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、R^2は、C_2－C_6アルキニルである。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、R^2は、C_2アルキニルである。いくつかの実施形態では、R^2は、C_3アルキニルである。いくつかの実施形態では、R^2は、C_4アルキニルである。いくつかの実施形態では、R^2は、C_5アルキニルである。いくつかの実施形態では、R^2は、C_6アルキニルである。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、R^2は、C_1－C_6ハロアルキルまたは、C_1－C_6アルコキシである。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、R^2は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されているC_1－C_6ハロアルキルである。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、R^2は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで置換されているC_1－C_6ハロアルキルである。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、R^2は、C_1－C_6ハロアルキルである。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、R^2は、ハロメチルである。いくつかの実施形態では、R^2は、ハロエチルである。いくつかの実施形態では、R^2は、ハロプロピルである。いくつかの実施形態では、R^2は、ハロブチルである。いくつかの実施形態では、R^2は、ハロ

ペンチルである。いくつかの実施形態では、R^2は、ハロヘキシルである。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、R^2は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されているC_1－C_6アルコキシである。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、R^2は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで置換されているC_1－C_6アルコキシである。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、R^2は、C_1－C_6アルコキシである。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、R^2は、メトキシである。いくつかの実施形態では、R^2は、エトキシである。いくつかの実施形態では、R^2は、プロポキシである。いくつかの実施形態では、R^2は、ブトキシである。いくつかの実施形態では、R^2は、ペントキシである。いくつかの実施形態では、R^2は、ヘキシルオキシである。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、R^2は、C_3－C_{12}シクロアルキル、３～１２員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、または５～１０員ヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されている。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、R^2は、C_3－C_{12}シクロアルキル、３～１２員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、または５～１０員ヘテロアリールである。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、R^2は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されているC_3－C_{12}シクロアルキルである。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、R^2は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで置換されているC_3－C_{12}シクロアルキルである。

【０１１８】

いくつかの実施形態では、R^2は、C_3－C_{12}シクロアルキルである。

【０１１９】

いくつかの実施形態では、R^2は、C_3－C_6シクロアルキルである。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、R^2は、C_3シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^2は、C_4シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^2は、C_5シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^2は、C_6シクロアルキルである。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、R^2は、C_7シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^2は、C_8シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^2は、C_9シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^2は、C_{10}シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^2は、C_{11}シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^2は、C_{12}シクロアルキルである。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、R^2は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－

Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている３～１２員ヘテロシクリルである。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで置換されている３～１２員ヘテロシクリルである。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、３～１２員ヘテロシクリルである。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、３員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、４員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、５員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、６員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、７員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、８員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、９員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、１０員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、１１員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、１２員ヘテロシクリルである。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されているＣ６－Ｃ１０アリールである。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで置換されているＣ６－Ｃ１０アリールである。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、Ｃ６－Ｃ１０アリールである。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、Ｃ６アリールである。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、Ｃ８アリールである。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、Ｃ１０アリールである。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている５～１０員ヘテロアリールである。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで置換されている５～１０員ヘテロアリールである。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、５～１０員ヘテロアリールである。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、５員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、６員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、７員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、８員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、９員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、１０員ヘテロアリールである。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、Ｒ３は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、

C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_{12}シクロアルキル、３～１２員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、または５～１０員ヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されている。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、R^3は、Ｈである。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、R^3は、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_{12}シクロアルキル、３～１２員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、または５～１０員ヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されている。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、R^3は、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_{12}シクロアルキル、３～１２員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、または５～１０員ヘテロアリールである。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、R^3は、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、またはアルコキシは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されている。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、R^3は、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシである。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、R^3は、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、またはC_2－C_6アルキニルである。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、R^3は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されているC_1－C_6アルキルである。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、R^3は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで置換されているC_1－C_6アルキルである。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、R^3は、C_1－C_6アルキルである。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、R^3は、メチルである。いくつかの実施形態では、R^3は、エチルである。いくつかの実施形態では、R^3は、プロピルである。いくつかの実施形態では、R^3は、ブチルである。いくつかの実施形態では、R^3は、ペンチルである。いくつかの実施形態では、R^3は、ヘキシルである。いくつかの実施形態では、R^3は、イソ

プロピルである。いくつかの実施形態では、R^3は、イソブチルである。いくつかの実施形態では、R^3は、イソペンチルである。いくつかの実施形態では、R^3は、イソヘキシルである。いくつかの実施形態では、R^3は、ｓｅｃブチルである。いくつかの実施形態では、R^3は、ｓｅｃペンチルである。いくつかの実施形態では、R^3は、ｓｅｃヘキシルである。いくつかの実施形態では、R^3は、ｔｅｒｔブチルである。

【０１４５】

いくつかの実施形態では、R^3は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されているC_2－C_6アルケニルである。

【０１４６】

いくつかの実施形態では、R^3は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで置換されているC_2－C_6アルケニルである。

【０１４７】

いくつかの実施形態では、R^3は、C_2－C_6アルケニルである。

【０１４８】

いくつかの実施形態では、R^3は、C_2アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_3アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_4アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_5アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_6アルケニルである。

【０１４９】

いくつかの実施形態では、R^3は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されているC_2－C_6アルキニルである。

【０１５０】

いくつかの実施形態では、R^3は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで置換されているC_2－C_6アルキニルである。

【０１５１】

いくつかの実施形態では、R^3は、C_2－C_6アルキニルである。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、R^3は、C_2アルキニルである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_3アルキニルである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_4アルキニルである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_5アルキニルである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_6アルキニルである。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、R^3は、C_1－C_6ハロアルキルまたは、C_1－C_6アルコキシである。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、R^3は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されているC_1－C_6ハロアルキルである。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、R^3は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで置換されているC_1－C_6ハロアルキルである。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、R^3は、C_1－C_6ハロアルキルである。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、R^3は、ハロメチルである。いくつかの実施形態では、R^3

は、ハロエチルである。いくつかの実施形態では、R^3は、ハロプロピルである。いくつかの実施形態では、R^3は、ハロブチルである。いくつかの実施形態では、R^3は、ハロペンチルである。いくつかの実施形態では、R^3は、ハロヘキシルである。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、R^3は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されているC_1－C_6アルコキシである。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、R^3は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで置換されているC_1－C_6アルコキシである。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、R^3は、C_1－C_6アルコキシである。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、R^3は、メトキシである。いくつかの実施形態では、R^3は、エトキシである。いくつかの実施形態では、R^3は、プロポキシである。いくつかの実施形態では、R^3は、ブトキシである。いくつかの実施形態では、R^3は、ペントキシである。いくつかの実施形態では、R^3は、ヘキシルオキシである。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、R^3は、C_3－C_{12}シクロアルキル、３～１２員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、または５～１０員ヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されている。

【０１６３】

いくつかの実施形態では、R^3は、C_3－C_{12}シクロアルキル、３～１２員ヘテロシクロアルキル、C_6－C_{10}アリール、または５～１０員ヘテロアリールである。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、R^3は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されているC_3－C_{12}シクロアルキルである。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、R^3は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで置換されているC_3－C_{12}シクロアルキルである。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、R^3は、C_3－C_{12}シクロアルキルである。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、R^3は、C_3－C_6シクロアルキルである。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、R^3は、C_3シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_4シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_5シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_6シクロアルキルである。

【０１６９】

いくつかの実施形態では、R^3は、C_7シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_8シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_9シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_{10}シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_{11}シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_{12}シクロアルキルである。

【０１７０】
いくつかの実施形態では、R^3は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されている３～１２員ヘテロシクリルである。
【０１７１】
いくつかの実施形態では、R^3は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで置換されている３～１２員ヘテロシクリルである。
【０１７２】
いくつかの実施形態では、R^3は、３～１２員ヘテロシクリルである。
【０１７３】
いくつかの実施形態では、R^3は、３員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、R^3は、４員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、R^3は、５員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、R^3は、６員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、R^3は、７員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、R^3は、８員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、R^3は、９員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、R^3は、１０員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、R^3は、１１員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、R^3は、１２員ヘテロシクリルである。
【０１７４】
いくつかの実施形態では、R^3は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されているC_6－C_{10}アリールである。
【０１７５】
いくつかの実施形態では、R^3は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで置換されているC_6－C_{10}アリールである。
【０１７６】
いくつかの実施形態では、R^3は、C_6－C_{10}アリールである。
【０１７７】
いくつかの実施形態では、R^3は、C_6アリールである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_8アリールである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_{10}アリールである。
【０１７８】
いくつかの実施形態では、R^3は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されている５～１０員ヘテロアリールである。
【０１７９】
いくつかの実施形態では、R^3は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで置換されている５～１０員ヘテロアリールである。
【０１８０】
いくつかの実施形態では、R^3は、５～１０員ヘテロアリールである。
【０１８１】
いくつかの実施形態では、R^3は、５員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^3は、６員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^3は、７員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^3は、８員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^3は、９員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^3は、１０員ヘテロアリールである。

【０１８２】
いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C_3－C_{12}シクロアルキルまたは３～１２員ヘテロシクリルを形成し、シクロアルキルまたはヘテロシクリルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されている。
【０１８３】
いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されているC_3－C_{12}シクロアルキルを形成する。
【０１８４】
いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されているC_3－C_{12}シクロアルキルを形成する。
【０１８５】
いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C_3－C_{12}シクロアルキルを形成する。
【０１８６】
いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合する原子と一緒に環化して、C_3シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C_4シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C_5シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C_6シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C_7シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C_8シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C_9シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C_{10}シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C_{11}シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C_{12}シクロアルキルを形成する。
【０１８７】
いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されているC_3シクロアルキルを形成する。
【０１８８】
いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されているC_3シクロアルキルを形成する。
【０１８９】
いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されている３～１２員ヘテロシクリルを形成する。

【０１９０】
いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されている３～１２員ヘテロシクリルを形成する。
【０１９１】
いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、３～１２員ヘテロシクリルを形成する。
【０１９２】
いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合する原子と一緒に環化して、３員ヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、４員ヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、５員ヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、６員ヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、７員ヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、８員ヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、９員ヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、１０員ヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、１１員ヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、１２員ヘテロシクリルを形成する。
【０１９３】
いくつかの実施形態では、それぞれのR^2およびR^3は、独立して、Ｈ、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3ハロアルキルであるか、またはR^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C_3シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、それぞれのR^2およびR^3は、Ｈである。いくつかの実施形態では、R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C_3シクロアルキルを形成する。
【０１９４】
（ｂ）L_1、L_2、R^4、R^7基、Ｚ、ｐ、およびｎ
本明細書で一般に定義されるように、R^4は、－C_1－C_6アルキル－、－（L_1）$_p$－（C_3－C_{12}シクロアルキル）－、－（L_1）$_p$－（３～１２員ヘテロシクリル）－、－（L_1）$_p$－（C_6－C_{10}アリール）－、または－（L_1）$_p$－（５～１０員ヘテロアリール）－であり、それぞれのL_1が、独立して、－（Ｃ（R^{L1}）$_2$）－であり、さらに、それぞれのR^{L1}が、独立して、Ｈ、ハロ、もしくはC_1－C_3アルキルであるか、または２つのR^{L1}基が、それらが結合している原子と一緒になって、C_{3-4}シクロアルキルを形成し、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、またはC_3シクロアルキルで任意に置換されており、ｐが、０、１、または２である。いくつかの実施形態では、ｐは、０である。いくつかの実施形態では、ｐは、１である。いくつかの実施形態では、ｐは、２である。
【０１９５】
本明細書でさらに一般に定義されるように、Ｚは、－（L_2）$_n$－（カルボン酸）または－（L_2）$_n$－テトラゾールであり、それぞれのL_2が、独立して、－（Ｃ（R^{L2}）$_2$－であり、さらに、それぞれのR^{L2}が、独立して、Ｈ、ハロ、もしくはC_1－C_3アルキルであるか、または２つのR^{L2}基が、それらが結合している原子と一緒になって、C_3シクロアルキルを形成し、アルキルまたはシクロアルキルが、１つ以上のハロ、－Ｃ

Ｎ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、またはＣ$_3$シクロアルキルで任意に置換されており、ｎが、０、１、２、または３である。いくつかの実施形態では、ｎは、０である。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。いくつかの実施形態では、ｎは、２である。いくつかの実施形態では、ｎは、３である。

【０１９６】

本明細書でさらに一般に定義されるように、Ｒ^{7}は、独立して、ＨまたはＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{7}は、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{7}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{7}は、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{7}は、エチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{7}は、プロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{7}は、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{7}は、ｎ－ブチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{7}は、ｓｅｃ－ブチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{7}は、ｔｅｒｔ－ブチルである。

【０１９７】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{7}は、Ｈまたはメチルである。

【０１９８】

Ｒ^{4}は、２つの結合点、ＮＲ^{7}アミド窒素への一方の結合点およびＺ部分への他方の結合点を有する二価部分であることが理解される。本明細書に列挙される基は、左から右に読み取られ、左の列挙が、ＮＲ^{7}アミド窒素に結合し、右の列挙が、Ｚに結合する。例えば、基－（Ｌ$_1$）$_p$－（Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル）－、－（Ｌ$_1$）$_p$－（３～１２員ヘテロシクリル）－、および－（Ｌ$_1$）$_p$－（５～１０員ヘテロアリール）－の場合、左の－（Ｌ$_1$）$_p$－基は、ＮＲ^{7}アミド窒素に結合する。Ｚ基の一部分、すなわち－（Ｌ$_2$）$_n$－（式中、ｎが、０、１、２、または３である）は、ＮＲ^{7}アミド窒素を末端カルボン酸またはテトラゾール基に接合するリンカーの一部も含むことがさらに理解される。

【０１９９】

それぞれのＬ$_1$が、独立して－（Ｃ（Ｒ^{L1}）$_2$）－である－（Ｌ$_1$）$_p$－のいくつかの実施形態では、少なくとも１つの例のＲ^{L1}は、１つ以上のハロで任意に置換されている－Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキルである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの例のＲ^{L1}は、Ｈである。いくつかの実施形態では、それぞれのＲ^{L1}は、Ｈである、すなわち、それぞれのＬ$_1$は、－（ＣＨ$_2$）－である。

【０２００】

式中、それぞれのＬ$_2$が、独立して－（Ｃ（Ｒ^{L2}）$_2$）－である－（Ｌ$_2$）$_n$－のいくつかの実施形態では、少なくとも１つの例のＲ^{L2}は、１つ以上のハロで任意に置換されている－Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキルである。いくつかの実施形態では、少なくとも２つの例のＲ^{L2}は、Ｈである。いくつかの実施形態では、それぞれのＲ^{L2}は、Ｈである、すなわち、それぞれのＬ$_1$は、－（ＣＨ$_2$）－である。

【０２０１】

いくつかの実施形態では、それぞれのＬ$_1$は、－（ＣＨ$_2$）－であり、それぞれのＬ$_2$は、－（ＣＨ$_2$）－である。いくつかの実施形態では、ｐは、１であり、Ｌ$_1$は、－（ＣＨ（ＣＨ$_3$））－であり、それぞれのＬ$_2$は、－（ＣＨ$_2$）－である。

【０２０２】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}は、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル－、－（ＣＨ$_2$）$_p$－（Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル）－、－（３～１２員ヘテロシクリル）－、－Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール－、または－（ＣＨ$_2$）$_p$－（５～１０員ヘテロアリール）－であり、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシで任意に置換されている。いくつかの実施形態では、ｐは、０である。いくつかの実施形態では、ｐは、１である。いくつかの実施形態では、ｐは、２である。

【０２０３】

いくつかの実施形態では、R^4は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されている－C_1－C_6アルキル－である。

【０２０４】

いくつかの実施形態では、R^4は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで置換されている－C_1－C_6アルキル－である。

【０２０５】

いくつかの実施形態では、R^4は、－（CH_2）$_p$－（C_3－C_{12}シクロアルキル）－、－（３～１２員ヘテロシクリル）－、－C_6－C_{10}アリール－、または－（CH_2）$_p$－（５～１０員ヘテロアリール）－であり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されている。いくつかの実施形態では、ｐは、０である。いくつかの実施形態では、ｐは、１である。いくつかの実施形態では、ｐは、２である。

【０２０６】

いくつかの実施形態では、R^4は、－（CH_2）$_p$－（C_3－C_{12}シクロアルキル）－である。いくつかの実施形態では、ｐは、０である。いくつかの実施形態では、ｐは、１である。いくつかの実施形態では、ｐは、２である。

【０２０７】

いくつかの実施形態では、R^4は、－（CH_2）$_p$－（C_3－C_{12}シクロアルキル）－であり、シクロアルキルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されている。いくつかの実施形態では、ｐは、０である。いくつかの実施形態では、ｐは、１である。いくつかの実施形態では、ｐは、２である。

【０２０８】

いくつかの実施形態では、R^4は、－（CH_2）$_p$－（３～１２員ヘテロシクリル）－である。いくつかの実施形態では、ｐは、０である。いくつかの実施形態では、ｐは、１である。いくつかの実施形態では、ｐは、２である。

【０２０９】

いくつかの実施形態では、R^4は、－（CH_2）$_p$－（３～１２員ヘテロシクリル）－であり、ヘテロシクリルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されている。いくつかの実施形態では、ｐは、０である。いくつかの実施形態では、ｐは、１である。いくつかの実施形態では、ｐは、２である。

【０２１０】

いくつかの実施形態では、R^4は、－（３～１２員ヘテロシクリル）－である。

【０２１１】

いくつかの実施形態では、R^4は、－（３～１２員ヘテロシクリル）－であり、ヘテロシクリルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されている。

【０２１２】

いくつかの実施形態では、R^4は、－C_6－C_{10}アリール－である。

【０２１３】

いくつかの実施形態では、R^4は、－C_6－C_{10}アリール－であり、アリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、

C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されている。

【０２１４】

いくつかの実施形態では、R^4は、－C_6アリール－である。

【０２１５】

いくつかの実施形態では、R^4は、－C_6アリール－であり、アリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されている。

【０２１６】

いくつかの実施形態では、R^4は、－（CH_2）$_p$－（５～１０員ヘテロアリール）－である。いくつかの実施形態では、ｐは、０である。いくつかの実施形態では、ｐは、１である。いくつかの実施形態では、ｐは、２である。

【０２１７】

いくつかの実施形態では、R^4は、－（CH_2）$_p$－（５～１０員ヘテロアリール）－であり、ヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されている。いくつかの実施形態では、ｐは、０である。いくつかの実施形態では、ｐは、１である。いくつかの実施形態では、ｐは、２である。

【０２１８】

いくつかの実施形態では、R^4は、－（CH_2）$_p$－（６員ヘテロアリール）－である。いくつかの実施形態では、ｐは、０である。いくつかの実施形態では、ｐは、１である。いくつかの実施形態では、ｐは、２である。

【０２１９】

いくつかの実施形態では、R^4は、－（CH_2）$_p$－（６員ヘテロアリール）－であり、ヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されている。いくつかの実施形態では、ｐは、０である。いくつかの実施形態では、ｐは、１である。いくつかの実施形態では、ｐは、２である。

【０２２０】

いくつかの実施形態では、R^4は、－（ｎ－プロピル）－、－（CH_2）$_p$－（C_3－C_{12}シクロアルキル）－、－（３～１２員ヘテロシクリル）－、－C_6－C_{10}アリール－、または－（CH_2）$_p$－（５～１０員ヘテロアリール）－であり、ｎ－プロピル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されている。いくつかの実施形態では、ｐは、０である。いくつかの実施形態では、ｐは、１である。いくつかの実施形態では、ｐは、２である。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、R^4は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されている－（ｎ－プロピル）－である。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、R^4は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシで置換されている－（ｎ－プロピル）－である。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、R^4は、－（ｎ－プロピル）－である。

【０２２４】

いくつかの実施形態では、Ｚは、－（ＣＨ$_2$）$_n$－（カルボン酸）またはテトラゾールである。いくつかの実施形態では、ｎは、０である。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。いくつかの実施形態では、ｎは、２である。いくつかの実施形態では、ｎは、３である。

【０２２５】

いくつかの実施形態では、Ｚは、－（ＣＨ$_2$）$_n$－（カルボン酸）である。いくつかの実施形態では、ｎは、０である。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。いくつかの実施形態では、ｎは、２である。いくつかの実施形態では、ｎは、３である。

【０２２６】

いくつかの実施形態では、ｎは、０であり、Ｚは、カルボン酸である。

【０２２７】

いくつかの実施形態では、Ｚは、－（ＣＨ$_2$）$_n$－テトラゾールである。いくつかの実施形態では、ｎは、０である。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。いくつかの実施形態では、ｎは、２である。いくつかの実施形態では、ｎは、３である。

【０２２８】

いくつかの実施形態では、ｎは、０であり、Ｚは、テトラゾールである。

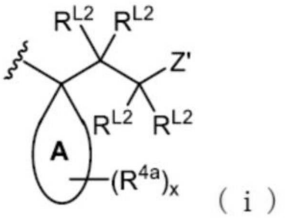
【０２２９】

本明細書に記載されるように、Ｒ^{4}の組み合わせは、二価部分であり、Ｚ基の－（Ｌ$_2$）$_n$－は、ＮＲ^{7}アミド窒素を末端カルボン酸またはテトラゾール基に接合するリンカー基を形成する。いくつかの実施形態では、ＮＲ^{7}アミド窒素と末端カルボン酸またはテトラゾール基との間の最小数の連続した共有結合原子は、３つの連続した共有結合原子である。

【０２３０】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}は、－（Ｌ$_1$）$_p$－（Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル）－または－（Ｌ$_1$）$_p$－（３～１２員ヘテロシクリル）－であり、シクロアルキルまたはヘテロシクリルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、またはＣ$_3$シクロアルキルで任意に置換されており、ｐが、０であり、ｎが、２であり、Ｚが、－（Ｌ$_2$）$_n$－（カルボン酸）または－（Ｌ$_2$）$_n$－テトラゾールであり、ＮＲ^{7}アミド窒素と末端カルボキシル酸またはテトラゾール基との間の最小数の連続した共有結合原子が、３つの連続した共有結合原子である。例えば、いくつかの実施形態では、－Ｒ^4－Ｚは、式（ｉ）の基：

【化６】



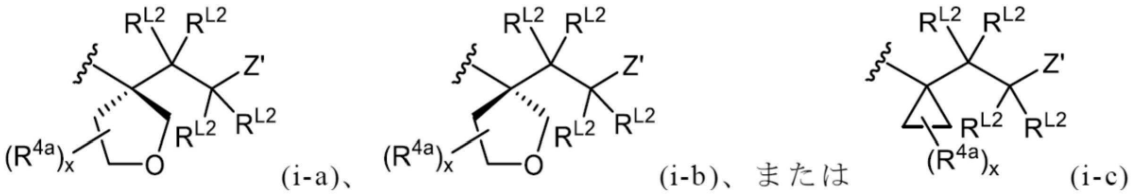
（ｉ）

（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、環Ａが、Ｃ$_3$－Ｃ$_5$シクロアルキルまたは４～５員ヘテロシクリルであり、各Ｒ^{4a}が、独立して、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロアルキル、またはＣ$_3$シクロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの例のＲ^{L2}は、１つ以上のハロで任意に置換されている－Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキルである。いくつかの実施形態では、それぞれのＲ^{L2}は、Ｈである。

【０２３１】

いくつかの実施形態では、式（ｉ）の基は、

【化７】

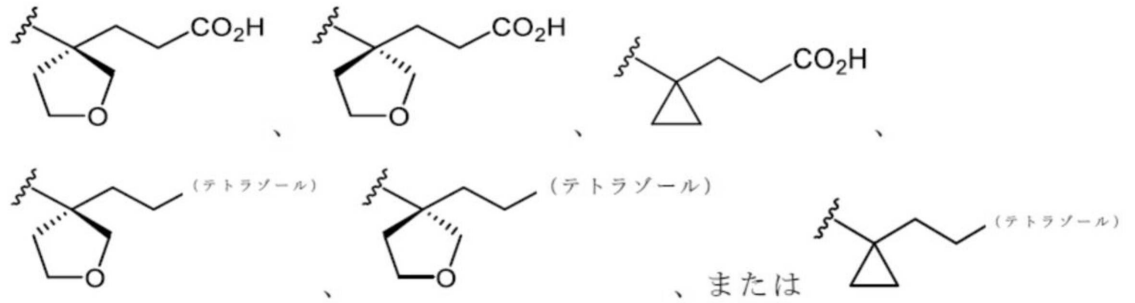


（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸である）である。

【０２３２】

いくつかの実施形態では、式（ｉ）の基は、

【化８】

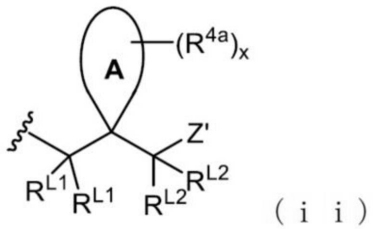


である。

【０２３３】

いくつかの実施形態では、R^4は、－（L_1）$_p$－（C_3－C_{12}シクロアルキル）－または－（L_1）$_p$－（３～１２員ヘテロシクリル）－であり、シクロアルキルまたはヘテロシクリルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、またはC_3シクロアルキルで任意に置換されており、ｐが、１であり、ｎが、１であり、Ｚが、－（L_2）$_n$－（カルボン酸）または－（L_2）$_n$－テトラゾールであり、NR^7アミド窒素と末端カルボキシル酸またはテトラゾール基との間の最小数の連続した共有結合原子が、３つの連続した共有結合原子である。例えば、いくつかの実施形態では、－R^4－Ｚは、式（ｉｉ）の基：

【化９】



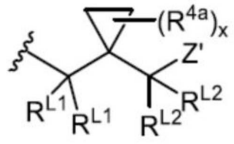
（ｉｉ）

（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、環Ａが、C_3－C_5シクロアルキルまたは４～５員ヘテロシクリルであり、各R^{4a}が、独立して、ハロ、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3ハロアルキル、またはC_3シクロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの例のR^{L1}は、１つ以上のハロで任意に置換されている－C_1－C_3アルキルである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの例のR^{L2}は、１つ以上のハロで任意に置換されている－C_1－C_3アルキルである。いくつかの実施形態では、それぞれのR^{L1}は、Ｈである。いくつかの実施形態では、それぞれのR^{L2}は、Ｈである。いくつかの実施形態では、それぞれのR^{L1}およびR^{L2}は、Ｈである。

【０２３４】

いくつかの実施形態では、式（ｉｉ）の基は、

【化１０】



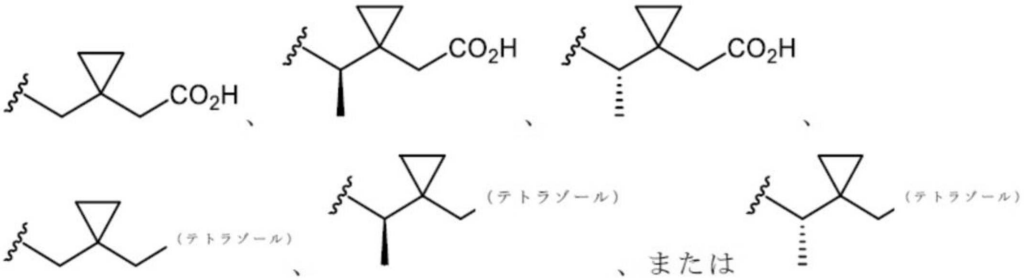
（ｉｉ－ａ）

（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸である）である。

【０２３５】

いくつかの実施形態では、式（ｉｉ－ａ）の基は、

【化１１】

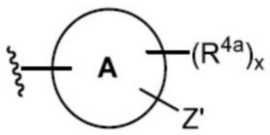


である。

【０２３６】

いくつかの実施形態では、R^4は、－（L_1）$_p$－（C_3－C_{12}シクロアルキル）－、－（L_1）$_p$－（３～１２員ヘテロシクリル）－、－（L_2）$_p$－（C_6－C_{10}アリール）－、または－（L_2）$_p$－（５～１０員ヘテロアリール）－であり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、またはC_3シクロアルキルで任意に置換されており、ｐが、０であり、ｎが、０であり、Ｚが、－（L_2）$_n$－（カルボン酸）または－（L_2）$_n$－テトラゾールであり、NR^7アミド窒素と末端カルボキシル酸またはテトラゾール基との間の最小数の連続した共有結合原子が、３つの連続した共有結合原子である。例えば、いくつかの実施形態では、$-R^4-Z$は、式（ｉｉｉ）の基：

【化１２】



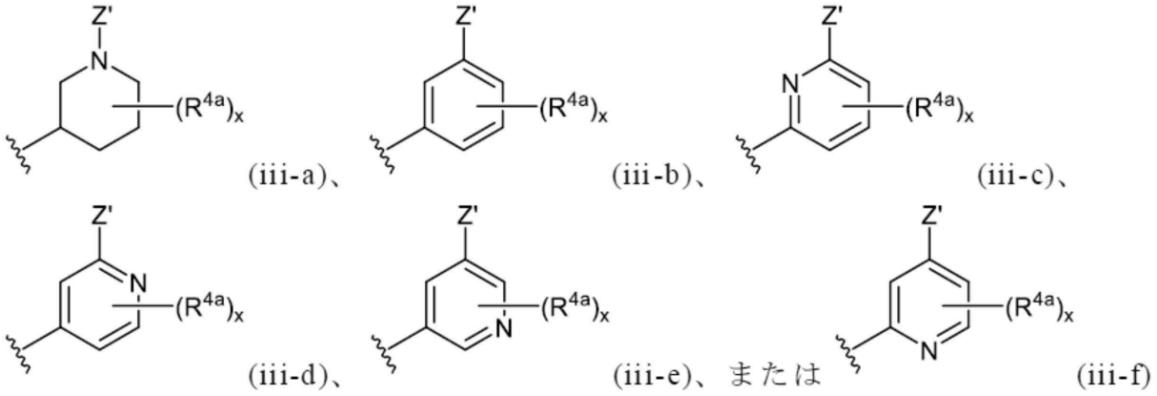
（ｉｉｉ）

（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、環Ａが、C_3－C_5シクロアルキルまたは４～５員ヘテロシクリルであり、各R^{4a}が、独立して、ハロ、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3ハロアルキル、またはC_3シクロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）である。

【０２３７】

いくつかの実施形態では、式（ｉｉｉ）の基は、

【化１３】



(iii-a)、 (iii-b)、 (iii-c)、

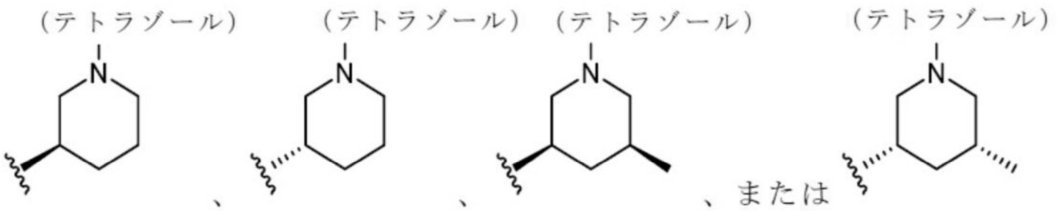
(iii-d)、 (iii-e)、または (iii-f)

（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸である）である。

【０２３８】

いくつかの実施形態では、式（ｉｉｉ－ａ）の基は、

【化１４】



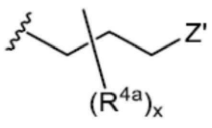
、 、 、または

である。

【０２３９】

いくつかの実施形態では、R^4は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、またはC_3シクロアルキルで任意に置換されている－（ｎ－プロピル）－であり、ｎが、０であり、Ｚが、－（L_2）$_n$－（カルボン酸）または－（L_2）$_n$－テトラゾールであり、NR^7アミド窒素と末端カルボン酸またはテトラゾール基との間の連続した共有結合原子の数が、３つの連続した共有結合原子である。いくつかの実施形態では、R^4は、独立して、０、１、２、または３つのハロ、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3ハロアルキル、またはC_3シクロアルキルで置換されている－（ｎ－プロピル）－であり、ｎが、０であり、Ｚが、－（L_2）$_n$－（カルボン酸）または－（L_2）$_n$－テトラゾールである。いくつかの実施形態では、R^4は、独立して、０、１、２、または３つのフルオロ、－CH_3、－CF_3、またはC_3シクロアルキルで置換されている－（ｎ－プロピル）－であり、ｎが、０であり、Ｚが、－（L_2）$_n$－（カルボン酸）または－（L_2）$_n$－テトラゾールである。いくつかの実施形態では、－R^4－Ｚは、式（ｉｖ）の基：

【化１５】



（ｉｖ）

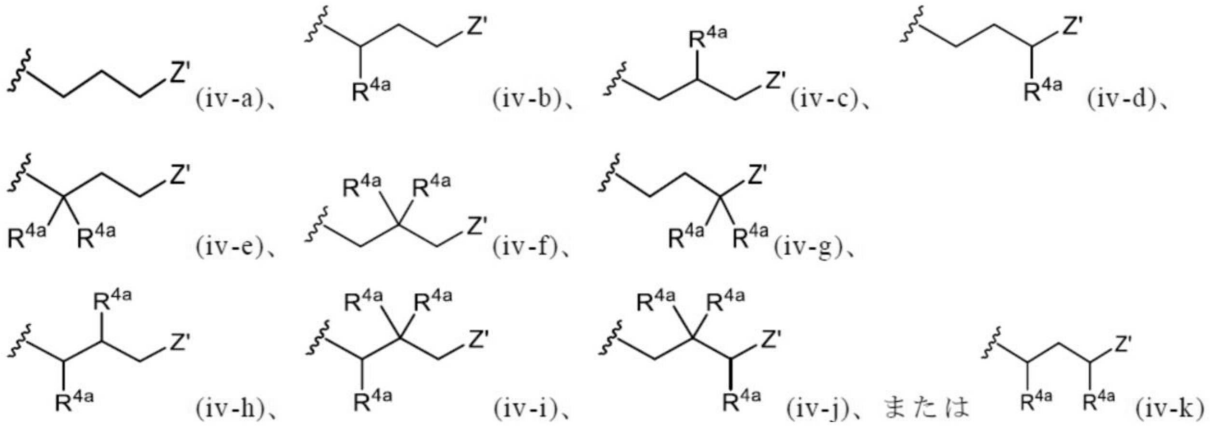
（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、各R^{4a}が、独立して、ハロ、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3ハロアルキル、またはC_3シクロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）である。いくつかの実施形態では、各R^{4a}は、独立して、－CH_3、－CF_3、C_3シクロアルキル、またはフルオロである。いくつかの実施形態では、各R^{4a}は、独立して、式（ｉｖ）の炭素原子のうちのいずれか１つに結合する

。

【０２４０】

いくつかの実施形態では、式（ｉｖ）の基は、式：

【化１６】

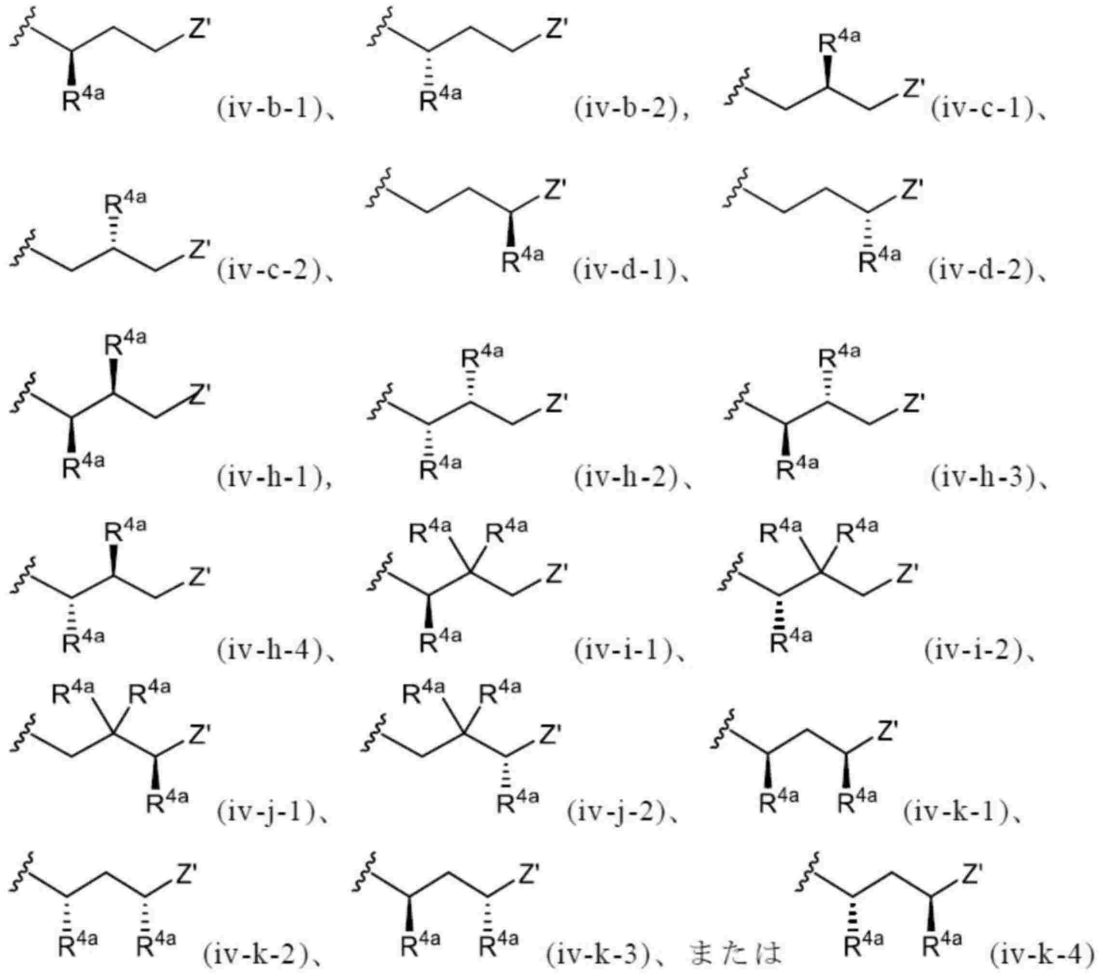


（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、各Ｒ^{4a}が、独立して、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロアルキル、またはＣ$_3$シクロアルキルである）のものである。いくつかの実施形態では、各Ｒ^{4a}は、独立して、－ＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_3$シクロアルキル、またはフルオロである。

【０２４１】

いくつかの実施形態では、式（ｉｖ）の基は、式：

【化１７】



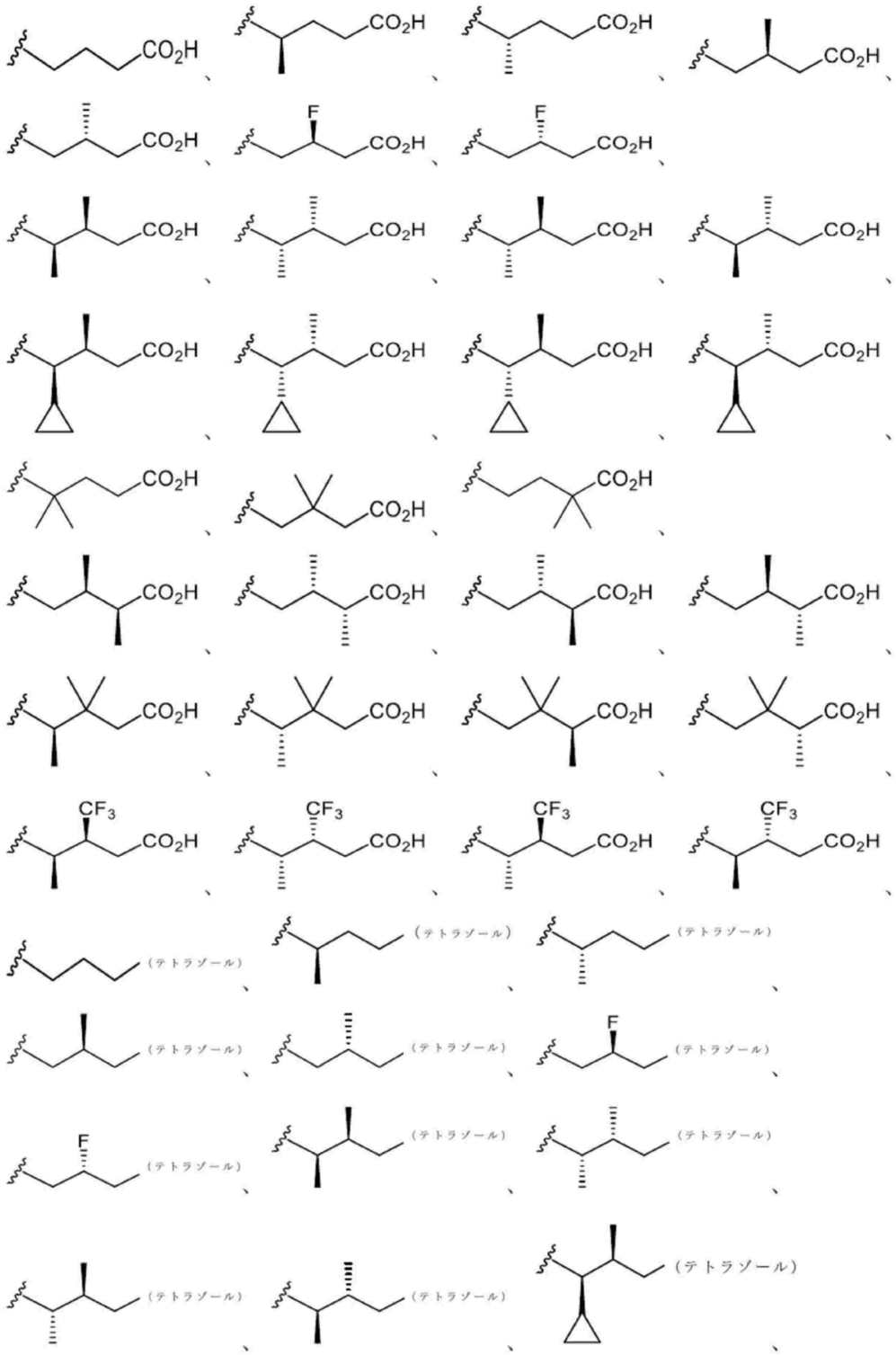
（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、各Ｒ^{4a}が、独立して、ハロ、Ｃ

１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、またはＣ３シクロアルキルである）のものである。いくつかの実施形態では、各Ｒ４ａは、独立して、－ＣＨ３、－ＣＦ３、Ｃ３シクロアルキル、またはフルオロである。

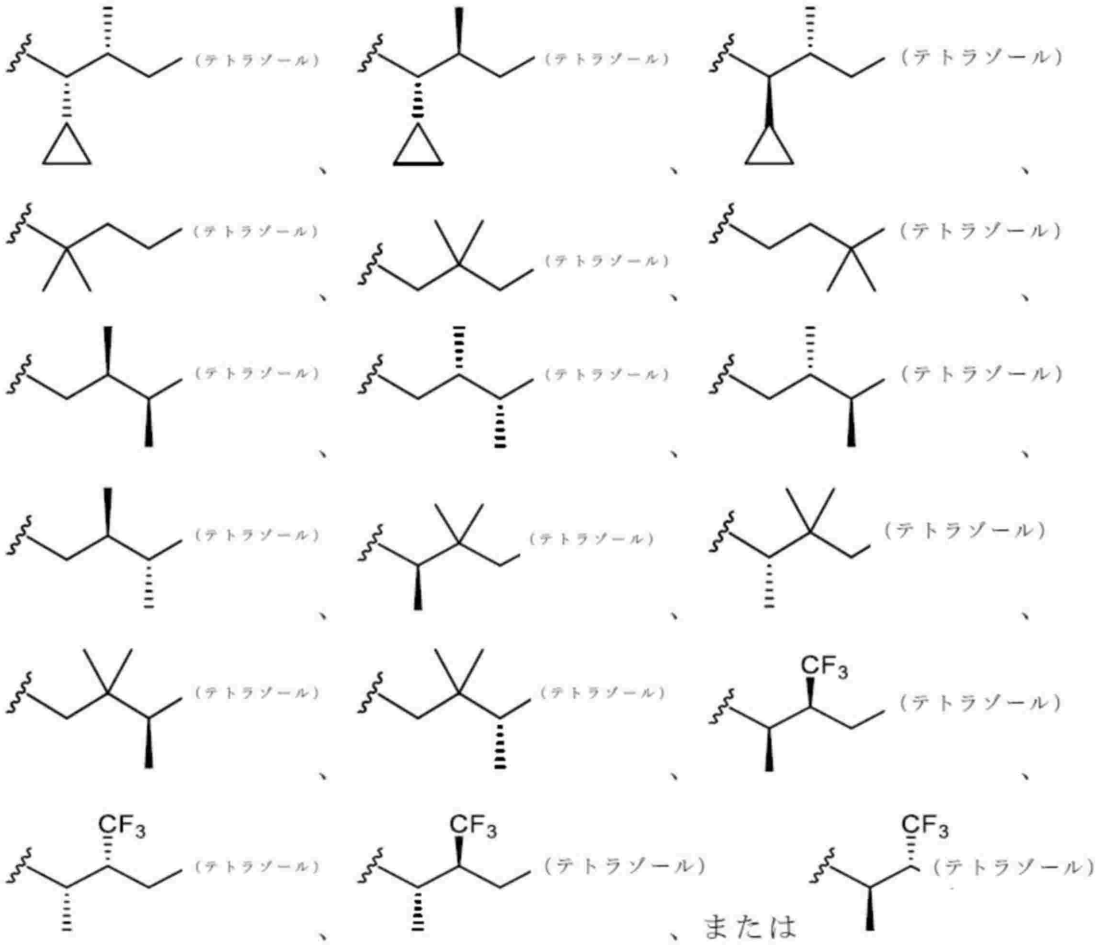
【０２４２】

いくつかの実施形態では、式（ｉｖ）の基は、式：

【化１８－１】



【化１８－２】

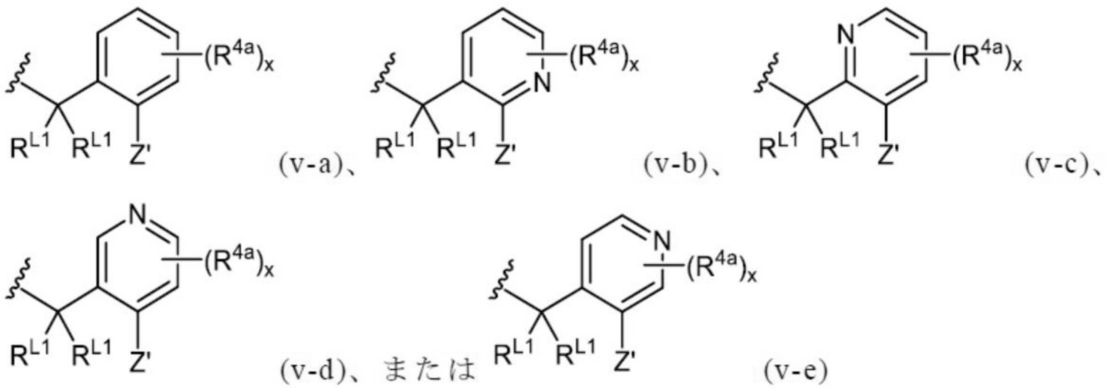


のものである。

【０２４３】

いくつかの実施形態では、ｐは、１であり、ｎは、０であり、Ｚは、－（Ｌ２）ｎ－（カルボン酸）または－（Ｌ２）ｎ－テトラゾールであり、Ｒ４は、－（Ｌ１）ｐ－（Ｃ６－Ｃ１０アリール）－または－（Ｌ１）ｐ－（５～１０員ヘテロアリール）であり、アリールまたはヘテロアリールは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、またはＣ３シクロアルキルで任意に置換されており、ＮＲ７アミド窒素と末端カルボン酸またはテトラゾール基との間の最小数の連続した共有結合原子が、３つの連続した共有結合原子である。いくつかの実施形態では、提供されるのは、式（ｖ）の－Ｒ４－Ｚ基：

【化１９】

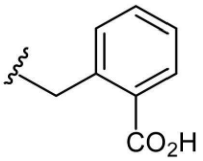


（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、各R^{4a}が、独立して、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの例のR^{L2}は、１つ以上のハロで任意に置換されているＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルである。いくつかの実施形態では、それぞれのR^{L2}は、Ｈである。

【０２４４】

いくつかの実施形態では、式（ｖ－ａ）のR^4－Ｚ基は、

【化２０】

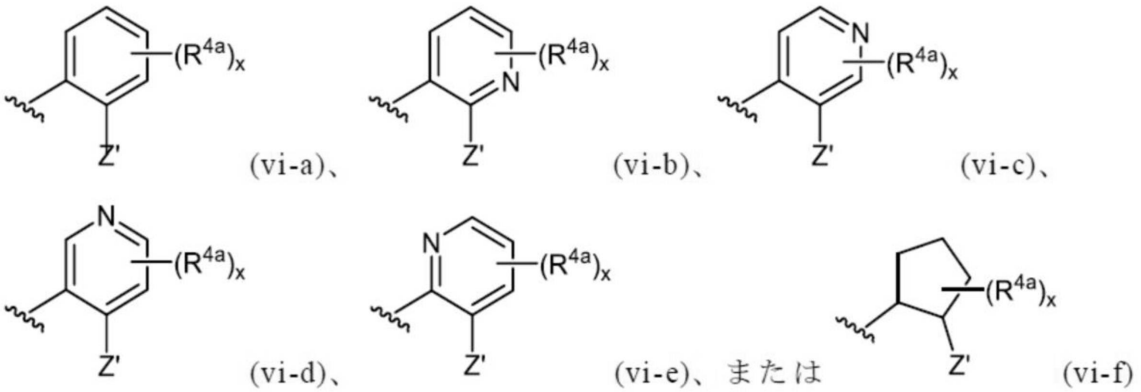


である。

【０２４５】

いくつかの実施形態では、ＮR^7アミド窒素と末端カルボン酸またはテトラゾール基との間の最小数の連続した共有結合原子は、２つの連続した共有結合原子である。例えば、いくつかの実施形態では、ｐは、０であり、ｎは、０であり、Ｚは、－（Ｌ$_2$）$_n$－（カルボン酸）または－（Ｌ$_2$）$_n$－テトラゾールであり、R^4は、－（Ｌ$_1$）$_p$－（Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル）－、－（Ｌ$_1$）$_p$－（３～１２員ヘテロシクリル）－、－（Ｌ$_1$）$_p$－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール）－、または－（Ｌ$_1$）$_p$－（５～１０員ヘテロアリール）であり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、またはＣ$_3$シクロアルキルで任意に置換されており、ＮR^7アミド窒素と末端カルボン酸またはテトラゾール基との間の最小数の連続した共有結合原子が、２つの連続した共有結合原子である。いくつかの実施形態では、提供されるのは、式（ｖｉ）の－R^4－Ｚ基：

【化２１】

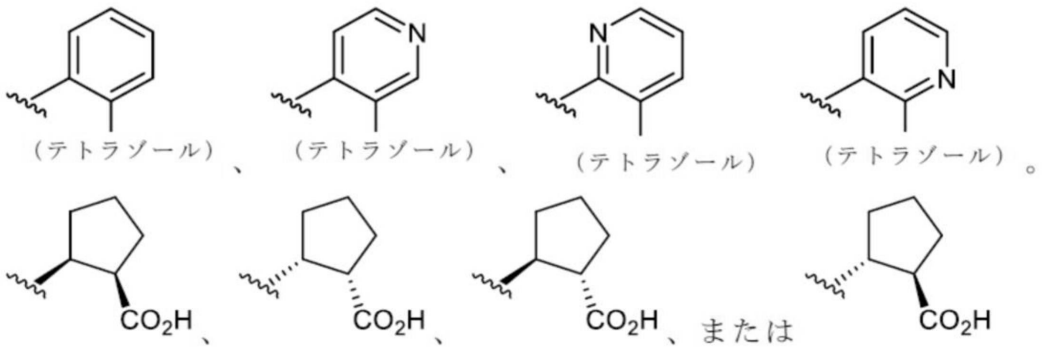


（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、各R^{4a}が、独立して、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）である。

【０２４６】

いくつかの実施形態では、式（ｖｉ）のR^4－Ｚ基は、

【化２２】

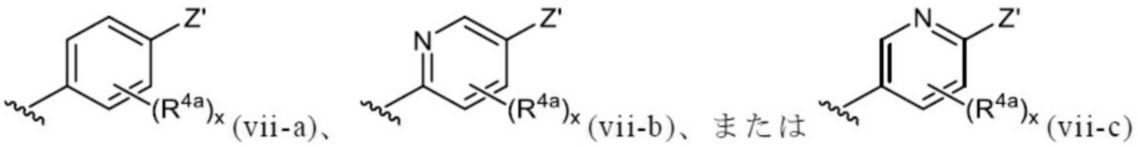


である。

【０２４７】

いくつかの実施形態では、ＮＲ^{7}アミド窒素と末端カルボン酸またはテトラゾール基との間の最小数の連続した共有結合原子は、４つの連続した共有結合原子（例えば、炭素原子）である。例えば、いくつかの実施形態では、ｐは、０であり、ｎは、０であり、Ｚは、－（Ｌ$_{2}$）$_{n}$－（カルボン酸）または－（Ｌ$_{2}$）$_{n}$－テトラゾールであり、Ｒ^{4}は、－（Ｌ$_{1}$）$_{p}$－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール）－または－（Ｌ$_{1}$）$_{p}$－（５～１０員ヘテロアリール）－であり、アリールまたはヘテロアリールは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、またはＣ$_{3}$シクロアルキルで任意に置換されており、ＮＲ^{7}アミド窒素と末端カルボン酸またはテトラゾール基との間の最小数の連続した共有結合原子が、４つの連続した共有結合原子である。いくつかの実施形態では、提供されるのは、式（ｖｉｉ）の－Ｒ^{4}－Ｚ基：

【化２３】

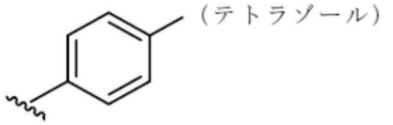


（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、各Ｒ^{4a}が、独立して、ハロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$ハロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）である。

【０２４８】

いくつかの実施形態では、式（ｖｉｉ）のＲ^{4}－Ｚ基は、

【化２４】



である。

【０２４９】

（ｃ）Ｒ^{1}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{6}’、Ｒ^{6}’基

本明細書で一般に定義されるように、各Ｒ^{5}は、独立して、フルオロもしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、アルキルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、もしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシで任意に置換されているか、または両方のＲ^{5}が、それらが結合している原子と一緒に環化して、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、もしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシで任意に置換されているＣ$_{3}$－Ｃ$_{12}$シクロアルキルを

形成する。

【０２５０】

いくつかの実施形態では、それぞれのR^5は、同じ基である。いくつかの実施形態では、それぞれのR^5は、ハロである。例えば、いくつかの実施形態では、それぞれのR^5は、フルオロである。いくつかの実施形態では、それぞれのR^5は、任意に置換されている同じC_1-C_6アルキル基、例えば、$-CH_3$である。いくつかの実施形態では、それぞれのR^5は、異なる。

【０２５１】

いくつかの実施形態では、それぞれのR^5は、独立して、C_1-C_6アルキルであり、アルキルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、またはC_1-C_6アルコキシで任意に置換されている。

【０２５２】

いくつかの実施形態では、それぞれのR^5は、独立して、C_1-C_6アルキルであり、アルキルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、またはC_1-C_6アルコキシで置換されている。

【０２５３】

いくつかの実施形態では、それぞれのR^5は、独立して、C_1-C_6アルキルである。

【０２５４】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つの例のR^5は、メチルである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの例のR^5は、エチルである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの例のR^5は、プロピルである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの例のR^5は、ブチルである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの例のR^5は、ペンチルである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの例のR^5は、ヘキシルである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの例のR^5は、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの例のR^5は、イソブチルである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの例のR^5は、イソペンチルである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの例のR^5は、イソヘキシルである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの例のR^5は、ｓｅｃブチルである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの例のR^5は、ｓｅｃペンチルである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの例のR^5は、ｓｅｃヘキシルである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの例のR^5は、ｔｅｒｔブチルである。

【０２５５】

いくつかの実施形態では、両方のR^5は、それらが結合している原子と一緒に環化して、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、またはC_1-C_6アルコキシで任意に置換されているC_3-C_{12}シクロアルキルを形成する。

【０２５６】

いくつかの実施形態では、両方のR^5は、それらが結合している原子と一緒に環化して、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、またはC_1-C_6アルコキシで任意に置換されているC_3-C_{12}シクロアルキルを形成する。

【０２５７】

いくつかの実施形態では、両方のR^5は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C_3-C_{12}シクロアルキルを形成する。

【０２５８】

いくつかの実施形態では、両方のR^5は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C_3シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、両方のR^5は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C_4シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態

では、両方のR^{5}は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C$_{5}$シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、両方のR^{5}は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C$_{6}$シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、両方のR^{5}は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C$_{7}$シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、両方のR^{5}は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C$_{8}$シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、両方のR^{5}は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C$_{9}$シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、両方のR^{5}は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C$_{10}$シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、両方のR^{5}は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C$_{11}$シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、両方のR^{5}は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C$_{12}$シクロアルキルを形成する。

【０２５９】

いくつかの実施形態では、それぞれのR^{5}は、フルオロおよびC$_{1}$－C$_{6}$アルキルからなる群から選択されるか、または両方のR^{5}は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C$_{3}$シクロアルキルを形成する。

【０２６０】

いくつかの実施形態では、それぞれのR^{5}は、フルオロおよびC$_{1}$－C$_{6}$アルキルからなる群から選択されるか、または両方のR^{5}は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C$_{3}$もしくはC$_{5}$シクロアルキルを形成する。

【０２６１】

いくつかの実施形態では、それぞれのR^{5}は、同じであり、フルオロおよびC$_{1}$－C$_{6}$アルキルからなる群から選択されるか、または両方のR^{5}は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C$_{3}$もしくはC$_{5}$シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、それぞれのR^{5}は、同じであり、フルオロおよび－CH$_{3}$からなる群から選択されるか、または両方のR^{5}は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C$_{3}$もしくはC$_{5}$シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、それぞれのR^{5}は、フルオロである。いくつかの実施形態では、それぞれのR^{5}は、－CH$_{3}$である。いくつかの実施形態では、両方のR^{5}は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C$_{3}$またはC$_{5}$シクロアルキルを形成する。

【０２６２】

いくつかの実施形態では、それぞれのR^{5}は、同じであり、フルオロおよびC$_{1}$－C$_{6}$アルキルからなる群から選択されるか、または両方のR^{5}は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C$_{3}$シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、それぞれのR^{5}は、同じであり、フルオロおよび－CH$_{3}$からなる群から選択されるか、または両方のR^{5}は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C$_{3}$シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、それぞれのR^{5}は、フルオロである。いくつかの実施形態では、それぞれのR^{5}は、－CH$_{3}$である。いくつかの実施形態では、両方のR^{5}は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C$_{3}$シクロアルキルを形成する。

【０２６３】

本明細書で一般に定義されるように、R^{1}は、ハロ、－CN、C$_{1}$－C$_{6}$アルキル、C$_{2}$－C$_{6}$アルケニル、C$_{2}$－C$_{6}$アルキニル、C$_{1}$－C$_{6}$ハロアルキル、C$_{1}$－C$_{6}$アルコキシ、またはC$_{3}$－C$_{12}$シクロアルキルである。

【０２６４】

いくつかの実施形態では、R^{1}は、ハロまたは－CNである。

【０２６５】

いくつかの実施形態では、R^{1}は、ハロである。いくつかの実施形態では、R^{1}は、F、Br、Cl、またはIである。いくつかの実施形態では、R^{1}は、F、Br、またはClである。いくつかの実施形態では、R^{1}は、Fである。いくつかの実施形態では、R^{1}は、Brである。いくつかの実施形態では、R^{1}は、Clである。いくつかの実施形態では、R^{1}は、Iである。

【０２６６】
いくつかの実施形態では、R^1は、－ＣＮである。
【０２６７】
いくつかの実施形態では、R^1は、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、またはC_3－C_{12}シクロアルキルである。
【０２６８】
いくつかの実施形態では、R^1は、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、またはC_2－C_6アルキニルである。
【０２６９】
いくつかの実施形態では、R^1は、C_1－C_6アルキルである。
【０２７０】
いくつかの実施形態では、R^1は、メチルである。いくつかの実施形態では、R^1は、エチルである。いくつかの実施形態では、R^1は、プロピルである。いくつかの実施形態では、R^1は、ブチルである。いくつかの実施形態では、R^1は、ペンチルである。いくつかの実施形態では、R^1は、ヘキシルである。いくつかの実施形態では、R^1は、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、R^1は、イソブチルである。いくつかの実施形態では、R^1は、イソペンチルである。いくつかの実施形態では、R^1は、イソヘキシルである。いくつかの実施形態では、R^1は、ｓｅｃブチルである。いくつかの実施形態では、R^1は、ｓｅｃペンチルである。いくつかの実施形態では、R^1は、ｓｅｃヘキシルである。いくつかの実施形態では、R^1は、ｔｅｒｔブチルである。
【０２７１】
いくつかの実施形態では、R^1は、C_2－C_6アルケニルである。
【０２７２】
いくつかの実施形態では、R^1は、C_2アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^1は、C_3アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^1は、C_4アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^1は、C_5アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^1は、C_6アルケニルである。
【０２７３】
いくつかの実施形態では、R^1は、C_2－C_6アルキニルである。
【０２７４】
いくつかの実施形態では、R^1は、C_2アルキニルである。いくつかの実施形態では、R^1は、C_3アルキニルである。いくつかの実施形態では、R^1は、C_4アルキニルである。いくつかの実施形態では、R^1は、C_5アルキニルである。いくつかの実施形態では、R^1は、C_6アルキニルである。
【０２７５】
いくつかの実施形態では、R^1は、C_1－C_6ハロアルキルまたは、C_1－C_6アルコキシである。
【０２７６】
いくつかの実施形態では、R^1は、C_1－C_6ハロアルキルである。
【０２７７】
いくつかの実施形態では、R^1は、ハロメチルである。いくつかの実施形態では、R^1は、ハロエチルである。いくつかの実施形態では、R^1は、ハロプロピルである。いくつかの実施形態では、R^1は、ハロブチルである。いくつかの実施形態では、R^1は、ハロペンチルである。いくつかの実施形態では、R^1は、ハロヘキシルである。
【０２７８】
いくつかの実施形態では、R^1は、C_1－C_6アルコキシである。
【０２７９】
いくつかの実施形態では、R^1は、メトキシである。いくつかの実施形態では、R^1は、エトキシである。いくつかの実施形態では、R^1は、プロポキシである。いくつかの実

施形態では、R^1は、ブトキシである。いくつかの実施形態では、R^1は、ペントキシである。いくつかの実施形態では、R^1は、ヘキシルオキシである。

【０２８０】

いくつかの実施形態では、R^1は、C_3-C_{12}シクロアルキルである。

【０２８１】

いくつかの実施形態では、R^1は、C_3-C_6シクロアルキルである。

【０２８２】

いくつかの実施形態では、R^1は、C_3シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^1は、C_4シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^1は、C_5シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^1は、C_6シクロアルキルである。

【０２８３】

いくつかの実施形態では、R^1は、C_7シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^1は、C_8シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^1は、C_9シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^1は、C_{10}シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^1は、C_{11}シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^1は、C_{12}シクロアルキルである。

【０２８４】

いくつかの実施形態では、R^1は、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、CF_3、シクロプロピル、メチル、イソプロピル、またはシクロペンチルである。

【０２８５】

本明細書で一般に定義されるように、R^6は、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、またはC_1-C_6アルコキシである。

【０２８６】

いくつかの実施形態では、R^6は、Ｈである。

【０２８７】

いくつかの実施形態では、R^6は、ハロ、－ＯＨ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、またはC_1-C_6アルコキシである。

【０２８８】

いくつかの実施形態では、R^6は、ハロまたは－ＯＨである。

【０２８９】

いくつかの実施形態では、R^6は、ハロである。

【０２９０】

いくつかの実施形態では、R^6は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩである。いくつかの実施形態では、R^6は、Ｆ、Ｃｌ、またはＢｒである。

【０２９１】

いくつかの実施形態では、R^6は、Ｆである。いくつかの実施形態では、R^6は、Ｃｌである。いくつかの実施形態では、R^6は、Ｂｒである。いくつかの実施形態では、R^6は、Ｉである。

【０２９２】

いくつかの実施形態では、R^6は、－ＯＨである。

【０２９３】

いくつかの実施形態では、R^6は、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、またはC_1-C_6アルコキシである。

【０２９４】

いくつかの実施形態では、R^6は、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、またはC_2-C_6アルキニルである。

【０２９５】

いくつかの実施形態では、R^6は、C_1-C_6アルキルである。

【０２９６】
いくつかの実施形態では、R^6は、メチルである。いくつかの実施形態では、R^6は、エチルである。いくつかの実施形態では、R^6は、プロピルである。いくつかの実施形態では、R^6は、ブチルである。いくつかの実施形態では、R^6は、ペンチルである。いくつかの実施形態では、R^6は、ヘキシルである。いくつかの実施形態では、R^6は、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、R^6は、イソブチルである。いくつかの実施形態では、R^6は、イソペンチルである。いくつかの実施形態では、R^6は、イソヘキシルである。いくつかの実施形態では、R^6は、ｓｅｃブチルである。いくつかの実施形態では、R^6は、ｓｅｃペンチルである。いくつかの実施形態では、R^6は、ｓｅｃヘキシルである。いくつかの実施形態では、R^6は、ｔｅｒｔブチルである。
【０２９７】
いくつかの実施形態では、R^6は、C_2-C_6アルケニルである。
【０２９８】
いくつかの実施形態では、R^6は、C_2アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^6は、C_3アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^6は、C_4アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^6は、C_5アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^6は、C_6アルケニルである。
【０２９９】
いくつかの実施形態では、R^6は、C_2-C_6アルキニルである。
【０３００】
いくつかの実施形態では、R^6は、C_2アルキニルである。いくつかの実施形態では、R^6は、C_3アルキニルである。いくつかの実施形態では、R^6は、C_4アルキニルである。いくつかの実施形態では、R^6は、C_5アルキニルである。いくつかの実施形態では、R^6は、C_6アルキニルである。
【０３０１】
いくつかの実施形態では、R^6は、C_1-C_6ハロアルキルまたは、C_1-C_6アルコキシである。
【０３０２】
いくつかの実施形態では、R^6は、C_1-C_6ハロアルキルである。
【０３０３】
いくつかの実施形態では、R^6は、ハロメチルである。いくつかの実施形態では、R^6は、ハロエチルである。いくつかの実施形態では、R^6は、ハロプロピルである。いくつかの実施形態では、R^6は、ハロブチルである。いくつかの実施形態では、R^6は、ハロペンチルである。いくつかの実施形態では、R^6は、ハロヘキシルである。
【０３０４】
いくつかの実施形態では、R^6は、C_1-C_6アルコキシである。
【０３０５】
いくつかの実施形態では、R^6は、メトキシである。いくつかの実施形態では、R^6は、エトキシである。いくつかの実施形態では、R^6は、プロポキシである。いくつかの実施形態では、R^6は、ブトキシである。いくつかの実施形態では、R^6は、ペントキシである。いくつかの実施形態では、R^6は、ヘキシルオキシである。
【０３０６】
いくつかの実施形態では、R^6は、Ｈ、Ｆ、または－ＯＨである。
【０３０７】
本明細書で一般に定義されるように、$R^{6'}$は、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、またはC_1-C_6アルコキシである。
【０３０８】
いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、Ｈである。
【０３０９】

いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ハロ、－ＯＨ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシである。

【０３１０】

いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ハロまたは－ＯＨである。

【０３１１】

いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ハロである。

【０３１２】

いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、Ｆ、Ｃｌ、またはＢｒである。

【０３１３】

いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、Ｆである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、Ｃｌである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、Ｂｒである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、Ｉである。

【０３１４】

いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、－ＯＨである。

【０３１５】

いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシである。

【０３１６】

いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、またはC_2－C_6アルキニルである。

【０３１７】

いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_1－C_6アルキルである。

【０３１８】

いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、メチルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、エチルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、プロピルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ブチルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ペンチルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ヘキシルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、イソブチルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、イソペンチルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、イソヘキシルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ｓｅｃブチルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ｓｅｃペンチルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ｓｅｃヘキシルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ｔｅｒｔブチルである。

【０３１９】

いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_2－C_6アルケニルである。

【０３２０】

いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_2アルケニルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_3アルケニルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_4アルケニルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_5アルケニルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_6アルケニルである。

【０３２１】

いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_2－C_6アルキニルである。

【０３２２】

いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_2アルキニルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_3アルキニルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_4アルキニルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_5アルキニルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_6アルキニルである。

【０３２３】

いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_1－C_6ハロアルキルまたは、C_1－C_6アルコ

キシである。
【０３２４】
いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_1-C_6ハロアルキルである。
【０３２５】
いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ハロメチルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ハロエチルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ハロプロピルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ハロブチルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ハロペンチルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ハロヘキシルである。
【０３２６】
いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_1-C_6アルコキシである。
【０３２７】
いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、メトキシである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、エトキシである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、プロポキシである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ブトキシである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ペントキシである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ヘキシルオキシである。
【０３２８】
いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、Ｈ、Ｆ、CF_3、メトキシ、または－ＯＨである。
【０３２９】
本明細書で一般に定義されるように、$R^{6''}$は、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、またはC_1-C_6アルコキシである。
【０３３０】
いくつかの実施形態では、$R^{6''}$は、Ｈである。
【０３３１】
いくつかの実施形態では、$R^{6''}$は、ハロ、－ＯＨ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、またはC_1-C_6アルコキシである。
【０３３２】
いくつかの実施形態では、$R^{6''}$は、ハロまたは－ＯＨである。
【０３３３】
いくつかの実施形態では、$R^{6''}$は、ハロである。
【０３３４】
いくつかの実施形態では、$R^{6''}$は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩである。いくつかの実施形態では、$R^{6''}$は、Ｆ、Ｃｌ、またはＢｒである。
【０３３５】
いくつかの実施形態では、$R^{6''}$は、Ｆである。いくつかの実施形態では、$R^{6''}$は、Ｃｌである。いくつかの実施形態では、$R^{6''}$は、Ｂｒである。いくつかの実施形態では、$R^{6''}$は、Ｉである。
【０３３６】
いくつかの実施形態では、$R^{6''}$は、－ＯＨである。
【０３３７】
いくつかの実施形態では、$R^{6''}$は、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、またはC_1-C_6アルコキシである。
【０３３８】
いくつかの実施形態では、$R^{6''}$は、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、またはC_2-C_6アルキニルである。
【０３３９】
いくつかの実施形態では、$R^{6''}$は、C_1-C_6アルキルである。
【０３４０】
いくつかの実施形態では、$R^{6''}$は、メチルである。いくつかの実施形態では、$R^{6''}$は

、エチルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、プロピルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ブチルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ペンチルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ヘキシルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、イソブチルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、イソペンチルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、イソヘキシルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ｓｅｃブチルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ｓｅｃペンチルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ｓｅｃヘキシルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ｔｅｒｔブチルである。

【０３４１】

いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_2-C_6アルケニルである。

【０３４２】

いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_2アルケニルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_3アルケニルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_4アルケニルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_5アルケニルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_6アルケニルである。

【０３４３】

いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_2-C_6アルキニルである。

【０３４４】

いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_2アルキニルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_3アルキニルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_4アルキニルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_5アルキニルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_6アルキニルである。

【０３４５】

いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_1-C_6ハロアルキルまたは、C_1-C_6アルコキシである。

【０３４６】

いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_1-C_6ハロアルキルである。

【０３４７】

いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ハロメチルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ハロエチルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ハロプロピルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ハロブチルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ハロペンチルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ハロヘキシルである。

【０３４８】

いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、C_1-C_6アルコキシである。

【０３４９】

いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、メトキシである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、エトキシである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、プロポキシである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ブトキシである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ペントキシである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ヘキシルオキシである。

【０３５０】

いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、ＨまたはＦである。

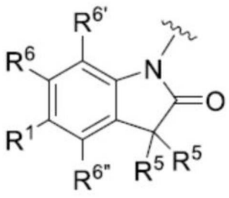
【０３５１】

いくつかの実施形態では、R^{1}は、ハロ、C_1-C_3アルキル、C_1-C_3ハロアルキル、またはC_3-C_5シクロアルキルであり、R^{6}は、Ｈ、ハロ、または－ＯＨであり、$R^{6'}$は、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、C_1-C_3アルキル、C_1-C_3ハロアルキル、またはC_1-C_3アルコキシであり、$R^{6'}$は、ＨまたはハロでＨである。

【０３５２】

いくつかの実施形態では、式（ｖｉｉｉ）の６，５－二環式コア：

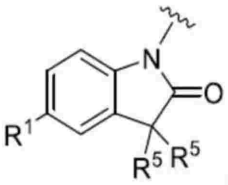
【化２５】



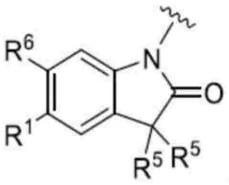
（ｖｉｉｉ）

は、式：

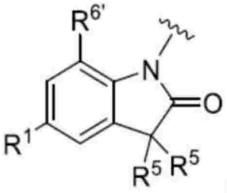
【化２６】



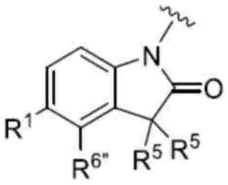
(viii-a)、



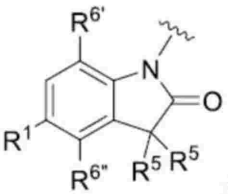
(viii-b)、



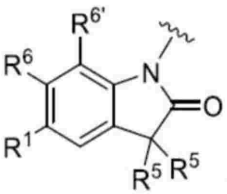
(viii-c)、



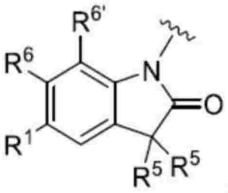
(viii-d)、



(viii-e)、



(viii-f)、または



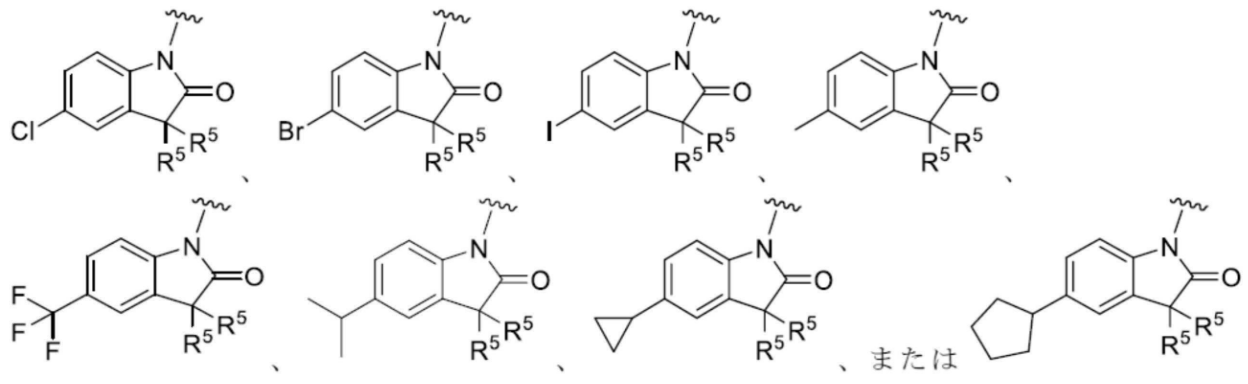
(viii-g)

（式中、R^6、$R^{6'}$、および$R^{6''}$のうちの少なくとも１つは、Ｈではない）のものである。式（ｖｉｉｉ）のいくつかの実施形態では、R^1は、ハロ、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3ハロアルキル、またはC_3－C_5シクロアルキルであり、R^6は、ハロまたは－ＯＨであり、$R^{6'}$は、ハロ、－ＯＨ、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3ハロアルキル、またはC_1－C_3アルコキシであり、$R^{6''}$は、ハロである。いくつかの実施形態では、それぞれのR^5は、独立して、同じかもしくは異なり、フルオロもしくはC_1－C_3アルキルからなる群から選択されるか、または両方のR^5は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C_3－C_5シクロアルキルを形成する。

【０３５３】

式（ｖｉｉｉ－ａ）のいくつかの実施形態では、６，５－二環式コアは、式：

【化２７】



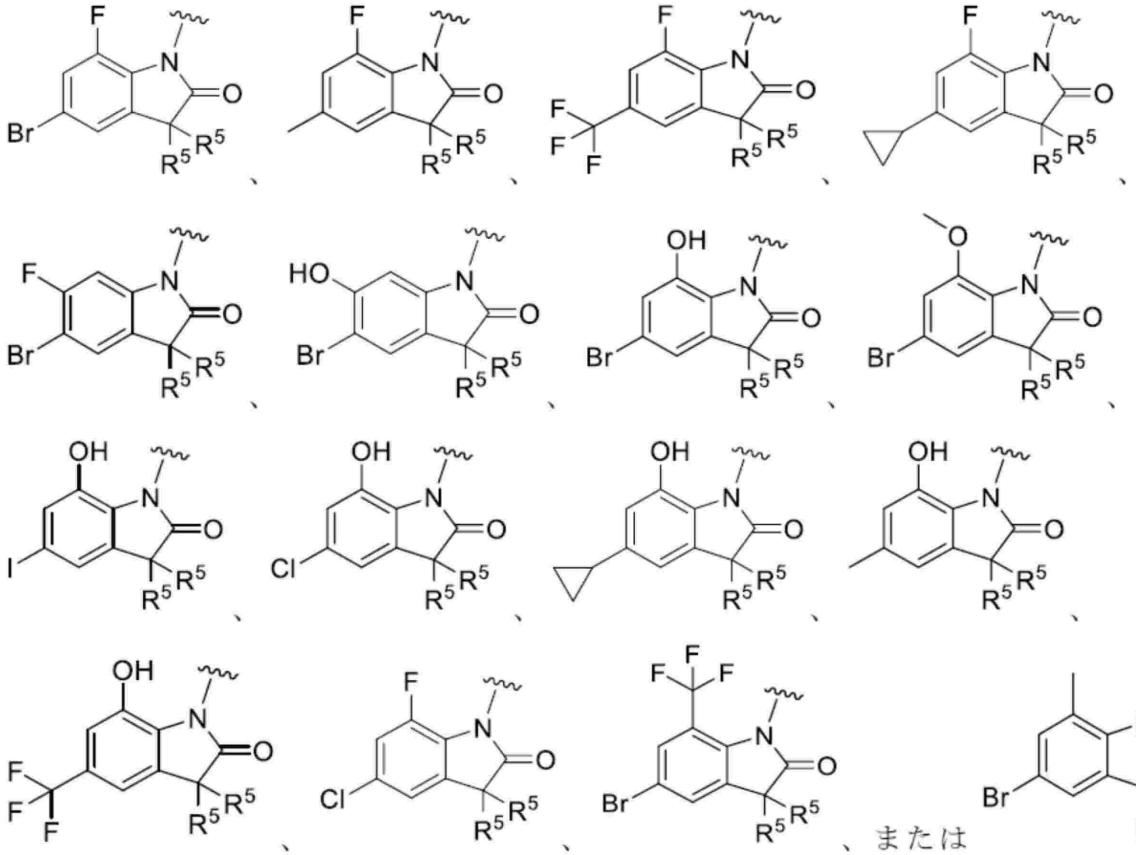
、または

のものである。

【０３５４】

式（ｖｉｉｉ－ｃ）のいくつかの実施形態では、６，５－二環式コアは、式：

【化２８】

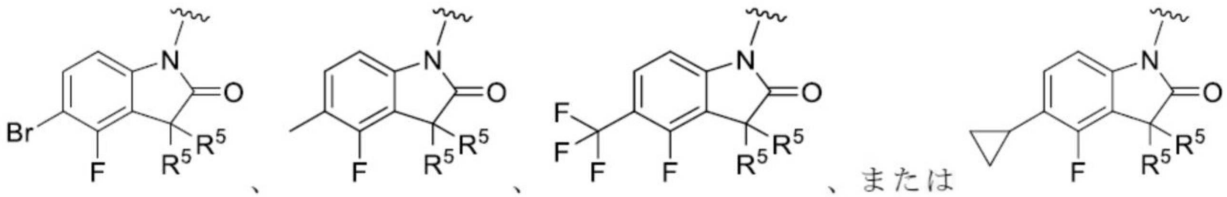


のものである。

【０３５５】

式（ｖｉｉｉ－ｄ）のいくつかの実施形態では、６，５－二環式コアは、式：

【化２９】

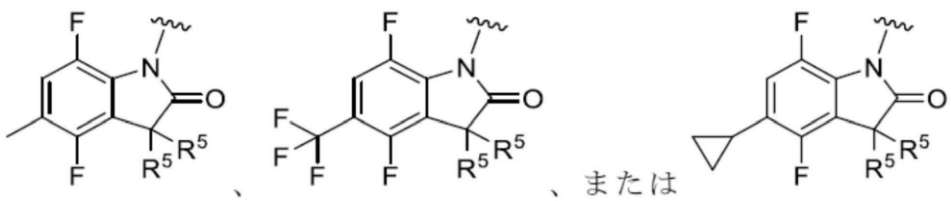


のものである。

【０３５６】

式（ｖｉｉｉ－ｅ）のいくつかの実施形態では、６，５－二環式コアは、式：

【化３０】



のものである。

【０３５７】

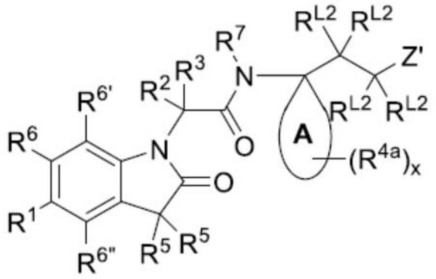
（ｄ）追加の実施形態

本開示の化合物について、変数R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$、R^7、Z、L_1、L_2、n、およびpは、各々、該当する場合、本明細書に記載の基から選択されてもよく、変数R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$、R^7、Z、L_1、L_2、n、およびpのうちのいずれかについて本明細書に記載の任意の基は、該当する場合、残りの変数R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$、R^7、Z、L_1、L_2、n、およびpのうちの１つ以上について本明細書に記載の任意の基と組み合わせられてもよいことが理解される。

【０３５８】

例えば、$-R^4-Z$が式（ｉ）の基である場合のいくつかの実施形態では、提供されるのは、式（Ｉ－Ｂ）の化合物：

【化３１】



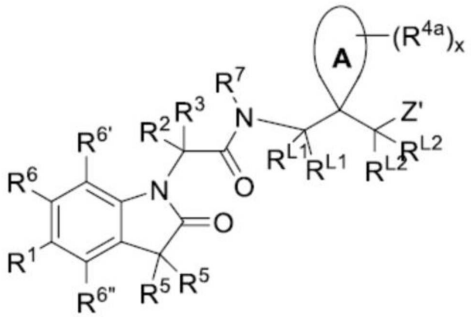
（Ｉ－Ｂ）

またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、もしくは多形体（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、環Ａが、C_3-C_5シクロアルキルまたは４～５員ヘテロシクリルであり、各R^{4a}が、独立して、ハロ、C_1-C_3アルキル、C_1-C_3ハロアルキル、またはC_3シクロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）である。いくつかの実施形態では、各R^{4a}は、独立して、$-CH_3$、$-CF_3$、C_3シクロアルキル、またはフルオロである。いくつかの実施形態では、ｎは、０であり、R^{4a}は、存在しない。いくつかの実施形態では、ｎは、１、２、または３であり、それぞれのR^{4a}は、独立して、$-CH_3$、$-CF_3$、C_3シクロアルキル、またはフルオロである。いくつかの実施形態では、それぞれのR^2およびR^3は、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｚ’は、カルボン酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの例のR^{L2}は、１つ以上のハロで任意に置換されている$-C_1-C_3$アルキルである。いくつかの実施形態では、それぞれのR^{L2}は、Ｈである。いくつかの実施形態では、式（ｉ）の$-R^4-Z$基は、式（ｉ－ｃ）のものである。いくつかの実施形態では、R^1は、ハロ、C_1-C_3アルキル、C_1-C_3ハロアルキル、またはC_3-C_5シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^6は、Ｈ、ハロ、または$-OH$である。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、Ｈ、ハロ、$-OH$、C_1-C_3アルキル、C_1-C_3ハロアルキル、またはC_1-C_3アルコキシである。いくつかの実施形態では、$R^{6''}$は、ＨまたはハロでＨである。いくつかの実施形態では、式（ｖｉｉｉ）の６，５－二環式コアは、式（ｖｉｉｉ－ｃ）、（ｖｉｉｉ－ｄ）、または（ｖｉｉｉ－ｅ）のものである。いくつかの実施形態では、それぞれのR^5は、独立して、同じかまたは異なり、フルオロまたはC_{1-3}アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、両方のR^5は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C_3シクロアルキルを形成する。

【０３５９】

$-R^4-Z$が式（ｉｉ）の基である場合のいくつかの実施形態では、提供されるのは、式（Ｉ－Ｃ）の化合物：

【化３２】



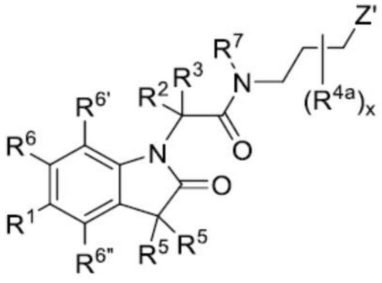
（Ｉ－Ｃ）

またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、もしくは多形体（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、環Ａが、Ｃ$_3$－Ｃ$_5$シクロアルキルまたは４～５員ヘテロシクリルであり、各Ｒ^{4a}が、独立して、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロアルキル、またはＣ$_3$シクロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）である。いくつかの実施形態では、各Ｒ^{4a}は、独立して、－ＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_3$シクロアルキル、またはフルオロである。いくつかの実施形態では、ｎは、０であり、Ｒ^{4a}は、存在しない。いくつかの実施形態では、ｎは、１、２、または３であり、それぞれのＲ^{4a}は、独立して、－ＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_3$シクロアルキル、またはフルオロである。いくつかの実施形態では、それぞれのＲ^{2}およびＲ^{3}は、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｚ’は、カルボン酸である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの例のＲ^{L2}は、１つ以上のハロで置換されている－Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキルである。いくつかの実施形態では、それぞれのＲ^{L2}は、Ｈである。いくつかの実施形態では、式（ｉｉ）の－Ｒ^{4}－Ｚ基は、式（ｉｉ－ａ）のものである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロアルキル、またはＣ$_3$－Ｃ$_5$シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}は、Ｈ、ハロ、または－ＯＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{6’}$は、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロアルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_3$アルコキシである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{6”}$は、Ｈまたはハロである。いくつかの実施形態では、式（ｖｉｉｉ）の６，５－二環式コアは、式（ｖｉｉｉ－ｃ）、（ｖｉｉｉ－ｄ）、または（ｖｉｉｉ－ｅ）のものである。いくつかの実施形態では、それぞれのＲ^{5}は、独立して、同じかまたは異なり、フルオロまたはＣ$_{1-3}$アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、両方のＲ^{5}は、それらが結合している原子と一緒に環化して、Ｃ$_3$シクロアルキルを形成する。

【０３６０】

－Ｒ^{4}－Ｚが式（ｉｖ）の基である場合のいくつかの実施形態では、提供されるのは、式（Ｉ－Ｄ）の化合物：

【化３３】



（Ｉ－Ｄ）

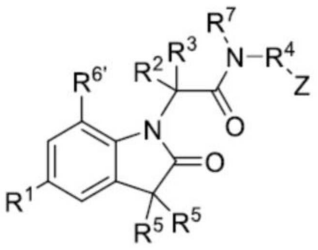
またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、もしくは多形体（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、各Ｒ^{4a}が、独立して、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハ

ロアルキル、またはＣ３シクロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）である。いくつかの実施形態では、各Ｒ４ａは、独立して、－ＣＨ３、－ＣＦ３、Ｃ３シクロアルキル、またはフルオロである。いくつかの実施形態では、ｎは、０であり、Ｒ４ａは、存在しない。いくつかの実施形態では、ｎは、１、２、または３であり、それぞれのＲ４ａは、独立して、－ＣＨ３、－ＣＦ３、Ｃ３シクロアルキル、またはフルオロである。いくつかの実施形態では、それぞれのＲ２およびＲ３は、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｚ’は、カルボン酸である。いくつかの実施形態では、式（ｉｖ）の－Ｒ４－Ｚ基は、式（ｉｖ－ａ）、（ｉｖ－ｂ）、（ｉｖ－ｃ）、または（ｉｖ－ｈ）のものである。いくつかの実施形態では、式（ｉｖ－ｂ）の－Ｒ４－Ｚ基は、式（ｉｖ－ｂ－２）のものである。いくつかの実施形態では、式（ｉｖ－ｃ）の－Ｒ４－Ｚ基は、式（ｉｖ－ｃ－１）のものである。いくつかの実施形態では、式（ｉｖ－ｃ）の－Ｒ４－Ｚ基は、式（ｉｖ－ｃ－２）のものである。いくつかの実施形態では、式（ｉｖ－ｈ）の－Ｒ４－Ｚ基は、式（ｉｖ－ｈ－１）のものである。いくつかの実施形態では、式（ｉｖ－ｈ）の－Ｒ４－Ｚ基は、式（ｉｖ－ｈ－２）のものである。いくつかの実施形態では、式（ｉｖ－ｈ）の－Ｒ４－Ｚ基は、式（ｉｖ－ｈ－３）のものである。いくつかの実施形態では、式（ｉｖ－ｈ）の－Ｒ４－Ｚ基は、式（ｉｖ－ｈ－４）のものである。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、ハロ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、またはＣ３－Ｃ５シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、Ｈ、ハロ、または－ＯＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６’は、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ３アルコキシである。いくつかの実施形態では、Ｒ６”は、Ｈまたはハロである。いくつかの実施形態では、式（ｖｉｉｉ）の６，５－二環式コアは、式（ｖｉｉｉ－ｃ）、（ｖｉｉｉ－ｄ）、または（ｖｉｉｉ－ｅ）のものである。いくつかの実施形態では、それぞれのＲ５は、独立して、同じかまたは異なり、フルオロまたはＣ１－３アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、両方のＲ５は、それらが結合している原子と一緒に環化して、Ｃ３シクロアルキルを形成する。

【０３６１】

式（ｖｉｉｉ）の６，５－二環式コアが式（ｖｉｉｉ－ｃ）のものである場合のいくつかの実施形態では、提供されるのは、式（Ｉ－Ｅ）の化合物：

【化３４】



（Ｉ－Ｅ）

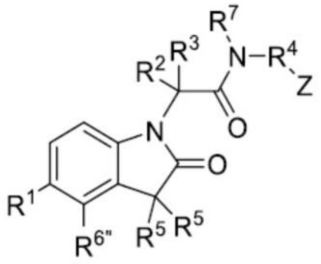
またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、もしくは多形体である。いくつかの実施形態では、Ｒ６’は、Ｈまたはハロであり、Ｒ１は、ハロ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、またはＣ３－Ｃ５シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ６’は、ハロであり、Ｒ１は、Ｃ３－Ｃ５シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ６’は、フルオロであり、Ｒ１は、Ｃ３－Ｃ５シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ６’は、ハロであり、Ｒ１は、Ｃ３シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、それぞれのＲ２およびＲ３は、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｚは、－（Ｌ２）ｎ－カルボン酸である。いくつかの実施形態では、－Ｒ４－Ｚ基は、式（ｉｖ）のものである。いくつかの実施形態では、－Ｒ４－Ｚ基は、式（ｉｖ－ａ）、（ｉｖ－ｂ）、（ｉｖ－ｃ）、または（ｉｖ－ｈ）のものである。いくつかの実施形態では、式（ｉｖ－ｂ）の－Ｒ４－Ｚ基は、式（ｉｖ－ｂ－２）のものである。いくつかの実施形態では、式（ｉｖ－ｃ）の－Ｒ４－Ｚ基は、式（ｉｖ－ｃ－１）のものである。いくつかの実施形態では、式

（ｉｖ－ｃ）の－Ｒ^{4}－Ｚ基は、式（ｉｖ－ｃ－２）のものである。いくつかの実施形態では、式（ｉｖ－ｈ）の－Ｒ^{4}－Ｚ基は、式（ｉｖ－ｈ－１）のものである。いくつかの実施形態では、式（ｉｖ－ｈ）の－Ｒ^{4}－Ｚ基は、式（ｉｖ－ｈ－２）のものである。いくつかの実施形態では、式（ｉｖ－ｈ）の－Ｒ^{4}－Ｚ基は、式（ｉｖ－ｈ－３）のものである。いくつかの実施形態では、式（ｉｖ－ｈ）の－Ｒ^{4}－Ｚ基は、式（ｉｖ－ｈ－４）のものである。いくつかの実施形態では、それぞれのＲ^{5}は、独立して、同じかまたは異なり、フルオロまたはＣ$_{1-3}$アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、両方のＲ^{5}は、それらが結合している原子と一緒に環化して、Ｃ$_{3}$シクロアルキルを形成する。

【０３６２】

式（ｖｉｉｉ）の６，５－二環式コアが式（ｖｉｉｉ－ｄ）のものである場合のいくつかの実施形態では、提供されるのは、式（Ｉ－Ｆ）の化合物：

【化３５】



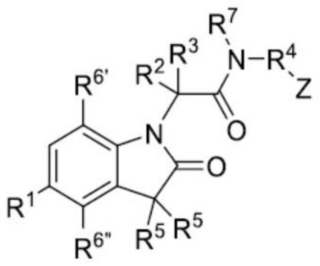
（Ｉ－Ｆ）

またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、もしくは多形体である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{6'}$は、Ｈまたはハロであり、Ｒ^{1}は、ハロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$ハロアルキル、またはＣ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{6'}$は、ハロであり、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{6''}$は、フルオロであり、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{6'}$は、ハロであり、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{3}$シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、それぞれのＲ^{2}およびＲ^{3}は、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｚは、－（Ｌ$_{2}$）$_{n}$－カルボン酸である。いくつかの実施形態では、－Ｒ^{4}－Ｚ基は、式（ｉｖ）のものである。いくつかの実施形態では、－Ｒ^{4}－Ｚ基は、式（ｉｖ－ａ）、（ｉｖ－ｂ）、（ｉｖ－ｃ）、または（ｉｖ－ｈ）のものである。いくつかの実施形態では、式（ｉｖ－ｂ）の－Ｒ^{4}－Ｚ基は、式（ｉｖ－ｂ－２）のものである。いくつかの実施形態では、式（ｉｖ－ｃ）の－Ｒ^{4}－Ｚ基は、式（ｉｖ－ｃ－１）のものである。いくつかの実施形態では、式（ｉｖ－ｃ）の－Ｒ^{4}－Ｚ基は、式（ｉｖ－ｃ－２）のものである。いくつかの実施形態では、式（ｉｖ－ｈ）の－Ｒ^{4}－Ｚ基は、式（ｉｖ－ｈ－１）のものである。いくつかの実施形態では、式（ｉｖ－ｈ）の－Ｒ^{4}－Ｚ基は、式（ｉｖ－ｈ－２）のものである。いくつかの実施形態では、式（ｉｖ－ｈ）の－Ｒ^{4}－Ｚ基は、式（ｉｖ－ｈ－３）のものである。いくつかの実施形態では、式（ｉｖ－ｈ）の－Ｒ^{4}－Ｚ基は、式（ｉｖ－ｈ－４）のものである。いくつかの実施形態では、それぞれのＲ^{5}は、独立して、同じかまたは異なり、フルオロまたはＣ$_{1-3}$アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、両方のＲ^{5}は、それらが結合している原子と一緒に環化して、Ｃ$_{3}$シクロアルキルを形成する。

【０３６３】

式（ｖｉｉｉ）の６，５－二環式コアが式（ｖｉｉｉ－ｅ）のものである場合のいくつかの実施形態では、提供されるのは、式（Ｉ－Ｇ）の化合物：

【化３６】



（Ｉ－Ｇ）

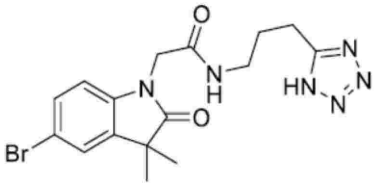
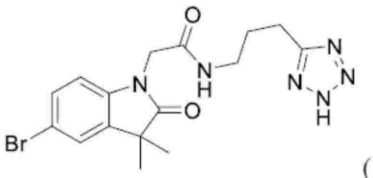
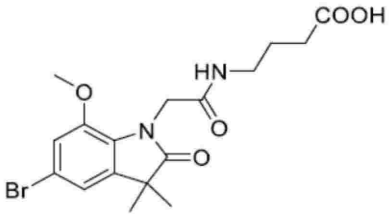
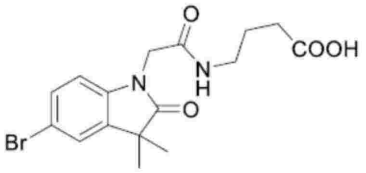
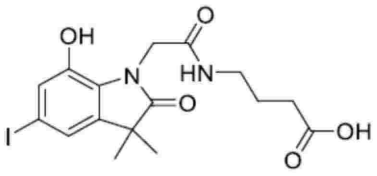
またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、もしくは多形体である。いくつかの実施形態では、R^1は、ハロ、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3ハロアルキル、またはC_3－C_5シクロアルキルであり、$R^{6'}$は、ハロ、－ＯＨ、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3ハロアルキル、またはC_1－C_3アルコキシであり、$R^{6''}$は、ハロである。いくつかの実施形態では、R^1は、ハロ、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3ハロアルキル、またはC_3－C_5シクロアルキルであり、$R^{6'}$は、ハロであり、$R^{6''}$は、ハロである。いくつかの実施形態では、R^1は、C_3シクロアルキルであり、$R^{6'}$は、ハロであり、$R^{6''}$は、ハロである。いくつかの実施形態では、R^1は、C_3シクロアルキルであり、$R^{6'}$は、フルオロであり、$R^{6''}$は、フルオロである。いくつかの実施形態では、それぞれのR^2およびR^3は、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｚは、－（L_2）$_n$－カルボン酸である。いくつかの実施形態では、－R^4－Ｚ基は、式（ｉｖ）のものである。いくつかの実施形態では、－R^4－Ｚ基は、式（ｉｖ－ａ）、（ｉｖ－ｂ）、（ｉｖ－ｃ）、または（ｉｖ－ｈ）のものである。いくつかの実施形態では、式（ｉｖ－ｂ）の－R^4－Ｚ基は、式（ｉｖ－ｂ－２）のものである。いくつかの実施形態では、式（ｉｖ－ｃ）の－R^4－Ｚ基は、式（ｉｖ－ｃ－１）のものである。いくつかの実施形態では、式（ｉｖ－ｃ）の－R^4－Ｚ基は、式（ｉｖ－ｃ－２）のものである。いくつかの実施形態では、式（ｉｖ－ｈ）の－R^4－Ｚ基は、式（ｉｖ－ｈ－１）のものである。いくつかの実施形態では、式（ｉｖ－ｈ）の－R^4－Ｚ基は、式（ｉｖ－ｈ－２）のものである。いくつかの実施形態では、式（ｉｖ－ｈ）の－R^4－Ｚ基は、式（ｉｖ－ｈ－３）のものである。いくつかの実施形態では、式（ｉｖ－ｈ）の－R^4－Ｚ基は、式（ｉｖ－ｈ－４）のものである。いくつかの実施形態では、それぞれのR^5は、独立して、同じかまたは異なり、フルオロまたはC_1－$_3$アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、両方のR^5は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C_3シクロアルキルを形成する。

【０３６４】

いくつかの実施形態では、化合物は、表１もしくは２の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、もしくは多形体から選択される。テトラゾリル（Ｚ）基を含む化合物は、テトラゾリル互変異性体の混合物を含み得る。いくつかの実施形態では、化合物は、表１もしくは表２に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、化合物は、表１または２の中性（遊離塩基）化合物である。いくつかの実施形態では、化合物は、表１または表２に記載の化合物の薬学的に許容可能な塩である。表１および２は、実施例番号による実施例（Ｅｘ）における、または実施例の表Ａ（ＴＡ）に提供される化合物の位置を提供する。化合物番号（＃）の横にあるアスタリクス（＊）は、任意の立体化学が割り当てられていることを意味する。

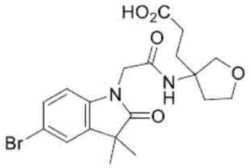
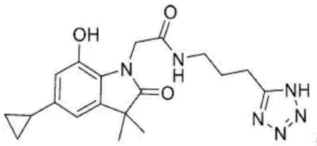
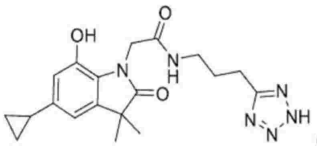
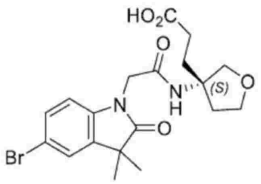
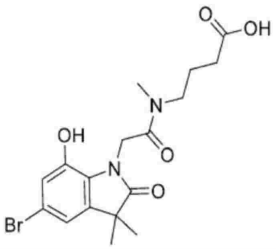
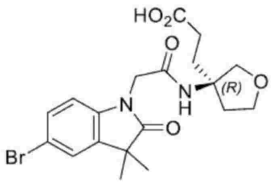
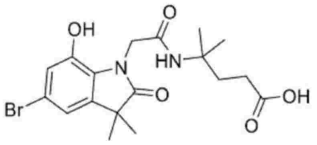
【表１－１】

表 1.式(I)の化合物

#	Ex	化合物名/構造	#	Ex	化合物名/構造
1	1	N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド  (互変異性体 1) N-(3-(2H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド  (互変異性体 2)	27	9	4-(2-(5-ブロモ-7-メトキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 
2	2	4-(2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 	28	10	4-(2-(7-ヒドロキシ-5-ヨード-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 

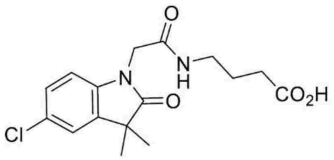
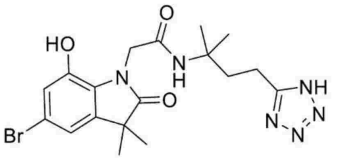
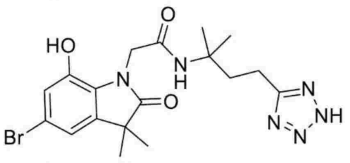
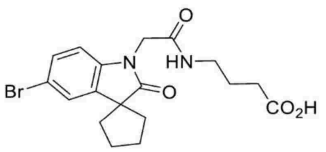
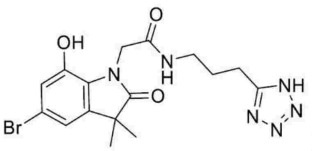
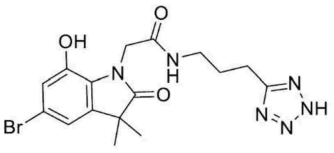
【表１－２】

表 1.式(I)の化合物

#	Ex	化合物名/構造	#	Ex	化合物名/構造
3	TA	3-(3-(2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)テトラヒドロフラン-3-イル)プロパン酸 	29	11	N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-2-(5-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド  (互変異性体 1) N-(3-(2H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-2-(5-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド  (互変異性体 2)
3A*	TA	(S)-3-(3-(2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)テトラヒドロフラン-3-イル)プロパン酸 	30	TA	4-(2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)-N-メチルアセトアミド)ブタン酸 
3B*	TA	(R)-3-(3-(2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)テトラヒドロフラン-3-イル)プロパン酸 	31	TA	4-(2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-4-メチルペンタン酸 

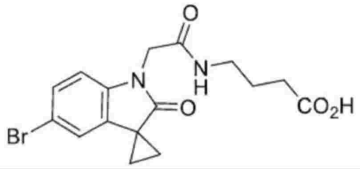
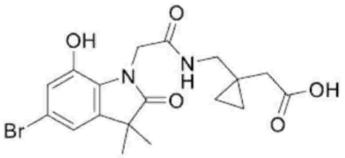
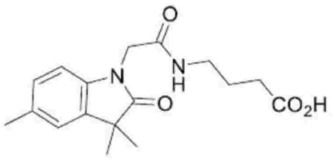
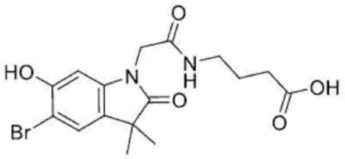
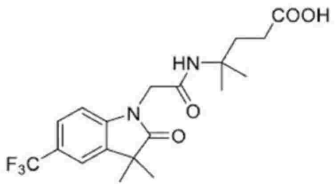
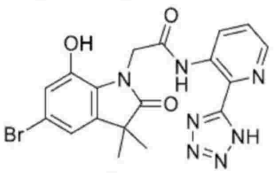
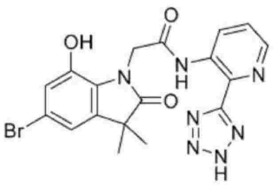
【表１－３】

表 1.式(I)の化合物

#	Ex	化合物名/構造	#	Ex	化合物名/構造
4	TA	4-(2-(5-クロロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 	32	TA	2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)-N-(2-メチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ブタン-2-イル)アセトアミド  (互変異性体 1) 2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)-N-(2-メチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ブタン-2-イル)アセトアミド  (互変異性体 2)
5	3	4-(2-(5'-ブロモ-2'-オキソスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドリン]-1'-イル)アセトアミド)ブタン酸 	33	TA	N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド  (互変異性体 1) N-(3-(2H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド  (互変異性体 2)

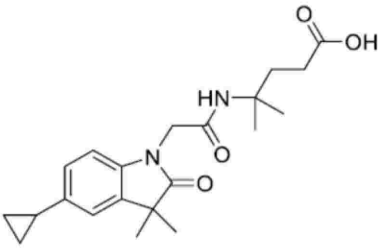
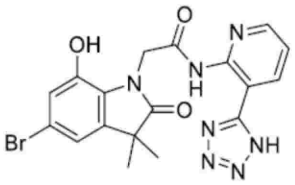
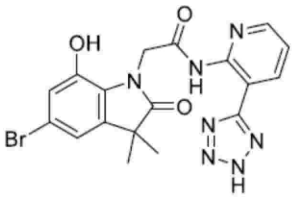
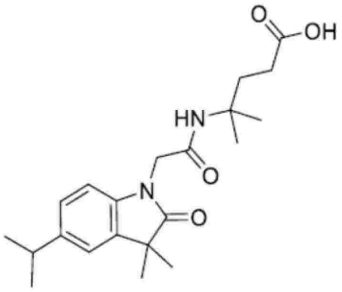
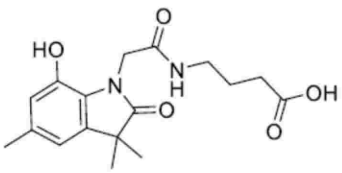
【表１－４】

表 1.式(I)の化合物

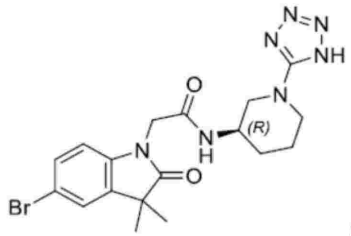
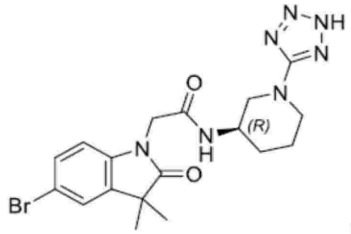
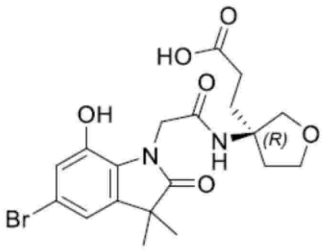
#	Ex	化合物名/構造	#	Ex	化合物名/構造
6	TA	4-(2-(5'-ブロモ-2'-オキソスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)アセトアミド)ブタン酸 	35	TA	2-(1-((2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)メチル)シクロプロピル)酢酸 
7	TA	4-(2-(3,3,5-トリメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 	36	12	4-(2-(5-ブロモ-6-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 
8	4	4-(2-(3,3-ジメチル-2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)アセトアミド)-4-メチルペンタン酸 	37	TA	N-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド  (互変異性体 1) N-(2-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド  (互変異性体 2)

【表１－５】

表 1.式(I)の化合物

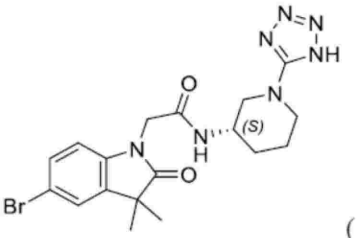
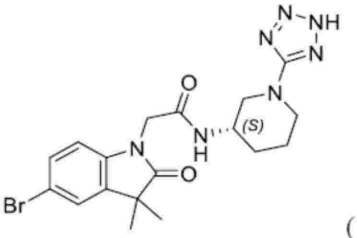
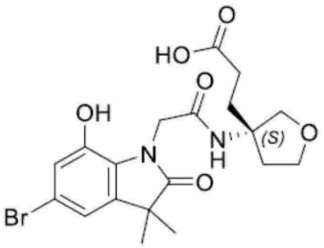
#	Ex	化合物名/構造	#	Ex	化合物名/構造
9	5	4-(2-(5-シクロプロピル-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-4-メチルペンタン酸 	38	TA	N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド  (互変異性体 1) N-(3-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド  (互変異性体 2)
10	TA	4-(2-(5-イソプロピル-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-4-メチルペンタン酸 	39	TA	4-(2-(7-ヒドロキシ-3,3,5-トリメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 

【表１－６】

表 1.式(I)の化合物					
#	Ex	化合物名/構造	#	Ex	化合物名/構造
11A (11)	TA	(R)-N-(1-(1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-3-イル)-2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド( (互変異性体 1) (R)-N-(1-(2H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-3-イル)-2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド  (互変異性体 2)	40A *(40)	TA	(R)-3-(3-(2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)テトラヒドロフラン-3-イル)プロパン酸 

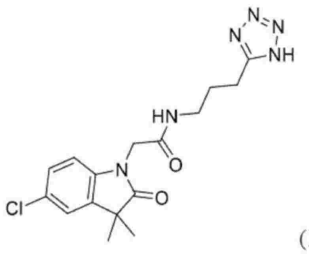
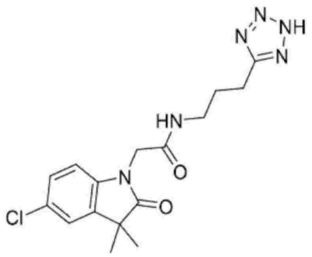
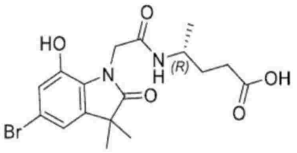
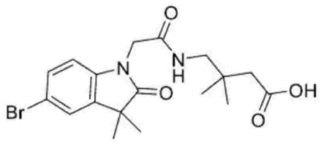
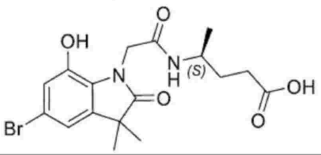
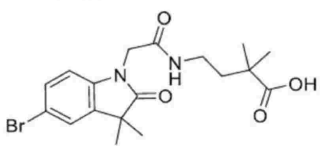
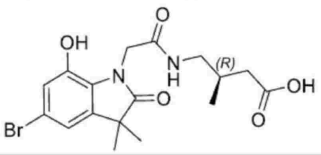
【表１－７】

表 1.式(I)の化合物

#	Ex	化合物名/構造	#	Ex	化合物名/構造
11B	TA	(S)-N-(1-(1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-3-イル)-2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド  (互変異性体 1) (S)-N-(1-(2H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-3-イル)-2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド  (互変異性体 2)	40B* (46)	TA	(S)-3-(3-(2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)テトラヒドロフラン-3-イル)プロパン酸 

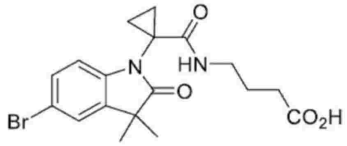
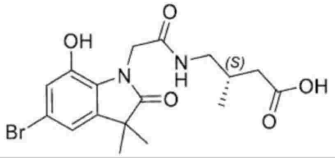
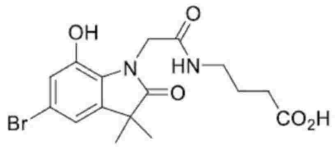
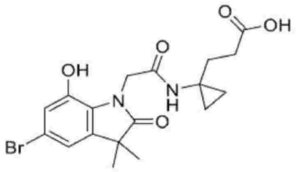
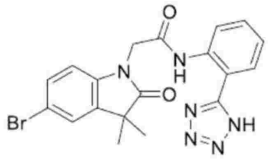
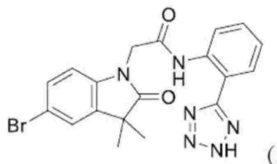
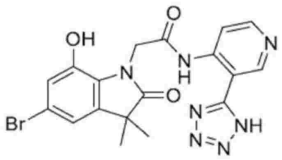
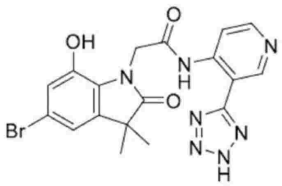
【表１－８】

表 1.式(I)の化合物

#	Ex	化合物名/構造	#	Ex	化合物名/構造
12	TA	N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-2-(5-クロロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド  (互変異性体 1) N-(3-(2H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-2-(5-クロロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド  (互変異性体 2)	41A(41)	TA	(R)-4-(2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ペンタン酸 
13	TA	4-(2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタン酸 	41B(34)	TA	(S)-4-(2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ペンタン酸 
14	TA	4-(2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-2,2-ジメチルブタン酸 	42A*(42)	TA	(R)-4-(2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルブタン酸 

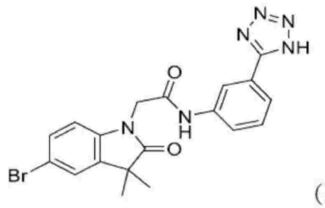
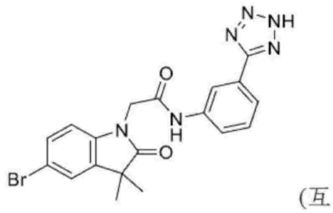
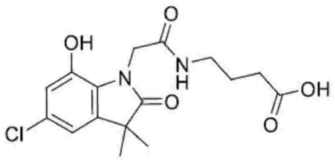
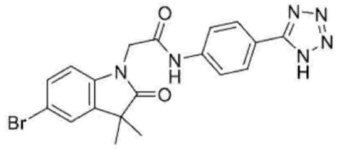
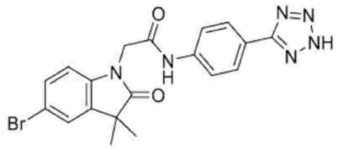
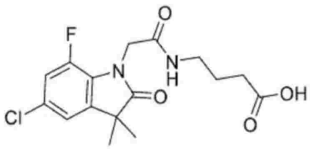
【表１－９】

表 1.式(I)の化合物

#	Ex	化合物名/構造	#	Ex	化合物名/構造
15	6	4-(1-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)ブタン酸 	42B* (43)	TA	(S)-4-(2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルブタン酸 
16	7	4-(2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 	44	TA	3-(1-(2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)シクロプロピル)プロパン酸 
17	TA	N-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド  (互変異性体 1) N-(2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド  (互変異性体 2)	45	TA	N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)-2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド  (互変異性体 1) N-(3-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)-2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド  (互変異性体 2)

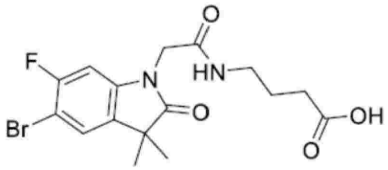
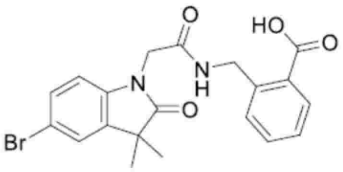
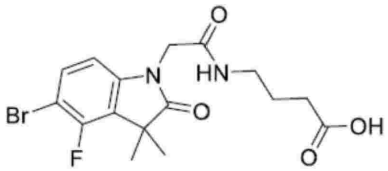
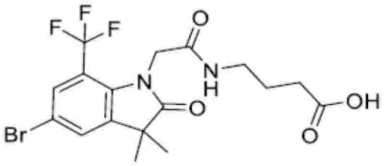
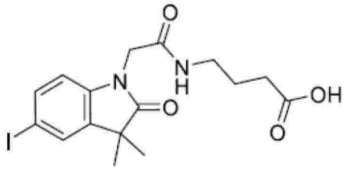
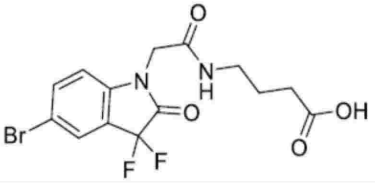
【表１－１０】

表 1.式(I)の化合物

#	Ex	化合物名/構造	#	Ex	化合物名/構造
18	TA	N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド  (互変異性体 1) N-(3-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド  (互変異性体 2)	47	TA	4-(2-(5-クロロ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 
19	TA	N-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド  (互変異性体 1) N-(4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド  (互変異性体 2)	48	TA	4-(2-(5-クロロ-7-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 

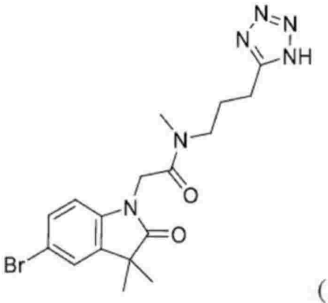
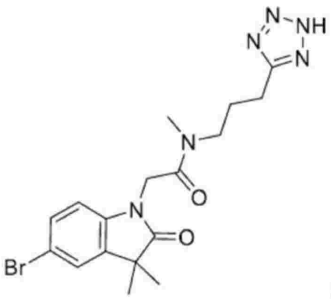
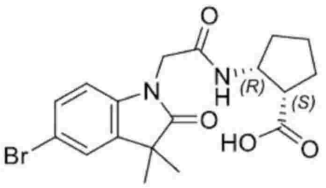
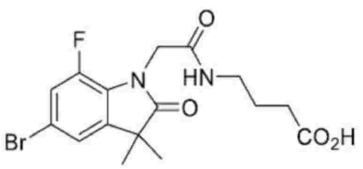
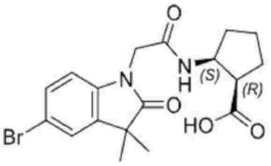
【表１－１１】

表 1.式(I)の化合物

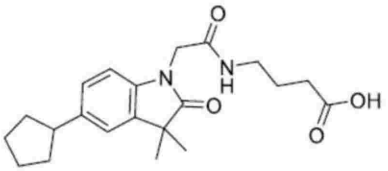
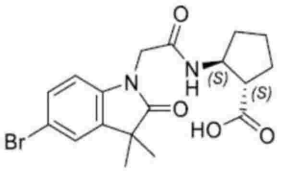
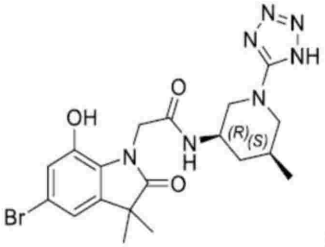
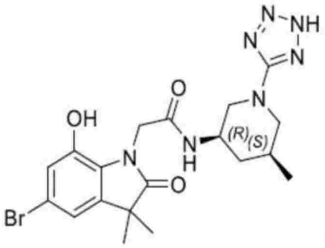
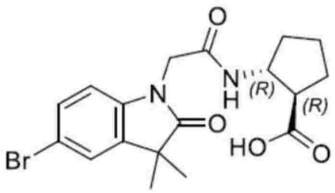
#	Ex	化合物名/構造	#	Ex	化合物名/構造
20	TA	4-(2-(5-ブロモ-6-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 	49	TA	2-((2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)メチル)安息香酸 
21	TA	4-(2-(5-ブロモ-4-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 	50	TA	4-(2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 
22	TA	4-(2-(5-ヨード-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 	51	TA	4-(2-(5-ブロモ-3,3-ジフルオロ-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 

【表１－１２】

表 1.式(I)の化合物

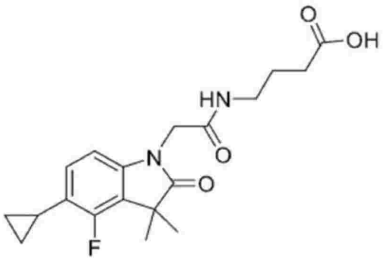
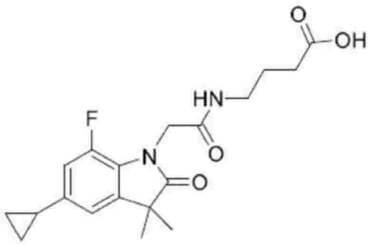
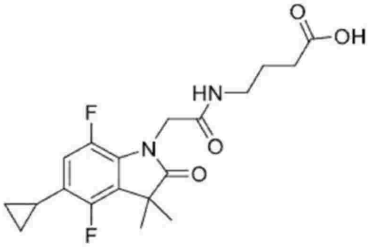
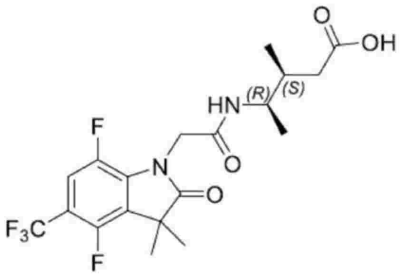
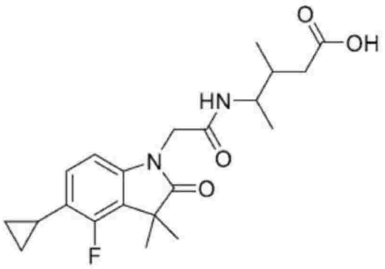
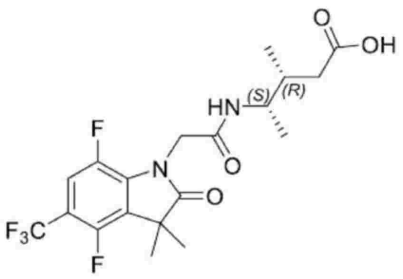
#	Ex	化合物名/構造	#	Ex	化合物名/構造
23	TA	N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)-N-メチルアセトアミド  (互変異性体 1) N-(3-(2H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)-N-メチルアセトアミド  (互変異性体 2)	52A*(52)	TA	(1S,2R)-2-(2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)シクロペンタン-1-カルボン酸 
24	8	4-(2-(5-ブロモ-7-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 	52B*(53)	TA	(1R,2S)-2-(2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)シクロペンタン-1-カルボン酸 

【表１－１３】

表 1.式(I)の化合物					
#	Ex	化合物名/構造	#	Ex	化合物名/構造
25	TA	4-(2-(5-シクロペンチル-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 	52C*(54)	TA	(1S,2S)-2-(2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)シクロペンタン-1-カルボン酸 
26	TA	2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)-N-((3R,5S)-5-メチル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-3-イル)アセトアミド  (互変異性体 1) 2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)-N-((3R,5S)-5-メチル-1-(2H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-3-イル)アセトアミド  (互変異性体 2)	52D*(55)	TA	(1R,2R)-2-(2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)シクロペンタン-1-カルボン酸 

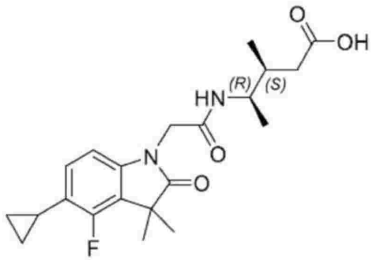
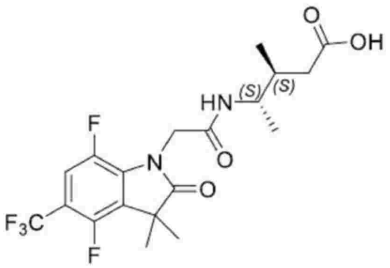
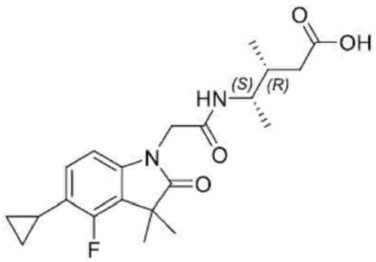
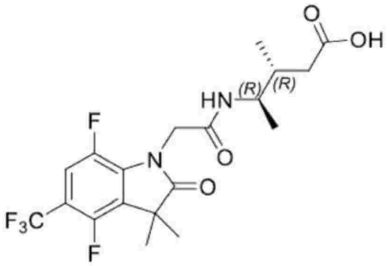
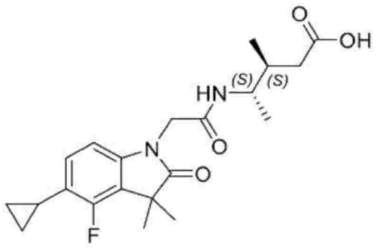
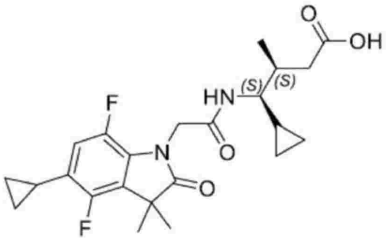
【表２－１】

表 2.式(I)の化合物

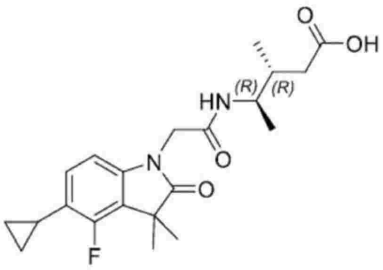
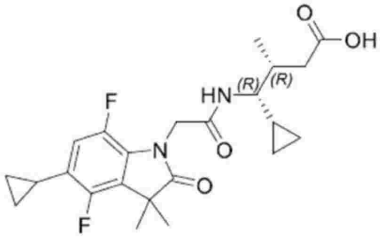
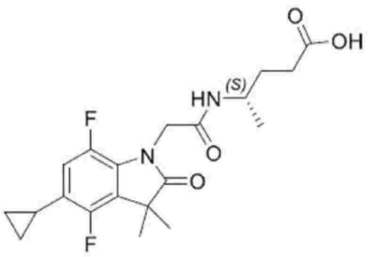
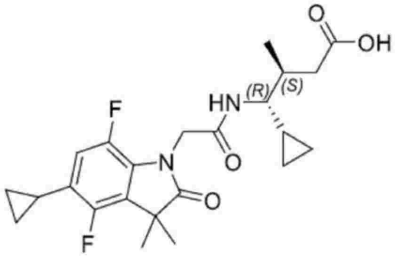
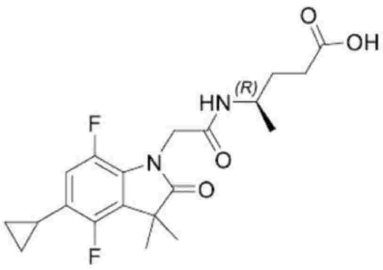
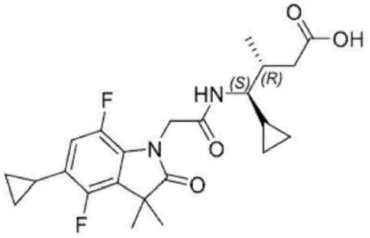
#	Ex	化合物名/構造	#	Ex	化合物名/構造
56	13	4-(2-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 	66	22	4-(2-(5-シクロプロピル-7-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 
57	14	4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 	67A*	23	(3S,4R)-4-(2-(4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルペンタン酸 
58	15	4-(2-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルペンタン酸 	67B*	23	(3R,4S)-4-(2-(4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルペンタン酸 

【表２－２】

表 2.式(I)の化合物

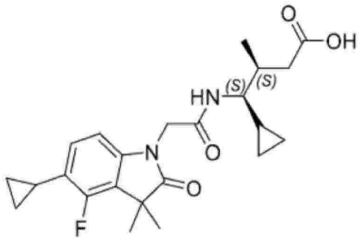
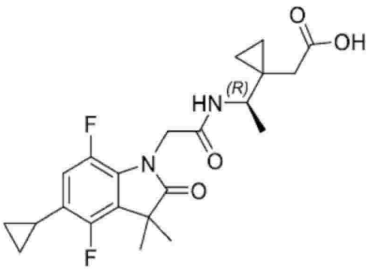
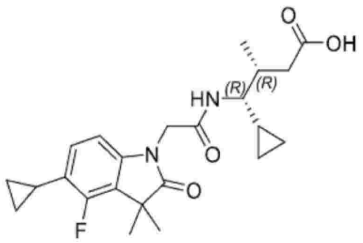
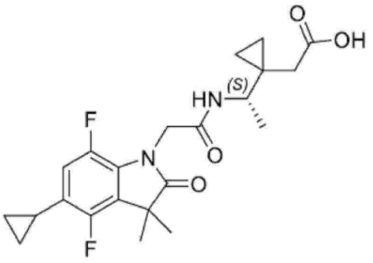
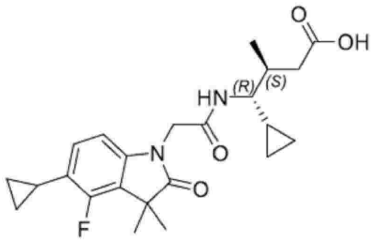
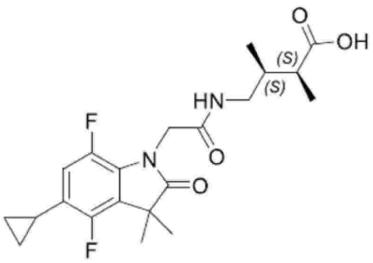
#	Ex	化合物名/構造	#	Ex	化合物名/構造
58A*	15	(3S,4R)-4-(2-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルペンタン酸 	67C*	23	(3S,4S)-4-(2-(4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルペンタン酸 
58B*	15	(3R,4S)-4-(2-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1イル)アセトアミド)-3-メチルペンタン酸 	67D*	23	(3R,4R)-4-(2-(4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルペンタン酸 
58C*	15	(3S,4S)-4-(2-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルペンタン酸 	68A*	TA	(3S,4S)-4-シクロプロピル-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルブタン酸 

【表２－３】

表 2.式(I)の化合物					
#	Ex	化合物名/構造	#	Ex	化合物名/構造
58D*	15	(3R,4R)-4-(2-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルペンタン酸 	68B*	TA	(3R,4R)-4-シクロプロピル-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルブタン酸 
59A	16	(S)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ペンタン酸 	68C*	TA	(3S,4R)-4-シクロプロピル-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルブタン酸 
59B	16	(R)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ペンタン酸 	68D*	TA	(3R,4S)-4-シクロプロピル-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルブタン酸 

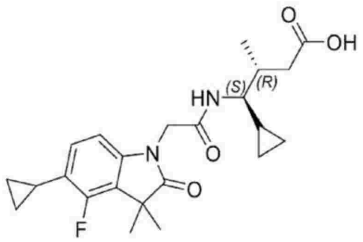
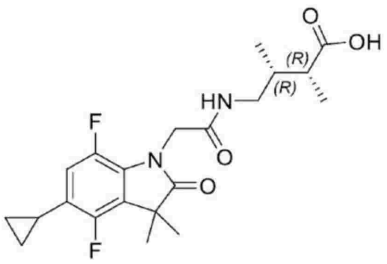
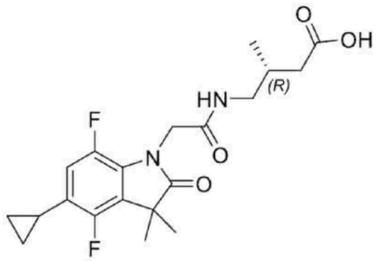
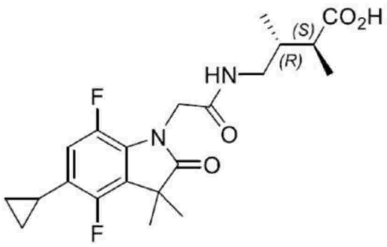
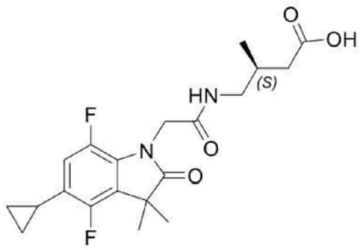
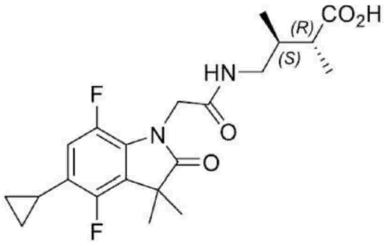
【表２－４】

表 2.式(I)の化合物

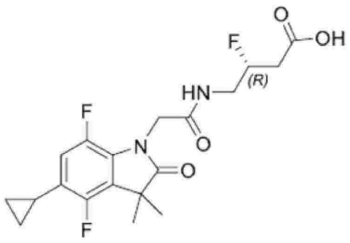
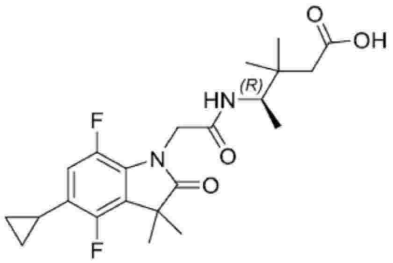
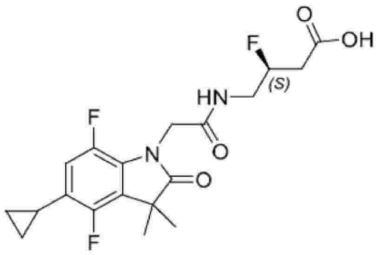
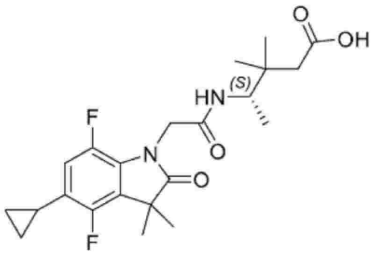
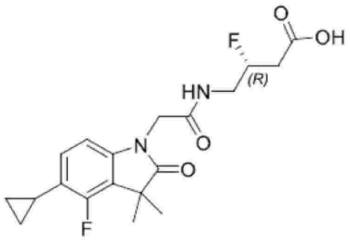
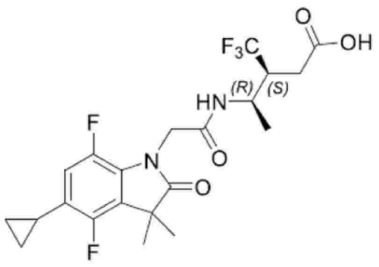
#	Ex	化合物名/構造	#	Ex	化合物名/構造
60A*	17	(3S,4S)-4-シクロプロピル-4-(2-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルブタン酸 	69A*	24	(R)-2-(1-(1-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)エチル)シクロプロピル)酢酸 
60B*	17	(3R,4R)-4-シクロプロピル-4-(2-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルブタン酸 	69B*	24	(S)-2-(1-(1-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)エチル)シクロプロピル)酢酸 
60C*	17	(3S,4R)-4-シクロプロピル-4-(2-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルブタン酸 	70A*	25	(2S,3S)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-2,3-ジメチルブタン酸 

【表２－５】

表 2.式(I)の化合物

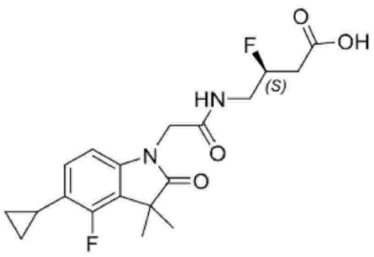
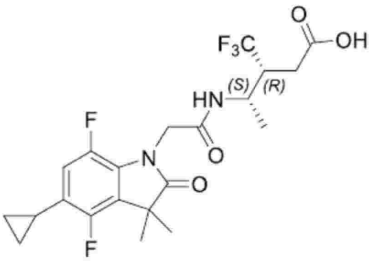
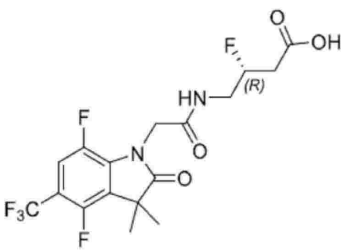
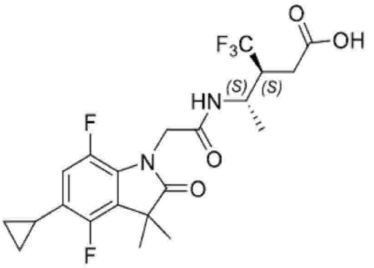
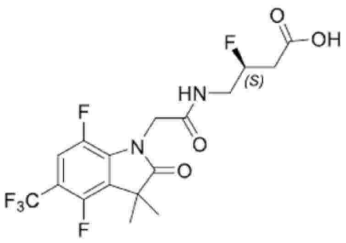
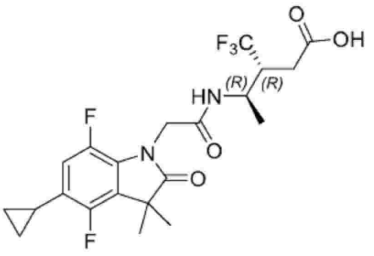
#	Ex	化合物名/構造	#	Ex	化合物名/構造
60D*	17	(3R,4S)-4-シクロプロピル-4-(2-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルブタン酸 	70B*	25	(2R,3R)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-2,3-ジメチルブタン酸 
61A	18	(R)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルブタン酸 	70C*	25	(2S,3R)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-2,3-ジメチルブタン酸 
61B	18	(S)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルブタン酸 	70D*	25	(2R,3S)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-2,3-ジメチルブタン酸 

【表２－６】

表 2.式(I)の化合物					
#	Ex	化合物名/構造	#	Ex	化合物名/構造
62A	19	(R)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-フルオロブタン酸 	71A*	26	(R)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルペンタン酸 
62B	19	(S)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-フルオロブタン酸 	71B*	26	(S)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルペンタン酸 
63A	20	(R)-4-(2-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-フルオロブタン酸 	72A*	27	(3S,4R)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-(トリフルオロメチル)ペンタン酸 

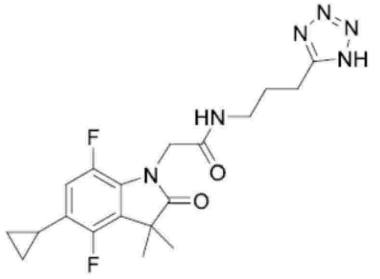
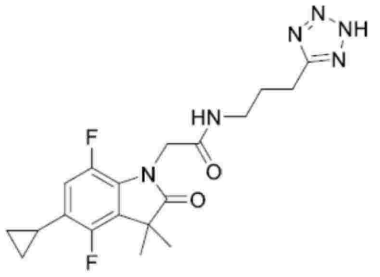
【表２－７】

表 2.式(I)の化合物

#	Ex	化合物名/構造	#	Ex	化合物名/構造
63B	20	(S)-4-(2-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-フルオロブタン酸 	72B*	27	(3R,4S)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-(トリフルオロメチル)ペンタン酸 
64A	21	(R)-4-(2-(4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)アセトアミド)-3-フルオロブタン酸 	72C*	27	(3S,4S)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-(トリフルオロメチル)ペンタン酸 
64B	21	(S)-4-(2-(4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)アセトアミド)-3-フルオロブタン酸 	72D*	27	(3R,4R)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-(トリフルオロメチル)ペンタン酸 

【表２－８】

表 2.式(I)の化合物

#	Ex	化合物名/構造	#	Ex	化合物名/構造
65	TA	N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド  (互変異性体 1) N-(3-(2H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド  (互変異性体 2)			

【０３６５】

いくつかの実施形態では、化合物は、化合物５８（例えば、化合物５８Ａ＊）、化合物５９Ａ、化合物６０Ａ＊、化合物６１Ａ、化合物６１Ｂ、化合物６２Ａ、化合物６３Ａ、化合物６４Ａ、化合物６６、化合物６７Ｃ＊、もしくは化合物６７Ｄ＊、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、もしくは多形体である。

【０３６６】

いくつかの実施形態では、化合物は、化合物５８（例えば、化合物５８Ａ＊）、化合物５９Ａ、化合物６０Ａ＊、化合物６１Ａ、化合物６１Ｂ、化合物６２Ａ、化合物６３Ａ、化合物６４Ａ、化合物６６、化合物６７Ｃ＊、もしくは化合物６７Ｄ＊、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【０３６７】

いくつかの実施形態では、化合物は、化合物５８（例えば、化合物５８Ａ＊）、化合物５９Ａ、化合物６０Ａ＊、化合物６１Ａ、化合物６１Ｂ、化合物６２Ａ、化合物６３Ａ、化合物６４Ａ、化合物６６、化合物６７Ｃ＊、または化合物６７Ｄ＊の遊離塩基である。

【０３６８】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉ）の化合物、または表１もしくは２に提供される化合物のうちのいずれかの同位体誘導体である。いくつかの実施形態では、同位体誘導体は、^{2}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｏ、^{29}Ｓｉ、^{31}Ｐ、および^{34}Ｓから

選択される１つ以上の原子に関して濃縮されるか、またはそれで標識される。いくつかの実施形態では、同位体誘導体は、重水素で標識された化合物である（すなわち、その１つ以上の原子に関して^{2}Ｈで濃縮される）。いくつかの実施形態では、本化合物は、^{18}Ｆで標識された化合物である。いくつかの実施形態では、本化合物は、^{123}Ｉで標識された化合物、^{124}Ｉで標識された化合物、^{125}Ｉで標識された化合物、^{129}Ｉで標識された化合物、^{131}Ｉで標識された化合物、^{135}Ｉで標識された化合物、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、本化合物は、^{33}Ｓで標識された化合物、^{34}Ｓで標識された化合物、^{35}Ｓで標識された化合物、^{36}Ｓで標識された化合物、またはそれらの任意の組み合わせである。

【０３６９】

^{18}Ｆ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉ、^{129}Ｉ、^{131}Ｉ、^{135}Ｉ、^{32}Ｓ、^{34}Ｓ、^{35}Ｓ、および／または^{36}Ｓで標識された化合物は、様々な技術分野で認識される技法のうちのいずれかを使用して調製され得ることが理解される。例えば、重水素標識化合物は、概して、本明細書に記載のスキームおよび／または実施例に開示される手順を実施することによって、非同位体標識試薬を^{18}Ｆ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉ、^{129}Ｉ、^{131}Ｉ、^{135}Ｉ、^{32}Ｓ、^{34}Ｓ、^{35}Ｓ、および／または^{36}Ｓで標識された試薬と置き換えることによって調製され得る。前述の^{18}Ｆ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉ、^{129}Ｉ、^{131}Ｉ、^{135}Ｉ、^{32}Ｓ、^{34}Ｓ、^{35}Ｓ、および^{36}Ｓ原子のうちの１つ以上を含有する化合物は、本開示の範囲内である。さらに、同位体（例えば、^{18}Ｆ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉ、^{129}Ｉ、^{131}Ｉ、^{135}Ｉ、^{32}Ｓ、^{34}Ｓ、^{35}Ｓ、および／または^{36}Ｓ）による置換は、より大きな代謝安定性、例えば、インビボでの半減期の増加または必要用量の低減に起因するある特定の治療上の利点をもたらし得る。

【０３７０】

いくつかの実施形態では、同位体誘導体は、本明細書に開示される式の化合物のうちのいずれか１つの重水素標識化合物である。

【０３７１】

同位体誘導体は、様々な技術分野で認識される技法のうちのいずれかを使用して調製され得ることが理解される。例えば、同位体誘導体は、概して、本明細書に記載のスキームおよび／または実施例に開示される手順を実施することによって、非同位体標識試薬を同位体標識試薬と置き換えることによって調製され得る。

【０３７２】

（２）調製の方法

本開示の化合物は、当業者に既知であるか、または本明細書の教示に照らして当業者に明らかであろう標準的な合成方法および手順を用いることによって、市販の出発材料、文献で公知の化合物、または容易に調製可能な中間体を使用して、様々な方法で調製することができることを理解されたい。有機分子の調製ならびに官能基の変換および操作のための標準的な合成方法および手順は、関連する科学文献または当該分野の標準的なテキストから得ることができる。いずれか１つまたはいくつかの供給源に限定されないが、Ｓｍｉｔｈ，Ｍ．Ｂ．，Ｍａｒｃｈ，Ｊ．，Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ，ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，５ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２００１、Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．，Ｗｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３ｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９９、Ｒ．Ｌａｒｏｃｋ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ（１９８９）、Ｌ．Ｆｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｍ．Ｆｉｅｓｅｒ，Ｆｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｆｉｅｓｅｒ’ｓ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９９４）、およびＬ．Ｐａｑｕｅｔｔｅ，ｅｄ．，Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎ

ｄ　Ｓｏｎｓ（１９９５）（参照により本明細書に組み込まれる）などの古典的なテキストは、当業者に公知の有機合成の有用かつ認識されている参照テキストである。

【０３７３】

当業者であれば、本明細書に記載の反応配列および合成スキームの間に、保護基の導入および除去などの特定の工程の順序が変更され得ることに留意するであろう。当業者は、ある特定の基が、保護基の使用を介して反応条件からの保護を必要とし得ることを認識するであろう。保護基はまた、分子中の類似の官能基を区別するためにも使用され得る。保護基のリストおよびこれらの基の導入および除去方法は、Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．，Ｗｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３ｒｄ　ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ：Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，１９９９で見出され得る。例として、カルボン酸保護基（ＰＧ）は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6}$アリール、またはアリールＣ$_{1-6}$アルキル基を含み得、アルキルおよびアリールが、ハロ、アルキル、またはアルコキシ基で任意に置換されている。いくつかの実施形態では、カルボン酸保護基（ＰＧ）は、メチル（－ＣＨ$_{3}$、Ｍｅ）、エチル（－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、Ｅｔ）、またはｔ－ブチル（－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、ｔＢｕ）である。

【０３７４】

本明細書に記載の合成スキームにおいて、化合物は、単純化のために１つの特定の構成で示されてもよい。そのような特定の構成は、本開示を１つまたは別の異性体、互変異性体、位置異性体、または立体異性体に限定するものとして解釈されるべきではなく、また、異性体、互変異性体、位置異性体、または立体異性体の混合物を除くものではないが、所与の異性体、互変異性体、位置異性体、または立体異性体は、別の異性体、互変異性体、位置異性体、または立体異性体よりも高いレベルの活性を有し得ることを理解されたい。

【０３７５】

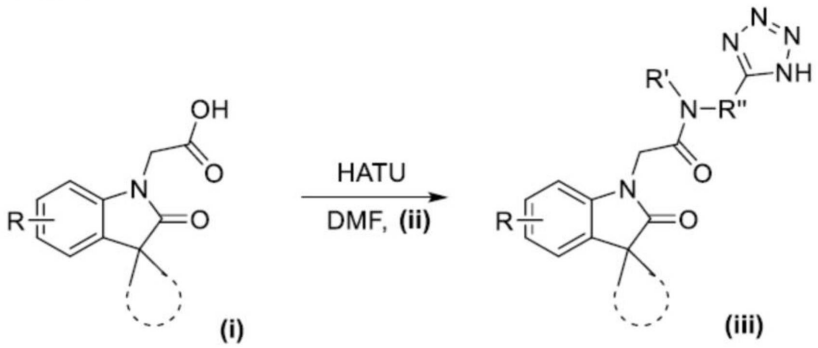
式（Ｉ）の化合物、および当該化合物の合成において有用な中間体の好適な一般調製方法は、以下の一般スキーム１～１２に提供される。実施例はまた、そのような化合物の調製における非限定的な手順について記載する。

【０３７６】

一般スキーム１

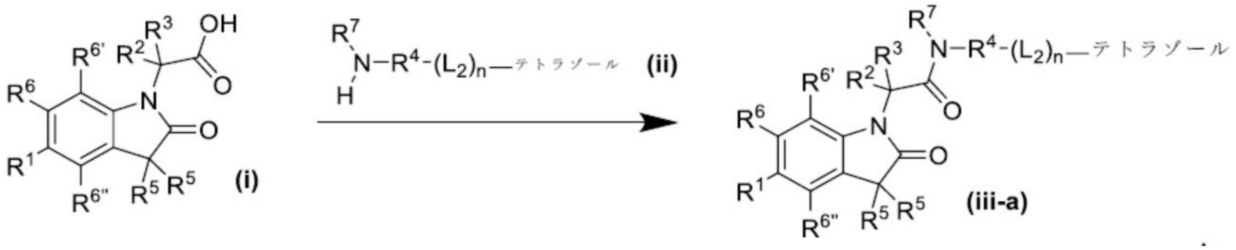
【化３７】

（１Ａ）



【化３８】

（１Ｂ）



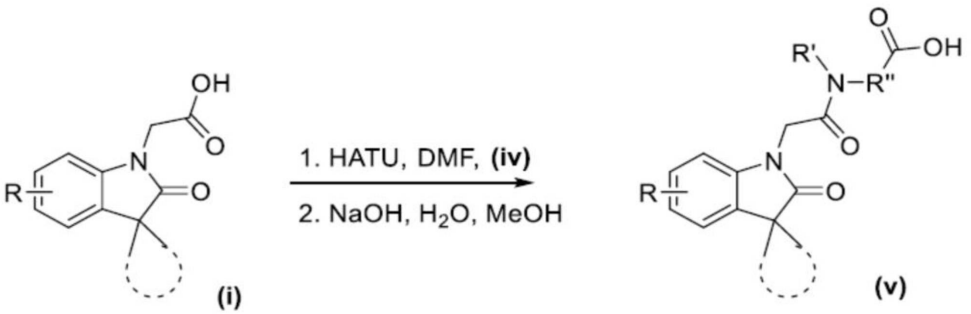
Ｚが－（Ｌ２）ｎ－テトラゾールである式（Ｉ）の化合物は、置換インドリノン（酢酸）（ｉ）、またはその塩と、アミノテトラゾール（ｉｉ）、またはその塩とをアミドカップリングして、標的テトラゾール類似体（ｉｉｉ）もしくは（ｉｉｉ－ａ）、またはその塩を得ることを通じた一般スキーム１に示されるように調製することができ、インドリノン（酢酸）（ｉ）およびアミノテトラゾール（ｉｉ）は、別途の指示がない限り、市販されているか、または化学文献で公知であるかのいずれかであり、破線は、任意のスピロ縮合シクロアルキルに対応する。

【０３７７】

一般スキーム２

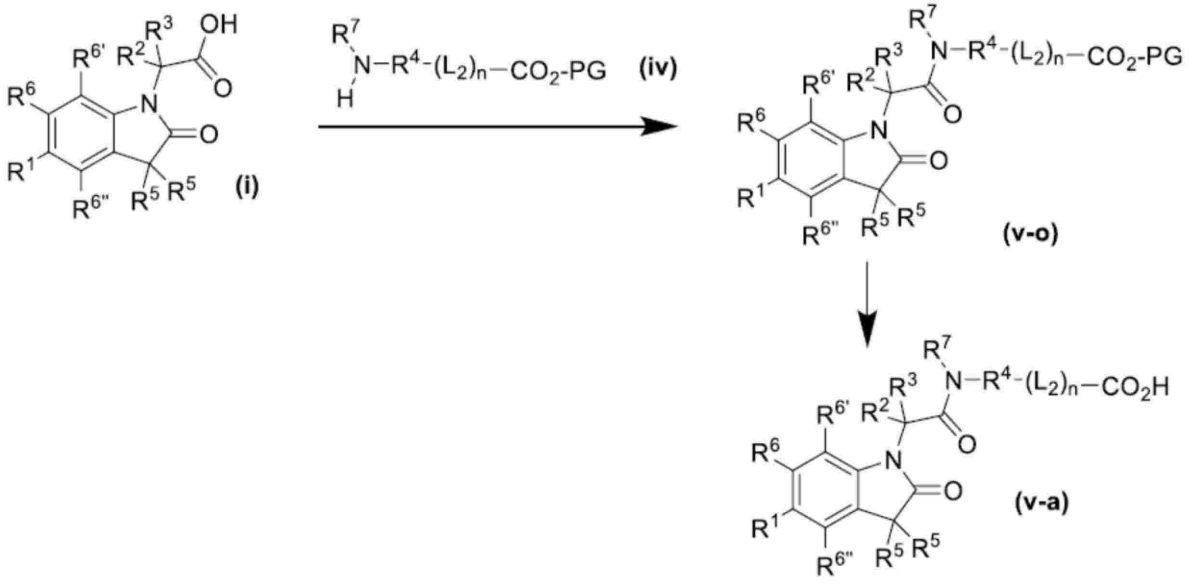
【化３９】

（２Ａ）



【化４０】

（２Ｂ）



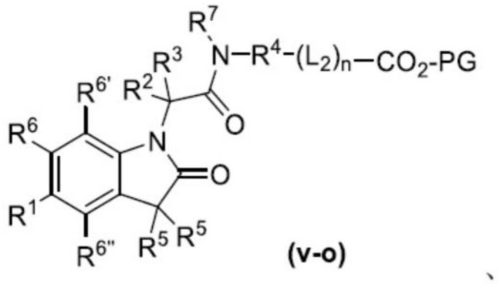
Ｚが－（Ｌ２）ｎ－カルボン酸である式（Ｉ）の化合物は、置換インドリノン（酢酸）（ｉ）、またはその塩と、アミノエステル（ｉｖ）、またはその塩とのアミドカップリン

グ（式中、ＰＧが、Ｃ１－６アルキル、Ｃ６アリール、またはアリール－Ｃ１－６アルキル基などの保護基であり、アルキルおよびアリールが、１つ以上のハロ、Ｃ１－６アルキル、またはＣ１－６アルコキシ基で任意に置換されている）、続いて加水分解して、標的カルボン酸類似体（ｖ）、もしくは（ｖ－ａ）、またはその塩を得ることを通じた一般スキーム２に示される２段階プロセスで調製することができ、インドリノン（酢酸）（ｉ）およびアミノエステル（ｉｖ）が、別段の指示がない限り、市販されているか、または化学文献で公知であるかいずれかであり、破線が、任意のスピロ縮合シクロアルキルに対応する。

【０３７８】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、

【化４１】



またはその塩である。

【０３７９】

いくつかの実施形態では、ＰＧは、Ｃ１－６アルキル、Ｃ６アリール、またはアリール－Ｃ１－６アルキルであり、アルキルおよびアリールが、１つ以上のハロ、Ｃ１－６アルキル、またはＣ１－６アルコキシで任意に置換されている。

【０３８０】

いくつかの実施形態では、ＰＧは、Ｃ１－６アルキル、Ｃ６アリール、またはアリール－Ｃ１－６アルキルである。

【０３８１】

いくつかの実施形態では、ＰＧは、１つ以上のハロ、Ｃ１－６アルキル、またはＣ１－６アルコキシで任意に置換されているＣ１－６アルキルである。

【０３８２】

いくつかの実施形態では、ＰＧは、Ｃ１－６アルキルである。

【０３８３】

いくつかの実施形態では、ＰＧは、１つ以上のハロ、Ｃ１－６アルキル、またはＣ１－６アルコキシで任意に置換されているＣ６アリールである。

【０３８４】

いくつかの実施形態では、ＰＧは、Ｃ６アリールである。

【０３８５】

いくつかの実施形態では、ＰＧは、アリール－Ｃ１－６アルキルであり、アルキルおよびアリールが、１つ以上のハロ、Ｃ１－６アルキル、またはＣ１－６アルコキシで任意に置換されている。

【０３８６】

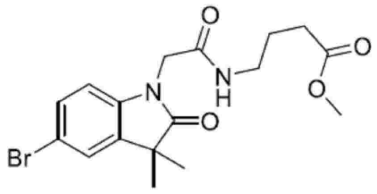
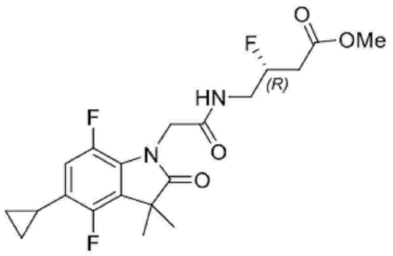
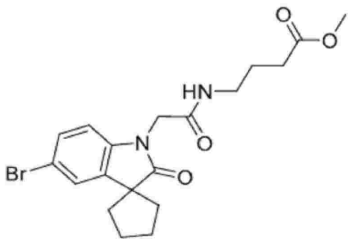
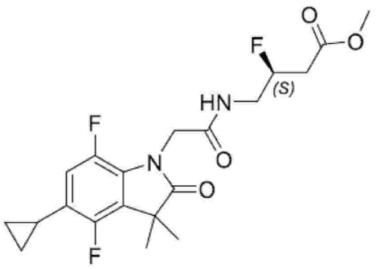
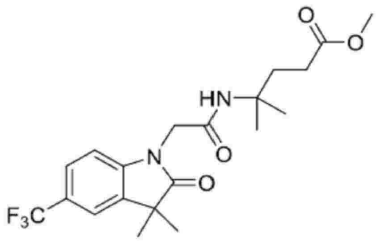
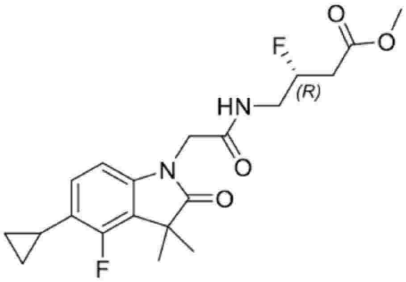
いくつかの実施形態では、ＰＧは、アリール－Ｃ１－６アルキルである。

【０３８７】

式（ｖ－ｏ）の例示的な化合物としては、表３に提供される任意の化合物、もしくはその塩、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、もしくは多形体が挙げられる。いくつかの実施形態では、式（ｖ－ｏ）の化合物は、プロドラッグである。

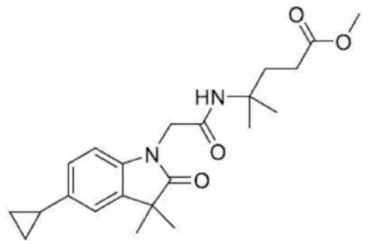
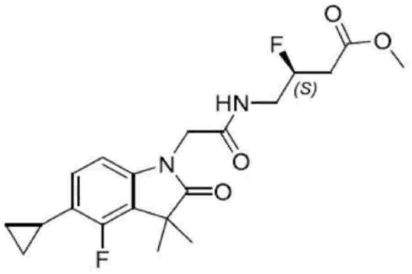
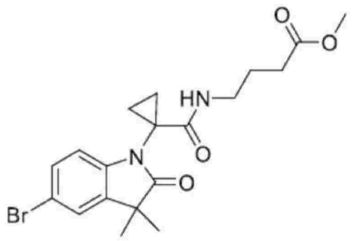
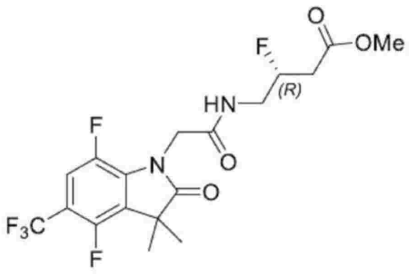
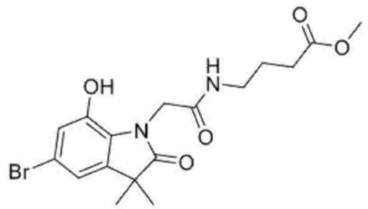
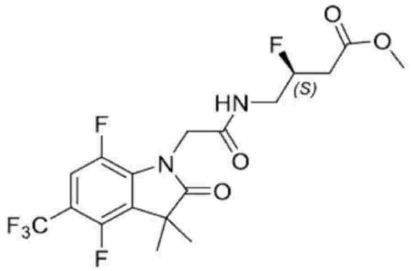
【表３－１】

表 3.

#	Ex	名称/構造	#	Ex	名称/構造
2-OMe	2	 4-(2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸メチル	62A-OMe	19	 (R)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-フルオロブタン酸メチル
5-OMe	3	 4-(2-(5'-ブロモ-2'-オキソスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドリン]-1'-イル)アセトアミド)ブタン酸メチル	62B-OMe	19	 (S)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-フルオロブタン酸メチル
8-OMe	4	 4-(2-(3,3-ジメチル-2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)アセトアミド)-4-メチルペンタン酸メチル	63A-OMe	20	 (R)-4-(2-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-フルオロブタン酸メチル

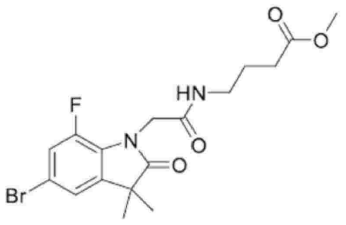
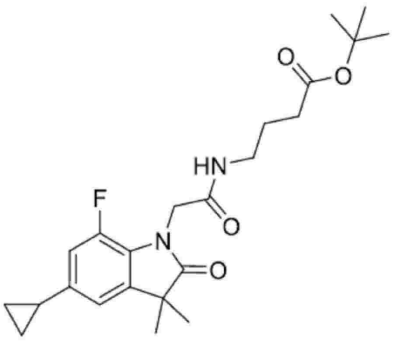
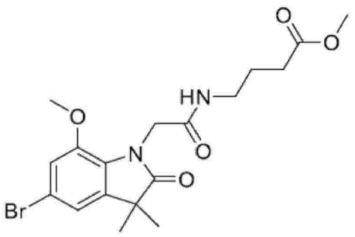
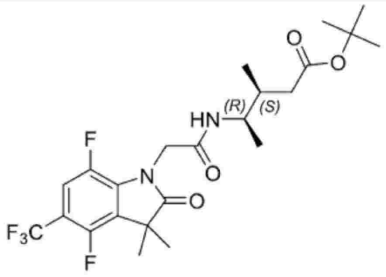
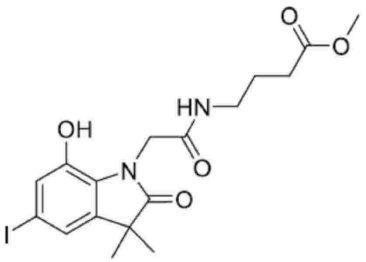
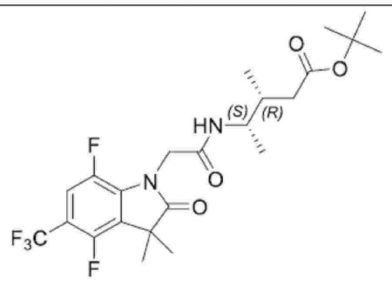
【表３－２】

表 3.

#	Ex	名称/構造	#	Ex	名称/構造
9-OMe	5	 4-(2-(5-シクロプロピル-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-4-メチルペンタン酸メチル	63B-OMe	20	 (S)-4-(2-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-フルオロブタン酸メチル
15-OMe	6	 4-(1-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)ブタン酸メチル	64A-OMe	21	 (R)-4-(2-(4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)アセトアミド)-3-フルオロブタン酸メチル
16-OMe	7	 4-(2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸	64B-OMe	21	 (S)-4-(2-(4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)アセトアミド)-3-フルオロブタン酸メチル

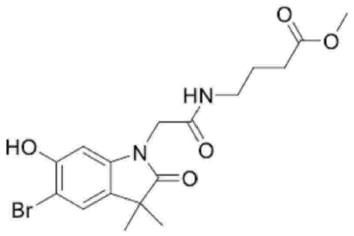
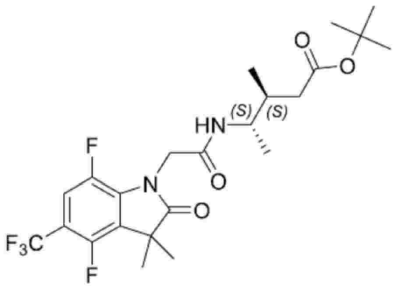
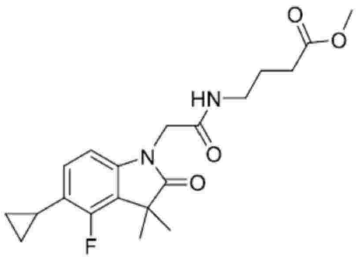
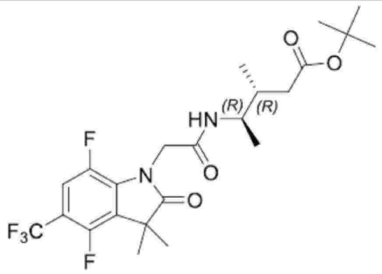
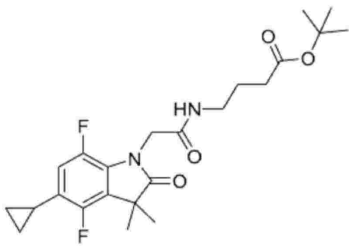
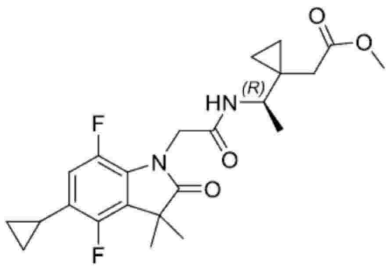
【表３－３】

表 3.

#	Ex	名称/構造	#	Ex	名称/構造
24-OMe	8	 4-(2-(5-ブロモ-7-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸メチル	66-OtBu	22	 4-(2-(5-シクロプロピル-7-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 tert-ブチル
27-OMe	9	 4-(2-(5-ブロモ-7-メトキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸メチル	67A*-OtBu	23	 (3S,4R)-4-(2-(4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルペンタン酸 tert-ブチル
28-OMe	10	 4-(2-(7-ヒドロキシ-5-ヨード-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸メチル	67B*-OtBu	23	 (3R,4S)-4-(2-(4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルペンタン酸 tert-ブチル

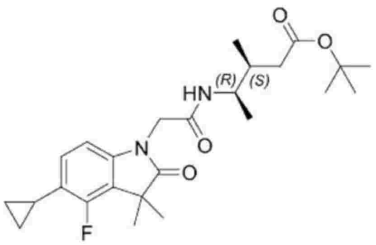
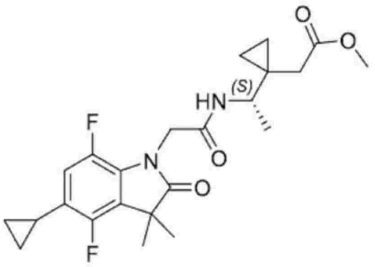
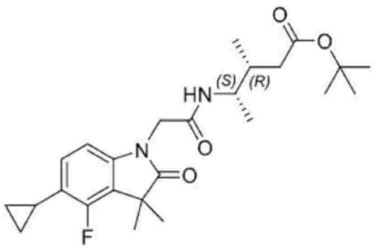
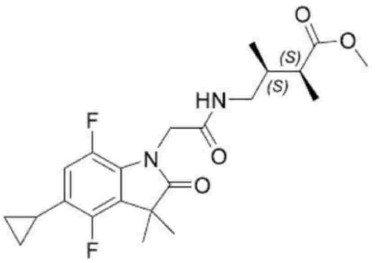
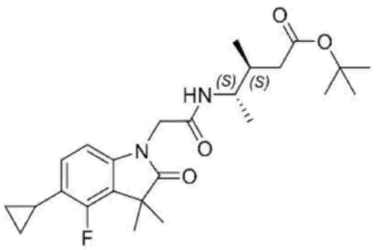
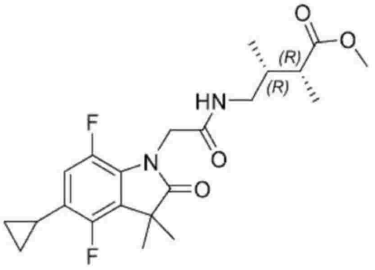
【表３－４】

表 3.

#	Ex	名称/構造	#	Ex	名称/構造
36-OMe	12	 4-(2-(5-ブロモ-6-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸メチル	67C*-OtBu	23	 (3S,4S)-4-(2-(4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルペンタン酸 tert-ブチル
56-OMe	13	 4-(2-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸メチル	67D*-OtBu	23	 (3R,4R)-4-(2-(4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルペンタン酸 tert-ブチル
57-OtBu	14	 4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 tert-ブチル	69A*-OMe	24	 (R)-2-(1-(1-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)エチル)シクロプロピル)酢酸メチル

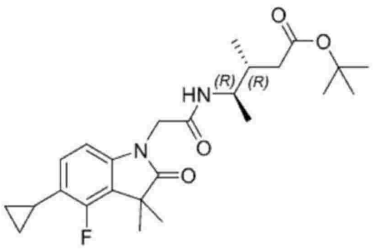
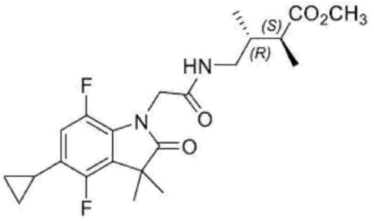
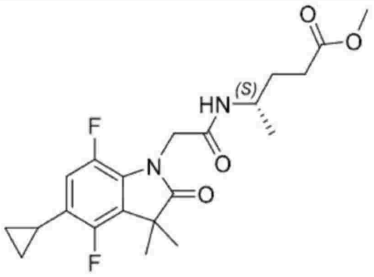
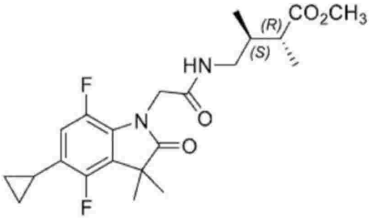
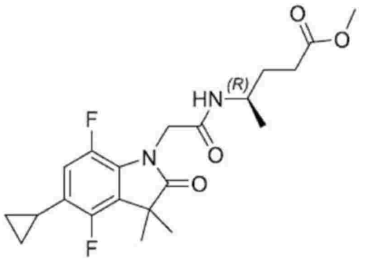
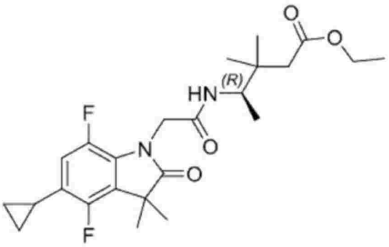
【表３－５】

表 3.

#	Ex	名称/構造	#	Ex	名称/構造
58A*-OtBu	15	 (3S,4R)-4-(2-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルペンタン酸 tert-ブチル	69B*-OMe	24	 (S)-2-(1-(1-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)エチル)シクロプロピル)酢酸メチル
58B*-OtBu	15	 (3R,4S)-4-(2-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルペンタン酸 tert-ブチル	70A*-OMe	25	 (2S,3S)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-2,3-ジメチルブタン酸メチル
58C*-OtBu	15	 (3S,4S)-4-(2-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルペンタン酸 tert-ブチル	70B*-OMe	25	 (2R,3R)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-2,3-ジメチルブタン酸メチル

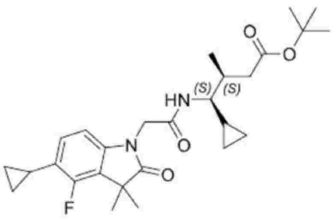
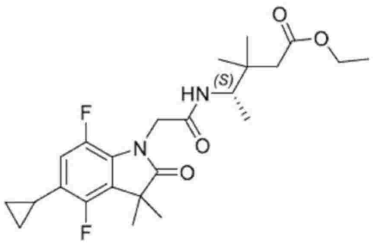
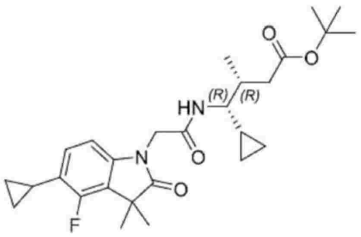
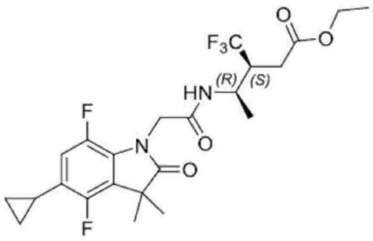
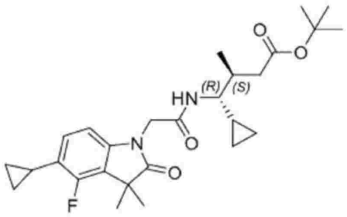
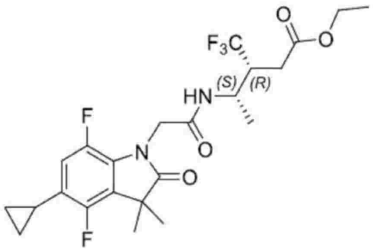
【表３－６】

表 3.

#	Ex	名称/構造	#	Ex	名称/構造
58D*-OtBu	15	 (3R,4R)-4-(2-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルペンタン酸 tert-ブチル	70C*-OMe	25	 (2S,3R)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-2,3-ジメチルブタン酸メチル
59A-OMe	16	 (S)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ペンタン酸メチル	70D*-OMe	25	 (2R,3S)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-2,3-ジメチルブタン酸メチル
59B-OMe	16	 (R)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ペンタン酸メチル	71A*-OEt	26	 (R)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルペンタン酸エチル

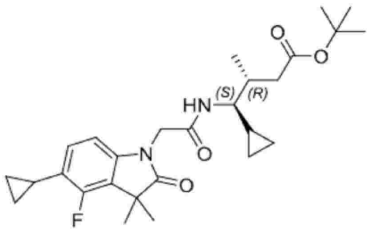
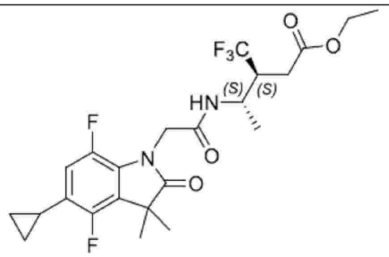
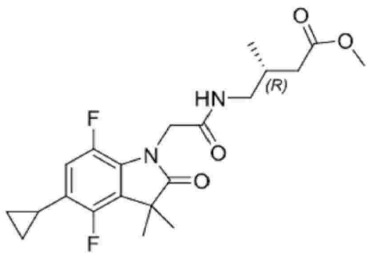
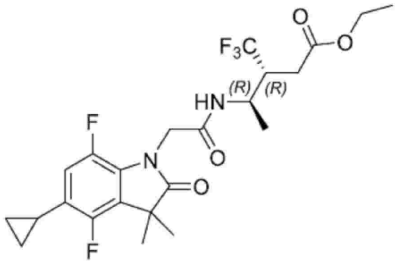
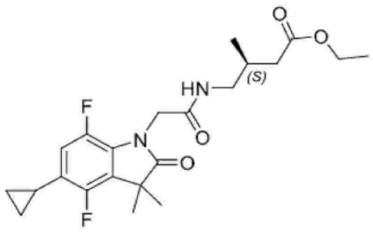
【表３－７】

表 3.

#	Ex	名称/構造	#	Ex	名称/構造
60A*-OtBu	17	 (3S,4S)-4-シクロプロピル-4-(2-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルブタン酸 tert-ブチル	71B*-OEt	26	 (S)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルペンタン酸エチル
60B*-OtBu	17	 (3R,4R)-4-シクロプロピル-4-(2-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルブタン酸 tert-ブチル	72A*-OEt	27	 (3S,4R)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドエチルリン-1-イル)アセトアミド)-3-(トリフルオロメチル)ペンタン酸エチル
60C*-OtBu	17	 (3S,4R)-4-シクロプロピル-4-(2-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルブタン酸 tert-ブチル	72B*-OEt	27	 (3R,4S)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドエチルリン-1-イル)アセトアミド)-3-(トリフルオロメチル)ペンタン酸エチル

【表３－８】

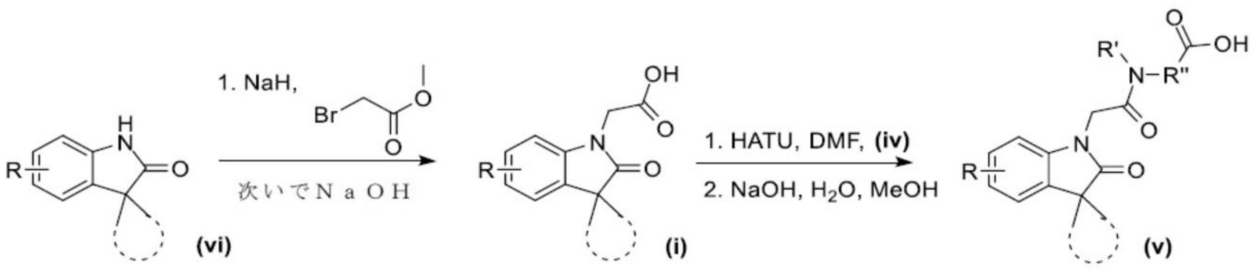
表 3.

#	Ex	名称/構造	#	Ex	名称/構造
60D*-OtBu	17	 (3R,4S)-4-シクロプロピル-4-(2-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルブタン酸 tert-ブチル	72C*-OEt	27	 (3S,4S)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドエチルリン-1-イル)アセトアミド)-3-(トリフルオロメチル)ペンタン酸エチル
61A-OMe	18	 (R)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルブタン酸メチル	72D*-OEt	27	 (3R,4R)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドエチルリン-1-イル)アセトアミド)-3-(トリフルオロメチル)ペンタン酸エチル
61B-OEt	18	 (S)-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルブタン酸エチル			

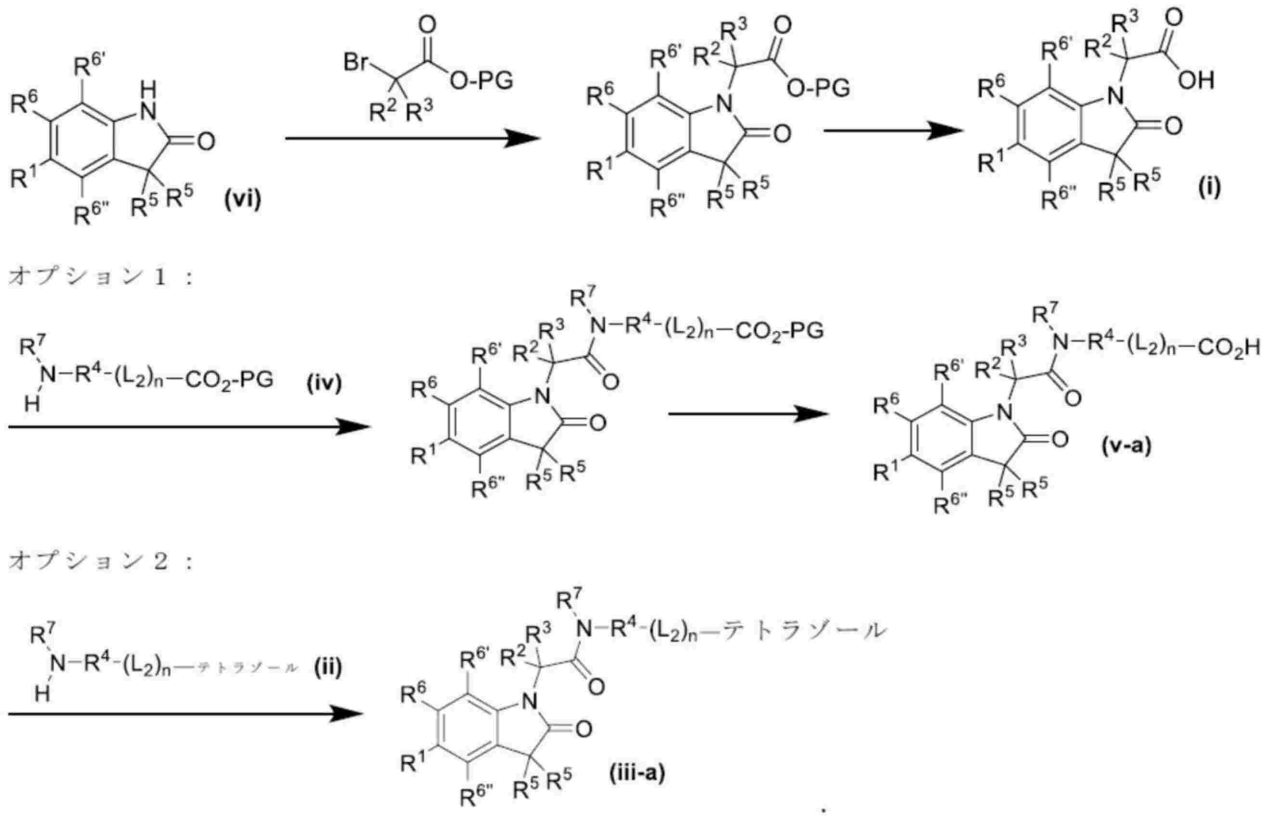
【０３８８】

一般スキーム３

【化４２】
（３Ａ）



【化４３】
（３Ｂ）

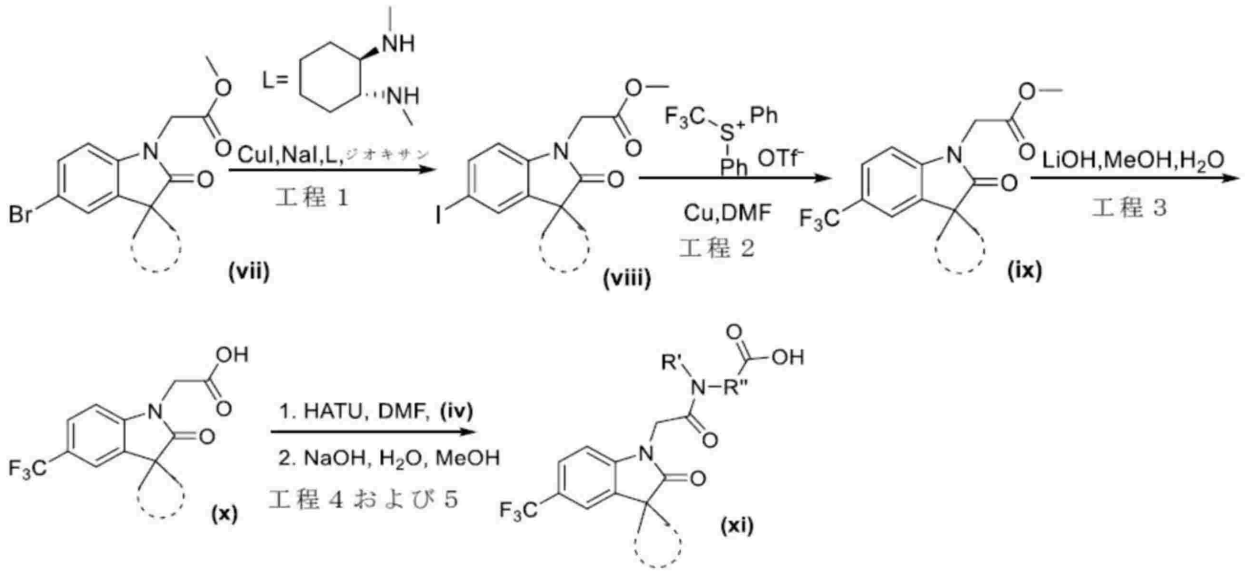


式（Ｉ）の化合物は、インドリノン（ｖｉ）、またはその塩のアルキル化、続いて加水分解して、インドリノン（酢酸）（ｉ）、またはその塩を得ることを通じた一般スキーム３に示されるように調製することができ。次いで、アミドカップリング（および標的がカルボン酸であり、テトラゾールではない場合、その後の加水分解）によって、標的カルボン酸類似体（ｖ）、もしくは（ｖ－ａ）、もしくはその塩、または標的テトラゾール類似体（ｉｉｉ－ａ）、もしくはその塩を得、出発物質インドリノン（ｖｉ）、アミノエステル（ｉｖ）、およびアミノテトラゾール（ｉｉ）が、別段の指示がない限り、市販されているか、または化学文献で公知であるかのいずれかであり、破線が、任意のスピロ融合シクロアルキルに対応する。

【０３８９】
一般スキーム４

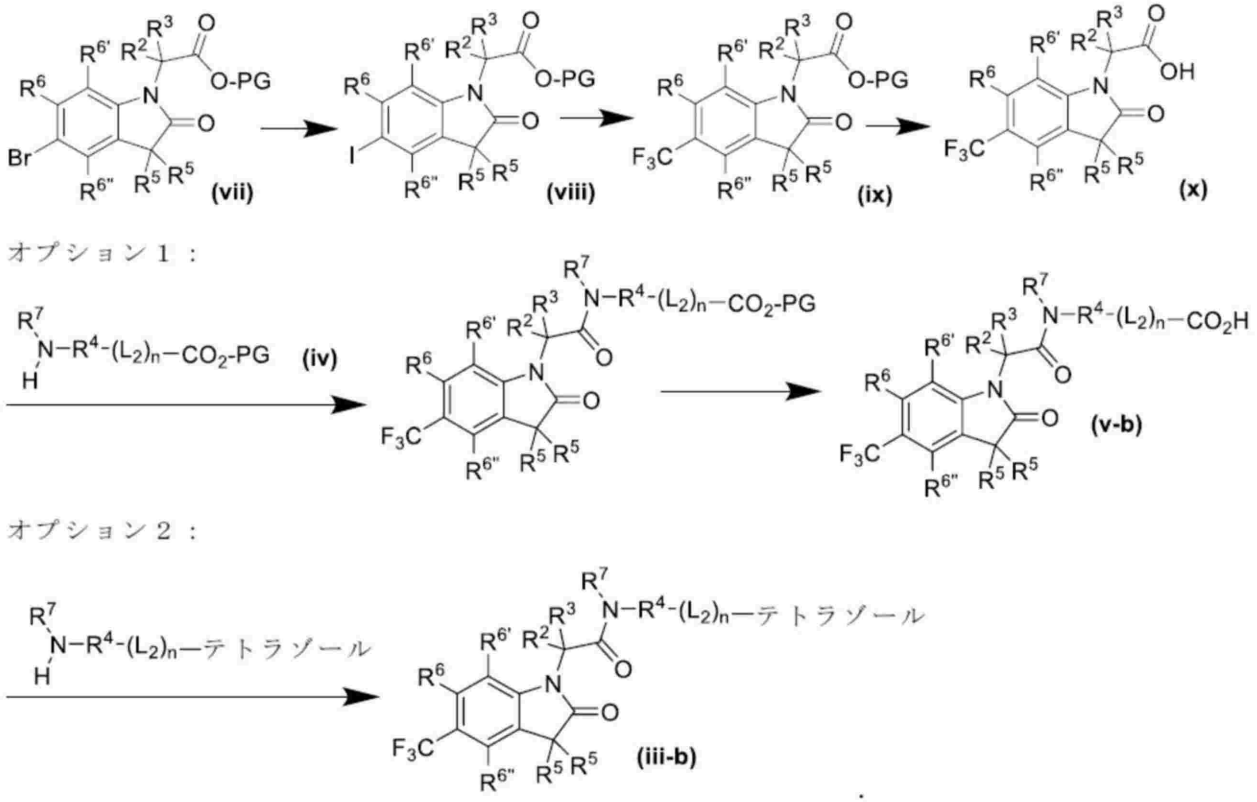
【化４４】

（４Ａ）



【化４５】

（４Ｂ）



式（Ｉ）の化合物は、ブロモインドリノン（ｖｉｉ）、またはその塩をトランスハロゲン化（式中、ＰＧが、Ｃ１－６アルキル、Ｃ６アリール、またはアリール－Ｃ１－６アルキル基などの保護基であり、アルキルおよびアリールが、１つ以上のハロ、Ｃ１－６アルキル、またはＣ１－６アルコキシ基で任意に置換されている）して、ヨードインドリノン（ｖｉｉｉ）、またはその塩を形成し、次いで銅カップリングして、－ＣＦ３類似体（ｉｘ）、またはその塩を得、次いでエステル加水分解して、カルボン酸中間体（ｘ）、またはその塩を得、続いて（ｉｖ）もしくは（ｉｉ）、またはその塩とアミドカップリングして（標的がカルボン酸であり、テトラゾールではない場合、その後の加水分解）、カルボ

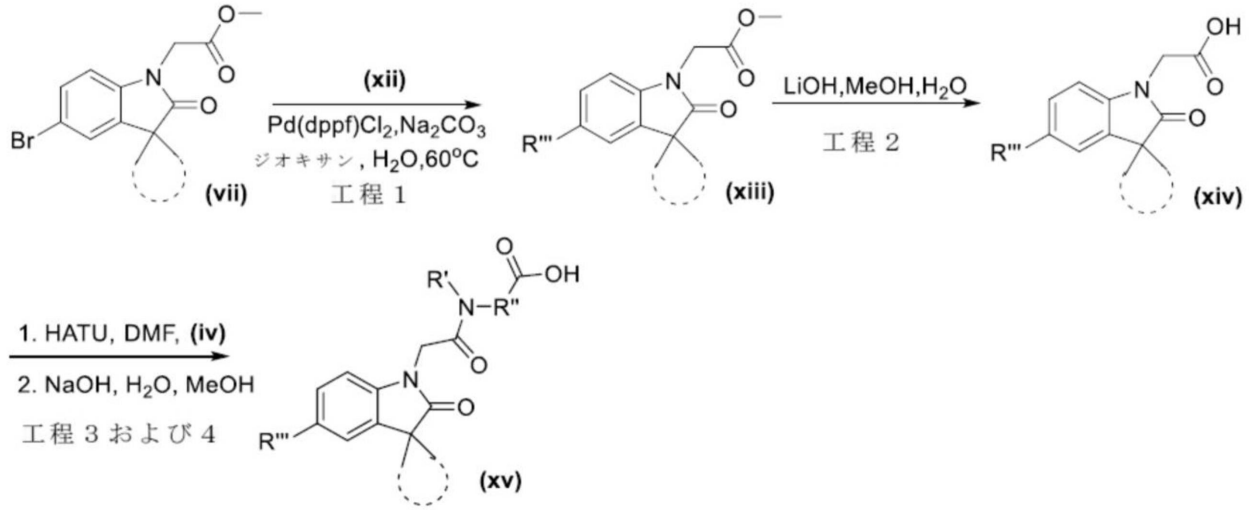
ン酸標的類似体（ｘｉ）もしくは（ｖ－ｂ）、もしくはその塩、またはテトラゾール標的類似体（ｉｉｉ－ｂ）、もしくはその塩を得ることを通じた一般スキーム４に示されるように調製することができ、出発物質インドリノン（ｖｉｉ）アミノエステル（ｉｖ）およびアミノテトラゾール（ｉｉ）が、別段の指示がない限り、市販されているか、化学文献で公知であるか、または本明細書の以前のスキームを通じて調製することができるかのいずれかであり、破線が、任意のスピロ縮合シクロアルキルに対応する。

【０３９０】

一般スキーム５

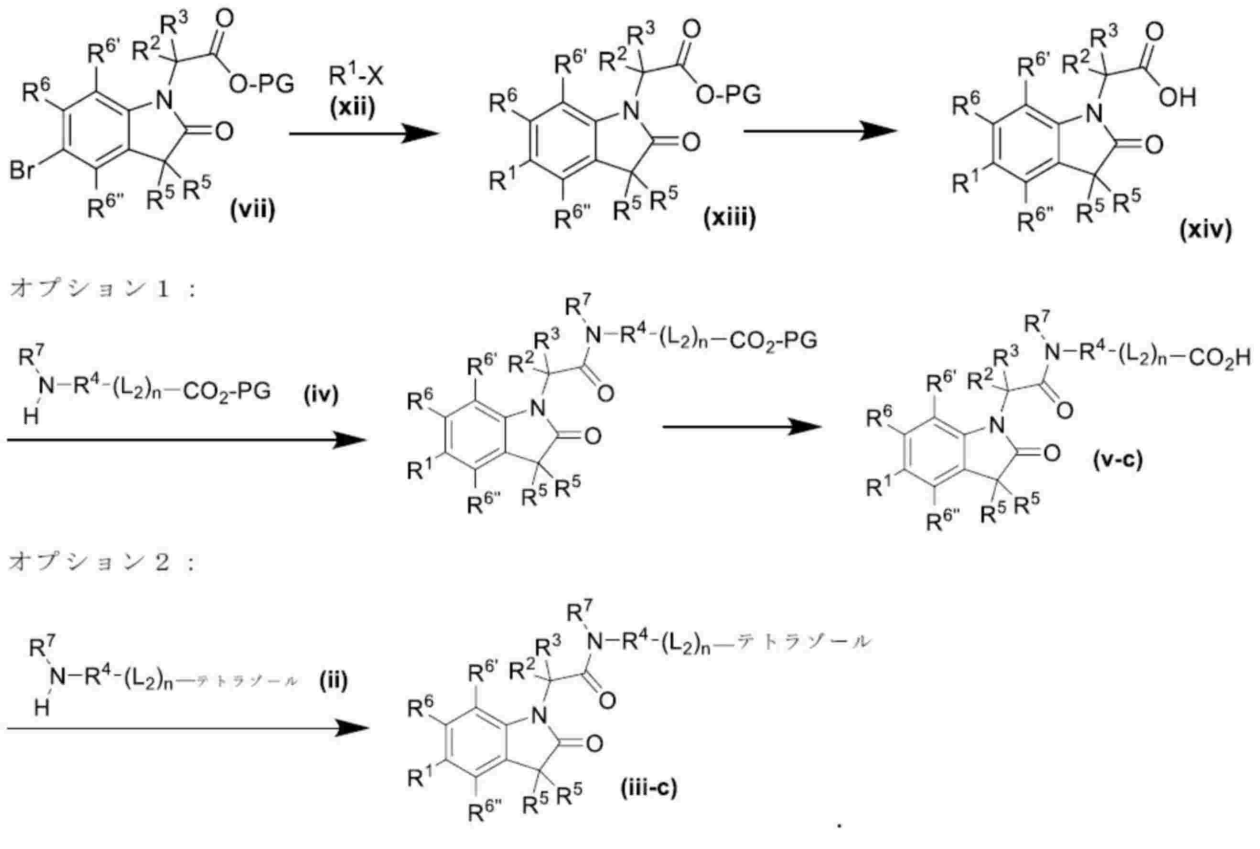
【化４６】

（５Ａ）



【化４７】

（５Ｂ）



式（Ｉ）の化合物は、インドリノン（ｖｉｉ）、もしくはその塩と、カップリングパートナー（ｘｉｉ）もしくは

【化４８】

$R'''-X$

もしくはR^1-Xなどのその塩とをパラジウム交差カップリング（式中、Ｘが、脱離基であり、

【化４９】

R'''

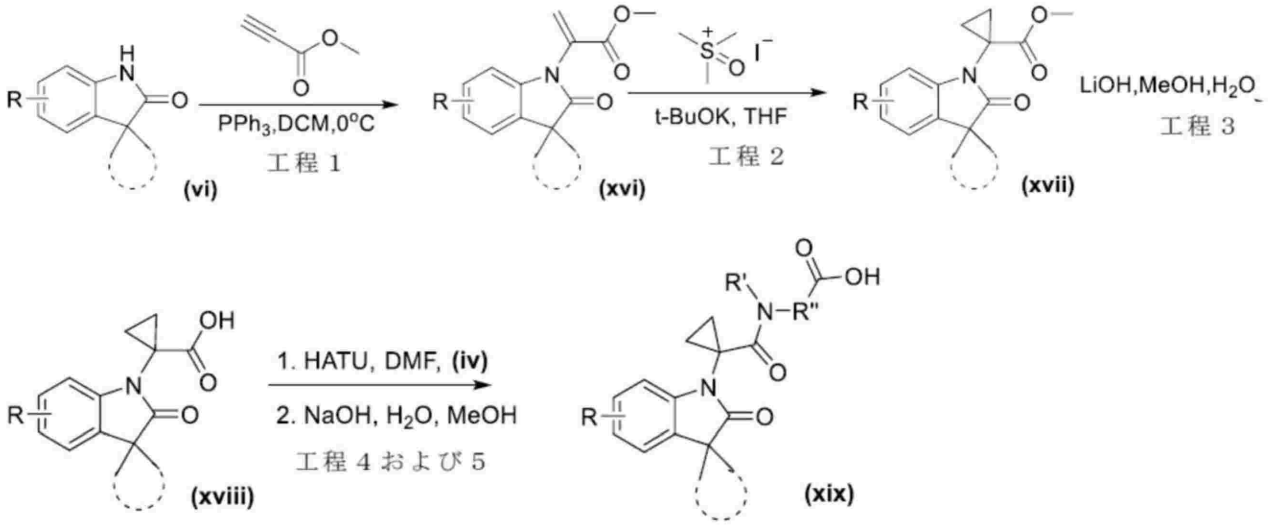
またはR^1が、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、C_1-C_6アルコキシ、またはC_3-C_{12}シクロアルキルである）して、アルキル化エステル生成物（ｘｉｉｉ）またはその塩を得、次いでカルボン酸中間体（ｘｉｖ）、またはその塩へと加水分解することを通じた一般スキーム５に示されるプロセスで調製することができる。本明細書で使用される場合、「脱離基」は、ヘテロ分解結合切断において電子対から出発する分子断片を指す当技術分野で理解されている用語であり、分子断片が、アニオンまたは中性分子である。いくつかの実施形態では、Ｘは、ボロン酸またはボロン酸エステルである。例えば、Ｓｍｉｔｈ，Ｍａｒｃｈ　Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　６ｔｈ　ｅｄ．（５０１－５０２）を参照されたい。例示的な脱離基としては、ハロ（例えば、クロロ、ブロモ、ヨード）およびスルホニル置換ヒドロキシル基（例えば、トシル、メシル、ベシル）が挙げられるが、これらに限定されない。次いで、アミノエステル（ｉｖ）、もしくはその塩、またはアミノテトラゾール（ｉｉ）、もしくはその塩とのアミドカップリング（および標的がカルボン酸であり、テトラゾールではない場合、その後の加水分解）によって、標的類似体、カルボン酸標的類似体（ｘｖ）もしくは（ｖ－ｃ）、またはその塩、およびテトラゾール標的類似体（ｉｉｉ－ｃ）、またはその塩を得、出発物質ブロモインドリノン（ｖｉｉ）、カップリングパートナー（ｘｉｉ）、アミノエステル（ｉｖ）、およびアミノテトラゾール（ｉｉ）が、別段の指示がない限り、市販されているか、化学文献で公知であるか、または本明細書の以前のスキームを通じて調製されるかのいずれかであり、破線が、任意のスピロ縮合シクロアルキルに対応する。

【０３９１】

一般スキーム６

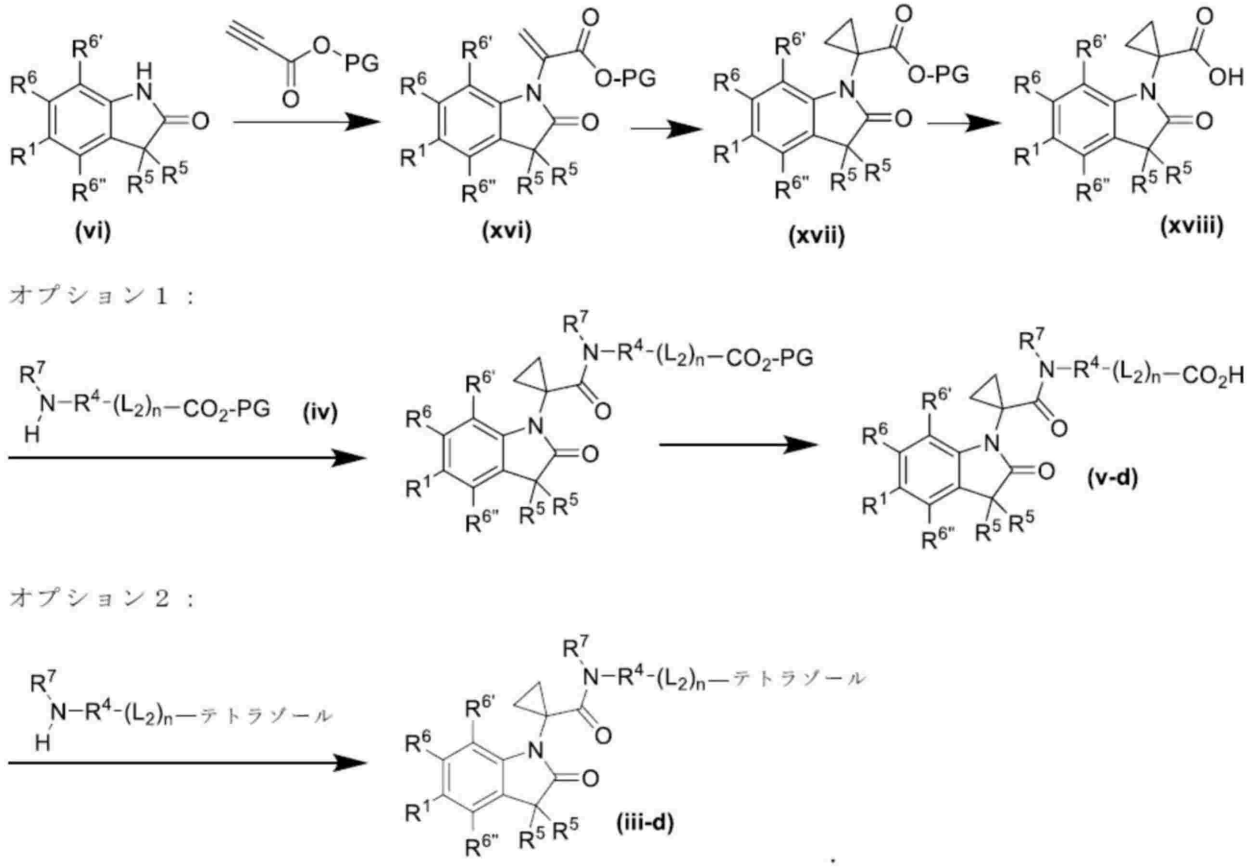
【化５０】

（６Ａ）



【化５１】

（６Ｂ）



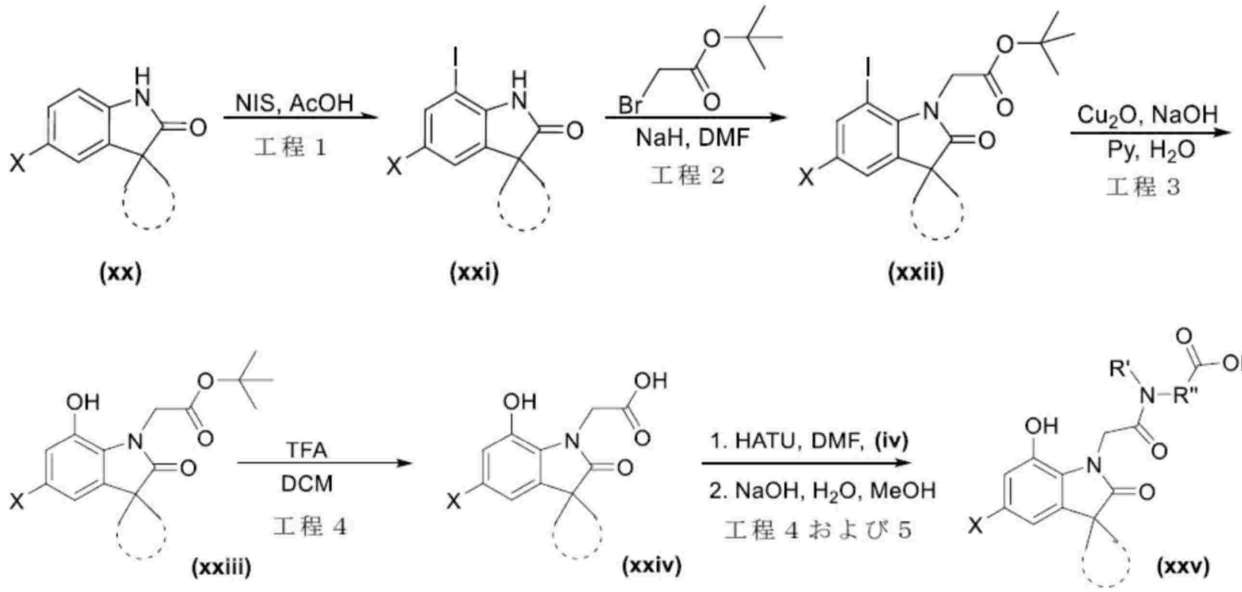
Ｒ^{2}およびＲ^{3}が接合されて、Ｃ$_{3}$シクロアルキルを形成する式（Ｉ）の化合物は、インドリノン（ｖｉ）、またはその塩のプロピオン酸アルキル（例えば、メチル）での置換を通じた、一般スキーム６に示されるプロセス（式中、ＰＧが、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6}$アリール、またはアリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル基であり、アルキルおよびアリールが、１つ以上のハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、またはＣ$_{1-6}$アルコキシ基で任意に置換されている）で調製して、アルファ、ベーター飽和エステル（ｘｖｉ）、またはその塩を得、続いてアルケニル部分のシクロプロパン化（Ｃｏｒｅｙ－Ｃｈａｙｋｏｖｓｋｙシクロプロパン化など）を行って、シクロプロパン化中間体（ｘｖｉｉ）、またはその塩を得ることができる。次いで、カルボン酸中間体（ｘｖｉｉｉ）、またはその塩への加水分解、続いてアミノエステル（ｉｖ）、もしくはその塩、またはアミノテトラゾール（ｉｉ）、もしくはその塩とのアミドカップリング（および標的がカルボン酸であり、テトラゾールではない場合、その後の加水分解）によって標的類似体を得、インドリノン（ｖｉ）、アミノエステル（ｉｖ）、およびアミノテトラゾール（ｉｉ）が、別段の指示がない限り、市販されているか、化学文献で公知であるか、または本明細書の以前のスキームを通じて調製されるかのいずれかであり、破線が、任意のスピロ縮合シクロアルキルに対応する。

【０３９２】

一般スキーム７

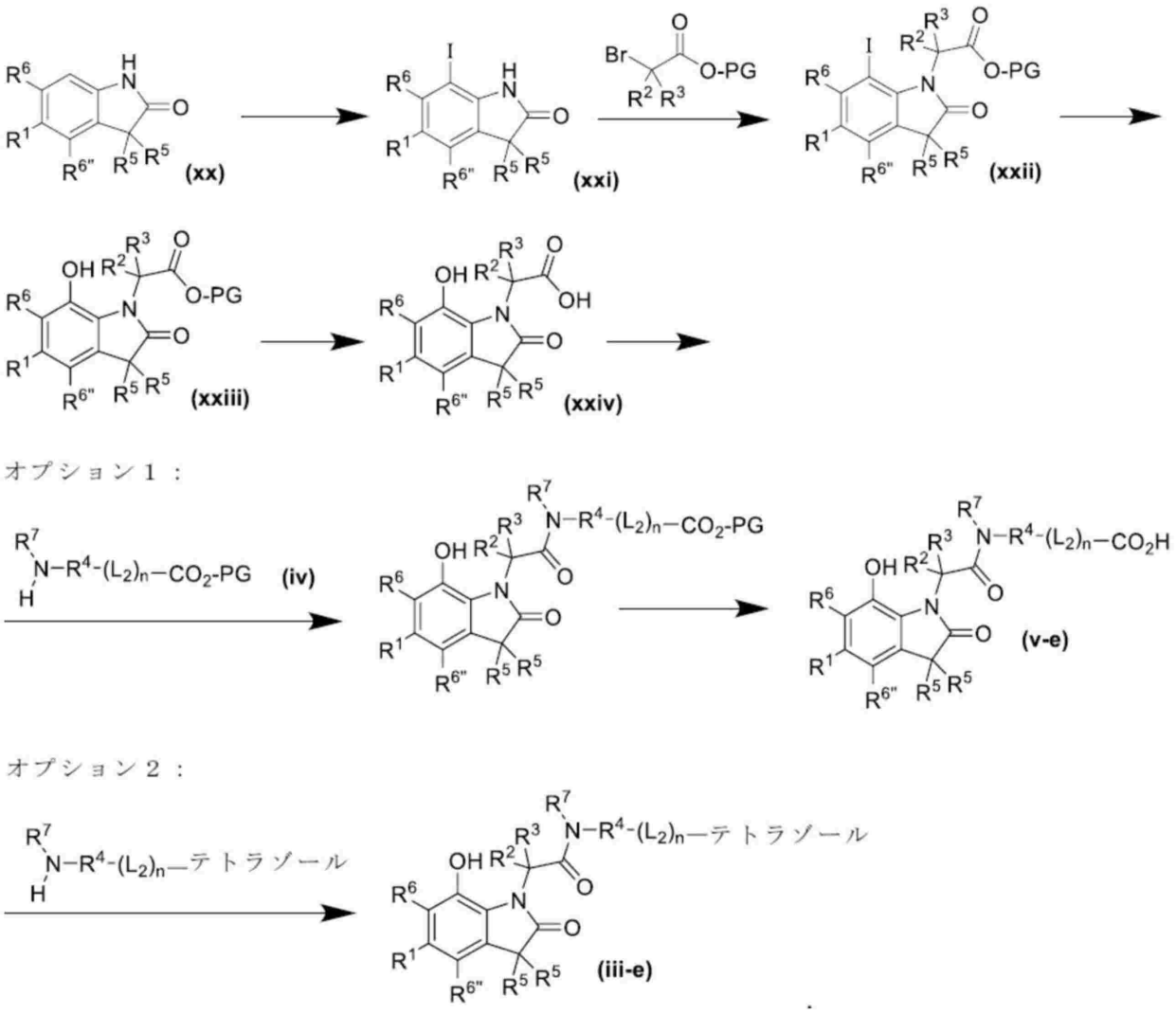
【化５２】

（７Ａ）


NIS, AcOH
工程１
NaH, DMF
工程２
Cu2O, NaOH
Py, H2O
工程３
TFA
DCM
工程４
1. HATU, DMF, (iv)
2. NaOH, H2O, MeOH
工程４および５
(xx)
(xxi)
(xxii)
(xxiii)
(xxiv)
(xxv)

【化５３】

（７Ｂ）


(xx)
(xxi)
(xxii)
(xxiii)
(xxiv)
オプション１：
(iv)
(v-e)
オプション２：
(iii-e)

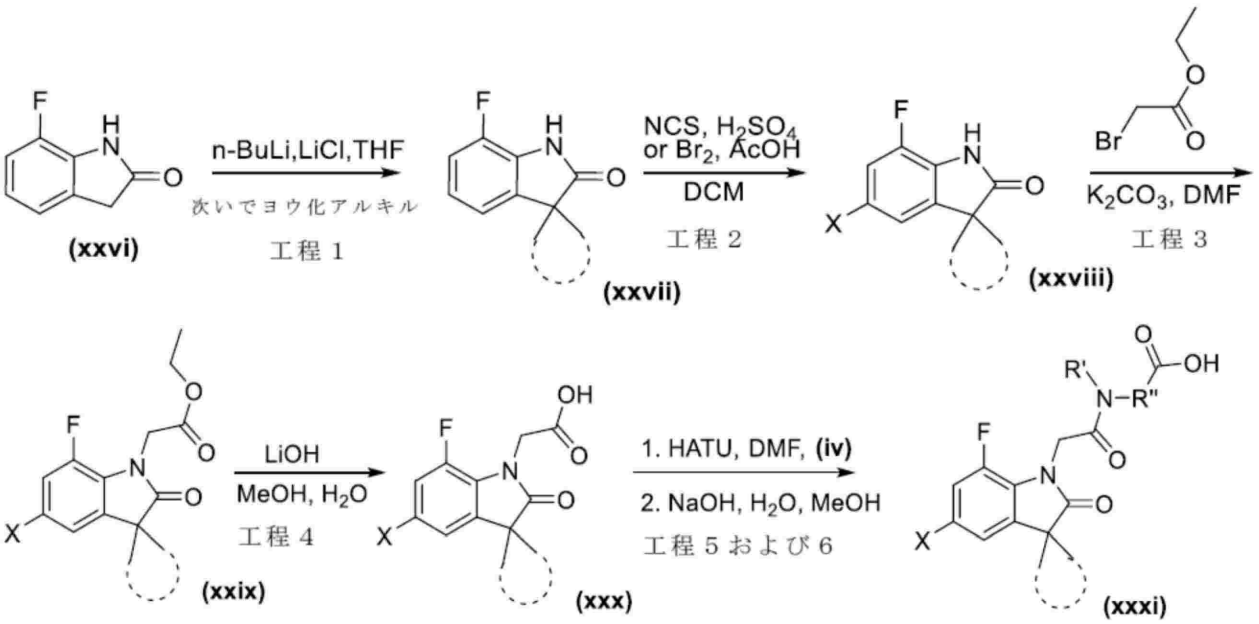
Ｒ^{6}’が－ＯＨであり、Ｒ^{1}が－Ｂｒまたは－Ｃｌである式（Ｉ）の化合物は、インドリノン（ｘｘ）またはその塩をヨウ素化し、次いでアルキル化して（ｘｘｉｉ）またはその塩を得ることを通じた一般スキーム７に示されるプロセスで調製することができる。フェノール（ｘｘｉｉｉ）、またはその塩への酸化、次いでカルボン酸中間体（ｘｘｉｖ）、またはその塩への加水分解、およびアミドカップリング（および標的がカルボン酸であり、テトラゾールではない場合、その後の加水分解）によって、カルボン酸標的類似体（ｘｘｖ）、もしくは（ｖ－ｅ）、またはその塩、およびテトラゾール標的類似体（ｉｉｉ－ｅ）、またはその塩を得、インドリノン（ｘｘ）、アミノエステル（ｉｖ）、およびアミノテトラゾール（ｉｉ）が、別段の指示がない限り、市販されているか、化学文献で公知であるか、または本明細書の以前のスキームを通じて調製されるかのいずれかであり、ＸおよびＲ^{1}が、クロロまたはブロモであり、破線が、任意のスピロ縮合シクロアルキルに対応する。

【０３９３】

一般スキーム８

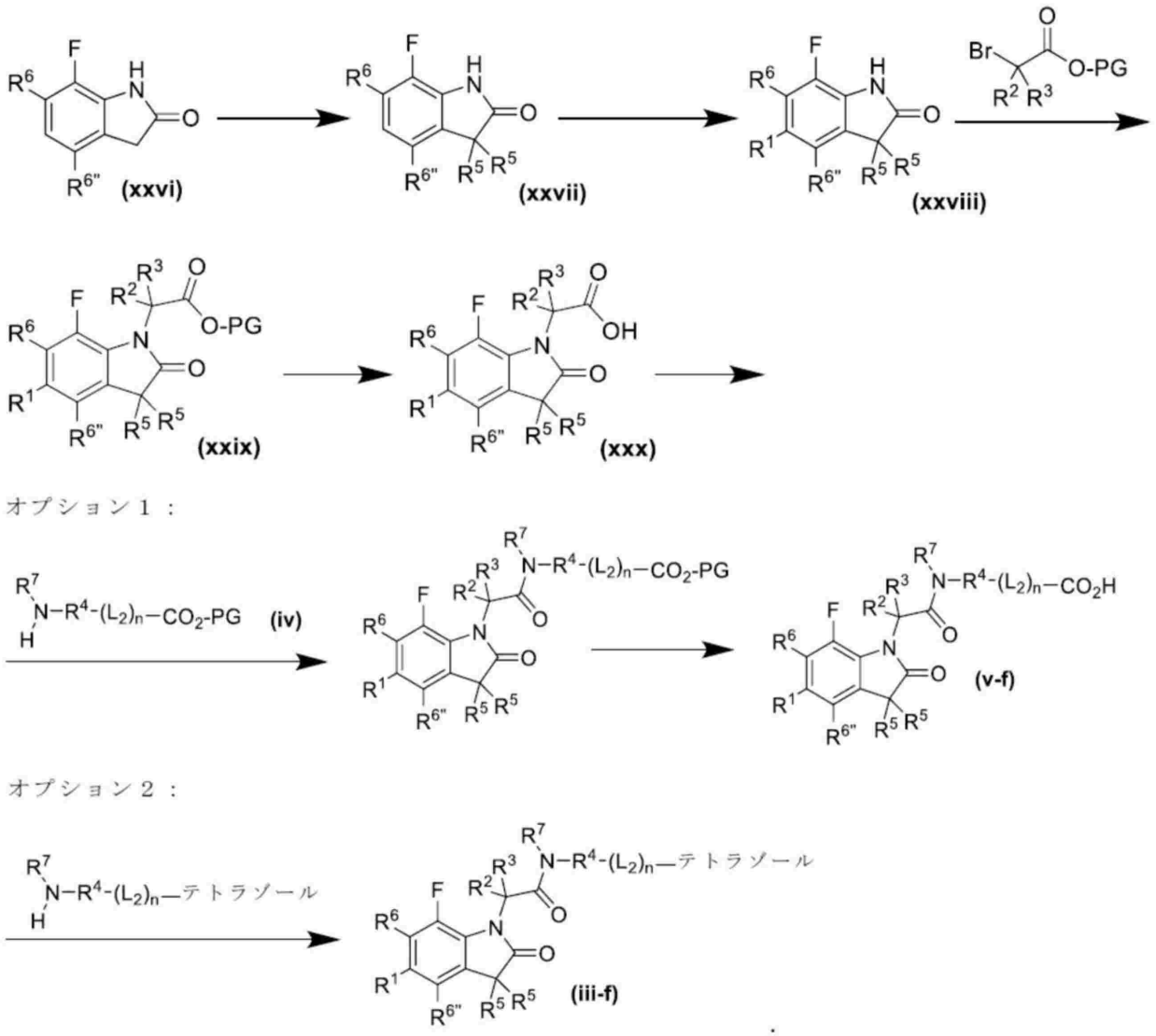
【化５４】

（８Ａ）



【化５５】

（８Ｂ）



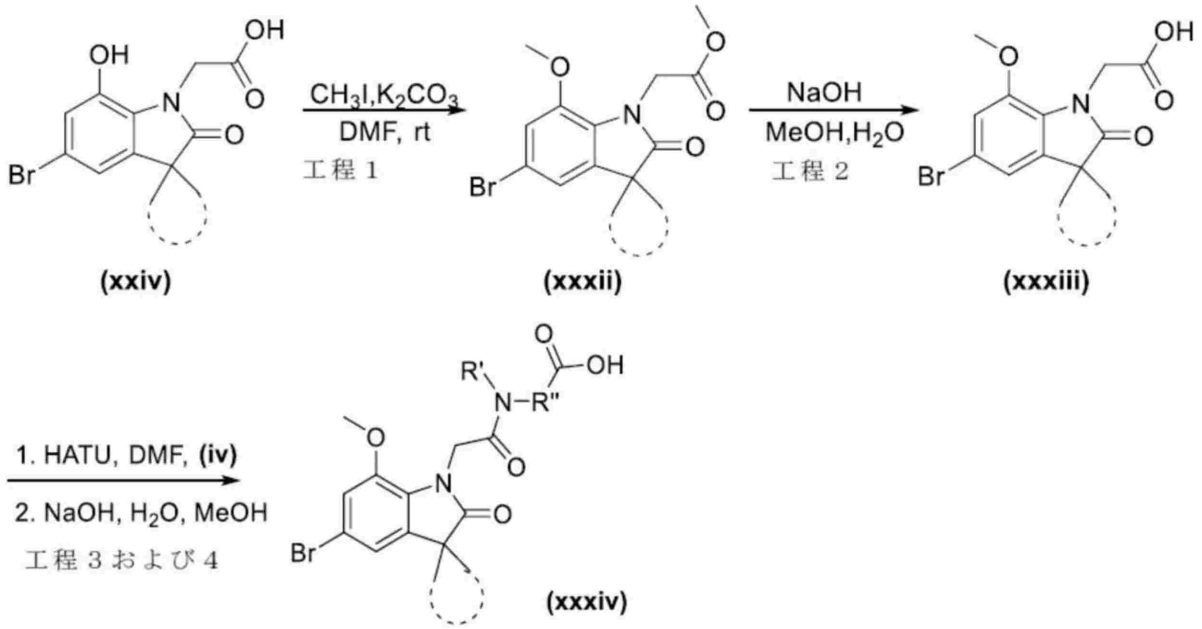
Ｒ$^{6'}$がＦであり、Ｒ^{1}がＢｒまたはＣｌである式（Ｉ）の化合物は、インドリノン（ｘｘｖｉ）、またはその塩をアルキル化して、（ｘｘｖｉｉ）またはその塩を得、続いてハロゲン化（例えば、臭素化または塩素化、ＸまたはＲ^{1}が、－ＢｒまたはＣｌである）によって、ハロゲン化中間体（ｘｘｖｉｉｉ）、またはその塩を得ることを通じた一般スキーム８に示されるプロセスで調製することができる。エステル（ｘｘｉｘ）またはその塩を得るためのＮ－アルキル化、続いてカルボン酸中間体（ｘｘｘ）またはその塩を得るための加水分解、次いでアミドカップリング（および標的がカルボン酸であり、テトラゾールではない場合、その後の加水分解）によって、カルボン酸標的類似体（ｘｘｘｉ）、もしくは（ｖ－ｆ）、またはその塩、およびテトラゾール標的類似体（ｉｉｉ－ｆ）、またはその塩を得、インドリノン（ｘｘｖｉ）、アミノエステル（ｉｖ）、およびアミノテトラゾール（ｉｉ）が、別段の指示がない限り、市販されているか、化学文献で公知であるか、または本明細書の以前のスキームを通じて調製されるかのいずれかであり、破線が、任意のスピロ縮合シクロアルキルに対応する。

【０３９４】

一般スキーム９

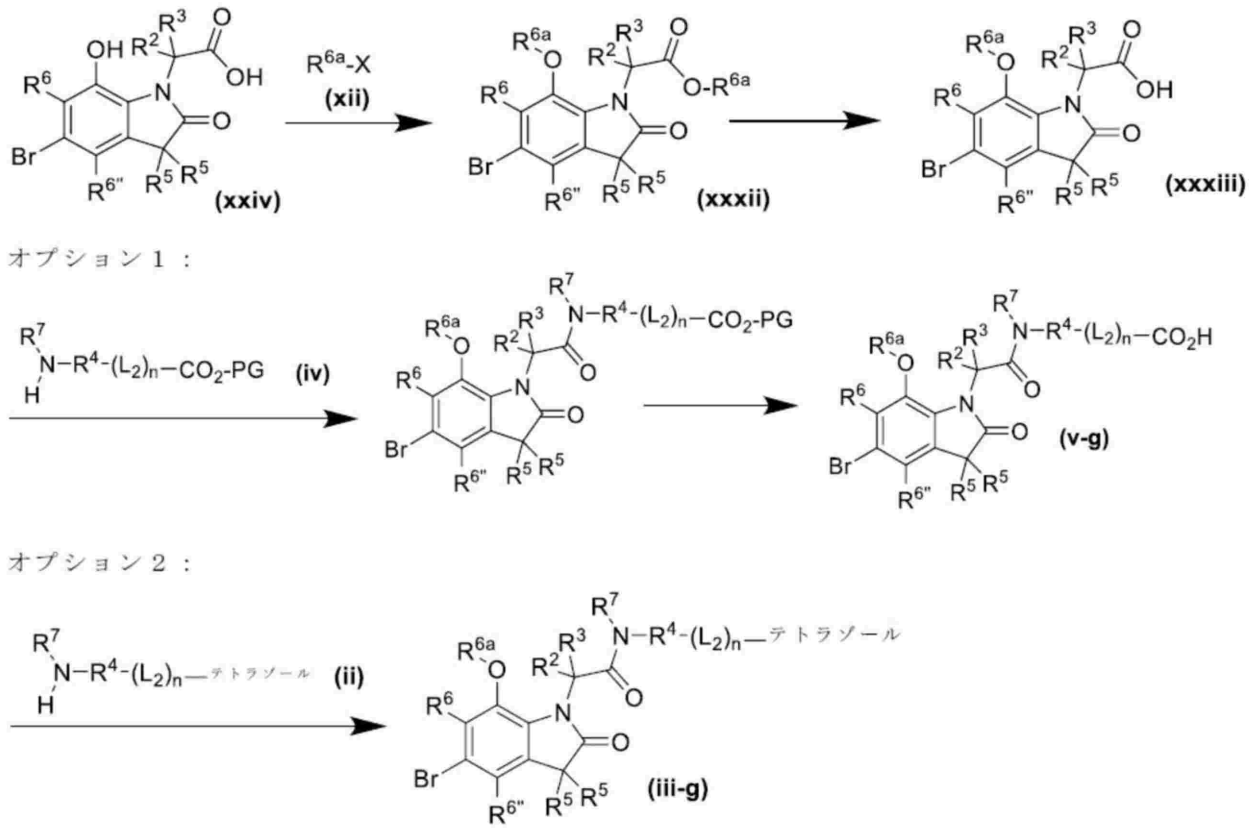
【化５６】

（９Ａ）



【化５７】

（９Ｂ）



Ｒ^{1}が－Ｂｒであり、Ｒ^{6}'がＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシである式（Ｉ）の化合物（例えば、－ＯＲ^{6a}（式中、Ｒ^{6a}が、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである））は、ヒドロキシインドリノンカルボン酸（ｘｘｉｖ）、またはその塩のアルキル化、次いでエステル加水分解して、カルボン酸中間体（ｘｘｘｉｉｉ）またはその塩を得ることを通じた一般スキーム９に示されるプロセスで調製することができる。次いで、アミドカップリング（および標的が

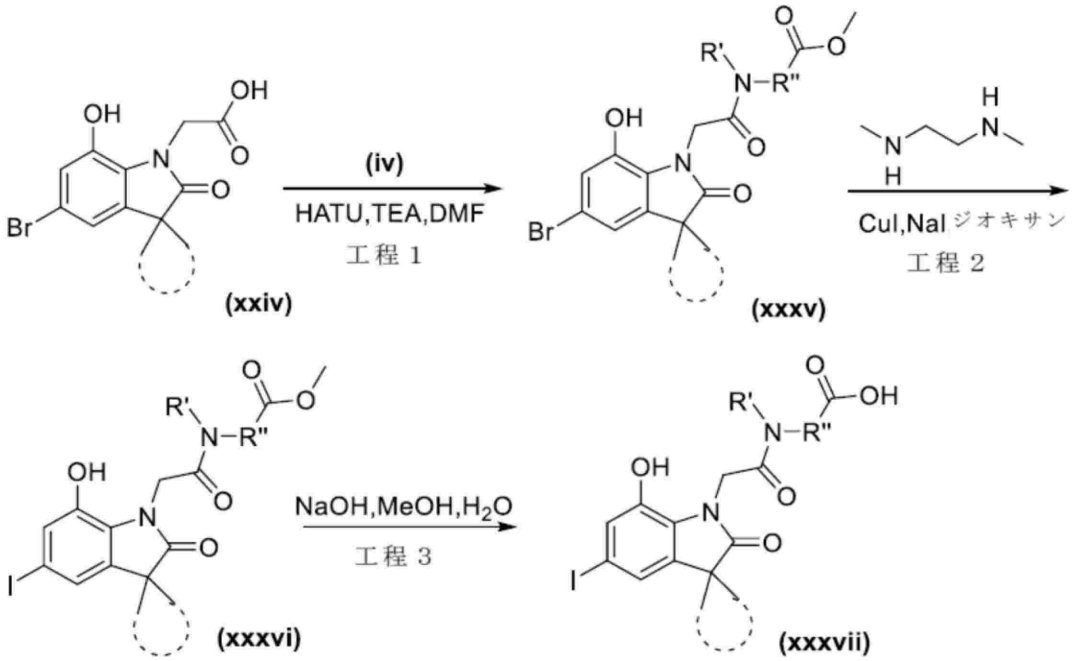
カルボン酸であり、テトラゾールではない場合、その後の加水分解）によって、カルボン酸標的類似体（ｘｘｘｉｖ）もしくは（ｖ－ｇ）、またはその塩、およびテトラゾール標的類似体（ｉｉｉ－ｇ）、またはその塩を得、インドリノン（ｘｘｉｖ）、アミノエステル（ｉｖ）、およびアミノテトラゾール（ｉｉ）が、別段の指示がない限り、市販されているか、化学文献で公知であるか、または本明細書の以前のスキームを通じて調製されるかのいずれかであり、破線が、任意のスピロ縮合シクロアルキルに対応する。

【０３９５】

一般スキーム１０

【化５８】

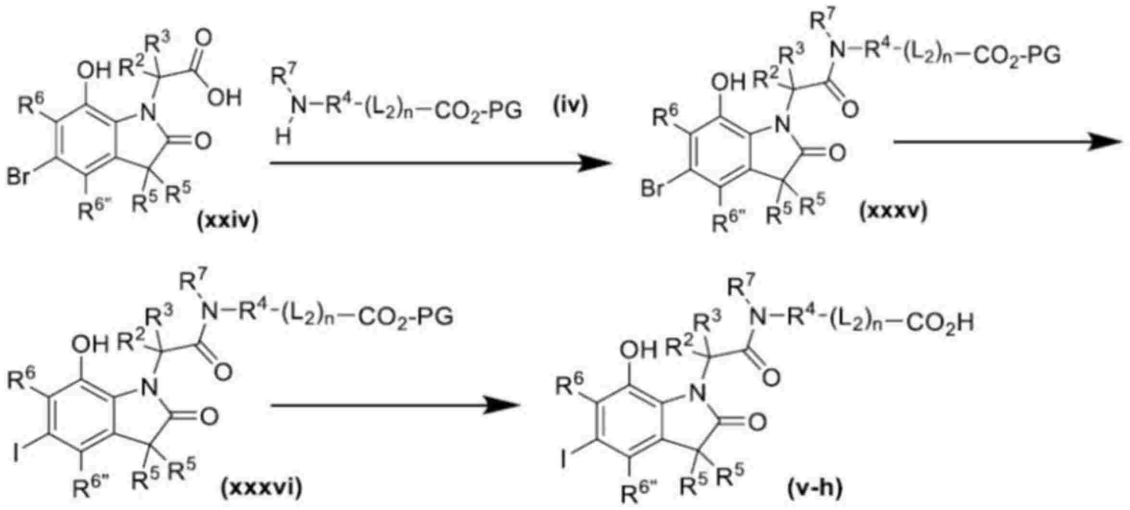
（１０Ａ）



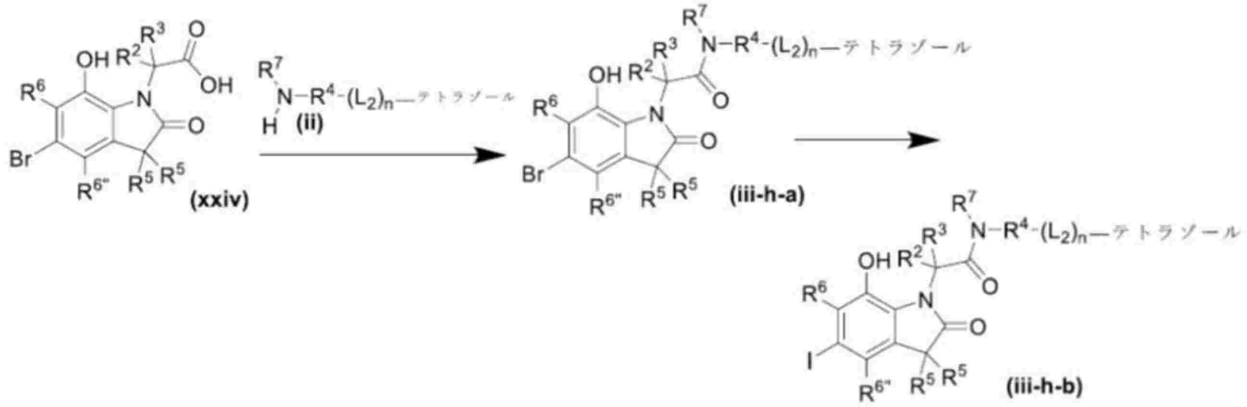
【化５９】

（１０Ｂ）

オプション１：



オプション２：

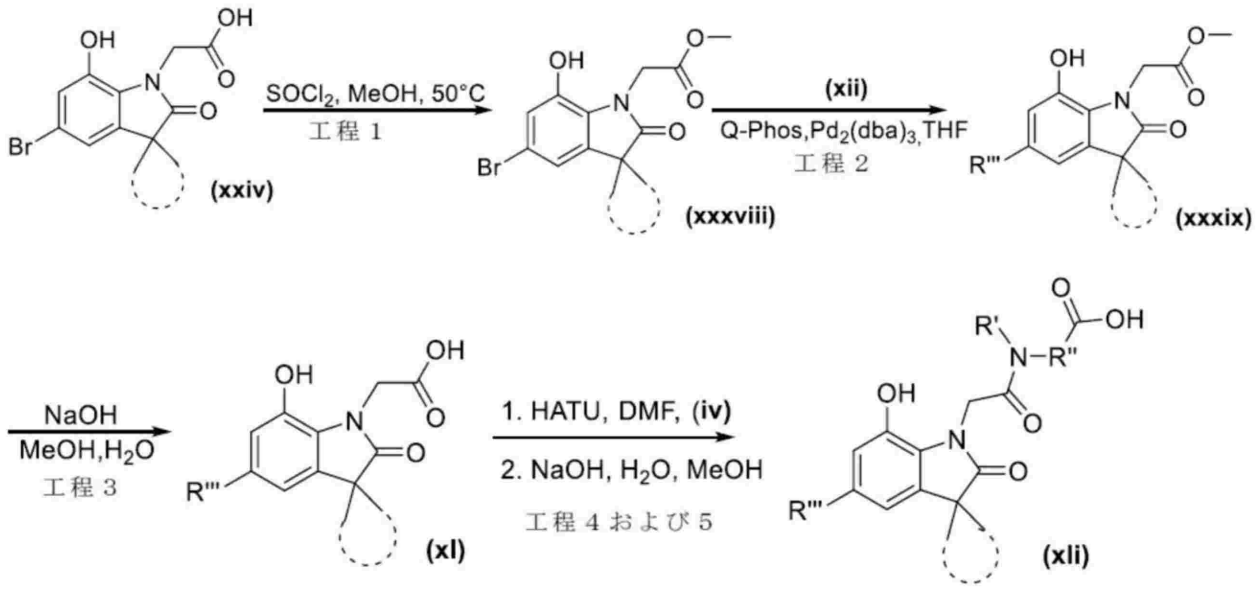


Ｒ^{1}が－Ｉまたは－Ｂｒであり、Ｒ^{6}’が－ＯＨである式（Ｉ）の化合物は、（ｘｘｉｖ）、またはその塩をアミドカップリング（式中、ＰＧが、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6}$アリール、またはアリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル基などの保護基であり、アルキルおよびアリールが、１つ以上のハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、またはＣ$_{1-6}$アルコキシ基で任意に置換されている）して、エステル中間体（ｘｘｘｖ）、またはその塩を得、次いで、銅媒介性トランスハロゲン化（および標的がカルボン酸であり、テトラゾールではない場合、その後の加水分解）して、カルボン酸標的類似体（ｘｘｘｖｉｉ）、もしくは（ｖ－ｈ）、またはその塩、およびテトラゾール標的類似体（ｉｉｉ－ｈ－ａ）および（ｉｉｉ－ｈ－ｂ）、またはその塩を得ること通じた一般スキーム１０に示されるプロセスで調製することができ、インドリノン（ｘｘｉｖ）、アミノエステル（ｉｖ）、およびアミノテトラゾール（ｉｉ）が、別段の指示がない限り、市販されているか、化学文献で公知であるか、または本明細書の以前のスキームを通じて調製することができ、破線が、任意のスピロ融合シクロアルキルに対応する。

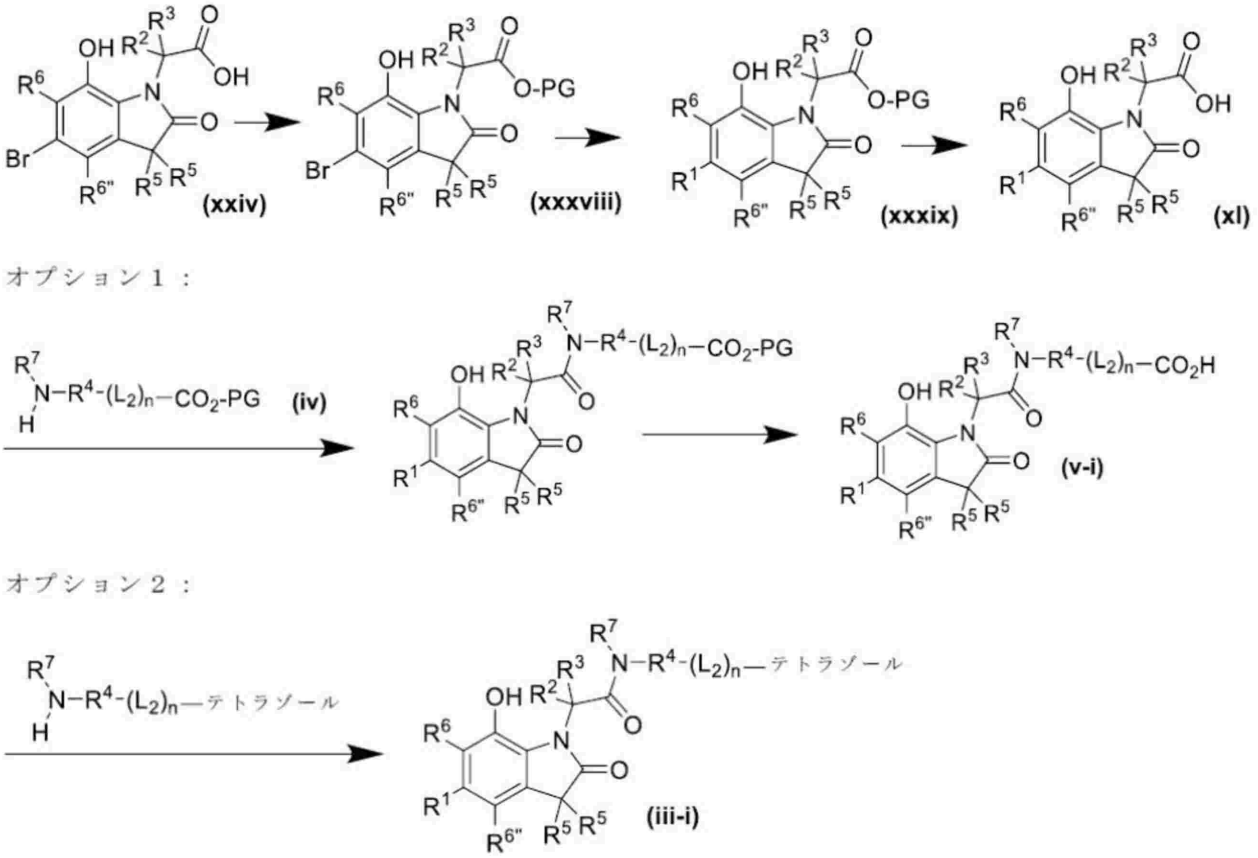
【０３９６】

一般スキーム１１

【化６０】
（１１Ａ）



【化６１】
（１１Ｂ）



Ｒ^{6}’が－ＯＨである式（Ｉ）の化合物は、カルボン酸（ｘｘｉｖ）、またはその塩をエステル化してエステル中間体（ｘｘｘｖｉｉｉ）、またはその塩を得、次いでパラジウムカップリングして、カップリングパートナー（ｘｉｉ）、または

【化６２】
Ｒ‴－Ｘ

もしくはR^1－Ｘ（式中、Ｘが、脱離基であり、

【化６３】



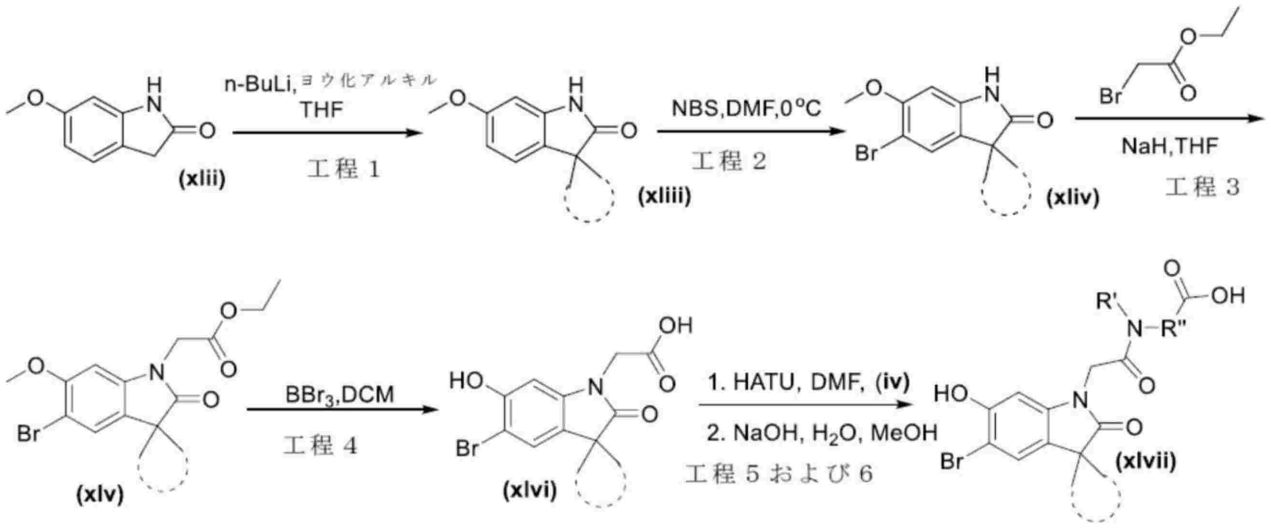
またはR^1が、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、またはC_3－C_{12}シクロアルキルであり、これらは、本明細書で定義されるように任意に置換され得る）などのその塩を得て、アルキル化エステル生成物（ｘｘｘｉｘ）、またはその塩を得ることを通じた一般スキーム１１に示されるプロセスで調製することができる。次いで、加水分解およびアミドカップリング（および標的がカルボン酸であり、テトラゾールではない場合、その後の加水分解）によって、カルボン酸標的類似体（ｘｌｉ）もしくは（ｖ－ｉ）、またはその塩、およびテトラゾール標的類似体（ｉｉｉ－ｉ）、またはその塩を得、インドリノン（ｘｘｉｖ）、アミノエステル（ｉｖ）、およびアミノテトラゾール（ｉｉ）が、別段の指示がない限り、市販されているか、化学文献で公知であるか、または本明細書の以前のスキームを通じて調製されるかのいずれかであり、破線が、任意のスピロ縮合シクロアルキルに対応する。

【０３９７】

一般スキーム１２

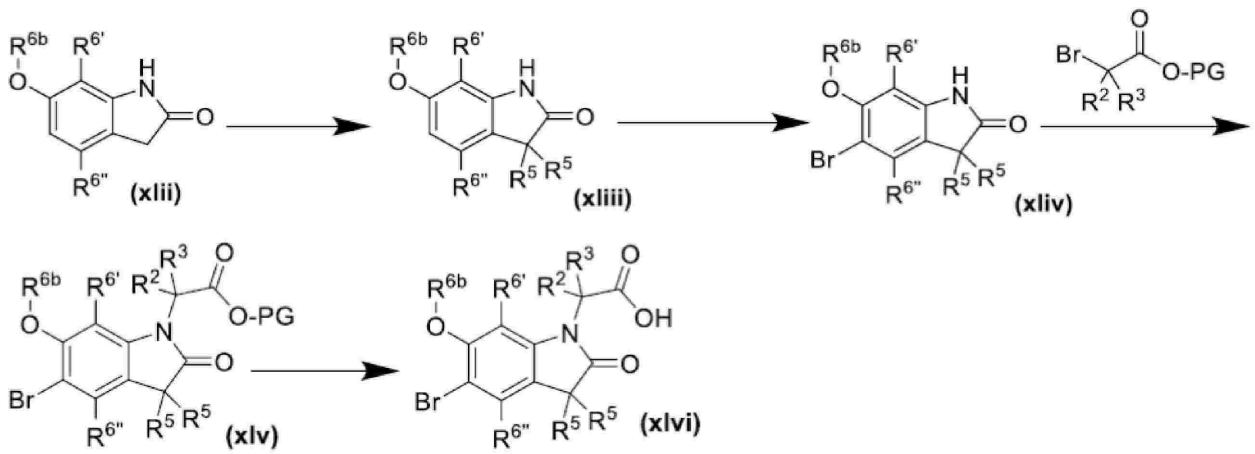
【化６４】

（１２Ａ）

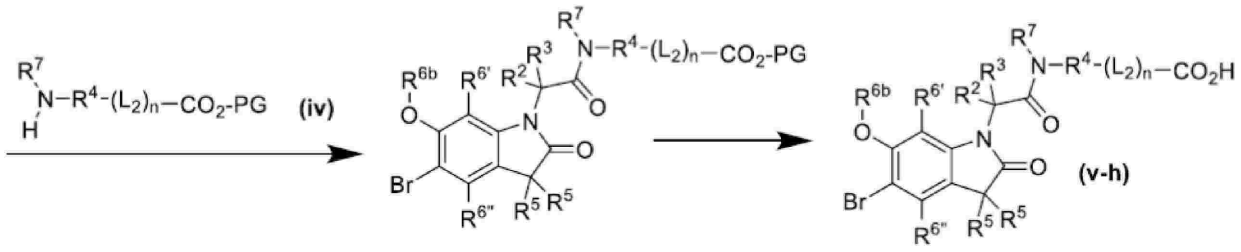


【化６５】

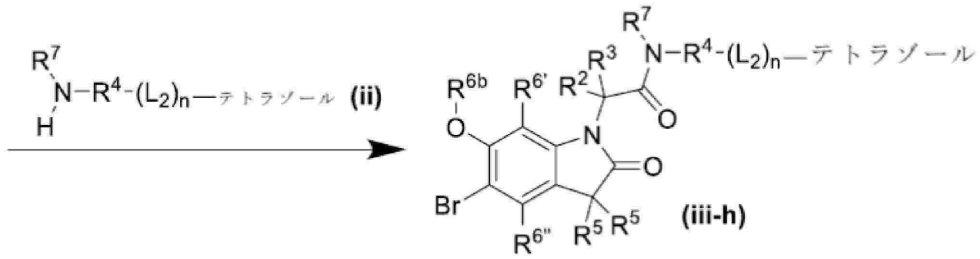
（１２Ｂ）



オプション１：



オプション２：



Ｒ^{6}がＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ（例えば、－ＯＲ^{6b}（式中、Ｒ^{6b}が、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである））であり、Ｒ^{1}が－Ｂｒである式（Ｉ）の化合物は、（ｘｌｉｉ）、またはその塩をアルキル化して、ジアルキル化生成物（ｘｌｉｉｉ）、またはその塩を得、続いて臭素化して臭素化中間体（ｘｌｉｖ）、またはその塩を得、Ｎ－アルキル化してエステル中間体（ｘｌｖ）、またはその塩を得ることを通じた一般スキーム１２に示されるプロセスで調製することができる。次いで、加水分解およびアミドカップリング（および標的がカルボン酸であり、テトラゾールではない場合、その後の加水分解）によって、カルボン酸標的類似体（ｘｌｖｉｉ）もしくは（ｖ－ｈ）、またはその塩、およびテトラゾール標的類似体（ｉｉｉ－ｉ）、またはその塩を得、インドリノン（ｘｌｉｉ）、アミノエステル（ｉｖ）、およびアミノテトラゾール（ｉｉ）が、別段の指示がない限り、市販されているか、化学文献で公知であるか、または本明細書の以前のスキームを通じて調製されるかのいずれかであり、破線が、任意のスピロ縮合シクロアルキルに対応する。

【０３９８】

（３）生物学的アッセイ

上記の方法によって設計、選択、および／または最適化された化合物は、一旦産生されると、化合物が生物学的活性を有するかどうかを決定するために、当業者に公知の様々なアッセイを使用して、特徴付けることができる。例えば、分子は、予測される活性、結合活性、および／または結合特異性を有するかどうかを決定するために、以下に記載されるアッセイを含むが、これらに限定されない、従来のアッセイによって特徴付けることがで

きる。本開示の化合物の有効性は、当該技術分野において記載されるものと同じものを解明する標準的な慣行に従って、業界で許容されるアッセイ／疾患モデルによって決定することができ、現在の一般的な知識において見出される。

【０３９９】

さらに、ハイスループットスクリーニングは、そのようなアッセイを使用して分析を高速化するために、使用することができる。結果として、当該技術分野で既知の技法を使用して、活性について本明細書に記載の分子を迅速にスクリーニングすることが可能であり得る。例えば、Ｄｅｖｌｉｎ（１９９８）Ｈｉｇｈ Ｔｈｒｏｕｇｈｐｕｔ Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒおよび米国特許第５，７６３，２６３号に、高スループットスクリーニングを実施するための一般的な方法論が、記載されている。高スループットアッセイは、以下に記載されるものを含むがこれらに限定されない、１つ以上の異なるアッセイ技術を使用することができる。

【０４００】

様々なインビトロまたはインビボの生物学的アッセイは、本開示の化合物の効果を検出するために好適であり得る。これらのインビトロまたはインビボの生物学的アッセイとしては、酵素活性アッセイ、電気泳動移動性シフトアッセイ、レポーター遺伝子アッセイ、結合アッセイ、細胞アッセイ（細胞株、一次細胞および全血）、インビトロ細胞生存能アッセイ、ならびにＮＬＲＰ３の効力、非結合クリアランス、溶解性、および透過性を決定するためのアッセイを挙げることができるが、これらに限定されない。

【０４０１】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、Ｃｏｌｌ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔ Ｍｅｄ．（２０１５）２１（３）：２４８－２５５に報告されている方法論などの公知の手順を使用して、それらのヒト－ＮＬＲＰ３阻害活性について試験することができる。実施例、生物学的アッセイ方法のセクションも参照されたい。

【０４０２】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、Ｍｉｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（２０２０）６３：１２１５６－１２１７０に記載のものなどの、公知の手順に従って非結合クリアランス（Ｃｌｕ）について試験することができる。例えば、非結合クリアランス（Ｃｌｕ）は、血液または血漿中で測定した総クリアランス（ｍＬ／分／ｋｇ単位の「ＣＬ」）を血漿中の非結合画分（ｆｕ）によって除算することによって計算することができる。

【０４０３】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物の溶解度は、Ａｌｓｅｎｚ ａｎｄ Ｋａｎｓｙ，Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ（２００７）５９：５４６－５６７およびＷａｎｇ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｍａｓｓ Ｓｐｅｃｔｒｏｍ．（２０００）３５：７１－７６に記載のものなどの公知の手順に従って決定することができる。例えば、生理学的に関連する培地中の動的溶解度は、連続希釈および２時間のインキュベーション期間、続いて濾過を使用して測定することができ、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳによってｍＭ単位で報告され得る。生理学的に関連する培地中の熱力学的溶解度は、２４時間のインキュベーション、続いて濾過後に、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって測定することができ、ｍｇ／ｍＬ単位で報告され得る。

【０４０４】

（４）医薬組成物

いくつかの態様では、本開示は、活性成分として式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、もしくは多形体と、薬学的に許容可能な希釈剤、担体、または賦形剤のうちの１つ以上と、を含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、表１もしくは２から選択される式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、もしくは多形体と、薬学的に許容可能な希釈剤、担体、または賦形剤のうちの１つ以

上と、を含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、表１から選択される式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、もしくは多形体と、薬学的に許容可能な希釈剤、担体、または賦形剤のうちの１つ以上と、を含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、表２から選択される式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、もしくは多形体と、薬学的に許容可能な希釈剤、担体、または賦形剤のうちの１つ以上と、を含む、医薬組成物を提供する。

【０４０５】

医薬組成物は、経口、経鼻、経皮、肺、吸入、頬側、舌下、腹腔内、皮下、筋肉内、静脈内、直腸内、胸膜内、くも膜下腔内、および非経口的に投与され得る。一実施形態では、医薬組成物は、経口投与される。

【０４０６】

式（Ｉ）の化合物は、すべて、薬学的分野の当業者に周知の形態を使用して、経口使用のために、例えば、錠剤、ピル、硬質または軟質カプセル（それらの各々が、徐放性または定時放出性製剤を含む）、ロゼンジ、懸濁液（例えば、水性または油性懸濁液）、乳剤、粉末（例えば、分散性粉末）、顆粒、シロップ、エリキシル、およびチンキ剤として；局所使用のために（例えば、クリーム、軟膏、ゲル、または水性もしくは油性溶液もしくは懸濁液として）；吸入による投与のために（例えば、細かく分割された粉末または液体エアロゾルとして）；吹送による投与のために（例えば、細かく分割された粉末として）、または非経口投与のために（例えば、静脈内（ボーラスまたは注入）のための無菌水性または油性溶液として、皮下、筋肉内、腹腔内、または筋肉内投与、または直腸投与のための坐剤として）；または経皮（例えば、パッチ）投与のために製剤化することができる。

【０４０７】

投与経路としては、経口（例えば、摂取による）；頬側；舌下；経皮（例えば、パッチ、プラスターなどによる）；経粘膜（例えば、パッチ、プラスターなどによる）；鼻腔内（例えば、鼻腔用スプレーによる）；眼内（例えば、点眼剤による）；肺（例えば、エアロゾルを介した、例えば、口または鼻を介した、例えば、吸入または充填療法による）；直腸（例えば、坐剤または浣腸による）；膣（例えば、ペッサリーによる）；非経口、例えば、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、くも膜下腔内、髄腔内、嚢内、被膜下、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、くも膜下、および胸骨内による；例えば、皮下または筋肉内へのデポまたはリザーバーの移植によるものが挙げられるが、これらに限定されない。

【０４０８】

製剤は、水性ビヒクルを含む水溶液の形態であり得る。水性ビヒクル成分は、水および少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤を含み得る。好適な許容可能な賦形剤としては、溶解性促進剤、キレート剤、防腐剤、張度剤、粘度／懸濁剤、緩衝液、およびｐＨ調節剤、ならびにそれらの混合物が挙げられる。

【０４０９】

任意の好適な溶解性促進剤は、使用することができる。溶解性促進剤の例としては、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン、メチル－β－シクロデキストリン、ランダムメチル化－β－シクロデキストリン、エチル化－β－シクロデキストリン、トリアセチル－β－シクロデキストリン、ペルアセチル化－β－シクロデキストリン、カルボキシメチル－β－シクロデキストリン、ヒドロキシエチル－β－シクロデキストリン、２－ヒドロキシ－３－（トリメチルアンモニオ）プロピル－β－シクロデキストリン、グルコシル－β－シクロデキストリン、硫酸化β－シクロデキストリン（Ｓ－β－ＣＤ）、マルトシル－β－シクロデキストリン、β－シクロデキストリンスルホブチルエーテル、分岐β－シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル－γ－シクロデキストリン、ランダムメチル化－γ－シクロデキストリン、およびトリメチル－γ－シクロデキストリン、ならびにそれ

らの混合物からなる群から選択されるものなどのシクロデキストリンが挙げられる。
【０４１０】
任意の好適なキレート剤は、使用することができる。好適なキレート剤の例としては、エチレンジアミン四酢酸およびその金属塩、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、およびエデト酸四ナトリウム、およびそれらの混合物からなる群から選択されるものが挙げられる。
【０４１１】
任意の好適な保存剤は、使用することができる。保存剤の例としては、ベンザルコニウムハロゲン化物（好ましくは塩化ベンザルコニウム）、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、臭化ベンジル、硝酸フェニル水銀、酢酸フェニル水銀、ネオデカン酸フェニル水銀、メルチオレート、メチルパラベン、プロピルパラベン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、ｐ－ヒドロキシ安息香酸エチル、プロピルアミノプロピルビグアニド、およびブチル－ｐ－ヒドロキシ安息香酸、およびソルビン酸、ならびにそれらの混合物などの第４級アンモニウム塩からなる群から選択されるものが挙げられる。
【０４１２】
水性ビヒクルはまた、張度（浸透圧）を調節するための張度剤を含み得る。張度剤は、グリコール（プロピレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコールなど）、グリセロール、デキストロース、グリセリン、マンニトール、塩化カリウム、および塩化ナトリウム、ならびにそれらの混合物からなる群から選択することができる。
【０４１３】
水性ビヒクルは、粘度／懸濁剤を含有し得る。好適な粘度／懸濁剤としては、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリエチレングリコール（ポリエチレングリコール３００、ポリエチレングリコール４００など）、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロース誘導体、ならびにポリアルケニルエーテルまたはジビニルグリコール（Ｃａｒｂｏｐｏｌ－例えば、Ｃａｒｂｏｐｏｌ９３４、Ｃａｒｂｏｐｏｌ９３４Ｐ、Ｃａｒｂｏｐｏｌ９７１、Ｃａｒｂｏｐｏｌ９７４、およびＣａｒｂｏｐｏｌ９７４Ｐ）と架橋したアクリル酸ポリマー、ならびにそれらの混合物などの架橋アクリル酸ポリマー（カルボマー）からなる群から選択されるものが挙げられる。
【０４１４】
製剤を許容可能なｐＨ（典型的には、約５．０～約９．０、より好ましくは約５．５～約８．５、特に約６．０～約８．５、約７．０～約８．５、約７．２～約７．７、約７．１～約７．９、または約７．５～約８．０のｐＨ範囲）に調整するために、製剤は、ｐＨ変性剤を含有し得る。ｐＨ変性剤は、典型的には、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、および塩酸、ならびにそれらの混合物の群から選択される鉱酸または金属水酸化物塩基であり、好ましくは、水酸化ナトリウムおよび／または塩酸である。これらの酸性および／または塩基性のｐＨ変性剤を添加して、製剤を標的の許容可能なｐＨ範囲に調節する。したがって、酸および塩基の両方を使用する必要がない場合があり、製剤に応じて、酸または塩基のうちの１つの添加は、混合物を所望のｐＨ範囲にするのに十分であり得る。
【０４１５】
水性ビヒクルはまた、ｐＨを安定させるための緩衝剤を含有し得る。使用される場合、緩衝液は、リン酸緩衝液（リン酸二水素ナトリウムおよびリン酸水素二ナトリウムなど）、ホウ酸緩衝液（ホウ酸、または四ホウ酸二ナトリウムを含むその塩など）、クエン酸緩衝液（クエン酸、またはクエン酸ナトリウムを含むその塩など）、およびε－アミノカプロン酸、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される。
【０４１６】
製剤は、湿潤剤をさらに含み得る。適したクラスの湿潤剤としては、ポリオキシプロピレン－ポリオキシエチレンブロックコポリマー（ポロキサマー）、ヒマシ油のポリエトキシル化エーテル、ポリオキシエチレン化ソルビタンエステル（ポリソルベート）、オキシ

エチル化オクチルフェノール（Ｔｙｌｏｘａｐｏｌ）のポリマー、ステアリン酸ポリオキシル４０、脂肪酸グリコールエステル、脂肪酸グリセリルエステル、スクロース脂肪酸エステル、およびポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物からなる群から選択されるものが挙げられる。

【０４１７】

経口組成物は、一般に、不活性希釈剤または食用の薬学的に許容可能な担体を含む。それらは、ゼラチンカプセル中に封入するか、または錠剤に圧縮することができる。経口治療投与の目的のために、活性化合物を賦形剤とともに組み込み、錠剤、トローチ、またはカプセル剤の形態で使用することができる。経口組成物は、流体担体中の化合物が、経口的に適用され、含嗽され、喀出または嚥下される、マウスウォッシュとして使用するための流体担体を使用して調製することもできる。薬学的に適合性のある結合剤、および／またはアジュバント物質は、組成物の一部として含むことができる。錠剤、丸薬、カプセル剤、トローチなどは、以下の成分のうちのいずれか、または同様の性質の化合物を含有することができる：微結晶性セルロース、トラガカントゴム、もしくはゼラチンなどの結合剤；デンプンもしくはラクトースなどの賦形剤、アルギン酸、プリモゲル、もしくはトウモロコシデンプンなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムもしくはステロテなどの滑沢剤；コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤；スクロースもしくはサッカリンなどの甘味剤；またはペパーミント、サリチル酸メチル、もしくはオレンジ香料などの香味剤。

【０４１８】

経口使用を意図した組成物は、例えば、１つ以上の着色剤、甘味剤、香料、および／または保存剤をさらに含有し得る。

【０４１９】

式（Ｉ）の化合物、もしくはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、もしくは多形体、またはそれらを含む医薬組成物は、単独療法として単独で投与され得るか、または１つ以上の他の物質および／または治療に加えて投与され得る。そのような併用治療は、治療の個々の構成要素の同時、連続、または別個の投与によって達成され得る。

【０４２０】

例えば、治療有効性は、アジュバントの投与によって強化され得る（すなわち、それ自体で、アジュバントは、最小限の治療的有用性のみを有し得るが、別の治療剤との併用で、個体への全体的な治療的有用性を増強する）。あるいは、単なる例として、対象によって経験される利益は、治療的利益も有する別の治療剤（治療レジメンも含む）とともに式（Ｉ）の化合物を投与することによって増加され得る。

【０４２１】

式（Ｉ）の化合物が他の治療剤と組み合わせて投与される例では、化合物は、他の治療剤と同じ経路を介して投与される必要はなく、異なる物理的および化学的特徴を理由として、異なる経路によって投与され得る。例えば、式（Ｉ）の化合物は、その良好な血液レベルを生成および維持するために経口投与され得、一方、他の治療剤は、静脈内に投与され得る。

【０４２２】

他の治療薬の特定の選択は、主治医の診断、および個体の状態の判断、および適切な治療プロトコルに依存する。本開示のこの態様によれば、疾患または障害の治療で使用するために、式（Ｉ）の化合物と別の治療薬とを含む組み合わせが提供される。

【０４２３】

本開示のさらなる態様によれば、別の治療剤および医薬賦形剤と組み合わせて、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、もしくは多形体を含む、医薬組成物が提供される。

【０４２４】

（５）使用および治療の方法

式（Ｉ）の化合物は、ＮＬＲＰ３活性の阻害剤として有用であることが見出された。

【０４２５】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、ＮＬＲＰ３を調節する。いくつかの実施形態では、調節は、阻害である。

【０４２６】

いくつかの態様では、提供されるのは、疾患または障害を治療することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、有効量の式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、もしくは多形体、またはそれらを含む医薬組成物を対象に投与することを含む、方法である。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、異常なＮＬＲＰ３活性と関連付けられており、方法は、対象が治療されるように、異常なＮＬＲＰ３活性を阻害することを含む。

【０４２７】

いくつかの態様では、提供されるのは、疾患または障害を治療することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、もしくは多形体、またはそれらを含む医薬組成物を対象に投与することを含む、方法である。

【０４２８】

いくつかの態様では、提供されるのは、本明細書に開示の疾患または障害を療法的に治療することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、治療有効量の式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、もしくは多形体、またはそれらを含む医薬組成物を対象に投与することを含む、方法である。

【０４２９】

いくつかの態様では、提供されるのは、本明細書に開示の疾患または障害を治療することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、もしくは多形体、またはそれらを含む医薬組成物を対象に投与することを含む、方法である。

【０４３０】

いくつかの態様では、提供されるのは、本明細書に開示の疾患または障害を予防的に治療することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、予防有効量の式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、もしくは多形体、またはそれらを含む医薬組成物を対象に投与することを含む、方法である。

【０４３１】

いくつかの態様では、提供されるのは、本明細書に開示の疾患または障害を予防的に治療することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、もしくは多形体、またはそれらを含む医薬組成物を対象に投与することを含む、方法である。

【０４３２】

いくつかの態様では、本開示は、ＮＬＲＰ３の調節に使用するための本開示の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【０４３３】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書に開示される疾患または障害の治療に使用するための本開示の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

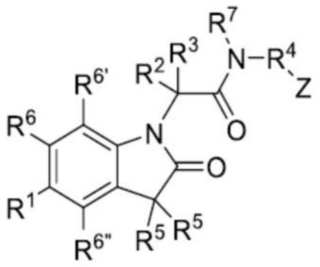
【０４３４】

いくつかの態様では、本開示は、ＮＬＲＰ３を阻害するための医薬の製造における、本

開示の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。
【０４３５】
いくつかの態様では、本開示は、本明細書に開示される疾患または障害を治療するための医薬の製造における本開示の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。
【０４３６】
いくつかの実施形態では、疾患または障害は、ＮＬＲＰ３活性が関与する疾患または障害である。
【０４３７】
いくつかの実施形態では、疾患または障害は、中枢神経系（ＣＮＳ）の疾患もしくは障害、末梢神経系（ＰＮＳ）の疾患もしくは障害、筋肉の原発性神経学的疾患、炎症性障害、自己免疫障害、癌、感染症、代謝疾患、心血管疾患、呼吸器疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、眼疾患、皮膚疾患、リンパ系疾患、リウマチ性疾患、心理学的疾患、移植片対宿主疾患、疼痛（異痛などの疼痛管理に関連する障害を含む）、またはＮＬＲＰ３における生殖細胞もしくは体細胞非サイレント変異を有することが決定されている対象におけるＮＬＲＰ３関連疾患である。
【０４３８】
いくつかの実施形態では、疾患または障害は、認知症、アルツハイマー病（「ＡＤ」）てんかん、外傷性脳損傷（「ＴＢＩ」）、多発性硬化症（「ＭＳ」）、発達障害、急性散在性脳脊髄炎、横断性骨髄炎、パーキンソン病（「ＰＤ」）、筋萎縮性側索硬化症（「ＡＬＳ」）、ハンチントン病（「ＨＤ」）、または脊髄損傷などの中枢神経系および／または末梢神経系（「ＰＮＳ」）の疾患または障害である。
【０４３９】
いくつかの実施形態では、疾患または障害は、ジストロフィーまたは脊髄性筋萎縮症などの筋肉の原発性神経学的疾患である。
【０４４０】
いくつかの実施形態では、疾患または障害は、痛風または炎症性貧血などの炎症性障害である。
【０４４１】
いくつかの実施形態では、疾患または障害は、潰瘍性大腸炎などの自己免疫疾患である。
【０４４２】
いくつかの実施形態では、疾患または障害は、皮膚癌または結腸癌などの癌である。
【０４４３】
いくつかの実施形態では、疾患または障害は、神経感染症などの感染症である。
【０４４４】
いくつかの実施形態では、疾患または障害は、糖尿病、例えば、２型糖尿病などの代謝疾患である。
【０４４５】
いくつかの実施形態では、疾患または障害は、脳卒中などの心血管疾患である。
【０４４６】
いくつかの実施形態では、疾患または障害は、喘息（例えば、ステロイド抵抗性喘息、重度のステロイド抵抗性喘息）または慢性閉塞性肺疾患（「ＣＯＰＤ」）などの呼吸器疾患である。
【０４４７】
いくつかの実施形態では、疾患または障害は、急性腎臓疾患、慢性腎臓疾患、またはまれな腎臓疾患などの腎臓疾患である。
【０４４８】
いくつかの実施形態では、疾患または障害は、非アルコール性脂肪性肝臓疾患（ＮＡＦＬＤ）または非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）などの肝臓疾患である。

【０４４９】
いくつかの実施形態では、疾患または障害は、視神経炎または黄斑変性症などの眼疾患である。
【０４５０】
いくつかの実施形態では、疾患または障害は、乾癬、化膿性汗腺炎（ＨＳ）、またはアトピー性皮膚炎などの皮膚疾患である。
【０４５１】
いくつかの実施形態では、疾患または障害は、リンパ系疾患である。
【０４５２】
いくつかの実施形態では、疾患または障害は、変形性関節症、皮膚筋炎、スティル病、または若年性特発性関節炎などのリウマチ性疾患である。
【０４５３】
いくつかの実施形態では、疾患または障害は、うつ病、大うつ病性障害、または難治性うつ病を含む神経精神状態などの心理学的疾患である。
【０４５４】
いくつかの実施形態では、疾患または障害は、移植片対宿主疾患である。
【０４５５】
いくつかの実施形態では、疾患または障害は、疼痛管理依存症、変形性関節症疼痛、または異痛などの（疼痛管理に関連する障害を含む）疼痛である。
【０４５６】
いくつかの実施形態では、ＮＬＲＰ３において生殖細胞または体細胞非サイレント変異を有することが決定されている対象におけるＮＬＲＰ３関連疾患は、クリオピリン関連自己炎症症候群である。いくつかの実施形態では、クリオピリン関連自己炎症症候群は、家族性寒冷自己炎症症候群、マックルウェルズ症候群、または新生児発症多臓器炎症性疾患（ＮＯＭＩＤ）である。
【０４５７】
いくつかの実施形態では、疾患または障害は、認知症、アルツハイマー病（「ＡＤ」）、てんかん、外傷性脳損傷（「ＴＢＩ」）、多発性硬化症（「ＭＳ」）、発達障害、急性散在性脳脊髄炎、横断性骨髄炎、パーキンソン病（「ＰＤ」）、筋萎縮性側索硬化症（「ＡＬＳ」）、脊髄性筋萎縮症、ハンチントン病（「ＨＤ」）、脊髄損傷、ジストロフィー、神経感染症、疼痛管理依存症、神経精神状態（例えば、うつ病、大うつ病性障害、難治性うつ病）、新生児発症多臓器炎症性疾患（「ＮＯＭＩＤ」）、喘息、変形性関節症、潰瘍性大腸炎、痛風、炎症性貧血、スティル病、慢性閉塞性肺疾患（「ＣＯＰＤ」）、変形性関節炎疼痛、または化膿性汗腺炎である。
【０４５８】
他の態様では、提供されるのは、（例えば、インビトロまたはインビボでの）細胞におけるＮＬＲＰ３活性を阻害する方法であって、細胞を、有効量の式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体誘導体、プロドラッグ、もしくは多形体と接触させることを含む、方法である。
【０４５９】
（６）追加の実施形態
実施形態１～３６が、本明細書においてさらに想定される。
【０４６０】
実施形態１：式（Ｉ）の化合物：

【化６６】



（Ｉ）

またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、立体異性体、もしくは互変異性体（式中、

Ｒ^{1}が、ハロ、ニトリル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、またはＣ$_{3}$－Ｃ$_{12}$シクロアルキルであり、

各Ｒ^{2}およびＲ^{3}が、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、３～１２員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、もしくは５～１０員ヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、もしくはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、もしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシで任意に置換されているか、または

Ｒ^{2}およびＲ^{3}が、それらが結合している原子と一緒に環化して、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$シクロアルキルもしくは３～１２員ヘテロシクリルを形成し、シクロアルキルもしくはヘテロシクリルが、１つ以上のハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、もしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシで任意に置換されており、

Ｒ^{4}が、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル）－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－（３～１２員ヘテロシクリル）、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール－、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－（５～１０員ヘテロアリール）であり、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシで任意に置換されており、

Ｚが、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－（カルボン酸）または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－テトラゾールであり、

各Ｒ^{5}が、独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、アルキルが、１つ以上のハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、もしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシで任意に置換されているか、または

両方のＲ^{5}が、それらが結合している原子と一緒に環化して、１つ以上のハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、もしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシで任意に置換されているＣ$_{3}$－Ｃ$_{12}$シクロアルキルを形成し、

Ｒ^{6}が、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシであり、

Ｒ$^{6'}$が、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシであり、

Ｒ$^{6''}$が、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシであり、

Ｒ^{7}が、独立して、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルであり、

ｎが、０～３の整数であり、

pが、０～２の整数である）。

実施形態２：R^1が、ブロモ、クロロ、ニトリル、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6ハロアルキル、またはC_3-C_{12}シクロアルキルであり、

各R^2およびR^3が、独立して、Ｈ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6ハロアルキル、C_3-C_{12}シクロアルキル、３～１２員ヘテロシクリル、C_6-C_{10}アリール、もしくは５～１０員ヘテロアリールであり、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、もしくはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、もしくはC_1-C_6アルコキシで任意に置換されているか、または

R^2およびR^3が、一緒に環化して、C_3-C_{12}シクロアルキルもしくは３～１２員ヘテロシクリルを形成し、シクロアルキルもしくはヘテロシクリルが、１つ以上のハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、もしくはC_1-C_6アルコキシで任意に置換されており、

R^4が、ｎ－プロピル、－（CH_2）$_p$－（C_3-C_{12}シクロアルキル）、－（CH_2）$_p$－（３～１２員ヘテロシクリル）、C_6-C_{10}アリール、または－（CH_2）$_p$－（５～１０員ヘテロアリール）であり、ｎ－プロピル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、またはC_1-C_6アルコキシで任意に置換されており、

Ｚが、－（CH_2）$_n$－（カルボン酸）または－（CH_2）$_n$－テトラゾールであり、

各R^5が、１つ以上のハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、もしくはC_1-C_6アルコキシで任意に置換されているC_1-C_6アルキルであるか、または

両方のR^5が、それらが結合している原子と一緒に環化して、１つ以上のハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、もしくはC_1-C_6アルコキシで任意に置換されているC_3-C_{12}シクロアルキルを形成し、

R^6が、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、C_1-C_6アルキル、またはC_1-C_6アルコキシであり、

$R^{6'}$が、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、C_1-C_6アルキル、またはC_1-C_6アルコキシであり、

$R^{6''}$が、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、C_1-C_6アルキル、またはC_1-C_6アルコキシであり、

R^7が、独立して、ＨまたはC_1-C_4アルキルであり、

ｎが、０～３の整数であり、

ｐが、０～２の整数である、実施形態１に記載の化合物。

実施形態３：R^1が、ブロモ、クロロ、またはニトリルである、先行実施形態１～２のいずれか一項に記載の化合物。

実施形態４：R^1が、C_1-C_6アルキルまたはC_1-C_6ハロアルキルである、先行実施形態１～３のいずれか一項に記載の化合物。

実施形態５：R^1が、C_3-C_{12}アルキルである、先行実施形態１～４のいずれか一項に記載の化合物。

実施形態６：各R^2およびR^3が、独立して、Ｈ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6ハロアルキル、C_3-C_{12}シクロアルキル、３～１２員ヘテロシクリル、C_6-C_{10}アリール、または５～１０員ヘテロアリールであり、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、またはC_1-C_6アルコキシで任意に置換されている、先行実施形態１～５のいずれか一項に記載の化合物。

実施形態７：R^2およびR^3が、一緒に環化して、C_3-C_{12}シクロアルキルまたは３～１２員ヘテロシクリルを形成し、シクロアルキルまたはヘテロシクリルが、１つ以上のハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、またはC_1-C_6アルコキシで任意に置換されている、先行実施形態１～６のいずれか一項に記載の化合物。

実施形態８：R^4が、ｎ－プロピルである、先行実施形態１～７のいずれか一項に記載の化合物。

実施形態９：Ｚが、カルボン酸である、先行実施形態１～８のいずれか一項に記載の化合物。

実施形態１０：Ｚが、テトラゾールである、先行実施形態１～９のいずれか一項に記載の化合物。

実施形態１１：R^5が、１つ以上のハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、またはC_1-C_6アルコキシで任意に置換されているC_1-C_6アルキルである、先行実施形態１～１０のいずれか一項に記載の化合物。

実施形態１２：両方のR^5が、それらが結合している原子と一緒に環化して、１つ以上のハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、またはC_1-C_6アルコキシで任意に置換されているC_3-C_{12}シクロアルキルを形成する、先行実施形態１～１１のいずれか一項に記載の化合物。

実施形態１３：R^6が、Ｈである、先行実施形態１～１２のいずれか一項に記載の化合物。

実施形態１４：R^6が、ハロゲン、－ＯＨ、C_1-C_6アルキル、またはC_1-C_6アルコキシである、先行実施形態１～１３のいずれか一項に記載の化合物。

実施形態１５：R^6が、Ｈである、先行実施形態１～１４のいずれか一項に記載の化合物。

実施形態１６：$R^{6'}$が、ハロゲン、－ＯＨ、C_1-C_6アルキル、またはC_1-C_6アルコキシである、先行実施形態１～１５のいずれか一項に記載の化合物。

実施形態１７：$R^{6''}$が、Ｈである、先行実施形態１～１６のいずれか一項に記載の化合物。

実施形態１８：$R^{6''}$が、ハロゲン、－ＯＨ、C_1-C_6アルキル、またはC_1-C_6アルコキシである、先行実施形態１～１７のいずれか一項に記載の化合物。

実施形態１９：R^7が、Ｈである、先行実施形態１～１８のいずれか一項に記載の化合物。

実施形態２０：化合物が、表１に記載の化合物から選択される、先行実施形態１～１９のいずれか一項に記載の化合物。

実施形態２１：実施形態２０に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体。

実施形態２２：実施形態２０に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態２３：先行実施形態１～２２のいずれか一項に記載の化合物の、同位体誘導体。

実施形態２４：先行実施形態１～２３のいずれか一項に記載の化合物と、１つ以上の薬学的に許容可能な担体と、を含む、医薬組成物。

実施形態２５：ＮＬＲＰ３関連疾患または障害を治療または予防する方法であって、方法が、先行実施形態１～２３のいずれか一項に記載の化合物を対象に投与することを含む、方法。

実施形態２６：ＮＬＲＰ３を阻害する方法であって、先行実施形態１～２３のいずれか一項に記載の化合物を対象に投与することを含む、方法。

実施形態２７：対象が、ヒトである、実施形態２５または実施形態２６に記載の方法。

実施形態２８：ＮＬＲＰ３関連疾患または障害が、炎症、自己免疫疾患、癌、感染症、

中枢神経系の疾患または障害、代謝疾患、心血管疾患、呼吸器疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、眼疾患、皮膚疾患、リンパ系疾患、リウマチ性疾患、心理学的疾患、移植片対宿主疾患、異痛、またはＮＬＲＰ３における生殖細胞もしくは体細胞非サイレント変異を有することが決定されている対象におけるＮＬＲＰ３関連疾患である、実施形態２５～２７のいずれか一項に記載の方法。

実施形態２９：中枢神経系の疾患または障害が、パーキンソン病、アルツハイマー病、外傷性脳損傷、脊髄損傷、筋萎縮性側索硬化症、または多発性硬化症である、実施形態２５～２７のいずれか一項に記載の方法。

実施形態３０：腎臓疾患が、急性腎臓疾患、慢性腎臓疾患、またはまれな腎臓疾患である、実施形態２５～２７のいずれか一項に記載の方法。

実施形態３１：皮膚疾患が、乾癬、化膿性汗腺炎（ＨＳ）、またはアトピー性皮膚炎である、実施形態２５～２７のいずれか一項に記載の方法。

実施形態３２：リウマチ性疾患が、皮膚筋炎、スティル病、または若年性特発性関節炎である、実施形態２５～２７のいずれか一項に記載の方法。

実施形態３３：ＮＬＲＰ３における生殖細胞または体細胞非サイレント変異を有することが決定されている対象におけるＮＬＲＰ３関連疾患が、クリオピリン関連自己炎症症候群である、実施形態２５～２７のいずれか一項に記載の方法。

実施形態３４：クリオピリン関連自己炎症症候群が、家族性寒冷自己炎症症候群、マックルウェルズ症候群、または新生児発症多臓器炎症性疾患である、実施形態２５～２７のいずれか一項に記載の方法。

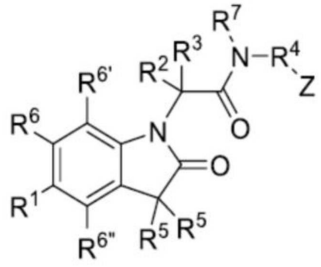
実施形態３５：ＮＬＲＰ３関連疾患または障害の治療または予防に使用するための、先行実施形態１～３４のいずれか一項に記載の化合物。

実施形態３６：ＮＬＲＰ３関連疾患または障害の治療または予防のための医薬の製造における、先行実施形態１～３４のいずれか一項に記載の化合物の、使用。

実施形態Ａ１～Ａ７６が、本明細書においてさらに想定される。

実施形態Ａ１：式（Ｉ）の化合物：

【化６７】



（Ｉ）

またはその薬学的に許容可能な塩（式中、

Ｒ^{1}が、ハロ、－ＣＮ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、またはＣ$_{3}$－Ｃ$_{12}$シクロアルキルであり、

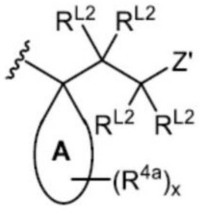
各Ｒ^{2}およびＲ^{3}が、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、３～１２員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、もしくは５～１０員ヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、もしくはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、もしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシで任意に置換されているか、またはＲ^{2}およびＲ^{3}が、それらが結合している原子と一緒に環化して、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$シクロアルキルもしくは３～１２員ヘテロシクリルを形成し、シクロアルキルもしくはヘテロシクリルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、もしくはＣ$_{1}$

－C_6アルコキシで任意に置換されており、
R^4が、－C_1－C_6アルキル－、－（L_1）$_p$－（C_3－C_{12}シクロアルキル）－、－（L_1）$_p$－（３～１２員ヘテロシクリル）－、－（L_1）$_p$－（C_6－C_{10}アリール）－、または－（L_1）$_p$－（５～１０員ヘテロアリール）－であり、それぞれのL_1が、独立して、－（C（R^{L1}）$_2$）－であり、さらに、それぞれのR^{L1}が、独立して、H、ハロ、もしくはC_1－C_3アルキルであるか、または２つのR^{L1}基が、それらが結合している原子と一緒になって、C_{3-4}シクロアルキルを形成し、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－CN、－OH、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、またはC_3シクロアルキルで任意に置換されており、
Zが、－（L_2）$_n$－（カルボン酸）または－（L_2）$_n$－テトラゾールであり、それぞれのL_2が、独立して、－（C（R^{L2}）$_2$－であり、さらに、それぞれのR^{L2}が、独立して、H、ハロ、もしくはC_1－C_3アルキルであるか、または２つのR^{L2}基が、それらが結合している原子と一緒になって、C_{3-4}シクロアルキルを形成し、アルキルまたはシクロアルキルが、１つ以上のハロ、－CN、－OH、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、またはC_3シクロアルキルで任意に置換されており、
各R^5が、独立して、ハロもしくはC_1－C_6アルキルであり、アルキルが、１つ以上のハロ、－CN、－OH、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、もしくはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されているか、または両方のR^5が、それらが結合している原子と一緒に環化して、１つ以上のハロ、－CN、－OH、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、もしくはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されているC_3－C_{12}シクロアルキルを形成し、
R^6が、H、ハロ、－OH、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシであり、
$R^{6'}$が、H、ハロ、－OH、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシであり、
$R^{6''}$が、H、ハロ、－OH、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルコキシであり、
R^7が、独立して、HまたはC_1－C_4アルキルであり、
nが、０、１、２、または３の整数であり、
pが、０、１、または２の整数である）。
実施形態Ａ２：それぞれのR^2およびR^3が、独立して、H、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3ハロアルキルであるか、またはR^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒に環化して、C_3シクロアルキルを形成する、実施形態Ａ１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。
実施形態Ａ３：それぞれのR^2およびR^3が、Hである、実施形態Ａ２に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。
実施形態Ａ４：R^2およびR^3が、それらが結合している原子と一緒に環化して、C_3シクロアルキルを形成する、実施形態Ａ２に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。
実施形態Ａ５：R^4が、－（L_1）$_p$－（C_3－C_{12}シクロアルキル）－または－（L_1）$_p$－（３～１２員ヘテロシクリル）－であり、シクロアルキルまたはヘテロシクリルが、１つ以上のハロ、－CN、－OH、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、またはC_3シクロアルキルで任意に置換されており、pが、０であり、nが、２であり、Zが、－（L_2）$_n$－（カルボン酸）または－（L_2）$_n$－テトラゾールであり、NR^7アミド窒素と末端カルボキシル酸またはテトラゾール基との間の最小数の連続した共有結合原

子が、３つの連続した共有結合原子である、実施形態Ａ１～Ａ４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ６：－Ｒ^{4}－Ｚが、式（ｉ）の基：

【化６８】

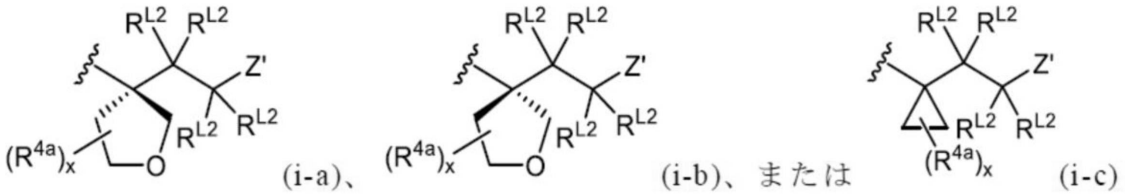


（ｉ）

（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、環Ａが、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキルまたは４～５員ヘテロシクリルであり、各Ｒ^{4a}が、独立して、ハロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$ハロアルキル、またはＣ$_{3}$シクロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）である、実施形態Ａ５に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ７：式（ｉ）の基が、

【化６９】

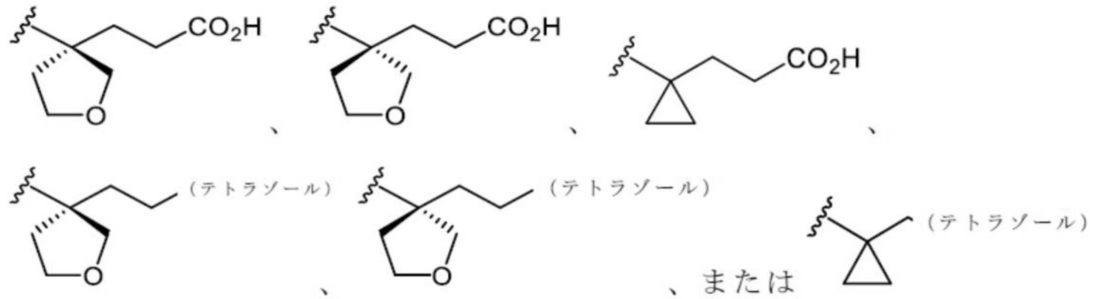


(i-a)、(i-b)、または(i-c)

である、実施形態Ａ６に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ８：式（ｉ）の基が、

【化７０】

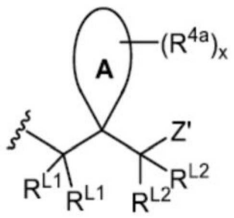


である、実施形態Ａ７に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ９：Ｒ^{4}が、－（Ｌ$_{1}$）$_{p}$－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル）－または－（Ｌ$_{1}$）$_{p}$－（３～１２員ヘテロシクリル）－であり、シクロアルキルまたはヘテロシクリルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、またはＣ$_{3}$シクロアルキルで任意に置換されており、ｐが、１であり、ｎが、１であり、Ｚが、－（Ｌ$_{2}$）$_{n}$－（カルボン酸）または－（Ｌ$_{2}$）$_{n}$－テトラゾールであり、ＮＲ^{7}アミド窒素と末端カルボキシル酸またはテトラゾール基との間の最小数の連続した共有結合原子が、３つの連続した共有結合原子である、実施形態Ａ１～Ａ４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ１０：－Ｒ^{4}－Ｚが、式（ｉｉ）の基：

【化７１】



（ｉｉ）

（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、環Ａが、Ｃ３－Ｃ５シクロアルキルまたは４～５員ヘテロシクリルであり、各Ｒ４ａが、独立して、ハロ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、またはＣ３シクロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）である、実施形態Ａ９に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

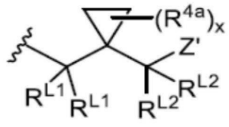
実施形態Ａ１１：少なくとも１つの例のＲＬ１が、１つ以上のハロで任意に置換されている－Ｃ１－Ｃ３アルキルである、実施形態Ａ１０に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ１２：少なくとも１つの例のＲＬ２が、１つ以上のハロで任意に置換されている－Ｃ１－Ｃ３アルキルである、実施形態Ａ１０に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ１３：それぞれのＲＬ１およびＲＬ２が、Ｈである、実施形態Ａ１０に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ１４：式（ｉｉ）の基が、

【化７２】

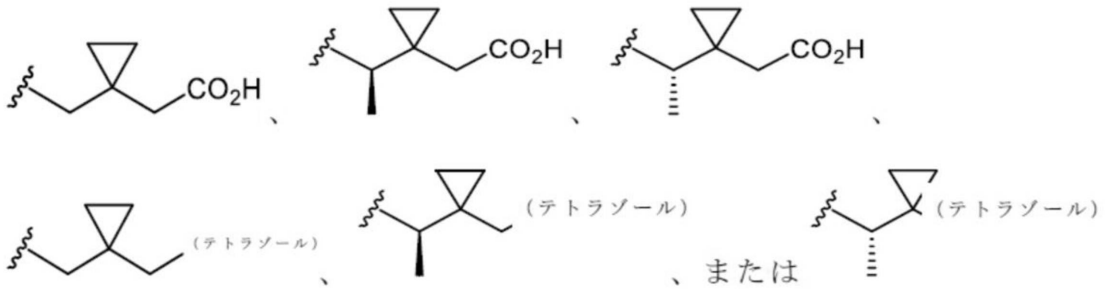


（ｉｉ－ａ）

である、実施形態Ａ１０に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ１５：式（ｉｉ－ａ）の基が、

【化７３】



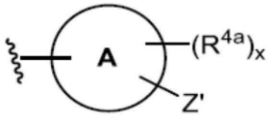
である、実施形態Ａ１４に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ１６：Ｒ４が、－（Ｌ１）ｐ－（Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル）－、－（Ｌ１）ｐ－（３～１２員ヘテロシクリル）－、－（Ｌ２）ｐ－（Ｃ６－Ｃ１０アリール）－、または－（Ｌ２）ｐ－（５～１０員ヘテロアリール）－であり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、またはＣ３シクロアルキルで任意に置換されており、ｐが、０であり、ｎが、０であり、Ｚが、－（Ｌ２）ｎ－（カルボン酸）または－（Ｌ２）－テトラゾールであり、ＮＲ７アミド窒素と末端カルボキシル酸またはテトラゾール基との間の最小数の連続した共有結合原子が、３つの連続した共有結合原子である、実施形

態Ａ１～Ａ４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ１７：－Ｒ^{4}－Ｚが、式（ｉｉｉ）の基：

【化７４】

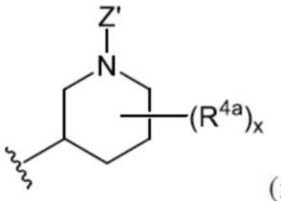


（ｉｉｉ）

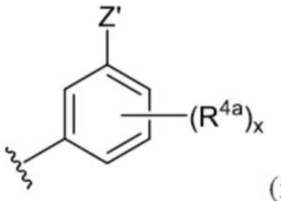
（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、環Ａが、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキルまたは４～５員ヘテロシクリルであり、各Ｒ^{4a}が、独立して、ハロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$ハロアルキル、またはＣ$_{3}$シクロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）である、実施形態Ａ１６に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ１８：式（ｉｉｉ）の基が、

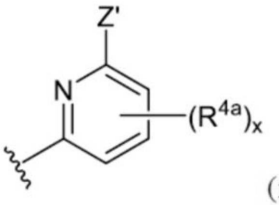
【化７５】



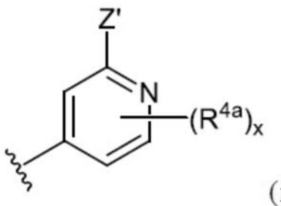
(iii-a)、



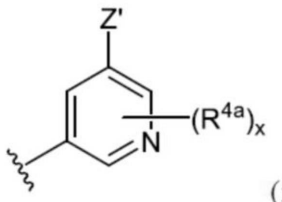
(iii-b)、



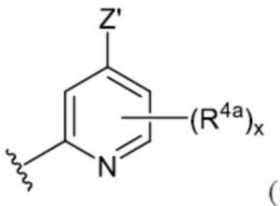
(iii-c)、



(iii-d)、



(iii-e)、または

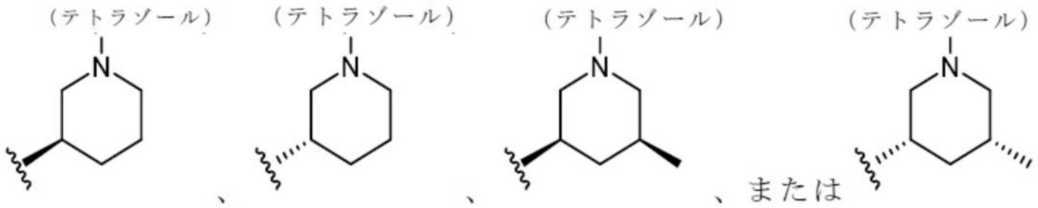


(iii-f)

である、実施形態Ａ１７に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ１９：式（ｉｉｉ－ａ）の基が、

【化７６】



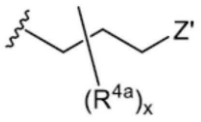
、 、 、または

である、実施形態Ａ１８に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ２０：Ｒ^{4}が、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、またはＣ$_{3}$シクロアルキルで任意に置換されている－（ｎ－プロピル）－であり、ｎが、０であり、Ｚが、－（Ｌ$_{2}$）$_{n}$－（カルボン酸）または－（Ｌ$_{2}$）$_{n}$－テトラゾールである、実施形態Ａ１～Ａ４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ２１：－Ｒ^{4}－Ｚが、式（ｉｖ）の基：

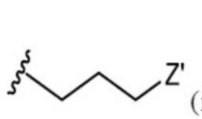
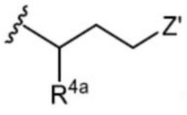
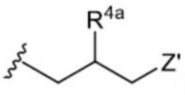
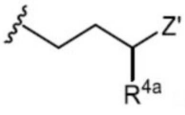
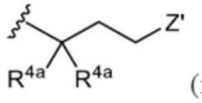
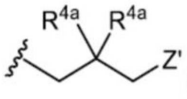
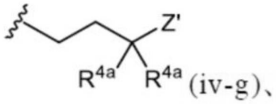
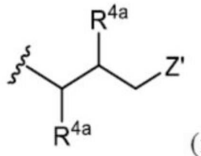
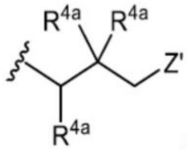
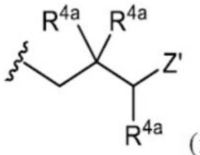
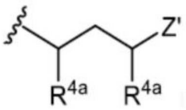
【化７７】


（ｉｖ）

（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、各Ｒ^{4a}が、独立して、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロアルキル、またはＣ$_3$シクロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）である、実施形態Ａ２０に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ２２：式（ｉｖ）の基が、

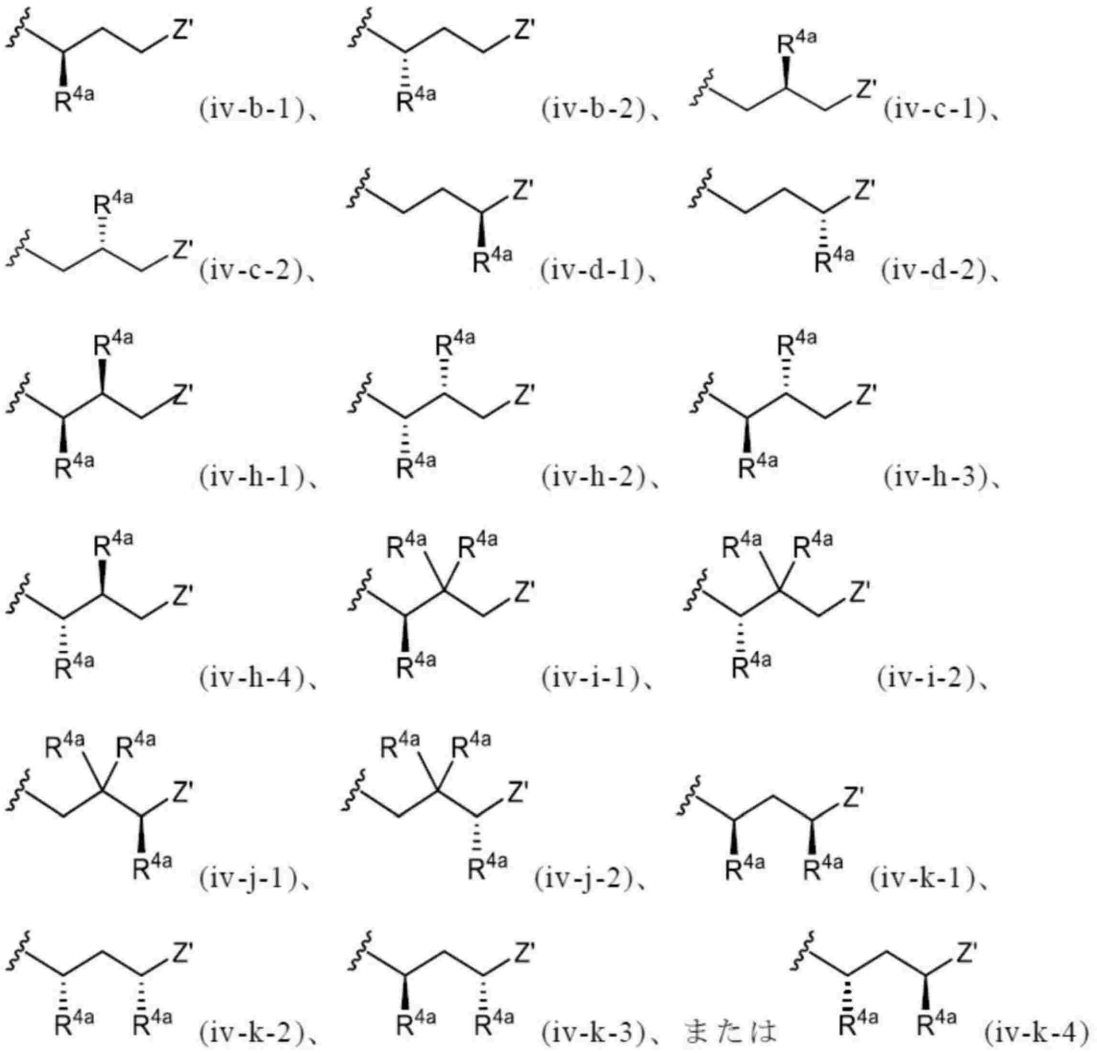
【化７８】


(iv-a)、

(iv-b)、

(iv-c)、

(iv-d)、

(iv-e)、

(iv-f)、

(iv-g)、

(iv-h)、

(iv-i)、

(iv-j)、または

(iv-k)

である、実施形態Ａ２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ２３：式（ｉｖ）の基が、

【化７９】

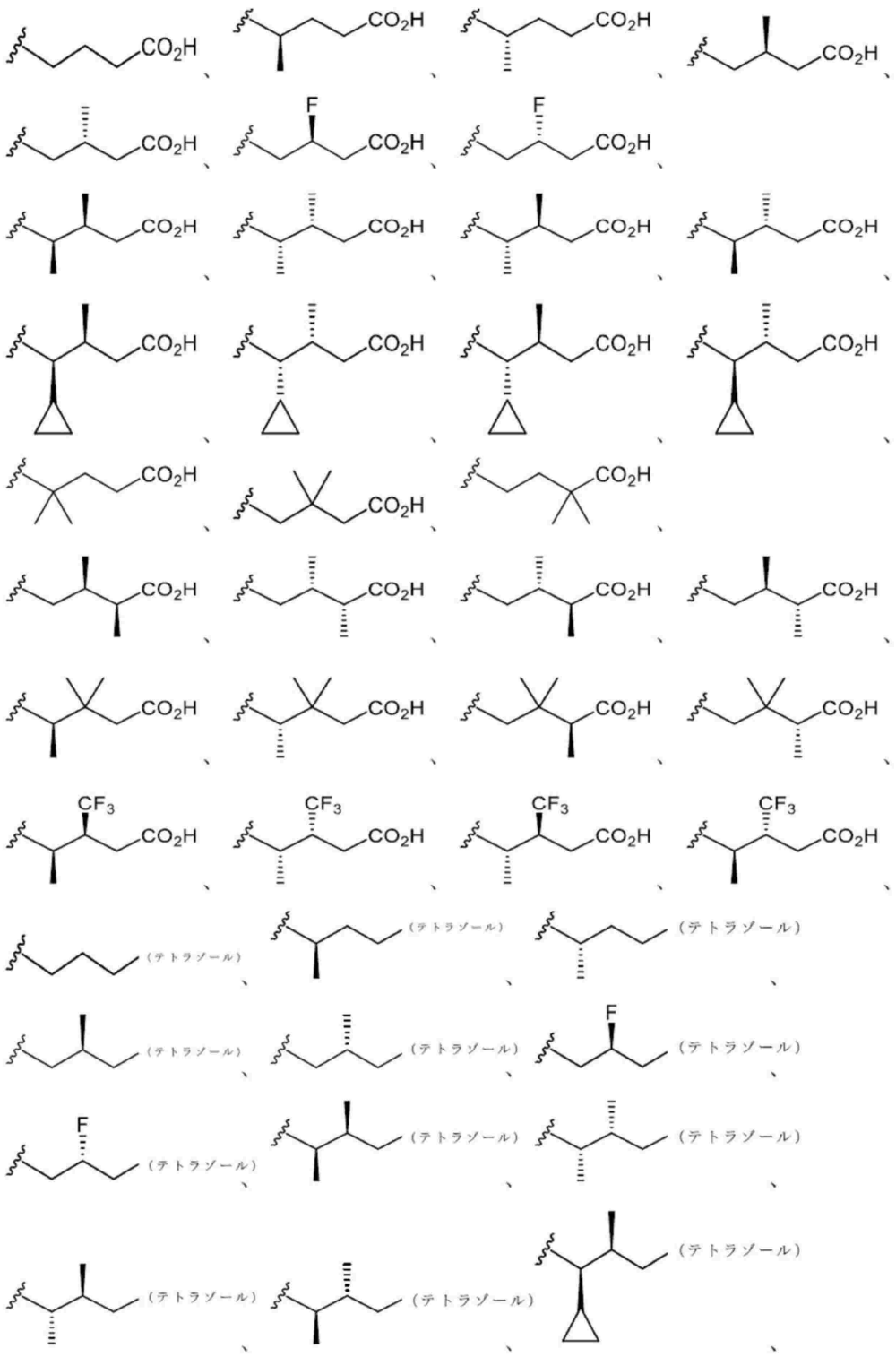


である、実施形態Ａ２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

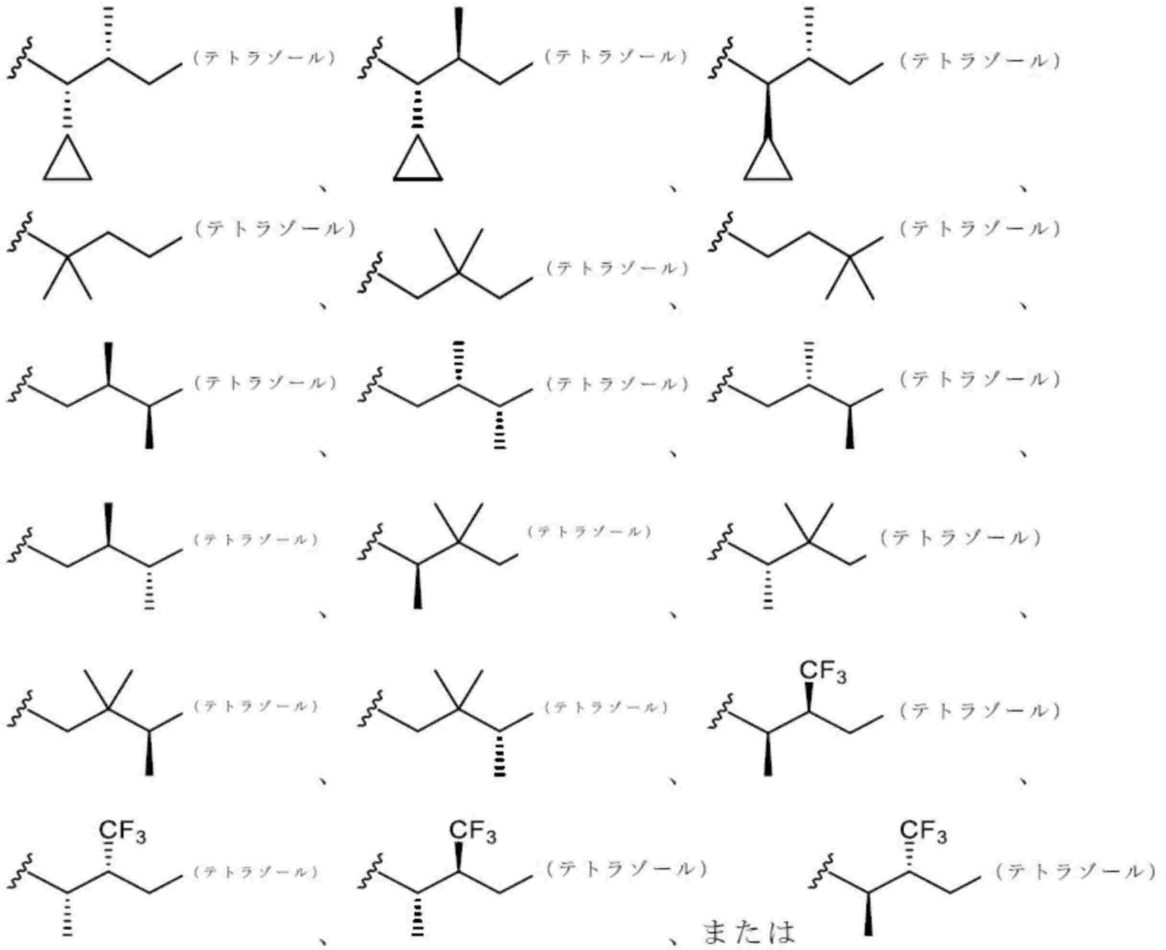
実施形態Ａ２４：それぞれのR^{4a}が、独立して、－ＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_3$シクロアルキル、またはフルオロである、実施形態Ａ２１～Ａ２３のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ２５：式（ｉｖ）の基が、

【化８０－１】



【化８０－２】

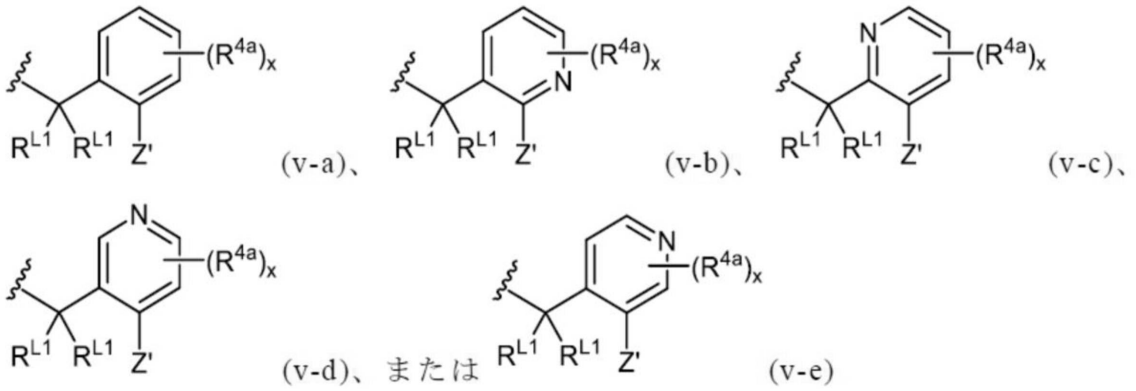


である、実施形態Ａ２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ２６：ｐが、１であり、ｎが、０であり、Ｚが、－（Ｌ$_2$）$_n$－（カルボン酸）または－（Ｌ$_2$）$_n$－テトラゾールであり、Ｒ^{4}が、－（Ｌ$_1$）$_p$－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール）－または－（Ｌ$_1$）$_p$－（５～１０員ヘテロアリール）であり、アリールまたはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、またはＣ$_3$シクロアルキルで任意に置換されており、ＮＲ^{7}アミド窒素と末端カルボン酸またはテトラゾール基との間の最小数の連続した共有結合原子が、３つの連続した共有結合原子である、実施形態Ａ１～Ａ４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ２７：式：

【化８１】

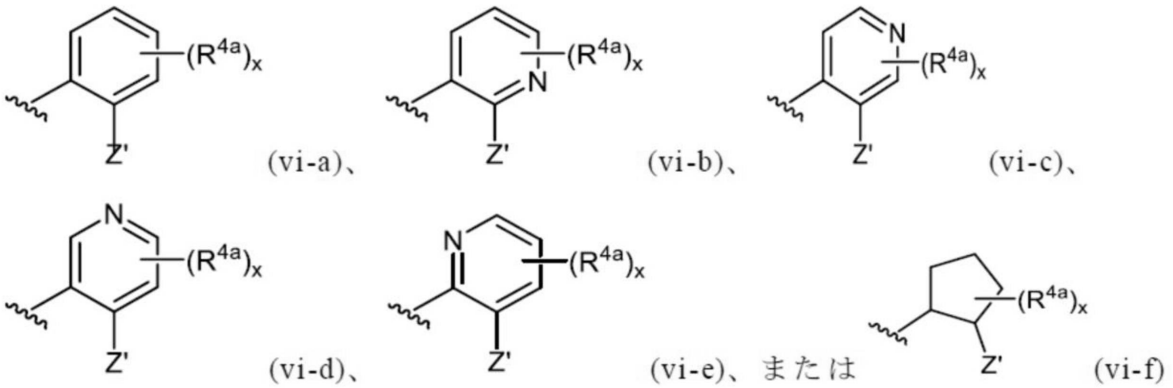


（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、各R^{4a}が、独立して、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）の－Ｒ^4－Ｚ基である、実施形態Ａ２６に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ２８：ｐが、０であり、ｎが、０であり、Ｚが、－（Ｌ$_2$）$_n$－（カルボン酸）または－（Ｌ$_2$）$_n$－テトラゾールであり、Ｒ^{4}が、－（Ｌ$_1$）$_p$－（Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル）－、－（Ｌ$_1$）$_p$－（３～１２員ヘテロシクリル）－、－（Ｌ$_1$）$_p$－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール）－、または－（Ｌ$_1$）$_p$－（５～１０員ヘテロアリール）であり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、またはＣ$_3$シクロアルキルで任意に置換されており、ＮＲ^{7}アミド窒素と末端カルボン酸またはテトラゾール基との間の最小数の連続した共有結合原子が、２つの連続した共有結合原子である、実施形態Ａ１～Ａ４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ２９：式：

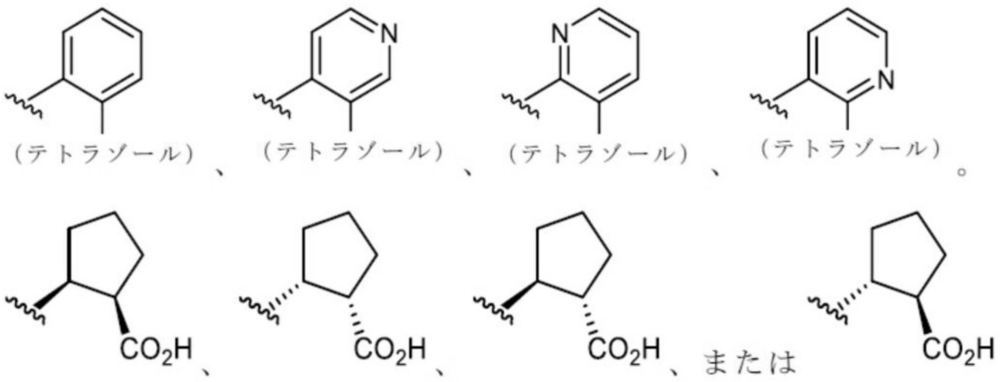
【化８２】



（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、各R^{4a}が、独立して、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）の－Ｒ^4－Ｚ基である、実施形態Ａ２８に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ３０：－Ｒ^4－Ｚ基が、式：

【化８３】



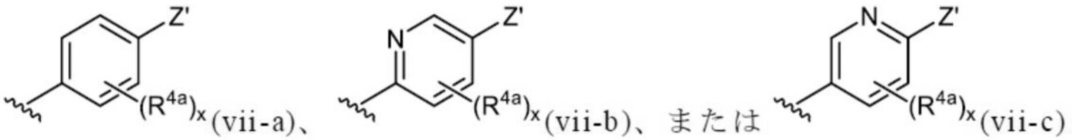
のものである、実施形態Ａ２８に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ３１：ｐが、０であり、ｎが、０であり、Ｚが、－（Ｌ$_2$）$_n$－（カルボン酸）または－（Ｌ$_2$）$_n$－テトラゾールであり、Ｒ^{4}が、－（Ｌ$_1$）$_p$－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール）－または－（Ｌ$_1$）$_p$－（５～１０員ヘテロアリール）であり、アリールまたはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコ

キシ、またはＣ３シクロアルキルで任意に置換されており、ＮＲ７アミド窒素と末端カルボン酸またはテトラゾール基との間の最小数の連続した共有結合原子が、４つの連続した共有結合原子である、実施形態Ａ１～Ａ４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ３２：－Ｒ４－Ｚが、以下の式の基：

【化８４】



（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、各Ｒ４ａが、独立して、ハロ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）である、実施形態Ａ３１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ３３：それぞれのＲ５が、フルオロおよびＣ１－Ｃ６アルキルからなる群から選択されるか、または両方のＲ５が、それらが結合している原子と一緒に環化して、Ｃ３シクロアルキルを形成する、実施形態Ａ１～Ａ３２のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ３４：それぞれのＲ５が、同じであり、フルオロおよびＣ１－Ｃ６アルキルからなる群から選択される、実施形態Ａ３３に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ３５：それぞれのＲ５が、フルオロまたは－ＣＨ３である、実施形態Ａ３４に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ３６：Ｒ１が、ハロ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、またはＣ３－Ｃ５シクロアルキルである、実施形態Ａ１～Ａ３５のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

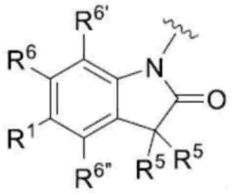
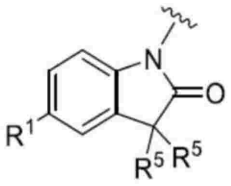
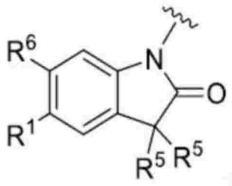
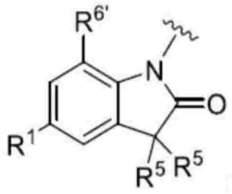
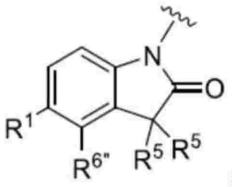
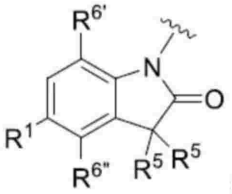
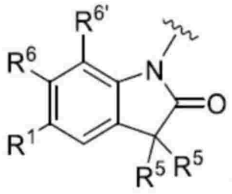
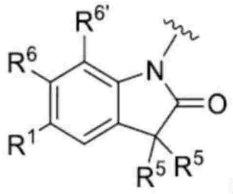
実施形態Ａ３７：Ｒ６が、Ｈ、ハロ、または－ＯＨである、実施形態Ａ１～Ａ３６のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ３８：Ｒ６’が、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ３アルコキシである、実施形態Ａ１～Ａ３７のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ３９：Ｒ６”が、Ｈまたはハロである、実施形態Ａ１～Ａ３８のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ４０：式（ｖｉｉｉ）の６，５－二環式コア：

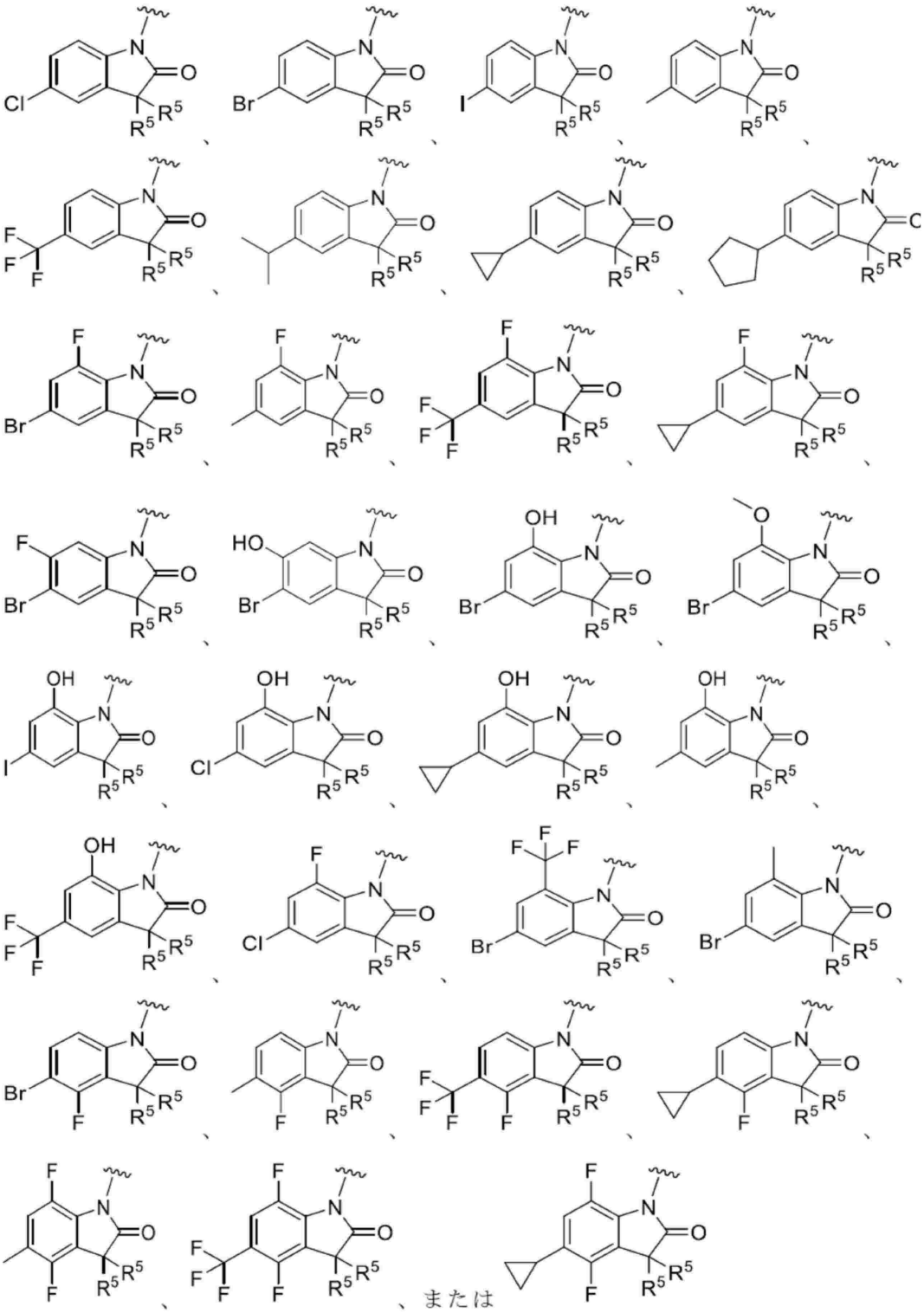
【化８５】


(viii)が、式：

(viii-a)、

(viii-b)、

(viii-c)、

(viii-d)、

(viii-e)、

(viii-f)、または

(viii-g)

（式中、R^6、$R^{6'}$、および$R^{6''}$のうちの少なくとも１つが、Ｈではない）のものである、実施形態Ａ１～Ａ３９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ４１：６，５－二環式コアが、式：

【化８６】

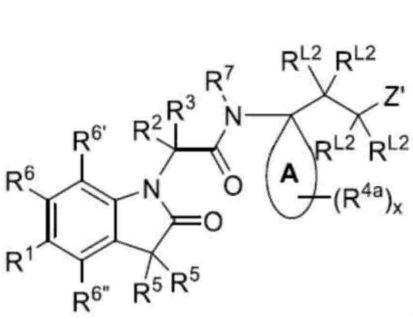


または

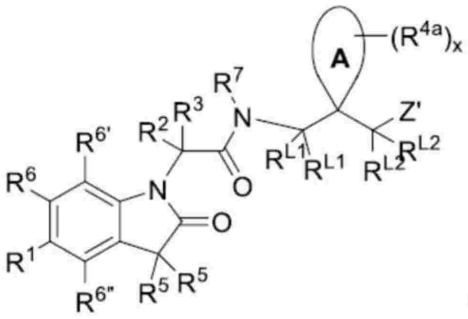
のものである、実施形態Ａ１～Ａ４０のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ４２：式（Ｉ）の化合物が、以下の式のもの：

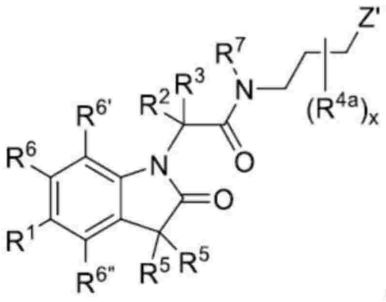
【化８７】



(I-B)、



(I-C)、もしくは



(I-D)

またはその薬学的に許容可能な塩（式中、

Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、

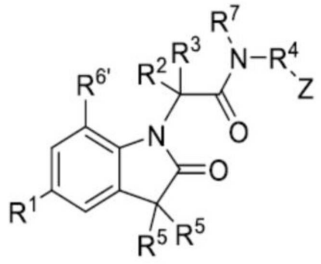
環Ａが、Ｃ$_3$－Ｃ$_5$シクロアルキルまたは４～５員ヘテロシクリルであり、

各Ｒ^{4a}が、独立して、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロアルキル、またはＣ$_3$シクロアルキルであり、

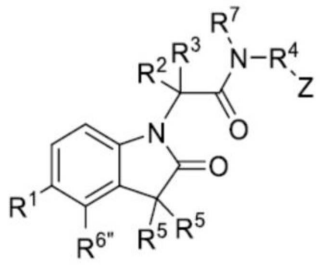
ｘが、０、１、２、または３である）である、実施形態Ａ１～Ａ４０のいずれか一項に記載の化合物。

実施形態Ａ４３：式（Ｉ）の化合物が、以下の式のもの：

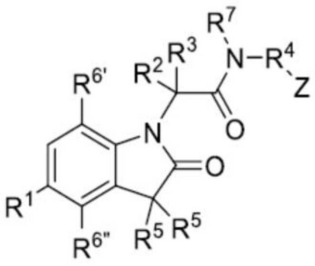
【化８８】



（Ｉ－Ｅ）



（Ｉ－Ｆ）、もしくは



（Ｉ－Ｇ）

またはその薬学的に許容可能な塩（式中、Ｒ^6、Ｒ$^{6'}$、およびＲ$^{6''}$のうちの少なくとも１つが、Ｈではない）である、実施形態Ａ１～Ａ４０のいずれか一項に記載の化合物。

実施形態Ａ４４：表１もしくは表２の化合物のうちのいずれか１つから選択される、実施形態Ａ１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

実施形態Ａ４５：実施形態Ａ１～Ａ４４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と、１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤と、を含む、医薬組成物。

実施形態Ａ４６：疾患または障害の治療を必要とする対象者においてそれを行う方法であって、実施形態Ａ１～Ａ４４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を対象者に投与することを含む、方法。

実施形態Ａ４７：疾患または障害が、ＮＬＲＰ３関連疾患または障害である、実施形態Ａ４６に記載の方法。

実施形態Ａ４８：対象が、ヒトである、実施形態Ａ４６またはＡ４７に記載の方法。

実施形態Ａ４９：疾患または障害が、中枢神経系（ＣＮＳ）の疾患もしくは障害、末梢神経系（ＰＮＳ）の疾患もしくは障害、筋肉の原発性神経学的疾患、炎症性障害、自己免疫障害、癌、感染症、代謝疾患、心血管疾患、呼吸器疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、眼疾患、皮膚疾患、リンパ系疾患、リウマチ性疾患、心理学的疾患、移植片対宿主疾患、疼痛（疼痛管理に関連する障害を含む）、またはＮＬＲＰ３において生殖細胞もしくは体細胞非サイレント変異を有することが決定されている対象におけるＮＬＲＰ３関連疾患である、実施形態Ａ４６～Ａ４８のいずれか一項に記載の方法。

実施形態Ａ５０：中枢神経系の疾患または障害が、認知症、アルツハイマー病（「ＡＤ」）てんかん、外傷性脳損傷（「ＴＢＩ」）、多発性硬化症（「ＭＳ」）、発達障害、急性散在性脳脊髄炎、横断性骨髄炎、パーキンソン病（「ＰＤ」）、筋萎縮性側索硬化症（「ＡＬＳ」）、ハンチントン病（「ＨＤ」）、または脊髄損傷である、実施形態Ａ４９に記載の方法。

実施形態Ａ５１：筋肉の原発性神経学的疾患が、ジストロフィーまたは脊髄性筋萎縮症である、実施形態Ａ４９に記載の方法。

実施形態Ａ５２：炎症性障害が、痛風または炎症性貧血である、実施形態Ａ４９に記載の方法。

実施形態Ａ５３：自己免疫疾患が、潰瘍性大腸炎である、実施形態Ａ４９に記載の方法。

実施形態Ａ５４：癌が、皮膚癌または結腸癌である、実施形態Ａ４９に記載の方法。

実施形態Ａ５５：感染症が、神経感染症である、実施形態Ａ４９に記載の方法。

実施形態Ａ５６：代謝疾患が、糖尿病である、実施形態Ａ４９に記載の方法。

実施形態Ａ５７：心血管疾患が、脳卒中である、実施形態Ａ４９に記載の方法。

実施形態Ａ５８：呼吸器疾患が、喘息または慢性閉塞性肺疾患である、実施形態Ａ４９に記載の方法。

実施形態Ａ５９：腎臓疾患が、急性腎臓疾患、慢性腎臓疾患、またはまれな腎臓疾患である、実施形態Ａ４９に記載の方法。

実施形態Ａ６０：肝臓疾患が、非アルコール性脂肪性肝臓疾患（ＮＡＦＬＤ）または非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）である、実施形態Ａ４９に記載の方法。

実施形態Ａ６１：眼疾患が、視神経炎または黄斑変性症である、実施形態Ａ４９に記載の方法。

実施形態Ａ６２：皮膚疾患が、乾癬、化膿性汗腺炎（ＨＳ）、またはアトピー性皮膚炎である、実施形態Ａ４９に記載の方法。

実施形態Ａ６３：リウマチ性疾患が、変形性関節症、皮膚筋炎、スティル病、または若年性特発性関節炎である、実施形態Ａ４９に記載の方法。

実施形態Ａ６４：心理学的疾患が、うつ病、大うつ病性障害、および難治性うつ病からなる群から選択される神経精神状態である、実施形態Ａ４９に記載の方法。

実施形態Ａ６５：疼痛が、疼痛管理依存症、変形性関節症疼痛、または異痛である、実施形態Ａ４９に記載の方法。

実施形態Ａ６６：ＮＬＲＰ３における生殖細胞または体細胞非サイレント変異を有することが決定されている対象におけるＮＬＲＰ３関連疾患が、クリオピリン関連自己炎症症候群である、実施形態Ａ４９に記載の方法。

実施形態Ａ６７：疾患または障害が、認知症、アルツハイマー病（「ＡＤ」）、てんかん、外傷性脳損傷（「ＴＢＩ」）、多発性硬化症（「ＭＳ」）、発達障害、急性散在性脳脊髄炎、横断性骨髄炎、パーキンソン病（「ＰＤ」）、筋萎縮性側索硬化症（「ＡＬＳ」

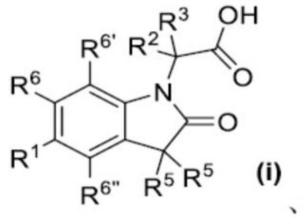
）、脊髄性筋萎縮症、ハンチントン病（「ＨＤ」）、脊髄損傷、ジストロフィー、神経感染症、疼痛管理依存症、神経精神状態、新生児発症多臓器炎症性疾患（「ＮＯＭＩＤ」）、喘息、変形性関節症、潰瘍性大腸炎、痛風、炎症性貧血、スティル病、慢性閉塞性肺疾患（「ＣＯＰＤ」）、変形性関節炎疼痛、または化膿性汗腺炎である、実施形態Ａ４９に記載の方法。

実施形態Ａ６８：細胞におけるＮＬＲＰ３活性を阻害する方法であって、細胞を、有効量の実施形態Ａ１～Ａ４４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と接触させることを含む、方法。

実施形態Ａ６９：方法が、インビトロでの方法である、実施形態Ａ６８に記載の方法。

実施形態Ａ７０：式（Ｉ）（式中、Ｚが、－（Ｌ$_2$）$_n$－テトラゾールである）の化合物を調製する方法であって、方法が、置換インドリノン（酢酸）（ｉ）：

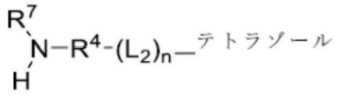
【化８９】



またはその塩と、

アミノテトラゾール（ｉｉ）：

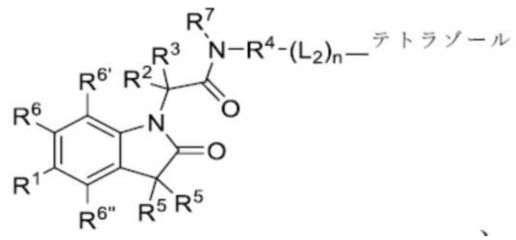
【化９０】



またはその塩とをカップリングして、

テトラゾール類似体：

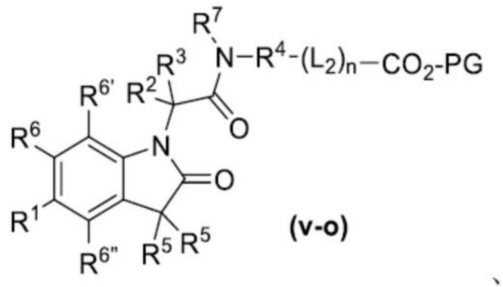
【化９１】



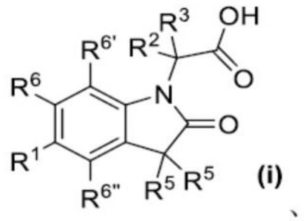
またはその塩を得る工程を含む、方法。

実施形態Ａ７１：式（Ｉ）（式中、Ｚが、－（Ｌ$_2$）$_n$－カルボン酸である）の化合物を調製する方法であって、方法が、式（ｖ－ｏ）の化合物：

【化９２】

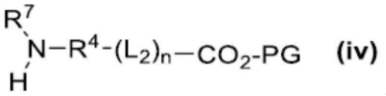


またはその塩
（式中、ＰＧが、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6}$アリール、またはアリール－Ｃ$_{1-6}$アルキルであり、アルキルおよびアリールが、１つ以上のハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、またはＣ$_{1-6}$アルコキシで任意に置換されている）を脱保護することを含む、方法。
実施形態Ａ７２：式（ｖ－ｏ）の化合物、またはその塩が、置換インドリノン（酢酸）（ｉ）：
【化９３】



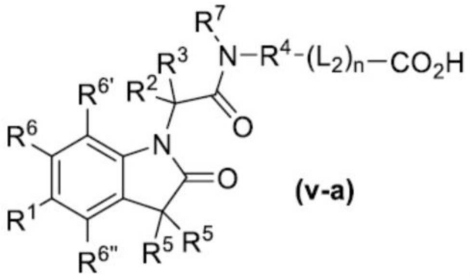
(i)

またはその塩と、
アミノエステル（ｉｖ）：
【化９４】



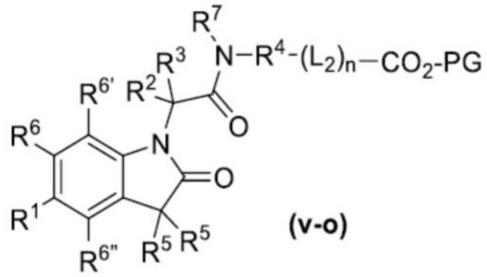
(iv)

またはその塩とをカップリングして、
カルボン酸類似体（ｖ－ａ）：
【化９５】



(v-a)

またはその塩を得る工程によって調製される、実施形態Ａ７１に記載の方法。
実施形態Ａ７３：式（ｖ－ｏ）の化合物：
【化９６】



(v-o)

またはその塩
（式中、ｎ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｌ$_{2}$、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ$^{6'}$、Ｒ$^{6''}$、およびＲ^{7}が、実施形態Ａ１に定義されるとおりであり、ＰＧが、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6}$アリール、またはアリール－Ｃ$_{1-6}$アルキルであり、アルキルおよびアリールが、１つ以上のハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、またはＣ$_{1-6}$アルコキシで任意に置換されている）。

実施形態Ａ７４：ＰＧが、メチル、エチル、またはｔ－ブチルである、実施形態Ａ７３に記載の化合物、またはその塩。

実施形態Ａ７５：式（Ｉ）の化合物が、同位体誘導体、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態Ａ１～Ａ７４のいずれか一項に記載の化合物、組成物、または方法。

実施形態Ａ７６：表３の化合物のうちのいずれか１つから選択される、実施形態Ａ７３に記載の化合物、またはその塩。

【実施例】

【０４６１】

本開示がより完全に理解されることができるように、以下の実施例が記載される。これらの実施例は、単に例示的な目的のためのものであり、いかなる様式でも本開示を限定するものと解釈されるものではないことが理解されるべきである。

【０４６２】

分析方法

核磁気共鳴（ＮＭＲ）スペクトルを、別段の定めのない限り、記載されるように４００メガヘルツ（ＭＨｚ）および３００．３Ｋで記録し、化学シフト（δ）を、百万分の１（ｐｐｍ）単位で報告する。スペクトルは、Ｂｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ　４００機器を使用して８、１６、または３２回のスキャンで記録した。例示的なＮＭＲ溶媒としては、重水素化ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ－d_6）、重水素化メタノール（CD_3OD）、および重水素化クロロホルム（$CDCl_3$）が挙げられる。他の略語：ｓ＝一重線；ｄ＝二重線；ｔ＝三重線；ｍ＝多重線；ｂｒ＝ブロード。

【０４６３】

液体クロマトグラフィー－質量分析（ＬＣＭＳ）およびスペクトルを、Ｓｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣＭＳ－２０２０を使用して記録した。注入体積は、０．７～８．０μｌであり、流量は、典型的には０．８または１．２ｍｌ／分であった。検出方法は、ダイオードアレイ（ＤＡＤ）または蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）、ならびに正イオンエレクトロスプレーイオン化（ＥＳＩ）であった。ＭＳ範囲は、１００～１０００Ｄａであった。溶媒は、水（H_2O）および／またはアセトニトリル（ＭｅＣＮ）の勾配であり、ギ酸（ＦＡ）、トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）、または炭酸アンモニウム（NH_4HCO_3）などの改質剤（典型的には、０．０１～０．０４％）を含有してもよい。ＥＳＩまたはＥＳ＝エレクトロスプレーイオン化；ｍ／ｚ＝質量／電荷；ＲＴ＝保持時間（分）。

【０４６４】

ガスクロマトグラフィー－質量分析（ＧＣＭＳ）クロマトグラムおよびスペクトルを、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＧＣＭＳ８８９０－５９７７および検出器チャネルＦＩＤを使用して記録した。ＧＣパラメータ：ＤＢ－５ＭＳ、１２ｍ×０．２０ｍｍ×０．３３ｕｍ；カラムオーブン温度：５０．０；注入体積：０．５μＬ；カラムフロー：１．２ｍｌ／分；注入温度：３００℃；注入モード：スプリット；スプリット比：２０：１；検出器温度：３００℃；初期温度：５０℃で１分間、次いで４０℃／分～３００℃で１．７５分間。メイクアップガス：Ｈｅ；メイクアップフロー：２５．０ｍＬ／分；Ｈ２；フロー：３０．０ｍＬ／分；空気フロー：４００．０ｍＬ／分；最終温度：３００℃。ＭＳ検出器の取得モード：開始時間：２．００分；終了時間：９．００分；取得モード：スキャン；インターフェースタイプ：ＥＩ閾値：１５０；スキャン速度：１５６２；開始ｍ／ｚ：５０．００；終了ｍ／ｚ：５５０．００；ＭＳソース：２３０．００℃；ＭＳ　Ｑｕａｄ：１５０．００℃；ソルベントカット時間：２．００分。

【０４６５】

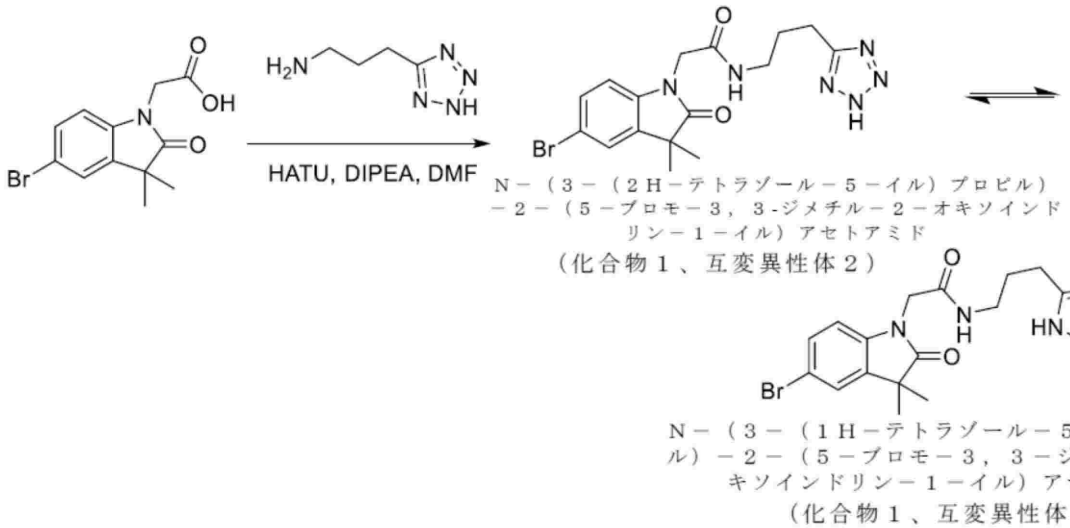
精製／分離方法。合成方法によって、例示的な化合物の精製および／または単離に用いられている、精製および／または分離クロマトグラフィー方法について記載する。ｒｆ＝保持係数；ＲＴ＝保持時間（分）；分取ＨＰＬＣ＝分取高速液体クロマトグラフィー；分取ＳＦＣ＝分取超臨界流体クロマトグラフィー；ＴＬＣ＝薄層クロマトグラフィー。

【０４６６】

合成手法

実施例１：Ｎ－（３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）プロピル）－２－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド（互変異性体１）およびＮ－（３－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）プロピル）－２－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド（互変異性体２）（化合物１）

【化９７】



Ｎ－（３－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）プロピル）－２－（５－ブロモ－３，３-ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド
（化合物１、互変異性体２）

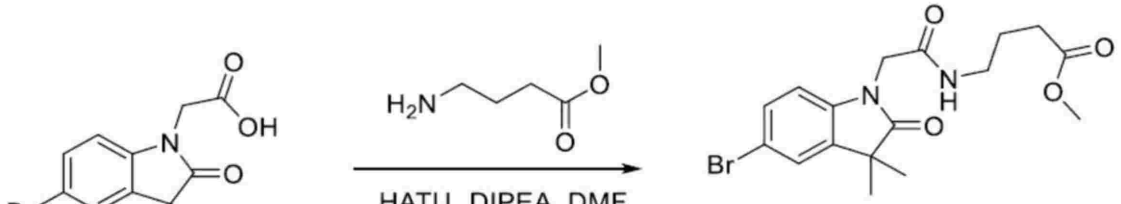
Ｎ－（３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）プロピル）－２－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド
（化合物１、互変異性体１）

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（０．８ｍＬ）中の２－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソ－インドリン－１－イル）酢酸（１当量、５４ｍｇ、０．１８１ｍｍｏｌ）および［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）（１．１当量、７２ｍｇ、０．１９０ｍｍｏｌ）の溶液を、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）（２．２当量、０．０６９ｍＬ、０．３９８ｍｍｏｌ）およびＮａＯＨ（５当量、０．４３ｍＬ、０．９０６ｍｍｏｌ）で処理し、室温で２０分間撹拌した。混合物を、０～１００％のＭｅＣＮ／$Ｈ_2Ｏ$で溶出するＣ１８逆相クロマトグラフィーカラムに直接注入して、Ｎ－（３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）プロピル）－２－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド（互変異性体１）およびＮ－（３－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）プロピル）－２－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド（互変異性体２）（化合物１）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．９７ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４０９．２３［Ｍ＋１］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　８．３０（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｓ，２Ｈ），３．２３－３．０８（ｍ，３Ｈ），２．９５－２．７８（ｍ，２Ｈ），１．８６（ｐ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３０（ｓ，６Ｈ）．

【０４６７】

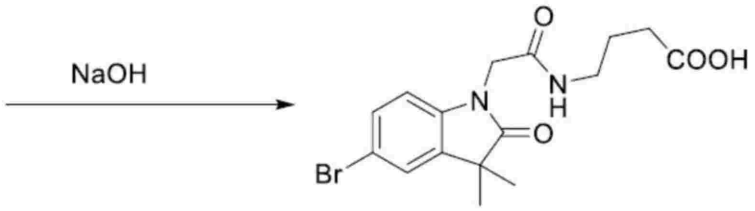
実施例２：４－（２－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸（化合物２）および４－（２－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸メチル（化合物２－ＯＭｅ）

【化９８】



化合物２－ＯＭｅ

４－（２－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸メチル



化合物２

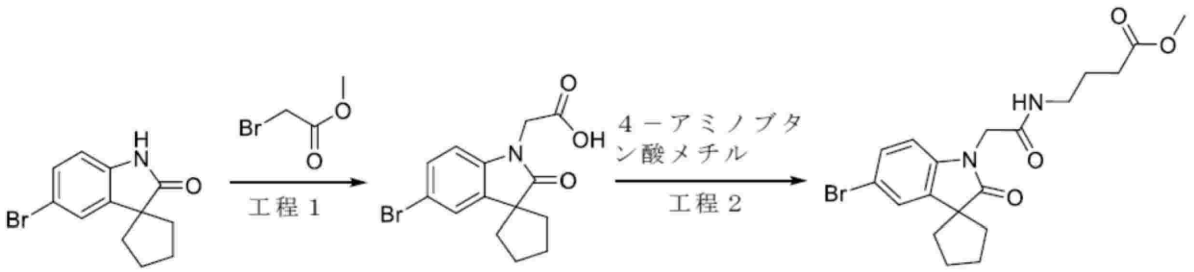
４－（２－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（０．８ｍＬ）中の４－アミノブタン酸メチル塩酸塩（１．１当量、３１ｍｇ、０．２０３ｍｍｏｌ）および２－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソ－インドリン－１－イル）酢酸（１当量、５５ｍｇ、０．１８４ｍｍｏｌ）の溶液を、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）（３当量、０．０９６ｍＬ、０．５５３ｍｍｏｌ）および［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）（１．１当量、７４ｍｇ、０．１９４ｍｍｏｌ）で処理し、室温で２０分間撹拌した。４－（２－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸メチル（化合物２－ＯＭｅ）をインサイチュで形成した。次いで、混合物をＮａＯＨ（５当量、０．４３ｍＬ、０．９２２ｍｍｏｌ）で処理し、さらに２時間撹拌した。６ＮのＨＣｌ（０．２３ｍＬ）の添加時に、混合物をクエンチした。残渣を、０～１００％のＭｅＣＮ／$Ｈ_2Ｏ$で溶出するＣ１８逆相クロマトグラフィーカラムを使用して精製して、４－（２－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸（化合物２）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．９９ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３８５．３３［Ｍ＋１］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　８．２０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｓ，２Ｈ），３．０８（ｑ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．６３（ｐ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．２９（ｓ，６Ｈ）．

【０４６８】

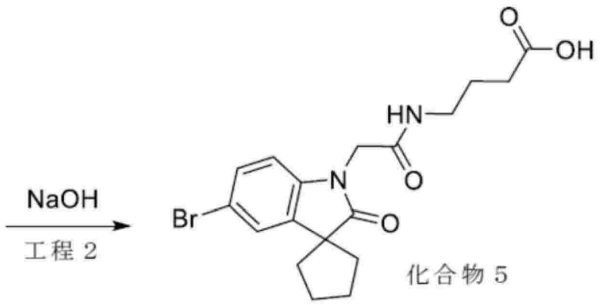
実施例３：４－（２－（５’－ブロモ－２’－オキソスピロ［シクロペンタン－１，３’－インドリン］－１’－イル）アセトアミド）ブタン酸（化合物５）および４－（２－（５’－ブロモ－２’－オキソスピロ［シクロペンタン－１，３’－インドリン］－１’－イル）アセトアミド）ブタン酸メチル（化合物５－ＯＭｅ）

【化９９】



化合物５－ＯＭｅ

４－（２－（５’－ブロモ－２’－オキソスピロ［シクロペンタン－１，３’－インドリン］－１’-イル）アセトアミド）ブタン酸メチル



化合物５

４－（２－（５’－ブロモ－２’－オキソスピロ［シクロペンタン-１，３’－インドリン］－１’-イル）アセトアミド）ブタン酸

工程１：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（３ｍＬ）中の５’－ブロモスピロ［シクロペンタン－１，３’－インドリン］－２’－オン（１当量、１００ｍｇ、０．３７６ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃まで冷却し、ＮａＨ（１．１０当量、１７ｍｇ、０．４１３ｍｍｏｌ）で処理し、２０分間撹拌し、次いで、２－ブロモ酢酸メチル（１．１当量、０．０３９ｍＬ、０．４１３ｍｍｏｌ）を添加し、反応を室温まで上げ、４０分間撹拌した。次いで、混合物をＮａＯＨ（１．２０当量、０．１８ｍＬ、０．４５１ｍｍｏｌ）で処理し、１時間撹拌した。次いで、混合物を６ＮのＨＣｌを使用して中和させ、０～１００％のＭｅＣＮ／H_2Oで溶出するＣ１８逆相クロマトグラフィーカラムに直接注入して、２－（５’－ブロモ－２’－オキソスピロ［シクロペンタン－１，３’－インドリン］－１’－イル）酢酸を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝２．３４ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３２４．３１［Ｍ＋１］$^+$．

【０４６９】

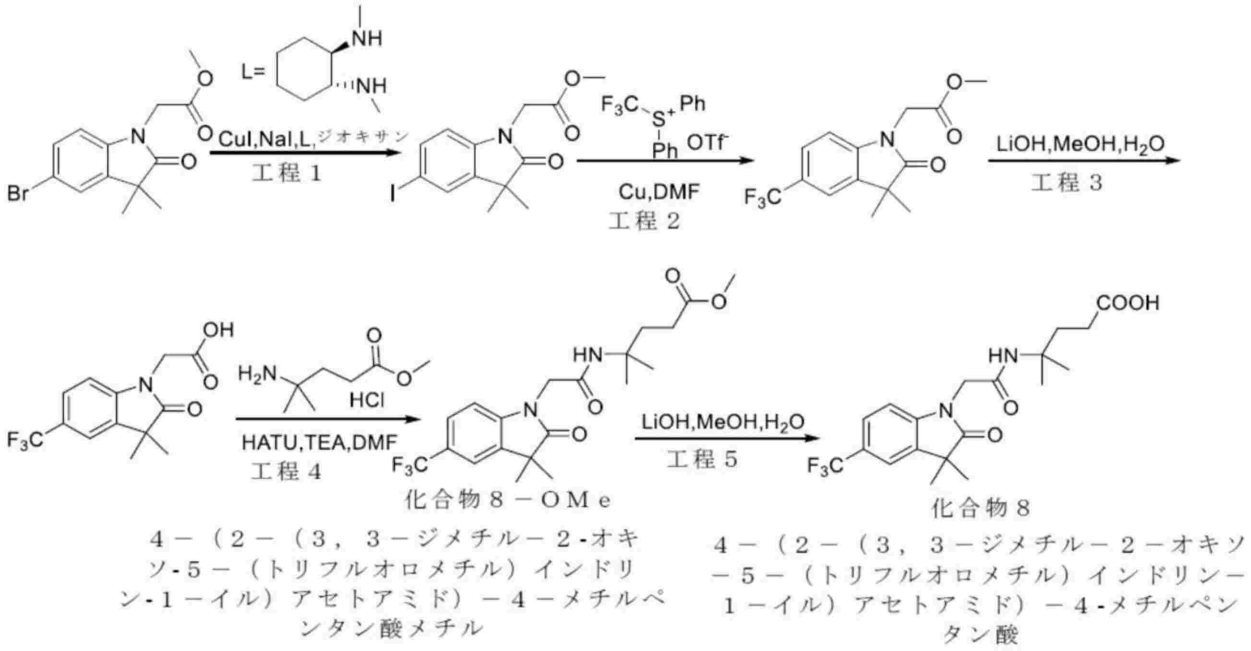
工程２：０．８ｍＬのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）中の２－（５’－ブロモ－２’－オキソ－スピロ［シクロペンタン－１，３’－インドリン］－１’－イル）酢酸（１当量、９０ｍｇ、０．２７８ｍｍｏｌ）および４－アミノブタン酸メチル塩酸塩（１．１当量、４７ｍｇ、０．３０５ｍｍｏｌ）の溶液を、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）（３当量、０．１５ｍＬ、０．８３３ｍｍｏｌ）および［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）（１．１当量、１１６ｍｇ、０．３０５ｍｍｏｌ）で処理し、室温で２０分間撹拌した。４－（２－（５’－ブロモ－２’－オキソスピロ［シクロペンタン－１，３’－インドリン］－１’－イル）アセトアミド）ブタン酸メチル（化合物５－ＯＭｅ）をインサイチュで形成した。次いで、混合物を２ＮのＮａＯＨの溶液（５当量、０．５６ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）で処理し、さらに２時間撹拌した。６ＮのＨＣｌ（０．２３ｍＬ）の添加時に、混合物をクエンチした。残渣を、０～１００％のＭｅＣＮ／H_2Oで溶出する逆相クロマトグラフィーを使用して精製して、４－

（２－（５’－ブロモ－２’－オキソスピロ［シクロペンタン－１，３’－インドリン］－１’－イル）アセトアミド）ブタン酸（化合物５）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝２．２０ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４１１．３６［Ｍ＋１］$^{+}$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．０９（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｓ，２Ｈ），３．１７（ｓ，１Ｈ），３．０８（ｑ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．０７－１．９０（ｍ，５Ｈ），１．８７－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．６３（ｐ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）．

【０４７０】

実施例４：４－（２－（３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－４－メチルペンタン酸（化合物８）および４－（２－（３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－４－メチルペンタン酸メチル（化合物８－ＯＭｅ）

【化１００】



工程１：２０ｍＬバイアルに、２－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸メチル（２８０ｍｇ、０．８９７ｍｍｏｌ、１当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（３４２ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ、２当量）、（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１５３ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ、１．２当量）、ヨードナトリウム（１６１ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ、１．２当量）、ジオキサン（５ｍＬ）を１００℃で添加した。得られた混合物を１００℃の窒素雰囲気下で１２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをメタノール（ＭｅＯＨ）（３×５ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－（５－ヨード－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸メチル（２４０ｍｇ、収率７５％）を赤色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．１５ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３６０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４７１】

工程２：２０ｍＬバイアルに、２－（５－ヨード－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸メチル（２３０ｍｇ、０．６４０ｍｍｏｌ、１当量）、銅（４０７ｍｇ、６．４０ｍｍｏｌ、１０当量）、ジフェニル（トリフルオロメチル）スルファニ

ウム（４９０ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ、３当量）、およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（３ｍＬ）を８０℃で添加した。得られた混合物を、８０℃の窒素雰囲気下で２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをメタノール（ＭｅＯＨ）（２×４ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－［３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドール－１－イル］酢酸メチル（１５０ｍｇ、収率７８％）を赤色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．１５ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３０２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４７２】

工程３：８ｍＬバイアルに、２－［３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドール－１－イル］酢酸メチル（１３０ｍｇ、０．４３２ｍｍｏｌ、１当量）および水酸化リチウム（３１．０ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、３当量）、メタノール（ＭｅＯＨ）（２ｍＬ）、および水（２ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を、室温で２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、水（１０ｍＬ）で希釈した。混合物を、ＨＣｌ（２水溶液）でｐＨ３まで酸性化した。水層を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×１０ｍＬ）で抽出した。得られた混合物を、減圧下で濃縮した。これによって、［３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドール－１－イル］酢酸（１００ｍｇ、収率８１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．６８ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝２８８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４７３】

工程４：８ｍＬバイアルに、［３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドール－１－イル］酢酸（８０ｍｇ、０．２７９ｍｍｏｌ、１当量）、４－アミノ－４－メチルペンタン酸メチル（４８．５ｍｇ、０．３３５ｍｍｏｌ、１．２当量）、［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）（１２７ｍｇ、０．３３５ｍｍｏｌ、１．２当量）、トリエチルアミン（ＴＥＡ）（８４．５ｍｇ、０．８３７ｍｍｏｌ、３当量）、およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（２ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を、室温で１時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×８ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、水（４×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－｛２－［３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドール－１－イル］アセトアミド｝－４－メチルペンタン酸メチル（本明細書では、４－（２－（３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－４－メチルペンタン酸メチルとも称される；化合物８－ＯＭｅ）（８０ｍｇ、収率６９％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．０９ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４１５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４７４】

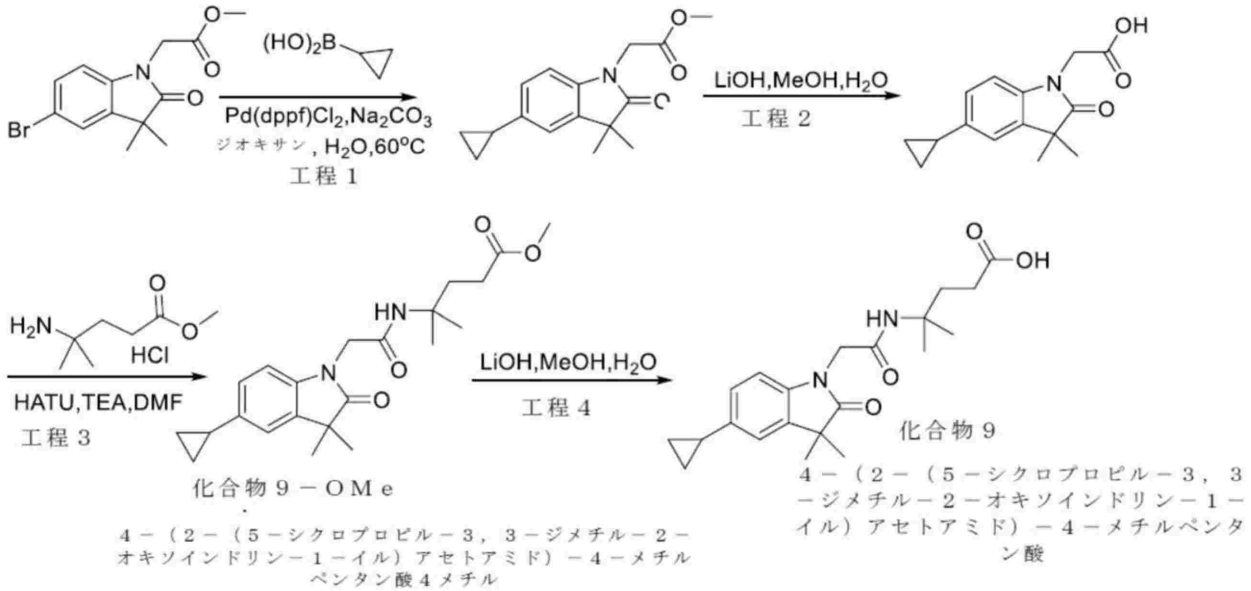
工程５：８ｍＬバイアルに、４－｛２－［３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドール－１－イル］アセトアミド｝－４－メチルペンタン酸メチル（６０ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ、１当量）および水酸化リチウム（１０．４ｍｇ、０．４３５ｍｍｏｌ、３当量）、メタノール（ＭｅＯＨ）（１ｍＬ）、および水（１ｍＬ）を室温で添加した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、水（８ｍＬ）で希釈した。混合物を、ＨＣｌ（２水溶液）でｐＨ３まで酸性化した。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×８ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、水（４×７ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を、減圧下で濃縮した。粗生成物（３０ｍｇ）を、分取ＨＰＬＣ（

ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８ Ｃｏｌｕｍｎ、３０＊１５０ｍｍ，５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$），移動相Ｂ：アセトニトリル（ＭｅＣＮ）；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で１９％Ｂ～２９％Ｂ、２９％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＨＰＬＣ ＲＴ（分）：７）によって精製して、４－（２－（３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－４－メチルペンタン酸（化合物８）（１９．５ｍｇ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．６７ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４０１．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．１６（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｓ，２Ｈ），２．１８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８４（ｍ，Ｊ＝９．１，６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．３４（ｓ，６Ｈ），１．２３（ｓ，６Ｈ）．

【０４７５】

実施例５：４－（２－（５－シクロプロピル－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－４－メチルペンタン酸（化合物９）および４－（２－（５－シクロプロピル－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－４－メチルペンタン酸メチル（化合物９－ＯＭｅ）

【化１０１】



工程１：８ｍＬ密封チューブに、２－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸メチル（１５０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１当量）、シクロプロピルボロン酸（２０６ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ、５当量）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$）（７０．３ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、０．２当量）、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（１５３ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ、３当量）、ジオキサン（１．５ｍＬ）、およびＨ$_2$Ｏ（０．３ｍＬ）を添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で、６０°Ｃで２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×３ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、水（３×２ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－（５－シクロプロピル－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸メチル（９５ｍｇ、収率４３％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．５７ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝２７４［Ｍ＋１］$^+$．

【０４７６】

工程２：８ｍＬバイアルに、２－（５－シクロプロピル－３，３－ジメチル－２－オキ

ソインドール－１－イル）酢酸メチル（１４０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ、１当量）、メタノール（ＭｅＯＨ）（１．５ｍＬ）、H_2O（０．３０ｍＬ）、およびＬｉＯＨ（２４．５ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、２当量）を入れた。得られた溶液を２５℃で２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、減圧下で濃縮した。粗生成物（５－シクロプロピル－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸を、さらに精製することなく次の工程に直接使用した。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．７７ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝２６０［Ｍ＋１］$^+$．

【０４７７】

工程３：２５ｍＬ密封チューブに、（５－シクロプロピル－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸（１５０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ、１当量）、４－アミノ－４－メチルペンタン酸メチル（１０１ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ、１．２当量）、［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）（２６４ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ、１．２０当量）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１．５０ｍＬ）、およびトリエチルアミン（ＴＥＡ）（１７６ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、室温の水（３ｍＬ）の添加によってクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、水（３×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル１：１）によって精製して、４－［２－（５－シクロプロピル－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］－４－メチルペンタン酸メチル（本明細書では、４－（２－（５－シクロプロピル－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－４－メチルペンタン酸メチルとも称される；化合物９－ＯＭｅ）（１３０ｍｇ、収率４１％）を淡黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．９２ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３８７［Ｍ＋１］$^+$．

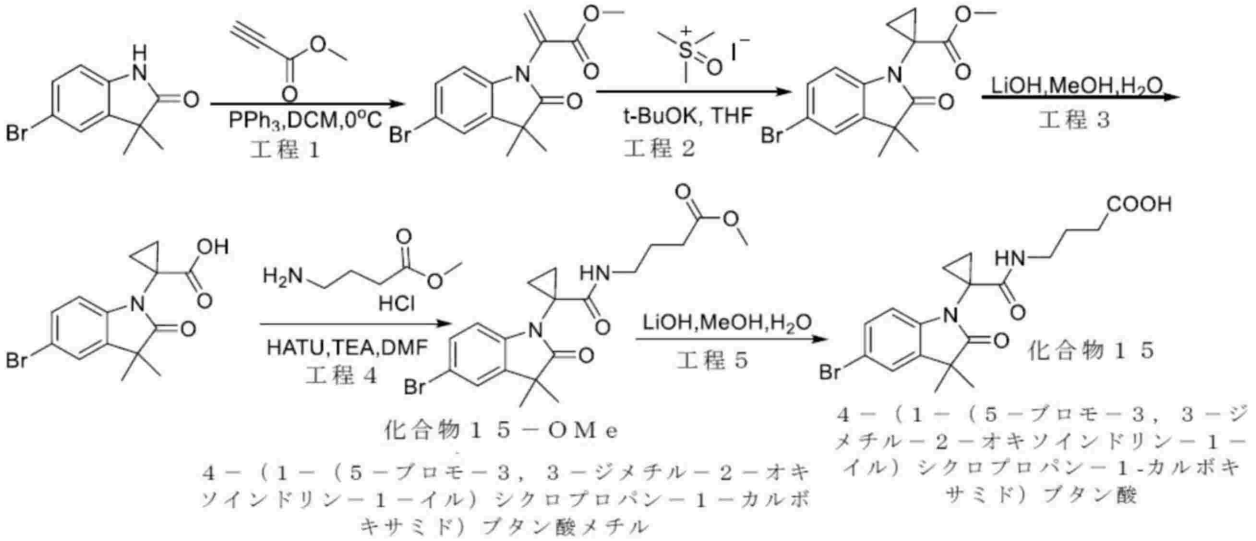
【０４７８】

工程４：８ｍＬバイアルに、４－［２－（５－シクロプロピル－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］－４－メチルペンタン酸メチル（１２０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ、１当量）、ＬｉＯＨ（１４．９ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ、２当量）、H^2O（０．２０ｍＬ）、およびメタノール（ＭｅＯＨ）（１ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×４ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、水（３×４ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９：１））によって精製して、４－［２－（５－シクロプロピル－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］－４－メチルペンタン酸（１２０ｍｇ、純度６２％）を黄色の油状物として得た。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ（２＃ＳＨＩＭＡＤＺＵ（ＨＰＬＣ－０１）：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８　Ｃｏｌｕｍｎ、１９＊２５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：メタノール（ＭｅＯＨ）；流量：２０ｍＬ／分；勾配：１２分で５４％Ｂ～５４％Ｂ、５４％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ）によって精製して、４－（２－（５－シクロプロピル－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－４－メチルペンタン酸（化合物９）（９．１ｍｇ、収率８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．８０ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３７３［Ｍ＋１］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ　７．０５（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｓ，２Ｈ），２．２６（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），１．９９（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），１．９２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝１５．５Ｈｚ，１２Ｈ），０．９８－０．８９（ｍ，２Ｈ），０．６９－０．６０（ｍ，２Ｈ）．

【０４７９】

実施例６：４－（１－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）ブタン酸（化合物１５）および４－（１－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）ブタン酸メチル（化合物１５－ＯＭｅ）

【化１０２】



工程１：２５ｍＬの２口丸底フラスコに、５－ブロモ－３，３－ジメチル－１Ｈ－インドール－２－オン（１２０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、１当量）（Ｆｅｎｓｏｍｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（２００８）１８６１－１８７３の化合物２４ａ）、トリフェニルホスフィン（PPh_3）（２６２．１８ｍｇ、１ｍｍｏｌ、２当量）、およびジクロロメタン（ＤＣＭ）（３ｍＬ）を入れた。これに続いて、０℃で撹拌しながら、プロピオリン酸メチルエステル（５０．４ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ、１．２当量）を滴加した。得られた溶液を、２５℃で２時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（２：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）プロパ－２－エン酸メチル（１２０ｍｇ、収率６７％）を黄褐色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．９２，ｍ／ｚ＝３２４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４８０】

工程２：窒素の不活性雰囲気でパージおよび維持した５０ｍＬの３口丸底フラスコに、ｔｅｒｔ－ブトキシドナトリウム（ｔ－ＢｕＯＮａ）（１１９ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ、２当量）およびジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）（５ｍＬ）を入れた。これに続いて、０℃で撹拌しながら、トリメチルスルホキソニウムヨージド（２７１ｍｇ、１．２３４ｍｍｏｌ、２当量）を滴加した。これに、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１ｍＬ）中の２－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）プロパ－２－エン酸メチル（２００ｍｇ、０．６１７ｍｍｏｌ、１当量）を０℃で１時間以内に添加した。得られた溶液を、０℃で６時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×３ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、水（３×３ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸メチル（１０ｍｇ、収率４．３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．１１，ｍ／ｚ＝３３８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４８１】

工程３：８ｍＬバイアルに、１－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸メチル（２０ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ、１当量）、メタノール（ＭｅＯＨ）（０．５ｍＬ）、およびH_2O（０．１ｍＬ）を入れた。得られた溶液を、２５℃で２時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物１－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸を、さらに精製することなく次の工程に直接使用した。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．８２，ｍ／ｚ＝３２３．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４８２】

工程４：８ｍＬバイアルに、１－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸（３０ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ、１当量）、４－アミノブタン酸メチル塩酸塩（１７．１ｍｇ、０．１１２ｍｍｏｌ、１．２当量）、［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）（４２．２ｍｇ、０．１１２ｍｍｏｌ、１．２当量）、トリエチルアミン（ＴＥＡ）（１８．７ｍｇ、０．１８６ｍｍｏｌ、２当量）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１ｍＬ）を入れた。得られた溶液を、２５℃で２時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×３ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、水（３×３ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル（１：１））によって精製して、４－｛［１－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）シクロプロピル］ホルムアミド｝ブタン酸メチル（本明細書では、４－（１－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）ブタン酸メチルとも称される；化合物１５－ＯＭｅ）（１３ｍｇ、収率３２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．１２，ｍ／ｚ＝４２３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４８３】

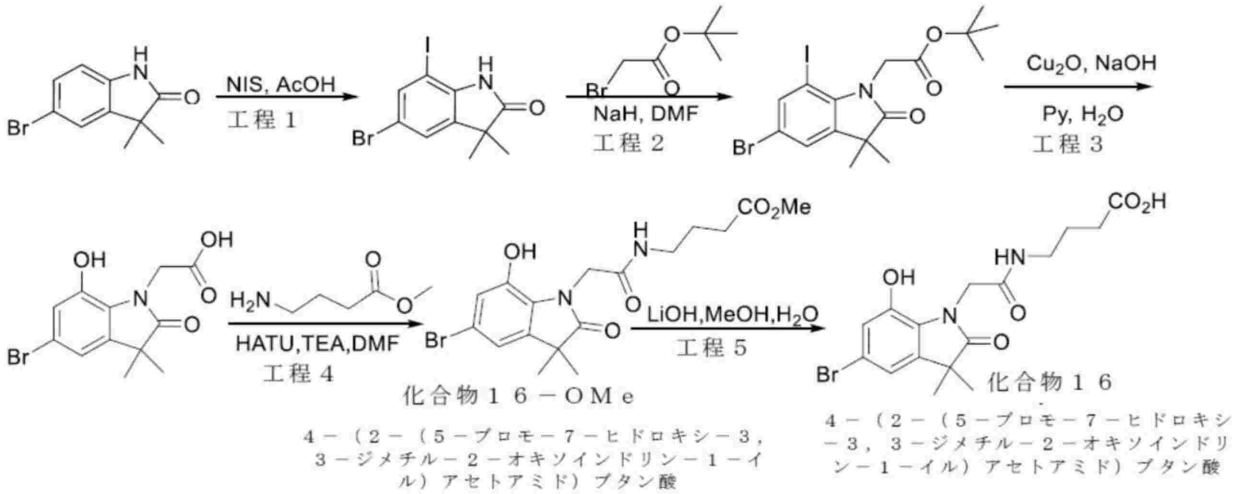
工程５：８ｍＬバイアルに、４－｛［１－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）シクロプロピル］ホルムアミド｝ブタン酸メチル（１０ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ、１当量）、ＬｉＯＨ（２．８３ｍｇ、０．１２０ｍｍｏｌ、５当量）、メタノール（ＭｅＯＨ）（０．５ｍＬ）、およびH_2O（０．１ｍＬ）を入れた。得られた溶液を、２５℃で２時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、濃ＨＣｌでｐＨ５まで酸性化／塩基化／中和させた。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×３ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、水（１×３ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これによって、４－｛［１－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）シクロプロピル］ホルムアミド｝ブタン酸（７．２ｍｇ）が得られ、これを、逆相クロマトグラフィー（Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ、３０＊１５０ｍｍ　５μｍ、ｎ；移動相Ａ：アセトニトリル（ＭｅＣＮ）、移動相Ｂ：水（０．０５％のＴＦＡ）；流量：６０ｍＬ／分；勾配：１０分で３４％Ｂ～４４％Ｂ、４４％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：７．１７；測定回数：０）によって精製して、４－（１－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）ブタン酸のトリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）塩（化合物１５）（本明細書では、４－｛［１－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）シクロプロピル］ホルムアミド｝ブタン酸とも称される）（７．２ｍｇ、収率５８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．６８，ｍ／ｚ＝４０９．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１２．００（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｑ，Ｊ＝

６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．１３（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．５８（ｄｄ，Ｊ＝１４．５，７．４Ｈｚ，４Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝７５．７Ｈｚ，８Ｈ）．

【０４８４】

実施例７：４－（２－（５－ブロモ－７－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸（化合物１６）および４－（２－（５－ブロモ－７－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸（化合物１６－ＯＭｅ）

【化１０３】



工程１：５－ブロモ－３，３－ジメチル－１Ｈ－インドール－２－オン（４００ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ、１当量）（酢酸（ＡｃＯＨ）（４ｍＬ）中のＦｅｎｓｏｍｅ ｅｔａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（２００８）１８６１－１８７３の化合物２４ａ）の氷冷溶液に、Ｎ－ヨードスクシンイミド（ＮＩＳ）（４５０ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ、１．２当量）を少しずつ添加し、続いて５０℃で３時間撹拌した。次いで、濃$Ｈ_2ＳＯ_4$（４９．０１ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ、０．３当量）を室温で添加した。得られた混合物を、５０℃でさらに２時間撹拌した。反応混合物を、氷／水（１０ｍＬ）によってクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（５×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－ブロモ－７－ヨード－３，３－ジメチル－１Ｈ－インドール－２－オン（５００ｍｇ、収率８２％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．８５ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３６６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ １０．４９（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），１．２７（ｓ，６Ｈ）．

【０４８５】

工程２：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－ヨード－３，３－ジメチル－１Ｈ－インドール－２－オン（５００ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％）（１６４ｍｇ、４．０９ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で添加した。得られた混合物を、０℃で３０分間撹拌した。次いで、２－ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（３２０ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ、１．２当量）を、０℃で上の溶液に滴加した。得られた混合物を、室温で２時間撹拌した。反応を、室温の飽和$ＮＨ_4Ｃｌ$（２０ｍＬ）でクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（５×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－（５－ブロモ－７－ヨード－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００ｍｇ、収率７６％）を黄緑色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．９２

ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｓ，１Ｈ），４．０２（ｓ，１Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，９Ｈ），１．３１（ｓ，６Ｈ）．

【０４８６】

工程３：ピリジン（４ｍＬ）およびＨ$_{2}$Ｏ（８ｍＬ）中の２－（５－ブロモ－７－ヨード－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に、ＮａＯＨ（２０８ｍｇ、５．２０ｍｍｏｌ、５当量）、続いて酸化銅（Ｉ）（Ｃｕ$_{2}$Ｏ）（２９．８ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、０．２当量）を室温で添加した。得られた混合物を、１１０℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を１ＮのＨＣｌ水溶液でｐＨ２まで中和させた。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（５×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、（５－ブロモ－７－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸（２００ｍｇ、収率５２％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．７０ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．１２（ｓ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８７－６．８２（ｍ，１Ｈ），４．３７（ｓ，１Ｈ），４．０４（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），１．２５（ｓ，６Ｈ）．

【０４８７】

工程４：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（２．５ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ、１当量）および４－アミノブタン酸メチル（４４．８ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ、１．２当量）の撹拌溶液に、トリエチルアミン（ＴＥＡ）（９６．６ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ、３当量）、続いて［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）（１４５．２５ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ、１．２当量）を室温で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（５×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－（５－ブロモ－７－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）－Ｎ－（４－メトキシ－４，４－ジオキソブチル）アセトアミド（本明細書では、４－（２－（５－ブロモ－７－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸とも称される；化合物１６－ＯＭｅ）（６５ｍｇ、収率４８％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．５２ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４８８】

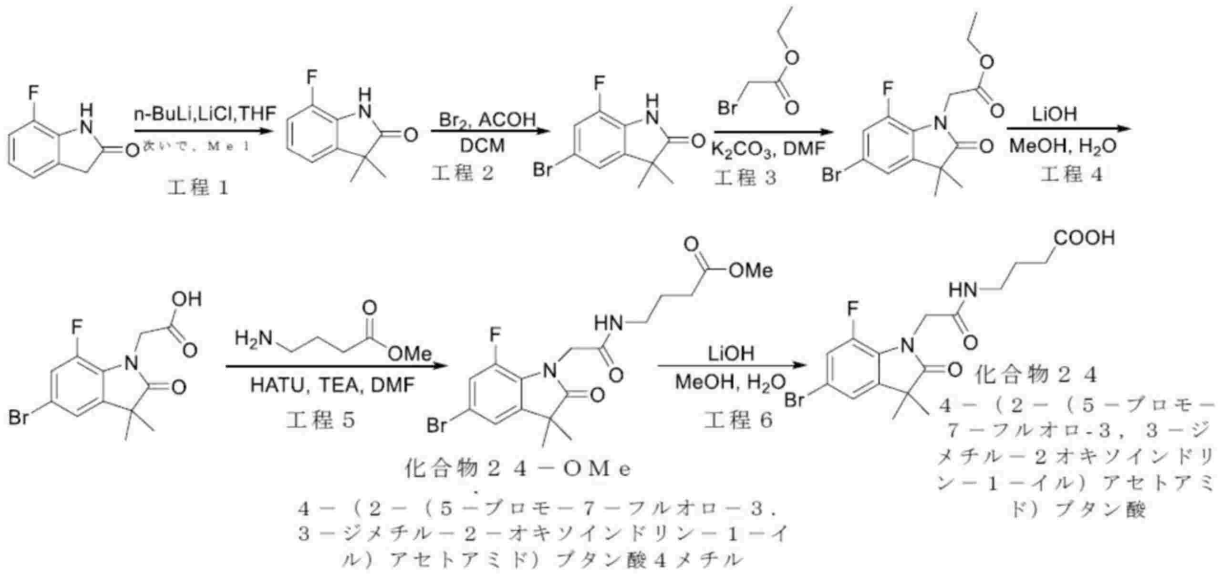
工程５：メタノール（ＭｅＯＨ）（２ｍＬ）およびＨ$_{2}$Ｏ（０．５ｍＬ）中の２－（５－ブロモ－７－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）－Ｎ－（４－メトキシ－４，４－ジオキソブチル）アセトアミド（５０ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ（８．３７ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。得られた混合物を、室温で３時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。混合物を、１ＮのＨＣｌ水溶液でｐＨ２まで酸性化した。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（５×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　ＥｘＲＳ、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相、水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$）およびアセトニトリル（ＭｅＣＮ）（１０分で１０％～最大２２％）；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）によって精製して、４－（２－（５－ブロモ－７－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセ

トアミド）ブタン酸（化合物１６）（２６．３ｍｇ、収率５５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．６７ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３９９．００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９５（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），３．０５（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．１７（ｓ，２Ｈ），１．６２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．２６（ｓ，６Ｈ）．

【０４８９】

実施例８：４－（２－（５－ブロモ－７－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸（化合物２４）および４－（２－（５－ブロモ－７－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸メチル（化合物２４－ＯＭｅ）

【化１０４】



工程１：０℃のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（４０ｍＬ）中の７－フルオロ－１，３－ジヒドロインドール－２－オン（２ｇ、１３．２３ｍｍｏｌ、１当量）および塩化リチウム（１．４０ｇ、３３．０８ｍｍｏｌ、２．５当量）の溶液に、窒素雰囲気下で少しずつｎ－ブチルリチウム（ｎ－ＢｕＬｉ）（ヘキサン中２．５Ｍ、１０．５ｍｌ、２６．４６ｍｍｏｌ、２当量）を滴加した。得られた混合物を、０℃で３０分間撹拌した。次いで、ヨウ化メチル（ＭｅＩ）（４．６９ｇ、３３．０８ｍｍｏｌ、２．５当量）をゆっくりと添加し、混合物を、０℃で２時間撹拌し、次いで、周囲温度で１６時間さらに撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（４０ｍＬ）でクエンチした。水層を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（４×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、逆フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のＭｅＣＮ、３０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）によって精製して、７－フルオロ－３，３－ジメチル－１Ｈ－インドール－２－オン（１．３ｇ、収率５４％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．７３ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝１８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．８１（ｓ，１Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝７．３，１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｍ，Ｊ＝１０．４，８．５，１．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｍ，Ｊ＝８．４，７．３，４．８Ｈｚ，１Ｈ），１．２７（ｓ，６Ｈ）．

【０４９０】

工程２：酢酸（ＡｃＯＨ）（４ｍＬ）およびジクロロメタン（ＤＣＭ）（４０ｍＬ）中の７－フルオロ－３，３－ジメチル－１Ｈ－インドール－２－オン（１ｇ、５．５８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、臭素（Ｂｒ$_{2}$）（８９２ｍｇ、５．５８ｍｍｏｌ、１当量）を

滴加し、０℃で４分かけて滴加した。得られた混合物を、室温でさらに２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、０℃の飽和ＮａＨＳＯ$_3$水溶液（２０ｍＬ）でクエンチした。水層を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（４：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－ブロモ－７－フルオロ－３，３－ジメチル－１Ｈ－インドール－２－オン（１．１０ｇ、収率７３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．８３ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝２５８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．９７（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄｄ，Ｊ＝９．８，１．８Ｈｚ，１Ｈ），１．２８（ｓ，６Ｈ）．

【０４９１】

工程３：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（３０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－フルオロ－３，３－ジメチル－１Ｈ－インドール－２－オン（５００ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（５３５ｍｇ、３．８７ｍｍｏｌ、２当量）およびブロモ酢酸エチル（３８８ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で添加した。得られた混合物を、室温でさらに２時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた溶液を、水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（４×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、逆フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のＭｅＣＮ、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）によって精製して、２－（５－ブロモ－７－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸エチル（５５０ｍｇ、収率７８％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．０３ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３４４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４９２】

工程４：メタノール（ＭｅＯＨ）（５ｍＬ）および水（１ｍＬ）中の２－（５－ブロモ－７－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸エチル（１００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ（１３．９ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。得られた混合物を、室温で１時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、減圧下で濃縮し、水（５ｍＬ）によって溶解させた。混合物残渣を、１ＮのＨＣｌ水溶液でｐＨ５まで酸性化した。沈殿した固体を濾過によって収集し、Ｈ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）で洗浄した。これによって、（５－ブロモ－７－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸（８５ｍｇ、収率８８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．８４ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４９３】

工程５：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（３ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、４－アミノブタン酸メチル（４４．５ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ、１．２当量）、トリエチルアミン（ＴＥＡ）（９６ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ、３当量）、および［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）（１３２ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、Ｈ$_2$Ｏ（４０ｍＬ）で希釈した。水層を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（３：２）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－［２－（５－ブロモ－７－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセト

アミド］ブタン酸メチル（（４－（２－（５－ブロモ－７－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸メチルとも称される；化合物２４－ＯＭｅ）（１２０ｍｇ、収率８７％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．８７ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

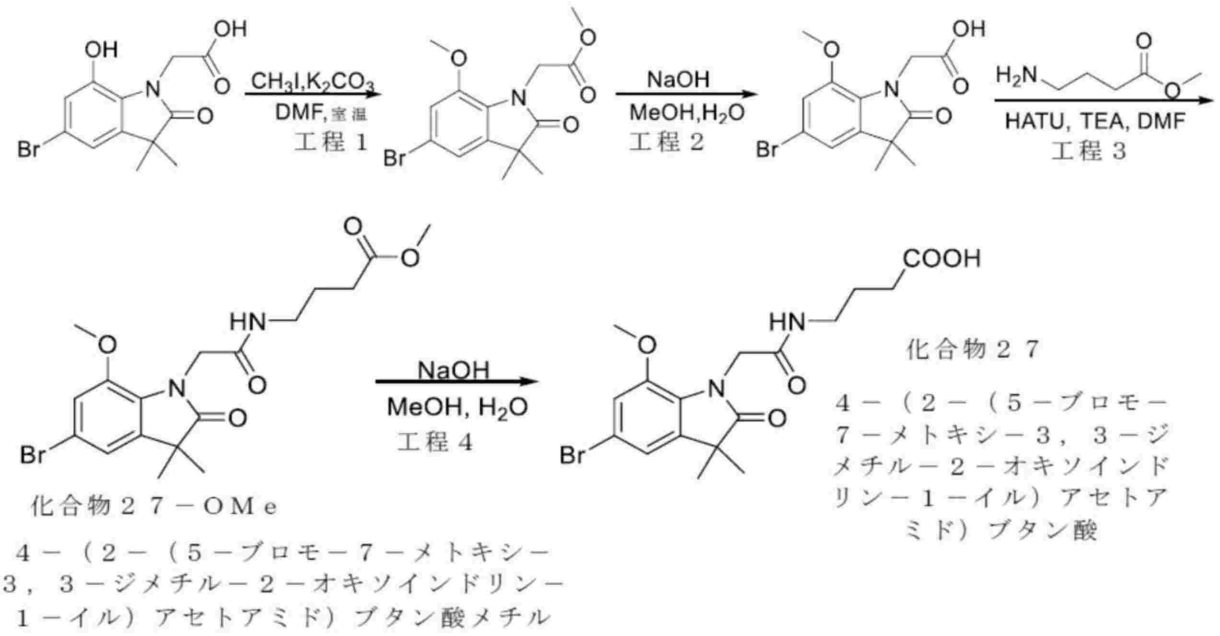
【０４９４】

工程６：H_2O（０．４０ｍＬ）およびメタノール（ＭｅＯＨ）（２ｍＬ）中の４－［２－（５－ブロモ－７－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］ブタン酸メチル（１５０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ（１７．３ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ、２当量）を室温で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、減圧下で濃縮した。混合物残渣を、１ＮのＨＣｌ水溶液でｐＨ４まで酸性化した。水層を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（４×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ（２＃ＳＨＩＭＡＤＺＵ（ＨＰＬＣ－０１））：カラム：ＸＳｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ、３０＊１５０ｍｍ　５μｍ；移動相Ａ：アセトニトリル（ＭｅＣＮ）、移動相Ｂ：水（０．０５％のＴＦＡ）；流量：６０ｍＬ／分；勾配：１０分で３０％Ｂ～３８％Ｂ、３８％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ）によって精製して、４－（２－（５－ブロモ－７－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸（化合物２４）（５３．２ｍｇ、収率３７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．７３ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４０１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．１７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０９（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．６３（ｍ，２Ｈ），１．３２（ｓ，６Ｈ）．

【０４９５】

実施例９：４－（２－（５－ブロモ－７－メトキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸（化合物２７）および４－（２－（５－ブロモ－７－メトキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸メチル（化合物２７－ＯＭｅ）

【化１０５】



工程１：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（４ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸（実施例７の工

程３の生成物）（１２０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、K_2CO_3（１５８ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、３当量）およびCH_3I（２７１ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ、５当量）を室温で添加した。得られた混合物を、室温の空気雰囲気下で１２時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、H_2O（２０ｍＬ）で希釈した。水層を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（７：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－（５－ブロモ－７－メトキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸メチル（１２５ｍｇ、収率９６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．９２ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３４２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．２９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｓ，２Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），１．２９（ｓ，６Ｈ）．

【０４９６】

工程２：メタノール（ＭｅＯＨ）（５ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）中の２－（５－ブロモ－７－メトキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸メチル（１２０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮａＯＨ（２８．１ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ、２当量）を室温で添加した。得られた混合物を、室温の空気雰囲気下で２時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応が完了した後、残渣を減圧下で濃縮し、水（５ｍＬ）で再溶解させ、次いで１ＮのＨＣｌ水溶液でｐＨ＝４まで酸性化した。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（５×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これによって、（５－ブロモ－７－メトキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸（１１０ｍｇ、収率９６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．２０ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４９７】

工程３：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（３ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－メトキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸（９０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、１当量）および４－アミノブタン酸メチル（３８．６ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、トリエチルアミン（ＴＥＡ）（５５．５ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ、２当量）、続いて［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）（１２５ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、１．２当量）を室温で添加した。得られた混合物を、室温の空気雰囲気下で２時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応が完了した後、得られた混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、得られた混合物を酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１×１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－［２－（５－ブロモ－７－メトキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］ブタン酸メチル（４－（２－（５－ブロモ－７－メトキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸メチルとも称される、化合物２７－ＯＭｅ）（９０ｍｇ、収率７７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．２５ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．０１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｓ，２Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），３．０８（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．６７（ｐ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．２８（ｓ，６Ｈ）．

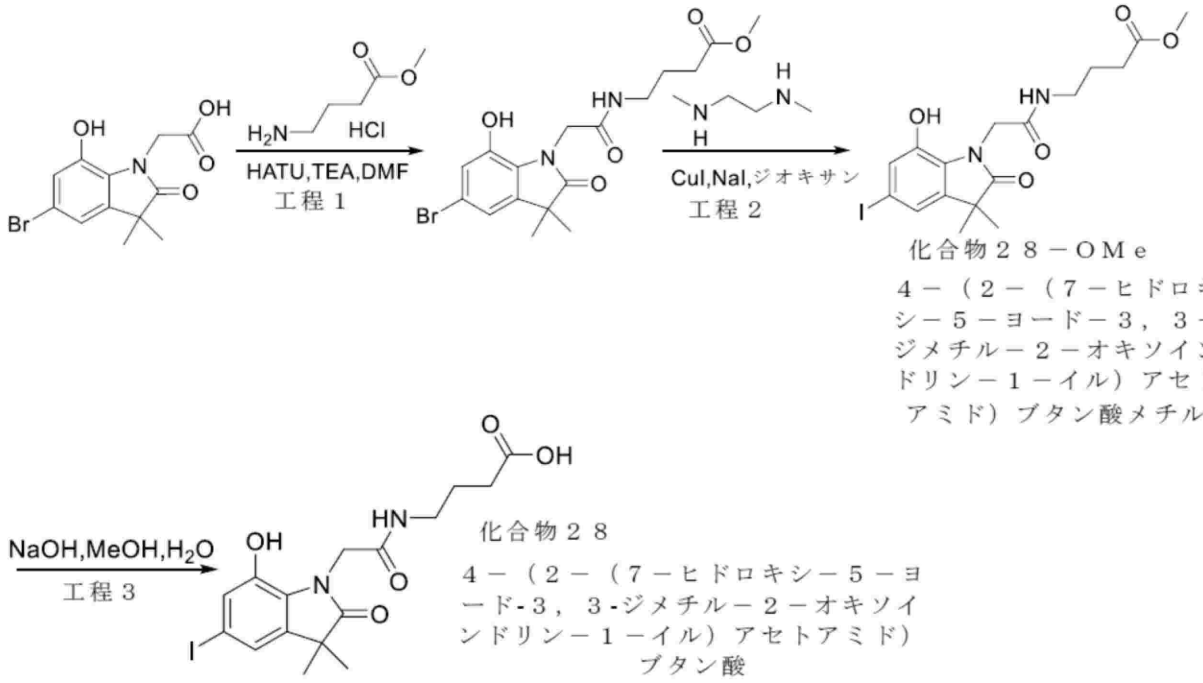
【０４９８】

工程４：メタノール（ＭｅＯＨ）（２ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（０．５ｍＬ）中の４－［２－（５－ブロモ－７－メトキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］ブタン酸メチル（８５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮａＯＨ（１５．９ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ、２当量）を室温で添加した。得られた混合物を、室温で１２時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応が完了した後、残渣を減圧下で濃縮し、水（１０ｍＬ）で再溶解させ、次いで１ＮのＨＣｌ水溶液でｐＨ＝４まで酸性化した。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（５×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＳｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ、１９＊２５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％のＦＡ）、移動相Ｂ：アセトニトリル（ＭｅＣＮ）；流量：２５ｍＬ／分；勾配：８分で４２％Ｂ～４２％Ｂ、４２％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＨＰＬＣ　ＲＴ（分）：７．６）によって精製して、４－（２－（５－ブロモ－７－メトキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸（化合物２７）（４３．０ｍｇ、収率５４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．４１ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１２．０４（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．０８（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．６３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．２８（ｓ，６Ｈ）．

【０４９９】

実施例１０：４－（２－（７－ヒドロキシ－５－ヨード－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸（化合物２８）および４－（２－（７－ヒドロキシ－５－ヨード－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸メチル（化合物２８－ＯＭｅ）

【化１０６】



工程１：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（５ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸（実施例７の工程３の生成物）（２４０ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ、１当量）、４－アミノブタン酸メチル

塩酸塩（１４１ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ、１．２当量）、およびトリエチルアミン（ＴＥＡ）（２３２ｍｇ、２．２９ｍｍｏｌ、３当量）の溶液に、［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）（３４９ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ、１．２０当量）を添加し、得られた溶液を、室温で１時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、室温の水（１５ｍＬ）の添加によってクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×３０ｍＬ）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、逆フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水（０．１％のＴＦＡ）中のＭｅＣＮ、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）によって精製して、４－［２－（５－ブロモ－７－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］ブタン酸メチル（１９０ｍｇ、収率６０％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．７６２ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４１３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５００】

工程２：ジオキサン（８ｍＬ）中の４－［２－（５－ブロモ－７－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］ブタン酸メチル（１５０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ、１当量）、メチル［２－（メチルアミノ）エチル］アミン（６４．０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ、２当量）、およびＮａＩ（４３５ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ、８当量）の溶液を、１２０℃の窒素雰囲気下で２時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、室温の水（３０ｍＬ）の添加によってクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×２０ｍＬ）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（３：２）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－［２－（７－ヒドロキシ－５－ヨード－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］ブタン酸メチル（４－（２－（７－ヒドロキシ－５－ヨード－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸メチルとも称される、化合物２８－ＯＭｅ）（１００ｍｇ、収率６０％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．７７８ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４６０．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５０１】

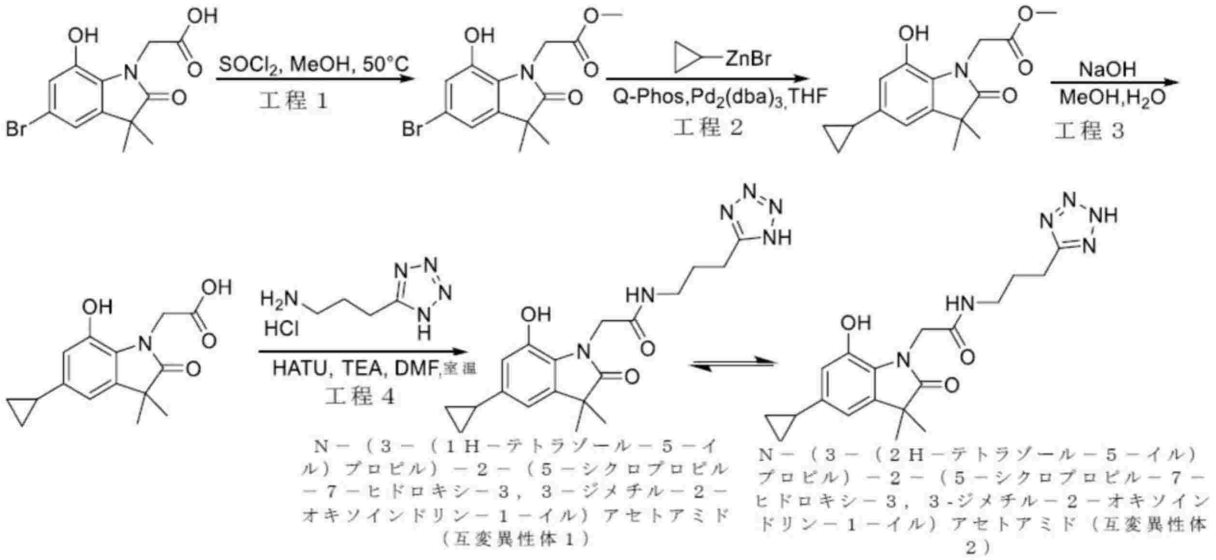
工程３：メタノール（３ｍＬ）および水（３ｍＬ）中の４－［２－（７－ヒドロキシ－５－ヨード－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］ブタン酸メチル（８０．０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、１当量）およびＮａＯＨ（１０４ｍｇ、２．６１ｍｍｏｌ、１５．０当量）の溶液を、室温で１時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応溶液を、減圧下で濃縮した。反応を、室温の水（２０ｍＬ）の添加によって溶解させた。残渣を、２ＮのＨＣｌ（水溶液）でｐＨ６まで酸性化した。水層を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×２０ｍＬ）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（３：７）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－（２－（７－ヒドロキシ－５－ヨード－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸（８０ｍｇ、純度８５％）を黄色の油状物として得、これを、分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ Ｐｈｅｎｙｌ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、１９＊２５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％のＴＦＡ）、移動相Ｂ：アセトニトリル（ＭｅＣＮ）；流量：２５ｍＬ／分；勾配：１０分で３０％Ｂ～４０％Ｂ、４０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＨＰＬＣ ＲＴ（分）：９）によってさらに精製して、４－（２－（７－ヒドロキシ－５－ヨード－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸（化合物２８）（３９．９ｍｇ、収率６６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．２９５ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４４６．９［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．０３（ｓ，１Ｈ），９．９６（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１８

（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｓ，２Ｈ），３．０７（ｑ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２２（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．６２（ｐ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．２６（ｓ，６Ｈ）．

【０５０２】

実施例１１：Ｎ－（３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）プロピル）－２－（５－シクロプロピル－７－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド（互変異性体１）およびＮ－（３－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）プロピル）－２－（５－シクロプロピル－７－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド（互変異性体２）（化合物２９）

【化１０７】



化合物２９

工程１：メタノール（ＭｅＯＨ）（５ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸（実施例７の工程３の生成物）（１２０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$SOCl_2$（１３．６ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、０．３当量）を室温で添加した。得られた混合物を、７０℃で２時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応が完了した後、残渣を減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテル／酢酸エチル（７：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－（５－ブロモ－７－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸メチル（１２５ｍｇ、収率１００％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．９２ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １０．１９（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，３Ｈ），４．６４（ｓ，２Ｈ），１．２８（ｓ，６Ｈ）．

【０５０３】

工程２：テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（６ｍＬ）中の２－（５－ブロモ－７－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸メチル（１２５ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、１，２，３，４，５－ペンタフェニル－１’－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン（Ｑ－Ｐｈｏｓ）（９０．０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ、０．８０当量）、ブロモ（シクロプロピル）亜鉛（ＴＨＦ中０．５Ｍ）、（３ｍＬ、１．５０ｍｍｏｌ、３当量）、およびトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（$Pd_2(dba)_3$）（１４０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、０．３０当量）を添加した。得られた混合物を、２５℃の窒素雰囲気下で１時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、H_2O（５０ｍＬ）で希釈し

た。水層を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、逆フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水（０．１％ＦＡ）中のＭｅＣＮ、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）によって精製して、２－（５－シクロプロピル－７－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）酢酸メチル（１０５ｍｇ、収率６２％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．２０ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝２９０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．５５（ｓ，１Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．４０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，４Ｈ），１．８１（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２５（ｓ，６Ｈ）．

【０５０４】

工程３：メタノール（ＭｅＯＨ）（５ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）中の２－（５－シクロプロピル－７－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸メチル（１０５ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮａＯＨ（３０．４ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ、２当量）を室温で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応が完了した後、残渣を減圧下で濃縮し、水（５ｍＬ）で再溶解させ、次いで１ＮのＨＣｌ水溶液でｐＨ＝４まで酸性化した。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（５×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、（５－シクロプロピル－７－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸（９５ｍｇ、収率９１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．２５ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝２７６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５０５】

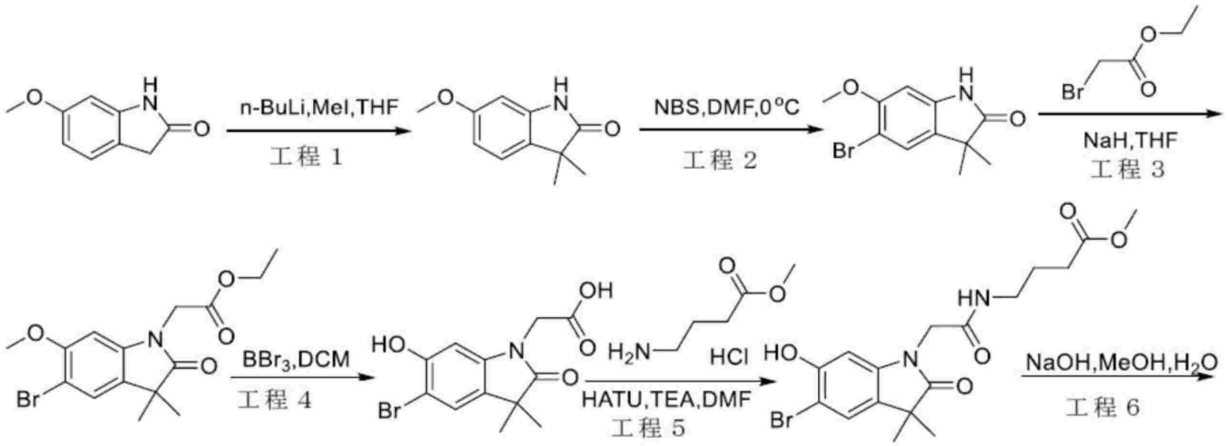
工程４：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（３ｍＬ）中の（５－シクロプロピル－７－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸（８０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ、１当量）および３－（１Ｈ－１，２，３，４－テトラゾール－５－イル）プロパン－１－アミン（４６．７ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、トリエチルアミン（ＴＥＡ）（６２ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ、２当量）、続いて［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）（１２８．１ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、１．１当量）を室温で添加した。得られた混合物を、２５℃で２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応が完了した後、残渣を、逆フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水（０．１％ＦＡ）中のアセトニトリル（ＭｅＣＮ）、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）によって精製して、Ｎ－（３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）プロピル）－２－（５－シクロプロピル－７－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド（互変異性体１）およびＮ－（３－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）プロピル）－２－（５－シクロプロピル－７－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド（互変異性体２）（化合物２９）（９．３ｍｇ、収率６２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．２６ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．０４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），３．０８（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．７４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７９（ｍ，J_1＝８．４，J_2＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），１．７１（ｑ，Ｊ＝７．２，６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．２４（ｓ，６Ｈ），０．８５（ｍ，２Ｈ），０．５４（ｍ，２Ｈ）．

【０５０６】

実施例１２：４－（２－（５－ブロモ－６－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソ

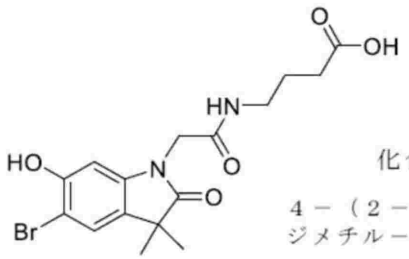
インドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸（化合物３６）および４－（２－（５－ブロモ－６－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸メチル（化合物３６－ＯＭｅ）

【化１０８】



化合物３６－ＯＭｅ

４－（２－（５－ブロモ－６－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸メチル



化合物３６

４－（２－（５－ブロモ－６－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸

工程１：テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１００ｍＬ）中の６－メトキシ－１，３－ジヒドロインドール－２－オン（１ｇ、６．１２ｍｍｏｌ、１当量）およびＬｉＣｌ（６４９ｍｇ、１５．３２ｍｍｏｌ、２．５当量）の撹拌溶液に、０℃の窒素雰囲気下でｎ－ブチルリチウム（ｎ－ＢｕＬｉ）（２．５Ｎ）（６．１３ｍＬ、１５．３２ｍｍｏｌ、２．５当量）を滴加した。得られた混合物を、０℃の窒素雰囲気下で３０分間撹拌した。上の混合物に、ＭｅＩ（１７３９．７０ｍｇ、１２．２５ｍｍｏｌ、２当量）を２０分間にわたって０℃で滴加した。得られた混合物を、０℃でさらに１時間撹拌した。反応を、０℃の水／氷（２０ｍＬ）の添加によってクエンチした。水層を酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×２００ｍＬ）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（８：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、６－メトキシ－３，３－ジメチル－１Ｈ－インドール－２－オン（２００ｍｇ、収率１７％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １０．２４（ｓ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），１．２１（ｓ，６Ｈ）．

【０５０７】

工程２：２０ｍＬバイアルに、６－メトキシ－３，３－ジメチル－１Ｈ－インドール－２－オン（２００ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ、１当量）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（８ｍＬ）、およびＮ－ブロモスクシンイミド（ＮＢＳ）（１８６ｍｇ、１．０４６ｍｍｏｌ、１当量）を室温で添加した。得られた混合物を、室温の窒素雰囲気下で２時間撹拌した。反応を、０℃の水／氷（２０ｍＬ）の添加によってクエンチした。水層を

酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×２０ｍＬ）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（２：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－ブロモ－６－メトキシ－３，３－ジメチル－１Ｈ－インドール－２－オン（１９０ｍｇ、収率６７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）：ＲＴ＝０．７３５ｍｉｎ，ｍ／ｚ　２７０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．４２（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），６．５９（ｓ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），１．２３（ｓ，６Ｈ）．

【０５０８】

工程３：テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－６－メトキシ－３，３－ジメチル－１Ｈ－インドール－２－オン（１５０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃の窒素雰囲気下で３０分間、ＮａＨ（鉱油中６０％分散液）（２６．６５ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、２当量）で処理し、続いてブロモ酢酸エチル（１８５ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、２当量）を０℃で滴加した。得られた混合物を、室温の窒素雰囲気下で１時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、０℃の水／氷（２０ｍＬ）の添加によってクエンチした。水層を酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×５０ｍＬ）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－（５－ブロモ－６－メトキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸エチル（１７０ｍｇ、収率８６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）：ＲＴ＝９２８ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．５９（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），４．６０（ｓ，２Ｈ），４．１５（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｓ，６Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５０９】

工程４：ジクロロメタン（ＤＣＭ）中の２－（５－ブロモ－６－メトキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸エチル（１００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に、BBr_3（ＤＣＭ中１Ｎ）（０．５６ｍＬ、０．５６ｍｍｏｌ、２当量）を、０℃の窒素雰囲気下で滴加した。得られた混合物を、室温の窒素雰囲気下で１時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、０℃の水／氷でクエンチした。水層を酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×５０ｍＬ）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（５－ブロモ－６－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸（７０ｍｇ、収率７９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）：ＲＴ＝６６７ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５１０】

工程５：８ｍＬバイアルに、（５－ブロモ－６－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸（６０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、１当量）、４－アミノブタン酸メチル（２６．８ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１．２当量）、トリエチルアミン（ＴＥＡ）（５８．０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ、３当量）、およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（３ｍＬ）、および［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）（８７．２ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１．２０当量）を室温で添加した。得られた混合物を、室温の窒素雰囲気下で１時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。残渣を、逆フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のアセトニトリル（ＭｅＣＮ）（１０分で６０％～７０％の勾配）；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）によって精製して、４－［２－（５－ブロモ－６－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］ブタン酸メチル（４

－（２－（５－ブロモ－６－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸メチルとも称される、化合物３６－ＯＭｅ）（５０ｍｇ、収率６３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）：ＲＴ＝７０５ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

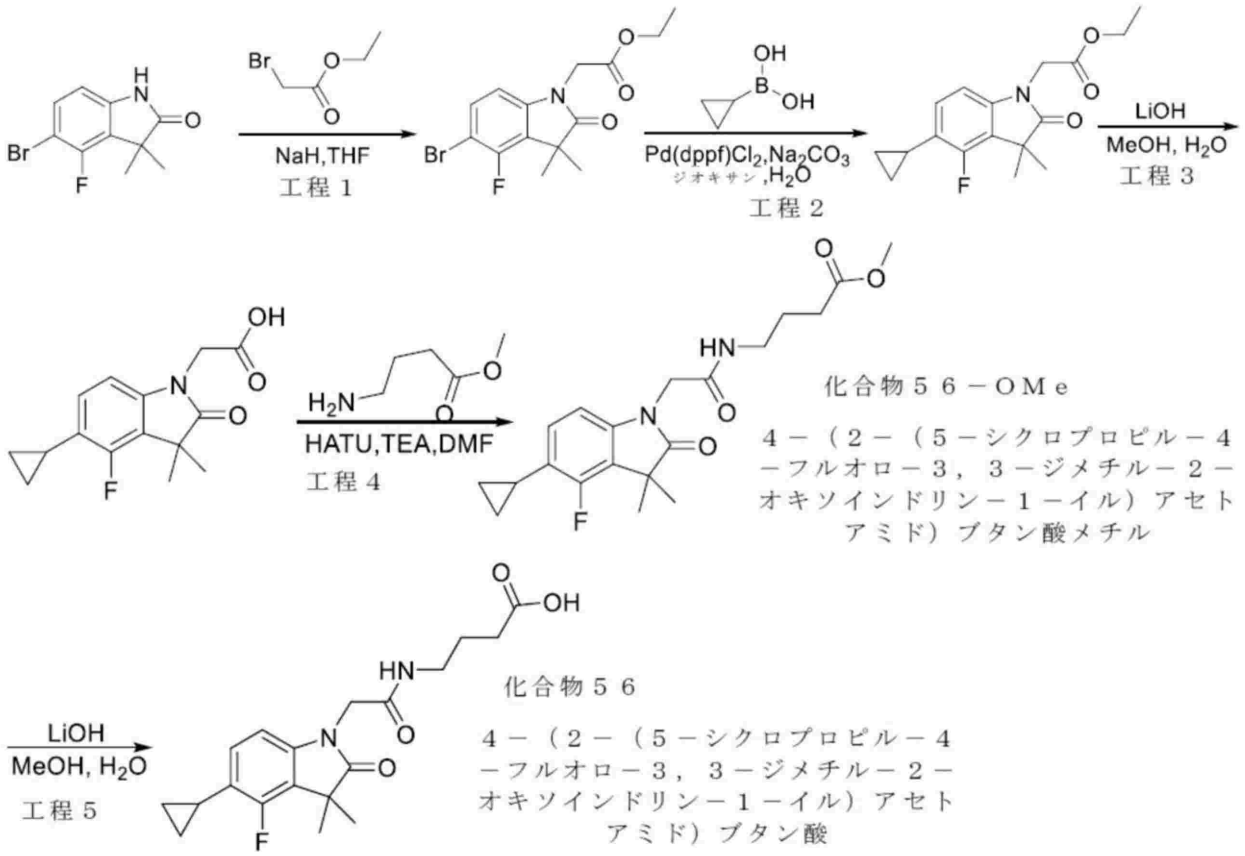
【０５１１】

工程６：８ｍＬバイアルに、４－［２－（５－ブロモ－６－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］ブタン酸メチル（５０．０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、１当量）、ＮａＯＨ（９．６８ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、２当量）、メタノール（ＭｅＯＨ）（１ｍＬ）、およびH_2O（１ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を、室温の空気雰囲気下で２時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応が完了した後、残渣を減圧下で濃縮し、水（５ｍＬ）で再溶解させた。残渣を、２ＮのＨＣｌ（水溶液）でｐＨ６まで酸性化し、水層を酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×２０ｍＬ）で抽出し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、逆フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のアセトニトリル（ＭｅＣＮ）（１０分で１０％～３０％の勾配）；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）によって精製して、４－（２－（５－ブロモ－６－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸（化合物３６）（２０．７ｍｇ、収率４３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）：ＲＴ＝１．２１１ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３９８．９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．７０（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），６．００（ｓ，１Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．０６（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．９８（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．６３（ｄｔ，Ｊ＝１２．０，６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．１８（ｓ，６Ｈ）．

【０５１２】

実施例１３：４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸（化合物５６）および４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸メチル（化合物５６－ＯＭｅ）

【化１０９】



工程１：テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０ｍＬ）中のブロモ酢酸エチル（１．２９ｇ、７．７５ｍｍｏｌ、２当量）の溶液を、０℃の窒素雰囲気下で３０分間、ＮａＨ（１８６ｍｇ、７．７５ｍｍｏｌ、２当量）で処理し、続いて５－ブロモ－４－フルオロ－３，３－ジメチル－１Ｈ－インドール－２－オン（１．０ｇ、３．８８ｍｍｏｌ、１当量）（Ｆｅｎｓｏｍｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（２００８）１８６１－１８７３の化合物３６ａ）を室温で滴加した。得られた混合物を、室温の窒素雰囲気下で１時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、０℃の水（１００ｍＬ）の添加によってクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、水（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－（５－ブロモ－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸エチル（９００ｍｇ、収率５４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．９９６ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３４４［Ｍ＋１］$^+$．

【０５１３】

工程２：ジオキサン（５ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）中の２－（５－ブロモ－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸エチル（２００ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ、１当量）およびシクロプロピルボロン酸（２５０ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ、５当量）の撹拌溶液に、ジクロロメタンとの［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）錯体（Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2－ＤＣＭ）（８５．０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、０．２当量）、およびNa_2CO_3（１８５ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で、８０℃で２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、水（２０ｍＬ）で希釈した。水層を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（５：１）

で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸エチル（９０ｍｇ、収率４８％）をオフホワイト固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．０３ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３０６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５１４】

工程３：ＭｅＯＨ（５ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）中の２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸エチル（１００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ（３９．２ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ、５当量）を添加した。得られた溶液を、室温で２時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、減圧下で濃縮した。得られた混合物を水（４ｍＬ）で希釈し、混合物をＨＣｌ（水溶液１Ｍ）でｐＨ＝５に調節した。沈殿した固体を濾過によって収集し、水（３×５ｍＬ）で洗浄して、（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸（８０ｍｇ、収率８８％）をオフホワイト固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．０３ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝２７８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５１５】

工程４：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（２ｍＬ）中の（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸（１００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ、１当量）および４－アミノブタン酸メチル（５０．７ｍｇ、０．４３３ｍｍｏｌ、１．２当量）の撹拌溶液に、トリエチルアミン（ＴＥＡ）（７３．０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ、２当量）および［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）（１６５ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ、１．２０当量）を添加した。得られた溶液を、室温で２時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、水（２０ｍＬ）でクエンチした。水層を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（３：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－［２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］ブタン酸メチル（４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸メチルとも称される；化合物５６－ＯＭｅ）（１２０ｍｇ、収率７１％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．９８ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３７７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５１６】

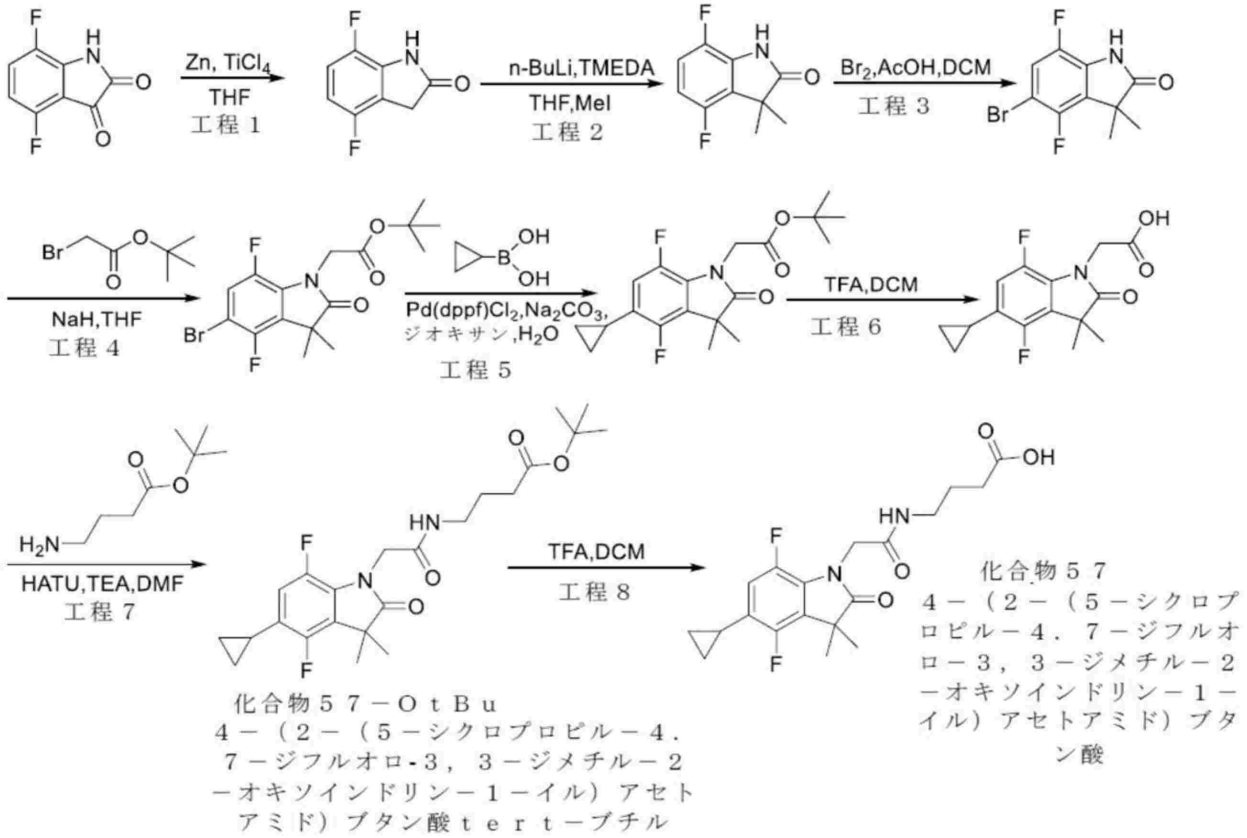
工程５：ＭｅＯＨ（２．５０ｍＬ）およびH_2O（０．５０ｍＬ）中の４－［２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］ブタノエート（１００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ（３２．４ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、５当量）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を真空下で濃縮した。得られた混合物を水（４ｍＬ）で希釈し、ＨＣｌ（水溶液１Ｍ）でｐＨ＝５まで酸性化した。水層を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を、ブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物を、分取ＨＰＬＣ（Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、３０＊１５０ｍｍ ５μｍ、ｎ；移動相Ａ：アセトニトリル（ＭｅＣＮ）、移動相Ｂ：水（０．０５％のＴＦＡ）；流量：６０ｍＬ／分；勾配：１０分で３１％Ｂ～４１％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＨＰＬＣ ＲＴ（分）：８．５３）によって精製して、４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸（化合物５６）（２７．１ｍｇ、収率２８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ

）：ＲＴ＝０．７８ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３６３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｓ，２Ｈ），３．０８（ｑ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．９８（ｍ，１Ｈ），１．６４（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，６Ｈ），０．９６－０．８５（ｍ，２Ｈ），０．６９－０．６１（ｍ，２Ｈ）．

【０５１７】

実施例１４：４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸（化合物５７）および４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物５７－ＯｔＢｕ）

【化１１０】



工程１：ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のＺｎ粉末（３．２１ｇ、４９．１ｍｍｏｌ、９当量）の撹拌混合物に、０℃の窒素雰囲気下でＴｉＣｌ$_{4}$（３．７９ｍＬ、２７．３ｍｍｏｌ、５当量）を少しずつ添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で、７０°Ｃで２時間撹拌した。上の混合物に、４，７－ジフルオロ－１Ｈ－インドール－２，３－ジオン（１ｇ、５．４６ｍｍｏｌ、１当量）を室温での滴加によって添加した。得られた混合物を、室温でさらに１２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、水（１５０ｍＬ）でクエンチした。得られた混合物を、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（３×３００ｍＬ）で抽出し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（９：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４，７－ジフルオロ－１，３－ジヒドロインドール－２－オン（４５０ｍｇ、収率２７％）を赤色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）：ＲＴ＝０．７２ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝１６８［Ｍ－Ｈ］$^{-}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．０５（ｓ，１Ｈ），７．１５（ｔｄ，Ｊ＝９．５，４．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），３．４２（ｔｄ，Ｊ＝６．３，５．０Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５１８】

工程２：テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５０ｍＬ）中の４，７－ジフルオロ－１，３－ジヒドロインドール－２－オン（４５０ｍｇ、３．２５ｍｍｏｌ、１当量）およびテトラメチルエチレンジアミン（ＴＭＥＤＡ）（８０５ｍｇ、８．２６ｍｍｏｌ、２．５当量）の溶液を、０℃の窒素雰囲気下で３０分間、ｎ－ブチルリチウム（ｎ－ＢｕＬｉ）（３．３ｍＬ、８．２６ｍｍｏｌ、２．５当量、ＴＨＦ中２．５Ｍ）で処理し、続いてヨウ化メチル（ＭｅＩ）（７８５ｍｇ、６．５２ｍｍｏｌ、２当量）を室温での滴加によって添加した。得られた混合物を、室温の窒素雰囲気下で１時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、室温の水（２００ｍＬ）の添加によってクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×１５０ｍＬ）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（６：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－１Ｈ－インドール－２－オン（２３０ｍｇ、収率４１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ＲＴ＝０．９２ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝１９６［Ｍ－Ｈ］$^-$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．０７（ｓ，１Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），１．３６（ｓ，６Ｈ）．

【０５１９】

工程３：ジクロロメタン（ＤＣＭ）（１０ｍＬ）中の４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－１Ｈ－インドール－２－オン（２３０ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ、１当量）および酢酸（ＡｃＯＨ）（２ｍＬ）の撹拌混合物に、Br_2（１．０５ｇ、６．５９ｍｍｏｌ、３ｍＬのＤＣＭ中５当量）を０℃での滴加によって添加した。得られた混合物を、室温の窒素雰囲気下で１時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングし、完了時に、室温の飽和$NaHCO_3$（水溶液）（５０ｍＬ）の添加によってクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×２００ｍＬ）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得、これを、石油エーテル／酢酸エチル（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－ブロモ－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－１Ｈ－インドール－２－オン（３００ｍｇ、収率６９％）をオフホワイト固体として得た。ＬＣＭＳ（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）：ＲＴ＝１．０５ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝２７４［Ｍ－Ｈ］$^-$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．２３（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），１．３７（ｓ，６Ｈ）．

【０５２０】

工程４：テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１５ｍＬ）中の５－ブロモ－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－１Ｈ－インドール－２－オン（３２０ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃の窒素雰囲気下で３０分間、ＮａＨ（鉱油中の分散液）（８３．５ｍｇ、３．４７ｍｍｏｌ、３当量）で処理し、続いて２－ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（６７８ｍｇ、３．４７ｍｍｏｌ、３当量）を０℃での滴加によって添加した。得られた混合物を、室温で１時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、室温の水（１００ｍＬ）の添加によってクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×１００ｍＬ）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得、これを、石油エーテル／酢酸エチル（６：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－（５－ブロモ－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（４００ｍｇ、収率８８％）をオフホワイト固体として得た。ＬＣＭＳ（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）：ＲＴ＝１．３５ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３８８［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【０５２１】

工程５：２０ｍＬ密封チューブに、２－（５－ブロモ－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ、１当量）、シクロプロピルボロン酸（２５０ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ、５当量）、ジクロロメタンとの［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジク

ロロパラジウム（ＩＩ）錯体（Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$－ＤＣＭ）（１１３ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、０．２当量）、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（２４５ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ、３当量）、ジオキサン（７ｍＬ）、およびＨ$_2$Ｏ（１ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で、８０℃で１２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、室温の水（１００ｍＬ）の添加によってクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×１５０ｍＬ）で抽出し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（７：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５０ｍｇ、収率７９％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）：ＲＴ＝１．３４ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝２９６［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【０５２２】

工程６：８ｍＬ密封チューブに、２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ、１当量）、トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）（２ｍＬ）、およびジクロロメタン（ＤＣＭ）（５ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を、室温で１時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、減圧下で濃縮した。反応を、室温の水（１００ｍＬ）の添加によってクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×１５０ｍＬ）で抽出し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）酢酸（１８０ｍｇ、収率６８％）を白色の固体として。ＬＣＭＳ（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）：ＲＴ＝０．８９ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝２９６［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１３．１７（ｓ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５６－４．４３（ｍ，２Ｈ），１．９９（ｑ，Ｊ＝４．５，３．３Ｈｚ，１Ｈ），１．４０（ｓ，６Ｈ），０．９４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），０．７６－０．６８（ｍ，２Ｈ）．

【０５２３】

工程７：８ｍＬ密封チューブに、２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）酢酸（１８０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ、１当量）、４－アミノブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル塩化水素（３９６ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ、３当量）、［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）（３０９ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ、１．２０当量）、トリエチルアミン（ＴＥＡ）（３４３ｍｇ、３．３８ｍｍｏｌ、５当量）、およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（４ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を、室温で１時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、室温の水（５０ｍＬ）の添加によってクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×５０ｍＬ）で抽出し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得、これを、逆フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のアセトニトリル（ＭｅＣＮ）、１０分で３０％～４５％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ／２２０ｎｍ）によって精製して、４－［２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチルとも称される；化合物５７－ＯｔＢｕ）（２００ｍｇ、収率６８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）：ＲＴ＝１．０３ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５２４】

工程８：２０ｍＬ密封チューブに、４－［２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、１当量）、トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ

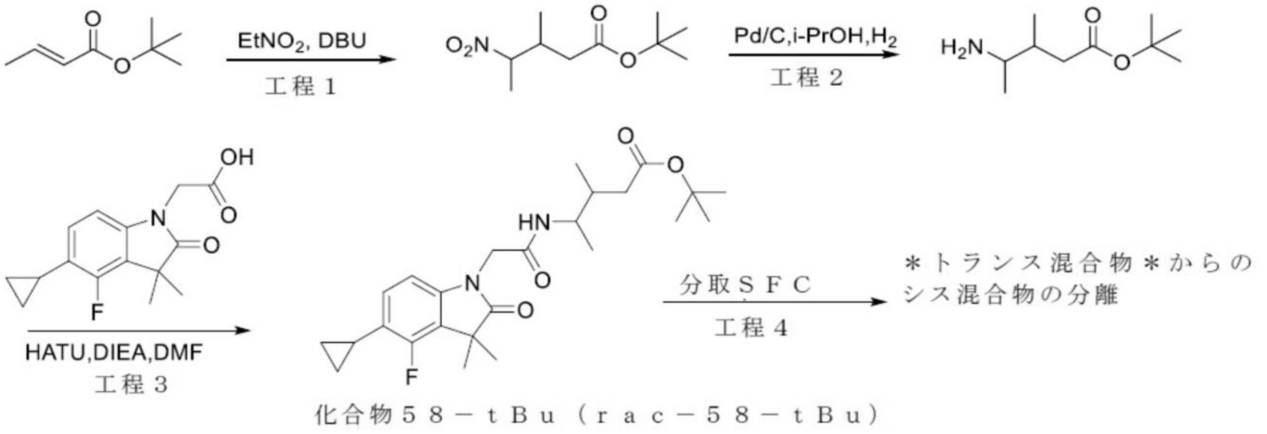
）（１．３ｍＬ）、およびジクロロメタン（ＤＣＭ）（５ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を、室温で１時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、減圧下で濃縮した。反応を、室温の水（５０ｍＬ）の添加によってクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×５０ｍＬ）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物（１００ｍｇ、純度８０％）を、分取ＨＰＬＣ（ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：アセトニトリル（ＭｅＣＮ）；流量：６０ｍＬ／分；勾配：１０分で２０％Ｂ～３０％Ｂ、３０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：８．５）によって精製して、４－（２－（５－シクロプロピル－４．７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸（化合物５７）（７０ｍｇ、収率３８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．７２ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３８１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．３２（ｓ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，２Ｈ），３．０６（ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），２．１１（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．９９（ｄ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ，１Ｈ），１．６１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４０（ｓ，６Ｈ），０．９８－０．８９（ｍ，２Ｈ），０．７４－０．６６（ｍ，２Ｈ）．

【０５２５】

実施例１５：４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸（化合物５８、ｒａｃ－５８）、（３Ｓ，４Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸（化合物５８Ａ＊）、（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸（化合物５８Ｂ＊）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸（化合物５８Ｃ＊）、（３Ｒ，４Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸（化合物５８Ｄ＊）、（３Ｓ，４Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物５８Ａ＊－ＯｔＢｕ）、（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物５８Ｂ＊－ＯｔＢｕ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物５８Ｃ＊－ＯｔＢｕ）、および（３Ｒ，４Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物５８Ｄ＊－ＯｔＢｕ）

【化１１１】

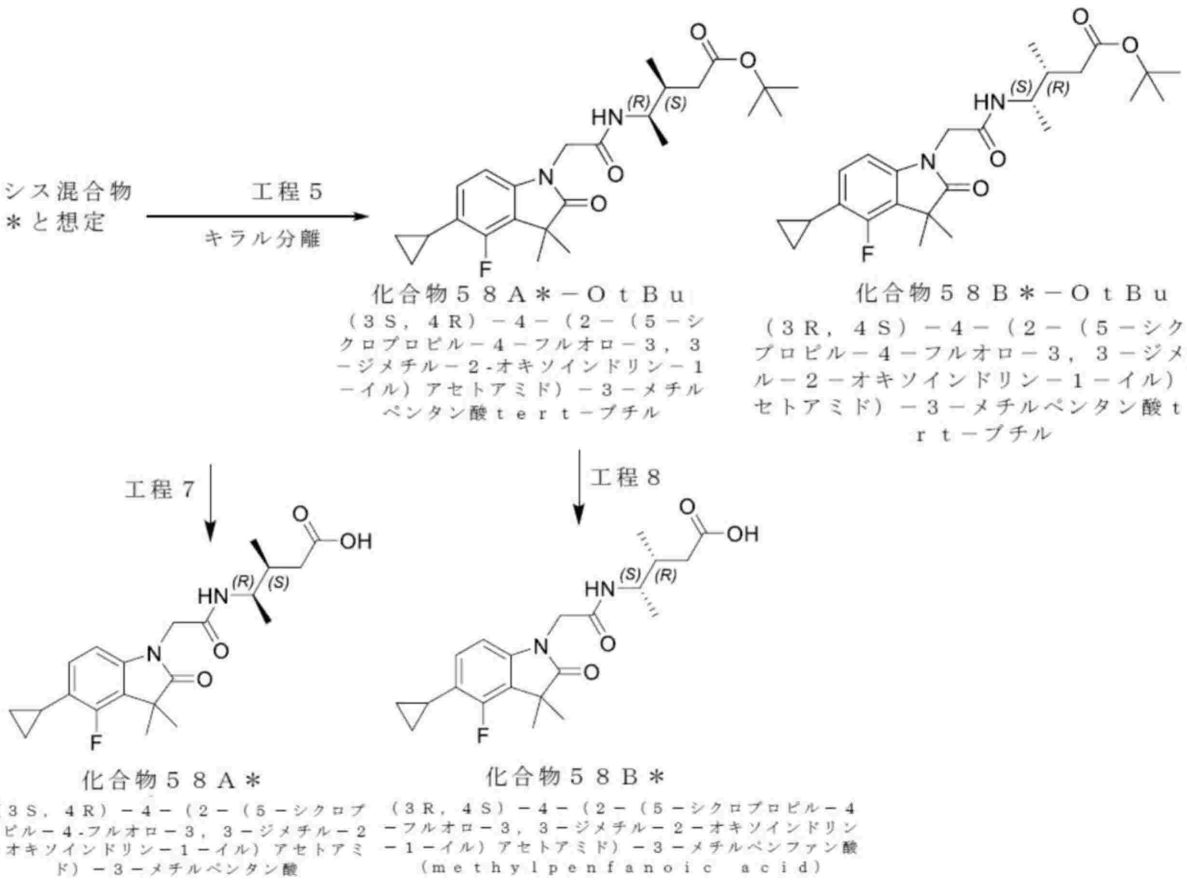
スキーム１５Ａ．



化合物５８－ｔＢｕ（ｒａｃ－５８－ｔＢｕ）

【化１１２】

スキーム１５Ｂ．



化合物５８Ａ＊－ＯｔＢｕ
（３Ｓ，４Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２-オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

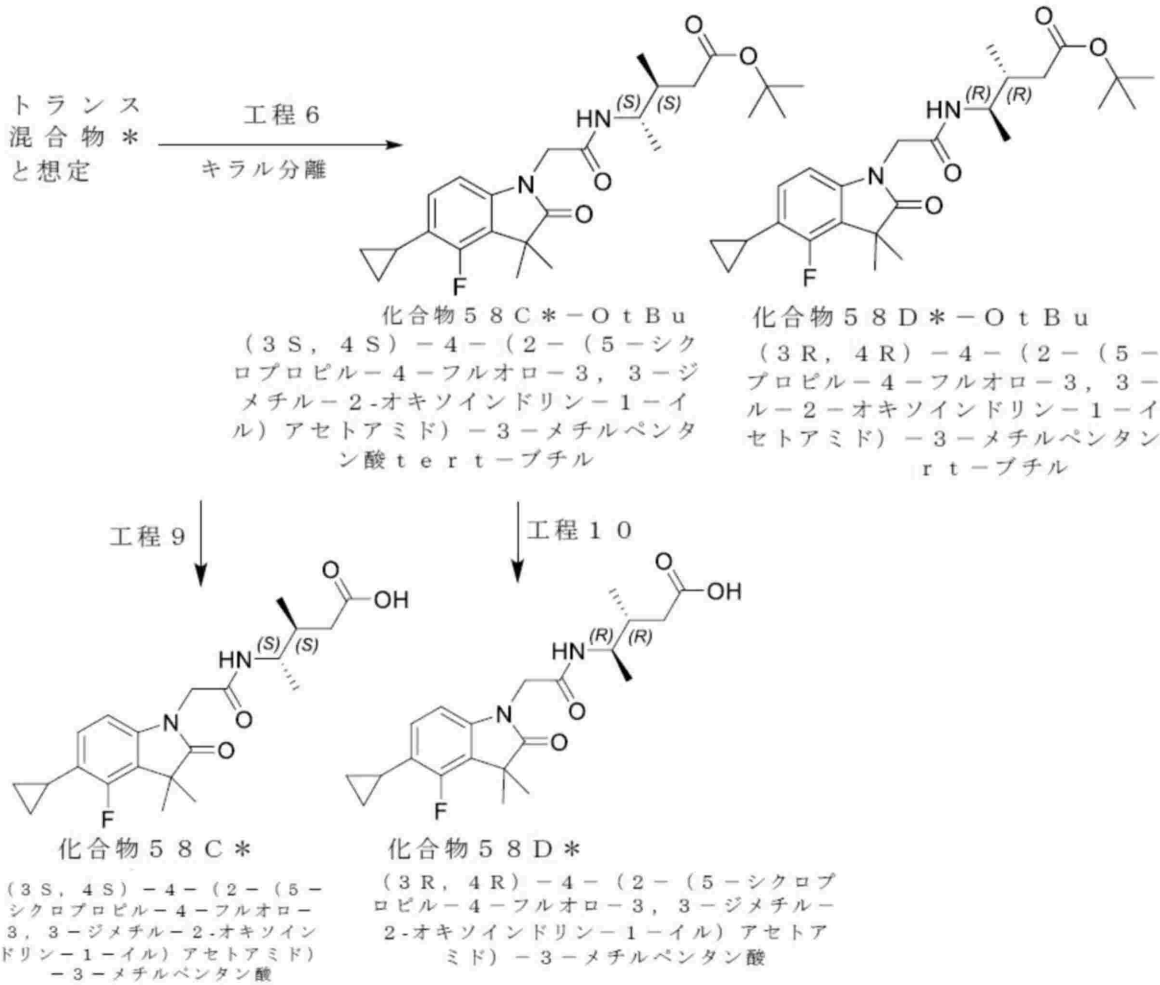
化合物５８Ｂ＊－ＯｔＢｕ
（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

化合物５８Ａ＊
（３Ｓ，４Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４-フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸

化合物５８Ｂ＊
（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンファン酸（ｍｅｔｈｙｌｐｅｎｆａｎｏｉｃ　ａｃｉｄ）

【化１１３】

スキーム１５Ｃ．



工程１：４０ｍＬの丸底フラスコに、（２Ｅ）－ブタ－２－エン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８ｇ、５６．３ｍｍｏｌ、１当量）、１，８－ジアザビシクロ（５．４．０）ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）（１２．９ｇ、８４．４ｍｍｏｌ、１．５当量）、アセトニトリル（ＭｅＣＮ）（２０ｍＬ）、およびニトロエタン（$EtNO_2$）（２１．１ｇ、２８１ｍｍｏｌ、５当量）を室温で添加した。混合物を、５０℃で１時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、室温の水（３０ｍＬ）の添加によってクエンチした。水層を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×２０ｍＬ）で抽出した。有機相を、減圧下で濃縮した。残渣を、逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のＭｅＣＮ、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）によって精製して、３－メチル－４－ニトロペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．０ｇ、収率４９％）を無色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．６１ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝１６２［Ｍ＋１］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ３．２１（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），２．５５－２．２６（ｍ，２Ｈ），２．２２－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．５０（ｍ，３Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），０．９０（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５２６】

工程２：５００ｍＬの３口丸底フラスコに、３－メチル－４－ニトロペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６ｇ、２７．６ｍｍｏｌ、１当量）、イソプロパノール（ｉ－ＰｒＯＨ）（２５０ｍＬ）、およびＰｄ／Ｃ（８．１４ｇ）を室温で添加し、混合物を、室温の水素（H_2）雰囲気下で一晩撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをｉ－ＰｒＯＨ（３×１０ｍＬ）で洗浄した。濾液に

塩化水素（２Ｍ、１ｍＬ）を添加し、反応物を減圧下で濃縮して、４－アミノ－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル塩酸塩（４ｇ、収率６５％）を無色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．８３ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝１３２［Ｍ＋１］$^{+}$．

【０５２７】

工程３：２５０ｍＬの丸底フラスコに、４－アミノ－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル塩酸塩（４ｇ、２１．４ｍｍｏｌ、１当量）、［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）（１２．２ｇ、３２．０ｍｍｏｌ、１．５当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）（８．２８ｇ、６４．１ｍｍｏｌ、３当量）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（２０ｍＬ）、および（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸（工程３、実施例１３の生成物）（３．２０ｇ、１１．５ｍｍｏｌ、０．５４当量）を室温で添加した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、室温の水（３０ｍＬ）の添加によってクエンチした。水層を酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×３０ｍＬ）で抽出し、有機相を減圧下で濃縮して残渣を得、これを、分取ＨＰＬＣ（ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ Ｐｈｅｎｙｌ Ｃｏｌｕｍｎ、１９＊２５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$），移動相Ｂ：アセトニトリル（ＭｅＣＮ）；流量：２５ｍＬ／分；勾配：９分で２５％Ｂ～３５％Ｂ；波長２５４ｎｍ／２２０ｎｍ；ＨＰＬＣ ＲＴ（分）：９）によって精製して、４－［２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物５８－ＯｔＢｕ、ｒａｃ－５８－ＯｔＢｕ）（２．９ｇ、収率３０％）を、シスおよびトランス異性体の混合物を含む無色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．９８ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３９１［Ｍ＋１］$^{+}$．

【０５２８】

工程４：化合物５８－ＯｔＢｕ（２．９ｇ、純度９８％）を、以下の条件（（Ｓ，Ｓ）－Ｗｈｅｌｋ－Ｏ１ ５μｍ Ｋｒｏｍａｓｉｌ、３＊２５ｃｍ、５μｍ；移動相Ａ：ＣＯ$_2$、移動相Ｂ：イソプロパノール（ＩＰＡ）；流量：１００ｍＬ／分；勾配：イソクラティック２８％Ｂ；カラム温度（℃）：３５；背圧（ｂａｒ）：１００；波長：２２０ｎｍ）を用いる分取ＳＦＣによって精製して、４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物５８Ａ－ＯｔＢｕ－シス）（分取ＳＦＣ ＲＴ（分）：５．９７；０．９３ｇ；純度９６％；収率３２％；ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．６４ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３９１［Ｍ＋１］$^{+}$）を白色の固体として得、４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物５８－ＯｔＢｕ－トランス）（分取ＳＦＣ ＲＴ（分）：７．１７；１．１ｇ；純度９６％；収率３８％；ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．６７ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３９１［Ｍ＋１］$^{+}$）を白色の固体として得た。任意に割り当てたシスおよびトランス立体化学。

【０５２９】

工程５：工程４からの化合物５８Ａ－ＯｔＢｕ－シス（０．９３ｇ）を、ＣＨＩＲＡＬ－分取ＨＰＬＣ（カラム：ＣＨＩＲＡＬ ＡＲＴ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－ＳＢ、２＊２５ｃｍ、５μｍ；移動相Ａ：ヘキサン（０．１％のＴＦＡ）、移動相Ｂ：イソプロパノール（ＩＰＡ）；流量：２０ｍＬ／分；勾配：１４分で５％Ｂ～５％Ｂ；波長２２０／２５４ｎｍ）によって精製して、（３Ｓ，４Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物５８Ａ＊－ＯｔＢｕ）（Ｃｈｉｒａｌ ＨＰＬＣ ＲＴ（分）：１２．７６；５１３ｍｇ；収率５５％；ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．６６ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）を白色の固体として、および（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化

合物５８Ｂ＊－ＯｔＢｕ）（Ｃｈｉｒａｌ　ＨＰＬＣ　ＲＴ（分）：１２．０；９６ｍｇ；収率１０％；ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．６５ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３９１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）を白色の固体として得た。立体化学を任意に割り当てた。

【０５３０】

工程６：工程４からの化合物５８Ａ－ＯｔＢｕ－トランス（１．１ｇ）を、ＣＨＩＲＡＬ分取ＨＰＬＣ（ＣＨＩＲＡＬ　ＡＲＴ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－ＳＣ、２＊２５ｃｍ、５μｍ；移動相Ａ：ヘキサン（０．１％のＴＦＡ）、移動相Ｂ：イソプロパノール（ＩＰＡ）；流量：２０ｍＬ／分；勾配：２３分で１５％Ｂ～１５％Ｂ；波長：２２０／２５４ｎｍ）によって精製して、（３Ｓ，４Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物５８Ｃ＊－ＯｔＢｕ）（Ｃｈｉｒａｌ　ＨＰＬＣ　ＲＴ（分）：１６．０３；７９０ｍｇ；収率７２％；ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．６６ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３９１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）を白色の固体として、および（３Ｒ，４Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物５８Ｄ＊－ＯｔＢｕ）（Ｃｈｉｒａｌ　ＨＰＬＣ　ＲＴ（分）：１８．９５；１６６ｍｇ；収率１５％；ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．６５ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３９１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）を白色の固体として得た。立体化学を任意に割り当てた。

【０５３１】

工程７：４０ｍＬの丸底フラスコに、化合物５８Ａ＊－ＯｔＢｕ（５１３ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、１当量）、トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）（０．５ｍＬ）、およびジクロロメタン（ＤＣＭ）（２ｍＬ）を室温で添加した。混合物を、室温で１時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、減圧下で濃縮し、さらに凍結乾燥させて、（３Ｓ，４Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸（化合物５８Ａ＊）（４１９ｍｇ、収率９３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．６５ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３９１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　６．９０（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４４－４．３４（ｍ，２Ｈ），４．０３－３．９４（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０７（ｍ，２Ｈ），２．０２（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，１Ｈ），１．５０（ｓ，６Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０２－０．８９（ｍ，５Ｈ），０．７１－０．６３（ｍ，２Ｈ）．

【０５３２】

工程８：４０ｍＬの丸底フラスコに、化合物５８Ｂ＊－ＯｔＢｕ（９６ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１当量）、トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）（０．５ｍＬ）、およびジクロロメタン（ＤＣＭ）（２ｍＬ）を室温で添加した。混合物を、室温で１時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、減圧下で濃縮し、さらに凍結乾燥させて、（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸（化合物５８Ｂ＊）（２５ｍｇ、収率２６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．５４６ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３９１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　６．９１（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．３２（ｍ，２Ｈ），３．９８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．４８－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．１８－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．５０（ｓ，６Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０２－０．９１（ｍ，５Ｈ），０．７１－０．６３（ｍ，２Ｈ）．

【０５３３】

工程９：４０ｍＬの丸底フラスコに、化合物５８Ｃ＊－ＯｔＢｕ（７９０ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ、１当量）、トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）（０．５ｍＬ）、およびジクロロメ

タン（ＤＣＭ）（２ｍＬ）を室温で添加した。混合物を、室温で１時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、減圧下で濃縮し、さらに凍結乾燥させて、（３Ｓ，４Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸（化合物５９Ｃ＊）（６８６．９ｍｇ、収率８７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．７０ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３９１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　６．９０（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．３２（ｍ，２Ｈ），４．０１－３．９４（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０７（ｍ，２Ｈ），２．０６－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．５０（ｓ，６Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０２－０．８９（ｍ，５Ｈ），０．７１－０．６３（ｍ，２Ｈ）．

【０５３４】

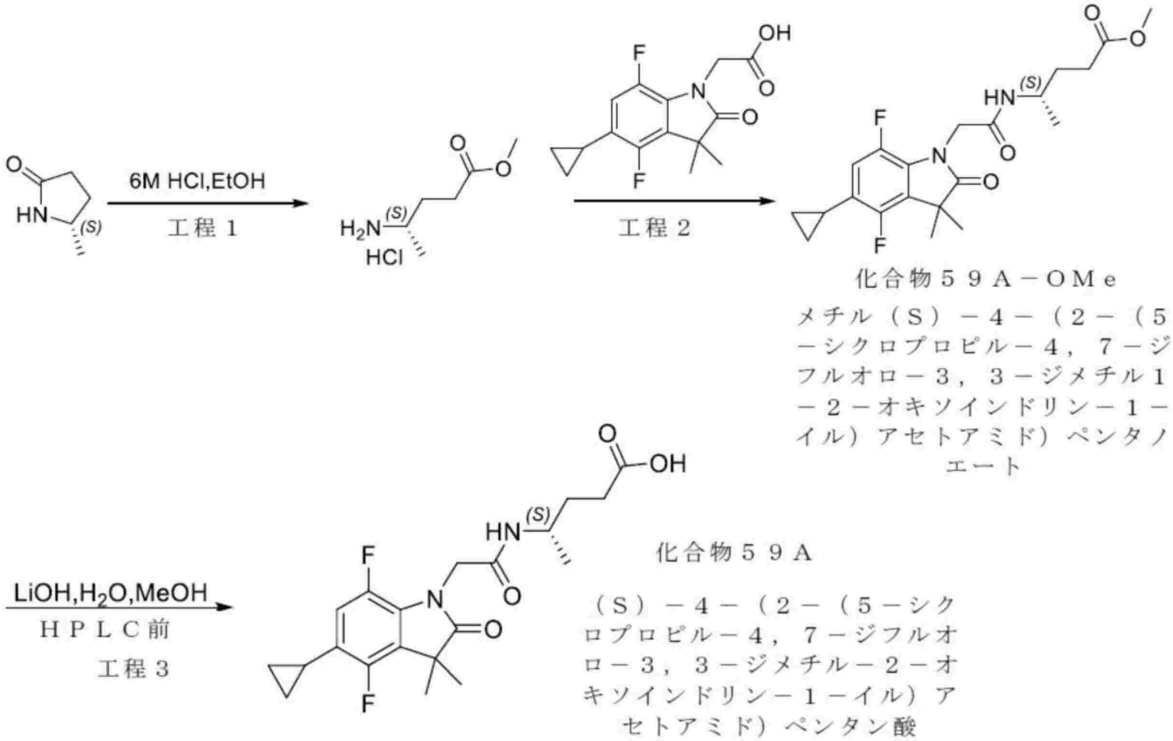
工程１０：４０ｍＬの丸底フラスコに、化合物５８Ｄ＊－ＯｔＢｕ（１６６ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１当量）、トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）（０．５ｍＬ）、およびジクロロメタン（ＤＣＭ）（２ｍＬ）を室温で添加した。混合物を、室温で１時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、減圧下で濃縮し、さらに凍結乾燥させて、（３Ｒ，４Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸（化合物５８Ｄ＊）（１３６．４ｍｇ、収率８２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．２２ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３９１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　６．９１（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．４６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１３－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．５０（ｓ，６Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．０４－０．９１（ｍ，５Ｈ），０．７１－０．６２（ｍ，２Ｈ）．

【０５３５】

実施例１６：（Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ペンタン酸（化合物５９Ａ）および（Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ペンタン酸（化合物５９Ｂ）、（Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ペンタン酸メチル（化合物５９Ａ－ＯＭｅ）および（Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ペンタン酸メチル（化合物５９Ｂ－ＯＭｅ）

【化１１４】

スキーム１６Ａ．

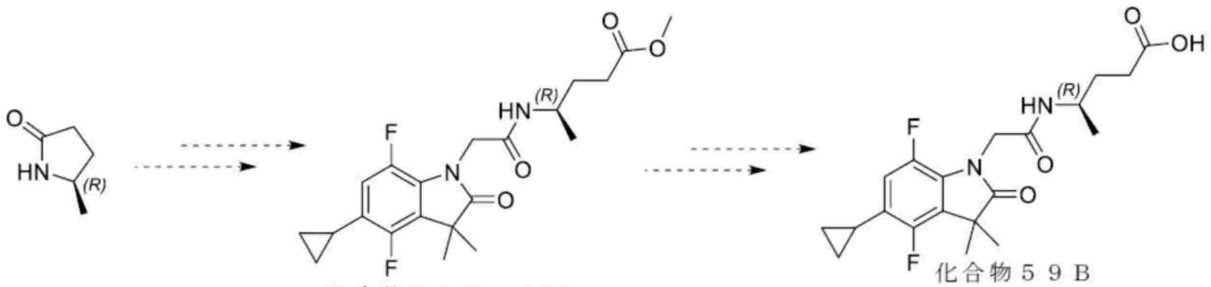


化合物５９Ａ－ＯＭｅ
メチル（Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル１－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ペンタノエート

化合物５９Ａ
（Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ペンタン酸

【化１１５】

スキーム１６Ｂ．



化合物５９Ｂ－ＯＭｅ
（Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３-ジメチル－２－オキソインドリン－１-イル）アセトアミド）ペンタン酸メチル

化合物５９Ｂ
（Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ペンタン酸

工程１：２５ｍＬ密封チューブに、（５Ｓ）－５－メチルピロリジン－２－オン（１ｇ、１０．１ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＣｌ（水溶液、６Ｍ）（１０ｍＬ）、およびＭｅＯＨ（１０ｍＬ）を添加し、溶液を１００℃で１２時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングし、完了時に、得られた混合物を減圧下で濃縮して、（４Ｓ）－４－アミノペンタン酸メチル塩化水素（９００ｍｇ、収率６８％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．７４ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝１３２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５３６】

工程２：５０ｍＬの丸底フラスコに、（４Ｓ）－４－アミノペンタン酸メチル塩化水素（８５０ｍｇ、６．４８ｍｍｏｌ、１当量）、２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）酢酸（工程６、実施例１４の生成物）（１．９０ｇ、６．４８ｍｍｏｌ、１当量）、［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）（３．２０ｇ、８．４２ｍｍｏｌ、１．３当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）（２．５１ｇ、１９．４４ｍｍｏｌ

、３当量）、およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１０ｍＬ）を添加した。溶液を、室温で１時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、室温の水（１０ｍＬ）の添加によってクエンチした。水層を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×１０ｍＬ）で抽出した。得られた混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（４Ｓ）－４－［２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］ペンタン酸メチル（（Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ペンタン酸メチルとも称される、化合物５９Ａ－ＯＭｅ）（７５０ｍｇ、収率２８％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．８４ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．０６－７．９４（ｍ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｓ，２Ｈ），３．７４（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ），２．９０（ｓ，２Ｈ），２．３４－２．２５（ｍ，２Ｈ），１．９８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），１．４０（ｓ，６Ｈ），１．０５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），０．９９－０．８８（ｍ，２Ｈ），０．７５－０．６６（ｍ，２Ｈ）．

【０５３７】

工程３：２５ｍＬの丸底フラスコに、メタノール（ＭｅＯＨ）（６ｍＬ）中の（４Ｓ）－４－［２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］ペンタン酸メチル（７００ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、Ｈ$_{2}$Ｏ（２ｍＬ）中のＬｉＯＨ（６１．６ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ、１．５０当量）を０℃で添加した。溶液を、室温で１時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。混合物を、ＨＣｌ（水溶液、１Ｍ）でｐＨ６に調節した。水層を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×１０ｍＬ）で抽出し、次いで減圧下で濃縮して、（４Ｓ）－４－［２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］ペンタン酸（５００ｍｇ、純度８０％）を白色の固体として得た。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ（ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８ Ｃｏｌｕｍｎ、３０＊１５０ｍｍ，５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$），移動相Ｂ：アセトニトリル（ＭｅＣＮ）；流量：６０ｍＬ／分；勾配：アイソクラティック１５～２５；波長：２５４ｎｍ／２２０ｎｍ；ＨＰＬＣ ＲＴ（分）：１１．８）によって精製して、（Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４．７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ペンタン酸（化合物５９Ａ）（３７１ｍｇ、収率７７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．４２ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ６．６９（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５６－４．４１（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３１－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，２Ｈ），１．５１（ｓ，６Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ），１．０３－０．９４（ｍ，２Ｈ），０．６９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５３８】

（Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ペンタン酸（化合物５９Ｂ）および（Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ペンタン酸メチル（化合物５９Ｂ－ＯＭｅ）は、工程１の出発物質として（５Ｓ）－５－メチルピロリジン－２－オンの代わりに（５Ｒ）－５－メチルピロリジン－２－オンを使用して、実施例１６の工程１～３に従って調製してもよい。

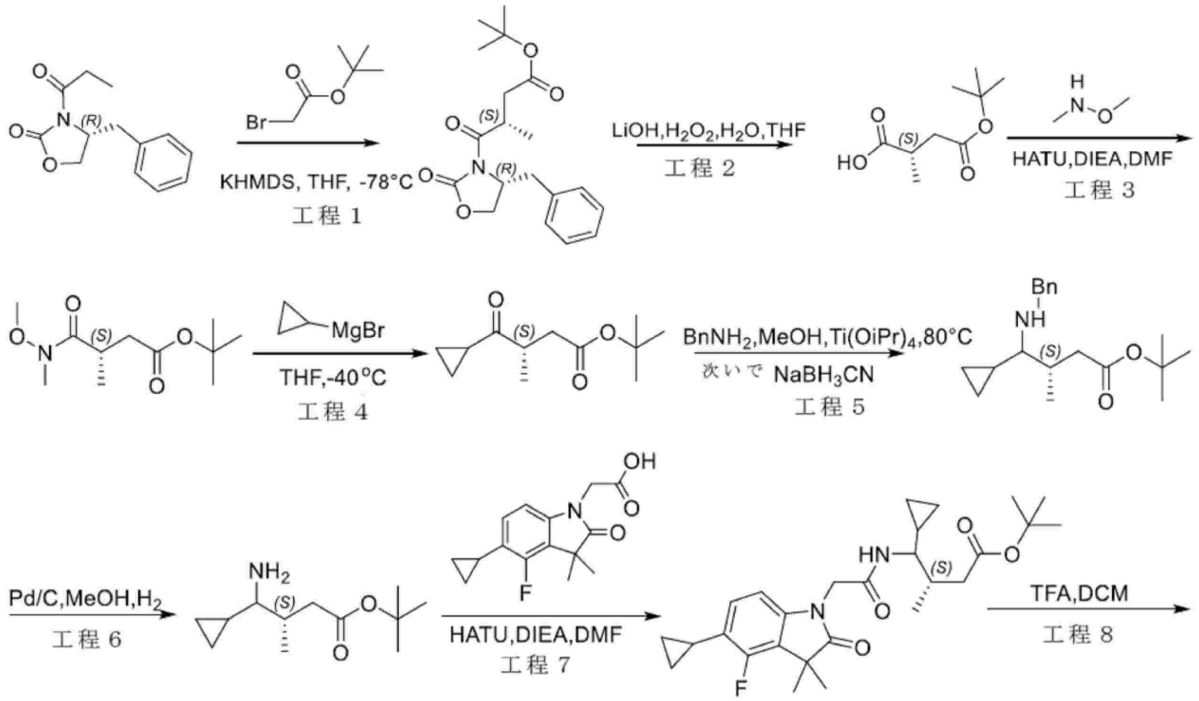
【０５３９】

実施例１７：（３Ｓ，４Ｓ）－４－シクロプロピル－４－（２－（５－シクロプロピル－

４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブタン酸（化合物６０Ａ＊）、（３Ｒ，４Ｒ）－４－シクロプロピル－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブタン酸（化合物６０Ｂ＊）、（３Ｓ，４Ｒ）－４－シクロプロピル－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブタン酸（化合物６０Ｃ＊）、（３Ｒ，４Ｓ）－４－シクロプロピル－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブタン酸（化合物６０Ｄ＊）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－シクロプロピル－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物６０Ａ＊－ＯｔＢｕ）、（３Ｒ，４Ｒ）－４－シクロプロピル－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物６０Ｂ＊－ＯｔＢｕ）、（３Ｓ，４Ｒ）－４－シクロプロピル－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物６０Ｃ＊－ＯｔＢｕ）、および（３Ｒ，４Ｓ）－４－シクロプロピル－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物６０Ｄ＊－ＯｔＢｕ）

【化１１５】

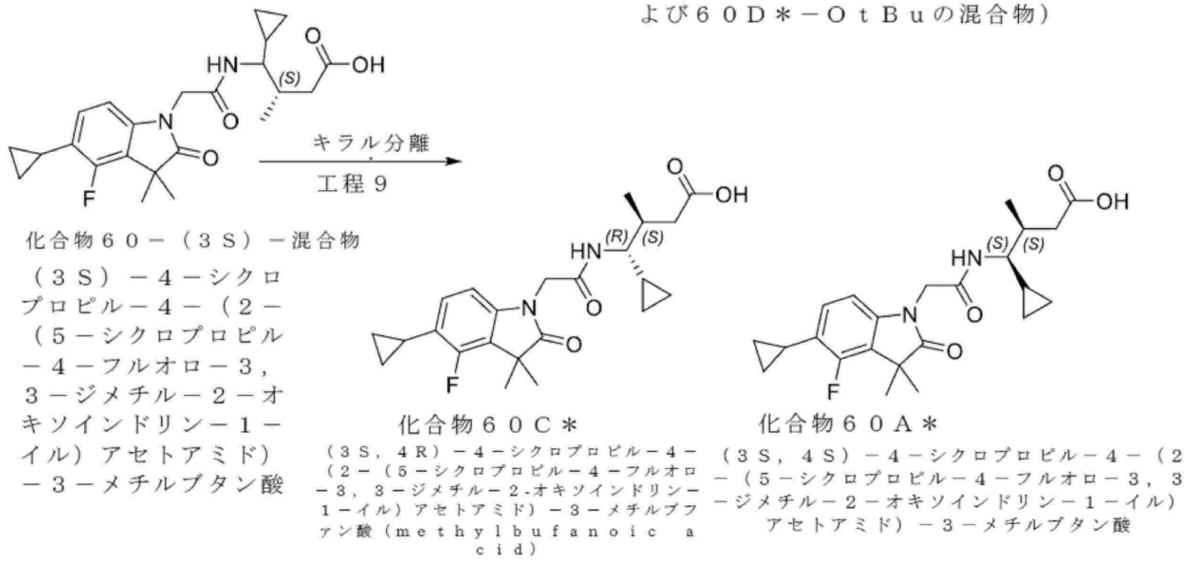
スキーム１７Ａ．



化合物６０－（３Ｓ）－ＯｔＢｕ

（３Ｓ）－４－シクロプロピル－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

（６０Ａ＊－ＯｔＢｕ、６０Ｂ＊－ＯｔＢｕ、６０Ｃ＊－ＯｔＢｕ、および６０Ｄ＊－ＯｔＢｕの混合物）



化合物６０－（３Ｓ）－混合物

（３Ｓ）－４－シクロプロピル－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブタン酸

化合物６０Ｃ＊

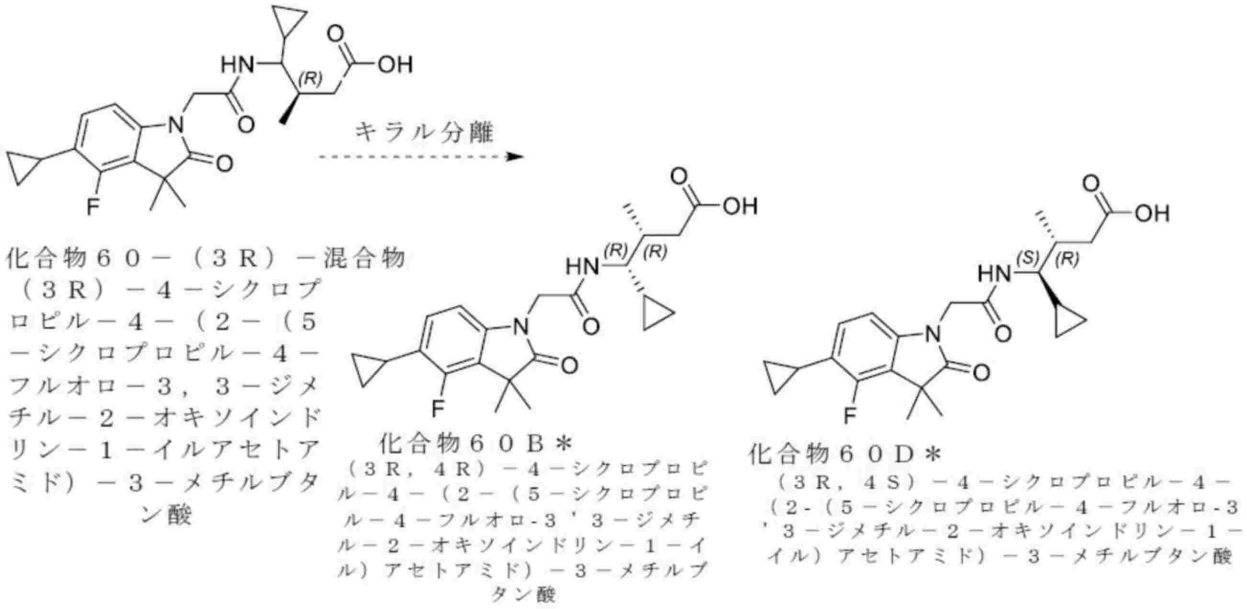
（３Ｓ，４Ｒ）－４－シクロプロピル－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２-オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブファン酸（ｍｅｔｈｙｌｂｕｆａｎｏｉｃ ａｃｉｄ）

化合物６０Ａ＊

（３Ｓ，４Ｓ）－４－シクロプロピル－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブタン酸

【化１１６】

スキーム１７Ｂ．



化合物６０－（３Ｒ）－混合物
（３Ｒ）－４－シクロプロピル－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イルアセトアミド）－３－メチルブタン酸

化合物６０Ｂ＊
（３Ｒ，４Ｒ）－４－シクロプロピル－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ-３’３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブタン酸

化合物６０Ｄ＊
（３Ｒ，４Ｓ）－４－シクロプロピル－４－（２-（５－シクロプロピル－４－フルオロ-３’３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブタン酸

工程１：２５０ｍＬの３つ口丸底フラスコに、（４Ｒ）－４－ベンジル－３－プロパノイル－１，３－オキサゾリジン－２－オン（５ｇ、２１．４ｍｍｏｌ、１当量）およびテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５０ｍＬ）を室温で添加した。次いで、ビス（トリメチルシリル）アミドカリウム（ＫＨＭＤＳ）（３２．０ｍＬ、３２．２ｍｍｏｌ、１．５当量、ＴＨＦ中１Ｍ）を－７８℃で添加した。得られた混合物を、－７８℃の窒素雰囲気下で３０分間撹拌し、次いで、２－ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（６．２７ｇ、３２．２ｍｍｏｌ、１．５当量）を－７８℃で添加し、反応物を、室温の窒素雰囲気下で３０分間さらに撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングし、完了時に、０℃の水（３０ｍＬ）の添加によってクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を、減圧下で濃縮して、残渣を得、これを、石油エーテル／酢酸エチル（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（３Ｓ）－４－［（４Ｒ）－４－ベンジル－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル］－３－メチル－４－オキソブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．１７グラム、収率６９％）を無色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．９６ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝２９２［Ｍ＋１］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．３２（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３０－７．２４（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．１７（ｍ，１Ｈ），４．６５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４３－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．１０－３．９１（ｍ，１Ｈ），３．０９－２．７６（ｍ，２Ｈ），２．６７（ｄ，Ｊ＝１６．６Ｈｚ，１Ｈ），２．５４－２．３３（ｍ，２Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），１．２１－１．０１（ｍ，３Ｈ）．

【０５４０】

工程２：２５０ｍＬの丸底フラスコに、（３Ｓ）－４－［（４Ｒ）－４－ベンジル－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル］－３－メチル－４－オキソブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．８０ｇ、３．４５ｍｍｏｌ、１当量）、H_2O（１０ｍＬ）、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２０ｍＬ）、およびH_2O_2（水中３０％）（３．７５ｇ、２７．６ｍｍｏｌ、８当量）を０℃で添加した。得られた混合物を、０℃で５分間撹拌し、次いでＬｉＯＨ（２４８ｍｇ、１０．４ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で添加した。混合物を、室温で一晩撹拌した。反応の進行をＧＣＭＳによってモニタリングした。反応を、０℃の$Na_2S_2O_4$（水溶液、１０ｍＬ）の添加によってクエンチした。有機相を、減圧下で濃縮した。反応物に、水（２０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を、酢酸エチ

ル（ＥｔＯＡｃ）（２×１０ｍＬ）で抽出した。次いで、水層を合わせ、ＨＣｌ（水溶液１Ｍ）でｐＨ６に調節した。得られた水混合物を、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。次いで、合わせたＥｔＯＡｃ有機層を、水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得、これを、石油エーテル／酢酸エチル（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－４－オキソブタン酸（２ｇ、収率７７％）を無色の油状物として得た。ＧＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝４．１９ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝１８８［Ｍ］．^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．２０（ｓ，１Ｈ），２．７５－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），２．３７－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．０９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５４１】

工程３：４０ｍＬの丸底フラスコに、（２Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－４－オキソブタン酸（２ｇ、２．６５ｍｍｏｌ、１当量）、［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）（６．０６ｇ、３．９８ｍｍｏｌ、１．５当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）（４．１２ｇ、７．９６ｍｍｏｌ、３当量）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（４０ｍＬ）、およびＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（７８８ｍｇ、７．９６ｍｍｏｌ、３当量）を室温で添加した。混合物を、室温で１時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、室温の水（２０ｍＬ）の添加によってクエンチした。水層を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×２０ｍＬ）で抽出し、有機相を、減圧下で濃縮して残渣を得、これを、逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のアセトニトリル（ＭｅＣＮ）、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）によって精製して、（３Ｓ）－３－［メトキシ（メチル）カルバモイル］－３－メチルプロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．０ｇ、収率８１％）を無色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．７１ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝１７６［Ｍ＋１］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ３．７２（ｓ，３Ｈ），３．１８－３．１３（ｍ，１Ｈ），３．１０（ｓ，３Ｈ），２．５８－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．２５（ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ，１Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），１．０１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５４２】

工程４．２５０ｍＬの丸底フラスコに、（３Ｓ）－３－［メトキシ（メチル）カルバモイル］－３－メチルプロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２ｇ、２５．９ｍｍｏｌ、１当量）、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５０ｍＬ）、およびブロモ（シクロプロピル）マグネシウム（１３０ｍＬ、１３０ｍｍｏｌ、５当量、ＴＨＦ中１Ｍ）を－４０℃で添加した。混合物を、室温で２時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、室温の水（３０ｍＬ）の添加によってクエンチした。水層を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×２０ｍＬ）で抽出した。有機相を、減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（３Ｓ）－４－シクロプロピル－３－メチル－４－オキソブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．７ｇ、収率３０％）を無色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．９０３ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝１５７［Ｍ＋１］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ３．０４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），２．５９－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．２７（ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ，１Ｈ），２．２１－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９７－０．８０（ｍ，２Ｈ），０．８０－０．６９（ｍ，２Ｈ）．

【０５４３】

工程５：２５０ｍＬの丸底フラスコに、（３Ｓ）－４－シクロプロピル－３－メチル－４－オキソブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．２５ｇ、１１．８ｍｍｏｌ、１当量）、ベン

ジルアミン（１．２６ｇ、２３．６６ｍｍｏｌ、２当量）、イソプロポキシドチタン（Ｔｉ（Ｏｉ－Ｐｒ）$_4$）（０．１８ｇ、５．８８ｍｍｏｌ、０．５当量）、およびメタノール（ＭｅＯＨ）（５０ｍＬ）を室温で添加した。混合物を、８０℃で３０分間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（ＮａＢＨ$_3$ＣＮ）（１．１１ｇ、３５．３ｍｍｏｌ、３当量）を室温で添加し、室温で１時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、０℃の水（１０ｍＬ）の添加によってクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×２０ｍＬ）で抽出し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のアセトニトリル（ＭｅＣＮ）、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）によって精製して、（３Ｓ）－４－（ベンジルアミノ）－４－シクロプロピル－３－メチルブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．９ｇ、収率５０％）を無色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．５７５ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３０４［Ｍ＋１］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ７．４３－７．１５（ｍ，５Ｈ），３．９４－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．６５（ｍ，２Ｈ），２．４９－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．６５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），１．３４（ｓ，９Ｈ），１．２７－１．０７（ｍ，１Ｈ），１．０７－０．７６（ｍ，３Ｈ），０．７６－０．５３（ｍ，２Ｈ），０．１７－０．０５（ｍ，２Ｈ）．

【０５４４】

工程６：１００ｍＬの丸底フラスコに、（３Ｓ）－４－（ベンジルアミノ）－４－シクロプロピル－３－メチルブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ、１当量）、メタノール（ＭｅＯＨ）（２０ｍＬ）、およびＰｄ／Ｃ（８７７ｍｇ、８．２４ｍｍｏｌ、５当量）を室温で添加した。混合物を、室温の水素（Ｈ$_2$）雰囲気下で３時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨ（３×１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、（３Ｓ）－４－アミノ－４－シクロプロピル－３－メチルブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２６０ｍｇ、収率７４％）を無色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．５０ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝２１４［Ｍ＋１］$^+$．

【０５４５】

工程７：４０ｍＬの丸底フラスコに、（３Ｓ）－４－アミノ－４－シクロプロピル－３－メチルブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ、１当量）、［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）（３４８ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ、１．５０当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）（２３４ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ、３当量）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（４ｍＬ）、および（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸（工程３、実施例１３の生成物）（２５３．４８ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ、１．５当量）を室温で添加した。混合物を、室温で１時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングし、完了時に、反応を、室温の水（５ｍＬ）の添加によってクエンチした。水層を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機相を、減圧下で濃縮して残渣を得、これを、逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のアセトニトリル（ＭｅＣＮ）、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）によって精製して、無色の油状物として得られた２つの立体異性体、化合物６０Ａ＊－ＯｔＢｕおよび化合物６０Ｃ＊－ＯｔＢｕの混合物を含む、（３Ｓ）－４－シクロプロピル－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物６０－（３Ｓ）－ＯｔＢｕ）（１００ｍｇ、収率３５％）を得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．０５ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４１７［Ｍ＋１］$^+$．

【０５４６】

工程８：５０ｍＬの丸底フラスコに、化合物６０－（３Ｓ）－ＯｔＢｕ（１００ｍｇ、０．２７５ｍｍｏｌ、１当量）、トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）（１ｍＬ）、およびジクロロメタン（ＤＣＭ）（５ｍＬ）を室温で添加し、混合物を、室温で１時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、減圧下で濃縮して粗生成物（８０ｍｇ、純度８５％）を得、これを、分取ＨＰＬＣ（ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８ Ｃｏｌｕｍｎ、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：アセトニトリル（ＭｅＣＮ）；流量：６０ｍＬ／分；勾配：７．８分で１９％Ｂ～２９％Ｂ；波長：２５４ｎｍ／２２０ｎｍ；ＨＰＬＣ ＲＴ（分）：１１．０８）によって精製して、３Ｓ４Ｒおよび３Ｓ４Ｓ立体異性体の混合物を含む、（３Ｓ）－４－シクロプロピル－４－［２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］－３－メチルブタン酸（化合物６０－（３Ｓ）－混合物）（５０ｍｇ、収率５７％）を無色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．７９ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４１７［Ｍ＋１］$^+$．

【０５４７】

工程９：化合物６０－（３Ｓ）－混合物（５０ｍｇ）を、分取ＣＨＩＲＡＬ－ＨＰＬＣ（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＥ２＊２５ｃｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：ヘキサン（０．２％のＴＦＡ）、移動相Ｂ：イソプロパノール（ＩＰＡ）：ＤＣＭ＝１：１；流量：２０ｍＬ／分；勾配：２２分で１５％Ｂ～１５％Ｂ；波長：２２０／２５４ｎｍ）によって分離して、（３Ｓ，４Ｒ）－４－シクロプロピル－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブタン酸（化合物６０Ｃ＊）（Ｃｈｉｒａｌ ＨＰＬＣ ＲＴ（分）：１３．７３；２６．２ｍｇ；収率２０％）を白色の固体として、および（３Ｓ、４Ｓ）－４－シクロプロピル－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブタン酸（化合物６０Ａ＊）（Ｃｈｉｒａｌ ＨＰＬＣ ＲＴ（分）：１９．４６；２．８ｍｇ；収率２％）を白色の固体として得た。立体化学を任意に割り当てた。

【０５４８】

化合物６０Ｃ＊：ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．７２ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４１７［Ｍ＋１］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．９６（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３７－４．２３（ｍ，２Ｈ），３．１２（ｄ，Ｊ＝１９．９Ｈｚ，１Ｈ），２．４９－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．１６－１．９２（ｍ，３Ｈ），１．３８（ｓ，６Ｈ），１．０２－０．８２（ｍ，６Ｈ），０．７３－０．６１（ｍ，２Ｈ），０．４９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），０．４３－０．３３（ｍ，１Ｈ），０．２７－０．１０（ｍ，２Ｈ）．

【０５４９】

化合物６０Ａ＊：ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．７１ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４１７［Ｍ＋１］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．２０（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１４（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），２．４０（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０８－１．９２（ｍ，３Ｈ），１．３８（ｓ，６Ｈ），０．９７－０．８２（ｍ，６Ｈ），０．７０－０．６１（ｍ，２Ｈ），０．４８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），０．３８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），０．１８（ｄ，Ｊ＝２０．０Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５５０】

（３Ｒ，４Ｒ）－４－シクロプロピル－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブタン酸（化合物６０Ｂ＊）、（３Ｒ，４Ｓ）－４－シクロプロピル－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）

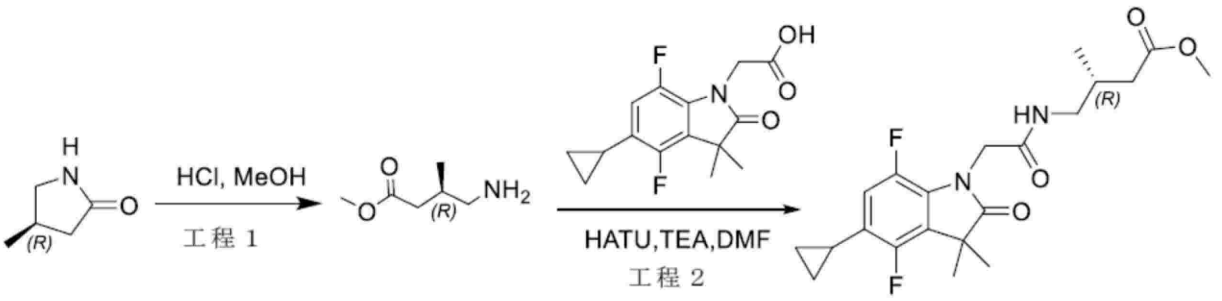
アセトアミド）－３－メチルブタン酸（化合物６０Ｄ＊）、化合物６０Ｂ＊－ＯｔＢｕおよび化合物６０Ｄ＊－ＯｔＢｕは、出発物質として（４Ｒ）－４－ベンジル－３－プロパノイル－１，３－オキサゾリジン－２－オンの代わりに（４Ｓ）－４－ベンジル－３－プロパノイル－１，３－オキサゾリジン－２－オンを使用して、実施例１７の工程１～９に従って調製してもよい。

【０５５１】

実施例１８：（Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブタン酸（化合物６１Ａ）、（Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブタン酸（化合物６１Ｂ）、（Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブタン酸メチル（化合物６１Ａ－ＯＭｅ）、および（Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブタン酸エチル（化合物６１Ｂ－ＯＥｔ）

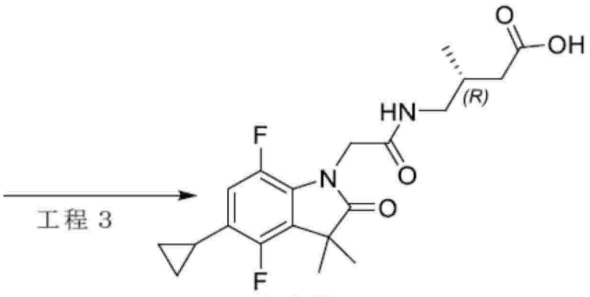
【化１１７】

スキーム１８Ａ．



化合物６１Ａ－ＯＭｅ

（Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル-４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブタン酸メチル

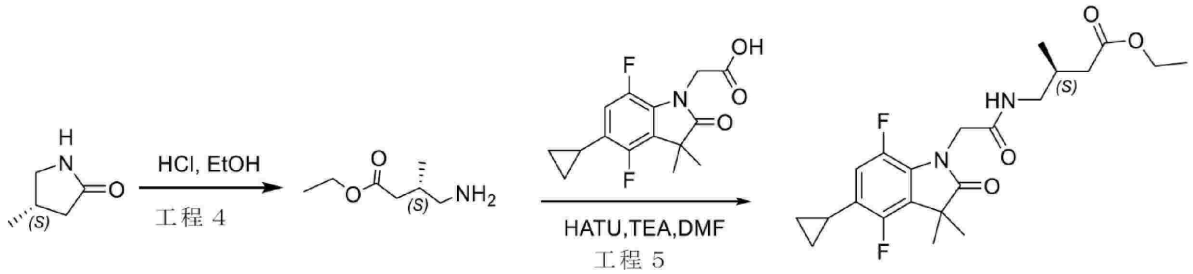


化合物６１Ａ

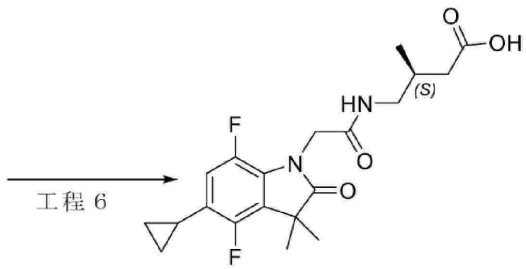
（Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル-４，７－ジフルオロ-３，３－ジメチル－２-オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブタン酸

【化１１８】

スキーム１８Ｂ．



化合物６１Ｂ－ＯＥｔ
（Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル-４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブタン酸エチル



化合物６１Ｂ
（Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル-４，７－ジフルオロ-３，３－ジメチル－２-オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブタン酸

工程１：メタノール（ＭｅＯＨ）（５ｍＬ）中の（４Ｒ）－４－メチルピロリジン－２－オン（１ｇ、１０．１ｍｍｏｌ、１当量）およびＨＣｌ（５ｍＬ、６Ｍ）の溶液を、１００℃で一晩撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、減圧下で濃縮した。上の混合物に、２，２－ジメトキシプロパン（２０ｍＬ）を３分間かけて室温で滴加した。得られた混合物を、室温でさらに１時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、減圧下で濃縮して、（３Ｒ）－４－アミノ－３－メチルブタン酸メチル（１．２０ｇ、収率９１％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）：ＲＴ＝０．２５ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝１３２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５５２】

工程２：２０ｍＬバイアルに、２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）酢酸（工程６、実施例１４の生成物）（６００ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ、１当量）および（Ｒ）－４－アミノ－３－メチルブタン酸メチル塩酸塩（５０１．６ｍｇ、３．４５ｍｍｏｌ、１．７当量）、［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）（１．１５ｍｇ、３．０４ｍｍｏｌ、１．５当量）、トリエチルアミン（ＴＥＡ）（１．０２ｇ、１０．２ｍｍｏｌ、５当量）、およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（６ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を、室温で１時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、室温の水（１０ｍＬ）の添加によってクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、水（３×６０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のアセトニトリル（ＭｅＣＮ）、１２分で４０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）によっ

て精製して、（３Ｒ）－４－［２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］－３－メチルブタン酸メチル（化合物６１Ａ－ＯＭｅ）（２００ｍｇ、収率２３％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）：ＲＴ＝０．８５ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１７（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，２Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），３．０８－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．３６（ｄ，Ｊ＝１５．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１３－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｓ，６Ｈ），１．３７－０．８９（ｍ，４Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５５３】

工程３：２０ｍＬバイアルに、化合物６１Ａ－ＯＭｅ（２００ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ、１当量）、ＬｉＯＨ（３５．２ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ、３当量）、Ｈ$_{2}$Ｏ（３ｍＬ）、およびメタノール（ＭｅＯＨ）（３ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を、室温で１時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、室温の水（１０ｍＬ）でクエンチし、混合物のｐＨを、ＨＣｌ（水溶液４Ｍ）でｐＨ４に調節した。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、水（３×４０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物（２００ｍｇ、純度８０％）を得、これを、分取ＨＰＬＣ（Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ３０＊１５０ｍｍ、５ｕｍｎ；移動相Ａ：水（０．０５％のＴＦＡ）、移動相Ｂ：アセトニトリル（ＭｅＣＮ）；流量：６０ｍＬ／分；勾配：１０分で３５％Ｂ～４５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ／２２０ｎｍ；ＨＰＬＣ　ＲＴ（分）：８．４３）によって精製して、（Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブタン酸（化合物６１Ａ）（９０．６ｍｇ、収率４７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）：ＲＴ＝１．５２ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ　６．６８（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．４６－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２７－１．９１（ｍ，３Ｈ），１．５１（ｓ，６Ｈ），１．１０－０．８９（ｍ，５Ｈ），０．７４－０．５９（ｍ，２Ｈ）．

【０５５４】

工程４：ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の（４Ｓ）－４－メチルピロリジン－２－オン（５００ｍｇ、５．０４ｍｍｏｌ、１当量）および４ＭのＨＣｌ（１０ｍＬ）の溶液を、１００℃で一晩撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、減圧下で濃縮して、（３Ｓ）－４－アミノ－３－メチルブタン酸エチル（３００ｍｇ、収率４１％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．２４ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝１４６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５５５】

工程５：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（６ｍＬ）中の２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）酢酸（工程６、実施例１４の生成物）（３００ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ、１当量）、（３Ｓ）－４－アミノ－３－メチルブタン酸エチル（１７７ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ、１．２当量）、［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）（５０２ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ、１．３当量）、およびトリエチルアミン（３０８ｍｇ、３．０４ｍｍｏｌ、３当量）の溶液を、室温で１時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、室温の水（５０ｍＬ）でクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、水（２×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過後、濾液を、減圧下で濃縮して残渣を得、こ

れを、逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のアセトニトリル（ＭｅＣＮ）、１０分で５５％～６５％の勾配；検出器、ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）によって精製して、（Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブタン酸エチル（化合物６１Ｂ－ＯＥｔ）（１６０ｍｇ、収率３９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．８６ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４０９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５５６】

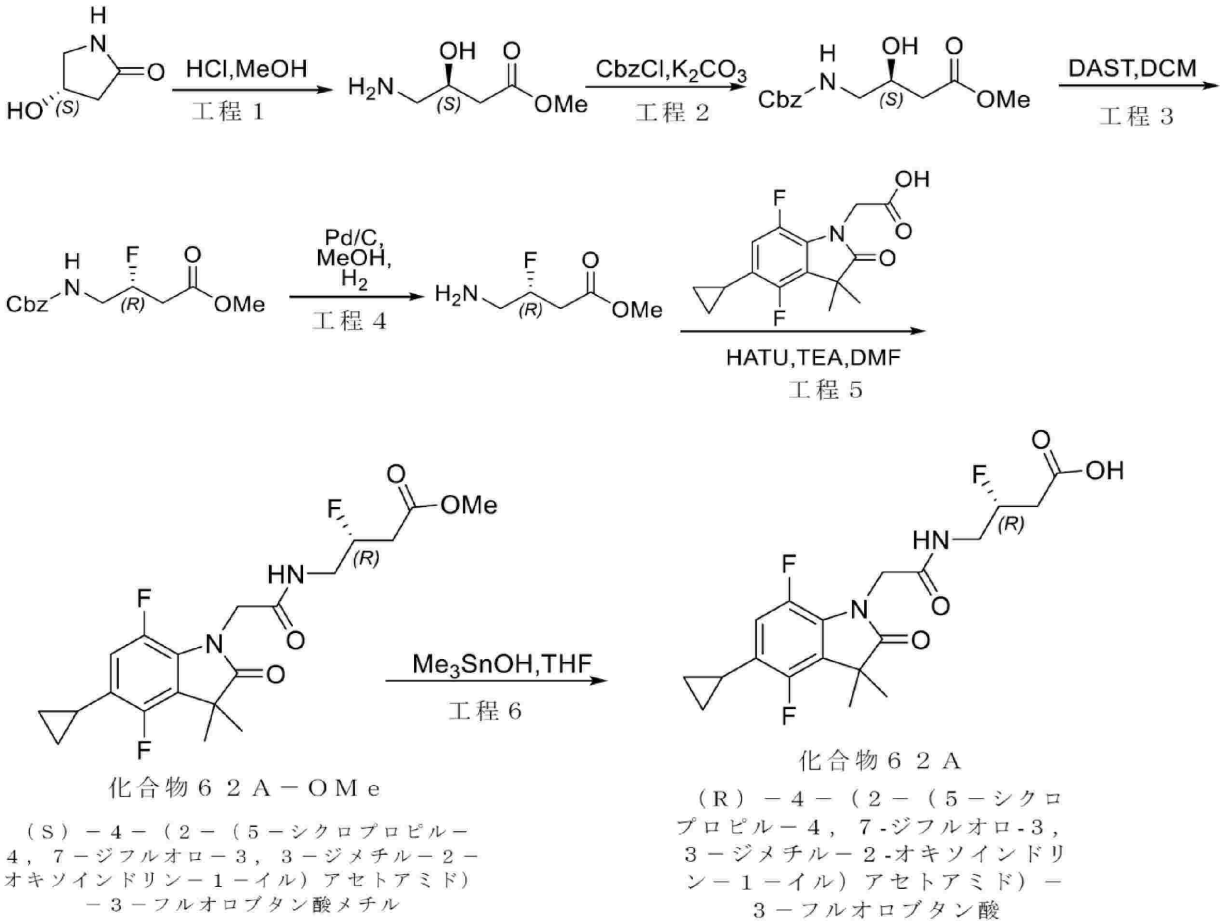
工程６：化合物６１Ｂ－ＯＥｔ（１６０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ、１当量）、ＬｉＯＨ（２８．２ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、３当量）、H_2O（０．５ｍＬ）、およびテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（４ｍＬ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。混合物を、ＨＣｌ（水溶液４Ｍ）でｐＨ＝３に調節した。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、水（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のアセトニトリル（ＭｅＣＮ）、１０分で４０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）によって精製して粗生成物（１３０ｍｇ、純度８０％）を得、これを、分取ＨＰＬＣ（Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ３０＊１５０ｍｍ、５ｕｍｎ；移動相Ａ：水（０．１％のＦＡ）、移動相Ｂ：アセトニトリル（ＭｅＣＮ）；流量：６０ｍＬ／分；勾配：１０分で３７％Ｂ～４７％Ｂ；波長：２５４ｎｍ／２２０ｎｍ；ＨＰＬＣ　ＲＴ（分）：７．０２）によってさらに精製して、（Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルブタン酸（化合物６１Ｂ）（１１８ｍｇ、収率７６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．６４ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３９５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ　６．６９（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４４－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．２２－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．５１（ｓ，６Ｈ），１．０４－０．９５（ｍ，５Ｈ），０．６８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５５７】

実施例１９：（Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸（化合物６２Ａ）および（Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸（化合物６２Ｂ）、（Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸メチル（化合物６２Ａ－ＯＭｅ）および（Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸メチル（化合物６２Ｂ－ＯＭｅ）

【化１１９】

スキーム１９Ａ．



化合物６２Ａ－ＯＭｅ

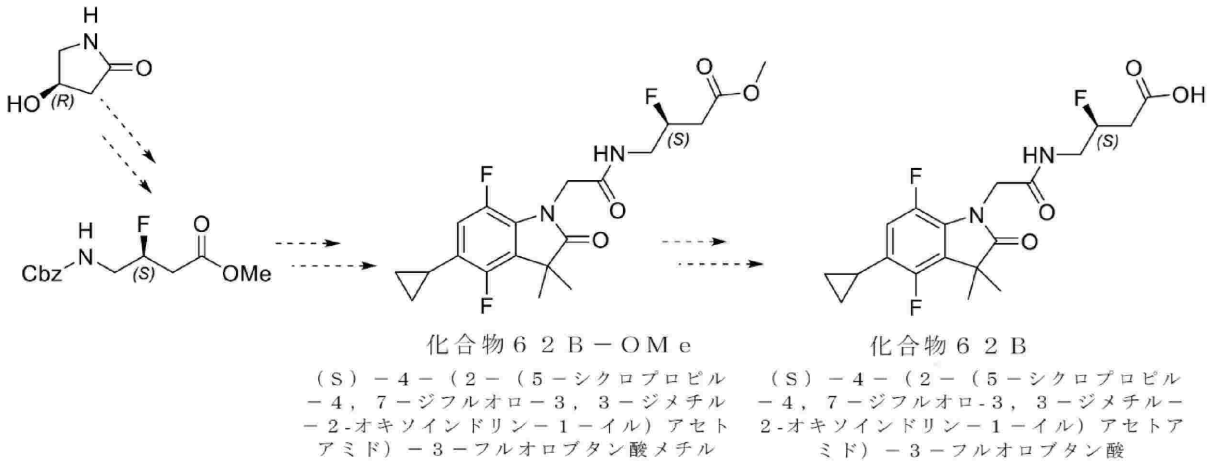
（Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸メチル

化合物６２Ａ

（Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７-ジフルオロ-３，３－ジメチル－２-オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸

【化１２０】

スキーム１９Ｂ．



化合物６２Ｂ－ＯＭｅ

（Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－2-オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸メチル

化合物６２Ｂ

（Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ-３，３－ジメチル－2-オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸

工程１：２０ｍＬバイアルに、（４Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－オン（５００ｍｇ、４．９５ｍｍｏｌ、１当量）およびメタノール（ＭｅＯＨ）（５ｍＬ）、およびＨＣｌ（６Ｍ、５ｍＬ）を添加した。得られた混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、減圧下で濃縮して、（Ｓ）－４－アミノ－３－ヒドロキシブタン酸メチル塩酸塩（８００ｍｇ、収率９９％）を無色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．１０ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝１３４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５５８】

工程２：２０ｍＬバイアルに、（３Ｓ）－４－アミノ－３－ヒドロキシブタン酸メチル（５００ｍｇ、３．７６ｍｍｏｌ、１当量）、アセトニトリル（ＭｅＣＮ）（８ｍＬ）、K_2CO_3（１．０４ｇ、７．５１ｍｍｏｌ、２当量）、およびクロロギ酸ベンジル（８３２ｍｇ、４．８８ｍｍｏｌ、１．３当量）を添加した。得られた混合物を、８０℃で２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、室温の水（１０ｍＬ）の添加によってクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を、減圧下で濃縮して残渣を得、これを、逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のアセトニトリル（ＭｅＣＮ）、１０分で４０％～６０％の勾配；検出器、ＵＶ２２０／２５４ｎｍ）によって精製して、（３Ｓ）－４－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝－３－ヒドロキシブタン酸メチル（２００ｍｇ、収率２０％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．５３ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝２６８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．３６－７．２７（ｍ，５Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０１（ｓ，１Ｈ），４．９８（ｄ，Ｊ＝１４．１Ｈｚ，２Ｈ），３．９６－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），３．１１－３．０１（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．５１－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．１９（ｍ，１Ｈ）．

【０５５９】

工程３：２０ｍＬバイアルに、（３Ｓ）－４－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝－３－ヒドロキシブタン酸メチル（２７０ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ、１当量）およびジクロロメタン（ＤＣＭ）（３ｍＬ）を添加した。上の混合物に、三フッ化ジエチルアミノ硫黄（ＤＡＳＴ）（９７７ｍｇ、６．０６ｍｍｏｌ、６当量）を０℃での滴加によって添加した。得られた混合物を、室温でさらに１時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、０℃の飽和$NaHCO_3$（水溶液）（１０ｍＬ）の添加によってクエンチした。得られた混合物を、ＤＣＭ（３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過後、濾液を、減圧下で濃縮して残渣を得、これを、逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のアセトニトリル（ＭｅＣＮ）、１０分で０％～３０％の勾配；検出器、ＵＶ２２０／２５４ｎｍ）によって精製して、（３Ｒ）－４－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝－３－フルオロブタン酸メチル（１３０ｍｇ、収率４８％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．６１ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝２７０．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５６０】

工程４：５０ｍＬの丸底フラスコに、（３Ｒ）－４－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝－３－フルオロブタン酸メチル（１１０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ、１当量）、メタノール（ＭｅＯＨ）（５ｍＬ）、Ｐｄ／Ｃ（４３５ｍｇ、４．０９ｍｍｏｌ、１０当量）、およびＨＣｌ（１２Ｍ、０．１ｍＬ）を添加した。得られた混合物を、５０℃の水素（H_2）雰囲気下で１２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨ（３０ｍＬ）で洗浄した。濾液を、減圧下で濃縮して、（Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロブタン酸メチル塩酸塩（７０ｍｇ、純度８０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．１０ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝１３６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５６１】

工程５：８ｍＬバイアルに、２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）酢酸（工程６、実施例１４の生成物）（５０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、１当量）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（２ｍＬ）、（Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロブタン酸メチル塩酸塩（９１．５ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ、４当量）、［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴ

Ｕ）（７７．３ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、１．２当量）、およびトリエチルアミン（ＴＥＡ）（５１．４ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ、３当量）であった。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、室温の水（５ｍＬ）の添加によってクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を、減圧下で濃縮して残渣を得、これを、逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のアセトニトリル（ＭｅＣＮ）、１０分で２５％～４０％の勾配；検出器、ＵＶ２２０／２５４ｎｍ）によって精製して、（Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸メチル（化合物６２Ａ－ＯＭｅ）（３０ｍｇ、収率４３％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．８２ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４１３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５６２】

工程６：８ｍＬバイアルに、化合物６２Ａ－ＯＭｅ（２０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、１当量）、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１ｍＬ）、および水酸化トリメチルスズ（３５．１ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、４当量）を添加した。得られた混合物を、６０℃で１２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、室温の水（１０ｍＬ）でクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を、減圧下で濃縮して粗生成物（２０ｍｇ、純度９０％）を得、これを、分取ＨＰＬＣ（ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｐｈｅｎｙｌ　Ｃｏｌｕｍｎ、１９＊２５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．１％のＴＦＡ）、移動相Ｂ：アセトニトリル（ＭｅＣＮ）；流量：２５ｍＬ／分；勾配：９分で４３％Ｂ～５３％Ｂ；波長：２５４ｎｍ／２２０ｎｍ；ＨＰＬＣ　ＲＴ（分）：９．０）によって精製して、（Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸（化合物６２Ａ）（３．６ｍｇ、収率１９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．４０ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３９９．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ　６．７４－６．６５（ｍ，１Ｈ），５．０８－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．６３－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．４３（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｓ，６Ｈ），１．０４－０．９３（ｍ，２Ｈ），０．７３－０．６４（ｍ，２Ｈ）．

【０５６３】

（Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸（化合物６２Ｂ）および（Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸メチル（化合物６２Ｂ－ＯＭｅ）は、出発物質として（４Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－オンの代わりに（４Ｒ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－オンを使用して、実施例１９の工程１～６に従って合成してもよい。

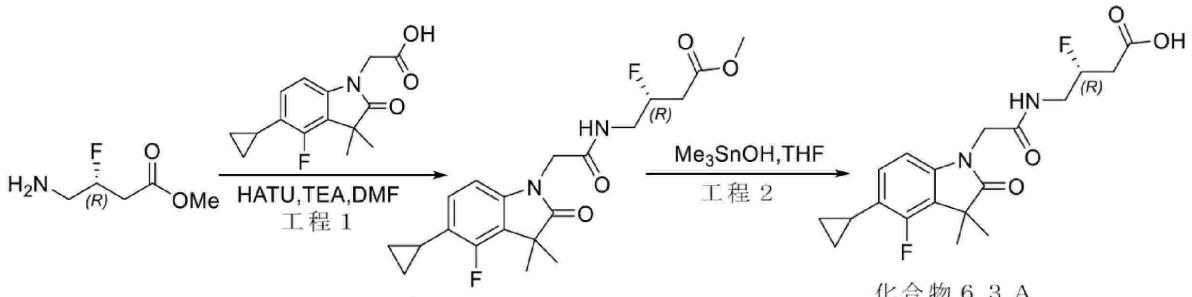
【０５６４】

実施例２０：（Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸（化合物６３Ａ）、（Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸（化合物６３Ｂ）、（Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸メチル（化合物６３Ａ－ＯＭｅ）および（Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタ

ン酸メチル（化合物６３Ｂ－ＯＭｅ）

【化１２１】

スキーム２０Ａ．

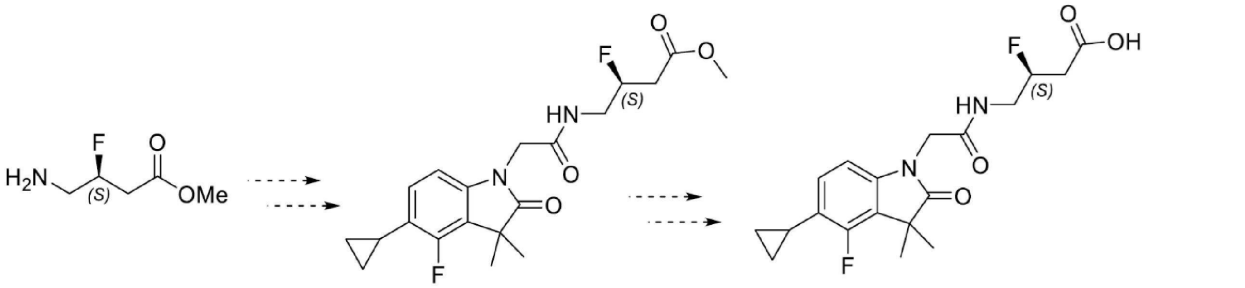


化合物６３Ａ－ＯＭｅ
（Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル-４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸メチル

化合物６３Ａ
（Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４-フルオロ-３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３-フルオロブタン酸

【化１２２】

スキーム２０Ｂ．



化合物６３Ｂ－ＯＭｅ
（Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピ

化合物６３Ｂ
（Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４

工程１：８ｍＬバイアルに、（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸（工程３、実施例１３の生成物）（４０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１ｍＬ）、（Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロブタン酸メチルＨＣｌ塩（工程４、実施例１９の生成物）（９９．０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ、４当量）、［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）（４１．７ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、１．２０当量）、およびトリエチルアミン（ＴＥＡ）（４３．８ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、室温の水（５ｍＬ）でクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を、減圧下で濃縮して残渣を得、これを、逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のアセトニトリル（ＭｅＣＮ）、１０分で４０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ２２０／２５４ｎｍ）によって精製して、（Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸メチル（化合物６３Ａ－ＯＭｅ）（５０ｍｇ、収率８８％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．０４ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３９５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５６５】

工程２：８ｍＬバイアルに、化合物６３Ａ－ＯＭｅ（４０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、１当量）、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１ｍＬ）、および水酸化トリメチルスズ（５５

．０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ、３当量）を添加し、得られた混合物を、６０℃で１２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、室温の水（５ｍＬ）の添加によってクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を、減圧下で濃縮して粗生成物（４０ｍｇ、収率８０％）を得、これを、分取ＨＰＬＣ（Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ　３０＊１５０ｍｍ、５ｕｍｎ；移動相Ａ：水（０．０５％のＴＦＡ）、移動相Ｂ：アセトニトリル（ＭｅＣＮ）；流量：６０ｍＬ／分；勾配：１０分で３５％Ｂ～４５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ／２２０ｎｍ；ＨＰＬＣ　ＲＴ（分）：９．４）によって精製して、（Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸（化合物６３Ａ）（１３．１ｍｇ、収率３４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．５２ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３８１．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１２．４６－１２．４２（ｍ，１Ｈ），８．４５（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．００－４．７８（ｍ，１Ｈ），４．３３（ｓ，２Ｈ），３．４８－３．３２（ｍ，２Ｈ），２．７４－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｓ，６Ｈ），０．９６－０．８７（ｍ，２Ｈ），０．６９－０．６１（ｍ，２Ｈ）．

【０５６６】

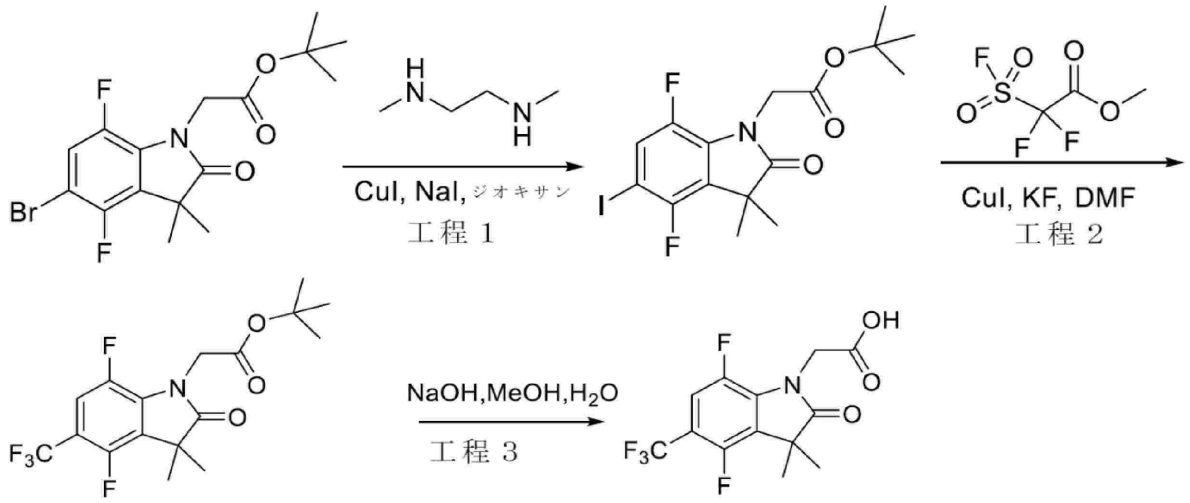
（Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸（化合物６３Ｂ）および（Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸メチル（化合物６３Ｂ－ＯＭｅ）は、（Ｓ）－４－アミノ－３－フルオロブタン酸メチルＨＣｌ塩および実施例２０の工程１～２を得るための出発物質として（４Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－オンの代わりに（４Ｒ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－オンを使用して、実施例１９の工程１～４に従って合成してもよい。

【０５６７】

実施例２１：（Ｒ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸（化合物６４Ａ）、（Ｓ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸（化合物６４Ｂ）、（Ｒ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸メチル（化合物６４Ａ－ＯＭｅ）、および（Ｓ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸メチル（化合物６４Ｂ－ＯＭｅ）

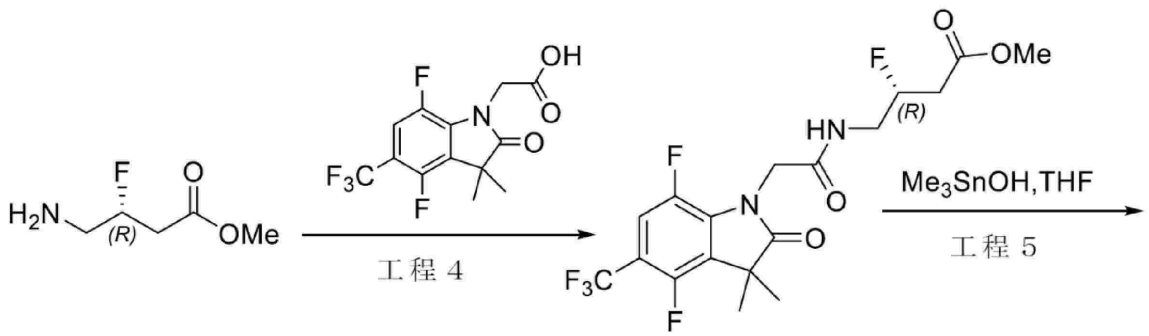
【化１２３】

スキーム２１Ａ．

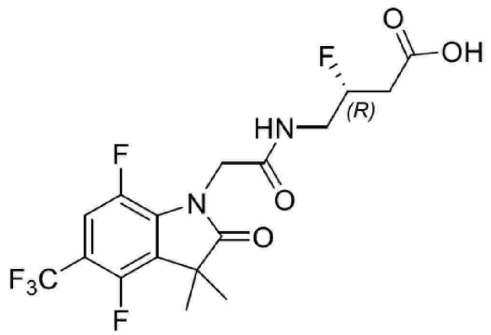


【化１２４】

スキーム２１Ｂ．



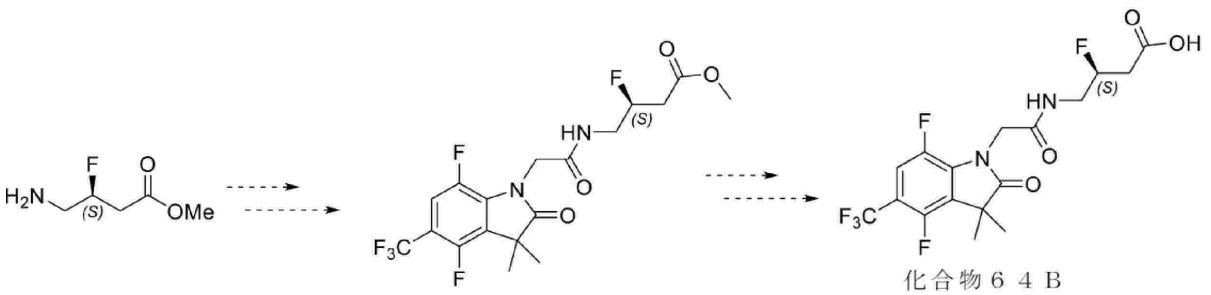
化合物６４Ａ－ＯＭｅ
（Ｒ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ-３，３－ジメチル－２－オキソ-５－（トリフルオロメチル）インドリン－１-イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸メチル



化合物６４Ａ
（Ｒ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ－３，３-ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１-イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸

【化１２５】

スキーム２１Ｃ．



化合物６４Ｂ－ＯＭｅ
（Ｓ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸メチル

化合物６４Ｂ
（Ｓ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ－３，３-ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１-イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸

工程１：３０ｍＬ密封チューブに、２－（５－ブロモ－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ、１当量）（工程４、実施例１４の生成物）、ＣｕＩ（４８８ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ、２当量）、ＮａＩ（１５４０ｍｇ、１０．２４ｍｍｏｌ、８当量）、１，４－ジオキサン（７．５ｍＬ）、およびメチル［２－（メチルアミノ）エチル］アミン（２２６ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ、２当量）を室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で、１２０℃で２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を、逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）によって精製して、２－（４，７－ジフルオロ－５－ヨード－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（１９０ｍｇ、収率３４％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．０２７ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４３８［Ｍ＋１］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．７９－７．７１（ｍ，１Ｈ），４．５１－４．４４（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｓ，６Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，９Ｈ）．

【０５６８】

工程２：８ｍＬ密封チューブに、２－（４，７－ジフルオロ－５－ヨード－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ、１当量）、ＣｕＩ（１５７ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ、２当量）、ＫＦ（７１．８ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ、３当量）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（２ｍＬ）、および２，２－ジフルオロ－２－スルホ酢酸メチル（１５８ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ、２当量）を室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で、１００℃で２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、室温の水（２ｍＬ）でクエンチした。得られた混合物を、ジクロロメタン（ＤＣＭ）（３×８ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、水（３×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）によって精製して、２－［４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドール－１－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、収率６４％）を褐色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．０１１ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３８０［Ｍ＋１］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８３－７．７７（ｍ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ），１．４５（ｓ，６Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）．

【０５６９】

工程３：８ｍＬバイアルに、２－［４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドール－１－イル］酢酸イソプロピル（１００ｍｇ

、０．０６ｍｍｏｌ、１当量）、メタノール（ＭｅＯＨ）（１ｍＬ）、H_2O（０．５ｍＬ）、およびＮａＯＨ（２１９ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ、２０当量）を室温で添加した。得られた混合物を、室温で１時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。混合物を、ＨＣｌ（１Ｍ、２ｍＬ）でｐＨ５まで酸性化した。得られた混合物を、ジクロロメタン（ＤＣＭ）（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、水（３×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これによって、［４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドール－１－イル］酢酸（６０ｍｇ、収率７０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．７５２ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３２２［Ｍ－１］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．８２－７．７４（ｍ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ），１．４５（ｓ，６Ｈ）．

【０５７０】

工程４：２５ｍＬの丸底フラスコに、［４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドール－１－イル］酢酸（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、（Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロブタン酸メチルＨＣｌ塩（工程４、実施例１９の生成物）（３１．４ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１．５当量）、［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）（８８ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１．５当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）（６０．０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ、３当量）、およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（３ｍＬ）を添加した。溶液を、６０℃で１時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、室温の水（５ｍＬ）の添加によってクエンチした。水層を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×１０ｍＬ）で抽出した。有機相を、減圧下で濃縮した。残渣を、逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のアセトニトリル（ＭｅＣＮ）、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）によって精製して、（Ｒ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸メチル（化合物６４Ａ－ＯＭｅ）（４０ｍｇ、収率５９％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．７４ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４４１．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ　７．４９（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），３．５５－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．４２（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．１３（ｍ，２Ｈ），１．３５（ｓ，６Ｈ）．

【０５７１】

工程５：２５ｍＬの丸底フラスコに、化合物６４Ａ－ＯＭｅ（３０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、１当量）、水酸化トリメチルスズ（３６．９６ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、３当量）。１当量）、およびテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２ｍＬ）を添加した。溶液を、６０℃で１時間撹拌した。反応の進行を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをアセトニトリル（２×１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を、減圧下で濃縮して粗生成物（２５ｍｇ、収率８５％）を得、これを、分取ＨＰＬＣ（Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ　３０＊１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．１％のＦＡ）、移動相Ｂ：アセトニトリル（ＭｅＣＮ）；流量：６０ｍＬ／分；勾配：１０分で３６％Ｂ～４６％Ｂ；波長：２５４ｎｍ／２２０ｎｍ；ＨＰＬＣ　ＲＴ（分）：８．１５）によって精製して、（Ｒ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸（化合物６４Ａ）（１３．６ｍｇ、収率２７％）をオフホワイト固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．３３ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４２７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ　７．４９（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｑ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，２Ｈ），３．６５－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．４４（ｍ，１

Ｈ），２．７４－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．５９（ｍ，１Ｈ），１．５５（ｓ，６Ｈ）．

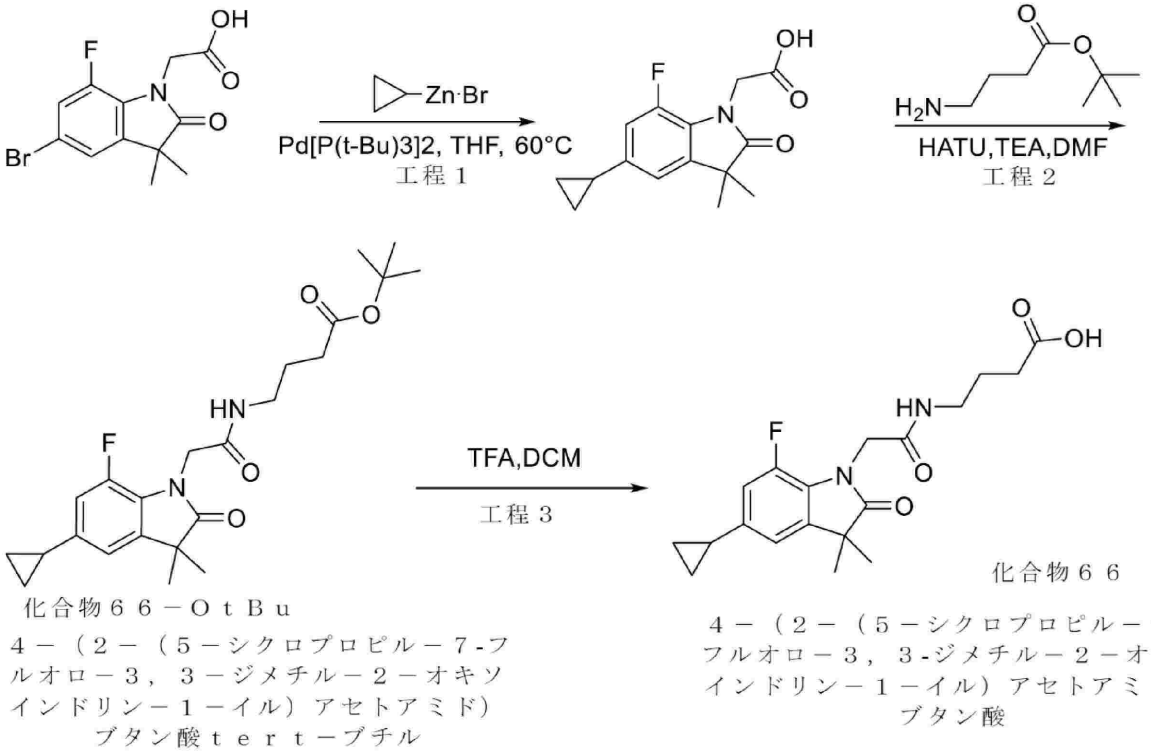
【０５７２】

（Ｓ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸（化合物６４Ｂ）および（Ｓ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－３－フルオロブタン酸メチル（化合物６４Ｂ－ＯＭｅ）は、（Ｓ）－４－アミノ－３－フルオロブタン酸メチルＨＣｌ塩および実施例２１の工程１～２を得るための出発物質として（４Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－オンの代わりに（４Ｒ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－オンを使用して、実施例１９の工程１～４に従って合成してもよい。

【０５７３】

実施例２２：４－（２－（５－シクロプロピル－７－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸（化合物６６）および４－（２－（５－シクロプロピル－７－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物６６－ＯｔＢｕ）

【化１２６】



化合物６６－ＯｔＢｕ

４－（２－（５－シクロプロピル－７-フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

化合物６６

４－（２－（５－シクロプロピル－７－フルオロ－３，３-ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸

工程１：４０ｍＬ密封チューブに、（５－ブロモ－７－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸（２００ｍｇ、０．６３３ｍｍｏｌ、１当量）（工程４、実施例８の生成物）、ビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）（Ｐｄ［Ｐ（ｔ－Ｂｕ）$_3$）］$_2$）（９７ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、０．３０当量）、ブロモ（シクロプロピル）亜鉛（３５４ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ、３当量）、およびテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で、６０°Ｃで２時間撹拌した。所望の生成物は、ＬＣＭＳによって検出され得た。粗生成物を、Ｃ１８逆相フラッシュクロマトグラフィー（水：アセトニトリル＝８：２）によって直接精製して、（５－シクロプロピル－７－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸（１８０ｍｇ、収率９２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）：ＲＴ＝０．８４ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝２７７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５７４】

工程２：２０ｍＬ密封チューブに、（５－シクロプロピル－７－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）酢酸（１７０ｍｇ、０．６１３ｍｍｏｌ、１当量）、４－アミノブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４７ｍｇ、０．９１９ｍｍｏｌ、１．５当量）、［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）（２８０ｍｇ、０．７３６ｍｍｏｌ、１．２当量）、トリエチルアミン（ＴＥＡ）（３１０ｍｇ、３．０７ｍｍｏｌ、５当量）、およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（３ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を、室温の空気雰囲気下で１時間撹拌した。残渣を、逆フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のＭｅＣＮ、１５分で４０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍおよび２２０ｎｍ）によって直接精製して、４－［２－（５－シクロプロピル－７－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（本明細書では、４－（２－（５－シクロプロピル－７－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチルとも称される；化合物６６－ＯｔＢｕ）（２００ｍｇ、収率７８％）をオフホワイト固体として得た。ＬＣＭＳ（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）：ＲＴ＝１．０１ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５７５】

工程３：８ｍＬ密封チューブに、４－［２－（５－シクロプロピル－７－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、０．２３９ｍｍｏｌ、１当量）、トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）（２ｍＬ、２６．９ｍｍｏｌ、１１３当量）、およびジクロロメタン（ＤＣＭ）（４ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を、室温の空気雰囲気下で１時間撹拌した。得られた混合物を、減圧下で濃縮した。粗生成物を、Ｃ１８逆相フラッシュクロマトグラフィー（水：アセトニトリル＝６：４）によって精製して、４－（２－（５－シクロプロピル－７－フルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）ブタン酸（化合物６６）（７６．１ｍｇ、収率８８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）：ＲＴ＝１．０１ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．００（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄｄ，Ｊ＝１３．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．０８（ｑ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２２（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．９１（ｔｔ，Ｊ＝８．５，５．１Ｈｚ，１Ｈ），１．６３（ｐ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．２９（ｓ，６Ｈ），０．９７－０．８６（ｍ，２Ｈ），０．７１－０．６２（ｍ，２Ｈ）．

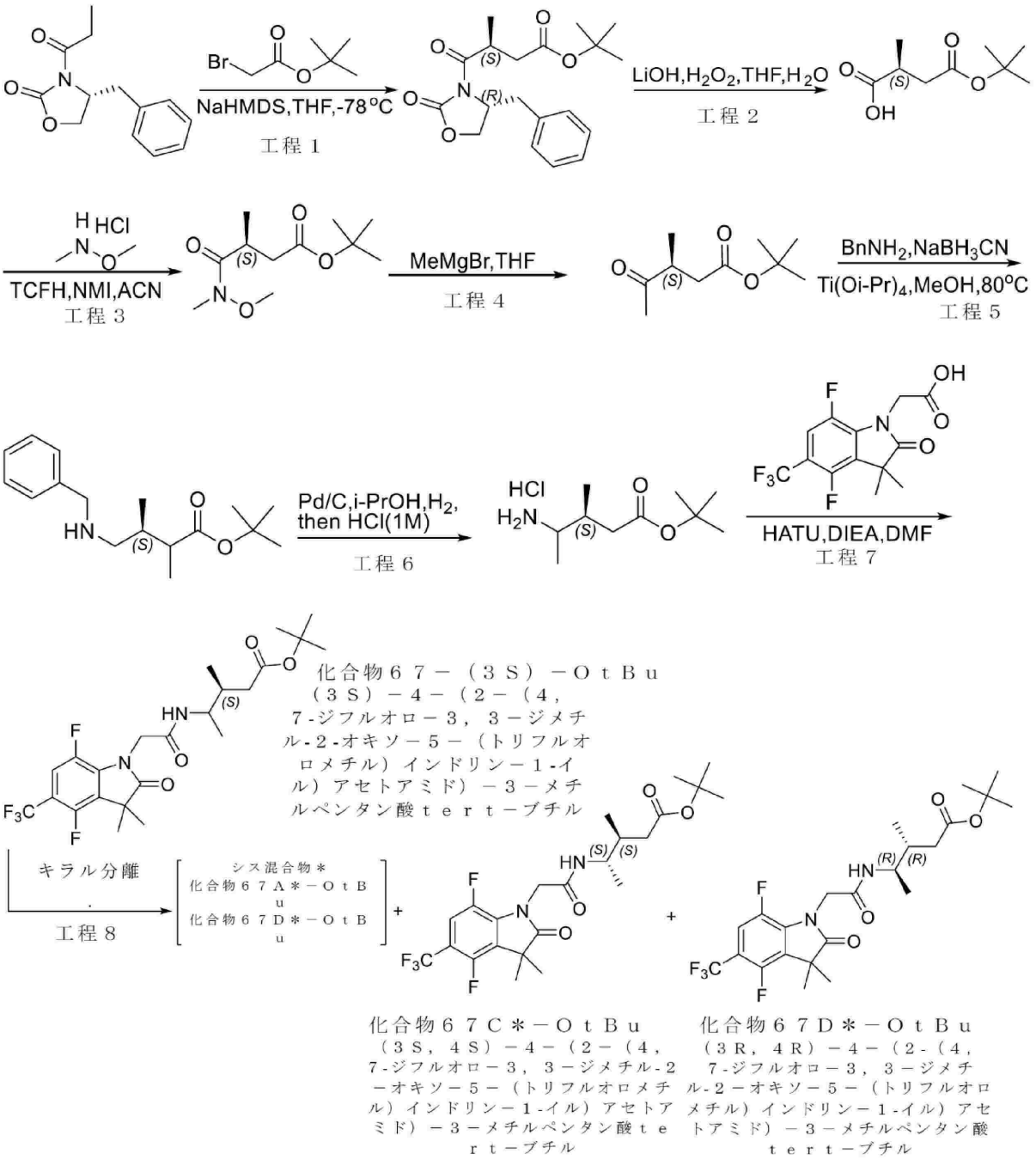
【０５７６】

実施例２３：４－（２－（４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸（化合物６７、ｒａｃ－６７）、（３Ｓ，４Ｒ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸（化合物６７Ａ＊）、（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸（化合物６７Ｂ＊）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸（化合物６７Ｃ＊）、（３Ｒ，４Ｒ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸（化合物６７Ｄ＊）、（３Ｓ，４Ｒ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物６７Ａ＊－ＯｔＢｕ）、（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペン

タン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物６７Ｂ＊－ＯｔＢｕ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物６７Ｃ＊－ＯｔＢｕ）、および（３Ｒ，４Ｒ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物６７Ｄ＊－ＯｔＢｕ）

【化１２７－１】

スキーム２３Ａ．

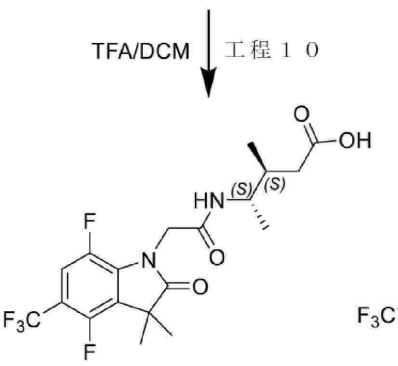


化合物６７－（３Ｓ）－ＯｔＢｕ
（３Ｓ）－４－（２－（４，７-ジフルオロ－３，３－ジメチル-２-オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１-イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

化合物６７Ｃ＊－ＯｔＢｕ
（３Ｓ，４Ｓ）－４－（２－（４，７-ジフルオロ－３，３－ジメチル-２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１-イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

化合物６７Ｄ＊－ＯｔＢｕ
（３Ｒ，４Ｒ）－４－（２-（４，７-ジフルオロ－３，３－ジメチル-２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１-イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１２７－２】

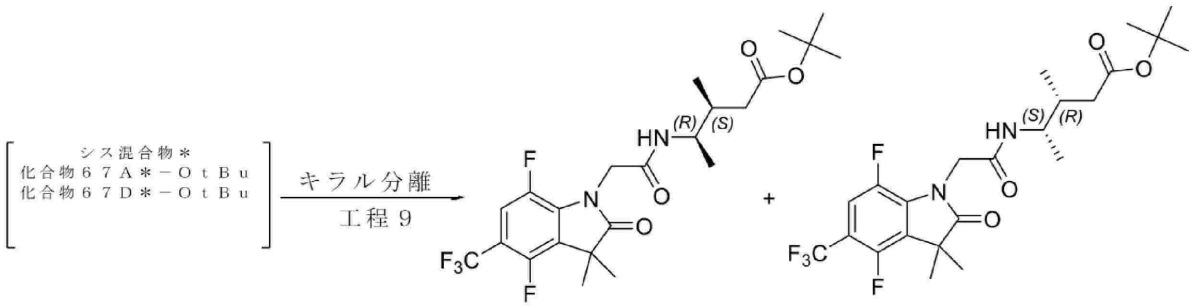


化合物６７Ｃ＊
（３Ｓ，４Ｓ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ-３，３－ジメチル-２-オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１-イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸

化合物６７Ｄ＊
（３Ｒ，４Ｒ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ-３，３－ジメチル-２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸

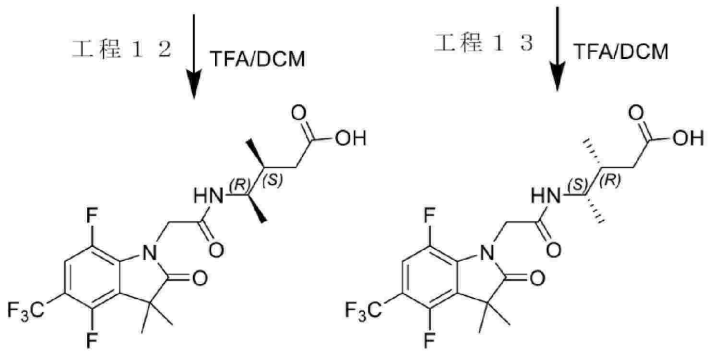
【化１２８】

スキーム２３Ｂ．



化合物６７Ａ＊－ＯｔＢｕ
（３Ｓ，４Ｒ）－４－（２-（４，７-ジフルオロ－３，３－ジメチル-２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１-イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

化合物６７Ｂ＊－ＯｔＢｕ
（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２－（４，７-ジフルオロ－３，３－ジメチル-２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン-１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル



化合物６７Ａ＊
（３Ｓ，４Ｒ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ-３，３－ジメチル－２-オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１-イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸

化合物６７Ｂ＊
（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ-３，３－ジメチル-２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸

工程１：テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０ｍＬ）中の（４Ｒ）－４－ベンジル－３－プロパノイル－１，３－オキサゾリジン－２－オン（１３．６ｇ、５８．３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ヘキサメチルジシラジドナトリウム（ＮａＨＭＤＳ）（７０ｍＬ、７０ｍｍｏｌ、１．２当量、ＴＨＦ中１Ｍ）を－７８℃の窒素雰囲気下で滴加した。反応混

合物を、－７８℃で３０分間撹拌した。次いで混合物に、２－ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（１７．１ｇ、８７．５ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。得られた混合物を、－７８℃でさらに2時間撹拌し、次いで室温までゆっくりと温めた。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、飽和NH_4Cl（１００ｍＬ）でクエンチし、次いで混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×４０ｍＬ）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、得られた混合物を、減圧下で濃縮して残渣を得、これを、石油エーテル／酢酸エチル（４：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（３Ｓ）－４－［（４Ｒ）－４－ベンジル－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル］－３－メチル－４－オキソブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１９ｇ、収率８０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．２１ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝３４８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ７．３０（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，５Ｈ），４．６５（ｓ，１Ｈ），４．４３－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），３．０８－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．７６－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．３６（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｔ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，９Ｈ），１．０９（ｄｄ，Ｊ＝６．５，３．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５７７】

工程２：テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１００ｍＬ）中の（３Ｓ）－４－［（４Ｒ）－４－ベンジル－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル］－３－メチル－４－オキソブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１９ｇ、５４．７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、H_2O_2（４９．８ｇ、１４６０ｍｍｏｌ、２６．８当量、水中３０％）を０℃で添加した。得られた溶液を、０℃で５分間撹拌した。次いで、H_2O（２０ｍＬ）中のＬｉＯＨ（３．９３ｇ、１６４ｍｍｏｌ、３当量）の溶液を、上の溶液に０℃で滴加した。得られた混合物を、室温でさらに２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、室温の飽和重炭酸ナトリウム（１００ｍＬ）でクエンチした。水層を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×４０ｍＬ）で抽出した。水相を、１ＭのＨＣｌ（水溶液）でｐＨ４に調節した。次いで得られた水相を、ＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）で抽出し、有機相を、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、（２Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－４－オキソブタン酸（７．５４ｇ、収率７３％）を無色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．７３ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝１８７．１［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【０５７８】

工程３：アセトニトリル（ＭｅＣＮ）（４０ｍＬ）中の（２Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－４－オキソブタン酸（７．５ｇ、３９．９ｍｍｏｌ、１当量）、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（２．９２ｇ、４７．８ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（ＴＣＦＨ）（１３．４ｇ、４７．８ｍｍｏｌ、１．２当量）およびＮ－メチルイミダゾール（ＮＭＩ）（９．８１ｇ、１２０ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。得られた混合物を、室温で２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、減圧下で濃縮した。反応を、室温の水（５０ｍＬ）でクエンチした。水層を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×３０ｍＬ）で抽出した。得られた混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を、逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のＭｅＣＮ、１０分で４５％～５５％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）によって精製して、（３Ｓ）－３－［メトキシ（メチル）カルバモイル］－３－メチルプロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．５４ｇ、収率６０％）を無色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．９３ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝２３２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ ３．７２（ｓ，３Ｈ），３．１０（ｓ，３Ｈ），２．７１－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．１８（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５７９】

工程４：５０ｍＬの３口丸底フラスコに、（３Ｓ）－３－［メトキシ（メチル）カルバモイル］－３－メチルプロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．００ｇ、４．３２ｍｍｏｌ、１当量）およびテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１５ｍＬ）を－７８℃の窒素雰囲気下で添加した。上の混合物に、臭化メチルマグネシウム（ＭｅＭｇＢｒ）（１３ｍＬ、１１３ｍｍｏｌ、２６．１当量、ＴＨＦ中１Ｍ）を－７８℃で滴加した。得られた混合物を、－４０℃でさらに２時間撹拌した。反応を、ＧＣＭＳによってモニタリングした。反応を、飽和NH_4Cl（５０ｍＬ）でクエンチした。水層を、CH_2Cl_2（３×２０ｍＬ）で抽出した。得られた混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を、溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／石油エーテル（１：３）で溶出して、（３Ｓ）－３－メチル－４－オキソペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７９０ｍｇ、収率５９％）を黄色の油状物として得た。ＧＣＭＳ：ＲＴ＝３．５８ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝１８６．１［Ｍ］．

【０５８０】

工程５：２０ｍＬバイアルに、（３Ｓ）－３－メチル－４－オキソペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５５０ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ、１当量）、ベンジルアミン（３８０ｍｇ、３．５４ｍｍｏｌ、２当量）、Ｔｉ（Ｏｉ－Ｐｒ）$_4$（２５２ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ、０．５当量）、およびメタノール（ＭｅＯＨ）（５ｍＬ）を添加した。得られた混合物を、８０℃で１時間撹拌した。上の混合物に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（$NaBH_3CN$）（３３４ｍｇ、５．３２ｍｍｏｌ、３当量）を室温で添加した。得られた混合物を、室温でさらに一晩撹拌した。反応を、室温の水（２０ｍＬ）でクエンチした。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨ（３×５ｍＬ）で洗浄した。水層を、CH_2Cl_2（３×２０ｍＬ）で抽出した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のＭｅＣＮ、１０分で５０％～６０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）によって精製して、（３Ｓ）－４－（ベンジルアミノ）－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３２０ｍｇ、収率４６％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．２９ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝２７８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．３６－７．２６（ｍ，４Ｈ），７．２４－７．１７（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．５９（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｄｄ，Ｊ＝１４．７，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．０５－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．８７（ｄｄ，Ｊ＝１４．７，９．５Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，９Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ），０．８３（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５８１】

工程６：８ｍＬバイアルに、（３Ｓ）－４－（ベンジルアミノ）－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ、１当量）、Ｐｄ／Ｃ（７５０ｍｇ、湿潤、炭素で１０％）、およびイソプロパノール（ｉＰｒＯＨ）（４ｍＬ）を添加した。得られた混合物を、室温の水素雰囲気下で２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。上の混合物に、ＨＣｌ（１Ｍ、０．１ｍＬ）を添加し、さらに１０分間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをメタノール（ＭｅＯＨ）（３×５ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、（３Ｓ）－４－アミノ－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル塩酸塩（１８０ｍｇ、収率４４％）を褐色の油状物として得た。ＬＣＭＳ　ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．７７ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝１８８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５８２】

工程７：８ｍＬバイアルに、（３Ｓ）－４－アミノ－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル塩酸塩（１７５ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ、１．２当量）、［４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドール－１－イル］酢酸（工程３、実施例２１の生成物）（１５１ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ、１当量）、［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）（２１３ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、１．２当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）（１８１ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ、３当量）、およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（２ｍ

Ｌ）を添加した。得られた混合物を、室温で２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、水（３０ｍＬ）でクエンチした。水層を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（４×２０ｍＬ）で抽出した。得られた混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル／酢酸エチル（９：１）で溶出して、（３Ｓ）－４－（２－［４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドール－１－イル］アセトアミド－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２２０ｍｇ、収率５８％）を黄色の油状物として得た。粗生成物（２２０ｍｇ、純度８０％）を、分取ＨＰＬＣ（ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８　Ｃｏｌｕｍｎ、３０＊１５０ｍｍ，５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$），移動相Ｂ：アセトニトリル（ＭｅＣＮ）；流量：６０ｍＬ／分；勾配：１０分で５５％Ｂ～６５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ／２２０ｎｍ；ＨＰＬＣ　ＲＴ（分）：８．８）によって精製して、（３Ｓ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物６７－（３Ｓ）－ＯｔＢｕ）（１００ｍｇ、収率３５％）を白色の固体として得た。

【０５８３】

工程８：立体異性体の化合物６７－（３Ｓ）－ＯｔＢｕ混合物を、分取Ｃｈｉｒａｌ－ＨＰＬＣ（Ｌｕｘ　５ｕｍ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４、２．１２＊２５ｃｍ、５μｍ；移動相Ａ：ヘキサン（０．５％　２ＭのＮＨ$_3$－ＭｅＯＨ）、移動相Ｂ：イソプロパノール（ＩＰＡ）；流量：２０ｍＬ／分；勾配：２１．５分で５％Ｂ～５％Ｂ；波長：２２０／２５４ｎｍ）によって分離して、４－｛２－［４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドール－１－イル］アセトアミド｝－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル異性体（化合物６７Ａ＊－ＯｔＢｕおよび化合物６７Ｂ＊－ＯｔＢｕ）（ＨＰＬＣ　ＲＴ（分）：１２．５６；３０ｍｇ、収率１３％）；（３Ｓ，４Ｓ）－４－｛２－［４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドール－１－イル］アセトアミド｝－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物６７Ｃ＊－ＯｔＢｕ）（ＨＰＬＣ　ＲＴ（分）：１６．３７；２５ｍｇ、収率１１％）および（３Ｒ，４Ｒ）－４－｛２－［４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドール－１－イル］アセトアミド｝－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物６７Ｄ＊－ＯｔＢｕ）（ＨＰＬＣ　ＲＴ（分）：１９．３８；２５ｍｇ、収率１１％）の想定されるシス混合物を得た。任意に割り当てた立体化学。

【０５８４】

化合物６７Ｃ＊－ＯｔＢｕ：ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．６７ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４９３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．０８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｓ，２Ｈ），３．７１（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３７－２．２６（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，１５Ｈ），１．０１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５８５】

化合物６７Ｄ＊－ＯｔＢｕ：ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．６７ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４９３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．０４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８６－３．７３（ｍ，１Ｈ），２．２６（ｑ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），１．９９－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｓ，６Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５８６】

工程９：４－｛２－［４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（ト

リフルオロメチル）インドール－１－イル］アセトアミド｝－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル異性体（化合物６７Ａ＊－ＯｔＢｕおよび化合物６７Ｂ＊－ＯｔＢｕ）の想定されるシス混合物（３０ｍｇ）を、分取ＳＦＣ（（Ｓ，Ｓ）－Ｗｈｅｌｋ－Ｏ１５μｍ Ｋｒｏｍａｓｉｌ、３＊２５ｃｍ、５μｍ；移動相Ａ：CO_2、移動相Ｂ：イソプロパノール（ＩＰＡ）；流量：９０ｍＬ／分；勾配：アイソクラティック１０％Ｂ；カラム温度（℃）：３５；背圧（ｂａｒ）：１００；波長：２２０ｎｍ）によって精製して、（３Ｓ，４Ｒ）－４－（２－［４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドール－１－イル］アセトアミド－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物６７Ａ＊－ＯｔＢｕ）（ＨＰＬＣ　ＲＴ（分）：９．０５；１２ｍｇ、収率４０％）および（３Ｒ，４Ｓ）－４－｛２－［４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドール－１－イル］アセトアミド｝－３－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物６７Ｂ＊－ＯｔＢｕ）（ＨＰＬＣ　ＲＴ（分）：１０．６３；１０ｍｇ、収率３３％）を得た。任意に割り当てた立体化学。

【０５８７】

化合物６７Ａ＊－ＯｔＢｕ：ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．３２ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４９３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．０３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８０（ｑ，Ｊ＝７．０，５．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２６（ｑ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），２．００－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｓ，６Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５８８】

化合物６７Ｂ＊－ＯｔＢｕ：ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．３１ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４９３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．０５（ｄｄ，Ｊ＝１６．２，８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．６４（ｍ，１Ｈ），４．４４（ｓ，２Ｈ），３．８６－３．６５（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．２１（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｓ，６Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，９Ｈ），１．０２（ｄｄ，Ｊ＝６．８，４．４Ｈｚ，３Ｈ），０．８６（ｄｄ，Ｊ＝６．４，２．７Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５８９】

工程１０：８ｍＬバイアルに、化合物６７Ｃ＊－ＯｔＢｕ（１５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、１当量）、トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）（０．２ｍＬ）、およびジクロロメタン（ＤＣＭ）（１ｍＬ）を添加した。得られた混合物を、室温で１時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、減圧下で濃縮した。得られた固体を、真空下で乾燥させて、（３Ｓ，４Ｓ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸（化合物６７Ｃ＊）（１１ｍｇ、収率８４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．２１ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４３７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ　７．４８（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｔ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８５（ｐ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），２．５６－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．１２－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．５５（ｓ，６Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．００（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５９０】

工程１１：８ｍＬバイアルに、化合物６７Ｄ＊－ＯｔＢｕ（１５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、１当量）、トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）（０．２ｍＬ）、およびジクロロメタン（ＤＣＭ）（１ｍＬ）を添加した。得られた混合物を、室温で１時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、減圧下で濃縮した。粗生成物（１２ｍｇ）を、分取ＨＰＬＣ（Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％のＴＦＡ）、移動相Ｂ：アセトニトリル（Ｍｅ

ＣＮ）；流量：６０ｍＬ／分；勾配：２分で５％Ｂ～５％Ｂ、１０分で４０％Ｂ～５０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ／２２０ｎｍ、ＨＰＬＣ　ＲＴ（分）：７．７）によって精製して、（３Ｒ，４Ｒ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸（化合物６７Ｄ＊）（８．９ｍｇ、収率６７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．７５ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４３７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．０１（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８８－３．６３（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｓ，６Ｈ），１．０３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．８７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５９１】

工程１２：８ｍＬバイアルに、化合物６７Ａ＊－ＯｔＢｕ（１２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１当量）、トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）（０．１ｍＬ）、およびジクロロメタン（ＤＣＭ）（０．５ｍＬ）を添加した。得られた混合物を、室温で１時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、減圧下で濃縮した。得られた混合物を、水（１５ｍＬ）で希釈した。得られた溶液を、凍結乾燥によって乾燥させた。これによって、（３Ｓ，４Ｒ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸（化合物６７Ａ＊）（９．２ｍｇ、収率８７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．６２ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４３７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ　７．４７（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．６７－４．５０（ｍ，２Ｈ），４．０４－３．９０（ｍ，１Ｈ），２．４４（ｑ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），２．１５－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，６Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），０．９９（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５９２】

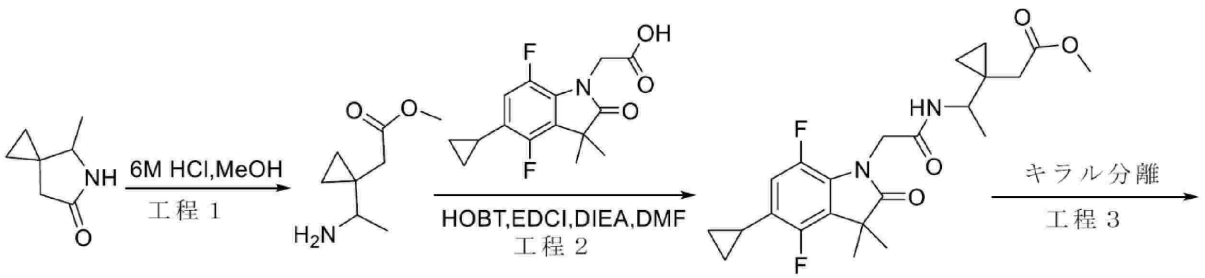
工程１３：８ｍＬバイアルに、化合物６７Ｂ＊－ＯｔＢｕ（１０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１当量）、トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）（０．２ｍＬ）、およびジクロロメタン（ＤＣＭ）（１ｍＬ）を添加した。得られた混合物を、室温で１時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、減圧下で濃縮して粗生成物（１０ｍｇ）を得、これを、分取ＨＰＬＣ（Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％のＴＦＡ）、移動相Ｂ：アセトニトリル（ＭｅＣＮ）；流量：６０ｍＬ／分；勾配：２分で５％Ｂ～５％Ｂ、１０分で３６％Ｂ～４６％Ｂ；波長：２５４ｎｍ／２２０ｎｍ；ＨＰＬＣ　ＲＴ（分）：９．２）によって精製して、（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２－（４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）インドリン－１－イル）アセトアミド）－３－メチルペンタン酸（化合物６７Ｂ＊－ＯｔＢｕ）（２．７ｍｇ、収率３０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．１８ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４３７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．４７（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１．９Ｈｚ，２Ｈ），４．０５－３．８０（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．５５（ｓ，６Ｈ），１．１６（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１．２Ｈｚ，３Ｈ），１．００（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５９３】

実施例２４：２－（１－（１－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）エチル）シクロプロピル）酢酸（化合物６９、ｒａｃ－６９）、（Ｒ）－２－（１－（１－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）エチル）シクロプロピル）酢酸（化合物６９Ａ＊）、（Ｓ）－２－（１－

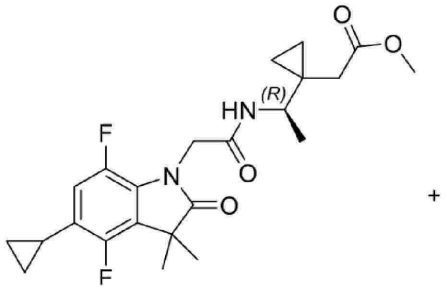
（１－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）エチル）シクロプロピル）酢酸（化合物６９Ｂ＊）、（Ｒ）－２－（１－（１－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）エチル）シクロプロピル）酢酸メチル（化合物６９Ａ＊－ＯＭｅ）、および（Ｓ）－２－（１－（１－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）エチル）シクロプロピル）酢酸メチル（化合物６９Ｂ＊－ＯＭｅ）

【化１２９】



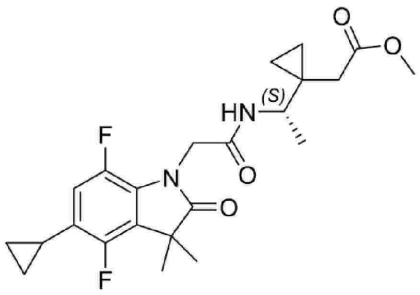
化合物６９－ＯＭｅ

２－（１－（１－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）エチル）シクロプロピル）酢酸メチル



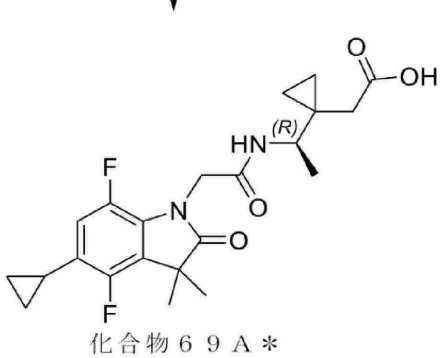
化合物６９Ａ＊－ＯＭｅ

（Ｒ）－２－（１－（１－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）エチル）シクロプロピル）酢酸メチル



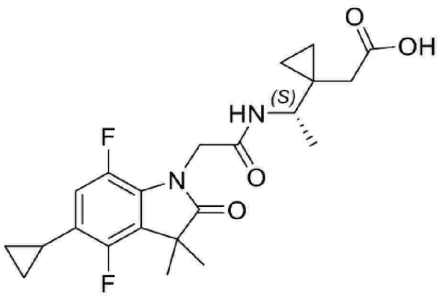
化合物６９Ｂ＊－ＯＭｅ

（Ｓ）－２－（１－（１－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）エチル）シクロプロピル）酢酸メチル



化合物６９Ａ＊

（Ｒ）－２－（１－（１－（２－（５－シクロプロピル-４，７-ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）エチル）シクロプロピル）酢酸



化合物６９Ｂ＊

（Ｓ）－２－（１－（１－（２－（５－シクロプロピル－４，７-ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）エチル）シクロプロピル）酢酸

工程１：８ｍＬバイアルに、４－メチル－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－６－オ

ン（２００ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ、１当量）、および６ＭのＨＣｌ（１ｍＬ）、およびメタノール（ＭｅＯＨ）（１ｍＬ）を室温で添加した。混合物を、８０℃で一晩撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、減圧下で濃縮して、２－［１－（１－アミノエチル）シクロプロピル］酢酸メチル塩酸塩（３１０ｍｇ、収率９０％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．３１ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝１５８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５９４】

工程２：２０ｍＬバイアルに、２－［１－（１－アミノエチル）シクロプロピル］酢酸メチル塩酸塩（３００ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ、１．２当量）および２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）酢酸（工程６、実施例１４の生成物）（３８１ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ、１当量）、ヒドロキシベンゾトリアズル（ｈｙｄｒｏｘｙｂｅｎｚｏｔｒｉａｚｌｅ）（ＨＯＢＴ）（３４９ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ、２当量）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（ＥＤＣＩ）（４９５ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ、２当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）（５００ｍｇ、３．８７ｍｍｏｌ、３当量）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（４ｍＬ）を室温で添加した。混合物を、室温で１時間撹拌し、反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、室温の水（１０ｍＬ）でクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水（０．１％のＴＦＡ）中のＭｅＣＮ、２０分で５０％～６０％の勾配；検出器、ＵＶ２２０／２５４ｎｍ）によって精製して、２－（１－（１－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）エチル）シクロプロピル）酢酸メチル（化合物６９－ＯＭｅ）（１８０ｍｇ、収率２７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．９６ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４３５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ６．７０（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．７９－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｄｄ，Ｊ＝１６．４，１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１５（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．０９－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，６．０Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０６－０．９６（ｍ，２Ｈ），０．７３－０．６１（ｍ，３Ｈ），０．６０－０．５４（ｍ，１Ｈ），０．５２－０．４３（ｍ，２Ｈ）．

【０５９５】

工程３：化合物６９－ＯＭｅを、Ｃｈｉｒａｌ－分取ＨＰＬＣ（Ｌｕｘ ５ｕｍ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４、２．１２＊２５ｃｍ、５μｍ；移動相Ａ：ヘキサン（０．５％ ２ＭのNH_3－ＭｅＯＨ）、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ：ＥｔＯＨ＝１：１－－ＨＰＬＣ；流量：２０ｍＬ／分；勾配：１４分で４５％Ｂ～４５％Ｂ；波長：２２０／２５４ｎｍ）によって精製して、（Ｒ）－２－（１－（１－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）エチル）シクロプロピル）酢酸メチル（化合物６９Ａ＊－ＯＭｅ）（ＨＰＬＣ ＲＴ（分）：１１．７９；３５ｍｇ；純度９９％；ＬＣＭＳ：（ＥＳ、ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．９２ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４３５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）を白色の固体として、および（Ｓ）－２－（１－（１－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）エチル）シクロプロピル）酢酸メチル（化合物６９Ｂ＊－ＯＭｅ）（ＨＰＬＣ ＲＴ（分）：１３．０１；３２ｍｇ；純度９８％；ＬＣＭＳ：（ＥＳ、ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．９２ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４３５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）を白色の固体として得た。任意に割り当てた立体化学。

【０５９６】

工程４：８ｍＬバイアルに、化合物６９Ａ＊－ＯＭｅ（３０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、

１当量）、トリメチルスタンナノール（３７．５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、３当量）、およびテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（０．５ｍＬ）を室温で添加した。混合物を、６０℃で１６時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、室温の水（１０ｍＬ）でクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水（５ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）中のＭｅＣＮ、２０分で５０％～６０％の勾配；検出器、ＵＶ２２０／２５４ｎｍ）によって精製して、（Ｒ）－２－（１－（１－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）エチル）シクロプロピル）酢酸（化合物６９Ａ＊）（１１．７ｍｇ、収率４０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．５３ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４２１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ　６．６９（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５５－４．４２（ｍ，２Ｈ），３．６１（ｓ，１Ｈ），２．６７（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１０－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，６Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０３－０．９３（ｍ，２Ｈ），０．７３－０．６３（ｍ，２Ｈ），０．６２－０．５５（ｍ，１Ｈ），０．５５－０．４３（ｍ，３Ｈ）．

【０５９７】

工程５：８ｍＬバイアルに、化合物６９Ｂ＊－ＯＭｅ（３０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、１当量）、トリメチルスタンナノール（３７．４６ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、３当量）、およびテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（０．５ｍＬ）を室温で添加した。混合物を、６０℃で１６時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、室温の水（１０ｍＬ）でクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水（５ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）中のＭｅＣＮ、２０分で４５％～６０％の勾配；検出器、ＵＶ２２０／２５４ｎｍ）によって精製して得た　これによって、（Ｓ）－２－（１－（１－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）エチル）シクロプロピル）酢酸（化合物６９Ｂ＊）（１１．５ｍｇ、収率４０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．４９ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４２１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ　６．６８（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｄｄ，Ｊ＝６．６，１．８Ｈｚ，２Ｈ），３．６８－３．３７（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．１１－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｓ，６Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０３－０．９５（ｍ，２Ｈ），０．７２－０．６６（ｍ，２Ｈ），０．６１－０．４１（ｍ，４Ｈ）．

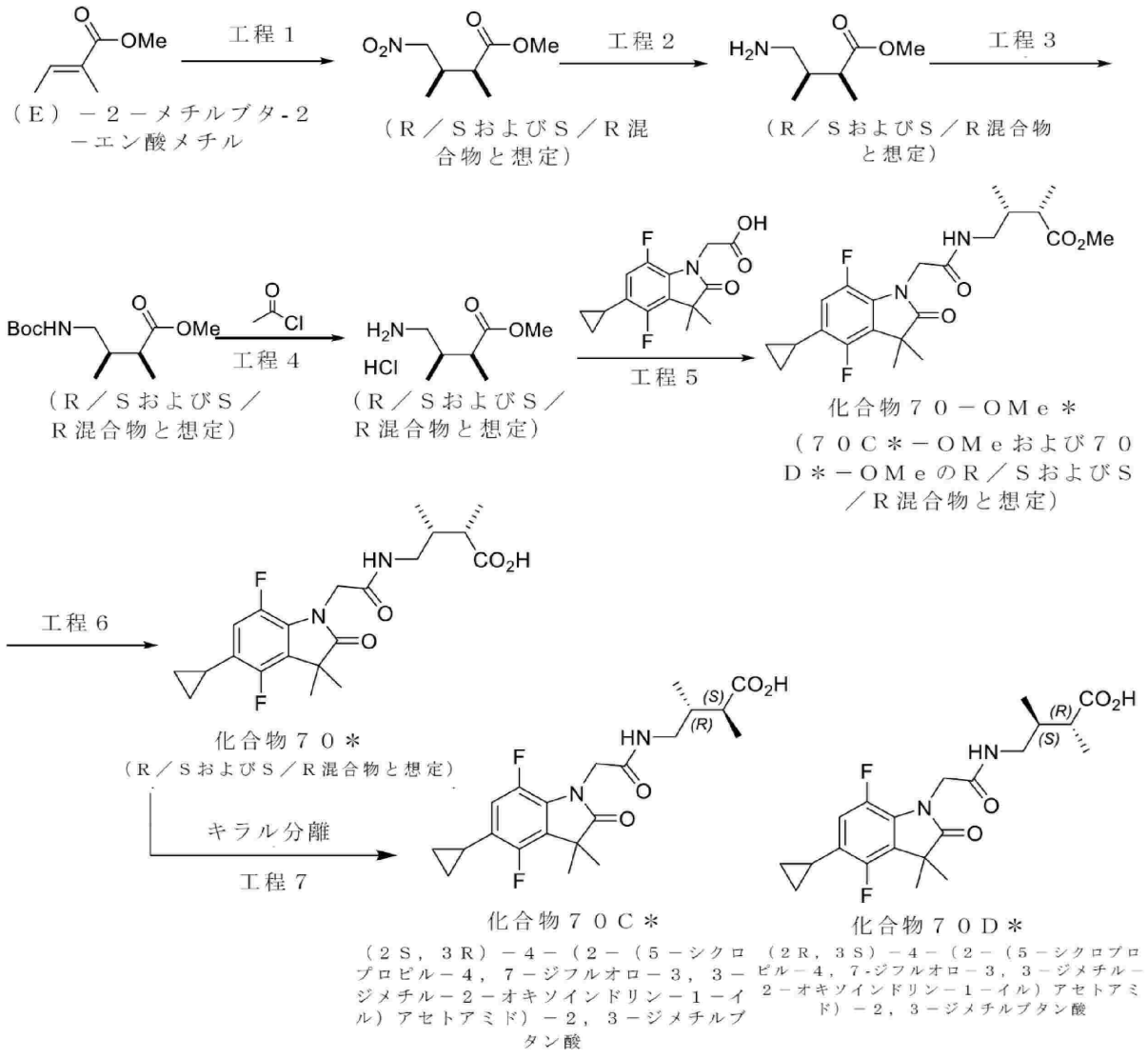
【０５９８】

実施例２５：４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－２，３－ジメチルブタン酸（化合物７０、ｒａｃ－７０）、（２Ｓ，３Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－２，３－ジメチルブタン酸（化合物７０Ａ＊）、（２Ｒ，３Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－２，３－ジメチルブタン酸（化合物７０Ｂ＊）、（２Ｓ，３Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－２，３－ジメチルブタン酸（化合物７０Ｃ＊）、（２Ｒ，３Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－２，３－ジメチルブタン酸（化

合物７０Ｄ＊）、（２Ｓ，３Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－２，３－ジメチルブタン酸メチル（化合物７０Ａ＊－ＯＭｅ）、（２Ｒ，３Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－２，３－ジメチルブタン酸メチル（化合物７０Ｂ＊－ＯＭｅ）、（２Ｓ，３Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－２，３－ジメチルブタン酸メチル（化合物７０Ｃ＊－ＯＭｅ）、および（２Ｒ，３Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－２，３－ジメチルブタン酸メチル（化合物７０Ｄ＊－ＯＭｅ）

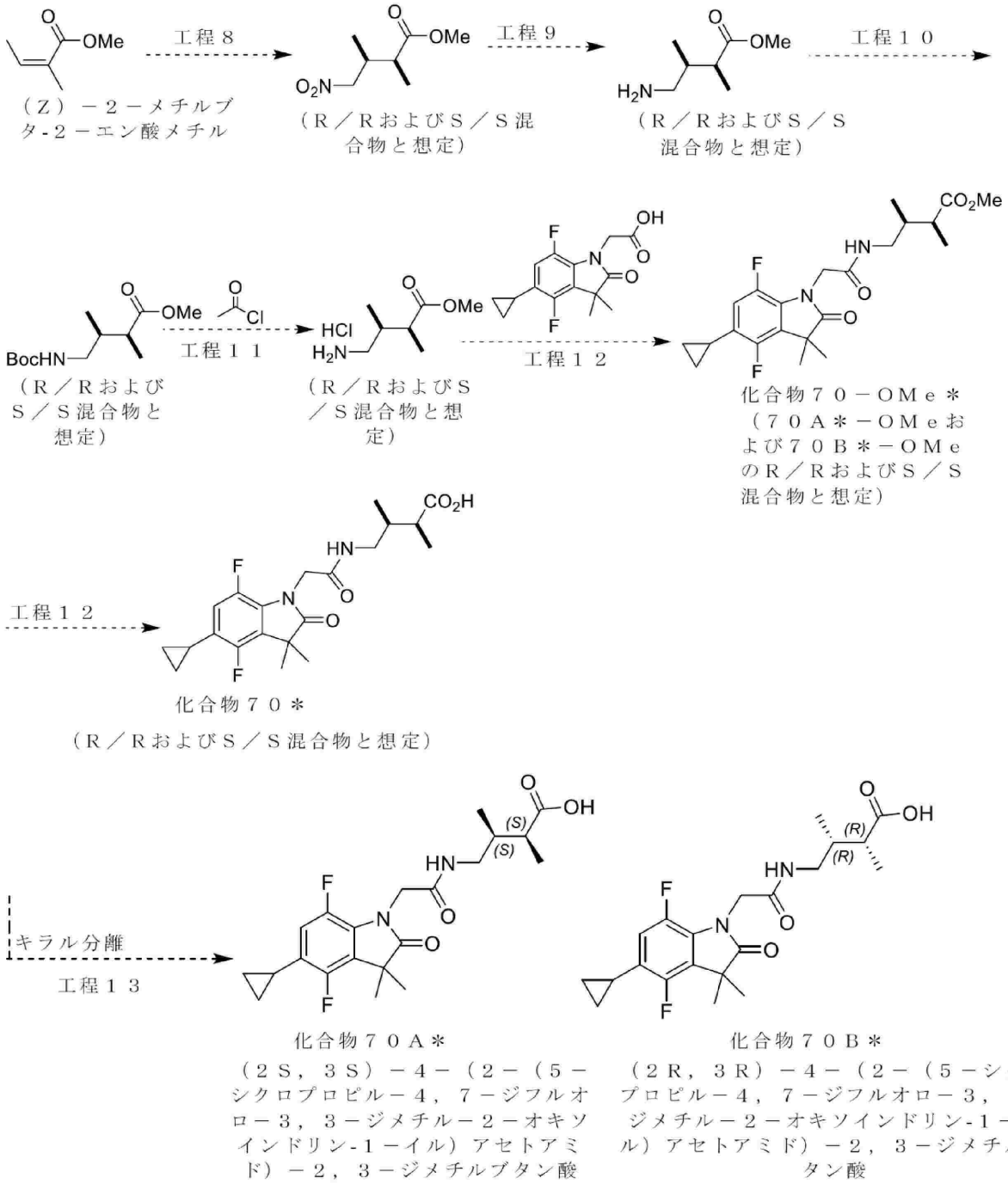
【化１３０】

スキーム２５Ａ．



【化１３１】

スキーム２５Ｂ．



工程１：４０ｍＬバイアルに、（Ｅ）－２－メチルブタ－２－エン酸メチル（１ｇ、８．７６ｍｍｏｌ、１当量）、K_2CO_3（１２１０ｍｇ、８．７６ｍｍｏｌ、１当量）、ニトロメタン（５３５ｍｇ、８．７６ｍｍｏｌ、１当量）、およびメチルトリオクチルアザニウムクロリド（２８３ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ、０．０８当量）を室温で添加した。得られた混合物を、室温で１６時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをアセトニトリル（５ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。これによって、粗２，３－ジメチル－４－ニトロブタン酸メチル（Ｓ／ＲおよびＲ／Ｓ混合物＊と想定）（１ｇ、収率４９％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．４７９ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝１７６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５９９】

工程２：２５０ｍＬの丸底フラスコに、粗２，３－ジメチル－４－ニトロブタン酸メチル（Ｓ／ＲおよびＲ／Ｓ混合物と想定＊）（１ｇ、５．７０ｍｍｏｌ、１当量）、Ｆｅ（３．１８ｇ、５７．１ｍｍｏｌ、１０当量）、NH_4Cl（３．０５ｇ、５７．１ｍｍｏｌ、１０当量）、H_2O（４ｍＬ）、およびメタノール（ＭｅＯＨ）（２０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で、８０℃で２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨ（３×２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。これによって、４－アミノ－２，３－ジメチルブタン酸メチル（Ｓ／ＲおよびＲ／Ｓ混合物＊と想定）（８００ｍｇ、収率６８％）を黄褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．１９０ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝１４６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６００】

工程３：４０ｍＬバイアルに、４－アミノ－２，３－ジメチルブタン酸メチル（Ｓ／ＲおよびＲ／Ｓ混合物＊と想定）（５００ｍｇ、３．４４ｍｍｏｌ、１当量）、メタノール（ＭｅＯＨ）（５ｍＬ）、H_2O（１ｍＬ）、二炭酸ジｔｅｒｔブチル（$(Boc)_2O$）（１．１２ｇ、５．１６ｍｍｏｌ、１．５当量）、および$NaHCO_3$（８６８ｍｇ、１０．３２ｍｍｏｌ、３当量）を室温で添加した。得られた混合物を、室温で１時間撹拌した。反応を、室温の水（５０ｍＬ）の添加によってクエンチした。得られた混合物を、CH_2Cl_2（３×５０ｍＬ）で抽出し、有機相を、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル／酢酸エチル（１：１）で溶出して、４－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２，３－ジメチルブタン酸メチル（Ｓ／ＲおよびＲ／Ｓ混合物＊と想定）（３００ｍｇ、収率２８％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．７８３ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝２４６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ６．７７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ），３．０２－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．３７（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），１．８１－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．７９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６０１】

工程４：８ｍＬバイアルに、（２Ｓ，３Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２，３－ジメチルブタン酸メチル（Ｓ／ＲおよびＲ／Ｓ混合物＊と想定）（２００ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ、１当量）およびメタノール（ＭｅＯＨ）（３ｍＬ）を添加し、塩化アセチル（９６．０ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、１当量）を室温での滴加によって添加した。得られた混合物を、室温で１時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、減圧下で濃縮した。これによって、４－アミノ－２，３－ジメチルブタン酸メチル塩酸塩（Ｓ／ＲおよびＲ／Ｓ混合物＊と想定）（２５０ｍｇ、収率９０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．２６５ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝１４６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６０２】

工程５：８ｍＬバイアルに、２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）酢酸（工程６、実施例１４の生成物）（１６０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ、１当量）、４－アミノ－２，３－ジメチルブタン酸メチル塩酸塩（Ｓ／ＲおよびＲ／Ｓ混合物＊と仮定）（２４６ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、２．５当量）、アセトニトリル（１．５ｍＬ）、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（ＴＣＦＨ）（１８２ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ、１．２当量）、およびＮ－メチルイミダゾール（ＮＭＩ）（１３３ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ、３当量）を室温で添加した。得られた混合物を、室温で１時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、室温の水（１０ｍＬ）の添加によってクエンチした。得られた混合物を、CH_2Cl_2（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機相を、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、逆相フラッ

シュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）によって精製して、４－［２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］－２，３－ジメチルブタン酸メチル（化合物７０－ＯＭｅ＊）（Ｓ／ＲおよびＲ／Ｓ混合物＊と想定；化合物７０Ｃ＊－ＯＭｅおよび７０Ｄ＊－ＯＭｅ）（４０ｍｇ、収率１７％）を無色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．３９４ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４２３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ　６．６９（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６８（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，３Ｈ），３．３０－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．５３－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９４（ｐ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．５１（ｓ，６Ｈ），１．１７（ｄｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０５－０．９６（ｍ，２Ｈ），０．９３（ｄｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．７２－０．６４（ｍ，２Ｈ）．

【０６０３】

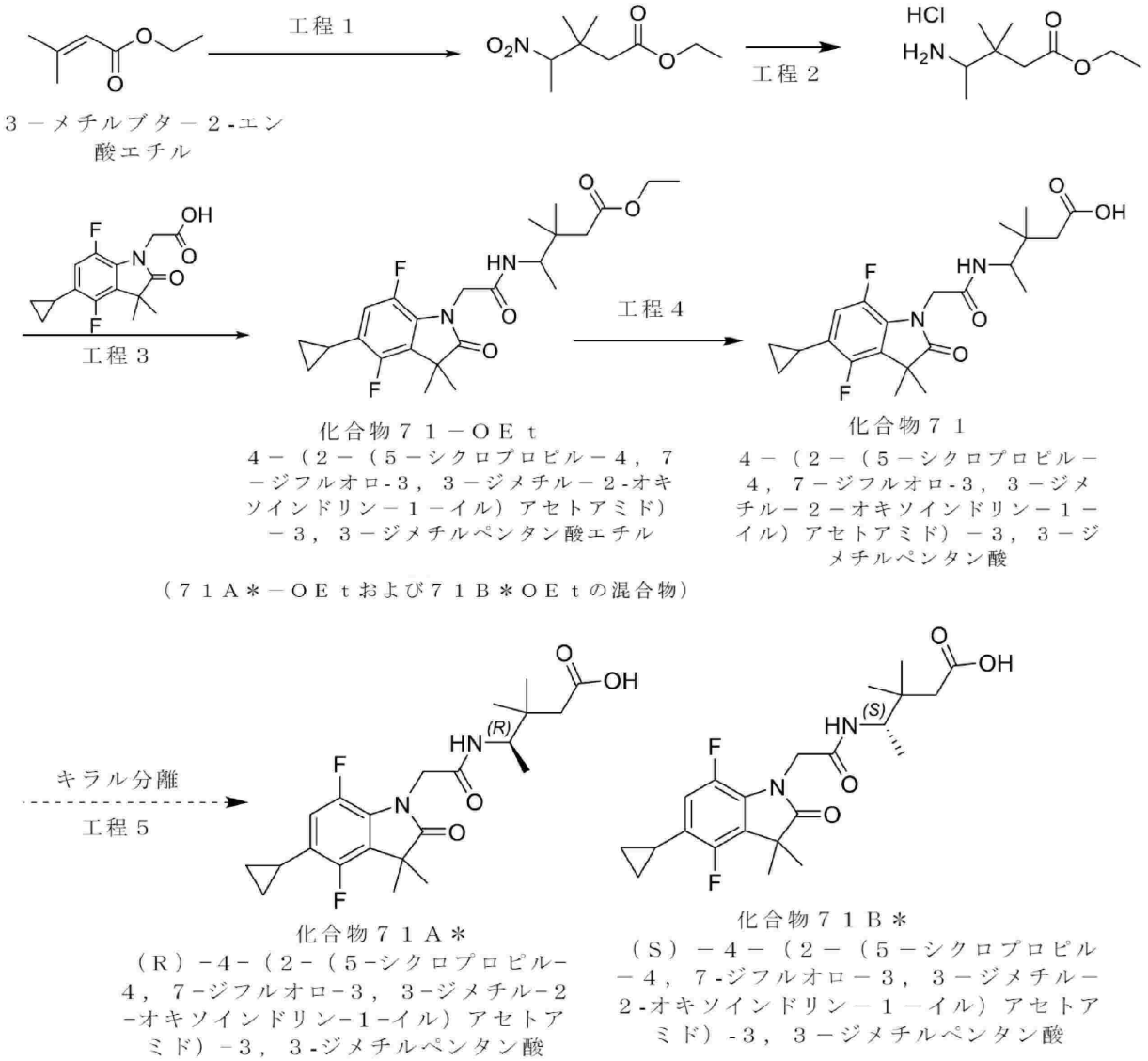
工程６：８ｍＬバイアルに、化合物７０－ＯＭｅ＊（Ｓ／ＲおよびＲ／Ｓ混合物＊と想定；化合物７０Ｃ＊－ＯＭｅおよび７０Ｄ＊－ＯＭｅ）（３０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ、１当量）、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１ｍＬ）、H_2O（０．２０ｍＬ）およびＬｉＯＨ（８．５０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ、５当量）を室温で添加した。得られた混合物を、室温で１時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。混合物を、ＨＣｌ（１Ｍ、２ｍＬ）でｐＨ３に調節した。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×５ｍＬ）で抽出し、有機相を、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、４－［２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］－２，３－ジメチルブタン酸（化合物７０＊）（Ｓ／ＲおよびＲ／Ｓ混合物＊と想定；化合物７０Ｃ＊および７０Ｄ＊）（２５ｍｇ、純度４０％）を淡黄色の固体として得、これを、分取ＨＰＬＣ（ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８　Ｃｏｌｕｍｎ、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：６０ｍＬ／分；勾配：１０分で２２％Ｂ～３２％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＨＰＬＣ　ＲＴ（分）：１１．８３）によって精製して、（化合物７０＊）（Ｓ／ＲおよびＲ／Ｓ混合物＊と想定；化合物７０Ｃ＊および７０Ｄ＊）（８ｍｇ、収率８％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．６１２ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４０９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ　６．６８（ｄｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３０－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．１８（ｄｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２５－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．０６－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．８７（ｐ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），１．５１（ｓ，６Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０２－０．９２（ｍ，５Ｈ），０．７２－０．６３（ｍ，２Ｈ）．

【０６０４】

工程７：化合物７０＊（Ｓ／ＲおよびＲ／Ｓ混合物＊と想定；化合物７０Ｃ＊および７０Ｄ＊）（８ｍｇ、純度９９％）のジアステレオマー混合物を、Ｃｈｉｒａｌ分取ＨＰＬＣ（Ｌｕｘ　５ｕｍ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－２　２．１２＊２５ｃｍ、５μｍ；移動相Ａ：ヘキサン（０．１％のＴＦＡ）、移動相Ｂ：イソプロパノール（ＩＰＡ）；流量：２０ｍＬ／分；勾配：２５分で１５％Ｂ～１５％Ｂ；波長：２２０／２５４ｎｍ）によって分離して、（２Ｓ，３Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－２，３－ジメチルブタン酸（化合物７０Ｃ＊）（ＨＰＬＣ　ＲＴ（分）：１６．０４；１ｍｇ；収率１０％）を白色の固体として、および（２Ｒ，３Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－２，３－ジメチルブタン酸（化合物７０Ｄ＊）（ＨＰＬＣ　ＲＴ（分）：２０．７５；０．９ｍｇ；収率１０％）を白色の固体として得た。任意に割り当てた立体化学。

【０６０５】
化合物７０Ｃ＊：ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．３０６ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４０９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），６．７９（ｄｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１２（ｓ，１Ｈ），３．０７－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．２７（ｐ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．０１－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．７７（ｐ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．４０（ｓ，６Ｈ），１．０４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９８－０．９１（ｍ，２Ｈ），０．８４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．７５－０．６４（ｍ，２Ｈ）．
【０６０６】
化合物７０Ｄ＊：ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．３１９ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４０９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｓ，２Ｈ），３．１２（ｓ，１Ｈ），３．０３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２６（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．０２－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｓ，６Ｈ），１．０４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９９－０．８９（ｍ，２Ｈ），０．８４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．７１（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ）．
【０６０７】
工程８～１３：（２Ｓ，３Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－２，３－ジメチルブタン酸（化合物７０Ａ＊）、（２Ｒ，３Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－２，３－ジメチルブタン酸（化合物７０Ｂ＊）、ならびに化合物７０Ａ＊－ＯＭｅおよび７０Ｂ＊－ＯＭｅは、工程１の出発物質として（Ｅ）－２－メチルブタ－２－エン酸メチルの代わりに（Ｚ）－２－メチルブタ－２－エン酸メチルを使用して、実施例２５の工程１～７に従って合成してもよい。
【０６０８】
実施例２６：４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルペンタン酸（化合物７１、ｒａｃ－７１）、（Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルペンタン酸（化合物７１Ａ＊）、（Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルペンタン酸（化合物７１Ｂ＊）、（Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルペンタン酸エチル（化合物７１Ａ＊－ＯＥｔ）、および（Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－ジメチルインドリン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルペンタン酸エチル（化合物７１Ｂ＊－ＯＥｔ）

【化１３２】



工程１：４０ｍＬの丸底フラスコに、３－メチルブター２－エン酸エチル（１０ｇ、８７．６ｍｍｏｌ、１．００当量）、フッ化テトラｎ－ブチルアンモニウム（ＴＢＡＦ）（ＴＨＦ中１Ｍ、８７ｍＬ、８７．６ｍｍｏｌ、１当量）、およびニトロエタン（６．５８ｇ、８７．６ｍｍｏｌ、１当量）を室温で添加した。混合物を、６０℃で４８時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル／酢酸エチル（６：１）で溶出して、３，３－ジメチル－４－ニトロペンタン酸エチル（５ｇ、収率３０％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．６８ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝２０４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６０９】

工程２：１００ｍＬの丸底フラスコに、３，３－ジメチル－４－ニトロペンタン酸エチル（５ｇ、２４．６ｍｍｏｌ、１当量）およびＺｎ（３．２２ｇ、４９．２ｍｍｏｌ、２当量）、ＨＣｌ（６Ｍ）、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２０ｍＬ）を室温で添加した。混合物を、室温で２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、４－アミノ－３，３－ジメチルペンタン酸エチル塩化水素（１ｇ、収率２４％）を無色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．４１ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝１７４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６１０】

工程３：ジクロロメタン（ＤＣＭ）（３ｍＬ）中の４－アミノ－３，３－ジメチルペン

タン酸エチル塩化水素（１４１ｍｇ、０．８１２ｍｍｏｌ、１．２当量）、２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）酢酸（工程６、実施例１４の生成物）、（２００ｍｇ、０．６７７ｍｍｏｌ、１当量）、ビス（２－オキソ－３－オキサゾリジニル）ホスフィン酸クロリド（ＢＯＰＣｌ）（３４４ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、２．０当量）、およびトリエチルアミン（ＴＥＡ）（１３７ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、２当量）の溶液を、室温で２時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を、逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水（０．１％のＴＦＡ）中のＭｅＣＮ、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）によって精製して、２つのエナンチオマー、化合物７１Ａ＊－ＯＥｔおよび化合物７１Ｂ＊－ＯＥｔの混合物を含む、４－［２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］－３，３－ジメチルペンタン酸エチル（化合物７１－ＯＥｔ）（１００ｍｇ、収率３３％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．０１ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４５１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６１１】

工程４：化合物７１－ＯＥｔ（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＣｌ（３Ｍ、１ｍＬ）、および酢酸（ＡｃＯＨ）（２ｍＬ）の溶液を、８０℃で１時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を、逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水（０．１％のＴＦＡ）中のＭｅＣＮ、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）によって精製して、粗残渣（３０ｍｇ）を得、これを、分取ＨＰＬＣ（ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８　Ｃｏｌｕｍｎ、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：６０ｍＬ／分；勾配：７．８分で１７％Ｂ～２７％Ｂ；波長：２５４／２７２ｎｍ；ＨＰＬＣ　ＲＴ（分）：１４．６７）によって精製して、４－［２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］－３，３－ジメチルペンタン酸（化合物７１）を得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．６７ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４２３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６１２】

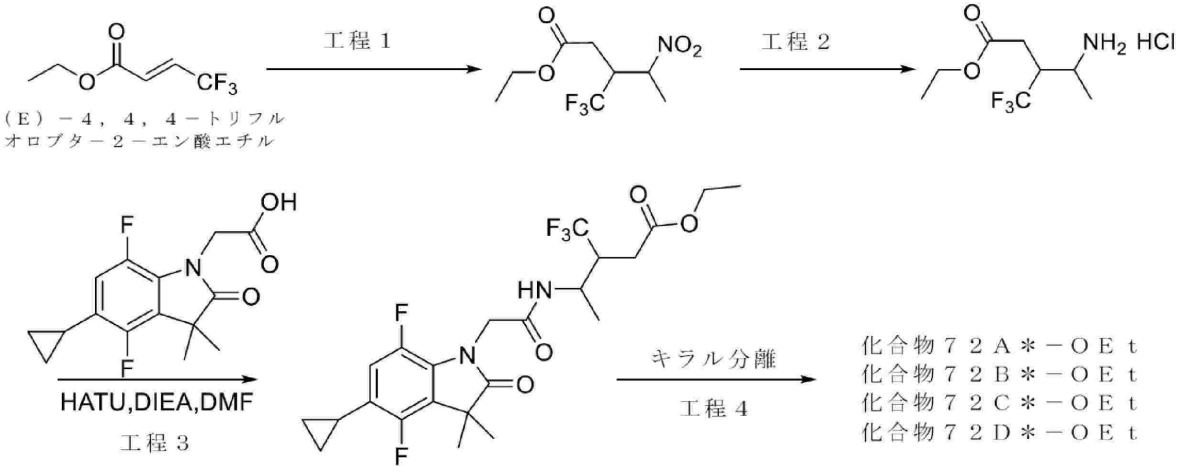
工程５：化合物７１の立体異性体を、キラル分取ＨＰＬＣを使用して分離して、（Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルペンタン酸（化合物７１Ａ＊）および（Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルペンタン酸（化合物７１Ｂ＊）を得てもよい。任意に割り当てた立体化学。

【０６１３】

実施例２７：４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸（化合物７２、ｒａｃ－７２）、（３Ｓ，４Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸（化合物７２Ａ＊）、（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸（化合物７２Ｂ＊）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸（化合物７２Ｃ＊）、（３Ｒ，４Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸（化合物７２Ｄ＊）、（３Ｓ，４Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－（トリフルオロメチル）ペン

タン酸エチル（化合物７２Ａ＊－ＯＥｔ）、（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸エチル（化合物７２Ｂ＊－ＯＥｔ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸エチル（化合物７２Ｃ＊－ＯＥｔ）、および（３Ｒ，４Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸エチル（化合物７２Ｄ＊－ＯＥｔ）

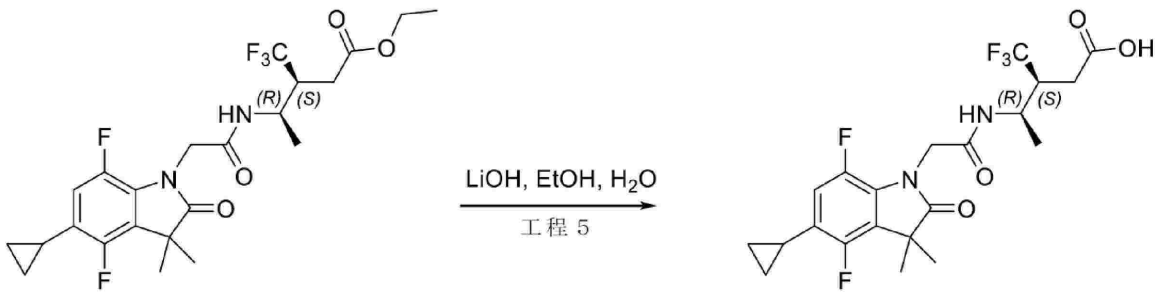
【化１３３－１】



（Ｅ）－４，４，４－トリフルオロブター２－エン酸エチル

化合物７２－ＯＥｔ

４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸エチル



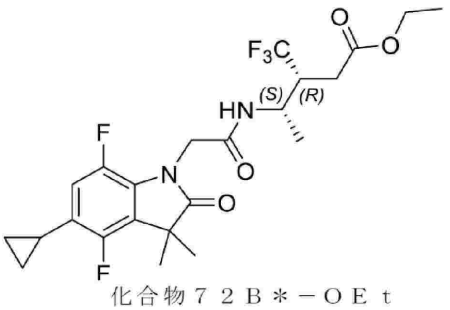
化合物７２Ａ＊－ＯＥｔ

（３Ｓ，４Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３．３－ジメチル－２－オキソインドエチルリン－１－イル）アセトアミド）－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸エチル

化合物７２Ａ＊

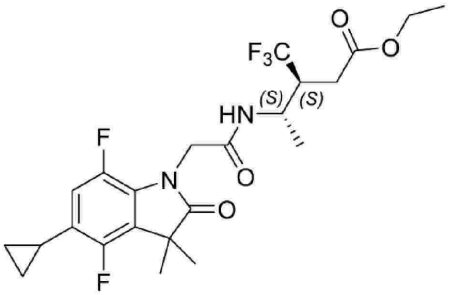
（３Ｓ，４Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸

【化１３３－２】



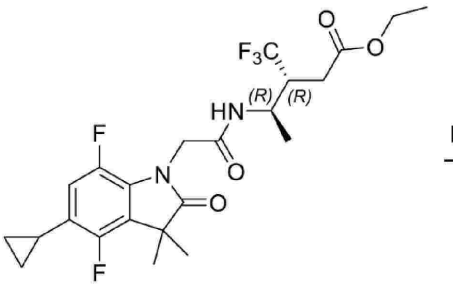
化合物７２Ｂ＊－ＯＥｔ

（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３．３－ジメチル－２－オキソインドエチルリン－１－イル）アセトアミド）－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸エチル



化合物７２Ｃ＊－ＯＥｔ

（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル-４，７－ジフルオロ－３．３－ジメチル－２－オキソインドエチルリン－１－イル）アセトアミド）－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸エチル



化合物７２Ｄ＊－ＯＥｔ

（３Ｒ，４Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７-ジフルオロ－３．３－ジメチル－２－オキソインドエチルリン-１－イル）アセトアミド）－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸エチル

$LiOH, EtOH, H_2O$

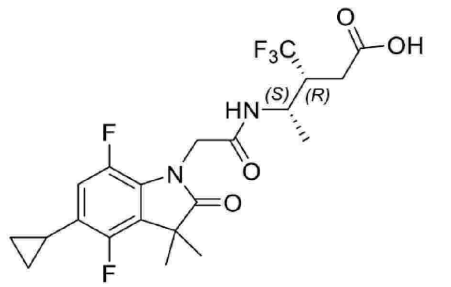
工程６

$LiOH, EtOH, H_2O$

工程７

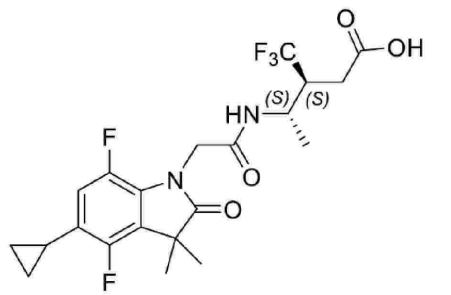
$LiOH, EtOH, H_2O$

工程８



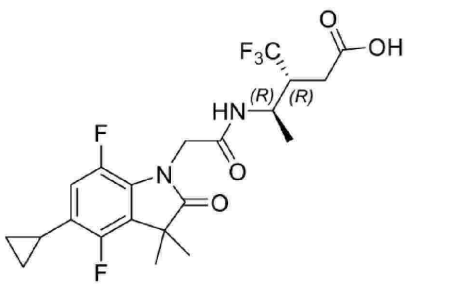
化合物７２Ｂ＊

（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸



化合物７２Ｃ＊

（３Ｓ，４Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７-ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸



化合物７２Ｄ＊

（３Ｒ，４Ｒ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸

工程１：４０ｍＬバイアルに、（２Ｅ）－４，４，４－トリフルオロブタ－２－エン酸エチル（５ｇ、２９．７ｍｍｏｌ、１当量）、ニトロエタン（６．７０ｇ、８９．２ｍｍｏｌ、３当量）、メチルトリオクチルアンモニウムクロリド（１．２ｇ、２．９７ｍｍｏｌ、０．１当量）、およびK_2CO_3（４．１１ｇ、２９．７ｍｍｏｌ、１当量）を室温で添加した。得られた混合物を、室温の窒素雰囲気下で１６時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応物を、室温の水（６０ｍＬ）でクエンチし、得られた混合物を、ＨＣｌ（２Ｍ）でｐＨ＝３に調節し、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を、ブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を、減圧下で濃縮して残渣を得、これを、逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）によって精製して、４－ニトロ－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸エチル（４つの立体異性体の混合物）（３ｇ、収率４１％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．８１６

ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝２４４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　５．１９－５．０６（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．０７（ｍ，２Ｈ），３．８６－３．６５（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．６５（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５０（ｍ，３Ｈ），１．２８－１．１７（ｍ，３Ｈ）．

【０６１４】

工程２：２５０ｍＬの丸底フラスコに、４－ニトロ－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸エチル（５００ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ、１当量）、ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）、およびＲａｎｅｙ　Ｎｉ（８８１ｍｇ、１０．３ｍｍｏｌ、５当量）を室温で添加した。得られた混合物を、室温の水素雰囲気下で１時間撹拌し、反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、濾過し、濾過ケーキを、エタノール（２×１０ｍＬ）、ＨＣｌ（２Ｍ、２．０ｍＬ）で洗浄し、次いで濾液を、減圧下で濃縮して、４－アミノ－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸エチル塩酸塩（２００ｍｇ、収率３９％）を褐色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．４７１ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝２１４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６１５】

工程３：２０ｍＬバイアルに、２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）酢酸（工程６、実施例１４の生成物）（２００ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ、１当量）、４－アミノ－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸エチル塩酸塩（３３８ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、２当量）、ヒドロキシベンゾトリアズル（ＨＯＢＴ）（１８３ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、２当量）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（ＥＤＣＩ）（２５８ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、２当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）（４３８ｍｇ、３．３８ｍｍｏｌ、５当量）、およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（３ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を、室温の窒素雰囲気下で１時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。反応を、室温の水（２０ｍＬ）でクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（３×３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を、ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を、減圧下で濃縮して残渣を得、これを、逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のＭｅＣＮ、４０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２２０／２５４ｎｍ）によって精製して、４－［２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸エチル（化合物７２－ＯＥｔ）（１２０ｍｇ、収率３６％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．９７２ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４９１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　６．６８（ｄｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５８－４．２８（ｍ，３Ｈ），４．２４－４．１０（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．４９（ｍ，２Ｈ），１．５１（ｓ，６Ｈ），１．４２－１．３８（ｍ，１Ｈ），１．３１－１．１８（ｍ，６Ｈ），１．０４－０．９３（ｍ，２Ｈ），０．７４－０．６３（ｍ，２Ｈ）．

【０６１６】

工程４：４つのジアステレオマーの４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸エチル（化合物７２－ＯＥｔ）（１２０ｍｇ）を、以下の条件（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＦ、２＊２５ｃｍ；移動相Ａ：ヘキサン（０．５％　２ＭのNH_3－ＭｅＯＨ）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ：ＤＣＭ＝１：１；流量：２０ｍＬ／分；勾配：９．５分で１０％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２２０／２５４ｎｍ）を用いる分取Ｃｈｉｒａｌ－ＨＰＬＣによって分離して、化合物７２Ａ＊－ＯＥｔ、化合物７２Ｂ＊－ＯＥｔ、および化合物７２Ｃ＊－ＯＥｔの混合物（５０ｍｇ、収率４２％、Ｃｈｉｒａｌ　ＨＰＬＣ　ＲＴ（分）＝５．９７；ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．１２２ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４９１．２［Ｍ$^{+}$Ｈ］＋）を白色の固体として、ならびに化合物７２Ｄ＊－ＯＥｔ、（４０ｍｇ、収率＝３３％、Ｃｈｉｒａｌ　ＨＰＬＣ　ＲＴ（分）＝７．０４；ＬＣＭ

Ｓ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．１０９ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４９１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）を白色の固体として得た。化合物７２Ａ＊－ＯＥｔ、化合物７２Ｂ＊－ＯＥｔ、および化合物７２Ｃ＊－ＯＥｔの混合物（５０ｍｇ）を、分取Ｃｈｉｒａｌ－ＨＰＬＣ（Ｌｕｘ５μｍ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４、２．１２＊２５ｃｍ；移動相Ａ：ヘキサン（０．５％ ２ＭのＮＨ$_3$－ＭｅＯＨ）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ：ヘキサン＝１：１；流量：２０ｍＬ／分；勾配：１７分で１０％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２２０／２５４ｎｍ）によってさらに分離して、（３Ｓ，４Ｒ）－４－［２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸エチル（化合物７２Ａ＊－ＯＥｔ）（７．０ｍｇ、収率１４％；Ｃｈｉｒａｌ ＨＰＬＣ ＲＴ（分）：１１．９５；ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．５９８ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４９１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）を白色の固体として、（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－１－イル）アセトアミド）－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸エチル（化合物７２Ｂ＊－ＯＥｔ）（２０ｍｇ、収率４０％；Ｃｈｉｒａｌ ＨＰＬＣ ＲＴ（分）：１３．８３；ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．６０４ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４９１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）を白色の固体として、および（３Ｓ，４Ｓ）－４－［２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸エチル（化合物７２Ｃ＊－ＯＥｔ）（１０ｍｇ、収率２０％；Ｃｈｉｒａｌ ＨＰＬＣ ＲＴ（分）：１５．４６；ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝１．６０３ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４９１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）を白色の固体として得た。

【０６１７】

工程５：８ｍＬバイアルに、（３Ｓ，４Ｒ）－４－［２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸エチル（化合物７２Ａ＊－ＯＥｔ）（１０．０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１当量）、エタノール（ＥｔＯＨ）（０．８０ｍＬ）、H_2O（０．２０ｍＬ）、およびＬｉＯＨ（２．４４ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、５当量）を室温で添加した。得られた混合物を、室温で１時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。混合物を、ＨＣｌ（２Ｍ、水溶液）でｐＨ＝４に調節した。得られた混合物を、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これによって、（３Ｓ，４Ｒ）－４－［２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸（化合物７２Ａ＊）（５ｍｇ、純度７０％）を褐色の油状物として得た。生成物を、分取Ｃｈｉｒａｌ－ＨＰＬＣ（Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、３０＊１５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％のＴＦＡ）、移動相Ｂ：アセトニトリル（ＭｅＣＮ）；流量：６０ｍＬ／分；勾配：２分で５％Ｂ～５％Ｂ、１０分で３８％Ｂ～４８％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ）によって精製して、（３Ｓ，４Ｒ）－４－［２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸（化合物７２Ａ＊）（１．０ｍｇ、収率１１％、Ｃｈｉｒａｌ ＨＰＬＣ ＲＴ（分）：１０．２）を白色の固体として得た。

【０６１８】

工程６：８ｍＬバイアルに、（３Ｒ，４Ｓ）－４－［２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸エチル（化合物７２Ｂ＊－ＯＥｔ）（７．０ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ、１当量）、エタノール（ＥｔＯＨ）（０．８０ｍＬ）、H_2O（０．２０ｍＬ）、およびＬｉＯＨ（１．７１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、５当量）を室温で添加した。得られた混合物を、室温の窒素雰囲気下で１時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。混合物／残渣を、ＨＣｌ（２Ｍ、水溶液）でｐＨ＝４に調節

した。得られた混合物を、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これによって、（３Ｒ，４Ｓ）－４－［２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸（化合物７２Ｂ＊）（６．０ｍｇ、純度８０％）を褐色の油状物として得た。生成物を、分取Ｃｈｉｒａｌ－ＨＰＬＣ（Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、３０＊１５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％のＴＦＡ）、移動相Ｂ：アセトニトリル（ＭｅＣＮ）；流量：６０ｍＬ／分；勾配：２分で５％Ｂ～５％Ｂ、１０分で３８％Ｂ～４８％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ）によって精製して、（３Ｒ，４Ｓ）－４－［２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸（化合物７２Ｂ＊）（１．９ｍｇ、収率２９％、Ｃｈｉｒａｌ ＨＰＬＣ ＲＴ（分）：１０．２）を白色の固体として得た。

【０６１９】

工程７：８ｍＬバイアルに、（３Ｓ，４Ｓ）－４－［２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸エチル（化合物７２Ｃ＊－ＯＥｔ）（２０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、１当量）、エタノール（ＥｔＯＨ）（０．８０ｍＬ）、H_2O（０．２０ｍＬ）、およびＬｉＯＨ（４．９ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、５当量）を室温で添加した。得られた混合物を、室温で１時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。混合物を、ＨＣｌ（２Ｍ、水溶液）でｐＨ＝４に調節した。得られた混合物を、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これによって、（３Ｓ，４Ｓ）－４－［２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸（化合物７２Ｃ＊）（１８ｍｇ、純度８５％）を褐色の油状物として得た。生成物を、以下の条件（Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、３０＊１５０ｍｍ ５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％のＴＦＡ）、移動相Ｂ：アセトニトリル（ＭｅＣＮ）；流量：６０ｍＬ／分；勾配：２分で５％Ｂ～５％Ｂ、１０分で３８％Ｂ～４８％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ）を用いる分取ＨＰＬＣによって精製して、（３Ｓ，４Ｓ）－４－［２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸（化合物７２Ｃ＊）（１６ｍｇ、収率８４％、Ｃｈｉｒａｌ ＨＰＬＣ ＲＴ（分）：１０．２）を白色の固体として得た。

【０６２０】

工程８：８ｍＬバイアルに、（３Ｒ，４Ｒ）－４－［２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸エチル（化合物７２Ｄ＊－ＯＥｔ）（４０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ、１当量）、エタノール（ＥｔＯＨ）（０．８０ｍＬ）、H_2O（０．２０ｍＬ）、およびＬｉＯＨ（９．８ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ、５当量）を室温で添加した。得られた混合物を、室温で１時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによってモニタリングした。得られた混合物を、水（２０ｍＬ）で希釈した。混合物を、ＨＣｌ（２Ｍ、水溶液）でｐＨ＝４に調節した。得られた混合物を、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これによって、（３Ｒ，４Ｒ）－４－［２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸（化合物７２Ｄ＊）（３５ｍｇ、純度８０％）を褐色の油状物として得た。生成物を、分取ＨＰＬＣ（Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、３０＊１５０ｍｍ ５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％のＴＦＡ）、移動相Ｂ：アセトニトリル（ＭｅＣＮ）；流量：６０ｍＬ／分

；勾配：２分で５％Ｂ～５％Ｂ、１０分で３８％Ｂ～４８％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ）を用いる分取ＨＰＬＣによって精製して、（３Ｒ，４Ｒ）－４－［２－（５－シクロプロピル－４，７－ジフルオロ－３，３－ジメチル－２－オキソインドール－１－イル）アセトアミド］－３－（トリフルオロメチル）ペンタン酸（化合物７２Ｄ＊）（２１ｍｇ、収率５６％、Ｃｈｉｒａｌ　ＨＰＬＣ　ＲＴ（分）：９．２）を白色の固体として得た。

【０６２１】

化合物７２Ａ＊：ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．９２５ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４６３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　６．６８（ｄｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），４．４２－４．２９（ｍ，１Ｈ），３．０６－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．４９（ｍ，２Ｈ），２．０９－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｓ，６Ｈ），１．３６－１．２３（ｍ，３Ｈ），１．０６－０．９４（ｍ，２Ｈ），０．７７－０．６３（ｍ，２Ｈ）．

【０６２２】

化合物７２Ｂ＊：ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．９２８ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４６３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　６．６８（ｄｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），４．４１－４．３１（ｍ，１Ｈ），３．０３－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．４９（ｍ，２Ｈ），２．０９－２．００（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｓ，６Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０３－０．９５（ｍ，２Ｈ），０．７６－０．６３（ｍ，２Ｈ）．

【０６２３】

化合物７２Ｃ＊：ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．９３６ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４６３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　６．６８（ｄｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５７－４．４４（ｍ，２Ｈ），４．４３－４．３３（ｍ，１Ｈ），３．１９－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．１０－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｓ，６Ｈ），１．３２－１．２１（ｍ，３Ｈ），１．０４－０．９４（ｍ，２Ｈ），０．７３－０．６４（ｍ，２Ｈ）．

【０６２４】

化合物７２Ｄ＊：ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ＲＴ＝０．９３１ｍｉｎ，ｍ／ｚ＝４６３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　６．６８（ｄｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５８－４．４３（ｍ，２Ｈ），４．４３－４．３５（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｓ，６Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０３－０．９５（ｍ，２Ｈ），０．７３－０．６６（ｍ，２Ｈ）．

【０６２５】

以下の表Ａに提供される追加の化合物は、上記の調製方法および実施例に提供される一般スキーム１～１２に従って調製されているか、または調製されてもよい。記載の調製方法に従って合成された各化合物について、ＬＣＭＳデータを提供する。化合物番号（＃）の横にあるアスタリクス（＊）は、任意の立体化学が割り当てられていることを意味する。アッセイ方法で提供される実施例およびデータの目的では、「Ｒａｃ」は、２つ以上の立体異性体の混合物（必ずしも当量である必要はない）を意味する。

【表４－１】

表 A.追加の化合物			
#	化合物名	LCMS	調製方法
Rac-3	3-(3-(2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)テトラヒドロフラン-3-イル)プロパン酸 以下の混合物: (S)-3-(3-(2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)テトラヒドロフラン-3-イル)プロパン酸(化合物 3A*) (R)-3-(3-(2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)テトラヒドロフラン-3-イル)プロパン酸(化合物 3B*)	441.37	化合物 3(Rac-3)は、2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)酢酸をインドリノン(酢酸)(i)試薬として、および 3-(3-アミノテトラヒドロフラン-3-イル)プロパン酸メチルをアミノエステル(iv)試薬として使用して、一般スキーム 2 に従って調製した。 化合物 3A*および化合物 3B*は、キラル分取 HPLC によって分離してもよい。
4	4-(2-(5-クロロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸	339.38	化合物 4 は、2-(5-クロロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)酢酸をインドリノン(酢酸)(i)試薬として、および 4-アミノブタン酸メチルをアミノエステル(iv)試薬として使用して、一般スキーム 2 に従って調製した。
6	4-(2-(5'-ブロモ-2'-オキソスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)アセトアミド)ブタン酸	381.35	化合物 6 は、5'-ブロモスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-2'-オンをインドリノン(vi)試薬として、および 4-アミノブタン酸メチルをアミノエステル(iv)試薬として使用して、一般スキーム 3 に従って調製した。
7	4-(2-(3,3,5-トリメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸	319.40	化合物 7 は、2-(5-メチル-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)酢酸をインドリノン(酢酸)(i)試薬として、および 4-アミノブタン酸メチルをアミノエステル(iv)試薬として使用して、一般スキーム 2 に従って調製した。

【表４－２】

表 A.追加の化合物			
#	化合物名	LCMS	調製方法
10	4-(2-(5-イソプロピル-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-4-メチルペンタン酸	375.20	化合物 10 は、2-(5-イソプロピル-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)酢酸をインドリノン(酢酸)(i)試薬として、および 4-アミノ-4-メチルペンタン酸メチルをアミノエステル(iv)試薬として使用して、一般スキーム 2 に従って調製した。
11A	(R)-N-(1-(1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-3-イル)-2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド(互変異性体 1) (R)-N-(1-(2H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-3-イル)-2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド(互変異性体 2)	450.40	化合物 11A は、2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)酢酸をインドリノン(酢酸)(i)試薬として、および(R)-1-(1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-3-アミンをアミノテトラゾール(ii)試薬として使用して、一般スキーム 1 に従って調製した。
11B	(S)-N-(1-(1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-3-イル)-2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド(互変異性体 1) (S)-N-(1-(2H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-3-イル)-2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド(互変異性体 2)	--	化合物 11B は、2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)酢酸をインドリノン(酢酸)(i)試薬として、および(S)-1-(1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-3-アミンをアミノテトラゾール(ii)試薬として使用して、一般スキーム 1 に従って調製した。
12	N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-2-(5-クロロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド(互変異性体 1) N-(3-(2H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-2-(5-クロロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド(互変異性体 2)	362.95	化合物 12 は、2-(5-クロロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)酢酸をインドリノン(酢酸)(i)試薬として、および 3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロパン-1-アミンをアミノテトラゾール(ii)試薬として使用して、一般スキーム 1 に従って調製した。
13	4-(2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタン酸	413.05	化合物 13 は、2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)酢酸をインドリノン(酢酸)(i)試薬として、および 4-アミノ-3,3-ジメチルブタン酸メチルをアミノエステル(iv)試薬として使用して、一般スキーム 2 に従って調製した。

【表４－３】

表 A.追加の化合物			
#	化合物名	LCMS	調製方法
14	4-(2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-2,2-ジメチルブタン酸	413.05	化合物 14 は、2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)酢酸をインドリノン(酢酸)(i)試薬として、および 4-アミノ-2,2-ジメチルブタン酸メチルをアミノエステル(iv)試薬として使用して、一般スキーム 2 に従って調製した。
17	N-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド(互変異性体 1) N-(2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド(互変異性体 2)	443.00	化合物 17 は、2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)酢酸をインドリノン(酢酸)(i)試薬として、および 2-(1H-テトラゾール-5-イル)アニリンをアミノテトラゾール(ii)試薬として使用して、一般スキーム 1 に従って調製した。
18	N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド(互変異性体 1) N-(3-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド(互変異性体 2)	441.00	化合物 18 は、2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)酢酸をインドリノン(酢酸)(i)試薬として、および 3-(1H-テトラゾール-5-イル)アニリンをアミノテトラゾール(ii)試薬として使用して、一般スキーム 1 に従って調製した。
19	N-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド(互変異性体 1) N-(4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド(互変異性体 2)	443.05	化合物 19 は、2-(5-ブロモ-3,4-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)酢酸をインドリノン(酢酸)(i)試薬として、および 3-(1H-テトラゾール-5-イル)アニリンをアミノテトラゾール(ii)試薬として使用して、一般スキーム 1 に従って調製した。
20	4-(2-(5-ブロモ-6-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸	401.00	化合物 20 は、5-ブロモ-6-フルオロ-3,3-ジメチルインドリン-2-オンをインドリノン(vi)試薬として、および 4-アミノブタン酸メチルをアミノエステル(iv)試薬として使用して、一般スキーム 3 に従って調製した。

【表４－４】

表 A.追加の化合物			
#	化合物名	LCMS	調製方法
21	4-(2-(5-ブロモ-4-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸	403.00	化合物 21 は、5-ブロモ-4-フルオロ-3,3-ジメチルインドリン-2-オンをインドリノン(vi)試薬として、および 4-アミノブタン酸メチルをアミノエステル(iv)試薬として使用して、一般スキーム 3 に従って調製した。
22	4-(2-(5-ヨード-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸	430.95	化合物 22 は、2-(5-ヨード-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)酢酸をインドリノン(酢酸)(i)試薬として、および 4-アミノブタン酸メチルをアミノエステル(iv)試薬として使用して、一般スキーム 2 に従って調製した。
23	N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)-N-メチルアセトアミド(互変異性体 1) N-(3-(2H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)-N-メチルアセトアミド(互変異性体 2)	420.90	化合物 23 は、2-(5-クロロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)酢酸をインドリノン(酢酸)(i)試薬として、および N-メチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロパン-1-アミンをアミノテトラゾール(ii)試薬として使用して、一般スキーム 1 に従って調製した。
25	4-(2-(5-シクロペンチル-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸	373.20	化合物 25 は、2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)酢酸メチルをインドリノン(vii)試薬として、2-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキソランをカップリングパートナー(xii)として、および 4-アミノブタン酸メチルをアミノエステル(iv)試薬として使用し、水素化工程を使用して、一般スキーム 5 に従って調製した。

【表４－５】

表 A.追加の化合物			
#	化合物名	LCMS	調製方法
26	2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)-N-((3R,5S)-5-メチル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-3-イル)アセトアミド(互変異性体 1) 2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)-N-((3R,5S)-5-メチル-1-(2H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-3-イル)アセトアミド(互変異性体 2)	480.10	化合物 26 は、5-ブロモ-3,3-ジメチルインドリン-2-オンをインドリノン(xx)試薬として、および(3R,5S)-5-メチル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-3-アミンをアミノテトラゾール(ii)試薬として使用して、一般スキーム 5 に従って調製した。
30	4-(2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)-N-メチルアセトアミド)ブタン酸	414.95	化合物 30 は、5-ブロモ-3,3-ジメチルインドリン-2-オンをインドリノン(xx)試薬として、および 4-(メチルアミノ)ブタン酸メチルをアミノエステル(iv)試薬として使用して、一般スキーム 7 に従って調製した。
31	4-(2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-4-メチルペンタン酸	429.05	化合物 31 は、5-ブロモ-3,3-ジメチルインドリン-2-オンをインドリノン(xx)試薬として、および 4-アミノ-4-メチルペンタン酸メチルをアミノエステル(iv)試薬として使用して、一般スキーム 7 に従って調製した。
32	2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)-N-(2-メチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ブタン-2-イル)アセトアミド(互変異性体 1) 2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)-N-(2-メチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ブタン-2-イル)アセトアミド(互変異性体 2)	451.10	化合物 32 は、5-ブロモ-3,3-ジメチルインドリン-2-オンをインドリノン(xx)試薬として、および 2-メチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ブタン-2-アミンをアミノテトラゾール(ii)試薬として使用して、一般スキーム 7 に従って調製した。
33	N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド(互変異性体 1) N-(3-(2H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド(互変異性体 2)	425.00	化合物 33 は、5-ブロモ-3,3-ジメチルインドリン-2-オンをインドリノン(xx)試薬として、および 3-(2H-テトラゾール-5-イル)プロパン-1-アミンをアミノテトラゾール(ii)試薬として使用して、一般スキーム 7 に従って調製した。

【表４－６】

表 A.追加の化合物			
#	化合物名	LCMS	調製方法
35	2-(1-((2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)メチル)シクロプロピル)酢酸	425.05	化合物 35 は、5-ブロモ-3,3-ジメチルインドリン-2-オンをインドリノン(xx)試薬として、および 2-(1-(アミノメチル)シクロプロピル)酢酸をアミノエステル(iv)試薬として使用して、一般スキーム 7 に従って調製した。
37	N-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド(互変異性体 1) N-(2-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド(互変異性体 2)	460.05	化合物 37 は、5-ブロモ-3,3-ジメチルインドリン-2-オンをインドリノン(xx)試薬として、および 2-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-アミンをアミノテトラゾール(ii)試薬として使用して、一般スキーム 7 に従って調製した。
38	N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド(互変異性体 1) N-(3-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド(互変異性体 2)	458.00	化合物 38 は、5-ブロモ-3,3-ジメチルインドリン-2-オンをインドリノン(xx)試薬として、および 3-(1H-テトラゾール-5-イル)イリジン-2-アミンをアミノテトラゾール(ii)試薬として使用して、一般スキーム 7 に従って調製した。
39	4-(2-(7-ヒドロキシ-3,3,5-トリメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸	335.15	化合物 39 は、3,3,5-トリメチルインドリン-2-オンをインドリノン(xx)試薬として、および 4-アミノブタン酸メチルをアミノエステル(iv)試薬として使用して、一般スキーム 7 に従って調製した。
40A*	(R)-3-(3-(2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)テトラヒドロフラン-3-イル)プロパン酸	457.10	化合物 40A*および 40B*は、5-ブロモ-3,3-ジメチルインドリン-2-オンをインドリノン(xx)試薬として、および 3-(3-アミノテト

【表４－７】

表 A.追加の化合物			
#	化合物名	LCMS	調製方法
40B*	(S)-3-(3-(2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)テトラヒドロフラン-3-イル)プロパン酸	457.05	ラヒドロフラン-3-イル)プロパン酸メチルをアミノエステル(iv)試薬として使用して、一般スキーム 7 に従って調製した。 混合物を、分取 HPLC(CHIRALPAK IA-3、4.6*50mm,3um;移動相 A: ヘキサン(0.1%の TFA):(MeOH:ジクロロメタン)80: 20;流量:1mL/分;勾配:0%B~0%B)によって精製して、40A*を第 1 の溶出ピークとして、および 40B*を第 2 の溶出ピークとして得た。
41A	(R)-4-(2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ペンタン酸	415.00	化合物 41A は、5-ブロモ-3,3-ジメチルインドリン-2-オンをインドリノン(xx)試薬として、および(R)-4-アミノペンタン酸メチルをアミノエステル(iv)試薬として使用して、一般スキーム 7 に従って調製した。
41B	(S)-4-(2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ペンタン酸	415.10	化合物 41B は、5-ブロモ-3,3-ジメチルインドリン-2-オンをインドリノン(xx)試薬として、および(S)-4-アミノペンタン酸をアミノエステル(iv)試薬として使用して、一般スキーム 7 に従って調製した。
42A*	(R)-4-(2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルブタン酸	415.00	化合物 42A*および 42B*は、5-ブロモ-3,3-ジメチルインドリン-2-オンをインドリノン(xx)試薬として、および 4-アミノ-3-メチ

【表４－８】

表 A.追加の化合物			
#	化合物名	LCMS	調製方法
42B*	(S)-4-(2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルブタン酸	415.00	ルブタン酸メチルをアミノエステル(iv)試薬として使用して、一般スキーム 7 に従って調製した。 次いで、混合物を、分取 HPLC(Xselect CSH C18 OBD Column、30*150mm 5μm;移動相 A:アセトニトリル、移動相 B:水(0.05%の TFA);流量:60mL/分;勾配:10 分で 26%B~36%B、36%B;波長: 254/220nm によって精製して、化合物 42A*を第 1 の溶出ピークとして、および化合物 42B*を第 2 の溶出ピークとして得た。
44	3-(1-(2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)シクロプロピル)プロパン酸	425.05	化合物 44 は、5-ブロモ-3,3-ジメチルインドリン-2-オンをインドリノン(xx)試薬として、および 3-(1-アミノシクロプロピル)プロパン酸メチル(iv)を使用して、一般スキーム 7 に従って調製した。
45	N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)-2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド(互変異性体 1) N-(3-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)-2-(5-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド(互変異性体 2)	460.00	化合物 42 は、5-ブロモ-4,3-ジメチルインドリン-2-オンをインドリノン(xx)試薬として、および 3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-アミンをアミノテトラゾール(ii)試薬として使用して、一般スキーム 7 に従って調製した。
47	4-(2-(5-クロロ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸	355.00	化合物 47 は、5-クロロ-3,3-ジメチルインドリン-2-オンをインドリノン(xx)試薬として、および 4-アミノブタン酸メチルをアミノエステル(iv)試薬として使用して、一般スキーム 7 に従って調製した。

【表４－９】

表 A.追加の化合物			
#	化合物名	LCMS	調製方法
48	4-(2-(5-クロロ-7-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸	356.95	化合物 48 は、7-フルオロ-3,3-ジメチルインドリン-2-オンをインドリノン(xxvi)試薬として、および 4-アミノブタン酸メチルをアミノエステル(iv)試薬として使用して、一般スキーム 8 に従って調製した。
49	2-((2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)メチル)安息香酸	433.00	化合物 49 は、2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)酢酸をインドリノン(酢酸)(i)試薬として、および 2-(アミノメチル)安息香酸をアミノエステル(iv)試薬として使用して、一般スキーム 2 に従って調製した。
50	4-(2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸	451.05	化合物 50 は、2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)酢酸をインドリノン(xx)試薬として、および 4-アミノブタン酸メチルをアミノエステル(iv)試薬として使用して、一般スキーム 7 に従って調製した。 2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)酢酸は、2-(5-ブロモ-7-ヨード-3,3-ジメチル-2-オキソインドール-1-イル)酢酸 tert-ブチル(工程 2、実施例 7 の生成物)からトリフルオロメチル化のための標準的な手順(DMF 中の $TMSCF_3$、KF、および CuI を使用し、80℃で加熱)を使用して調製した。
51	4-(2-(5-ブロモ-3,3-ジフルオロ-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸	392.95	化合物 51 は、5-ブロモ-3,3-ジフルオロインドリン-2-オンをインドリノン(vi)試薬として、および 4-アミノブタン酸メチルをアミノエステル(iv)試薬として使用して、一般スキーム 3 に従って調製した。

【表４－１０】

表 A.追加の化合物			
#	化合物名	LCMS	調製方法
52A*	(1S,2R)-2-(2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)シクロペンタン-1-カルボン酸	411.00	化合物 52A*は、2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)酢酸をインドリノン(酢酸)(i)試薬として、および(1S,2R)-2-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸メチルをアミノエステル(iv)試薬として使用して、一般スキーム 2 に従って調製した。
52B*	(1R,2S)-2-(2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)シクロペンタン-1-カルボン酸	409.05	化合物 52B*は、2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)酢酸をインドリノン(酢酸)(i)試薬として、(1R,2S)-2-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸メチルをアミノエステル(iv)試薬として使用して、一般スキーム 2 に従って調製した。
52C*	(1S,2S)-2-(2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)シクロペンタン-1-カルボン酸	411.00	化合物 52C*は、2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)酢酸をインドリノン(酢酸)(i)試薬として、および(1S,2S)-2-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸メチルをアミノエステル(iv)試薬として使用して、一般スキーム 2 に従って調製した。
52D*	(1R,2R)-2-(2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)シクロペンタン-1-カルボン酸	410.95	化合物 52D*は、2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)酢酸をインドリノン(酢酸)(i)試薬として、および(1R,2R)-2-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸メチルをアミノエステル(iv)試薬として使用して、一般スキーム 2 に従って調製した。
65	N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド(互変異性体 1) N-(3-(2H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド(互変異性体 2)	405.10	化合物 65 は、2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)酢酸をインドリノン(酢酸)(i)試薬として、および 3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロパン-1-アミンをアミノテトラゾール(ii)試薬として使用して、一般スキーム 1 に従って調製した。

【表４－１１】

表 A.追加の化合物			
#	化合物名	LCMS	調製方法
68A*	(3S,4S)-4-シクロプロピル-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルブタン酸	--	化合物 68A*、68B*、68C*、68D*は、2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミドをインドリノン(酢酸)(i)試薬として、および 4-アミノ-4-シクロプロピル-3-メチルブタン酸 tert-ブチル(工程 6、実施例 17 の生成物)をアミノエステル(iv)試薬として使用して、一般スキーム 2 に従って調製してもよい。
68B*	(3R,4R)-4-シクロプロピル-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルブタン酸	--	
68C*	(3S,4R)-4-シクロプロピル-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルブタン酸	--	
68D*	(3S,4R)-4-シクロプロピル-4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3-メチルブタン酸	--	

【０６２６】

生物学的アッセイ方法

（ｉ）ヒトＰＢＭＣ　ＮＬＲＰ３アッセイ

このアッセイの目的は、試験化合物が細胞系におけるヒトＮＬＲＰ３機能を妨げることができるかどうかを実証することである。

【０６２７】

試薬：ヒトＰＢＭＣ（正常）：ｉＸＣｅｌｌｓカタログ＃１０ＨＵ－００３；ＲＰＭＩ１６４０培地（ＡＴＣＣ修飾）：ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒカタログ＃Ａ１０４９１０１（完全培地：１０％のＦＢＳ、１％のＰｅｎ／Ｓｔｒｅｐ；アッセイ培地：１％のＰｅｎ／Ｓｔｒｅｐ；７５ｃｍ^{2}細胞培養フラスコ：Ｃｏｒｎｉｎｇカタログ＃４３０６４１Ｕ；９６ウェル細胞培養プレート：ＶＷＲカタログ＃１００６２－９００；ＬＰＳ（Ｅ．ｃｏｌｉ　Ｏ２６：Ｂ６）：Ｓｉｇｍａカタログ＃Ｌ２６５４、ＰＢＳ中５ｍｇ／ｍＬの保存液；ニゲリシンナトリウム塩：Ｓｉｇｍａカタログ＃Ｎ７１４３、エタノール中５ｍｇ／ｍＬ（６．７ｍＭ）の保存液。

【０６２８】

凍結保存したＰＢＭＣ（１０×１０^{6}細胞／バイアル）を３７℃の水浴中で２分間迅速に解凍し、１０ｍＬの完全培地中に移した。次いで、細胞を１２００ｒｐｍで５分間遠心分離し、４０ｍＬの完全培地に再懸濁させ、７５ｃｍ^{2}の細胞培養フラスコに移し、３７℃で５％のCO_2で一晩インキュベートした。翌日、ＰＢＭＣを遠心分離し、３０ｍＬのアッセイ培地に再懸濁させ（約３．３×１０^{5}細胞／ｍＬ）、９６ウェル細胞培養プレートに１００μＬ／ウェルで分配した。次いで、３００ｎｇ／ｍｌのＬＰＳを含有する５０μｌのアッセイ培地を、未処理の対照ウェル（ＬＰＳを含まない５０μｌのアッセイ培地）を除く各ウェルに添加した。次いで、細胞を、５％のCO_2を用いて、３７℃で４時間、ＬＰＳでプライミングした。１００％のジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）中の５００倍の試験化合物の濃度応答曲線（ＣＲＣ）を調製した。次いで、ＣＲＣを、アッセイ培地中で１：２５で希釈し、次いで、アッセイ培地中で１：５でさらに希釈し、０．８％のＤ

ＭＳＯ／アッセイ培地中で最終的に４倍のＣＲＣを得た。次いで、５０μＬ／ウェルの４倍の試験化合物ＣＲＣまたはビヒクル（０．８％のＤＭＳＯ／アッセイ培地）を各ウェルに移し、その後、５％のCO_2とともに、３７℃で３０分間インキュベートした。細胞を、４μＬの５００μＭのニゲリシンを、５％のCO_2とともに３７℃で１時間添加することによって刺激した。次いで、プレートを、１２００ｒｐｍで５分間遠心分離し、１００μｌの培地を、清潔な９６ウェル保存プレートに移し、分析するまで－８０℃で保存した。サイトカイン測定は、メソスケールプラットフォームを使用して実施した。選択性を確認するためにサイトカインパネルでＴＮＦ　αを定量する必要があったときに、細胞をＬＰＳでプライミングする３０分前に、化合物を添加した。

【０６２９】

ヒトＰＢＭＣ　ＮＬＲＰ３アッセイ：Ａは、０．３μＭ未満のIC_{50}値を表し、Ｂは、０．３μＭ以上かつ０．５μＭ未満のIC_{50}値を表し、Ｃは、０．５μＭ以上かつ１．０μＭ未満のIC_{50}値を表し、Ｄは、１．０μＭ以上かつ１０μＭ未満のIC_{50}値を表し、Ｅは、１０μＭ以上のIC_{50}値を表す。

【０６３０】

（ｉｉ）マウス全血（ｍＷＢ）ＮＬＲＰ３アッセイ

このアッセイの目的は、試験化合物が全血系におけるマウスＮＬＲＰ３機能を妨げることができるかどうかを実証することである。

【０６３１】

試薬：以下の試薬を使用した：採血管（Ｈｅｐａｒｉｎ）；Ｕ底９６ウェル組織培養（Ｆａｌｃｏｎ３５３０７７）；ＬＰＳ、ＡＴＰ、および化合物希釈用のＨＢＳＳ（Ｇｉｂｃｏ２４０２０－１１７）；ならびにＬＰＳ、Ｅ．ｃｏｌｉ血清型Ｏ２６：Ｂ６（Ｓｉｇｍａ　Ｌ－２６５４）。

【０６３２】

マウスＩＬ－１ｂ　ＭＳＤアッセイ：心穿刺によって、雌ＣＤ１マウス（９～１０週齢）から血液を採取した。血液を、９６ウェルのＵ底プレートのウェルごと（１３５μＬ）にプレートした。７．５μＬの２０倍のＬＰＳ（２０μｇ／ｍＬ、最終濃度１μｇ／ｍＬ）を添加し、穏やかなピペッティングによって混合し、混合物を、ＴＣインキュベータ内で５時間インキュベートした。７．５μＬのウェル当たり２０倍の化合物またはビヒクルを添加し、穏やかなピペッティングによって混合した。化合物を、ＨＢＳＳ中で１／５０に希釈し、２％のＤＭＳＯ中で２０倍の希釈曲線を調製した。混合物を、振盪（４５０ｒｐｍ）させながら、ＴＣインキュベータ内で３０分間インキュベートした。５μｌの３１倍のＡＴＰ（１５５ｍＭ、最終濃度５ｍＭ）を添加し、穏やかなピペッティングによって混合した。混合物を、振盪（４５０ｒｐｍ）させながら、ＴＣインキュベータ内で３０分間インキュベートした。プレートを８００×ｇで１０分間遠心分離し、約７０μＬの血漿を除去した。必要な場合、血漿を凍結した。マウスＩＬ－１ｂを、ＩＬ－１ｂ　ＭＳＤアッセイ（Ｋ１５２ＴＵＫ）で分析した。

【０６３３】

選択性を確認するためにサイトカインパネルでＴＮＦ　αを定量する必要があったときに、細胞をＬＰＳでプライミングする３０分前に、化合物を添加した。

【０６３４】

ｍＷＢ　ＩＬ－１βアッセイ：Ａは、０．３μＭ未満のIC_{50}値を表し、Ｂは、０．３μＭ以上かつ０．５μＭ未満のIC_{50}値を表し、Ｃは、０．５μＭ以上かつ１．０μＭ未満のIC_{50}値を表し、Ｄは、１．０μＭ以上のIC_{50}値を表す。

【０６３５】

（ｉｉｉ）ヒト全血（ｈＷＢ）ＮＬＲＰ３アッセイ

このアッセイの目的は、試験化合物が全血系におけるヒトＮＬＲＰ３機能を妨げることができるかどうかを実証することである。

【０６３６】

ヒト全血は、書面によるインフォームドコンセントを取得した後、健康なボランティア

から採取した。ヘパリンリチウムでコーティングしたチューブを使用して、ボランティアから血液を採取した。血液試料を、１ウェル当たり９０μｌを使用して、９６ウェルプレート上に分配した。プライミングは、５μｌのＬＰＳ（Ｏ２６：Ｂ６；Ｓｉｇｍａ　Ｌ－２６５４）を、１μｇ／ｍｌの最終濃度で、３７℃で、５％のCO_2を含む加湿インキュベータ内で４．５時間添加することによって実施した。ＮＬＲＰ３活性化の３０分前に、５μｌの２０倍の化合物溶液またはビヒクル（２％のＤＭＳＯ）を、各ウェルに添加し、プレートを、振盪器（４５０ｒｐｍ）上で、３７℃、５％のCO_2を含む加湿インキュベータ内でインキュベートした。次いで、１ウェル当たり３．３μｌの３１Ｘ　ＡＴＰ溶液を添加することによって、活性化を行った。３０分間の刺激の終了時に、プレートを遠心分離し（８００ｇ、１０分、室温）、各ウェルからの血漿を、－８０℃で凍結した。製造業者の指示に従って、メソスケール検出アッセイ（ＭＳＤ　Ｋ１５１ＴＵＫ）を使用して、上清中のＩＬ－１βレベルを分析した。

【０６３７】

ｈＷＢ　ＩＬ－１βアッセイ：Ａは、０．３μＭ未満のIC_{50}値を表し、Ｂは、０．３μＭ以上かつ０．５μＭ未満のIC_{50}値を表し、Ｃは、０．５μＭ以上かつ１．０μＭ未満のIC_{50}値を表し、Ｄは、１．０μＭ以上のIC_{50}値を表す。

【０６３８】

（ｉｖ）アッセイデータ

本明細書に記載の様々な化合物を、上記のアッセイに従って試験した。

【表５－１】

表 B.活性データ			
化合物#	PBMC IL-1β IC_{50}(uM)	mWB IL-1β IC_{50}(uM)	hWB IL-1β IC_{50}(uM)
1	A	A	D
2	A	A	D
Rac-3	A	--	C
4	--	--	D
5	E	--	--
6	C	--	--
7	D	--	--
8	C	--	--
9	C	--	--
10	B	--	--
11A	--	A	D
11B	--	--	--
12	--	--	--
13	A	--	--
14	D	--	--
15	E	--	--
16	A	C	C
17	--	--	--
18	--	--	--
19	--	--	--
20	D	--	--
21	A	--	A
22	A	--	A
23	--	--	--
24	A	A	--
25	E	--	--
26		C	--
27	E	--	--
28	A	--	D
29	--	--	D
30	A	--	D
31	A	--	C
32	--	--	D
33	A	--	D
35	A	--	D
36	E	--	--
37	--	--	--
38	--	--	--
39	--	--	--
40A*	--	--	--
40B*	--	--	--
41A	A	--	--
41B	A	--	D

【表５－２】

表 B.活性データ			
化合物#	PBMC IL-1β IC_{50}(uM)	mWB IL-1β IC_{50}(uM)	hWB IL-1β IC_{50}(uM)
42A*	A	--	--
42B*	A	--	--
44	A	--	--
45	--	--	--
47	--	--	B
48	--	--	--
49	E		--
50	E		--
51	B	--	--
52A*	E	--	--
52B*	--	--	--
52C*	--	--	--
52D*	--	--	--
56	A	A	C
57	A	A	B
58A*	A	--	C
58B*	--	--	--
58C*	--	--	--
58D*	--	--	--
59A	A	A	B
59B	--	--	--
60A*	A	A	C
60B*	--	--	--
60C*	--	--	--
60D*	--	--	--
61A	--	A	B
61B	--	--	C
62A	--	A	B
62B	--	--	--
63A	A	A	C
63B	--	--	--
64A	A	A	C
64B	--	--	--
65	A	A	C
66	A	A	A
67A*	--	--	--
67B*	--	--	--
67C*	--	--	D
67D*	--	--	B
68A*	--	--	--
68B*	--	--	--
68C*	--	--	--
68D*	--	--	--
69A*	--	--	--

【表５－３】

表 B.活性データ			
化合物#	PBMC IL-1β IC_{50}(uM)	mWB IL-1β IC_{50}(uM)	hWB IL-1β IC_{50}(uM)
69B*	--	--	--
70A*	--	--	--
70B*	--	--	--
70C*	--	--	--
70D*	--	--	--
71A*	--	--	--
71B*	--	--	--
72A*	--	--	--
72B*	--	--	--
72C*	--	--	--
72D*	--	--	--

【０６３９】

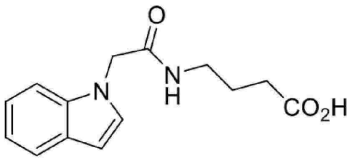
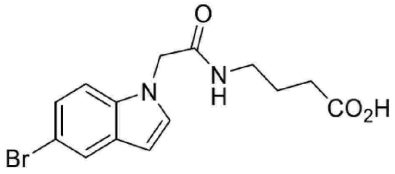
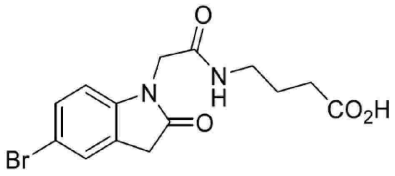
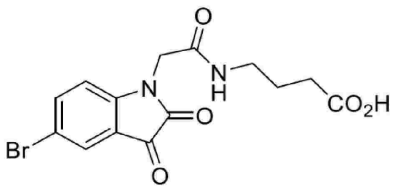
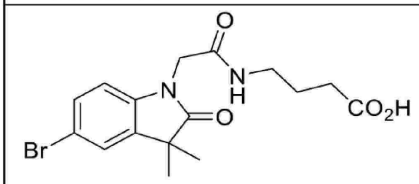
（ｖ）比較実施例

式（Ｉ）の化合物のある特定の特徴は、ＮＬＲＰ３に対する改善された阻害活性にとって重要であることが見出されている。

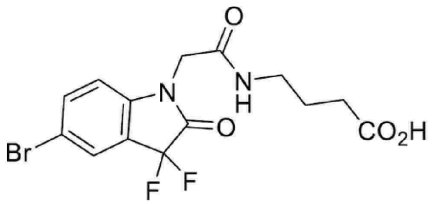
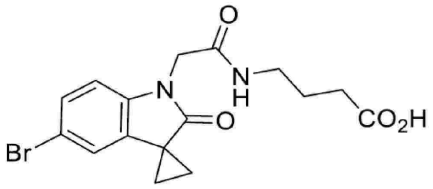
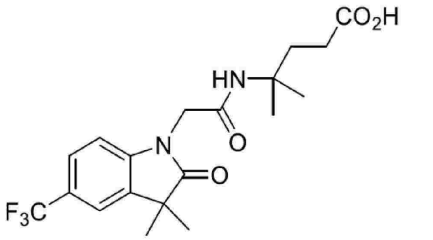
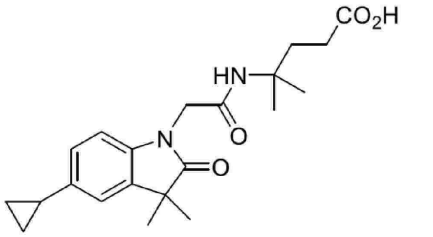
【０６４０】

例えば、式（Ｉ）の化合物は、少なくとも、R^5／R^5位にR^1置換およびジェミナル置換を含む。表Ｃ１から見ることができるように、対応するR^1位置に水素を有する化合物（比較実施例１）は、対応するR^1位に置換を有する化合物（例えば、ブロモ置換；例えば、比較実施例２および３を参照されたい）よりも効力が低いことが見出されている。しかしながら、R^1置換およびR^5／R^5位における置換の組み合わせは、ＮＬＲＰ３阻害の増加につながる。例えば、R^1位にブロモ置換を有するが、R^5／R^5位に水素を有する化合物（比較実施例２および３）、またはR^5／R^5位にオキソ基を有する化合物（比較実施例４）のより低い活性を、R^1におけるブロモ置換およびR^5／R^5ジメチル基（化合物２）、R^5／R^5ジフルオロ基（化合物５１）、または環化してシクロプロピルを形成するR^5／R^5基（化合物６）の両方を含む式（Ｉ）の化合物のより高い活性と比較する。さらに、ブロモに加えて、トリフルオロメチル（化合物８）およびシクロプロピル（化合物９）などの様々なR^1基が、良好な耐性を有することが見出されている。

【表６－１】

表 C1.R^1 および R^5/R^5 位	
化合物	PBMC IL-1β IC_{50}(uM)
 4-(2-(1H-インドール-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 比較実施例 1	>100 (「E」活性)
 4-(2-(5-ブロモ-1H-インドール-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 比較実施例 2	7.2 (「D」活性)
 4-(2-(5-ブロモ-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 比較実施例 3	47 (「E」活性)
 4-(2-(5-ブロモ-2,3-ジオキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 比較実施例 4	>100 (「E」活性)
 4-(2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 化合物 2	0.15 (「A」活性)

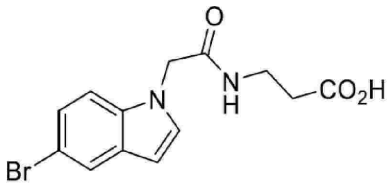
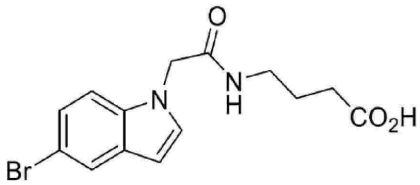
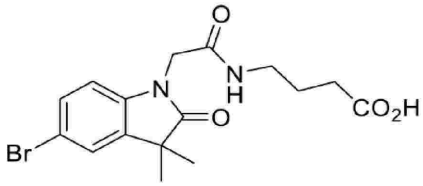
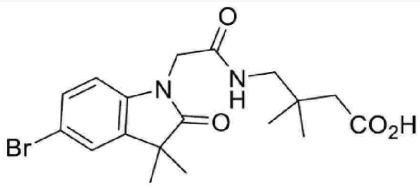
【表６－２】

表 C1.R^1および R^5/R^5位	
化合物	PBMC IL-1β IC_{50}(uM)
 4-(2-(5-ブロモ-3,3-ジフルオロ-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 化合物 51	0.41 (「B」活性)
 4-(2-(5'-ブロモ-2'-オキソスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)アセトアミド)ブタン酸 化合物 6	0.57 (「C」活性)
 4-(2-(3,3-ジメチル-2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)アセトアミド)-4-メチルペンタン酸 化合物 8	0.69 (「C」活性)
 4-(2-(5-シクロプロピル-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-4-メチルペンタン酸 化合物 9	0.67 (「C」活性)

【０６４１】

加えて、アミドＮ（R^7）基と末端テトラゾールまたはカルボン酸基との間のリンカー（例えば、少なくとも３つの連続した原子の長さを有するリンカー）は、より短いリンカー長を上回ってＮＬＲＰ３活性に改善を示す。例えば、２つの原子炭素リンカーを有する比較実施例５に対して、比較実施例２の改善されたＮＬＲＰ３活性、および長さが３つの連続した炭素原子であるリンカーを各々有する化合物２の劇的な改善された活性を実証する表Ｃ２を参照されたい。化合物１３によって例示されるように（および化合物２と比較して）、リンカー上のジメチル置換も良好に耐容される。

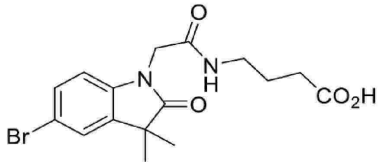
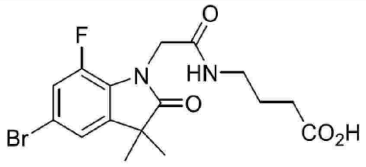
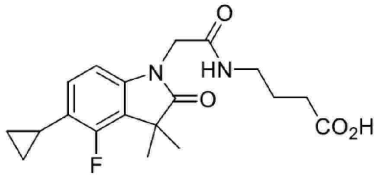
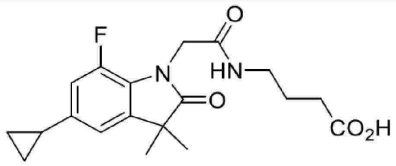
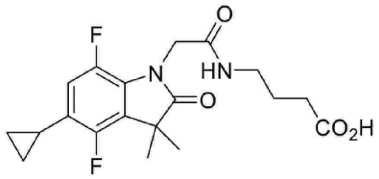
【表７】

表 C2.R4/Z リンカー長	
化合物	PBMC IL-1β IC_{50}(uM)
 3-(2-(5-ブロモ-1H-インドール-1-イル)アセトアミド)プロパン酸 比較実施例 5	>100 (「E」活性)
 4-(2-(5-ブロモ-1H-インドール-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 比較実施例 2	7.2 (「D」活性)
 4-(2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 化合物 2	0.15 (「A」活性)
 4-(2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタン酸 化合物 13	0.11 (「A」活性)

【０６４２】

二環式コア上の特定の置換パターンはまた、ＮＬＲＰ３活性を改善することが見出された。例えば、表Ｃ３に見ることができるように、R^1位における一置換は、良好なＮＬＲＰ３活性を提供するが、活性における向上は、コアオキソインドリニル環の二置換および三置換によって達成される。例えば、化合物２の活性を、化合物２４、５６、５７、および６６の活性と比較する。

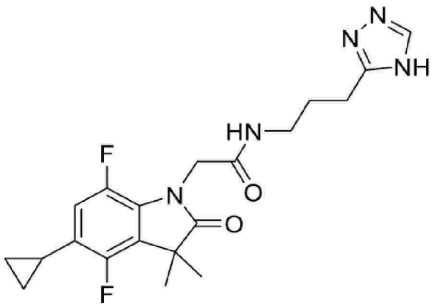
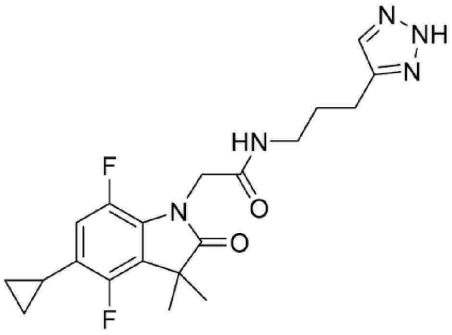
【表８】

表 C3.二環式コア置換	
化合物	PBMC IL-1β IC_{50}(uM)
 4-(2-(5-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 化合物 2	0.15 (「A」活性)
 4-(2-(5-ブロモ-7-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 化合物 24	0.020 (「A」活性)
 4-(2-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 化合物 56	0.046 (「A」活性)
 4-(2-(5-シクロプロピル-7-フルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 化合物 66	0.024 (「A」活性)
 4-(2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド)ブタン酸 化合物 57	0.059 (「A」活性)

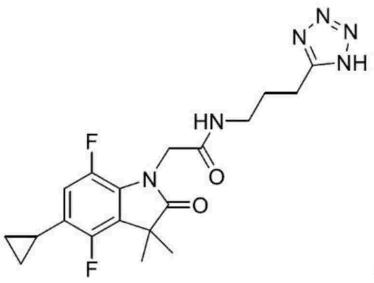
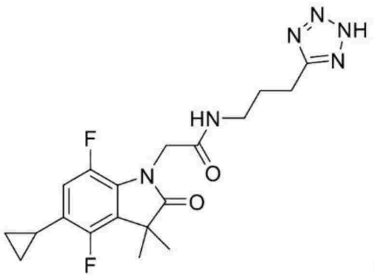
【０６４３】

末端テトラゾール基はまた、ＣＨ相同体を上回る改善された活性を提供することが見出された。例えば、テトラゾール含有化合物６５と比較して、比較実施例６（ＣＨ相同体）および比較実施例７（ＣＨ相同体）のより低いＮＬＲＰ３活性を実証する、表Ｃ４に提供されるデータを参照されたい。

【表９－１】

表 C4.テトラゾリル基	
化合物	PBMC IL-1β IC_{50}(uM)
 N-(3-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロピル)-2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド 比較実施例 6	0.941 (「C」活性)
 N-(3-(2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)プロピル)-2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド 比較実施例 7	0.676 (「C」活性)

【表９－２】

表 C4.テトラゾリル基	
化合物	PBMC IL-1β IC_{50}(uM)
N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド  化合物 65(互変異性体 1)	0.015 (「A」活性)
N-(3-(2H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-2-(5-シクロプロピル-4,7-ジフルオロ-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-1-イル)アセトアミド  化合物 65(互変異性体 2)	

【０６４４】

他の実施形態

別段定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術的および科学的用語は、本開示が属する当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書において、単数形はまた、文脈が別段明らかに示さない限り、複数を含む。

【０６４５】

本明細書で言及されるすべての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、参照により組み込まれる。本明細書で引用される参考文献は、特許請求される発明の先行技術であることは認められない。矛盾する場合、定義を含む本明細書が優先する。

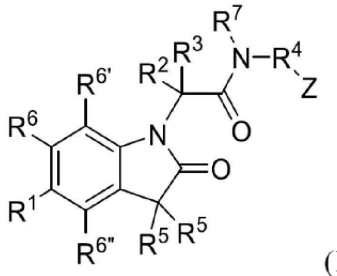
【０６４６】

本明細書に開示される化合物の化学構造と名称の間に矛盾がある場合、化学構造が優先する。

【０６４７】

前述の説明は、例示の目的のためにのみ示されており、本開示を開示された正確な形態に限定することを意図していないが、本明細書に添付される特許請求の範囲によって限定される。本開示の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかであろう。

【手続補正書】
【提出日】令和６年１１月１４日(２０２４.１１.１４)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物：
【化１】



(I)

またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは同位体誘導体（式中、
R^1が、ハロ、－ＣＮ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、またはC_3－C_{12}シクロアルキルであり、
各R^2およびR^3が、独立して、Ｈ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_{12}シクロアルキル、３～１２員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、もしくは５～１０員ヘテロアリールであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、もしくはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、もしくはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されているか、またはR^2およびR^3が、それらが結合している原子と一緒に環化して、C_3－C_{12}シクロアルキルもしくは３～１２員ヘテロシクリルを形成し、前記シクロアルキルもしくはヘテロシクリルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、もしくはC_1－C_6アルコキシで任意に置換されており、
R^4が、－C_1－C_6アルキル－、－（L_1）$_p$－（C_3－C_{12}シクロアルキル）－、－（L_1）$_p$－（３～１２員ヘテロシクリル）－、－（L_1）$_p$－（C_6－C_{10}アリール）－、または－（L_1）$_p$－（５～１０員ヘテロアリール）－であり、それぞれのL_1が、独立して、－（C（R^{L1}）$_2$）－であり、さらに、それぞれのR^{L1}が、独立して、Ｈ、ハロ、もしくはC_1－C_3アルキルであるか、または２つのR^{L1}基が、それらが結合している原子と一緒になって、C_{3-4}シクロアルキルを形成し、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、またはC_3シクロアルキルで任意に置換されており、
Ｚが、－（L_2）$_n$－（カルボン酸）または－（L_2）$_n$－テトラゾールであり、それぞれのL_2が、独立して、－（C（R^{L2}）$_2$－であり、さらに、それぞれのR^{L2}が、独立して、Ｈ、ハロ、もしくはC_1－C_3アルキルであるか、または２つのR^{L2}基が、それらが結合している原子と一緒になって、C_{3-4}シクロアルキルを形成し、前記アルキルまたはシクロアルキルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、C_1－C_6

アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、またはＣ３シクロアルキルで任意に置換されており、

各Ｒ５が、独立して、ハロもしくはＣ１－Ｃ６アルキルであり、前記アルキルが、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されているか、または両方のＲ５が、それらが結合している原子と一緒に環化して、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されているＣ３－Ｃ１２シクロアルキルを形成し、

Ｒ６が、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシであり、

Ｒ６’が、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシであり、

Ｒ６”が、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシであり、

Ｒ７が、独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ４アルキルであり、

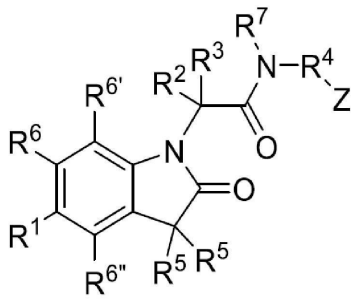
ｎが、０、１、２、または３の整数であり、

ｐが、０、１、または２の整数である）。

【請求項２】

式（Ｉ）の請求項１に記載の化合物：

【化２】



(I)]

またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは互変異性体（式中、

Ｒ１が、ハロ、ニトリル、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、またはＣ３－Ｃ１２シクロアルキルであり、

各Ｒ２およびＲ３が、独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、３～１２員ヘテロシクリル、Ｃ６－Ｃ１０アリール、もしくは５～１０員ヘテロアリールであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、もしくはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されているか、または

Ｒ２およびＲ３が、それらが結合している原子と一緒に環化して、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキルもしくは３～１２員ヘテロシクリルを形成し、前記シクロアルキルもしくはヘテロシクリルが、１つ以上のハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されており、

Ｒ４が、－Ｃ１－Ｃ６アルキル－、－（ＣＨ２）ｐ－（Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル）－、－（ＣＨ２）ｐ－（３～１２員ヘテロシクリル）、Ｃ６－Ｃ１０アリール、または－（ＣＨ２）ｐ－（５～１０員ヘテロアリール）であり、前記アルキル、シクロアルキル、

ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されており、

Ｚが、－（ＣＨ２）ｎ－（カルボン酸）または－（ＣＨ２）ｎ－テトラゾールであり、

各Ｒ５が、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、前記アルキルが、１つ以上のハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されているか、または

両方のＲ５が、それらが結合している原子と一緒に環化して、１つ以上のハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されているＣ３－Ｃ１２シクロアルキルを形成し、

Ｒ６が、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシであり、

Ｒ６’が、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシであり、

Ｒ６”が、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシであり、

Ｒ７が、独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ４アルキルであり、

ｎが、０～３の整数であり、

ｐが、０～２の整数である）。

【請求項３】

Ｒ１が、ブロモ、クロロ、ニトリル、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＣ３－Ｃ１２シクロアルキルであり、

各Ｒ２およびＲ３が、独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、３～１２員ヘテロシクリル、Ｃ６－Ｃ１０アリール、もしくは５～１０員ヘテロアリールであり、前記アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、もしくはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されているか、または

Ｒ２およびＲ３が、一緒に環化して、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキルもしくは３～１２員ヘテロシクリルを形成し、前記シクロアルキルもしくはヘテロシクリルが、１つ以上のハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されており、

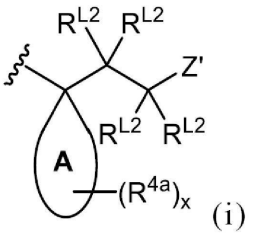
Ｒ４が、ｎ－プロピル、－（ＣＨ２）ｐ－（Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル）、－（ＣＨ２）ｐ－（３～１２員ヘテロシクリル）、Ｃ６－Ｃ１０アリール、または－（ＣＨ２）ｐ－（５～１０員ヘテロアリール）であり、前記ｎ－プロピル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、１つ以上のハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されており、

Ｚが、－（ＣＨ２）ｎ－（カルボン酸）または－（ＣＨ２）ｎ－テトラゾールであり、

各Ｒ５が、１つ以上のハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されているＣ１－Ｃ６アルキルであるか、または

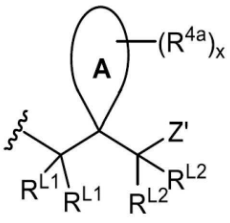
両方のＲ５が、それらが結合している原子と一緒に環化して、１つ以上のハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アル

キニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されているＣ３－Ｃ１２シクロアルキルを形成し、
Ｒ６が、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシであり、
Ｒ６’が、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシであり、
Ｒ６”が、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシであり、
Ｒ７が、独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ４アルキルであり、
ｎが、０～３の整数であり、
ｐが、０～２の整数である、請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
それぞれのＲ２およびＲ３が、Ｈ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、立体異性体、もしくは同位体誘導体。
【請求項５】
－Ｒ４－Ｚが、
－式（ｉ）の基：
【化３】



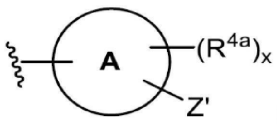
(i)

（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、環Ａが、Ｃ３－Ｃ５シクロアルキルまたは４～５員ヘテロシクリルであり、各Ｒ４ａが、独立して、ハロ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、またはＣ３シクロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）であるか、または
－式（ｉｉ）の基：
【化４】



(ii)

（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、環Ａが、Ｃ３－Ｃ５シクロアルキルまたは４～５員ヘテロシクリルであり、各Ｒ４ａが、独立して、ハロ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、またはＣ３シクロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）であるか、または
－式（ｉｉｉ）の基：
【化５】



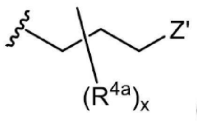
(iii)

（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、環Ａが、Ｃ３－Ｃ５シクロア

ルキルまたは４～５員ヘテロシクリルであり、各R^{4a}が、独立して、ハロ、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3ハロアルキル、またはC_3シクロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）であるか、または

－式（ｉｖ）の基：

【化６】

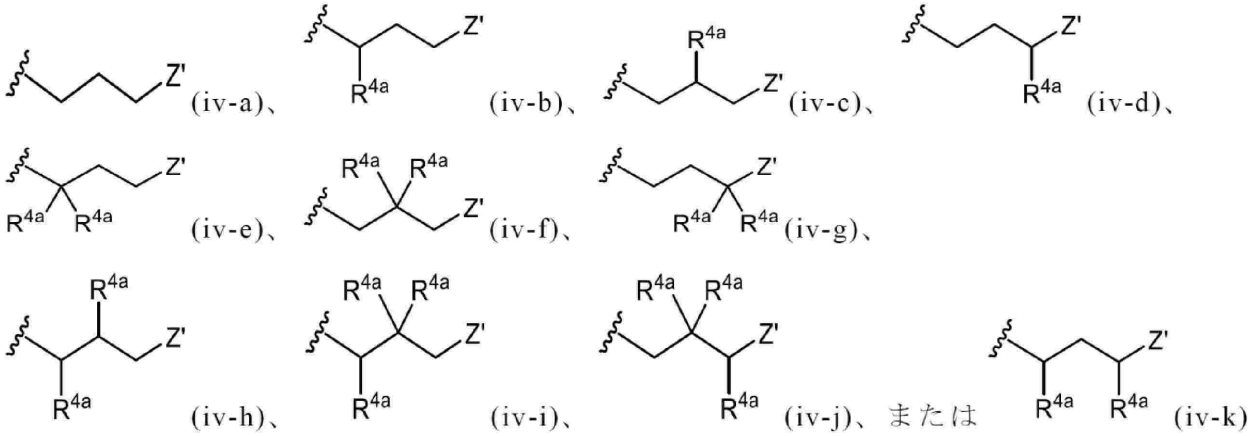


（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、各R^{4a}が、独立して、ハロ、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3ハロアルキル、またはC_3シクロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）である、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは同位体誘導体。

【請求項６】

前記式（ｉｖ）の基が、

【化７】

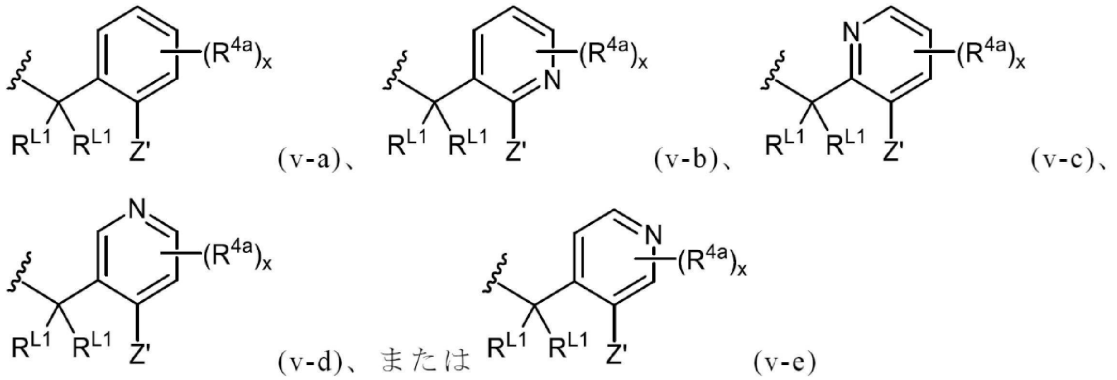


である、請求項５に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは同位体誘導体。

【請求項７】

－R^4－Ｚが、以下の式の基：

【化８】

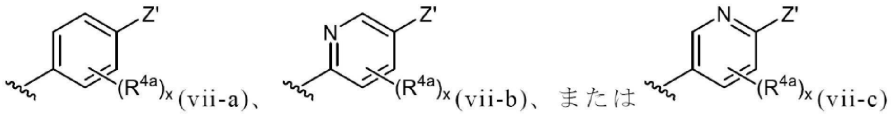


（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、各R^{4a}が、独立して、ハロ、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3ハロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）である、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは同位体誘導体。

【請求項８】

－R^4－Ｚが、以下の式の基：

【化９】


(vii-a)、

(vii-b)、または

(vii-c)

（式中、Ｚ’が、テトラゾールまたはカルボン酸であり、各Ｒ^{4a}が、独立して、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロアルキルであり、ｘが、０、１、２、または３である）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、立体異性体、もしくは同位体誘導体。

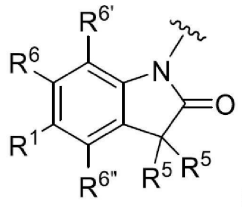
【請求項９】

それぞれのＲ^{5}が、フルオロおよびＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルからなる群から選択されるか、または両方のＲ^{5}が、それらが結合している原子と一緒に環化して、Ｃ$_3$シクロアルキルを形成する、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、立体異性体、もしくは同位体誘導体。

【請求項１０】

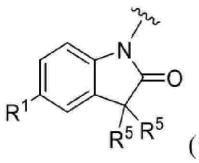
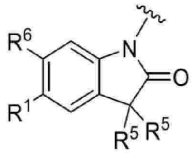
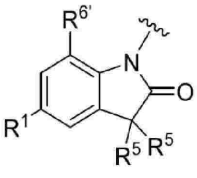
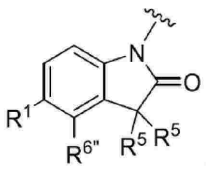
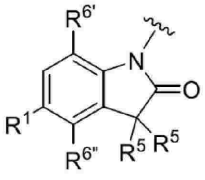
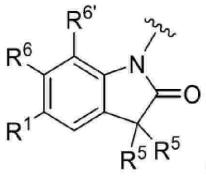
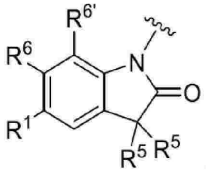
以下の式（ｖｉｉｉ）の６，５－二環式コア：

【化１０】


(viii)

が、式：

【化１１】

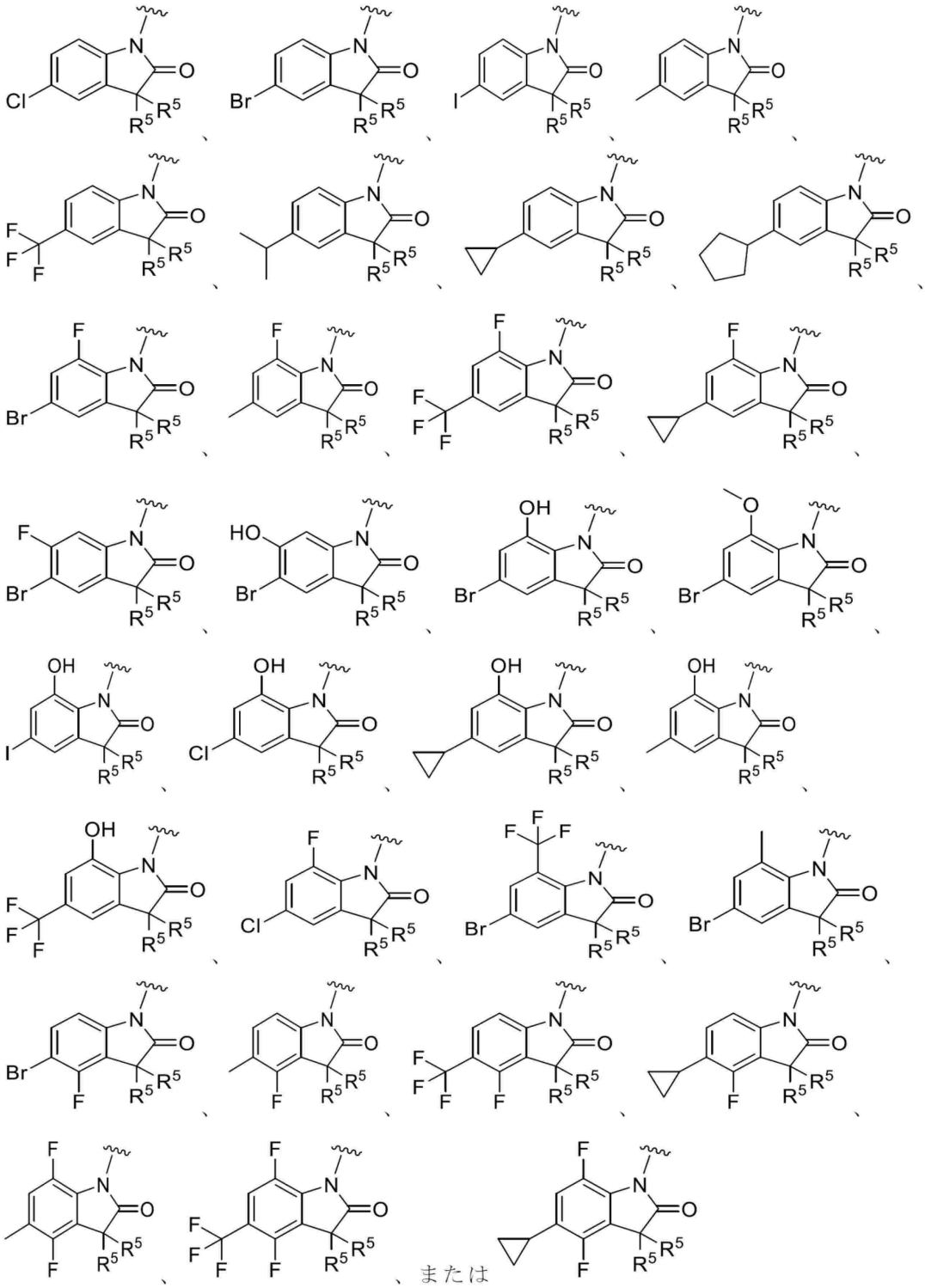

(viii-a)、

(viii-b)、

(viii-c)、

(viii-d)、

(viii-e)、

(viii-f)、または

(viii-g)

（式中、Ｒ^6、Ｒ$^{6'}$、およびＲ$^{6''}$のうちの少なくとも１つが、Ｈではない）のものである、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、立体異性体、もしくは同位体誘導体。

【請求項１１】

６，５－二環式コアが、式：

【化１２】

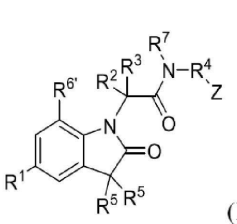
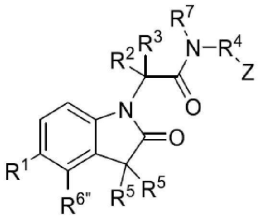
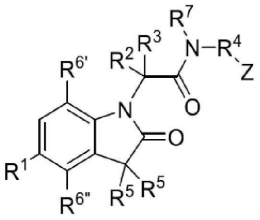


のものである、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは同位体誘導体。

【請求項１２】

前記式（Ｉ）の化合物が、以下の式のもの：

【化１３】

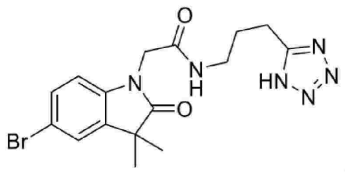
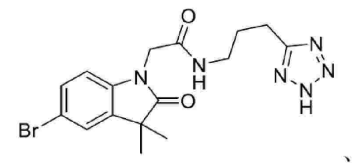
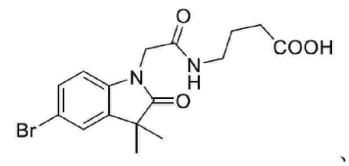
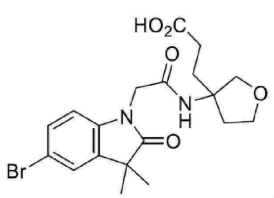
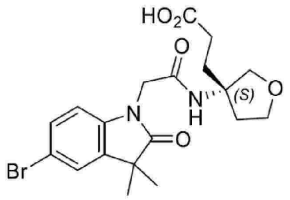
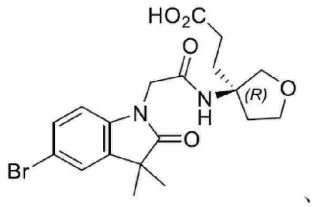
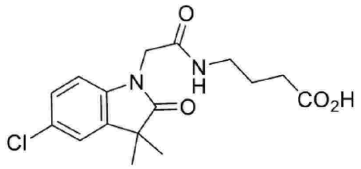
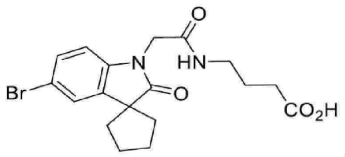
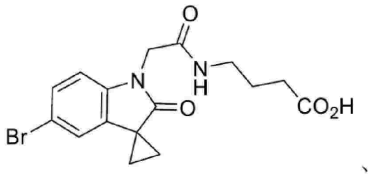
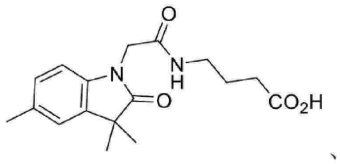
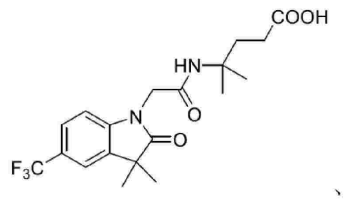
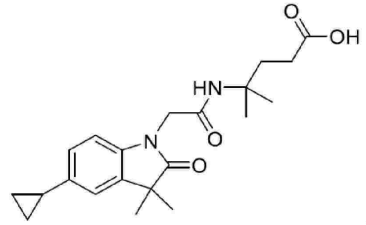
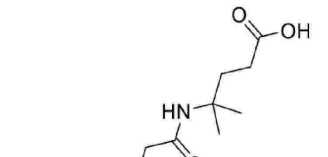
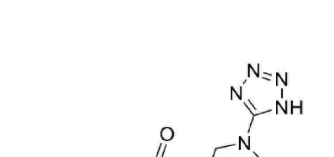
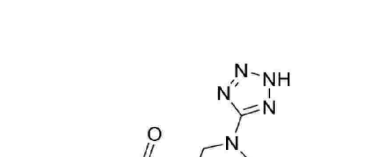

(I-E)、

(I-F)、もしくは

(I-G)

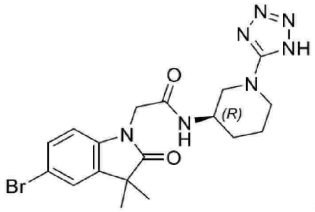
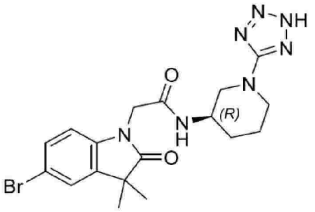
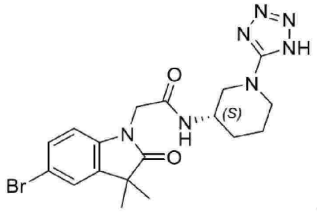
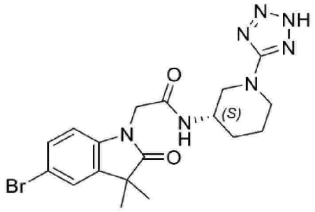
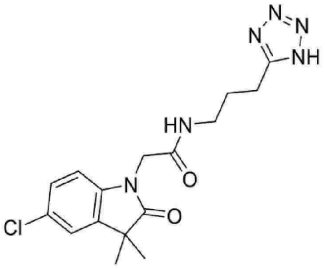
またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは同位体誘導体（式中、R^{6}、$R^{6'}$、および$R^{6''}$のうちの少なくとも１つが、Ｈではない）である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１３】

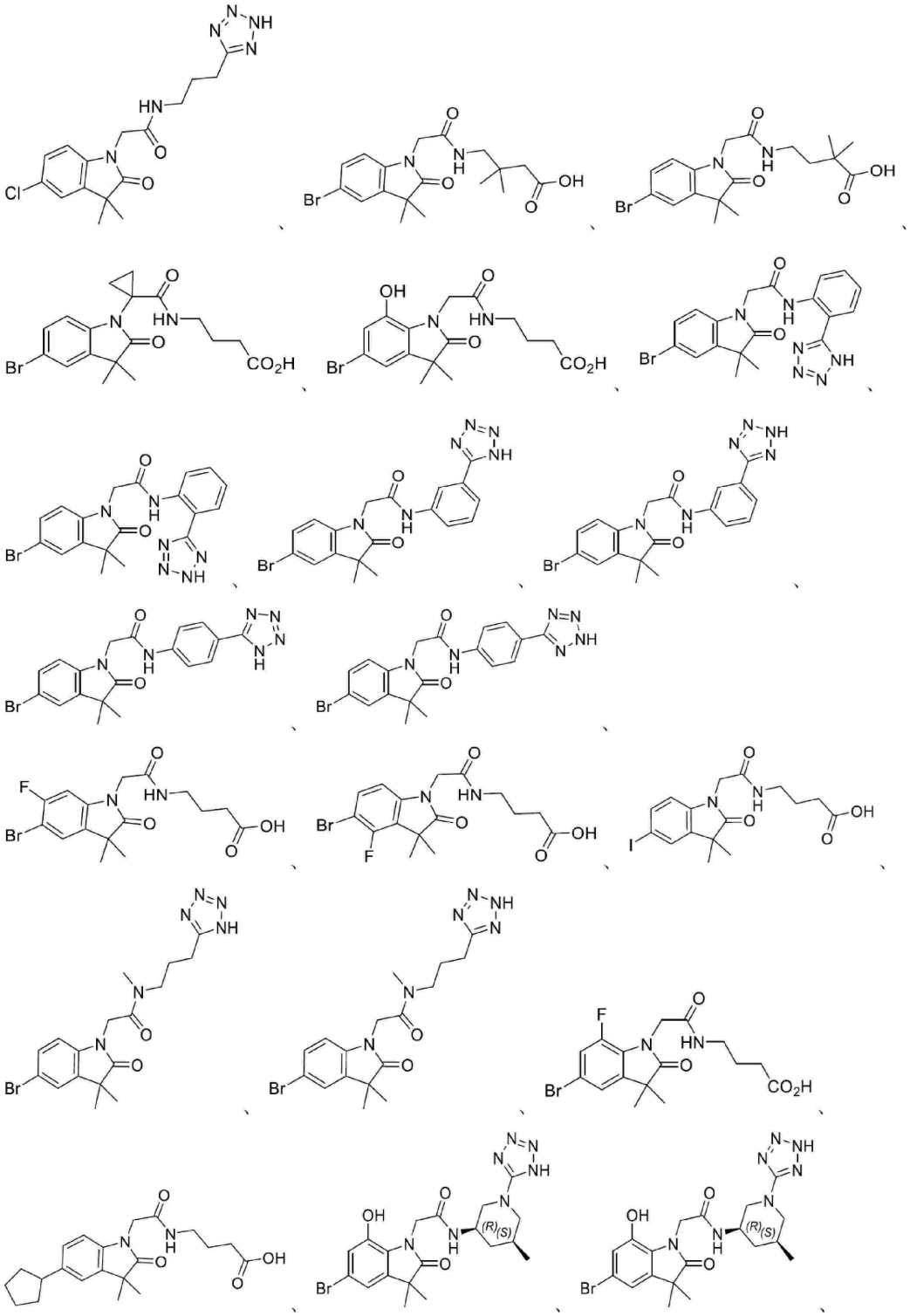
以下からなる群から選択される、請求項１に記載の化合物：

【化１４－１】

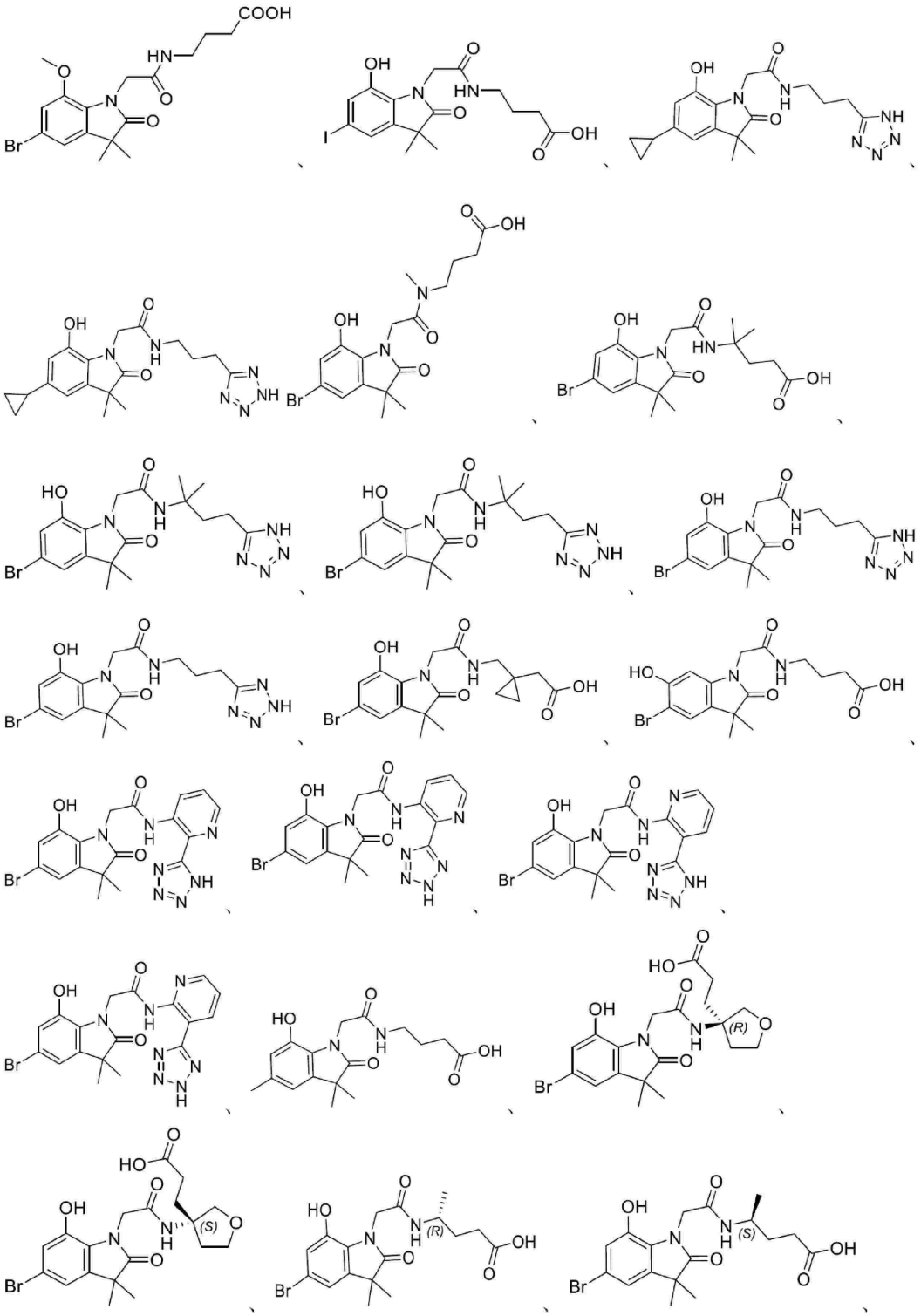
















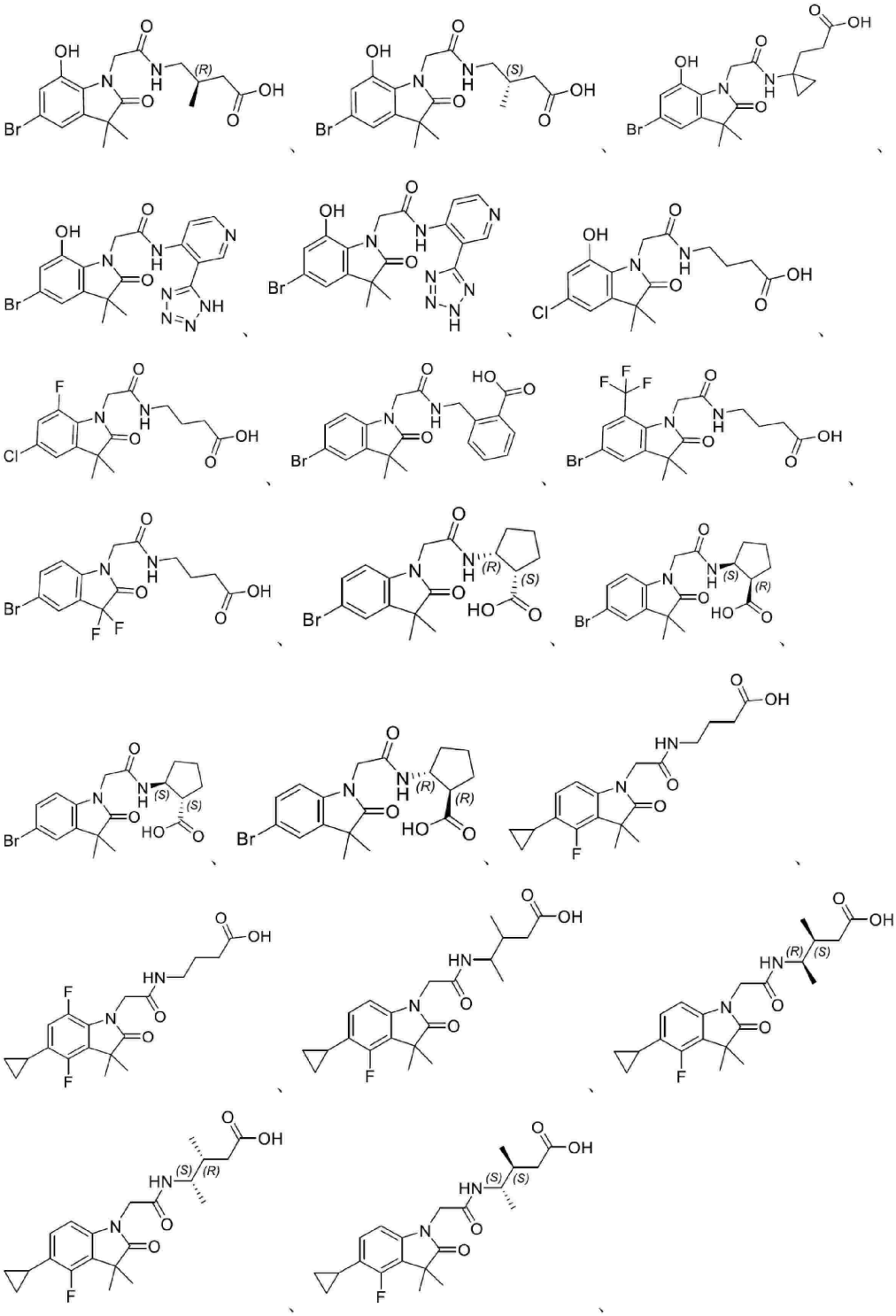
【化１４－２】



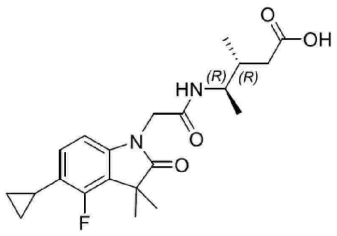
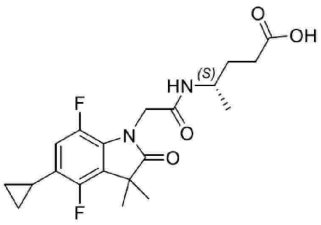
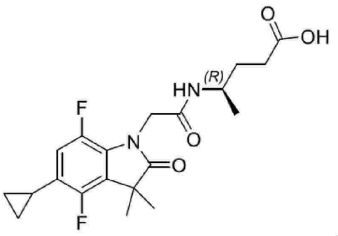
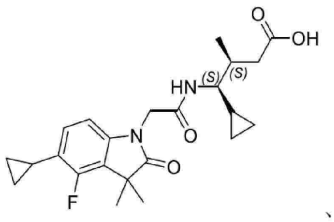
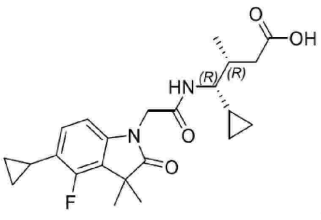
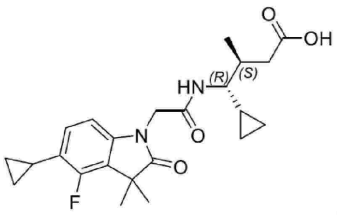
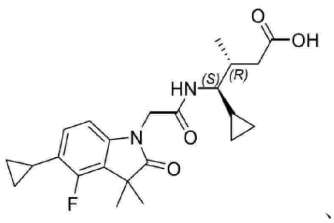
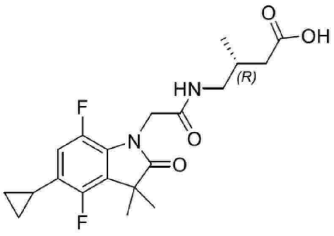
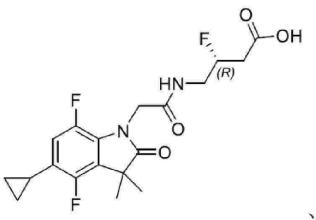
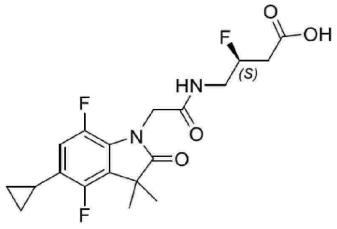
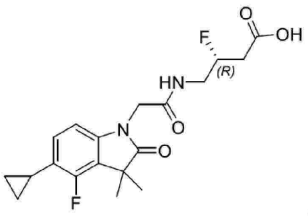
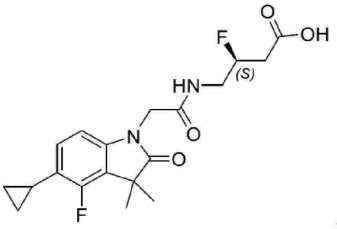
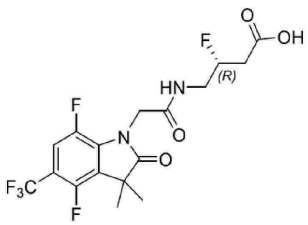
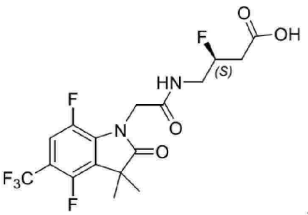
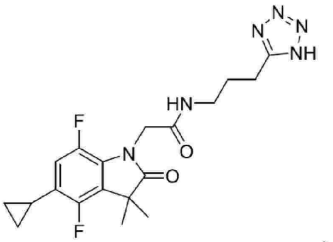
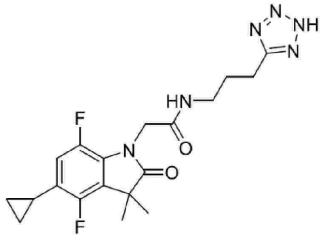
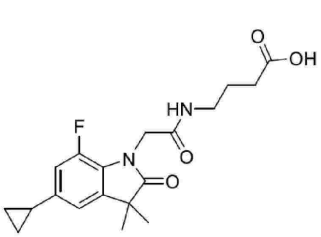
【化１４－３】



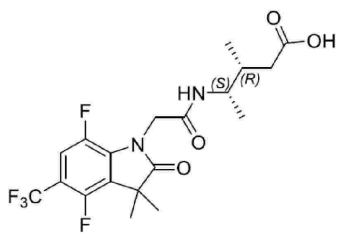
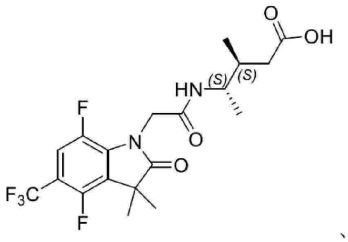
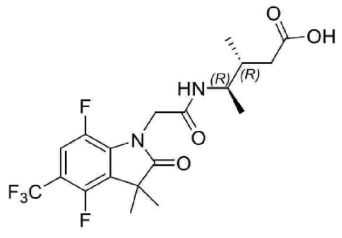
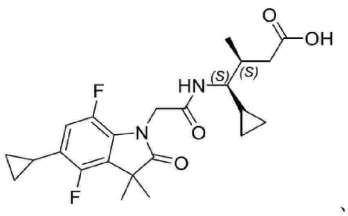
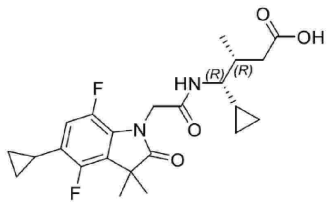
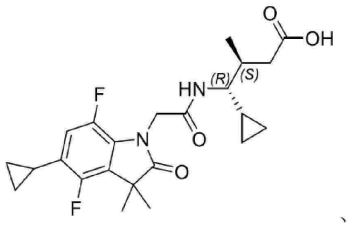
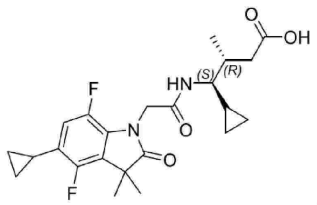
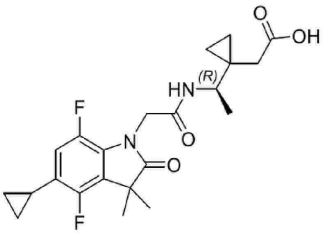
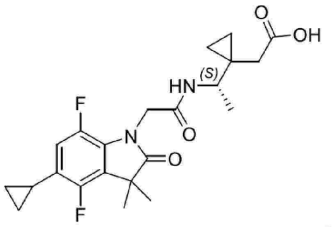
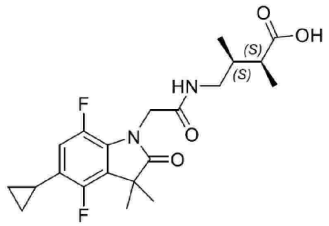
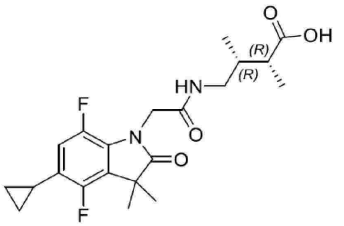
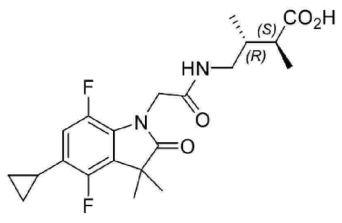
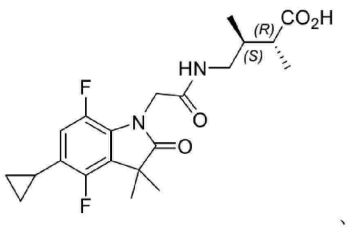
【化１４－４】



【化１４－５】

【化１４－６】

10

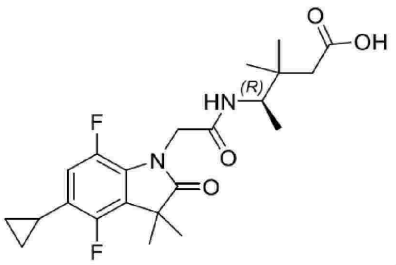
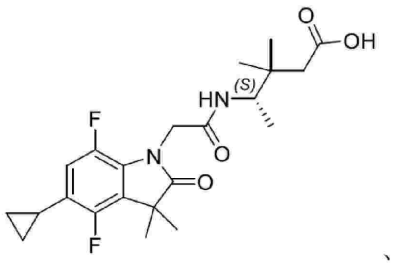
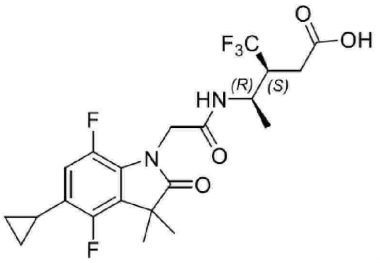
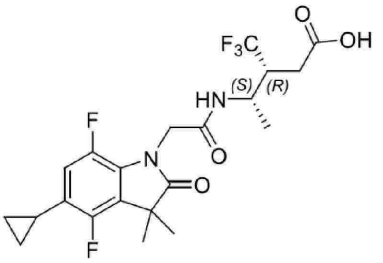
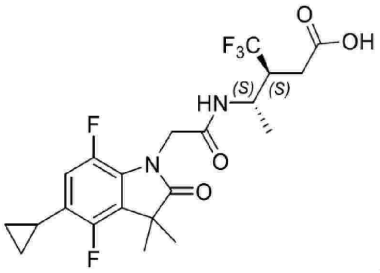
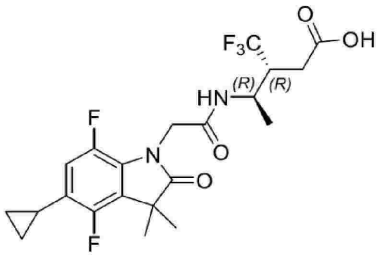
20

30

40

50

【化１４－７】


、

、

、

、

、および

、

または前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは同位体誘導体。

【請求項１４】

請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは同位体誘導体と、１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項１５】

必要とする対象において疾患または障害を治療するための、請求項１４に記載の医薬組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/066934

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D209/34 C07D401/14 C07D403/12 C07D405/12 A61P9/00
A61P11/00 A61P25/00 A61P29/00 A61P35/00 A61K31/404
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HU WEI ET AL: "Update of Indoles: Promising molecules for ameliorating metabolic diseases", BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY, ELSEVIER, FR, vol. 150, 21 April 2022 (2022-04-21), XP087074463, ISSN: 0753-3322, DOI: 10.1016/J.BIOPHA.2022.112957 [retrieved on 2022-04-21] Fig 1 melatonin. Section 2.3 -----	1-40
A	WO 2020/234715 A1 (NOVARTIS AG [CH]) 26 November 2020 (2020-11-26) claims 1,16 -----	1-40

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
6 July 2023	14/07/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Gettins, Marc

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/066934

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020234715 A1	26-11-2020	AR 119731 A1	05-01-2022
		AU 2020277738 A1	18-11-2021
		BR 112021022796 A2	12-04-2022
		CA 3138226 A1	26-11-2020
		CL 2021003012 A1	09-09-2022
		CN 113784957 A	10-12-2021
		CO 2021015030 A2	30-11-2021
		CR 20210552 A	26-11-2021
		CU 20210094 A7	06-06-2022
		DO P2021000228 A	15-12-2021
		EC SP21080740 A	30-12-2021
		EP 3969441 A1	23-03-2022
		IL 287042 A	01-12-2021
		JP 2022532354 A	14-07-2022
		KR 20220008887 A	21-01-2022
		PE 20220133 A1	27-01-2022
		SG 11202111029P A	30-12-2021
		TW 202110809 A	16-03-2021
		US 2020361898 A1	19-11-2020
		US 2020361899 A1	19-11-2020
		US 2022251067 A1	11-08-2022
		WO 2020234715 A1	26-11-2020

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

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
A61K	*31/404(2006.01)*	A61K	31/404	
A61K	*31/405(2006.01)*	A61K	31/405	
A61K	*31/41 (2006.01)*	A61K	31/41	
A61K	*31/4439(2006.01)*	A61K	31/4439	
A61K	*31/454(2006.01)*	A61K	31/454	
A61P	*9/00 (2006.01)*	A61P	9/00	
A61P	*9/10 (2006.01)*	A61P	9/10	
A61P	*19/06 (2006.01)*	A61P	19/06	
A61P	*25/00 (2006.01)*	A61P	25/00	
A61P	*25/28 (2006.01)*	A61P	25/28	
A61P	*25/16 (2006.01)*	A61P	25/16	
A61P	*29/00 (2006.01)*	A61P	29/00	
A61P	*37/06 (2006.01)*	A61P	37/06	

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

(72)発明者 ステファン・シブラ
カナダ・ケベック・Ｈ２Ｊ・０Ａ２・モントリオール・リュ・ポリーヌ－ジュリアン・１２６０
(72)発明者 ジェイソン・バーチ
カナダ・ケベック・Ｈ９Ｓ・４Ｚ１・ポイント－クレア・ブールヴァール・サン－ジャン・１１０
(72)発明者 ステファン・ドリッチ
カナダ・ケベック・Ｈ９Ｒ・１Ｈ６・ポイント－クレア・アヴニュ・パンデーニ・１２４
(72)発明者 ミゲル・サン－オンジュ
カナダ・ケベック・Ｊ７Ｔ・２Ｌ５・サン－ラザール・リュ・デ・メザンジュ・１１７３
(72)発明者 ラムゼイ・ベヴリッジ
カナダ・ケベック・Ｈ９Ｒ・２Ｌ３・ポイント－クレア・アヴニュ・サマーヒル・７３
(72)発明者 アレクサンドル・コート
カナダ・ケベック・Ｈ７Ｘ・１Ｘ７・ラヴァル・ブールヴァール・ユニオン・７５３

Ｆターム（参考） 4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 BC14 BC62 GA02 GA07 GA08 GA16
MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA16 ZA36 ZB08 ZB11 ZC31 ZC42