

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-521301

(P2013-521301A)

(43) 公表日 平成25年6月10日 (2013.6.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 3 7	4 C 0 5 0
A 6 1 K 31/407 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/407	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	

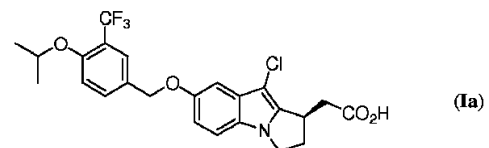
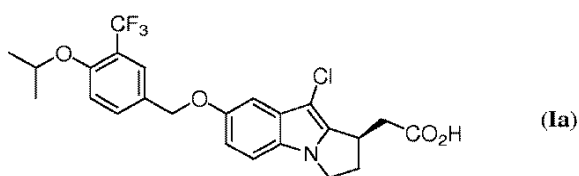
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 159 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-556199 (P2012-556199)	(71) 出願人	500478097
(86) (22) 出願日	平成23年3月2日 (2011.3.2)		アリーナ ファーマシューティカルズ,
(85) 翻訳文提出日	平成24年10月1日 (2012.10.1)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/026806		アメリカ合衆国 カリフォルニア 921
(87) 国際公開番号	W02011/109471		21, サンディエゴ, ナンシー リッ
(87) 国際公開日	平成23年9月9日 (2011.9.9)		ジ ドライブ 6154
(31) 優先権主張番号	61/339, 362	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成22年3月3日 (2010.3.3)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 S 1 P 1 受容体修飾物質およびその結晶形の調製のためのプロセス

(57) 【要約】



本発明は、式 (I a) の (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸、その塩および結晶形の調製において有用な塩、プロセスおよびプロセス中間体に関する。化合物 (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸は、S 1 P 1 受容体関連障害、例えば、リンパ球によって媒介される疾患および障害、移植片拒絶、自己免疫疾患および障害、炎症性疾患および障害、癌ならびに血管完全性に

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩;

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩;

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩水和物;

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸エチレンジアミン塩水和物;

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 2 - アミノ - 2 - ヒドロキシメチル - プロパン - 1, 3 - ジオール塩;

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - アルギニン塩;

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸亜鉛塩;

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸カルシウム塩;

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 N - メチルグルカミン塩;

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸カリウム塩; および

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸マグネシウム塩

からなる群から選択される塩。

【請求項 2】

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩である、請求項 1 に記載の塩。

【請求項 3】

2 に関し、約 6 . 9 ° および約 11 . 4 ° のピークを含む X 線粉末回折図を有する、請求項 2 に記載の塩の結晶形。

【請求項 4】

2 に関し、約 6 . 9 °、約 11 . 4 °、約 13 . 7 °、約 21 . 7 ° および約 22 . 9 ° のピークを含む X 線粉末回折図を有する、請求項 2 に記載の塩の結晶形。

【請求項 5】

2 に関し、約 6 . 9 °、約 11 . 4 °、約 13 . 6 °、約 13 . 7 °、約 19 . 8 °、約 20 . 6 °、約 21 . 7 °、約 22 . 1 ° および約 22 . 9 ° のピークを含む X 線粉末回折図を有する、請求項 2 に記載の塩の結晶形。

10

20

30

40

50

【請求項 6】

実質的に図 4 に示されている X 線粉末回折図を有する、請求項 2 に記載の塩の結晶形。

【請求項 7】

約 213 から約 217 の間の外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する、請求項 2 から 6 のいずれか一項に記載の塩の結晶形。

【請求項 8】

約 220 から約 224 の間の外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する、請求項 2 から 6 のいずれか一項に記載の塩の結晶形。

【請求項 9】

約 213 から約 217 の間の第 1 外挿開始温度；および約 220 から約 224 の間の第 2 外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する、請求項 2 から 6 のいずれか一項に記載の塩の結晶形。

10

【請求項 10】

実質的に図 5 に示されている示差走査熱分析サーモグラムを有する、請求項 2 から 6 のいずれか一項に記載の塩の結晶形。

【請求項 11】

約 110 までに約 0.1%未満の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する、請求項 2 から 10 のいずれか一項に記載の塩の結晶形。

【請求項 12】

実質的に図 5 に示されている熱重量分析プロファイルを有する、請求項 2 から 10 のいずれか一項に記載の塩の結晶形。

20

【請求項 13】

1) 2) に関し表して約 6.9°、約 11.4°、約 13.7°、約 21.7°および約 22.9°のピークを含む X 線回折図；

2) 約 213 から約 217 の間の外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラム；および / または

3) 約 110 までに約 0.1%未満の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する、請求項 2 に記載の塩の結晶形。

【請求項 14】

1) 2) に関し表して約 6.9°、約 11.4°、約 13.6°、約 13.7°、約 19.8°、約 20.6°、約 21.7°、約 22.1°および約 22.9°のピークを含む X 線回折図；

2) 約 213 から約 217 の間の第 1 外挿開始温度；および約 220 から約 224 の間の第 2 外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラム；および / または

3) 約 110 までに約 0.1%未満の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する、請求項 2 に記載の塩の結晶形。

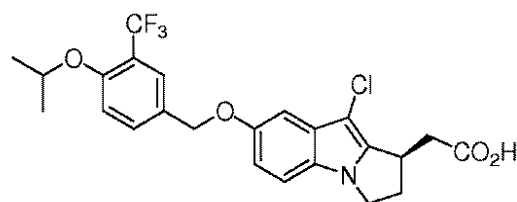
30

【請求項 15】

式 (Ia) の (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1,2-a]インドール - 1 - イル)酢酸；

40

【化 96】

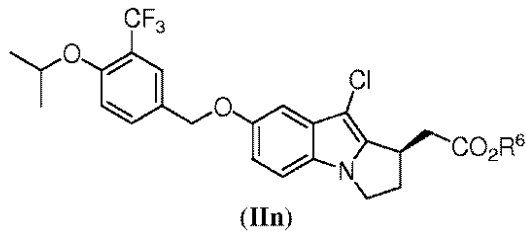


(Ia)

の L - リシン塩を調製するためのプロセスであって、

a) 式 (I I n) の化合物 :

【化 9 7】



10

[式中、R⁶ は C₁ ~ C₄ アルキルである]

を、加水分解工程の塩基および加水分解工程の溶媒の存在下で加水分解して、該 (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸を形成する工程と ;

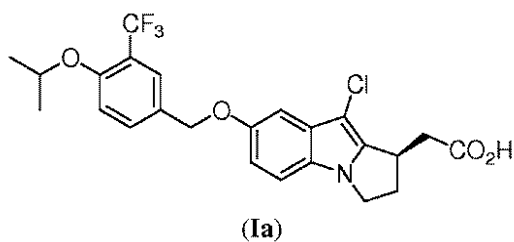
b) 該 (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸を L - リシンまたはその塩と、接触工程の溶媒および H₂O の存在下で接触させて、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸の該 L - リシン塩を形成する工程とを含むプロセス。

20

【請求項 1 6】

式 (I a) の (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 :

【化 9 8】



30

の L - リシン塩を調製するためのプロセスであって、

該 (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸を L - リシンまたはその塩と、接触工程の溶媒および H₂O の存在下で接触させて、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸の該 L - リシン塩を形成する工程を含むプロセス。

40

【請求項 1 7】

前記接触工程の溶媒がアセトニトリル、テトラヒドロフラン、アセトンまたは酢酸エチルを含む、請求項 1 6 に記載のプロセス。

【請求項 1 8】

前記接触工程の溶媒がエタノールまたはイソプロパノールを含む、請求項 1 6 に記載のプロセス。

【請求項 1 9】

前記 (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸と L - リシンとのモル比が、約 1 . 0 : 1 . 0 から約 1 . 0 : 1 . 2 である

50

、請求項 16 から 18 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 20】

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル) 酢酸の前記 L - リシン塩を単離する工程をさらに含む、請求項 16 から 19 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 21】

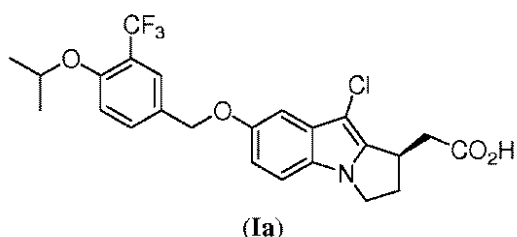
前記単離する工程の後に、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル) 酢酸の前記 L - リシン塩が、約 97% 以上の純度および約 97% 以上の鏡像体過剰率を有する、請求項 20 に記載のプロセス。

10

【請求項 22】

式 (Ia) の (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル) 酢酸：

【化 99】

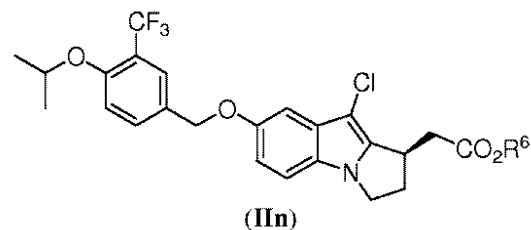


20

を調製するためのプロセスであって、

式 (II n) の化合物：

【化 100】



30

[式中、R⁶ は C₁ ~ C₄ アルキルである]

を、加水分解工程の塩基および加水分解工程の溶媒の存在下で加水分解して、該 (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル) 酢酸を形成する工程を含むプロセス。

【請求項 23】

R⁶ が CH₂CH₃ である、請求項 22 に記載のプロセス。

40

【請求項 24】

前記加水分解工程の塩基が水酸化ナトリウムを含む、請求項 22 または 23 に記載のプロセス。

【請求項 25】

前記加水分解工程の溶媒が、ジオキサン、メタノールおよび水を含む、請求項 22 から 24 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 26】

前記加水分解工程が、前記 (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル) 酢酸を単離する工程をさらに含む、請求項 22 から 25 の

50

いずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 27】

前記単離する工程の後に、前記 (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル) 酢酸が約 97% 以上の鏡像体過剰率を有する、請求項 26 に記載のプロセス。

【請求項 28】

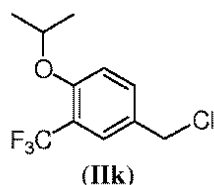
前記塩が、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル) 酢酸または請求項 22 から 27 のいずれか一項に記載のプロセスによって調製された (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル) 酢酸の L - リシン塩である、請求項 15 から 21 のいずれか一項に記載のプロセスによって調製された塩。

10

【請求項 29】

式 (IIIk) の 4 - (クロロメチル) - 1 - イソプロポキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン：

【化 101】

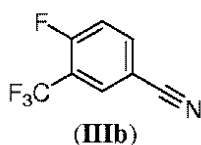


20

を調製するためのプロセスであって、

a) イソプロパノールを、式 (IIIb) の 4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル：

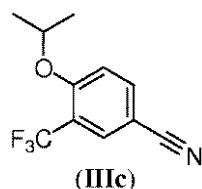
【化 102】



30

に、付加工程の塩基および付加工程の溶媒の存在下で添加して、式 (IIIc) の 4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル：

【化 103】

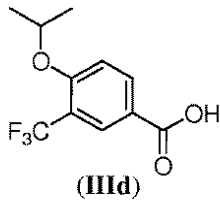


40

を形成する工程と、

b) 式 (IIIc) の該 4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリルを、加水分解工程の水酸化物塩基、加水分解工程の溶媒および水の存在下で加水分解して、式 (IIId) の 4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸：

【化 1 0 4】

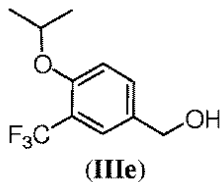


またはその塩を形成する工程と、

c) 式 (I I I d) の該 4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸またはその塩を、還元剤および還元工程の溶媒の存在下で還元して、式 (I I I e) の (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) メタノール：

10

【化 1 0 5】



を形成する工程と、

20

d) 式 (I I I e) の該 (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) メタノールを、塩素化剤および塩素化工程の溶媒の存在下で塩素化して、式 (I I k) の該 4 - (クロロメチル) - 1 - イソプロポキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼンを形成する工程とを含むプロセス。

【請求項 3 0】

前記付加工程の塩基がカリウム 2 - メチルプロパン - 2 - オレートを含む、請求項 2 9 に記載のプロセス。

【請求項 3 1】

前記付加工程の溶媒がテトラヒドロフランを含む、請求項 2 9 または 3 0 に記載のプロセス。

30

【請求項 3 2】

前記加水分解工程の水酸化物塩基が水酸化ナトリウムを含む、請求項 2 9 から 3 1 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 3 3】

前記加水分解工程の溶媒がエタノールを含む、請求項 2 9 から 3 2 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 3 4】

前記還元工程の剤が BH_3 を含む、請求項 2 9 から 3 3 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 3 5】

40

前記還元工程の溶媒がテトラヒドロフランを含む、請求項 2 9 から 3 4 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 3 6】

前記塩素化工程の剤が塩化チオニルを含む、請求項 2 9 から 3 5 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 3 7】

前記塩素化工程の溶媒がトルエンを含む、請求項 2 9 から 3 7 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 3 8】

請求項 1 もしくは 2 に記載の前記塩または請求項 3 から 1 4 のいずれか一項に記載の前

50

記結晶形を含む組成物。

【請求項 39】

前記塩または前記結晶形が、前記組成物の約 97 重量%以上を構成している、請求項 38 に記載の組成物。

【請求項 40】

請求項 1、2 もしくは 28 に記載の前記塩または請求項 3 から 14 いずれか一項に記載の前記結晶形と薬学的に許容されるキャリアとを含む薬学的組成物。

【請求項 41】

請求項 1、2 もしくは 28 に記載の塩または請求項 3 から 14 のいずれか一項に記載の前記結晶形と薬学的に許容されるキャリアとを混合する工程を含む、組成物を調製するためのプロセス。

10

【請求項 42】

個体における S1P1 受容体関連障害を処置するための方法であって、それを必要とする該個体に、治療的有効量の請求項 1、2 もしくは 28 に記載の塩または請求項 3 から 14 のいずれか一項に記載の前記結晶形または請求項 40 に記載の薬学的組成物を投与する工程を含む方法。

【請求項 43】

S1P1 受容体関連障害を処置するための薬物の製造における、請求項 1、2 もしくは 28 に記載の塩または請求項 3 から 14 のいずれか一項に記載の結晶形の使用。

【請求項 44】

治療によるヒトまたは動物の身体の処置のための方法で使用するための、請求項 1、2 もしくは 28 に記載の塩または請求項 3 から 14 のいずれか一項に記載の結晶形または請求項 40 に記載の薬学的組成物。

20

【請求項 45】

S1P1 受容体関連障害を処置するための方法で使用するための、請求項 1、2 もしくは 28 に記載の塩または請求項 3 から 14 のいずれか一項に記載の結晶形または請求項 40 に記載の薬学的組成物。

【請求項 46】

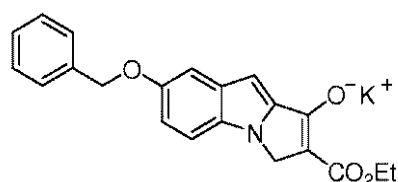
前記 S1P1 受容体関連障害が、乾癬、関節リウマチ、クローン病、移植片拒絶、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、I 型糖尿病、ざ瘡、心筋虚血 - 再灌流傷害、高血圧性腎症、糸球体硬化症、胃炎、多発性筋炎、甲状腺炎、白斑、肝炎および胆汁性肝硬変からなる群から選択される、請求項 42 に記載の方法、請求項 43 に記載の使用、請求項 44、45 に記載の塩または請求項 40 に記載の薬学的組成物。

30

【請求項 47】

下式：

【化 106】



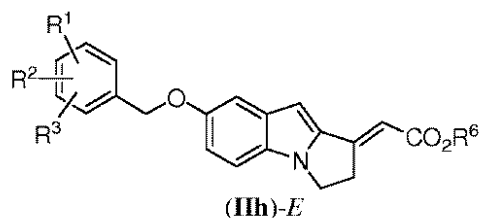
40

の化合物。

【請求項 48】

式 (I I h) - E の化合物：

【化 1 0 7】



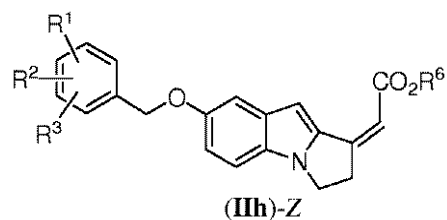
またはその塩。

【請求項 4 9】

10

式 (I I h) - Z の化合物：

【化 1 0 8】



またはその塩。

20

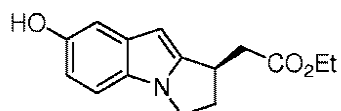
【請求項 5 0】

R^1 、 R^2 および R^3 がそれぞれ H であり、 R^6 が CH_2CH_3 または t -ブチルである、請求項 4 8 または 4 9 に記載の化合物。

【請求項 5 1】

下式の化合物：

【化 1 0 9】



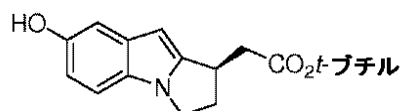
30

またはその塩。

【請求項 5 2】

下式の化合物：

【化 1 1 0】



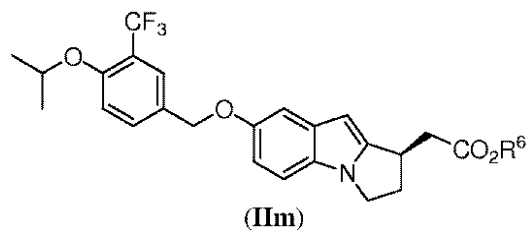
またはその塩。

40

【請求項 5 3】

式 (I I m) の化合物：

【化 1 1 1】



[式中、 R^6 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである]

50

またはその塩。

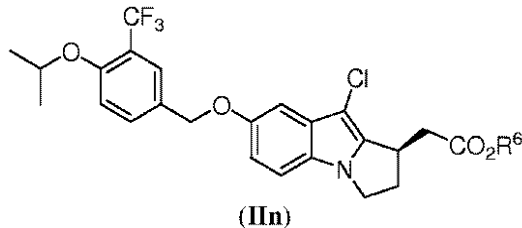
【請求項 5 4】

R^6 が CH_2CH_3 または t -ブチルである、請求項 5 3 に記載の化合物。

【請求項 5 5】

式 (II n) の化合物：

【化 1 1 2】



10

[式中、 R^6 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである]

またはその塩。

【請求項 5 6】

R^6 が CH_2CH_3 または t -ブチルである、請求項 5 5 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

20

本発明は、式 (I a) の (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸、その塩および結晶形の調製において、有用な塩、プロセスおよびプロセス中間体に関する。化合物 (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸は、S 1 P 1 受容体関連障害、例えば、リンパ球によって媒介される疾患および障害、移植片拒絶、自己免疫疾患および障害、炎症性疾患および障害（例えば、急性および慢性炎症性状態）、癌ならびに血管完全性における根底にある欠陥によって特徴付けられる状態、または例えば病的であり得るような（例えば炎症、腫瘍発生およびアテローム硬化症で生じ得るような）脈管形成に関連する状態の処置において有用である S 1 P 1 受容体修飾物質として同定されている。

30

【背景技術】

【0 0 0 2】

S 1 P 1 受容体アゴニストは、例えば、白血球輸送を調節し、リンパ球を二次リンパ組織に隔離し、かつ/または血管完全性を増強することによって、少なくとも免疫抑制、抗炎症および/または止血活性を有することが示されている。したがって、S 1 P 1 受容体アゴニストは、全身性感染に対する免疫応答の障害などの副作用のより少ない、少なくとも自己免疫疾患および障害、炎症性疾患および障害（例えば、急性および慢性炎症性状態）、移植片拒絶、癌ならびに/または血管完全性において根底にある欠陥を有する状態、もしくは例えば病的であり得るような（例えば炎症、腫瘍発生およびアテローム硬化症で生じ得るような）脈管形成に関連する状態のための免疫抑制薬として有用であり得る。

40

【0 0 0 3】

スフィンゴシン - 1 - ホスフェート (S 1 P) 受容体 1 ~ 5 は、7 回膜貫通ドメインを含有する G タンパク質共役受容体の一ファミリーを構成している。S 1 P 1 から S 1 P 5 と称されるこれらの受容体（以前はそれぞれ内皮分化遺伝子 (E D G) 受容体 - 1、- 5、- 3、- 6 および - 8 と名付けられていた；非特許文献 1）は、スフィンゴシンのスフィンゴシンキナーゼ触媒リン酸化によって産生されるスフィンゴシン - 1 - ホスフェートによる結合を介して活性化される。S 1 P 1、S 1 P 4 および S 1 P 5 受容体は G_i を活性化し G_q を活性化しないが、S 1 P 2 および S 1 P 3 受容体は G_i および G_q の両方を活性化する。S 1 P 3 受容体は細胞内カルシウムの上昇とともにアゴニストに応答するが

50

、S 1 P 1 受容体は応答しない。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】Chunら、Pharmacological Reviews、54巻：265～269頁、2002年

【発明の概要】

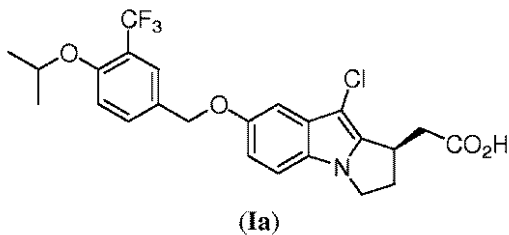
【発明が解決しようとする課題】

【0005】

S 1 P 1 受容体関連障害の処置において有用な S 1 P 1 アゴニストに対する需要が高まっていることを考慮して、式 (I a) の化合物 (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸：

【0006】

【化1】



が、重要な新たな化合物として出現した（その全体が参照によって本明細書に組み込まれる PCT 特許出願 PCT / US 2009 / 004851 を参照されたい）。したがって、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸、塩、中間体およびそれらに関連する結晶形へと至る新しく効率的な経路が必要とされている。本明細書に記載されているプロセスおよび化合物は、これらの必要および他の必要を適えるために役立つ。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は特に、式 (I a) の (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸を調製するための塩、結晶形およびプロセスを提供する。

【0008】

本発明のプロセスおよび中間体は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸の調製において有用である。化合物 (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸は、乾癬および多発性硬化症などの S 1 P 1 受容体関連障害の処置において有用である。

【0009】

本発明の一態様は、

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩；

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩；

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩水和物 ;

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸エチレンジアミン塩水和物 ;

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 2 - アミノ - 2 - ヒドロキシメチル - プロパン - 1 , 3 - ジオール (T R I S) 塩 ;

10

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - アルギニン塩 ;

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸亜鉛塩 ;

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸カルシウム塩 ;

20

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 N - メチルグルカミン塩 ;

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸カリウム塩 ; および

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸マグネシウム塩

からなる群から選択される塩およびその結晶形を対象とする。

30

【 0 0 1 0 】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩を対象とする。

【 0 0 1 1 】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩水和物を対象とする。

【 0 0 1 2 】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸エチレンジアミン塩水和物を対象とする。

40

【 0 0 1 3 】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 2 - アミノ - 2 - ヒドロキシメチル - プロパン - 1 , 3 - ジオール (T R I S) 塩を対象とする。

【 0 0 1 4 】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩を対象とする。

50

【 0 0 1 5 】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - アルギニン塩を対象とする。

【 0 0 1 6 】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸亜鉛塩を対象とする。

【 0 0 1 7 】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸カルシウム塩を対象とする。

10

【 0 0 1 8 】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 N - メチルグルカミン塩を対象とする。

【 0 0 1 9 】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸カリウム塩を対象とする。

20

【 0 0 2 0 】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸マグネシウム塩を対象とする。

【 0 0 2 1 】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸の結晶形を対象とする。

【 0 0 2 2 】

本発明の一態様は、それぞれ本明細書に記載されている塩または結晶形を含む組成物を対象とする。

30

【 0 0 2 3 】

本発明の一態様は、それぞれ本明細書に記載されている塩または結晶形と薬学的に許容されるキャリアとを含む薬学的組成物を対象とする。

【 0 0 2 4 】

本発明の一態様は、個体において S 1 P 1 受容体関連障害を処置するための方法であって、それを必要とする個体に治療的有効量の、それぞれ本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物を投与する工程を含む方法を対象とする。

【 0 0 2 5 】

本発明の一態様は、個体においてリンパ球によって媒介される疾患または障害を処置するための方法であって、それを必要とする個体に治療的有効量のそれぞれ本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物を投与する工程を含む方法を対象とする。

40

【 0 0 2 6 】

本発明の一態様は、個体において自己免疫疾患または障害を処置するための方法であって、それを必要とする個体に治療的有効量のそれぞれ本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物を投与する工程を含む方法を対象とする。

【 0 0 2 7 】

本発明の一態様は、個体において炎症性疾患または障害を処置するための方法であって、それを必要とする個体に治療的有効量のそれぞれ本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物を投与する工程を含む方法を対象とする。

50

【 0 0 2 8 】

本発明の一態様は、個体において微生物感染または疾患を処置するための方法であって、それを必要とする個体に治療的有効量のそれぞれ本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物を投与する工程を含む方法を対象とする。

【 0 0 2 9 】

本発明の一態様は、個体においてウイルス感染または疾患を処置するための方法であって、それを必要とする個体に治療的有効量のそれぞれ本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物を投与する工程を含む方法を対象とする。

【 0 0 3 0 】

本発明の一態様は、個体において癌を処置するための方法であって、それを必要とする個体に治療的有効量のそれぞれ本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物を投与する工程を含む方法を対象とする。

10

【 0 0 3 1 】

本発明の一態様は、個体において障害を処置するための方法であって、それを必要とする上記個体に治療的有効量の、それぞれ本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物を投与する工程を含む方法を対象とし、ここで、上記障害は、乾癬、関節リウマチ、クローン病、移植片拒絶、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、I型糖尿病、ざ瘡、心筋虚血 - 再灌流傷害、高血圧性腎症、糸球体硬化症、胃炎、多発性筋炎、甲状腺炎、白斑、肝炎および胆汁性肝硬変からなる群から選択される。

20

【 0 0 3 2 】

本発明の一態様は、S 1 P 1 受容体関連障害を処置するための薬物 (m e d i c a m e n t) の製造における、それぞれ本明細書に記載されている塩または結晶形の使用に関する。

【 0 0 3 3 】

本発明の一態様は、リンパ球によって媒介される疾患または障害を処置するための薬物の製造における、それぞれ本明細書に記載されている塩または結晶形の使用に関する。

【 0 0 3 4 】

本発明の一態様は、自己免疫疾患または障害を処置するための薬物の製造における、それぞれ本明細書に記載されている塩または結晶形の使用に関する。

30

【 0 0 3 5 】

本発明の一態様は、炎症性疾患または障害を処置するための薬物の製造における、それぞれ本明細書に記載されている塩または結晶形の使用に関する。

【 0 0 3 6 】

本発明の一態様は、微生物感染または疾患を処置するための薬物の製造における、それぞれ本明細書に記載されている塩または結晶形の使用に関する。

【 0 0 3 7 】

本発明の一態様は、ウイルス感染または疾患を処置するための薬物の製造における、それぞれ本明細書に記載されている塩または結晶形の使用に関する。

【 0 0 3 8 】

本発明の一態様は、癌を処置するための薬物の製造における、それぞれ本明細書に記載されている塩または結晶形の使用に関する。

40

【 0 0 3 9 】

本発明の一態様は、乾癬、関節リウマチ、クローン病、移植片拒絶、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、I型糖尿病、ざ瘡、心筋虚血 - 再灌流傷害、高血圧性腎症、糸球体硬化症、胃炎、多発性筋炎、甲状腺炎、白斑、肝炎および胆汁性肝硬変からなる群から選択されるS 1 P 1 受容体関連障害を処置するための薬物の製造における、それぞれ本明細書に記載されている塩または結晶形の使用に関する。

【 0 0 4 0 】

本発明の一態様は、治療によるヒトまたは動物の身体の処置のための方法で使用するための、それぞれ本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物に関する。

50

【 0 0 4 1 】

本発明の一態様は、S 1 P 1 受容体関連障害を処置するための方法で使用するための、それぞれ本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物に関する。

【 0 0 4 2 】

本発明の一態様は、リンパ球によって媒介される疾患または障害を処置するための方法で使用するための、それぞれ本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物に関する。

【 0 0 4 3 】

本発明の一態様は、自己免疫疾患または障害を処置するための方法で使用するための、それぞれ本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物に関する。

10

【 0 0 4 4 】

本発明の一態様は、炎症性疾患または障害を処置するための方法で使用するための、それぞれ本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物に関する。

【 0 0 4 5 】

本発明の一態様は、微生物感染または疾患を処置するための方法で使用するための、それぞれ本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物に関する。

【 0 0 4 6 】

本発明の一態様は、ウイルス感染または疾患を処置するための方法で使用するための、それぞれ本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物に関する。

【 0 0 4 7 】

20

本発明の一態様は、癌を処置するための方法で使用するための、それぞれ本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物に関する。

【 0 0 4 8 】

本発明の一態様は、乾癬、関節リウマチ、クローン病、移植片拒絶、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、I 型糖尿病、ざ瘡、心筋虚血 - 再灌流傷害、高血圧性腎症、糸球体硬化症、胃炎、多発性筋炎、甲状腺炎、白斑、肝炎および胆汁性肝硬変からなる群から選択される S 1 P 1 受容体関連障害を処置するための方法で使用するための、それぞれ本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物に関する。

【 0 0 4 9 】

本発明の一態様は、それぞれ本明細書に記載されている塩または結晶形と薬学的に許容されるキャリアとを混合する工程を含む、組成物を調製するためのプロセスに関する。

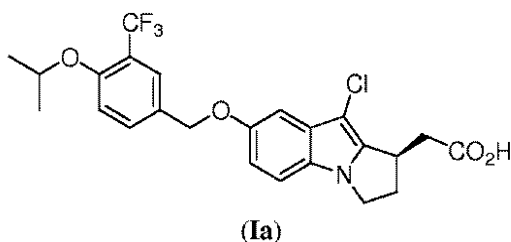
30

【 0 0 5 0 】

本発明はさらに、式 (I a) の (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸の L - リシン塩を調製するためのプロセスを特に提供し、

【 0 0 5 1 】

【 化 2 】



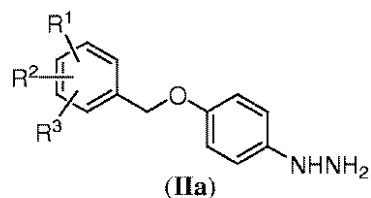
40

このプロセスは以下：

a) 式 (I I a) の化合物またはその塩：

【 0 0 5 2 】

【化 3】

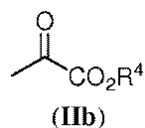


[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシおよびニトロからなる群から独立に選択される] と、

下式の化合物：

【 0 0 5 3】

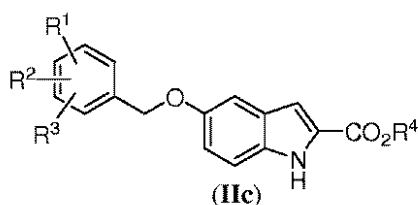
【化 4】



[式中、 R^4 は $C_1 \sim C_4$ アルキルである] とを、
インドール形成工程の酸およびインドール形成工程の溶媒の存在下で反応させて、式 (I I c) の化合物：

【 0 0 5 4】

【化 5】

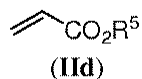


を形成する工程と、

b) 式 (I I c) の化合物を、式 (I I d) の化合物：

【 0 0 5 5】

【化 6】

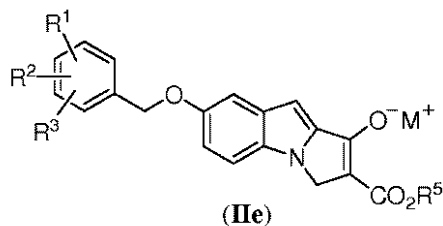


[式中、 R^5 は $C_1 \sim C_4$ アルキルである]

を用いて、アルカリ金属 $C_1 \sim C_4$ アルコキシド塩基および環化工程の溶媒の存在下、環化させて、式 (I I e) の化合物またはそのケト互変異性体：

【 0 0 5 6】

【化 7】

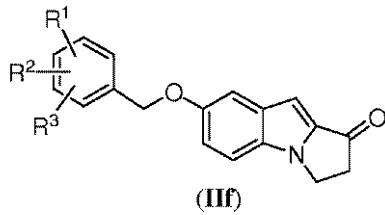


[式中、 M はアルカリ金属または H である] を形成する工程と、

c) 式 (I I e) の化合物またはそのケト互変異性体を、プレンステッド酸および水の存在下で脱カルボキシル化して、式 (I I f) の化合物：

【 0 0 5 7 】

【 化 8 】



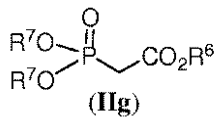
を形成する工程と、

10

d) 式 (I I f) の化合物を、式 (I I g) の化合物：

【 0 0 5 8 】

【 化 9 】

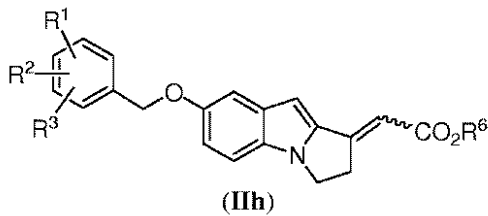


[式中、 R^6 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；各 R^7 は独立に $C_1 \sim C_4$ アルキルである]
 を用いて、オレフィン化工程の塩基およびオレフィン化工程の溶媒の存在下、オレフィン
 化して、式 (I I h) の化合物：

20

【 0 0 5 9 】

【 化 1 0 】



を形成する工程と、

30

e) 式 (I I h) の化合物を、

i) キラルホスフィンリガンド；

ii) Cu 触媒；

iii) 水素化物試薬；

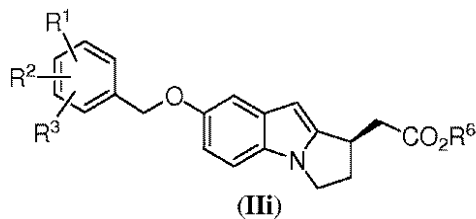
iv) 還元工程の溶媒；および

v) 必要に応じて、立体障害型 $C_3 \sim C_8$ アルキルアルコール

の存在下で還元して、式 (I I i) の化合物：

【 0 0 6 0 】

【 化 1 1 】



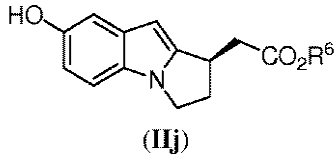
40

を形成する工程と、

f) 式 (I I i) の化合物：

【 0 0 6 1 】

【化 1 2】



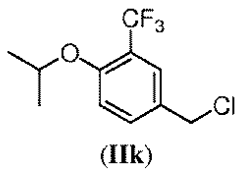
を水素、パラジウム触媒および脱保護工程の溶媒の存在下で脱保護して、式 (I I j) の化合物またはその塩を形成する工程と、

g) 式 (I I j) の化合物またはその塩を、式 (I I k) の 4 - (クロロメチル) - 1 - イソプロポキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン：

10

【 0 0 6 2】

【化 1 3】

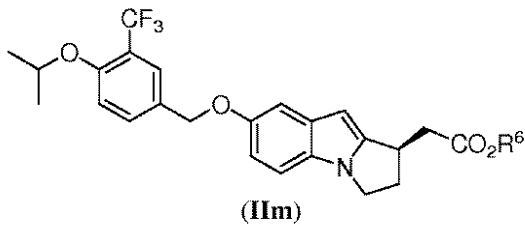


を用いて、アルキル化工程の塩基およびアルキル化工程の溶媒の存在下、アルキル化して、式 (I I m) の化合物またはその塩：

【 0 0 6 3】

20

【化 1 4】



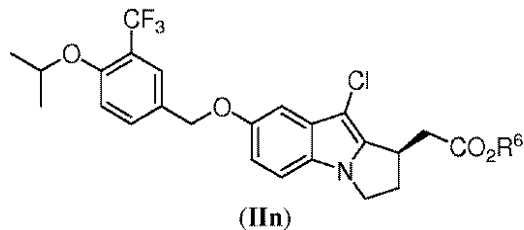
を形成する工程と、

h) 式 (I I m) の化合物またはその塩を、塩素化剤を用いて塩素化工程の溶媒の存在下、塩素化して、式 (I I n) の化合物：

30

【 0 0 6 4】

【化 1 5】



40

を形成する工程と、

i) 式 (I I n) の化合物を加水分解工程の塩基および加水分解工程の溶媒の存在下、加水分解して、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸を形成する工程と；

j) (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸を、L - リシンまたはその塩と、接触工程の溶媒および H₂O の存在下、接触させて、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール

50

- 1 - イル) 酢酸の L - リシン塩を形成する工程とを含む。

【 0 0 6 5 】

本発明の一態様は、式 (I a) の (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸、その塩および / または結晶形の調製において、直接的または間接的に使用するための中間体を調製することにおいて有用な、別々か、または一緒に提供される工程 a) から j) に上記されているプロセスのうちの 1 つ以上に関する。

【 0 0 6 6 】

本明細書に開示されている本発明のこれらの態様および他の態様を、本特許開示の手続きに従ってより詳細に記載する。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 6 7 】

【 図 1 】 図 1 は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸の結晶形を含有する試料についての粉末 X 線回折図 (P X R D) を示している (P A N a l y t i c a l X ' P e r t P l u s P o w d e r X - R a y D i f f r a c t o m e t e r ; 5 . 0 から 4 0 . 0 ° 2) 。

【 図 2 】 図 2 は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸の結晶形を含有する試料についての示差走査熱分析 (D S C) サーマグラムを示している (T A I n s t r u m e n t s D S C Q 2 0 0 0 ; 1 0 / 分) 。 図 2 はまた、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸の結晶形を含有する試料についての熱重量分析 (T G A) サーマグラムを示している (T A I n s t r u m e n t s T G A Q 5 0 0 0 0 、オープンセル中 ; 1 0 / 分) 。

【 図 3 】 図 3 は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸の結晶形を含有する試料についての動的水分収着 (d y n a m i c m o i s t u r e - s o r p t i o n) プロファイルを示している。

【 図 4 】 図 4 は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩の結晶形を含有する試料についての粉末 X 線回折図 (P X R D) を示している (P A N a l y t i c a l X ' P e r t P l u s P o w d e r X - R a y D i f f r a c t o m e t e r ; 5 . 0 から 4 0 . 0 ° 2) 。

【 図 5 】 図 5 は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩の結晶形を含有する試料についての示差走査熱分析 (D S C) サーマグラムを示している (T A I n s t r u m e n t s D S C Q 2 0 0 0 ; 1 0 / 分) 。 図 5 はまた、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩の結晶形を含有する試料についての熱重量分析 (T G A) サーマグラムを示している (T A I n s t r u m e n t s T G A Q 5 0 0 0 0 、オープンセル中 ; 1 0 / 分) 。

【 図 6 】 図 6 は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩の結晶形を含有する試料についての動的水分収着プロファイルを示している。

【 図 7 】 図 7 は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフ

10

20

30

40

50

ルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形を含有する試料についての粉末X線回折図(PXRD)を示している(PANalytical X'Pert Plus Powder X-Ray Diffractometer; 5.0から40.0°2θ)。

【図8】図8は、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形を含有する試料についての示差走査熱分析(DSC)サーモグラムを示している(TA Instruments DSC Q2000; 10 /分)。図8はまた、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形を含有する試料についての熱重量分析(TGA)サーモグラムを示している(TA Instruments TGA Q50000、オープンセル中; 10 /分)。

【図9】図9は、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形を含有する試料についての動的水分収着プロファイルを示している。

【図10】図10は、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形を含有する試料についての粉末X線回折図(PXRD)を示している(PANalytical X'Pert Plus Powder X-Ray Diffractometer; 5.0から40.0°2θ)。

【図11】図11は、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形を含有する試料についての示差走査熱分析(DSC)サーモグラムを示している(TA Instruments DSC Q2000; 10 /分)。図11はまた、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形を含有する試料についての熱重量分析(TGA)サーモグラムを示している(TA Instruments TGA Q50000、オープンセル中; 10 /分)。

【図12】図12は、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形を含有する試料についての動的水分収着プロファイルを示している。

【図13】図13は、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(TRIS)塩の結晶形を含有する試料についての粉末X線回折図(PXRD)を示している(PANalytical X'Pert Plus Powder X-Ray Diffractometer; 5.0から40.0°2θ)。

【図14】図14は、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(TRIS)塩の結晶形を含有する試料についての示差走査熱分析(DSC)サーモグラムを示している(TA Instruments DSC Q2000; 10 /分)。図14はまた、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]

10

20

30

40

50

インドール - 1 - イル) 酢酸 2 - アミノ - 2 - ヒドロキシメチル - プロパン - 1 , 3 - ジオール (T R I S) 塩の結晶形を含有する試料についての熱重量分析 (T G A) サーモグラムを示している (T A I n s t r u m e n t s T G A Q 5 0 0 0 、オープンセル中 ; 1 0 / 分) 。

【図 1 5】図 1 5 は、B A L B / c マウスにおける 0 . 3 m g / k g 経口投与 (水中 0 . 5 % のメチルセルロース) 後の末梢リンパ球減少 (P L L) アッセイにおける (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩の効果を示している。

【図 1 6】図 1 6 は、雄の S p r a g u e - D a w l e y ラットにおける 1 . 0 m g / k g 経口投与 (水中 0 . 5 % のメチルセルロース) 後の末梢リンパ球減少 (P L L) アッセイにおける (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸の効果を示している。

【図 1 7】図 1 7 は、0 . 1 m g / k g 、 0 . 3 m g / k g および 1 . 0 m g / k g を 3 日目から 2 1 日目まで毎日経口投与した後の実験的自己免疫脳脊髄炎 (E A E) アッセイにおける (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩の効果を示している。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 6 8 】

定義

明瞭性および一貫性のために、次の定義をこの特許文書全体を通して使用することとする。

【 0 0 6 9 】

「アゴニスト」という用語は、S 1 P 1 受容体などの受容体と相互作用し、活性化させ、その受容体に特有の生理学的または薬理的応答を開始させる部分を指す。例えば、受容体に結合すると、部分が細胞内応答を活性化するか、または膜に対する G T P の結合を増大させる。

【 0 0 7 0 】

「水和物」という用語は本明細書で使用される場合、非共有結合の分子間力 (n o n - c o v a l e n t i n t e r m o l e c u l a r f o r c e) によって結合している化学量論的または非化学量論的量の水をさらに含む、本発明の化合物またはその塩を指す。

【 0 0 7 1 】

「処置を必要とする」という用語と、処置に言及する場合の「それを必要とする」という用語とは区別なく使用されて、ある個体または動物が処置を必要としているか、または処置によって恩恵を受けるといふ、介護者 (例えば、ヒトの場合には医師、看護師、ナースプラクティショナーなど ; 非ヒト哺乳動物などの動物の場合には獣医師) によってなされる判断を意味する。介護者の専門知識の範囲内であるが、本発明の化合物によって処置可能な疾患、状態または障害の結果として、個体または動物が病気である、または病気になるという知識を含む様々な因子に基づいて、この判断はなされる。したがって、本発明の化合物は、防御的もしくは予防的な仕方を使用することができる、または本発明の化合物を使用して、疾患、状態または障害を軽減、抑制もしくは改善することができる。

【 0 0 7 2 】

「個体」という用語は、哺乳動物、好ましくはマウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマまたは霊長類、最も好ましくはヒトを含めた任意の動物を指す。

【 0 0 7 3 】

「調節する、または調節すること」という用語は、特定の活性、機能または分子の量、

10

20

30

40

50

質、応答または効果の増大または減少を指す。

【0074】

「薬学的組成物」という用語は、これらに限定されないが、本発明の化合物の塩、溶媒和物および水和物を含めた、少なくとも1種の有効成分を含む組成物を指し、それによって、この組成物は、哺乳動物（例えば、限定されないがヒト）における特定の有効な成果についての調査に適している。当業者であれば、当業者の必要性に基づき、有効成分が所望の有効な成果を有するかどうかを決定するのに適した技術を理解し、正しく評価する。

【0075】

「溶媒和物」という用語は本明細書で使用される場合、非共有結合の分子間力によって結合している化学量論的または非化学量論的量の溶媒をさらに含む本発明の化合物またはその塩を意味する。好ましい溶媒は、揮発性であり、非毒性であり、かつ/または微量でのヒトへの投与が許容される。

10

【0076】

「治療的有效量」という用語は、以下の1つ以上を含めた、研究者、獣医師、医師または他の臨床家もしくは介護者によって、または個体において求められている組織、系、動物、個体またはヒトにおける生物学的または医学的応答を誘発する活性化合物または薬剤の量を指す：

(1) 疾患の予防、例えば、疾患、状態または障害に罹患しやすい可能性があるが、疾患の病理または総体的症状をまだ経験していないか、示していない個体における、疾患、状態または障害の予防、

20

(2) 疾患の抑制、例えば、疾患、状態または障害の病理または総体的症状を経験しているか、または示している個体における疾患、状態または障害の抑制（即ち、病理および/または総体的症状のさらなる進行の停止）、ならびに

(3) 疾患の改善、例えば、疾患、状態または障害の病理または総体的症状を経験しているか、または示している個体における疾患、状態または障害の改善（即ち、病理および/または総体的症状の逆転）。

【0077】

「反応させること」という用語は本明細書で使用される場合、当分野および一般において公知のとおり、複数の化学的試薬を、分子レベルでそれらの相互作用が可能となるような様式で接触させて、少なくとも1種の化学的試薬の化学的または物理的変換を達成することを指す。

30

【0078】

化学基、部分または基

「 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ」という用語は、酸素原子に直接結合している、本明細書で定義される $C_1 \sim C_4$ アルキル基を指す。一部の実施形態では、アルコキシという用語は、1から3個の炭素に関し；一部の実施形態は、1から3個の炭素に関し；一部の実施形態は、1または2個の炭素に関する。例として、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシなどが挙げられる。

【0079】

40

「アルキル」という用語は、直鎖または有枝鎖炭素基を指す。一部の実施形態では、「 $C_3 \sim C_8$ アルキル」という用語は、3から8個の炭素を含有するアルキル基を指す。一部の実施形態では、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」という用語は、1から6個の炭素を含有するアルキル基を指す。一部の実施形態では、「 $C_1 \sim C_5$ アルキル」という用語は、1から5個の炭素を含有する基を指す。一部の実施形態では、「 $C_1 \sim C_4$ アルキル」という用語は、1から4個の炭素を含有するアルキル基を指す。アルキルの例として、これらに限定されないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、*t*-ペンチル、ネオ-ペンチル、1-メチルブチル [即ち、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$]、2-メチルブチル [即ち、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$]、*n*-ヘキシルなどが挙げられる。

50

【 0 0 8 0 】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、ブromoまたはヨード基を指す。

【 0 0 8 1 】

「 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ」という用語は、酸素原子に直接結合している、本明細書で定義される $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルを指す。例として、これらに限定されないが、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシなどが挙げられる。

【 0 0 8 2 】

「 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル」という用語は、アルキルが1個のハロゲンで置換されたものから完全置換されたものまでの、本明細書で定義される $C_1 \sim C_4$ アルキル基を指し、完全に置換されている $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルは、式 $C_n L_{2n+1}$ によって表すことができ、ここで、Lは、ハロゲンであり、「n」は1、2、3、4、5または6であり；複数個のハロゲンが存在する場合、それらは同じでも異なってもよく、F、Cl、BrおよびIからなる群から選択され、好ましくはFであり、一部の実施形態は、1から5個の炭素であり、一部の実施形態は、1から4個の炭素であり、一部の実施形態は、1から3個の炭素であり、一部の実施形態は、1または2個の炭素である。ハロアルキル基の例として、これらに限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロジフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチルなどが挙げられる。

【 0 0 8 3 】

「ニトロ」という用語は、基 - NO_2 を指す。

【 0 0 8 4 】

「立体障害型 $C_3 \sim C_8$ アルキルアルコール」という用語は、 C_3 から C_8 炭素を含有する2°アルコールまたは3°アルコールを指す。「立体障害型 $C_3 \sim C_8$ アルキルアルコール」の例として、イソプロパノール、t - ブチルアルコール、2 - メチルブタン - 2 - オール、2, 3 - ジメチルブタン - 2 - オール、2, 3, 3 - トリメチルブタン - 2 - オール、3 - メチルペンタン - 3 - オール、3 - エチルペンタン - 3 - オールなどが挙げられる。

【 0 0 8 5 】

塩および結晶形

本発明は特に、式(I a)の(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル)酢酸の塩およびその結晶形を対象とする。

【 0 0 8 6 】

本発明はさらに、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル)酢酸の結晶形を対象とする。

【 0 0 8 7 】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル)酢酸L - リシン塩を対象とする。

【 0 0 8 8 】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル)酢酸ナトリウム塩を対象とする。

【 0 0 8 9 】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル)酢酸ナトリウム塩水和物を対象とする。

【 0 0 9 0 】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸エチレンジアミン塩水和物を対象とする。

【 0 0 9 1 】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 2 - アミノ - 2 - ヒドロキシメチル - プロパン - 1 , 3 - ジオール (T R I S) 塩を対象とする。

【 0 0 9 2 】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - アルギニン塩を対象とする。

【 0 0 9 3 】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸亜鉛塩を対象とする。

【 0 0 9 4 】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸カルシウム塩を対象とする。

【 0 0 9 5 】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 N - メチルグルカミン塩を対象とする。

【 0 0 9 6 】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸カリウム塩を対象とする。

【 0 0 9 7 】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸マグネシウム塩を対象とする。

【 0 0 9 8 】

塩および結晶形

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸の塩および遊離酸の結晶形は、例えば、示差走査熱分析 (D S C) 、粉末 X 線回折 (P X R D) および他の固体状態の方法に関してのその独特な固体状態の識別特性 (s i g n a t u r e) によって同定され得る。結晶形の水または溶媒含有量に関してのさらなる特性決定は、後続の方法、例えば、熱重量分析 (T G A) および D S C などのいずれかによって測定することができる。D S C の場合、熱事象に関して観察される温度は、試料の純度に左右され、また、温度変化の速度、さらに、試料の調製技術および使用される特定の装置に左右され得ることが公知である。したがって、D S C サーマグラムに関連して本明細書において報告される値は、± 約 5 ほど変動し得る。D S C サーマグラムに関連して本明細書において報告される値はまた、1 グラム当たり ± 約 2 0 ジュールほど変動し得る。P X R D の場合、ピークの相対強度は、試料の調製技術、試料のマウント手順および使用される特定の装置に応じて変動し得る。さらに、装置の変化および他の要因が多くの場合に、2 値に影響を及ぼし得る。したがって、回折図のピークの帰属は、± 約 0 . 2 ° ほど変動し得る。T G A の場合、本明細書に記載されている温度特徴は、± 約 5

10

20

30

40

50

ほど変動し得る。指定の温度範囲にわたって本明細書において報告されている T G A % 重量変化は、例えば、試料の品質および試料のサイズの変化によって、± 約 2 % の重量変化で変動し得る。さらに、結晶形の吸湿性に関する特性決定は、例えば動的水分収着 (D M S) によって測定することができる。本明細書において報告されている D M S 特徴は、± 約 5 % の相対湿度で変動し得る。本明細書において報告されている D M S 特徴はまた、± 約 2 % の重量変化で変動し得る。

【 0 0 9 9 】

A) (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸の結晶形に関する。(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸の結晶形の物理的特性を、下記の表 1 にまとめる。

【 0 1 0 0 】

【 表 1 】

分析方法	(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸の結晶形
PXRD	図 1: ≥ 20% の相対強度を有するピークは、° 2 θ に関し 7.6、9.8、15.1、15.8、16.6、17.1、18.0、19.7、21.1、21.6、22.6、23.1、24.1、24.3 および 25.2 に存在する
TGA	図 2: 約 100℃ までに < 0.2% の重量損失; および約 150℃ までに < 1.4% の重量損失
DSC	図 2: 吸熱外挿開始温度: 179℃
DMS	図 3: 25℃ で試験された %RH の全範囲 (10%RH から 90%RH まで) にわたって約 0.1% 未満の重量増加

T G A データで観察された僅かな重量損失は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸の結晶形が無水の非溶媒和結晶形であることを示唆している。D S C サーモグラムによってさらに、約 1 7 9 で開始する吸熱が判明している。

【 0 1 0 1 】

D M S データは、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸の結晶形が、2 5 で試験された % R H の全範囲 (1 0 % R H から 9 0 % R H まで) にわたって約 0 . 1 % 未満の重量が増加する吸着であって、非吸湿性であることを示唆している。約 0 . 0 6 % の最大重量増加は、約 7 0 % R H での D M S サイクルの吸着相の間に生じた。

【 0 1 0 2 】

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イ

ル) 酢酸の代表的な結晶形についての特定の X 線粉末回折ピークを下記の表 2 に示す。

【 0 1 0 3 】

【 表 2 】

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸の結晶形:20%以上の相対強度を有する PXRD ピーク(° 2θ)		
ピーク位置 (° 2θ)	d 間隔 [Å]	相対強度 (%)
7.6	11.67	38.6
9.8	9.02	97.4
15.1	5.87	57.5
15.8	5.62	43.1
16.6	5.34	33.5
17.1	5.20	60.4
18.0	4.94	52.7
19.7	4.52	23.9
21.1	4.22	28.0
21.6	4.11	41.9
22.6	3.93	44.8
23.1	3.85	33.0
24.1	3.70	100.0
24.3	3.67	60.9
25.2	3.54	27.4

10

20

30

本発明の一実施形態は、2 に関し約 24.1°のピークを含む X 線粉末回折図を有する (R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸の結晶形を対象とする。

40

【 0 1 0 4 】

本発明の一実施形態は、2 に関し約 9.8°のピークを含む X 線粉末回折図を有する (R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸の結晶形を対象とする。

【 0 1 0 5 】

本発明の一実施形態は、2 に関し約 9.8°および約 24.1°のピークを含む X 線粉末回折図を有する (R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリ

50

フルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸の結晶形を対象とする。

【0106】

本発明の一実施形態は、2 に関し約7.6°、約9.8°、約15.1°、約17.1°および約24.1°のピークを含むX線粉末回折図を有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸の結晶形を対象とする。

【0107】

本発明の一実施形態は、2 に関し約7.6°、約9.8°、約15.1°、約15.8°、約17.1°、約18.0°、約21.6°、約22.6°および約24.1°のピークを含むX線粉末回折図を有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸の結晶形を対象とする。

10

【0108】

本発明の一実施形態は、2 に関し約7.6°、約9.8°、約15.1°、約15.8°、約16.6°、約17.1°、約18.0°、約21.6°、約22.6°、約23.1°、約24.1°および約25.2°のピークを含むX線粉末回折図を有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸の結晶形を対象とする。

20

【0109】

本発明の一実施形態は、2 に関し約7.6°、約9.8°、約15.1°、約15.8°、約16.6°、約17.1°、約18.0°、約19.7°、約21.1°、約21.6°、約22.6°、約23.1°、約24.1°、約24.3°および約25.2°のピークを含むX線粉末回折図を有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸の結晶形を対象とする。

【0110】

本発明の一実施形態は、実質的に図1に示されているX線粉末回折図を有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸の結晶形を対象とする。

30

【0111】

本発明の一実施形態は、約174 から約184 の間に外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸の結晶形を対象とする。

【0112】

本発明の一実施形態は、約177 から約181 の間に外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸の結晶形を対象とする。

40

【0113】

本発明の一実施形態は、約179 の外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸の結晶形を対象とする。

【0114】

本発明の一実施形態は、実質的に図2に示されている示差走査熱分析サーモグラムを有

50

する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸の結晶形を対象とする。

【0115】

本発明の一実施形態は、約 100 までに約 0.2% 未満の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸の結晶形を対象とする。

【0116】

一部の実施形態では、本発明は、1 分当たり 10 で走査した場合に、約 100 までに約 0.2% 未満の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸の結晶形を対象とする。

10

【0117】

本発明の一実施形態は、実質的に図 2 に示されている熱重量分析プロファイルを有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸の結晶形を対象とする。

20

【0118】

本発明の一実施形態は、

1) 2 に関し表して約 9.8° および約 24.1° のピークを含む X 線回折図；および

2) 約 174 から約 184 の間に外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸の結晶形を対象とする。

【0119】

本発明の一実施形態は、

1) 2 に関し表して約 7.6°、約 9.8°、約 15.1°、約 15.8°、約 17.1°、約 18.0°、約 21.6°、約 22.6° および約 24.1° のピークを含む X 線回折図；

30

2) 約 177 から約 181 の間に外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラム；および

3) 約 100 までに約 0.2% 未満の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸の結晶形を対象とする。

【0120】

本発明の一実施形態は、

40

1) 2 に関し表して約 7.6°、約 9.8°、約 15.1°、約 15.8°、約 16.6°、約 17.1°、約 18.0°、約 19.7°、約 21.1°、約 21.6°、約 22.6°、約 23.1°、約 24.1°、約 24.3° および約 25.2° のピークを含む X 線回折図；

2) 約 179 の外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラム；および

3) 約 100 までに約 0.2% 未満の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸の結晶形を対象とする。

50

【 0 1 2 1 】

B) (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩に関する。

【 0 1 2 2 】

本発明の他の態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩の結晶形に関する。(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩の代表的な結晶形の物理的特性を下記の表 3 にまとめる。

【 0 1 2 3 】

【表 3】

分析方法	(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸L-リシン塩の結晶形
PXRD	図 4: $\geq 20\%$ の相対強度を有するピークは、 $^{\circ} 2\theta$ に関し 6.9、11.4、13.6、13.7、19.8、20.6、21.7、22.1 および 22.9 に存在する
TGA	図 5: 約 110°C までに $< 0.1\%$ の重量損失
DSC	図 5: 第 1 吸熱外挿開始温度: 215°C; 第 2 外挿開始温度: 222 °C
DMS	図 6: 25°C での 90%RH 保持で約 2.2% 未満の重量増加; 約 90%RH までの動的水分収着吸着サイクル、続いて約 10%RH に戻す脱着サイクルを行った後に約 0.25% 未満の重量増加

TGA データにおいて観察されたわずかな重量損失は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩の結晶形が無水の非溶媒和結晶形であることを示唆している。DSC サーマグラムによってさらに、約 215 の開始温度を有する吸熱が判明している。

【 0 1 2 4 】

本発明の(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩の代表的な結晶形についての特定の X 線粉末回折ピークを、下記の表 4 に示す。

【 0 1 2 5 】

10

20

30

40

【表 4】

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸 L-リシン塩の結晶形:20%以上の相対強度を有する PXRD ピーク (° 2θ)		
ピーク位置 (° 2θ)	d 間隔 [Å]	相対強度 (%)
6.9	12.90	94.6
11.4	7.76	100.0
13.6	6.52	43.4
13.7	6.47	47.0
19.8	4.48	21.1
20.6	4.32	28.7
21.7	4.09	30.9
22.1	4.03	20.7
22.9	3.89	34.6

10

20

本発明の一実施形態は、2 に関し約 11.4° のピークを含む X 線粉末回折図を有する (R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸 L-リシン塩の結晶形を対象とする。

30

【0126】

本発明の一実施形態は、2 に関し約 6.9° のピークを含む X 線粉末回折図を有する (R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸 L-リシン塩の結晶形を対象とする。

【0127】

本発明の一実施形態は、2 に関し約 6.9° および約 11.4° のピークを含む X 線粉末回折図を有する (R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸 L-リシン塩の結晶形を対象とする。

40

【0128】

本発明の一実施形態は、2 に関し約 6.9°、約 11.4° および約 22.9° のピークを含む X 線粉末回折図を有する (R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸 L-リシン塩の結晶形を対象とする。

【0129】

本発明の一実施形態は、2 に関し約 6.9°、約 11.4°、約 13.7°、約 21.7° および約 22.9° のピークを含む X 線粉末回折図を有する (R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸 L-リシン塩の

50

結晶形を対象とする。

【0130】

本発明の一実施形態は、2 に関し約 6 . 9 °、約 11 . 4 °、約 13 . 6 °、約 13 . 7 °、約 19 . 8 °、約 21 . 7 °および約 22 . 9 °のピークを含む X 線粉末回折図を有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩の結晶形を対象とする。

【0131】

本発明の一実施形態は、2 に関し約 6 . 9 °、約 11 . 4 °、約 13 . 6 °、約 13 . 7 °、約 19 . 8 °、約 20 . 6 °、約 21 . 7 °、約 22 . 1 °および約 22 . 9 °のピークを含む X 線粉末回折図を有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩の結晶形を対象とする。

10

【0132】

本発明の一実施形態は、実質的に図 4 に示されている X 線粉末回折図を有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩の結晶形を対象とする。

【0133】

本発明の一実施形態は、約 210 から約 220 の間に外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩の結晶形を対象とする。

20

【0134】

本発明の一実施形態は、約 213 から約 217 の間に外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩の結晶形を対象とする。

【0135】

本発明の一実施形態は、約 215 の外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩の結晶形を対象とする。

30

【0136】

本発明の一実施形態は、約 217 から約 227 の間に外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩の結晶形を対象とする。

【0137】

本発明の一実施形態は、約 220 から約 224 の間に外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩の結晶形を対象とする。

40

【0138】

本発明の一実施形態は、約 222 の外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩の結晶形を対象とする。

【0139】

本発明の一実施形態は、約 213 から約 217 の間の第 1 外挿開始温度；および約

50

220 から約224 の間の第2外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸L-リシン塩の結晶形を対象とする。

【0140】

本発明の一実施形態は、約215 の第1外挿開始温度および約222 の第2外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸L-リシン塩の結晶形を対象とする。

【0141】

本発明の一実施形態は、実質的に図5に示されている示差走査熱分析サーモグラムを有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸L-リシン塩の結晶形を対象とする。

【0142】

本発明の一実施形態は、25 での90%RH保持で約2.2%未満の重量増加を含む動的水分吸着(dynamic moisture-adsorption)プロファイルを有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸L-リシン塩の結晶形を対象とする。

【0143】

本発明の一実施形態は、約90%RHまでの吸着動的水分収着サイクルおよび約10%RHに戻す脱着サイクルを行った後に約0.25%未満の重量増加を含む動的水分吸着プロファイルを有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸L-リシン塩の結晶形を対象とする。

【0144】

本発明の一実施形態は、実質的に図6に示されている動的水分収着プロファイルを有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸L-リシン塩の結晶形を対象とする。

【0145】

本発明の一実施形態は、約110 までに約0.1%未満の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸L-リシン塩の結晶形を対象とする。

【0146】

本発明の一実施形態は、実質的に図5に示されている熱重量分析プロファイルを有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸L-リシン塩の結晶形を対象とする。

【0147】

本発明の一実施形態は、

1) 2 に関し表して約6.9°および約11.4°のピークを含むX線回折図；および

2) 約210 から約220 の間に外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸L-リシン塩の結晶形を対象とする。

【 0 1 4 8 】

本発明の一実施形態は、

1) 2 に関し表して約 6 . 9 ° および約 1 1 . 4 ° のピークを含む X 線回折図 ; および / または

2) 約 2 1 0 から約 2 2 0 の間に外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩の結晶形を対象とする。

【 0 1 4 9 】

本発明の一実施形態は、

1) 2 に関し表して約 6 . 9 °、約 1 1 . 4 °、約 1 3 . 7 °、約 2 1 . 7 ° および約 2 2 . 9 ° のピークを含む X 線回折図 ;

2) 約 2 1 3 から約 2 1 7 の間に外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラム ; および

3) 約 1 1 0 までに約 0 . 1 % 未満の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩の結晶形を対象とする。

【 0 1 5 0 】

本発明の一実施形態は、

1) 2 に関し表して約 6 . 9 °、約 1 1 . 4 °、約 1 3 . 7 °、約 2 1 . 7 ° および約 2 2 . 9 ° のピークを含む X 線回折図 ;

2) 約 2 1 3 から約 2 1 7 の間に外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラム ; および / または

3) 約 1 1 0 までに約 0 . 1 % 未満の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩の結晶形を対象とする。

【 0 1 5 1 】

本発明の一実施形態は、

1) 2 に関し表して約 6 . 9 °、約 1 1 . 4 °、約 1 3 . 6 °、約 1 3 . 7 °、約 1 9 . 8 °、約 2 0 . 6 °、約 2 1 . 7 °、約 2 2 . 1 ° および約 2 2 . 9 ° のピークを含む X 線回折図 ;

2) 約 2 1 3 から約 2 1 7 の間に第 1 外挿開始温度 ; および約 2 2 0 から約 2 2 4 の間に第 2 外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラム ; および

3) 約 1 1 0 までに約 0 . 1 % 未満の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩の結晶形を対象とする。

【 0 1 5 2 】

本発明の一実施形態は、

1) 2 に関し表して約 6 . 9 °、約 1 1 . 4 °、約 1 3 . 6 °、約 1 3 . 7 °、約 1 9 . 8 °、約 2 0 . 6 °、約 2 1 . 7 °、約 2 2 . 1 ° および約 2 2 . 9 ° のピークを含む X 線回折図 ;

2) 約 2 1 3 から約 2 1 7 の間に第 1 外挿開始温度 ; および約 2 2 0 から約 2 2 4 の間に第 2 外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラム ; および / または

3) 約 1 1 0 までに約 0 . 1 % 未満の重量損失を示す熱重量分析プロファイル
を有する、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロ
メチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール

10

20

30

40

50

- 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩の結晶形を対象とする。

【 0 1 5 3 】

C) (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩水和物

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩水和物に関する。

【 0 1 5 4 】

本発明の他の態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形に関する。(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩水和物の代表的な結晶形の物理的特性を、下記の表 5 にまとめる。

【 0 1 5 5 】

【表 5】

分析方法	(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形
PXRD	図 7: $\geq 7\%$ の相対強度を有するピークは、 $^{\circ} 2\theta$ に関し 7.6、10.1、12.6、17.6、19.5、22.7、23.1 に存在する
TGA	図 8: 約 130 $^{\circ}\text{C}$ までに 6.6%の重量損失
DSC	図 8: 吸熱外挿開始温度: 75 $^{\circ}\text{C}$; 吸熱ピーク温度: 90 $^{\circ}\text{C}$; 関連熱流 150J/g
DMS	図 9: 25 $^{\circ}\text{C}$ で約 30%RH から約 90%RH までの、約 90%の相対湿度において約 2.5%の重量増加

TGA データで観察された有意な重量損失は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形が、低温での重量損失によって示されているとおり、チャネル水和物であることを示している。この特殊なチャネル水和物は、湿度 30% ~ 50% および 25 で水として約 6.6% の重量を保持する。DSC サーマグラムによってさらに、1 分当たり 10 で走査した場合に、75 の開始温度を有する脱水吸熱が判明している。

【 0 1 5 6 】

本発明の(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形についての特定の X 線粉末回折ピークを下記の表 6 に示す。

【 0 1 5 7 】

【表 6】

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形;7%以上の相対強度を有する PXRD ピーク (° 2θ)		
ピーク位置 (° 2θ)	d 間隔 [Å]	相対強度 (%)
7.6	11.68	16.5
10.1	8.78	16.6
12.6	7.03	100.0
17.6	5.03	18.4
19.5	4.55	10.2
22.7	3.92	17.4
23.1	3.85	7.7

10

20

本発明の一実施形態は、2 に関し約 12.6° のピークを含む X 線粉末回折図を有する (R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形を対象とする。

【0158】

本発明の一実施形態は、2 に関し約 17.6° のピークを含む X 線粉末回折図を有する (R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形を対象とする。

30

【0159】

本発明の一実施形態は、2 に関し約 12.6° および約 17.6° のピークを含む X 線粉末回折図を有する (R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形を対象とする。

【0160】

本発明の一実施形態は、2 に関し約 12.6°、約 17.6° および約 22.7° のピークを含む X 線粉末回折図を有する (R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形を対象とする。

40

【0161】

本発明の一実施形態は、2 に関し約 7.6°、約 12.6°、約 17.6° および約 22.7° および約 23.1° のピークを含む X 線粉末回折図を有する (R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形を対象とする。

【0162】

本発明の一実施形態は、2 に関し約 7.6°、約 10.1°、約 12.6°、約 17.6°、約 19.5°、約 22.7° および約 23.1° のピークを含む X 線粉末回折図

50

を有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形を対象とする。

【0163】

本発明の一実施形態は、実質的に図7に示されているX線粉末回折図を有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形を対象とする。

【0164】

本発明の一実施形態は、約65 から約85 の間に外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形を対象とする。

【0165】

本発明の一実施形態は、約70 から約80 の間に外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形を対象とする。

【0166】

本発明の一実施形態は、約75 の外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形を対象とする。

【0167】

本発明の一実施形態は、約85 から約95 の間にピーク温度を持つ吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形を対象とする。

【0168】

本発明の一実施形態は、約90 のピーク温度を持つ吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形を対象とする。

【0169】

本発明の一実施形態は、1グラム当たり約150ジュールの関連熱流を伴う吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形を対象とする。

【0170】

本発明の一実施形態は、実質的に図8に示されている示差走査熱分析サーモグラムを有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形を対象とする。

【0171】

本発明の一実施形態は、約85%から約92%RHで水和の基準水 (nominal water) を超える約2.0%から約3.0%の重量の重量増加を含む動的水分収着プロファイルを有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形を対象とする。

【0172】

10

20

30

40

50

本発明の一実施形態は、約 89% から約 91% RH で水和の基準水を超える約 2.4% から約 2.6% の重量の重量増加を含む動的水分収着プロファイルを有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形を対象とする。

【0173】

本発明の一実施形態は、実質的に図 9 に示されている動的水分収着プロファイルを有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形を対象とする。

10

【0174】

本発明の一実施形態は、約 130 までに約 6.6% の重量損失を含む熱重量分析プロファイルを有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形を対象とする。

【0175】

本発明の一実施形態は、実質的に図 8 に示されている熱重量分析プロファイルを有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形を対象とする。

20

【0176】

本発明の一実施形態は、

1) 2 に関し表して約 12.6° および約 17.6° のピークを含む X 線回折図；および

2) 約 130 までに約 6.6% の重量損失を含む熱重量分析プロファイル
を有する、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形を対象とする。

【0177】

本発明の一実施形態は、

1) 2 に関し表して約 7.6°、約 12.6°、約 17.6° および約 22.7° および約 23.1° のピークを含む X 線回折図；および

2) 約 130 までに約 6.6% の重量損失を含む熱重量分析プロファイルを有する、
(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形を対象とする。

30

【0178】

本発明の一実施形態は、

1) 2 に関し表して約 7.6°、約 10.1°、約 12.6°、約 17.6°、約 19.5°、約 22.7° および約 23.1° のピークを含む X 線回折図；および

2) 約 130 までに約 6.6% の重量損失を含む熱重量分析プロファイルを有する、
(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩水和物の結晶形を対象とする。

40

【0179】

D) (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸エチレンジアミン塩水和物

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a]

50

インドール - 1 - イル) 酢酸エチレンジアミン塩水和物に関する。

【 0 1 8 0 】

本発明の他の態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形に関する。(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸エチレンジアミン塩水和物の代表的な結晶形の物理的特性を、下記の表 7 にまとめる。

【表 7】

分析方法	(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形
PXRD	図 10: $\geq 14\%$ の相対強度を有するピークは、 $^{\circ} 2\theta$ に関し 7.5、10.0、12.4、16.5、17.4、19.1、20.8、21.1、21.4 および 22.4 に存在する
TGA	図 11: 約 120°Cまでに約 2.2%の重量損失
DSC	図 11: 152°Cの吸熱外挿開始温度
DMS	図 12: 25°Cでの 90%RH 保持で約 3.2%未満の重量増加;約 90%RH までの吸着サイクルおよび約 10%RH に戻す脱着サイクルを行った後に約 1.5%未満の重量増加

10

20

重量損失が、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形についての T G A データで観察された。T G A データは、低温での重量損失によって示されているとおり、チャンネル水合物を示している。この特殊なチャンネル水合物は、水として約 2 . 2 % の重量を保持する。

30

【 0 1 8 1 】

D S C サーマグラムによってさらに、1 5 2 の開始温度を有する吸熱が判明している。

【 0 1 8 2 】

本発明の(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸エチレンジアミン塩水和物の代表的な結晶形についての特定の X 線粉末回折ピークを下記の表 8 に示す。

【 0 1 8 3 】

【表 8】

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形:14%以上の相対強度を有する PXRD ピーク (° 2θ)		
ピーク位置 (° 2θ)	d 間隔 [Å]	相対強度 (%)
7.5	11.81	14.4
10.0	8.88	79.6
12.4	7.12	100.0
16.5	5.37	35.8
17.4	5.09	49.9
19.1	4.64	15.4
20.8	4.27	16.6
21.1	4.19	16.3
21.4	4.16	14.3
22.4	3.96	25.7

10

20

本発明の一実施形態は、2 に関し約 12.4° のピークを含む X 線粉末回折図を有する (R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形を対象とする。

30

【0184】

本発明の一実施形態は、2 に関し約 10.0° のピークを含む X 線粉末回折図を有する (R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形を対象とする。

【0185】

本発明の一実施形態は、2 に関し約 10.0° および約 12.4° のピークを含む X 線粉末回折図を有する (R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形を対象とする。

40

【0186】

本発明の一実施形態は、2 に関し約 10.0°、約 12.4° および約 17.4° のピークを含む X 線粉末回折図を有する (R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形を対象とする。

【0187】

本発明の一実施形態は、2 に関し約 10.0°、約 12.4°、約 16.5° および約 17.4° のピークを含む X 線粉末回折図を有する (R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形を対象とする。

50

4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形を対象とする。

【0188】

本発明の一実施形態は、2 に関し約 10 . 0 °、約 12 . 4 °、約 16 . 5 °、約 17 . 4 °、約 19 . 1 °および約 22 . 4 °のピークを含む X 線粉末回折図を有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形を対象とする。

【0189】

本発明の一実施形態は、2 に関し約 7 . 5 °、約 10 . 0 °、約 12 . 4 °、約 16 . 5 °、約 17 . 4 °、約 19 . 1 °、約 20 . 8 °、約 21 . 1 °、約 21 . 4 °および約 22 . 4 °のピークを含む X 線粉末回折図を有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形を対象とする。

【0190】

本発明の一実施形態は、実質的に図 10 に示されている X 線粉末回折図を有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形を対象とする。

【0191】

本発明の一実施形態は、約 147 から約 157 の間に外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形を対象とする。

【0192】

本発明の一実施形態は、約 150 から約 154 の間に外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形を対象とする。

【0193】

本発明の一実施形態は、約 152 の外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形を対象とする。

【0194】

本発明の一実施形態は、実質的に図 11 に示されている示差走査熱分析サーモグラムを有する (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形を対象とする。

【0195】

本発明の一実施形態は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形を対象とし、ここで、上記化合物は、約 90 % RH までに動的水分吸着サイクルを行い、そして約 90 % RH に保持した後に約 3 . 2 % 未満の重量が増加する。

【0196】

本発明の一実施形態は、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形を対象とし、ここで、上記化合物は、約1%RHから約90%RHまで動的水分収着サイクルを行い、そして約10%RHへの戻しを行った後に、約1.5%未満の重量が増加する。

【0197】

本発明の一実施形態は、実質的に図12に示されている動的水分収着プロファイルを有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形を対象とする。

10

【0198】

本発明の一実施形態は、約120℃までに約2.2%の重量損失を含む熱重量分析プロファイルを有する、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形を対象とする。

【0199】

本発明の一実施形態は、実質的に図11に示されている熱重量分析プロファイルを有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形を対象とする。

20

【0200】

本発明の一実施形態は、

1) 2θ に関し表して約10.0°および約12.4°のピークを含むX線回折図；および

2) 約147℃から約157℃の間に外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形を対象とする。

【0201】

本発明の一実施形態は、

30

1) 2θ に関し表して約10.0°、約12.4°、約16.5°、約17.4°、約19.1°および約22.4°のピークを含むX線回折図；および

2) 約150℃から約154℃の間に外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形を対象とする。

【0202】

本発明の一実施形態は、

1) 2θ に関し表して約7.5°、約10.0°、約12.4°、約16.5°、約17.4°、約19.1°、約20.8°、約21.1°、約21.4°および約22.4°のピークを含むX線回折図；

40

2) 約152℃の外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラム；および

3) 約120℃までに約2.2%の重量損失を含む熱重量分析プロファイルを有する、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸エチレンジアミン塩水和物の結晶形を対象とする。

【0203】

E) (R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1

50

-イル)酢酸2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(TRIS)塩

本発明の一態様は、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(TRIS)塩に関する。TRISは、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオールを指すと理解される。

【0204】

本発明の他の態様は、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(TRIS)塩の結晶形に関する。(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(TRIS)塩の代表的な結晶形の物理的特性を下記の表9にまとめる。

【0205】

【表9】

分析方法	(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(TRIS)塩の結晶形
PXRD	図13: $\geq 15\%$ の相対強度を有するピークは、 $^{\circ}2\theta$ に関し7.0、9.3、11.5、13.8、18.4および23.1に存在する
TGA	図14: 約110°Cまでに<0.1%の重量損失
DSC	図14: 外挿開始温度:140°C;吸熱ピーク温度:142°C(最大);関連熱流 97J/g

TGAデータで観察されるわずかな重量損失は、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(TRIS)塩の結晶形が無水の非溶媒和結晶形であることを示唆している。DSCサーモグラムによってさらに、140°Cでの開始温度を有する融解吸熱が判明している。

【0206】

本発明の(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(TRIS)塩の結晶形についての特定のX線粉末回折ピークを下記の表10に示す。

【0207】

【表 10 - 1】

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール (TRIS) 塩の結晶形; 15%以上の相対強度を有する PXRD ピーク (° 2θ)		
ピーク位置 (° 2θ)	d 間隔 [Å]	相対強度 (%)
7.0	12.68	15.4
9.3	9.56	19.7
11.5	7.66	100.0
13.8	6.40	67.8
18.4	4.81	54.8
23.1	3.85	30.4

10

20

本発明の一実施形態は、2 に関し約 11.5° のピークを含む X 線粉末回折図を有する (R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール (TRIS) 塩の結晶形を対象とする。

【0208】

本発明の一実施形態は、2 に関し約 13.8° のピークを含む X 線粉末回折図を有する (R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール (TRIS) 塩の結晶形を対象とする。

30

【0209】

本発明の一実施形態は、2 に関し約 11.5° および約 13.8° のピークを含む X 線粉末回折図を有する (R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール (TRIS) 塩の結晶形を対象とする。

【0210】

本発明の一実施形態は、2 に関し約 11.5°、約 13.8° および約 18.4° のピークを含む X 線粉末回折図を有する (R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール (TRIS) 塩の結晶形を対象とする。

40

【0211】

本発明の一実施形態は、2 に関し約 9.3°、約 11.5°、約 13.8°、約 18.4° および約 23.1° のピークを含む X 線粉末回折図を有する (R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール (TRIS) 塩の結晶形を対象とする。

50

。

【0212】

本発明の一実施形態は、2 に関し約7.0°、約9.3°、約11.5°、約13.8°、約18.4°および約23.1°のピークを含むX線粉末回折図を有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(TRIS)塩の結晶形を対象とする。

【0213】

本発明の一実施形態は、実質的に図13に示されているX線粉末回折図を有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(TRIS)塩の結晶形を対象とする。

【0214】

本発明の一実施形態は、約135 から約145 の間に外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(TRIS)塩の結晶形を対象とする。

【0215】

本発明の一実施形態は、約138 から約142 の間に外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(TRIS)塩の結晶形を対象とする。

【0216】

本発明の一実施形態は、約140 の外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(TRIS)塩の結晶形を対象とする。

【0217】

本発明の一実施形態は、約140 から約144 の間にピーク温度を持つ吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(TRIS)塩の結晶形を対象とする。

【0218】

本発明の一実施形態は、約142 のピーク温度を持つ吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(TRIS)塩の結晶形を対象とする。

【0219】

本発明の一実施形態は、1グラム当たり約97ジュールの関連熱流を伴う吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(TRIS)塩の結晶形を対象とする。

10

20

30

40

50

【0220】

本発明の一実施形態は、実質的に図14に示されている示差走査熱分析サーモグラムを有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(TRIS)塩の結晶形を対象とする。

【0221】

本発明の一実施形態は、約110 までに約0.1%未満の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(TRIS)塩の結晶形を対象とする。

10

【0222】

本発明の一実施形態は、実質的に図14に示されている熱重量分析プロファイルを有する(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(TRIS)塩の結晶形を対象とする。

【0223】

本発明の一実施形態は、

20

1) 2 に関し表して約11.5°および約13.8°のピークを含むX線回折図；および

2) 約135 から約145 の間に外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(TRIS)塩の結晶形を対象とする。

【0224】

本発明の一実施形態は、

30

1) 2 に関し表して約11.5°、約13.8°および約18.4°のピークを含むX線回折図；

2) 約138 から約142 の間に外挿開始温度および約140 から約144 の間にピーク温度を持つ吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラム；および

2) 約110 までに約0.1%未満の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(TRIS)塩の結晶形を対象とする。

【0225】

本発明の一実施形態は、

40

1) 2 に関し表して約7.0°、約9.3°、約11.5°、約13.8°、約18.4°および約23.1°のピークを含むX線回折図；

2) 約140 の外挿開始温度を有する吸熱および約142 のピーク温度を含む示差走査熱分析サーモグラム；および

3) 約110 までに約0.1%未満の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(TRIS)塩の結晶形を対象とする。

【0226】

50

F) (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩に関する。

【0227】

G) (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - アルギニン塩

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - アルギニン塩に関する。

【0228】

H) (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸亜鉛塩

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸亜鉛塩に関する。

【0229】

I) (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸カルシウム塩

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸カルシウム塩に関する。

【0230】

J) (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 N - メチルグルカミン塩

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 N - メチルグルカミン塩に関する。

【0231】

K) (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸カリウム塩

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸カリウム塩に関する。

【0232】

K) (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸マグネシウム塩

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸マグネシウム塩に関する。

【0233】

適応症ならびに予防および/または処置方法

10

20

30

40

50

本出願は、全身性感染に対する免疫応答の障害などの副作用がより僅かであり、少なくとも自己免疫疾患および障害、炎症性疾患および障害（例えば、急性および慢性炎症性状態）、移植片拒絶、癌ならびに／または血管完全性において根底にある欠陥を有する状態、もしくは例えば病的であり得るような（例えば炎症、腫瘍発生およびアテローム硬化症で生じ得るような）脈管形成に関連する状態に対して治療効力を有し、例えば経口で利用可能であり得る免疫抑制薬に対する満たされていない必要性に対処することに、一部焦点を当てている。

【0234】

スフィンゴシン - 1 - ホスフェート (S1P) 受容体 1 ~ 5 は、7 回膜貫通ドメインを有する G タンパク質共役受容体のファミリーを構成している。S1P1 から S1P5 と称されるこれらの受容体（以前はそれぞれ内皮分化遺伝子 (EDG) 受容体 - 1、- 5、- 3、- 6 および - 8 と名付けられていた；Chunら、Pharmacological Reviews、54 巻：265 ~ 269 頁、2002 年）は、スフィンゴシンのスフィンゴシンキナーゼ触媒リン酸化によって産生されるスフィンゴシン - 1 - ホスフェートによる結合を介して活性化される。S1P1、S1P4 および S1P5 受容体は、Gq ではなく Gi を活性化する一方で、S1P2 および S1P3 受容体は、Gi および Gq の両方を活性化する。S1P1 受容体ではなく、S1P3 受容体が、細胞内カルシウムの上昇とともにアゴニストに応答する。

【0235】

S1P1 受容体においてアゴニスト活性を有する S1P 受容体アゴニストは、リンパ球減少（末梢リンパ球減少 (PLL) とも称される；Haleら、Bioorg. Med. Chem. Lett.、14 巻：3351 ~ 3355 頁、2004 年）を迅速かつ可逆的に誘発することが示されている。このことは、二次リンパ組織（リンパ節およびパイエル板）に T 細胞および B 細胞を隔離して、炎症および臓器移植の部位から分離することによって臨床的に有用な免疫抑制を伴う (Rosenら、Immunol. Rev.、195 巻：160 ~ 177 頁、2003 年；Schwabら、Nature Immunol.、8 巻：1295 ~ 1301 頁、2007 年)。例えばリンパ節におけるこのリンパ球隔離は、T 細胞での S1P1 受容体のアゴニスト駆動機能拮抗作用（それによって、リンパ節からの T 細胞脱出を起動する (mobilize) S1P の能力が低下する）と、リンパ節内皮での S1P1 受容体の持続性のアゴニズム（リンパ球の遊出に対立するバリア機能が増大するなど）とが同時に起こる結果であると考えられる (Matloubianら、Nature、427 巻：355 ~ 360 頁、2004 年；Baumrukerら、Expert Opin. Investig. Drugs、16 巻：283 ~ 289 頁、2007 年)。S1P1 受容体のアゴニズムのみで、リンパ球隔離を達成するために十分であり (Sannaら、J Biol Chem.、279 巻：13839 ~ 13848 頁、2004 年)、このことは、全身性感染に対する免疫応答の障害を伴わずに起こる (Brinkmannら、Transplantation、72 巻：764 ~ 769 頁、2001 年；Brinkmannら、Transplant Proc.、33 巻：530 ~ 531 頁、2001 年) ことが報告されている。

【0236】

内皮 S1P1 受容体のそのアゴニズムは、血管完全性を促進することにおいて幅広い役割を有し、これは、マウスの皮膚および肺における毛細血管完全性に S1P1 受容体を関係させる研究によって裏付けられている (Sannaら、Nat Chem Biol.、2 巻：434 ~ 441 頁、2006 年)。血管完全性は、例えば、敗血症、大きな外傷および外科手術に由来し、それにより急性肺損傷または呼吸急迫症候群をもたらし得るような炎症プロセスによって損なわれ得る (Johan Groeneveld、Vascul. Pharmacol.、39 巻：247 ~ 256 頁、2003 年)。

【0237】

S1P1 受容体に対してアゴニスト活性を有する例示的な S1P 受容体アゴニストは、FTY720 (フィンゴリモド) という現在臨床試験中の免疫抑制薬である (Martiniら、Expert Opin. Investig. Drugs、16 巻：505 ~ 518 頁、2007 年)。FTY720 は、in vivo でリン酸化されるプロドラッグとして働く；リン酸化誘導体

10

20

30

40

50

は、S 1 P 1、S 1 P 3、S 1 P 4 および S 1 P 5 受容体に対するアゴニストである（ただし S 1 P 2 受容体に対してはそうではない）（Chiba、Pharmacology & Therapeutics、108 巻：308～319 頁、2005 年）。FTY720 は、リンパ球減少（末梢リンパ球減少（PLL）とも称される）を迅速かつ可逆的に誘発することが示されている（Haleら、Bioorg. Med. Chem. Lett.、14 巻：3351～3355 頁、2004 年）。このことは、二次リンパ組織（リンパ節およびパイエル板）に T 細胞および B 細胞を隔離して、炎症および臓器移植の部位から分離することによって臨床的に有用な免疫抑制を伴う（Rosenら、Immunol. Rev.、195 巻：160～177 頁、2003 年；Schwabら、Nature Immunol.、8 巻：1295～1301 頁、2007 年）。

【0238】

10

臨床試験において、FTY720 は、S 1 P 3 受容体のそのアゴニズムによって、有害事象（即ち、一過性無症候性徐脈）を誘発した（Buddeら、J. Am. Soc. Nephrol.、13 巻：1073～1083 頁、2002 年；Sannaら、J. Biol. Chem.、279 巻：13839～13848 頁、2004 年；Ogawaら、BBRC、361 巻：621～628 頁、2007 年）。

【0239】

FTY720 は、少なくとも、自己免疫心筋炎のためのラットモデルおよび急性ウイルス性心筋炎のためのマウスモデル（Kiyabayashiら、J. Cardiovasc. Pharmacol.、35 巻：410～416 頁、2000 年；Miyamotoら、J. Am. Coll. Cardiol.、37 巻：1713～1718 頁、2001 年）；大腸炎などの炎症性腸疾患のためのマウスモデル（Mizushimaら、Inflamm. Bowel Dis.、10 巻：182～192 頁、2004 年；Deguchiら、Oncology Reports、16 巻：699～703 頁、2006 年；Fujiiら、Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.、291 巻：G267～G274 頁、2006 年；Danielら、J. Immunol.、178 巻：2458～2468 頁、2007 年）；進行性メサングウム増殖性糸球体腎炎のためのラットモデル（Martiniら、Am. J. Physiol. Renal Physiol.、292 巻：F1761～F1770 頁、2007 年）；S 1 P 1 受容体アゴニスト SEW2871 を使用する研究を基に S 1 P 1 受容体を主に介することが示唆されている喘息のためのマウスモデル（Idzkoら、J. Clin. Invest.、116 巻：2935～2944 頁、2006 年）；気道炎症および気管支過応答性の誘発のためのマウスモデル（Sawickaら、J. Immunol.、171 巻：6206～6214 頁、2003 年）；アトピー性皮膚炎のためのマウスモデル（Kohnoら、Biol. Pharm. Bull.、27 巻：1392～1396 頁、2004 年）；虚血 - 再灌流傷害のためのマウスモデル（Kaudelら、Transplant. Proc.、39 巻：499～502 頁、2007 年）；全身性エリテマトーデス（SLE）のためのマウスモデル（Okazakiら、J. Rheumatol.、29 巻：707～716 頁、2002 年；Herzingerら、Am. J. Clin. Dermatol.、8 巻：329～336 頁、2007 年）；関節リウマチのためのラットモデル（Matsuuraら、Int. J. Immunopharmacol.、22 巻：323～331 頁、2000 年；Matsuuraら、Inflamm. Res.、49 巻：404～410 頁、2000 年）；自己免疫ブドウ膜炎のためのラットモデル（Kuroseら、Exp. Eye Res.、70 巻：7～15 頁、2000 年）；I 型糖尿病のためのマウスモデル（Fuら、Transplantation、73 巻：1425～1430 頁、2002 年；Makiら、Transplantation、74 巻：1684～1686 頁、2002 年；Yangら、Clinical Immunology、107 巻：30～35 頁、2003 年；Makiら、Transplantation、79 巻：1051～1055 頁、2005 年）；アテローム硬化症のためのマウスモデル（Noferら、Circulation、115 巻：501～508 頁、2007 年；Keulら、Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.、27 巻：607～613 頁、2007 年）；外傷性脳損傷（TBI）後の脳の炎症反応のためのラットモデル（Zhangら、J. Cell. Mol. Med.、11 巻：307～314 頁、2007 年）；および移植冠状動脈疾患および移植片対宿主病（GVHD）のためのマウスモデル（Hwangら、Circulation、100 巻：1322～1329 頁、1999 年；Taylorら、Blood、110 巻：3480～3488 頁、2007 年）において治療効力を有することが報告されている。in vitro 結果は

20

30

40

50

、FTY720は、アルツハイマー病などの - アミロイド関連炎症性疾患に対して治療効力を有し得ることを示唆している (Kaneiderら、FASEB J.、18巻: 309~311頁、2004年)。KRP-203という、SP1受容体に対してアゴニスト活性を有するSP1受容体アゴニストは、自己免疫心筋炎のためのラットモデルにおいて治療効力を有すると報告されている (Ogawaら、BBRC、361巻: 621~628頁、2007年)。SP1受容体アゴニストであるSEW2871を使用して、内皮SP1受容体のアゴニズムは、I型糖尿病性血管内皮における炎症促進性単球/内皮相互作用を予防し (Whetzelら、Circ. Res.、99巻: 731~739頁、2006年)、TNF 媒介単球/内皮相互作用に対して血管系を保護する (Bolickら、Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.、25巻: 976~981頁、2005年) ことが示されている。

10

【0240】

加えて、FTY720は、ヒト多発性硬化症のためのモデルであるラットおよびマウスでの実験的自己免疫脳脊髄炎 (EAE) に治療効力を有することが報告されている (Brinkmannら、J. Biol. Chem.、277巻: 21453~21457頁、2002年; Fujinoら、J. Pharmacol. Exp. Ther.、305巻: 70~77頁、2003年; Webbら、J. Neuroimmunol.、153巻: 108~121頁、2004年; Rauschら、J. Magn. Reson. Imaging、20巻: 16~24頁、2004年; Kataokaら、Cellular & Molecular Immunology、2巻: 439~448頁、2005年; Brinkmannら、Pharmacology & Therapeutics、115巻: 84~105頁、2007年; Baumrukerら、Expert Opin. Investig. Drugs、16巻: 283~289頁、2007年; Balatoniら、Brain Research Bulletin、74巻: 307~316頁、2007年)。さらに、FTY720は、臨床試験において多発性硬化症に治療効力を有することが見出されている。再発寛解型多発性硬化症についてのフェーズII臨床試験において、FTY720は、多発性硬化症患者における磁気共鳴画像診断 (MRI) によって検出される病変の数および臨床的疾患活性を低下させることが見出された (Kapposら、N. Engl. J. Med.、355巻: 1124~1140頁、2006年; Martiniら、Expert Opin. Investig. Drugs、16巻: 505~518頁、2007年; Zhangら、Mini-Reviews in Medicinal Chemistry、7巻: 845~850頁、2007年; Brinkmann、Pharmacology & Therapeutics、115巻: 84~105頁、2007年)。FTY720は現在、再発寛解型多発性硬化症のフェーズIII研究中である (Brinkmann、Pharmacology & Therapeutics、115巻: 84~105頁、2007年; Baumrukerら、Expert Opin. Investig. Drugs、16巻: 283~289頁、2007年; Devら、Pharmacology & Therapeutics、117巻: 77~93頁、2008年)。

20

30

【0241】

最近では、FTY720は、抗ウイルス活性を有すると報告されている。具体的なデータは、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV) マウスモデルで示されており、ここでは、マウスをLCMVのArmstrong株またはclone13株のいずれかに感染させた (Premenko-Lanierら、Nature、454巻、894頁、2008年)。

【0242】

FTY720は、Francisella tularensisに感染した樹状細胞の縦隔リンパ節への遊走を損ね、それによって、その細菌コロニー形成を低減することが報告されている。Francisella tularensisは、野兔病、潰瘍腺性感染、呼吸器感染および腸チフス様疾患に関連している (E. Bar-Haimら、PLoS Pathogens、4巻 (11号): e1000211、doi: 10.1371/journal.ppat.1000211、2008年)。

40

【0243】

また最近では、短期高用量のFTY720は実験的自己免疫ブドウ膜網膜炎において眼浸潤巣を急速に縮小させることが報告されている。眼炎症の初期段階に投与すると、FTY720は、網膜損傷を急速に予防する。標的臓器の浸潤を予防するだけでなく、既存の浸潤も縮小させることが報告された (Raveneyら、Arch. Ophthalmol.、126巻 (10

50

号)、1390頁、2008年)。

【0244】

F T Y 7 2 0での処置が、骨表面に付着している成熟破骨細胞の数を減らすことによって、マウスにおける卵巣摘出誘発骨粗鬆症を軽減することが報告されている。データは、S 1 Pが骨ミネラルホメオスターシスを動的に調節して、破骨細胞前駆体の移動行動を制御する証拠を示した(Ishiiら、Nature、458巻(7237号)、524~528頁、2009年)。

【0245】

S 1 P 1受容体のアゴニズムは、オリゴデンドロサイト前駆細胞の生存の増強に關与している。オリゴデンドロサイト前駆細胞の生存は、再有髓化プロセスの必要成分である。多発性硬化症病変の再有髓化は、臨床的再発からの回復を促進すると考えられる(Mironら、Ann. Neurol.、63巻:61~71頁、2008年;Coelhoら、J. Pharmacol. Exp. Ther.、323巻:626~635頁、2007年;Devら、Pharmacology and Therapeutics、117巻:77~93頁、2008年)。S 1 P 1受容体が、血小板由来成長因子(P D G F)が誘発するオリゴデンドロサイト前駆細胞の有糸分裂誘発において役割を果たすこともまた示されている(Jungら、Glia、55巻:1656~1667頁、2007年)。

【0246】

S 1 P 1受容体のアゴニズムはまた、脊髄損傷のラットモデルなどにおける中枢神経系(C N S)の損傷領域への神経幹細胞の遊走を媒介することが報告されている(Kimuraら、Stem Cells、25巻:115~124頁、2007年)。

【0247】

S 1 P 1受容体のアゴニズムは、ケラチノサイト増殖の阻害に關与しており(Sauerら、J. Biol. Chem.、279巻:38471~38479頁、2004年)、これは、S 1 Pがケラチノサイト増殖を阻害するという報告と一致している(Kimら、Cell Signal、16巻:89~95頁、2004年)。後で詰まって、関連炎症となり得る毛嚢への入口部でのケラチノサイトの過剰増殖は、ざ瘡の重要な病原性因子である(Koreckら、Dermatology、206巻:96~105頁、2003年;Webster、Cutis、76巻:4~7頁、2005年)。

【0248】

F T Y 7 2 0は、腫瘍発生の際に生じ得るような病的脈管形成を阻害することにおいて治療効力を有すると報告されている。F T Y 7 2 0による脈管形成の阻害は、S 1 P 1受容体のアゴニズムを必要とすると考えられる(Ooら、J. Biol. Chem.、282巻:9082~9089頁、2007年;Schmidら、J. Cell Biochem.、101巻:259~270頁、2007年)。F T Y 7 2 0は、黒色腫のマウスモデルにおいて原発性および転移性腫瘍増殖を阻害するのに治療効力を有すると報告されている(LaMontagneら、Cancer Res.、66巻:221~231頁、2006年)。F T Y 7 2 0は、転移性肝細胞癌腫のためのマウスモデルにおいて治療効力を有することが報告されている(Leeら、Clin. Cancer Res.、11巻:84588466、2005年)。

【0249】

マウスへのF T Y 7 2 0の経口投与は、脈管形成、炎症ならびに敗血症、低酸素症および充実性腫瘍増殖などの病的状態に関連した重要なプロセスであるV E G F誘発血管透過性を有効にブロックしたことが報告されている(T Sanchezら、J. Biol. Chem.、278巻(47号)、47281~47290頁、2003年)。

【0250】

シクロスポリンAおよびF K 5 0 6(カルシニューリン阻害剤)は、移植臓器の拒絶を予防するために使用される薬物である。これらは、移植片拒絶を遅延または抑制するのに有効であるが、シクロスポリンAおよびF K 5 0 6などの従来免疫抑制薬は、腎毒性、神経毒性、細胞毒性および胃腸の不快感など、いくつかの望ましくない副作用をもたらすことが公知である。これらの副作用を伴わず、単剤治療として、または従来免疫抑制

薬と組み合わせて、例えば、同種抗原反応性T細胞が移植組織へと遊走することを阻害し、それによって、移植片の生存を延ばすのに有効な免疫抑制薬に対する満たされていない必要性が、臓器移植において存在する。

【0251】

F T Y 7 2 0 は、移植片拒絶において、単剤治療としてならびにシクロスポリンA、FK506およびRAD(mTOR阻害剤)などの従来の免疫抑制薬との相乗的組み合わせにおいての両方で、治療効力を有することが示されている。従来の免疫抑制薬であるシクロスポリンA、FK506およびRADとは異なり、F T Y 7 2 0 は全身的な免疫抑制を引き起こすことなく、移植片の生存を延ばす効力を有し、薬物作用におけるこの差異は、組み合わせで観察される相乗作用に関係すると考えられることが示されている(Brinkmanら、Transplant Proc.、33巻:530~531頁、2001年;Brinkmannら、Transplantation、72巻:764~769頁、2001年)。

10

【0252】

S 1 P 1 受容体のアゴニズムは、マウスおよびラットの皮膚同種移植モデルにおいて同種移植片の生存を延ばす治療効力を有すると報告されている(Limaら、Transplant Proc.、36巻:1015~1017頁、2004年;Yanら、Bioorg. & Med. Chem. Lett.、16巻:3679~3683頁、2006年)。F T Y 7 2 0 は、ラットの心臓同種移植モデルにおいて同種移植片の生存を延ばす治療効力を有すると報告されている(Suzukiら、Transpl. Immunol.、4巻:252~255頁、1996年)。F T Y 7 2 0 は、シクロスポリンAと相乗的に働いて、ラットの皮膚同種移植片の生存を延ばし(Yanagawaら、J. Immunol.、160巻:5493~5499頁、1998年)、シクロスポリンAと、かつFK506と相乗的に働いて、ラットの心臓同種移植片の生存を延ばし、シクロスポリンAと相乗的に働いて、イヌの腎臓同種移植片の生存およびサル腎臓同種移植片の生存を延ばす(Chibaら、Cell Mol. Biol.、3巻:11~19頁、2006年)と報告されている。S 1 P 受容体アゴニストであるK R P - 2 0 3 は、ラット皮膚同種移植モデルにおいて、かつラットの心臓同種移植モデルにおいて単剤治療およびシクロスポリンAとの相乗的組み合わせの両方で同種移植片の生存を延ばす治療効力を有すると報告されている(Shimizuら、Circulation、111巻:222~229頁、2005年)。K R P - 2 0 3 はまた、ミコフェノール酸モフェチル(MMF; 活性代謝産物がミコフェノール酸であるプロドラッグ、プリン生合成の阻害剤)との組み合わせで、ラットの腎臓同種移植モデルおよびラットの心臓同種移植モデルの両方において同種移植片の生存を延ばす治療効力を有することが報告されている(Suzukiら、J. Heart Lung Transplant、25巻:302~309頁、2006年;Fujishiroら、J. Heart Lung Transplant、25巻:825~833頁、2006年)。S 1 P 1 受容体のアゴニストであるA U Y 9 5 4 は、治療量以下の用量のRAD001(サートイカン/エベロリムス、mTOR阻害剤)との組み合わせで、ラットの心臓同種移植片の生存を伸ばし得ることが報告されている(Panら、Chemistry & Biology、13巻:1227~1234頁、2006年)。ラット小腸同種移植モデルにおいてF T Y 7 2 0 は、シクロスポリンAと相乗的に働いて、小腸同種移植片の生存を延ばすと報告されている(Sakagawaら、Transpl. Immunol.、13巻:161~168頁、2004年)。F T Y 7 2 0 は、マウスの島移植モデルにおいて治療効力を有し(Fuら、Transplantation、73巻:1425~1430頁、2002年;Liuら、Microsurgery、27巻:300~304頁、2007年)、ヒト島細胞を使用する研究において、ヒト島機能に対する有害な作用がないことを証明することが報告されている(Truongら、American Journal of Transplantation、7巻:2031~2038頁、2007年)。

20

30

40

【0253】

F T Y 7 2 0 は、プロスタグランジン合成に依存しない神経障害性疼痛のための神経部分損傷モデル(spared nerve injury model)において侵害受容性行動を減少させると報告されている(O. Costuら、Journal of Cellular and Molecular Medicine、12巻(3号)、995~1004頁、2008年)。

50

【 0 2 5 4 】

F T Y 7 2 0 は、マウス接触過敏症 (C H S) の開始を減じることが報告されている。増感相の間に F T Y 7 2 0 で処置されたマウスからの免疫されたリンパ節細胞の養子移入は、レシピエントにおける C H S 応答を実際に誘発できなかった (D. Nakashima ら、J. Investigative Dermatology (1 2 8 巻 (1 2 号)、2 8 3 3 ~ 2 8 4 1 頁、2 0 0 8 年))。

【 0 2 5 5 】

F T Y 7 2 0 の予防的経口投与 (1 m g / k g、1 週間に 3 回) は、C 5 7 B L / 6 マウスにおける実験的自己免疫重症筋無力症 (E A M G) の発生を完全に防いだことが報告されている (T. Kohono ら、Biological & Pharmaceutical Bulletin、2 8 巻 (4 号)、7 3 6 ~ 7 3 9 頁、2 0 0 5 年)。

10

【 0 2 5 6 】

一実施形態では、本発明は、S 1 P 3 受容体を超えた選択性を有する S 1 P 1 受容体のアゴニストである化合物を包含する。S 1 P 1 受容体でなく、S 1 P 3 受容体は、徐脈に直接的に関与している (Sanna ら、J. Biol. Chem.、2 7 9 巻 : 1 3 8 3 9 ~ 1 3 8 4 8 頁、2 0 0 4 年)。少なくとも S 1 P 3 受容体を超えた選択性を有する S 1 P 1 受容体アゴニストは、治療ウィンドウの拡大によって現行の療法を上回る利点を有し、より良好な耐容性をより高い量の投薬で可能にし、したがって療法としての効力を改善する。本発明は、S 1 P 1 受容体のアゴニストであり、徐脈の活性を示さないか、または実質的に示さない化合物を包含する。

20

【 0 2 5 7 】

一実施形態では、本発明の化合物は、慢性心不全、鬱血性心不全、不整脈または頻拍性不整脈、不安定狭心症、急性心筋梗塞もしくは心臓手術による合併症の処置に、または心臓エネルギー効率もしくは心拍出量を改善するために使用することができる。

【 0 2 5 8 】

S 1 P 1 受容体アゴニストは、リンパ球によって媒介される疾患および障害、移植片拒絶、自己免疫疾患および障害、炎症性疾患および障害ならびに血管完全性において根底にある欠陥を有する状態、または例えば病的であり得るような脈管形成に関する状態など、免疫系の抑制または S 1 P 1 受容体のアゴニズムが正常な状態を処置または予防するために有用である。

30

【 0 2 5 9 】

一実施形態では、本発明は、良好な総合的物物理的特性および生物学的活性を有し、実質的に少なくとも S 1 P 1 受容体に活性を有する先行化合物の有効性である有効性を有する、S 1 P 1 受容体のアゴニストである化合物を包含する。

【 0 2 6 0 】

本発明の一態様は、個体における S 1 P 1 受容体関連障害を処置するための方法であって、それを必要とする上記個体に、治療的有效量の、本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物を投与する工程を含む方法を対象とする。

【 0 2 6 1 】

本発明の一態様は、個体における乾癬を処置するための方法であって、それを必要とする上記個体に、治療的有效量の本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物を投与する工程を含む方法を対象とする。

40

【 0 2 6 2 】

本発明の一態様は、個体における関節リウマチを処置するための方法であって、それを必要とする上記個体に、治療的有效量の本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物を投与する工程を含む方法を対象とする。

【 0 2 6 3 】

本発明の一態様は、個体におけるクローン病を処置するための方法であって、それを必要とする上記個体に、治療的有效量の本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物を投与する工程を含む方法を対象とする。

50

【 0 2 6 4 】

本発明の一態様は、個体における移植片拒絶を処置するための方法であって、それを必要とする上記個体に、治療的有効量の本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物を投与する工程を含む方法を対象とする。

【 0 2 6 5 】

本発明の一態様は、個体における多発性硬化症を処置するための方法であって、それを必要とする上記個体に、治療的有効量の本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物を投与する工程を含む方法を対象とする。

【 0 2 6 6 】

本発明の一態様は、個体における全身性エリテマトーデスを処置するための方法であって、それを必要とする上記個体に、治療的有効量の本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物を投与する工程を含む方法を対象とする。

10

【 0 2 6 7 】

本発明の一態様は、個体における潰瘍性大腸炎を処置するための方法であって、それを必要とする上記個体に、治療的有効量の本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物を投与する工程を含む方法を対象とする。

【 0 2 6 8 】

本発明の一態様は、個体におけるⅠ型糖尿病を処置するための方法であって、それを必要とする上記個体に、治療的有効量の本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物を投与する工程を含む方法を対象とする。

20

【 0 2 6 9 】

本発明の一態様は、個体におけるざ瘡を処置するための方法であって、それを必要とする上記個体に、治療的有効量の本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物を投与する工程を含む方法を対象とする。

【 0 2 7 0 】

本発明の一態様は、個体における心筋虚血 - 再灌流傷害を処置するための方法であって、それを必要とする上記個体に、治療的有効量の本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物を投与する工程を含む方法を対象とする。

【 0 2 7 1 】

本発明の一態様は、個体における高血圧性腎症を処置するための方法であって、それを必要とする上記個体に、治療的有効量の本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物を投与する工程を含む方法を対象とする。

30

【 0 2 7 2 】

本発明の一態様は、個体における糸球体硬化症を処置するための方法であって、それを必要とする上記個体に、治療的有効量の本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物を投与する工程を含む方法を対象とする。

【 0 2 7 3 】

本発明の一態様は、個体における胃炎を処置するための方法であって、それを必要とする上記個体に、治療的有効量の本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物を投与する工程を含む方法を対象とする。

40

【 0 2 7 4 】

本発明の一態様は、個体における多発性筋炎を処置するための方法であって、それを必要とする上記個体に、治療的有効量の本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物を投与する工程を含む方法を対象とする。

【 0 2 7 5 】

本発明の一態様は、個体における甲状腺炎を処置するための方法であって、それを必要とする上記個体に、治療的有効量の本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物を投与する工程を含む方法を対象とする。

【 0 2 7 6 】

本発明の一態様は、個体における白斑を処置するための方法であって、それを必要とす

50

る上記個体に、治療的有効量の本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物を投与する工程を含む方法を対象とする。

【0277】

本発明の一態様は、個体における肝炎を処置するための方法であって、それを必要とする上記個体に、治療的有効量の本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物を投与する工程を含む方法を対象とする。

【0278】

本発明の一態様は、個体における胆汁性肝硬変を処置するための方法であって、それを必要とする上記個体に、治療的有効量の本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物を投与する工程を含む方法を対象とする。

10

【0279】

本発明の一態様は、乾癬を処置するための薬物の製造における、本明細書に記載されている塩または結晶形の使用に関する。

【0280】

本発明の一態様は、関節リウマチを処置するための薬物の製造における、本明細書に記載されている塩または結晶形の使用に関する。

【0281】

本発明の一態様は、クローン病を処置するための薬物の製造における、本明細書に記載されている塩または結晶形の使用に関する。

【0282】

本発明の一態様は、移植片拒絶を処置するための薬物の製造における、本明細書に記載されている塩または結晶形の使用に関する。

20

【0283】

本発明の一態様は、多発性硬化症を処置するための薬物の製造における、本明細書に記載されている塩または結晶形の使用に関する。

【0284】

本発明の一態様は、全身性エリテマトーデスを処置するための薬物の製造における、本明細書に記載されている塩または結晶形の使用に関する。

【0285】

本発明の一態様は、潰瘍性大腸炎を処置するための薬物の製造における、本明細書に記載されている塩または結晶形の使用に関する。

30

【0286】

本発明の一態様は、Ⅰ型糖尿病を処置するための薬物の製造における、本明細書に記載されている塩または結晶形の使用に関する。

【0287】

本発明の一態様は、ざ瘡を処置するための薬物の製造における、本明細書に記載されている塩または結晶形の使用に関する。

【0288】

本発明の一態様は、心筋虚血 - 再灌流傷害を処置するための薬物の製造における、本明細書に記載されている塩または結晶形の使用に関する。

40

【0289】

本発明の一態様は、高血圧性腎症を処置するための薬物の製造における、本明細書に記載されている塩または結晶形の使用に関する。

【0290】

本発明の一態様は、糸球体硬化症を処置するための薬物の製造における、本明細書に記載されている塩または結晶形の使用に関する。

【0291】

本発明の一態様は、胃炎を処置するための薬物の製造における、本明細書に記載されている塩または結晶形の使用に関する。

【0292】

50

本発明の一態様は、多発性筋炎を処置するための薬物の製造における、本明細書に記載されている塩または結晶形の使用に関する。

【0293】

本発明の一態様は、甲状腺炎を処置するための薬物の製造における、本明細書に記載されている塩または結晶形の使用に関する。

【0294】

本発明の一態様は、白斑を処置するための薬物の製造における、本明細書に記載されている塩または結晶形の使用に関する。

【0295】

本発明の一態様は、肝炎を処置するための薬物の製造における、本明細書に記載されている塩または結晶形の使用に関する。

【0296】

本発明の一態様は、胆汁性肝硬変を処置するための薬物の製造における、本明細書に記載されている塩または結晶形の使用に関する。

【0297】

本発明の一態様は、治療によるヒトまたは動物の身体の処置のための方法で使用するための、本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物に関する。

【0298】

本発明の一態様は、乾癬を処置するための方法で使用するための、本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物に関する。

【0299】

本発明の一態様は、関節リウマチを処置するための方法で使用するための、本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物に関する。

【0300】

本発明の一態様は、クローン病を処置するための方法で使用するための、本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物に関する。

【0301】

本発明の一態様は、移植片拒絶を処置するための方法で使用するための、本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物に関する。

【0302】

本発明の一態様は、多発性硬化症を処置するための方法で使用するための、本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物に関する。

【0303】

本発明の一態様は、全身性エリテマトーデスを処置するための方法で使用するための、本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物に関する。

【0304】

本発明の一態様は、潰瘍性大腸炎を処置するための方法で使用するための、本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物に関する。

【0305】

本発明の一態様は、I型糖尿病を処置するための方法で使用するための、本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物に関する。

【0306】

本発明の一態様は、ざ瘡を処置するための方法で使用するための、本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物に関する。

【0307】

本発明の一態様は、心筋虚血 - 再灌流傷害を処置するための方法で使用するための、本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物に関する。

【0308】

本発明の一態様は、高血圧性腎症を処置するための方法で使用するための、本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物に関する。

【0309】

本発明の一態様は、糸球体硬化症を処置するための方法で使用するための、本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物に関する。

【0310】

本発明の一態様は、胃炎を処置するための方法で使用するための、本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物に関する。

【0311】

本発明の一態様は、多発性筋炎を処置するための方法で使用するための、本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物に関する。

【0312】

本発明の一態様は、甲状腺炎を処置するための方法で使用するための、本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物に関する。

【0313】

本発明の一態様は、白斑を処置するための方法で使用するための、本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物に関する。

【0314】

本発明の一態様は、肝炎を処置するための方法で使用するための、本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物に関する。

【0315】

本発明の一態様は、胆汁性肝硬変を処置するための方法で使用するための、本明細書に記載されている塩、結晶形または薬学的組成物に関する。

【0316】

薬学的組成物

本発明のさらなる態様は、本明細書に記載されている1種以上の化合物と1種以上の薬学的に許容されるキャリアとを含む薬学的組成物に関する。本実施形態は、本発明の化合物と薬学的に許容されるキャリアとを含む薬学的組成物に関する。

【0317】

本発明の実施形態は、本明細書中に開示されている任意の化合物実施形態による少なくとも1種の化合物と、薬学的に許容されるキャリアとを混合する工程を含む薬学的組成物を製造する方法を含む。

【0318】

製剤は、任意の適切な方法によって、典型的には、活性化合物（複数可）と液体もしくは微細固体キャリアまたはその両方とを、必要とされる割合で均一に混合し、次いで、必要に応じて、生じた混合物を所望の形状に成形することによって、調製することができる。

【0319】

結合剤、増量剤、許容される湿潤剤、錠剤成形滑沢剤、および崩壊剤などの慣用の添加剤を、経口投与用の錠剤およびカプセル剤において使用することができる。経口投与用の液体調剤は、液剤、乳剤、水性または油性懸濁剤およびシロップ剤の形態であってよい。別法では、経口調剤は、使用前に水または他の適切な液体ビヒクルを用いて再構成することができる乾燥粉末の形態であってよい。懸濁化剤または乳化剤、非水性ビヒクル（食用油など）、保存剤および香味剤および着色剤などの追加の添加物を液体調剤に添加することができる。非経口剤形は、本発明の化合物を適切な液体ビヒクルに溶解させ、溶液を濾過滅菌し、その後、適切なバイアルまたはアンプルに充填および封止することによって調製することができる。これらは、剤形を調製するための当分野で周知である多数の適切な方法のうちのほんの数例である。

【0320】

本発明の化合物は、当分野で周知の技術を用いて薬学的組成物に製剤化することができる。本明細書に記載のもの以外の適切な薬学的に許容されるキャリアも当分野で公知である。例えば、Remington、The Science and Practice of Pharmacy、第20版、20

10

20

30

40

50

00年、Lippincott Williams & Wilkins (Gennaroら編)を参照されたい。

【0321】

予防または処置に使用するために、本発明の化合物を、代替的使用において、粗 (raw)、または純粋な化学物質として投与することが可能であるが、薬学的に許容されるキャリアをさらに含む薬学的製剤または組成物として上記化合物または有効成分を提供することが好ましい。

【0322】

本発明はしたがってさらに、本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物もしくは誘導体を、1種以上の薬学的に許容されるそのキャリアおよび/または予防成分と共に含む薬学的製剤を提供する。キャリア(複数可)は、製剤の他の成分と相容性であり、そのレシピエントに過度に有害ではないという意味において、「許容され」なければならない。本明細書に述べられているものを除く、適切な水和物および溶媒和物を製造および同定するための典型的な手順は、当業者には周知であり;例えば、その全体が参照によって本明細書に組み込まれるK.J. Guillory、「Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids」の202~209頁: Polymorphism in Pharmaceutical Solids、Harry G. Brittan編、95巻、Marcel Dekker, Inc., New York、1999年を参照されたい。

10

【0323】

薬学的製剤として、経口、直腸、鼻、局所(頬側および舌下など)、膣もしくは非経口(筋肉内、皮下および静脈内など)投与に適した製剤、または吸入、吹送(inhalation)によるか、もしくは経皮パッチ剤による投与に適した形態の製剤が挙げられる。経皮パッチ剤は、最小限の薬物分解で効率的な仕方で吸収されるように薬物を提供することによって、制御された速度で薬物を投与する。典型的には、経皮パッチ剤は、不透過性支持層、単一の圧感接着剤および剥離ライナーを備えた除去可能な保護層を含む。当業者であれば、当業者の必要性に基づいて、所望の有効な経皮パッチ剤を製造するのに適した技術を理解し、認める。

20

【0324】

したがって、本発明の化合物は、慣用のアジュバント、キャリアまたは賦形剤と一緒に、薬学的製剤およびその単位投薬量の形態にすることができ、そのような形態で、錠剤もしくは充填カプセル剤などの固体、または液剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、ゲル剤もしくはこれらが充填されたカプセル剤などの液体として全て経口使用向けに使用することができるか、直腸投与のための坐剤の剤形で使用することができるか、または非経口(皮下など)用の滅菌注射用液剤の形態で使用することができる。そのような薬学的組成物およびその単位剤形は、追加の活性化合物または成分(principles)と一緒に、またはそれらなしで、慣用の成分を慣用の割合で含むことができ、そのような単位剤形は、使用される所定の毎日の投薬量範囲に相応した任意の適切な有効量の有効成分を含有してよい。

30

【0325】

経口投与では、薬学的組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、懸濁剤または液剤の形態であってよい。薬学的組成物は好ましくは、特定量の有効成分を含有する投薬量単位の形態で製造される。そのような投薬量単位の例は、ラクトース、マンニトール、トウモロコシデンプン、またはパレイショデンプンなどの慣用の添加物を含み;結晶性セルロース、セルロース誘導体、アラビアゴム、トウモロコシデンプンまたはゼラチンなどの結合剤を含み;トウモロコシデンプン、パレイショデンプンまたはカルボキシメチルセルロースナトリウムなどの崩壊剤を含み;タルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤を含む、カプセル剤、錠剤、散剤、顆粒剤または懸濁剤である。有効成分はまた、組成物として注射によって投与することもでき、ここで、例えば、食塩水、デキストロースまたは水を適切な薬学的に許容されるキャリアとして使用することができる。

40

【0326】

本発明の化合物またはその溶媒和物、水和物もしくは生理学的機能性誘導体は、薬学的組成物中の有効成分として、特にS1P1受容体修飾物質として使用することができる。

50

「有効成分」という用語は、「薬学的組成物」に関連して定義され、主要な薬理学的効果をもたらす薬学的組成物の構成要素を指し、薬学的利点をもたらさないと一般に認識されるであろう「不活性成分 (i n a c t i v e i n g r e d i e n t) 」とは対照的である。

【 0 3 2 7 】

本発明の化合物を使用する場合の用量は、幅広い限度内で変動させることができ、通例であり、医師には公知であるとおり、個々の症例における個体の状態に合わせるべきである。用量は例えば、処置される疾病の性質および重症度、患者の状態、使用される化合物、または急性もしくは慢性病態が処置されるのか、または予防が行われるのか、または本発明の化合物に加えてさらなる活性化合物が投与されるかどうかに依存する。本発明の代
10
表的用量には、これらに限定されないが、約 0 . 0 0 1 m g から約 5 0 0 0 m g 、約 0 . 0 0 1 m g から約 2 5 0 0 m g 、約 0 . 0 0 1 m g から約 1 0 0 0 m g 、0 . 0 0 1 m g から約 5 0 0 m g 、0 . 0 0 1 m g から約 2 5 0 m g 、約 0 . 0 0 1 m g から 1 0 0 m g 、約 0 . 0 0 1 m g から約 5 0 m g および約 0 . 0 0 1 m g から約 2 5 m g が挙げられる。日中、特に比較的多量が必要であると考えられる場合には、複数の用量を、例えば 2 、3 または 4 用量を投与することができる。個体に応じて、患者の医師または介護者が適切であると考えられる場合には、本明細書に記載の用量からの上方または下方への逸脱が必要なこともある。

【 0 3 2 8 】

処置で使用する必要がある有効成分またはその活性塩もしくは誘導体の量は、選択され
20
た特定の塩だけでなく、投与経路、処置される状態の性質ならびに患者の年齢および状態に伴って変動し、最終的には主治医または臨床医の裁量による。一般に、当業者であれば、モデル系、典型的には動物モデルにおいて得られた i n v i v o データをヒトなどの他の系に外挿する方法を理解している。一部の状況では、これらの外挿は、哺乳動物などの他の動物、好ましくはヒトと比較した動物モデルの体重に基づくにすぎない場合もあるが、これらの外挿が単に体重に基づくのではなく、むしろ様々な因子を組み込む場合の方が多い。代表的な因子には、患者のタイプ、年齢、体重、性別、食事および病状、疾患の重症度、投与経路、使用される特定の化合物の活性、効力、薬物動態学的および毒性プロ
30
ファイルなどの薬理学的に考慮すべき事項、薬物送達系が利用されるかどうか、急性もしくは慢性病態が処置されているのか、または予防が行われるのか、あるいはさらなる活性化合物が本発明の化合物に加えて薬物併用の一部として投与されるのかどうかが含まれる。本発明の化合物および / または組成物を用いて疾患状態を処置するための投与計画は、上記で挙げた様々な因子に従って選択される。したがって、使用される実際の投与計画は幅広く変動させることができ、そのため、好ましい投与計画から逸脱することもあり、当業者であれば、これらの典型的範囲外の投薬量および投与計画を試験することができ、適切な場合には、本発明の方法において使用することができることを認める。

【 0 3 2 9 】

所望の用量を好都合には、単回用量で、または適切な間隔で、例えば、1 日当たり 2 、3 、4 回以上の下位用量として投与される分割用量として提供することができる。下位用
40
量自体も例えば、いくつかの別個の大まかに間隔を空けた投与にさらに分割することができる。特に比較的多量が適切と考えられて投与される場合には、1 日用量を、いくつか、例えば、2 、3 または 4 部 (p a r t) の投与に分割することができる。適切ならば、個々の挙動に応じて、規定されている 1 日量からの上方または下方への逸脱が必要なこともある。

【 0 3 3 0 】

本発明の化合物は、幅広い様々な経口および非経口剤形で投与することができる。次の剤形が、活性成分として、本発明の化合物または本発明の化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物のいずれかを含んでよいことは、当業者には明らかである。

【 0 3 3 1 】

本発明の化合物から薬学的組成物を調製するために、適切な薬学的に許容されるキャリ

10

20

30

40

50

アの選択は、固体、液体またはそれら両方の混合物であってよい。固体形態の調剤には、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤および分散性顆粒剤が挙げられる。固体キャリアは、賦形剤、香味剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤またはカプセル封入材料として働くこともある１種以上の物質であってよい。

【 0 3 3 2 】

散剤では、キャリアは、微細の活性成分と混合されている微細固体である。

【 0 3 3 3 】

錠剤では、活性成分を、必要な結合能を有するキャリアと適切な割合で混合し、所望の形状およびサイズに圧縮する。散剤および錠剤は、様々な百分率量の活性化合物を含有してよい。散剤または錠剤における代表的量は、活性化合物に対して 0.5 から約 90 パーセントを含有してよいが、しかしながら、当業者であれば、この範囲外の量が必要である場合を知っているであろう。散剤および錠剤に適切なキャリアは、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、カカオバターなどである。「調剤 (preparation)」という用語は、カプセル剤を提供するキャリアとしてカプセル封入材料を用いた活性化合物の製剤を含むこととし、その場合、活性成分が、キャリアと一緒に、またはキャリアなしで、キャリアによって囲まれるので、キャリアは活性成分と会合している。同様に、カシェ剤およびロゼンジ剤が包含される。錠剤、散剤、カプセル剤、丸剤、カシェ剤およびロゼンジ剤を、経口投与に適した固体形態として使用することができる。

10

20

【 0 3 3 4 】

坐剤を調製するためには、脂肪酸グリセリドの混合物またはカカオバターなどの低融点ワックスを初めに融解させ、攪拌することによって活性成分を均一にその中に分散させる。次いで、融解した均一な混合物を都合のよいサイズの型に注ぎ、冷却し、それによって凝固させる。

【 0 3 3 5 】

腔内投与に適した製剤は、有効成分に加えて、適切であることが当分野で公知のキャリアを含有する腔坐剤、タンポン剤、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤またはスプレー剤として提供することができる。

【 0 3 3 6 】

液体形態の調剤には、液剤、懸濁剤および乳剤、例えば水または水 - プロピレングリコール液剤が挙げられる。例えば、非経口注射液体調剤は、ポリエチレングリコール水溶液中の液剤として製剤化することができる。注射用調剤、例えば、滅菌注射用水性または油性懸濁剤は、適切な分散化剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用する公知の技術に従って製剤化することができる。滅菌注射用調剤はまた、無毒の非経口的に許容される賦形剤または溶媒中の、例えば 1, 3 - ブタンジオール中の溶液としての滅菌注射用液剤または懸濁剤であってもよい。許容されるビヒクルおよび溶媒のうち、使用することができるのは、水、リンゲル液および等張性塩化ナトリウム溶液である。加えて、滅菌不揮発性油が溶媒または懸濁媒体として従来から使用されている。この目的で、合成モノ - またはジグリセリドなどの任意の無刺激性不揮発性油を使用することができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸も注射剤の調製で使用される。

30

40

【 0 3 3 7 】

したがって、本発明による化合物は、非経口投与（例えば、注射、例えば、ボーラス注射または持続注入による）のために製剤化することができ、アンプル剤、充填済みシリンジ、少量注入液の単位用量形態で、または保存剤が添加された多回用量容器で、提供することができる。薬学的組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁物、溶液または懸濁物などの形態をとることができ、懸濁化剤、安定化剤および / または分散化剤などの調合剤 (formulatory agent) を含有してよい。別法では、有効成分は、適切なビヒクル、例えば発熱物質不含の滅菌水を用いて使用前に構成するために、滅菌固体の無菌単離によって、または溶液から凍結乾燥によって得られる粉末形態であってよい。

50

【 0 3 3 8 】

経口使用に適した水性製剤は、活性成分を水に溶解または懸濁させ、適切な着色剤、香味剤、安定化剤および増粘剤を所望のとおり添加することによって調製することができる。

【 0 3 3 9 】

経口使用に適した水性懸濁剤は、天然もしくは合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどの粘稠性材料または他の周知の懸濁化剤と共に、微細の活性成分を水に分散させることによって製造することができる。

【 0 3 4 0 】

使用直前に経口投与用の液体形態の調剤に変換され得る固体形態の調剤も含まれる。そのような液体形態には、液剤、懸濁剤および乳剤が挙げられる。これらの調剤は、活性成分に加えて、着色剤、香味剤、安定化剤、緩衝剤、人工および天然甘味剤、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含有してよい。

【 0 3 4 1 】

表皮への局所投与では、本発明による化合物は、軟膏剤、クリーム剤もしくはローション剤として、または経皮パッチ剤として、製剤化することができる。

【 0 3 4 2 】

軟膏剤およびクリーム剤は、例えば、水性または油性基剤を用いて、適切な増粘剤および/またはゲル化剤を添加して製剤化することができる。ローション剤は、水性または油性基剤を用いて製剤化することができ、一般に、1種以上の乳化剤、安定化剤、分散化剤、懸濁化剤、増粘剤または着色剤も含有する。

【 0 3 4 3 】

口内への局所投与に適した製剤には、香味をつけた基剤、通常はスクロースとアラビアゴムまたはトラガカントの中に活性薬剤 (a c t i v e a g e n t) を含むロゼンジ剤；ゼラチンとグリセリンまたはスクロースとアラビアゴムなどの不活性基剤中に有効成分を含む香錠；および適切な液体キャリア中に有効成分を含む洗口剤が挙げられる。

【 0 3 4 4 】

液剤または懸濁剤は、慣用の手段、例えば、ドロPPER、ピペットまたはスプレーを用いて鼻腔に直接塗布される。製剤は、単回または複数回用量の形態で提供することができる。ドロPPERまたはピペットの後者の場合には、これは、患者が適切な予め決定された容量の液剤または懸濁剤を投与することによって達成することができる。スプレー剤の場合、これは、例えば、定量アトマイジングスプレーポンプによって達成することができる。

【 0 3 4 5 】

呼吸器官への投与も、有効成分が適切な噴射剤と共に加圧バック中に提供されているエアゾール製剤によって達成することができる。本発明の化合物またはそれを含む薬学的組成物をエアゾール、例えば、経鼻エアゾールとして、または吸入によって投与する場合、これは、例えば、スプレー、ネブライザー、ポンプネブライザー、吸入器械、定量吸入器またはドライパウダー吸入器を使用して実施することができる。本発明の化合物をエアゾールとして投与するための薬学的形態は、当業者に周知の方法によって調製することができる。その調製のために、例えば、水、水/アルコール混合物または適切な食塩溶液中の本発明の化合物の溶液または分散物を、通例の添加物、例えばベンジルアルコールまたは他の適切な保存剤、生物学的利用能を増大させるための吸収促進剤、可溶化剤、分散剤などを用いて使用することができ、適切な場合には、通例の噴射剤には、例えば、二酸化炭素、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、またはジクロロテトラフルオロエタンなどのCFCなどが挙げられる。エアゾールは好都合には、レシチンなどの界面活性剤を含有してもよい。薬物の用量は、定量バルブを備えつけることによって制御することができる。

【 0 3 4 6 】

鼻腔内製剤など、呼吸器官に投与するための製剤では、化合物は一般に、例えば10ミ

10

20

30

40

50

クロン以下程度の小粒径を有する。そのような粒径は、当分野で公知の手段、例えば、微細化によって得ることができる。所望の場合には、有効成分を徐放するように適合された製剤を使用することができる。

【0347】

別法では、有効成分は、乾燥粉末、例えば、ラクトース、デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのデンプン誘導体およびポリビニルピロリドン（PVP）などの適切な粉末基剤中の化合物の粉末混合物の形態で提供することもできる。好都合には、粉末キャリアは、鼻腔中でゲルを形成する。粉末組成物は、単位用量形態で、例えば、例えばゼラチン製のカプセルもしくはカートリッジで、または散剤を吸入器によって投与することができるブリストアパックで提供することができる。

10

【0348】

薬学的調剤は、好ましくは単位剤形である。そのような形態では、調剤を、適切な量の活性成分を含有する単位用量に細分する。単位剤形は、パッケージングされた調剤、パッケージングされた錠剤、カプセル剤および散剤などの別個の量の調剤をバイアルまたはアンプル中に含有するパッケージであってよい。また、単位剤形は、カプセル剤、錠剤、カシエ剤またはロゼンジ剤自体であってよい、またはパッケージングされた形態の適切な数のこれらのいずれかであってよい。

【0349】

経口投与用の錠剤またはカプセル剤および静脈内投与用の液剤は、好ましい組成物である。

20

【0350】

本発明は、下記の群から選択される１種以上の塩または結晶形のあらゆる組み合わせを含む薬学的組成物を対象とする：

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩；

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩；

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル) 酢酸ナトリウム塩水和物；

30

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル) 酢酸エチレンジアミン塩水和物；

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル) 酢酸 2 - アミノ - 2 - ヒドロキシメチル - プロパン - 1, 3 - ジオール (TRIS) 塩；

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル) 酢酸 L - アルギニン塩；

40

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル) 酢酸亜鉛塩；

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル) 酢酸カルシウム塩；

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル

50

）酢酸 N - メチルグルカミン塩；

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸カリウム塩；

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸マグネシウム塩；および

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸の結晶形。

10

【 0 3 5 1 】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩と薬学的に許容されるキャリアとを含む薬学的組成物に関する。

【 0 3 5 2 】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩の結晶形と薬学的に許容されるキャリアとを含む薬学的組成物に関する。

20

【 0 3 5 3 】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸の結晶形と薬学的に許容されるキャリアとを含む薬学的組成物に関する。

【 0 3 5 4 】

酸付加塩は、化合物合成の直接生成物として得ることができる。別法では、遊離塩基を、適切な酸を含有する適切な溶媒に溶解させることができ、その塩は、溶媒を蒸発させることによって、または別の方法で塩と溶媒とを分離させることによって単離することができる。本発明の化合物は、当業者に公知の方法を使用して標準的な低分子量の溶媒と溶媒和物を形成していてもよい。

30

【 0 3 5 5 】

本発明の化合物は「プロドラッグ」に変換することができる。「プロドラッグ」という用語は、当分野で公知の特定の化学基で改変されていて、個体に投与されると、これらの基が生体変換 (b i o t r a n s f o r m a t i o n) を受けて親化合物をもたらす化合物を指す。したがって、プロドラッグは、過渡的に使用されて化合物のある特性を変化させる、または排除する 1 個以上の特定の非毒性保護基を含有する本発明の化合物とみなすことができる。一般的な一態様では、経口吸収を容易にするために「プロドラッグ」手法を利用する。徹底した考察は、両方とも、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる T. Higuchi および V. Stella、Pro-drugs as Novel Delivery Systems、A.C.S. Symposium Series の 1 4 巻；および Bioreversible Carriers in Drug Design、Edward B. Roche 編、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1 9 8 7 年に示されている。

40

【 0 3 5 6 】

本発明の実施形態は、本明細書に開示されている化合物実施形態のいずれかに記載の少なくとも 1 種の化合物を、本明細書に記載の少なくとも 1 種の公知の薬剤および薬学的に許容されるキャリアと混合する工程を含む、「併用療法」のための薬学的組成物を製造する方法を含む。

【 0 3 5 7 】

S 1 P 1 受容体修飾物質が薬学的組成物中の有効成分として利用される場合、これらは

50

、ヒトにおいてだけでなく、他の非ヒト哺乳動物においても使用されることが意図されていることに留意されたい。実際に、動物の健康管理の領域における最近の進歩によって、コンパニオン動物（例えば、ネコ、イヌなど）および家畜動物（例えば、ウシ、ニワトリ、サカナなど）におけるS1P関連疾患または障害を処置するために、S1P1受容体修飾物質などの活性薬剤を使用するようにみなすことが要求されている。当業者であれば、そのような状況におけるそのような化合物の有用性を容易に理解するはずである。

【0358】

水和物および溶媒和物

本明細書に記載されている化合物に言及する際に、「薬学的に許容される塩、溶媒和物および水和物」という語句または「薬学的に許容される塩、溶媒和物または水和物」という語句が使用されている場合、これには、化合物の薬学的に許容される溶媒和物および/または水和物、化合物の薬学的に許容される塩、さらに、化合物の薬学的に許容される塩の薬学的に許容される溶媒和物および/または水和物が包含（embrace）されると理解される。また、「薬学的に許容される溶媒和物（複数）および水和物（複数）」という語句または「薬学的に許容される溶媒和物（単数）または水和物（単数）」という語句が本明細書に記載されている塩に言及する際に使用されている場合、これには、そのような塩の薬学的に許容される溶媒和物および/または水和物が包含（embrace）されると理解される。

10

【0359】

当業者には、本明細書に記載されている剤形は、活性成分として、明細書に記載されている化合物もしくは薬学的に許容されるその塩を、または薬学的に許容されるその溶媒和物もしくは水和物として含んでよいことは明らかである。さらに、本明細書に記載されている化合物およびその塩の様々な水和物および溶媒和物は、薬学的組成物の製造における中間体としての使用が見出される。本明細書中に述べられているものを除く、適切な水和物および溶媒和物を製造および同定するための典型的な手順は、当業者には周知であり；例えば、K.J. Guillory, 「Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids」の202～209頁: Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Harry G. Britain編、95巻、Marcel Dekker, Inc., New York、1999年を参照されたい。したがって、本発明の一態様は、熱重量分析（TGA）、TGA質量分析、TGA赤外分光法、粉末X線回折（XRPD）、カールフィッシャー滴定、高分解能X線回折などのような当分野で公知の方法によって単離および特性決定することができる、本明細書に記載されている化合物および/またはその薬学的に許容される塩の水和物および溶媒和物を投与方法に関する。溶媒和物および水和物を常套的なベースで同定するための迅速かつ有効なサービスを提供する数社の商業実体が存在する。これらのサービスを提供している会社の例には、Wilmington PharmaTech（Wilmington, DE）、Avantium Technologies（Amsterdam）およびAptuit（Greenwich, CT）が挙げられる。

20

30

【0360】

本発明の一実施形態は、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸ナトリウム塩水和物を含む。

40

【0361】

本発明の一実施形態は、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸エチレンジアミン塩水和物を含む組成物を対象とする。

【0362】

塩および結晶形を含有する組成物

本発明の一態様は、本明細書に記載されている塩または結晶形を含む組成物を対象とする。

【0363】

50

本発明の一実施形態は、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸L-リシン塩を含む組成物を対象とする。

【0364】

本発明の一実施形態は、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸ナトリウム塩を含む組成物を対象とする。

【0365】

本発明の一実施形態は、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸ナトリウム塩水和物を含む組成物を対象とする。

10

【0366】

本発明の一実施形態は、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸エチレンジアミン塩水和物を含む組成物を対象とする。

【0367】

本発明の一実施形態は、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(TRIS)塩を含む組成物を対象とする。

20

【0368】

本発明の一実施形態は、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸L-アルギニン塩を含む組成物を対象とする。

【0369】

本発明の一実施形態は、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸亜鉛塩を含む組成物を対象とする。

【0370】

本発明の一実施形態は、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸カルシウム塩を含む組成物を対象とする。

30

【0371】

本発明の一実施形態は、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸N-メチルグルカミン塩を含む組成物を対象とする。

【0372】

本発明の一実施形態は、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸カリウム塩を含む組成物を対象とする。

40

【0373】

本発明の一実施形態は、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸マグネシウム塩を含む組成物を対象とする。

【0374】

本発明の一実施形態は、結晶形の(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸である、本明細書に記載されている結晶形を含む組成物を対象とする。

【0375】

50

本発明の一態様は、本明細書に記載されている塩または結晶形と薬学的に許容されるキャリアとを含む薬学的組成物を提供する。例えば、一部の実施形態では、本発明の薬学的組成物は、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸L-リシン塩と薬学的に許容されるキャリアとを含む。一部の実施形態では、本発明の薬学的組成物は、本明細書に記載されている(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸の結晶形と薬学的に許容されるキャリアとを含む。

【0376】

10

本発明はさらに、本明細書に記載されている塩または結晶形を含む組成物であって、ここで、その塩または結晶形が、組成物の約5重量%、10重量%、15重量%、20重量%、25重量%、30重量%、35重量%、40重量%、45重量%、50重量%、55重量%、60重量%、65重量%、70重量%、75重量%、80重量%、85重量%、90重量%、95重量%、98重量%、99重量%以上を構成している、組成物を提供する。

【0377】

本発明はさらに、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸L-リシン塩を含む組成物であって、ここで、その塩が、組成物の約5重量%、10重量%、15重量%、20重量%、25重量%、30重量%、35重量%、40重量%、45重量%、50重量%、55重量%、60重量%、65重量%、70重量%、75重量%、80重量%、85重量%、90重量%、95重量%、98重量%、99重量%以上を構成している、組成物を提供する。

20

【0378】

本発明はさらに、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸の結晶形を含む組成物であって、ここで、その結晶形が、組成物の約5重量%、10重量%、15重量%、20重量%、25重量%、30重量%、35重量%、40重量%、45重量%、50重量%、55重量%、60重量%、65重量%、70重量%、75重量%、80重量%、85重量%、90重量%、95重量%、98重量%、99重量%以上を構成している、組成物を提供する。

30

【0379】

一部の実施形態では、組成物は、本明細書に記載されている塩または結晶形を含み、ここで、その塩または結晶形は、上記組成物の約50重量%以上を構成している。

【0380】

一部の実施形態では、組成物は、本明細書に記載されている塩または結晶形を含み、ここで、その塩または結晶形は、上記組成物の約75重量%以上を構成している。

【0381】

一部の実施形態では、組成物は、本明細書に記載されている塩または結晶形を含み、ここで、その塩または結晶形は、上記組成物の約85重量%以上を構成している。

40

【0382】

一部の実施形態では、組成物は、本明細書に記載されている塩または結晶形を含み、ここで、その塩または結晶形は、上記組成物の約95重量%以上を構成している。

【0383】

一部の実施形態では、組成物は、本明細書に記載されている塩または結晶形を含み、ここで、その塩または結晶形は、上記組成物の約97重量%以上を構成している。

【0384】

一部の実施形態では、組成物は、本明細書に記載されている塩または結晶形を含み、ここで、その塩または結晶形は、上記組成物の約99重量%以上を構成している。

50

【0385】

本発明のプロセス

本発明はさらに、特に(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸、その塩および結晶形を調製するためのプロセスおよび中間体を対象とする。

【0386】

本明細書に記載されているプロセスは、当分野で公知の任意の適切な方法に従って監視することができる。例えば、生成物形成を、核磁気共鳴分光法(例えば、 ^1H または ^{13}C)、赤外分光法、分光測光法(例えば、UV-可視)もしくは質量分析法などの分光学的手段によって、または高速液体クロマトグラフィー(HPLC)もしくは薄層クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィーによって監視することができる。

10

【0387】

一部の実施形態では、化合物の調製は、様々な化学基の保護および脱保護を伴い得る。保護および脱保護の必要性ならびに適切な保護基の選択は、当業者であれば容易に決定することができる。保護基の化学は例えば、その全体が参照によって本明細書に組み込まれるGreeneおよびWuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、Wiley & Sons、1999年に見出すことができる。

【0388】

本明細書に記載されているプロセスの反応は、有機合成の当業者であれば容易に選択することができる適切な溶媒中で実施することができる。適切な溶媒は、反応を実施する温度で、例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度の範囲であってよい温度で、出発材料(反応物)、中間体または生成物と実質的に非反応性であり得る。所定の反応を、1種の溶媒中または1種超の溶媒の混合物中で実施することができる。特定の反応工程に応じて、特定の反応工程に適した溶媒を選択することができる。一部の実施形態では、反応は、少なくとも1種の試薬が液体またはガスである場合などでは、溶媒なしで実施することができる。

20

【0389】

適切な溶媒には、四塩化炭素、ブロモジクロロメタン、ジブロモクロロメタン、ブロモホルム、クロロホルム、ブロモクロロメタン、ジブロモメタン、塩化ブチル、ジクロロメタン、テトラクロロエチレン、トリクロロエチレン、1,1,1-トリクロロエタン、1,1,2-トリクロロエタン、1,1-ジクロロエタン、2-クロロプロパン、ヘキサフルオロベンゼン、1,2,4-トリクロロベンゼン、o-ジクロロベンゼン、クロロベンゼン、フルオロベンゼン、フルオロトリクロロメタン、クロロトリフルオロメタン、ブロモトリフルオロメタン、四フッ化炭素、ジクロロフルオロメタン、クロロジフルオロメタン、トリフルオロメタン、1,2-ジクロロテトラフルオロエタン(1,2-dichlorotetrafluorethane)およびヘキサフルオロエタンなどのハロゲン化溶媒を挙げることができる。

30

【0390】

適切なエーテル溶媒には、ジメトキシメタン、テトラヒドロフラン、1,3-ジオキサン、1,4-ジオキサン、フラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテル、トリエチレングリコールジメチルエーテル、アニソール、ジイソプロピルエーテル、またはt-ブチルメチルエーテルが挙げられる。

40

【0391】

適切なプロトン性溶媒には、例として限定ではないが、水、メタノール、エタノール、2-ニトロエタノール、2-フルオロエタノール、2,2,2-トリフルオロエタノール、エチレングリコール、1-プロパノール、2-プロパノール、2-メトキシエタノール、1-ブタノール、2-ブタノール、i-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール、2-エトキシエタノール、ジエチレングリコール、1-、2-もしくは3-ペンタノール、ネオペンチルアルコール、t-ペンチルアルコール、ジエチレングリコールモノメチルエ

50

ーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、シクロヘキサノール、ベンジルアルコール、フェノールまたはグリセロールを挙げることができる。

【0392】

適切な非プロトン性溶媒には、例として限定ではないが、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、1, 3 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 (1H) - ピリミジノン、1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン、N - メチルピロリジノン、ホルムアミド、N - メチルアセトアミド、N - メチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、プロピオニトリル、ギ酸エチル、酢酸メチル、ヘキサクロロアセトン、アセトン、エチルメチルケトン、酢酸エチル、スルホラン、N, N - ジメチルプロピオンアミド、テトラメチル尿素、ニトロメタン、ニトロベンゼンまたはヘキサメチルホスホルアミドを挙げることができる。

10

【0393】

適切な炭化水素溶媒には、ベンゼン、シクロヘキサン、ペンタン、ヘキサン、トルエン、シクロヘプタン、メチルシクロヘキサン、ヘプタン、エチルベンゼン、o、m - もしくは p - キシレン、オクタン、インダン、ノナンまたはナフタレンが挙げられる。

【0394】

超臨界二酸化炭素も、溶媒として使用することができる。

【0395】

本明細書に記載されているプロセスの反応は、当業者であれば容易に決定することができる適切な温度で実施することができる。反応温度は例えば、存在する場合には試薬および溶媒の融点および沸点；反応の熱力学（例えば、激しく発熱する反応は、低温で実施する必要がある場合がある）；および反応の動力学（例えば、高活性化エネルギーバリアは高温を必要とし得る）に依存する。

20

【0396】

本明細書に記載されているプロセスの反応は、空气中または不活性雰囲気下で実施することができる。典型的には、空気と実質的に反応性である試薬または生成物を含有する反応は、当業者には周知である空気感知性の合成技術を使用して実施することができる。

【0397】

一部の実施形態では、化合物の調製は、例えば、所望の反応の触媒作用または酸付加塩などの塩形態の形成をもたらすために、酸または塩基の添加を要することがある。

30

【0398】

酸の例は、無機酸または有機酸であってよい。無機酸には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸および硝酸が挙げられる。有機酸には、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、ブタン酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、プロピオール酸、酪酸、2 - ブチン酸、ビニル酢酸、ペンタン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、オクタン酸、ノナン酸およびデカン酸が挙げられる。

【0399】

塩基の例には、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウムが挙げられる。強塩基の一部の例には、これらに限定されないが、水酸化物、アルコキシド、金属アミド、金属水素化物、金属ジアルキルアミドおよびアリールアミンが挙げられ、ここで；アルコキシドには、メチル、エチルおよび t - ブチルオキシドのリチウム塩、ナトリウム塩およびカリウム塩が挙げられ；金属アミドには、ナトリウムアミド、カリウムアミドおよびリチウムアミドが挙げられ；金属水素化物には、水素化ナトリウム、水素化カリウムおよび水素化リチウムが挙げられ；金属ジアルキルアミドには、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロパノール、n - ブチル、t - ブチル、トリメチルシリルおよびシクロヘキシル置換アミドのナトリウム塩およびカリウム塩が挙げられる。

40

【0400】

本明細書に記載されている化合物は、不斉であってよい（例えば、1個以上の立体中心を有する）。別段に示されていない限り、鏡像異性体およびジアステレオ異性体などの全

50

ての立体異性体が意図されている。不斉置換炭素原子を含有する本発明の化合物は、光学的に活性な形態またはラセミ体に単離することができる。光学的に活性な出発材料から光学的に活性な形態を調製する方法は、当分野で公知であり、ラセミ混合物の分割または立体選択的合成などによる。

【0401】

本明細書に記載されているプロセスは、1種の立体異性体で富化された1種以上のキラル試薬で出発する任意の所定の反応が、同様に1つの立体異性体で富化された生成物を形成するように、立体選択的であってよい。反応は、反応の生成物が出発材料中に存在する1個以上のキラル中心を実質的に保持しているように行うことができる。反応はまた、反応の生成物が、出発材料中に存在する対応するキラル中心に対して実質的に逆のキラル中心を含有するように行うこともできる。

10

【0402】

化合物のラセミ混合物の分割は、当分野で公知の多数の方法のうちのいずれかによって実施することができる。方法の例には、光学的に活性な塩形成性有機酸である「キラル分割酸」を使用する分別再結晶化（例えば、ジアステレオマー塩の分割）が挙げられる。分別再結晶化方法に適した分割剤は、例えば、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸のD形およびL形などの光学的に活性な酸または - カンファースルホン酸などの様々な光学的に活性なカンファースルホン酸である。分別結晶化方法に適した他の分割剤には、立体異性的に純粋な形態の - メチルベンジルアミン（例えば、S形およびR形またはジアステレオ異性的に純粋な形態）、2 - フェニルグリシノール、ノルエフェドリン、エフェドリン、N - メチルエフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、1, 2 - ジアミノシクロヘキサンなどが挙げられる。

20

【0403】

ラセミ混合物の分割はまた、光学的に活性な分割剤（例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）を充填されたカラムでの溶離によって実施することができる。適切な溶離溶媒組成物は、当業者であれば決定することができる。

【0404】

本明細書に記載されているプロセスに従って化合物の調製を実施する際に、例えば、濃縮、濾過、抽出、固相抽出、再結晶化、再結晶化を介しての鏡像異性体濃縮、クロマトグラフィーなどの通常の単離および精製操作を使用して、所望の生成物を単離することができる。

30

【0405】

本発明のプロセスおよび特定の間体の例を、下記のスキームIからXに示すが、ここで、示されている化合物の置換基はそれぞれ、本明細書において定義されている。

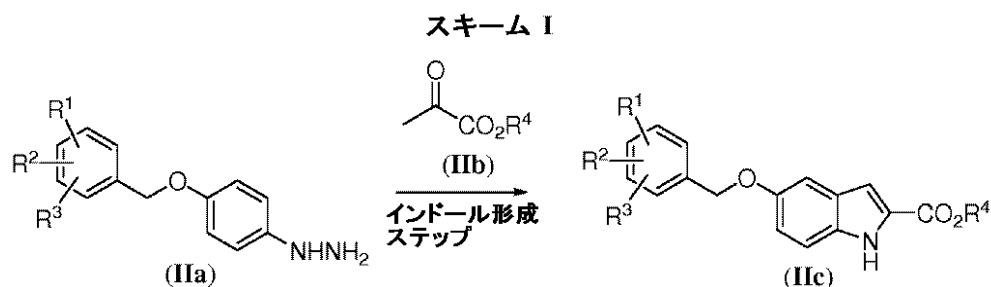
【0406】

代表的なインドール形成工程ならびに本発明の、式(IIa)の間体またはその塩、(IIb)、および(IIc)またはその塩を下記のスキームIに示すが、ここで、式中に示されている置換基はそれぞれ、本明細書で定義されているものと同じ意味を有する。

【0407】

【化16】

40



本発明の代表的な環化工程ならびに式(IIc)の間体またはその塩、(II d)、

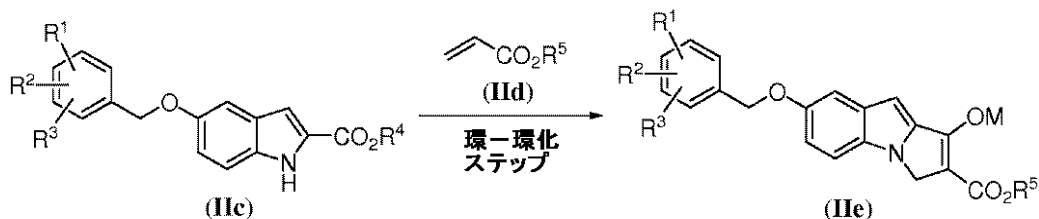
50

および (I I e) またはそのケト互変異性体を下記のスキーム I I に示すが、ここで、式中に示されている置換基はそれぞれ、本明細書で定義されているものと同じ意味を有する。

【 0 4 0 8 】

【 化 1 7 】

スキーム II



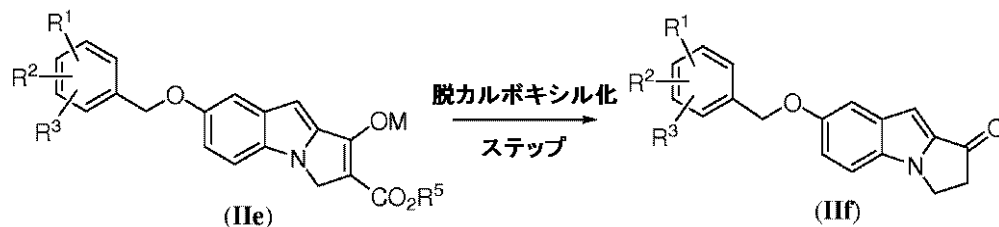
10

本発明の代表的な脱カルボキシル化工程ならびに式 (I I e) の中間体またはそのケト互変異性体および (I I f) またはその塩を下記のスキーム I I I に示すが、ここで、式中に示されている置換基はそれぞれ、本明細書で定義されているものと同じ意味を有する。

【 0 4 0 9 】

【 化 1 8 】

スキーム III



20

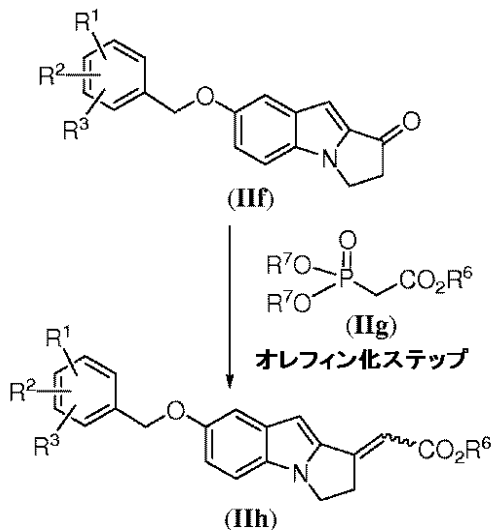
本発明の代表的なオレフィン化工程ならびに式 (I I f) の中間体またはその塩、 (I I g)、および (I I h) またはその塩を下記のスキーム I V に示すが、ここで、式中に示されている置換基はそれぞれ、本明細書で定義されているものと同じ意味を有する。

30

【 0 4 1 0 】

【 化 1 9 】

スキーム IV



40

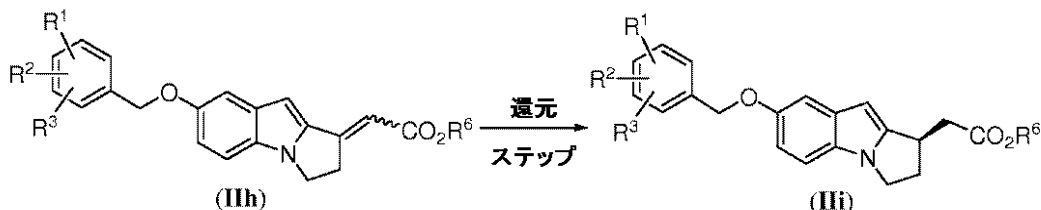
50

本発明の代表的な還元工程ならびに式 (I I h) の中間体またはその塩、および (I I i) またはその塩を下記のスキーム V に示すが、ここで、式中に示されている置換基はそれぞれ、本明細書で定義されているものと同じ意味を有する。

【 0 4 1 1 】

【 化 2 0 】

スキーム V



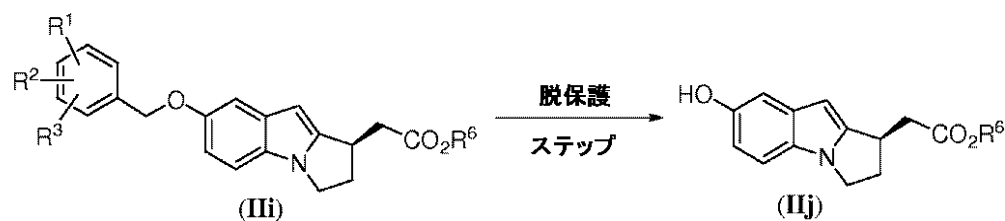
10

本発明の代表的な脱保護工程ならびに式 (I I i) の中間体またはその塩および (I I j) またはその塩を下記のスキーム V I に示すが、ここで、式中に示されている置換基はそれぞれ、本明細書で定義されているものと同じ意味を有する。

【 0 4 1 2 】

【 化 2 1 】

スキーム VI



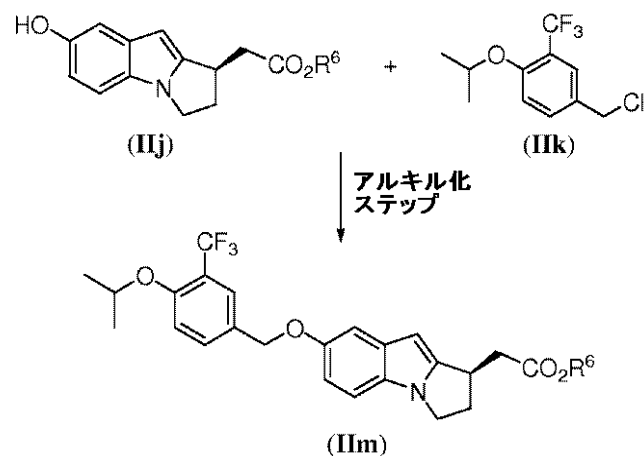
20

代表的なアルキル化工程ならびに式 (I I j) の中間体またはその塩、(I I k)、および (I I m) またはその塩を、下記のスキーム V I I に示すが、ここで、式中に示されている置換基はそれぞれ、本明細書で定義されているものと同じ意味を有する。

【 0 4 1 3 】

【 化 2 2 】

スキーム VII



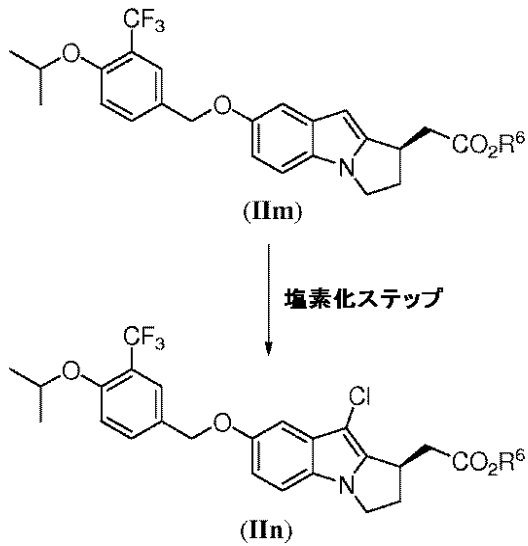
40

代表的な塩素化工程ならびに式 (I I m) の中間体またはその塩、および (I I n) またはその塩を、下記のスキーム V I I I に示すが、ここで、式中に示されている置換基はそれぞれ、本明細書で定義されているものと同じ意味を有する。

【 0 4 1 4 】

【化 2 3】

スキーム VIII



10

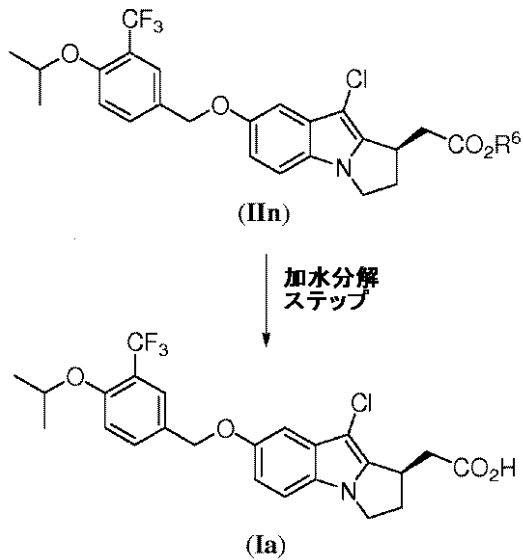
代表的な加水分解工程ならびに式 (IIIn) の中間体またはその塩および (Ia) を、下記のスキーム IX に示すが、ここで、式に示されている置換基はそれぞれ、本明細書で定義されているものと同じ意味を有する。

20

【0415】

【化 2 4】

スキーム IX



30

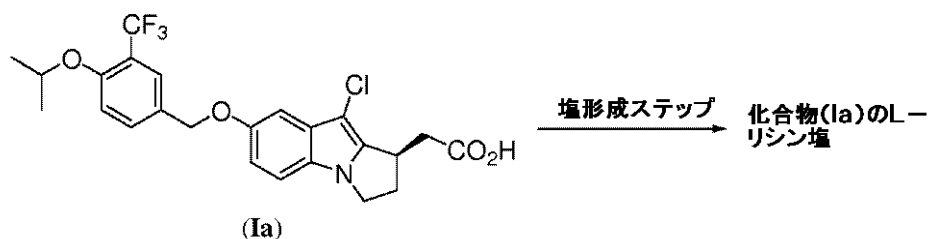
式 (Ia) の化合物から式 (Ia) の化合物の L - リシン塩への代表的な塩形成工程を下記のスキーム X に示す。

40

【0416】

【化 2 5】

スキーム X



本発明の一態様は、スキーム I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX および X（前出）によって例示されるプロセスならびに式 (Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)、(IIf)、(IIg)、(IIh)、(IIi)、(IIj)、(IIm)、および (IIn) の化合物のような、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸ならびにその塩および結晶形の調製で使用する 1 つ以上のプロセス工程およびそれに関連する中間体のあらゆる組み合わせを含む。

10

【0417】

本発明の一態様は、式 (Ia) の化合物ならびにその塩および結晶形、例えば、式 (Ia) の化合物の L-リシン塩を調製することにおいて有用な、スキーム I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX および X（前出）において例示される中間体、式 (Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)、(IIf)、(IIg)、(IIh)、(IIi)、(IIj)、(IIm)、および (IIn) の化合物に関する。

20

【0418】

本発明の一態様は、式 (Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)、(IIf)、(IIg)、(IIh)、(IIi)、(IIj)、(IIm)、および (IIn) の化合物を含むスキーム I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX および X（前出）において例示されている中間体に関し、ここで：

R¹、R² および R³ はそれぞれ、H、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、ハロゲン、C₁ ~ C₄ ハロアルキル、C₁ ~ C₄ ハロアルコキシおよびニトロからなる群から独立に選択され；

30

R⁴ は C₁ ~ C₄ アルキルであり；

R⁵ は C₁ ~ C₄ アルキルであり；

R⁶ は C₁ ~ C₄ アルキルであり；

R⁷ はそれぞれ独立に C₁ ~ C₄ アルキルであり；

M はアルカリ金属または H である。

【0419】

一部の実施形態では、R¹、R² および R³ はそれぞれ、H、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシおよび C₁ ~ C₄ ハロアルキルからなる群から独立に選択される。

40

【0420】

一部の実施形態では、R¹、R² および R³ はそれぞれ、H、C₁ ~ C₄ アルキルおよび C₁ ~ C₄ アルコキシからなる群から独立に選択される。

【0421】

一部の実施形態では、R¹、R² および R³ はそれぞれ、H、CH₃、OCH₃、OCH(CH₃)₂ および CF₃ からなる群から独立に選択される。

【0422】

一部の実施形態では、R¹、R² および R³ はそれぞれ、H、CH₃ および OCH₃ からなる群から独立に選択される。

【0423】

50

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H 、 $OCH(CH_3)_2$ および CF_3 からなる群から独立に選択される。

【0424】

一部の実施形態では、 R^1 は H である。

【0425】

一部の実施形態では、 R^2 は $OCH(CH_3)_2$ である。

【0426】

一部の実施形態では、 R^3 は CF_3 である。

【0427】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H である。

10

【0428】

一部の実施形態では、 R^4 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ または $CH_2(CH_2)_2CH_3$ である。

【0429】

一部の実施形態では、 R^4 は CH_3 である。

【0430】

一部の実施形態では、 R^4 は CH_2CH_3 である。

【0431】

一部の実施形態では、 R^4 は $CH_2CH_2CH_3$ である。

【0432】

一部の実施形態では、 R^5 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ または $CH_2(CH_2)_2CH_3$ である。

20

【0433】

一部の実施形態では、 R^5 は CH_3 である。

【0434】

一部の実施形態では、 R^5 は CH_2CH_3 である。

【0435】

一部の実施形態では、 R^5 は $CH_2CH_2CH_3$ である。

【0436】

一部の実施形態では、 M はリチウム、ナトリウムまたはカリウムである。

30

【0437】

一部の実施形態では、 M はナトリウムである。

【0438】

一部の実施形態では、 M はカリウムである。

【0439】

一部の実施形態では、 M は H である。

【0440】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ または t -ブチルである。

【0441】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ または $CH_2(CH_2)_2CH_3$ である。

40

【0442】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_3 である。

【0443】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_2CH_3 である。

【0444】

一部の実施形態では、 R^6 は $CH_2CH_2CH_3$ である。

【0445】

一部の実施形態では、 R^6 は t -ブチルである。

50

【0446】

一部の実施形態では、 R^7 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ または $CH_2(CH_2)_2CH_3$ である。

【0447】

一部の実施形態では、 R^7 は CH_3 である。

【0448】

一部の実施形態では、 R^7 は CH_2CH_3 である。

【0449】

一部の実施形態では、 R^7 は $CH_2CH_2CH_3$ である。

【0450】

分かりやすいように、別々の実施形態の文脈で記載されている本発明の特定の特徴を、単一の実施形態において組み合わせて提供することもできることが理解される。逆に、簡潔にするために、単一の実施形態の文脈で記載されている本発明の様々な特徴を別々に、または任意の適切な下位組合せ (subcombination) で提供することもできる。本明細書に記載されている例えば (IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)、(IIE)、(IIf)、(IIg)、(IIh)、(IIi)、(IIj)、(IIm)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID)、および (IIIE) などの一般化学式中に含有される、変数記号 (例えば、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および M) によって表される化学基の下位組み合わせは全て、そのような組合せが安定な化合物 (即ち、単離され、特性決定され得る化合物) をもたらす化合物を包含する限り、各々および全ての組合せが個々に明示的に列挙されているかのように、本発明によって明確に包含される。なおさらに、本明細書に記載されているプロセス工程に係る実施形態の下位組合せは全て、それぞれのプロセス工程および全ての組み合わせが個々に明示的に列挙されているかのように、本発明によって明確に包含される。加えて、そのような変数記号を記載している実施形態に列挙されている化学基の全ての下位組合せ、さらに本明細書に記載の使用および医療適応の全ての下位組合せも、各々および全ての、化学基の下位組合せならびに使用および医療適応の下位組合せが個々に明示的に本明細書に列挙されているかのように、本発明によって明確に包含される。加えて、明確に本明細書において例示されている塩、溶媒和物、水和物および結晶形の下位組合せの全て、さらに、各々および全ての、本明細書に記載されているその使用およびそれらに関連する医療適応の全ての下位組合せもまた明確に、本明細書において明確に例示されている塩、溶媒和物、水和物および結晶形の下位組み合わせならびにその使用およびそれらに関連する医療適応の下位組合せが個々に明示的に本明細書に列挙されているかのように、本発明によって明確に包含される。

【0451】

本発明の化合物はまた、ケト - エノール互変異性体などの互変異性形態を含み得る。互変異性形態は、平衡状態であってよい、または適切な置換によって一方の形態に立体的に固定されていてよい。様々な互変異性形態が本発明の化合物の範囲内にあると理解される。

【0452】

本発明の化合物はまた、中間体および / または最終化合物で生じる原子の全ての同位体を含み得る。同位体には、同じ原子番号であるが、異なる質量数を有する原子が挙げられる。例えば、水素の同位体には、重水素およびトリチウムが挙げられる。

【0453】

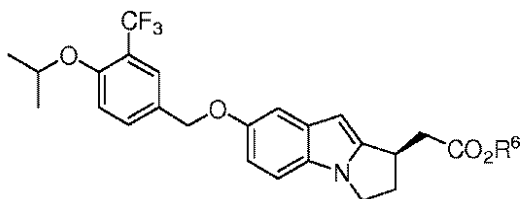
本発明は、本明細書に開示されている各化合物および一般式の各ジアステレオ異性体、各鏡像異性体およびその混合物を、それらが各不斉炭素に対して特定の立体化学的名称でそれぞれ個々に開示されているかのように包含すると理解される。個々の異性体の分離 (ジアステレオ異性体混合物などのキラル HPLC、再結晶などによって) または個々の異性体の選択的合成 (例えば、鏡像異性選択的合成などによって) は、当業者に周知の様々な方法を適用することによって達成される。

【 0 4 5 4 】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル)酢酸、その結晶形および塩の調製に関し、ここで、本明細書に記載されている「脱保護工程」および「アルキル化工程」は任意選択である。式(IIi)の化合物が下式：

【 0 4 5 5 】

【化 2 6】



10

[式中、R⁶はC₁～C₄アルキルである]である場合、本明細書に記載されている「脱保護工程」(スキームVIを参照されたい)および後続の、本明細書に記載されている「アルキル化工程」(スキームVIIを参照されたい)は任意選択であることが理解される。なぜなら、これは、所望のベンジルオキシ基(即ち、4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ基)が存在し、このことに関連して、脱保護およびアルキル化工程が必要ないためである。したがって、本発明の一態様は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル)酢酸、その結晶形および塩の調製に関し、この調製は、インドール形成工程(スキームI)、環化工程(スキームII)、脱カルボキシル化工程(スキームIII)、オレフィン化工程(スキームIV)、還元工程(スキームV)、塩素化工程(スキームVII)、加水分解工程(スキームIX)および塩形成工程(スキームX)を含み、ここで、各工程の詳細は、本明細書に記載されているとおりである。一部の実施形態では、R⁶はエチルである。

20

【 0 4 5 6 】

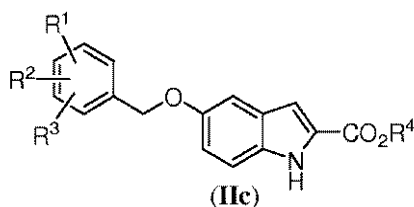
I. インドール形成工程

30

本発明の一態様は、式(IIc)の化合物：

【 0 4 5 7 】

【化 2 7】



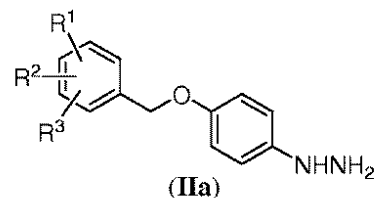
40

を調製するためのプロセスに関し、このプロセスは、

式(IIa)の化合物：

【 0 4 5 8 】

【化 2 8】

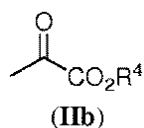


50

[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシおよびニトロからなる群から独立に選択される] またはその塩を、下式の化合物 :

【 0 4 5 9 】

【 化 2 9 】



[式中、 R^4 は $C_1 \sim C_4$ アルキルである] と、
インドール形成工程の酸およびインドール形成工程の溶媒の存在下で反応させて、式 (I I c) の化合物を形成する工程を含む。

10

【 0 4 6 0 】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立に選択される。

【 0 4 6 1 】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H 、 CH_3 および OCH_3 からなる群から独立に選択される。

【 0 4 6 2 】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H である。

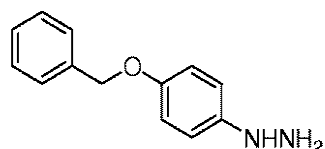
20

【 0 4 6 3 】

一部の実施形態では、式 (I I a) の化合物は、(4 - (ベンジルオキシ) フェニル) ヒドラジン :

【 0 4 6 4 】

【 化 3 0 】



30

またはその HCl 塩である。

【 0 4 6 5 】

一部の実施形態では、 R^4 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ または $CH_2(CH_2)_2CH_3$ である。

【 0 4 6 6 】

一部の実施形態では、 R^4 は CH_2CH_3 である。

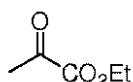
【 0 4 6 7 】

一部の実施形態では、式 (I I b) の化合物は、エチル 2 - オキシプロパノエート (即ち、エチルピルベートとも称される) :

【 0 4 6 8 】

40

【 化 3 1 】



である。

【 0 4 6 9 】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H であり ; R^4 は CH_2CH_3 である。

【 0 4 7 0 】

一部の実施形態では、インドール形成工程の酸は、プレンステッド酸を含む。

50

【 0 4 7 1 】

一部の実施形態では、インドール形成工程の酸は、酢酸、トリフルオロ酢酸、 p -T s O H、 $H_3 P O_4$ 、 $H_2 S O_4$ 、メタンスルホン酸、ギ酸またはH C lを含む。

【 0 4 7 2 】

一部の実施形態では、インドール形成工程の酸は、 p -T s O H、 $H_3 P O_4$ 、 $H_2 S O_4$ またはメタンスルホン酸を含む。

【 0 4 7 3 】

一部の実施形態では、インドール形成工程の酸は、 $H_2 S O_4$ を含む。

【 0 4 7 4 】

一部の実施形態では、インドール形成工程の溶媒は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアルコール溶媒を含む。 10

【 0 4 7 5 】

一部の実施形態では、インドール形成工程の溶媒は、メタノールまたはエタノールを含む。

【 0 4 7 6 】

一部の実施形態では、インドール形成工程の溶媒は、エタノールを含む。

【 0 4 7 7 】

一部の実施形態では、反応させる工程は、インドール形成工程の溶媒中の式 (I I b) の化合物の溶液を、インドール形成工程の酸およびインドール形成工程の溶媒中の式 (I I a) の化合物の懸濁物に加えて、反応混合物を形成する工程をさらに含む。 20

【 0 4 7 8 】

一部の実施形態では、インドール形成工程の酸およびインドール形成工程の溶媒中の式 (I I a) の化合物の懸濁物は、約 - 1 5 から約 2 5 の温度である。

【 0 4 7 9 】

一部の実施形態では、インドール形成工程の酸およびインドール形成工程の溶媒中の式 (I I a) の化合物の懸濁物は、約 - 1 0 から約 1 0 の温度である。

【 0 4 8 0 】

一部の実施形態では、インドール形成工程の酸およびインドール形成工程の溶媒中の式 (I I a) の化合物の懸濁物は、約 0 の温度である。

【 0 4 8 1 】

一部の実施形態では、反応混合物は、約 3 0 から約 6 0 の温度である。 30

【 0 4 8 2 】

一部の実施形態では、反応混合物は、約 4 0 から約 5 0 の温度である。

【 0 4 8 3 】

一部の実施形態では、反応混合物は、約 4 5 の温度である。

【 0 4 8 4 】

一部の実施形態では、インドール形成工程の酸およびインドール形成工程の溶媒中の式 (I I a) の化合物の懸濁物は、約 0 の温度であり；反応混合物は、約 4 5 の温度である。

【 0 4 8 5 】

一部の実施形態では、反応させる工程は、反応混合物を約 1 0 から約 2 5 の温度に冷却する工程をさらに含む。 40

【 0 4 8 6 】

一部の実施形態では、反応させる工程は、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル)酢酸を単離する工程をさらに含む。

【 0 4 8 7 】

一部の実施形態では、単離する工程は濾過を含む。

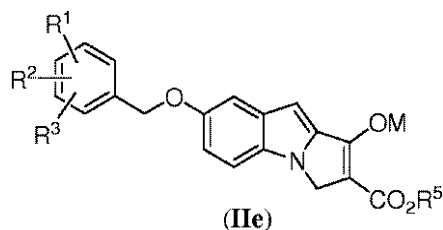
【 0 4 8 8 】

I I . 環化工程

本発明の一態様は、式 (I I e) の化合物 :

【 0 4 8 9 】

【 化 3 2 】



10

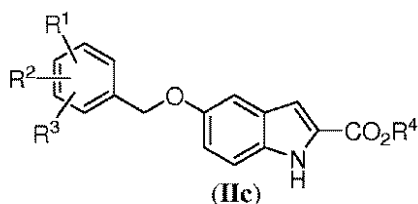
[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシおよびニトロからなる群から独立に選択され； R^5 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり； M はアルカリ金属または H である]

またはそのケト互変異性体を調製するためのプロセスに関し、

このプロセスは、式 (I I c) の化合物 :

【 0 4 9 0 】

【 化 3 3 】



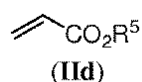
20

[式中、 R^4 は $C_1 \sim C_4$ アルキルである] を、

式 (I I d) の化合物 :

【 0 4 9 1 】

【 化 3 4 】



30

で、アルカリ金属 $C_1 \sim C_4$ アルコキシド塩基および環化工程の溶媒の存在下、環化させて式 (I I e) の化合物またはそのケト互変異性体を形成する工程を含む。

【 0 4 9 2 】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立に選択される。

【 0 4 9 3 】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H 、 CH_3 および OCH_3 からなる群から独立に選択される。

40

【 0 4 9 4 】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H である。

【 0 4 9 5 】

一部の実施形態では、 R^4 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ または $CH_2(CH_2)_2CH_3$ である。

【 0 4 9 6 】

一部の実施形態では、 R^4 は CH_2CH_3 である。

【 0 4 9 7 】

一部の実施形態では、 R^5 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ または $CH_2(CH_2)_2CH_3$ である。

50

【 0 4 9 8 】

一部の実施形態では、 R^5 は CH_2CH_3 である。

【 0 4 9 9 】

一部の実施形態では、M はリチウム、ナトリウムまたはカリウムである。

【 0 5 0 0 】

一部の実施形態では、M はカリウムである。

【 0 5 0 1 】

一部の実施形態では、M は H である。

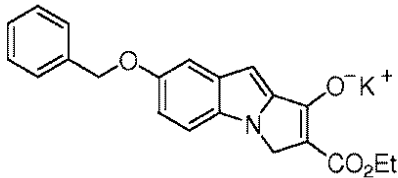
【 0 5 0 2 】

一部の実施形態では、式 (I I e) の化合物は、

10

【 0 5 0 3 】

【 化 3 5 】



である。

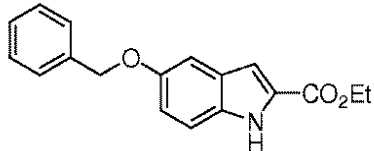
【 0 5 0 4 】

20

一部の実施形態では、式 (I I c) の化合物は、

【 0 5 0 5 】

【 化 3 6 】



である。

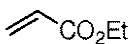
【 0 5 0 6 】

30

一部の実施形態では、式 (I I d) の化合物は、エチルアクリレート：

【 0 5 0 7 】

【 化 3 7 】



である。

【 0 5 0 8 】

一部の実施形態では、アルカリ金属 $C_1 \sim C_4$ アルコキシド塩基は、リチウムイソプロポキシド、リチウム *t*-ブトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、ナトリウム *t*-ブトキシド、カリウムイソプロポキシドまたはカリウム *t*-ブトキシドを含む。

40

【 0 5 0 9 】

一部の実施形態では、アルカリ金属 $C_1 \sim C_4$ アルコキシド塩基は、リチウム *t*-ブトキシド、ナトリウム *t*-ブトキシドまたはカリウム *t*-ブトキシドを含む。

【 0 5 1 0 】

一部の実施形態では、アルカリ金属 $C_1 \sim C_4$ アルコキシド塩基は、カリウム *t*-ブトキシドを含む。

【 0 5 1 1 】

一部の実施形態では、環化工程の溶媒は、非プロトン性溶媒を含む。

【 0 5 1 2 】

一部の実施形態では、環化工程の溶媒は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メ

50

チル t e r t - ブチルエーテル (M T B E) またはジオキサンを含む。

【 0 5 1 3 】

一部の実施形態では、環化工程の溶媒は、テトラヒドロフランまたはメチル t e r t - ブチルエーテル (M T B E) を含む。

【 0 5 1 4 】

一部の実施形態では、環化工程の溶媒は、テトラヒドロフランを含む。

【 0 5 1 5 】

一部の実施形態では、環化工程を、実質的に不活性な雰囲気下で行う。

【 0 5 1 6 】

一部の実施形態では、環化工程を、アルゴンまたは窒素を含む実質的に不活性な雰囲気下で行う。 10

【 0 5 1 7 】

一部の実施形態では、環化工程を、窒素を含む実質的に不活性な雰囲気下で行う。

【 0 5 1 8 】

一部の実施形態では、環化工程は、アルカリ金属 $C_1 \sim C_4$ アルコキシド塩基および環化工程の溶媒を含む混合物を、式 (I I c) の化合物および環化工程の溶媒を含む混合物に加えて、環化工程の第 1 混合物を形成する工程をさらに含む。

【 0 5 1 9 】

一部の実施形態では、環化工程は、式 (I I d) の化合物を、環化工程の第 1 混合物に加えて、環化工程の第 2 混合物を形成する工程をさらに含む。 20

【 0 5 2 0 】

一部の実施形態では、環化工程の第 1 混合物は、約 1 0 から約 4 0 の温度である。

【 0 5 2 1 】

一部の実施形態では、環化工程の第 1 混合物は、約 1 5 から約 3 5 の温度である。

【 0 5 2 2 】

一部の実施形態では、環化工程の第 1 混合物は、約 2 0 から約 3 0 の温度である。

【 0 5 2 3 】

一部の実施形態では、環化工程は、式 (I I d) の上記化合物を上記環化工程の第 1 混合物に加えた後に、環化工程の第 2 混合物を約 5 0 から約 7 5 の温度に加熱する工程をさらに含む。 30

【 0 5 2 4 】

一部の実施形態では、環化工程は式 (I I d) の上記化合物を上記環化工程の第 1 混合物に加えた後に、上記環化工程の第 2 混合物を約 5 5 から約 7 0 の温度に加熱する工程をさらに含む。

【 0 5 2 5 】

一部の実施形態では、環化工程は式 (I I d) の上記化合物を上記環化工程の第 1 混合物に加えた後に、上記環化工程の第 2 混合物を約 6 0 から約 6 5 の温度に加熱する工程をさらに含む。 40

【 0 5 2 6 】

一部の実施形態では、環化工程は、環化工程の第 2 混合物を約 0 から約 3 0 の温度に冷却する工程をさらに含む。

【 0 5 2 7 】

一部の実施形態では、環化工程は、環化工程の第 2 混合物を約 1 0 から約 3 0 の温度に冷却する工程をさらに含む。

【 0 5 2 8 】

一部の実施形態では、環化工程は、環化工程の第 2 混合物を約 2 0 から約 3 0 の温度に冷却する工程をさらに含む。

【 0 5 2 9 】

一部の実施形態では、環化工程は、式 (I I e) の化合物を沈殿させる工程をさらに含む。

【 0 5 3 0 】

一部の実施形態では、環化工程は、式 (I I e) の化合物を単離する工程をさらに含む。

【 0 5 3 1 】

一部の実施形態では、単離する工程は濾過を含む。

【 0 5 3 2 】

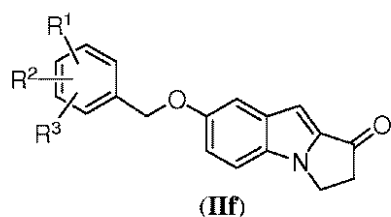
I I I . 脱カルボキシル化工程

本発明の一態様は、式 (I I f) の化合物：

10

【 0 5 3 3 】

【 化 3 8 】



[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシおよびニトロからなる群から独立に選択される]、

20

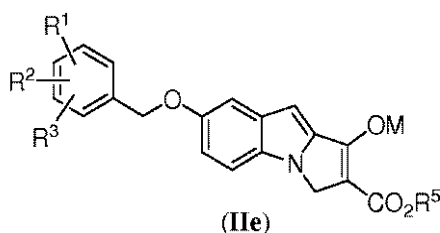
を調製するためのプロセスに関し、

このプロセスは、

式 (I I e) の化合物またはそのケト互変異性体を、

【 0 5 3 4 】

【 化 3 9 】



30

[式中、 M はアルカリ金属または H である] ；

プレステッド酸および水の存在下で脱カルボキシル化して、式 (I I f) の化合物を形成する工程を含む。

【 0 5 3 5 】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立に選択される。

40

【 0 5 3 6 】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H 、 CH_3 および OCH_3 からなる群から独立に選択される。

【 0 5 3 7 】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H である。

【 0 5 3 8 】

一部の実施形態では、 R^4 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ または $CH_2(CH_2)_2CH_3$ である。

【 0 5 3 9 】

一部の実施形態では、 R^4 は CH_2CH_3 である。

50

【 0 5 4 0 】

一部の実施形態では、 R^5 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ または $CH_2(CH_2)_2CH_3$ である。

【 0 5 4 1 】

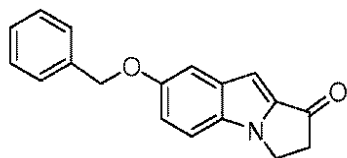
一部の実施形態では、 R^5 は CH_2CH_3 である。

【 0 5 4 2 】

一部の実施形態では、式 (I I f) の化合物は下式：

【 0 5 4 3 】

【 化 4 0 】



10

である。

【 0 5 4 4 】

一部の実施形態では、M はリチウム、ナトリウムまたはカリウムである。

【 0 5 4 5 】

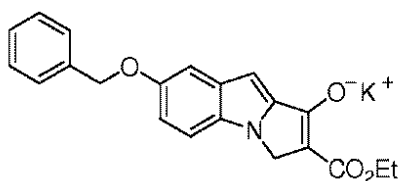
一部の実施形態では、M はカリウムである。

【 0 5 4 6 】

一部の実施形態では、式 (I I e) の化合物は、

【 0 5 4 7 】

【 化 4 1 】



30

である。

【 0 5 4 8 】

一部の実施形態では、ブレンステッド酸は、酢酸、トリフルオロ酢酸、 $p-TsOH$ 、 H_3PO_4 、 H_2SO_4 、メタンサルホン酸またはギ酸を含む。

【 0 5 4 9 】

一部の実施形態では、ブレンステッド酸は、酢酸またはトリフルオロ酢酸を含む。

【 0 5 5 0 】

一部の実施形態では、ブレンステッド酸は、酢酸を含む。

【 0 5 5 1 】

一部の実施形態では、ブレンステッド酸と水との体積比は、約 1.0 : 1.0 から約 10.0 : 1.0 である。

40

【 0 5 5 2 】

一部の実施形態では、ブレンステッド酸と水との体積比は、約 1.5 : 1.0 から約 5.0 : 1.0 である。

【 0 5 5 3 】

一部の実施形態では、ブレンステッド酸と水との体積比は、約 2.0 : 1.0 である。

【 0 5 5 4 】

一部の実施形態では、脱カルボキシル化工程は、式 (I I f) の化合物を、ブレンステッド酸および水を含む混合物に加えて、脱カルボキシル化工程の混合物を形成する工程をさらに含む。

【 0 5 5 5 】

50

一部の実施形態では、脱カルボキシル化工程は、脱カルボキシル化工程の混合物を約 75 から約 120 の温度まで加熱する工程をさらに含む。

【0556】

一部の実施形態では、脱カルボキシル化工程は、脱カルボキシル化工程の混合物を約 85 から約 120 の温度まで加熱する工程をさらに含む。

【0557】

一部の実施形態では、脱カルボキシル化工程は、脱カルボキシル化工程の混合物を約 95 から約 120 の温度まで加熱する工程をさらに含む。

【0558】

一部の実施形態では、脱カルボキシル化工程は、上記脱カルボキシル化工程の混合物を加熱した後に、上記脱カルボキシル化工程の混合物を約 0 から約 30 の温度まで冷却する工程をさらに含む。

10

【0559】

一部の実施形態では、脱カルボキシル化工程は、上記脱カルボキシル化工程の混合物を加熱した後に、上記脱カルボキシル化工程の混合物を約 10 から約 25 の温度まで冷却する工程をさらに含む。

【0560】

一部の実施形態では、脱カルボキシル化工程は、上記脱カルボキシル化工程の混合物を加熱した後に、上記脱カルボキシル化工程の混合物を約 20 から約 30 の温度まで冷却する工程をさらに含む。

20

【0561】

一部の実施形態では、脱カルボキシル化工程は、式 (IIf) の化合物を沈殿させる工程をさらに含む。

【0562】

一部の実施形態では、脱カルボキシル化工程は、式 (IIf) の化合物を単離する工程をさらに含む。

【0563】

一部の実施形態では、単離する工程は濾過を含む。

【0564】

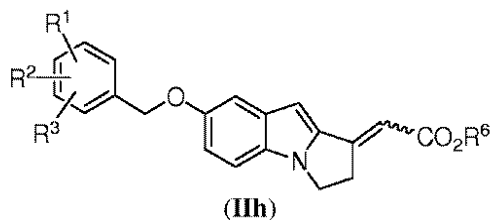
IV. オレフィン化工程

30

本発明の一態様は、式 (IIh) の化合物：

【0565】

【化42】



40

[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシおよびニトロからなる群から独立に選択され； R^6 は $C_1 \sim C_4$ アルキルである]

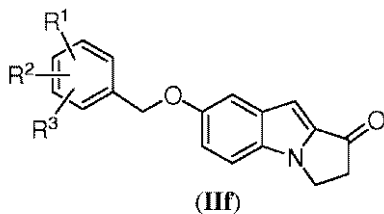
を調製するためのプロセスに関し、

このプロセスは、

式 (IIf) の化合物：

【0566】

【化 4 3】

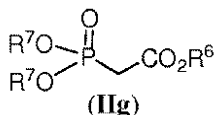


を、式 (I I g) の化合物：

【 0 5 6 7 】

10

【化 4 4】



[式中、各 R^7 は独立に $C_1 \sim C_4$ アルキルである]

で、オレフィン化工程の塩基およびオレフィン化工程の溶媒の存在下、オレフィン化して、式 (I I h) の化合物を形成する工程を含む。

【 0 5 6 8 】

式 (I I h) の化合物は、E 異性体および Z 異性体を包含し、オレフィン化プロセスは、実質的に純粋な E 異性体、実質的に純粋な Z 異性体ならびに E 異性体および Z 異性体の全ての混合物を使用するプロセスを包含すると理解される。

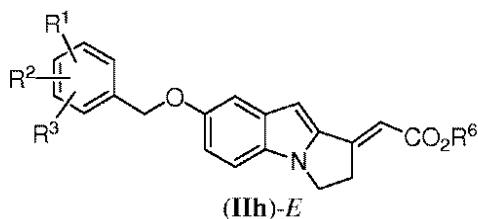
20

【 0 5 6 9 】

一部の実施形態では、式 (I I h) の化合物は、E 異性体を含み、式 (I I h) - E の化合物：

【 0 5 7 0 】

【化 4 5】



30

に由来する。

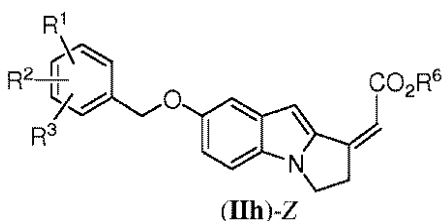
【 0 5 7 1 】

一部の実施形態では、式 (I I h) の化合物は、Z 異性体を含み、式 (I I h) - Z の化合物：

【 0 5 7 2 】

【化 4 6】

40



に由来する。

【 0 5 7 3 】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよ

50

び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立に選択される。

【0574】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H 、 CH_3 および OCH_3 からなる群から独立に選択される。

【0575】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H である。

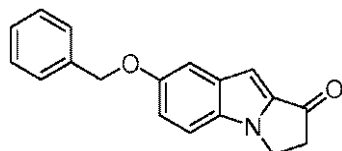
【0576】

一部の実施形態では、式 (II f) の化合物は下式：

【0577】

【化47】

10



である。

【0578】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ または t -ブチルである。

【0579】

20

一部の実施形態では、 R^6 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ または $CH_2(CH_2)_2CH_3$ である。

【0580】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_2CH_3 である。

【0581】

一部の実施形態では、 R^6 は t -ブチルである。

【0582】

一部の実施形態では、 R^7 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ または $CH_2(CH_2)_2CH_3$ である。

【0583】

30

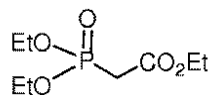
一部の実施形態では、 R^7 は CH_2CH_3 である。

【0584】

一部の実施形態では、式 (II g) の化合物は下式：

【0585】

【化48】



である。

40

【0586】

一部の実施形態では、オレフィン化工程の塩基は、リチウムイソプロポキシド、リチウム t -ブトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、ナトリウム t -ブトキシド、カリウムイソプロポキシドまたはカリウム t -ブトキシドを含む。

【0587】

一部の実施形態では、オレフィン化工程の塩基は、リチウム t -ブトキシド、ナトリウム t -ブトキシドまたはカリウム t -ブトキシドを含む。

【0588】

一部の実施形態では、オレフィン化工程の塩基は、カリウム t -ブトキシドを含む。

【0589】

50

一部の実施形態では、オレフィン化工程の溶媒は、非プロトン性溶媒を含む。

【0590】

一部の実施形態では、オレフィン化工程の溶媒は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル(MTBE)またはジオキサンを含む。

【0591】

一部の実施形態では、オレフィン化工程の溶媒は、テトラヒドロフランまたはメチルtert-ブチルエーテル(MTBE)を含む。

【0592】

一部の実施形態では、オレフィン化工程の溶媒は、テトラヒドロフランを含む。

【0593】

一部の実施形態では、オレフィン化工程を、実質的に不活性な雰囲気下で行う。

【0594】

一部の実施形態では、オレフィン化工程を、アルゴンまたは窒素を含む実質的に不活性な雰囲気下で行う。

【0595】

一部の実施形態では、オレフィン化工程を、窒素を含む実質的に不活性な雰囲気下で行う。

【0596】

一部の実施形態では、オレフィン化工程は、オレフィン化工程の塩基およびオレフィン化工程の溶媒を含む混合物を、式(IIg)の化合物およびオレフィン化工程の溶媒を含む混合物に加えて、式(IIg)の化合物のイリド(ylide)を含む第1オレフィン化工程の混合物を形成する工程をさらに含む。

【0597】

一部の実施形態では、プロセスは、式(IIf)の化合物を、式(IIg)の化合物のイリドを含む第1オレフィン化工程の混合物に加えて、第2オレフィン化工程の混合物を形成する工程をさらに含む。

【0598】

一部の実施形態では、上記式(IIf)の化合物を、上記式(IIg)の化合物のイリドを含む上記第1オレフィン化工程の混合物に加えた後に、第2オレフィン化工程の混合物を、約10 から約50 の温度に維持する。

【0599】

一部の実施形態では、上記式(IIf)の化合物を、上記式(IIg)の化合物のイリドを含む上記第1オレフィン化工程の混合物に加えた後に、第2オレフィン化工程の混合物を、約15 から約35 の温度に維持する。

【0600】

一部の実施形態では、上記式(IIf)の化合物を、上記式(IIg)の化合物のイリドを含む上記第1オレフィン化工程の混合物に加えた後に、第2オレフィン化工程の混合物を、約20 から約30 の温度に維持する。

【0601】

一部の実施形態では、プロセスは、上記第2オレフィン化工程の混合物を濃縮して、上記式(IIh)の化合物を含む濃縮物を形成する工程をさらに含む。

【0602】

一部の実施形態では、プロセスは、上記式(IIh)の化合物を含む上記濃縮物に、イソプロパノールを含む混合物を加えて、上記式(IIh)の化合物を含む沈殿物を形成する工程をさらに含む。

【0603】

一部の実施形態では、プロセスは、式(IIh)の化合物の沈殿物を、イソプロパノールを含む混合物から単離する工程をさらに含む。

【0604】

一部の実施形態では、式(IIh)の化合物の沈殿物を単離する工程は、濾過を含む。

10

20

30

40

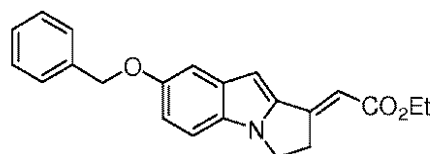
50

【 0 6 0 5 】

一部の実施形態では、式 (I I h) の化合物の沈殿物は、

【 0 6 0 6 】

【 化 4 9 】



を含む。

10

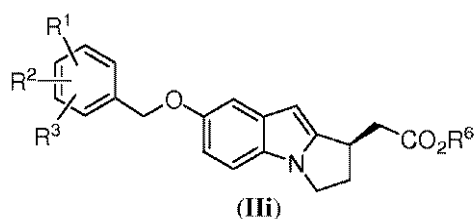
【 0 6 0 7 】

V . 還元工程

本発明の一態様は、式 (I I i) の化合物：

【 0 6 0 8 】

【 化 5 0 】



20

[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシおよびニトロからなる群から独立に選択され； R^6 は $C_1 \sim C_4$ アルキルである]

を調製するためのプロセスに関し、

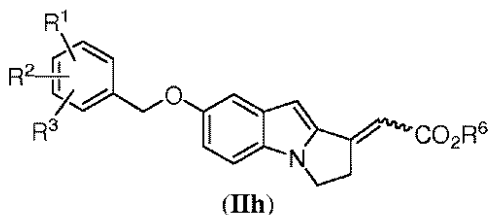
このプロセスは、

式 (I I h) の化合物：

【 0 6 0 9 】

【 化 5 1 】

30



を、

i) キラルホスフィンリガンド；

i i) Cu 触媒；

i i i) 水素化物試薬；

i v) 還元工程の溶媒；および

v) 必要に応じて、立体障害型 $C_3 \sim C_8$ アルキルアルコール、

の存在下で還元して、式 (I I i) の化合物を形成する工程を含む。

【 0 6 1 0 】

式 (I I h) の化合物は、E 異性体およびZ 異性体を包含し、オレフィン化プロセスは、実質的に純粋なE 異性体、実質的に純粋なZ 異性体ならびにE 異性体およびZ 異性体の全ての混合物を使用するプロセスを包含すると理解される。

【 0 6 1 1 】

一部の実施形態では、立体障害型 $C_3 \sim C_8$ アルキルアルコールが存在する。立体障害

50

型 $C_3 \sim C_8$ アルキルアルコールという用語は、 C_3 から C_8 炭素を含有する 2° または 3° アルコールを指す。

【0612】

一部の実施形態では、立体障害型 $C_3 \sim C_8$ アルキルアルコールは、イソプロパノール、*t*-ブチルアルコール、2-メチルブタン-2-オール、2,3-ジメチルブタン-2-オール、2,3,3-トリメチルブタン-2-オール、3-メチルペンタン-3-オールまたは3-エチルペンタン-3-オールを含む。

【0613】

一部の実施形態では、立体障害型 $C_3 \sim C_8$ アルキルアルコールは、*t*-ブチルアルコールを含む。

【0614】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立に選択される。

【0615】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、H、 CH_3 および OCH_3 からなる群から独立に選択される。

【0616】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、Hである。

【0617】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ または *t*-ブチルである。

【0618】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ または $CH_2(CH_2)_2CH_3$ である。

【0619】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_2CH_3 である。

【0620】

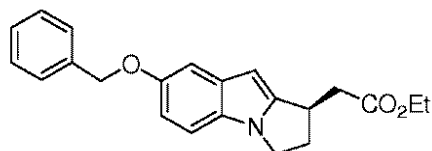
一部の実施形態では、 R^6 は *t*-ブチルである。

【0621】

一部の実施形態では、式 (II i) の化合物は下式：

【0622】

【化52】



である。

【0623】

任意の適切なキラルホスフィンリガンド、Cu触媒および水素化物試薬を、還元工程（即ち、式 (II h) の化合物から式 (II i) の化合物への還元）において使用することができる。

【0624】

キラルホスフィンリガンド、Cu触媒および水素化物試薬の代表的な例を下記に示す。

【0625】

キラルホスフィンリガンドの代表的な例

キラルホスフィンリガンドを選択するための唯一の要件は、キラルホスフィンリガンドが還元工程のプロセスにおいて使用される場合に、生成物が、正確なR立体化学（即ち、式 (II i) で示されるような）を有することである。正確なR鏡像異性体は、式 (II h) の化合物のE異性体またはZ異性体のいずれかを利用して調製することができる。式

10

20

30

40

50

(I I h) の化合物の E 異性体が存在する場合、任意の適切なキラルホスフィンリガンドを使用することができるが、ただし、正確な R 立体化学が式 (I I i) の化合物に関して得られることを条件とする。この点を説明するために、式 (I I h) の化合物の E 異性体を利用すると、この工程のための有用なキラルホスフィンリガンドの 1 種は、(R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ジフェニルホスフィノ) フェロセニル] エチルジ - t e r t - ブチルホスフィンである。このキラルホスフィンリガンド、さらに追加的なリガンドを使用する具体的な詳細は、実施例 1 . 5、工程 E に記載する。別法では、式 (I I h) の化合物の Z 異性体を使用する場合、有用なキラルホスフィンリガンドの 1 種は、(S) - B I N A P である。このキラルホスフィンリガンドを使用する具体的な詳細は、実施例 1 . 7、工程 B に記載する。したがって、式 (I I h) の E 異性体または Z 異性体のいずれかを、式 (I I i) の化合物を調製するために利用することができる。

10

【 0 6 2 6 】

キラルリガンドの J o s i p h o s ファミリー

本発明の還元工程で使用するための J o s i p h o s キラルリガンドの例には、(R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ジフェニルホスフィノ) フェロセニル] エチルジ - t - ブチルホスフィン；(R) - (-) - 1 - { (S) - 2 - [ビス (3 , 5 - ジメチル - 4 - メトキシフェニル) ホスフィノ] フェロセニル } エチルジシクロヘキシルホスフィン；(R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ジフェニルホスフィノ) フェロセニル] エチルジシクロヘキシルホスフィン；(R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ジフェニルホスフィノ) フェロセニル] エチルジ - 3 , 5 - キシリルホスフィン；などが挙げられる。

20

【 0 6 2 7 】

キラルリガンドの M a n d y p h o s (商標) ファミリー

本発明の還元工程で使用するための M a n d y p h o s (商標) キラルリガンドの例には、(S , S) - (+) - 2 , 2 ' - ビス [(R) - (N , N - ジメチルアミノ) (フェニル) メチル] - 1 , 1 ' - ビス (ジシクロヘキシルホスフィノ) フェロセン；(S , S) - (-) - 2 , 2 ' - ビス [(R) - (N , N - ジメチルアミノ) (フェニル) メチル] - 1 , 1 ' - ビス (ジ (3 , 5 - ジメチルフェニル) ホスフィノ) フェロセン；(S , S) - (-) - 2 , 2 ' - ビス [(R) - (N , N - ジメチルアミノ) (フェニル) メチル] - 1 , 1 ' - ビス [ジ (3 , 5 - ジメチル - 4 - メトキシフェニル) ホスフィノ] フェロセン；(S , S) - (-) - 2 , 2 ' - ビス [(R) - (N , N - ジメチルアミノ) (フェニル) メチル] - 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン；などが挙げられる。

30

【 0 6 2 8 】

キラルリガンドの M e O - b i P h e p ファミリー

本発明の還元工程で使用するための M e O - b i P h e p キラルリガンドの例には、(R) - (+) - 2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 6 , 6 ' - ジメトキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル ((R) - M e O - B I P H E P) ；(R) - (+) - 2 , 2 ' - ビス (ジ - イソプロパノールホスフィノ) - 6 , 6 ' - ジメトキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル；(R) - (+) - 2 , 2 ' - ビス (ジ - p - トリルホスフィノ) - 6 , 6 ' - ジメトキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル；(R) - (-) - 2 , 2 ' - ビス [ジ (3 , 5 - ジ - イソプロパノール - 4 - ジメチルアミノフェニル) ホスフィノ] - 6 , 6 ' - ジメトキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル；などが挙げられる。

40

【 0 6 2 9 】

キラルリガンドの D u p h o s ファミリー

本発明の還元工程で使用するための M e O - b i P h e p キラルリガンドの例には、(-) - 1 , 2 - ビス ((2 S , 5 S) - 2 , 5 - ジエチルホスホラノ) エタン ((S , S) - E t - B P E) ；(+) - 1 , 2 - ビス ((2 R , 5 R) - 2 , 5 - ジ - イソプロパノールホスホラノ) ベンゼン ((R , R) - i - P r - D U P H O S) ；(+) - 1 , 2 - ビス ((2 S , 5 S) - 2 , 5 - ジフェニルホスホラノ) エタン ((S , S) - P h - B P E) ；(+) - 1 , 2 - ビス ((2 R , 5 R) - 2 , 5 - ジメチルホスホラノ) エタ

50

ン ((R , R) - M e - B P E) ; などが挙げられる。

【 0 6 3 0 】

キラルリガンドの B I N A P ファミリー

本発明の還元工程で使用するための B I N A P キラルリガンドの例には、 (R) - (+) - 2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ビナフチル ((R) - B I N A P) ; (S) - B I N A P ; (R) - (+) - 2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 5 , 5 ' , 6 , 6 ' , 7 , 7 ' , 8 , 8 ' - オクタヒドロ - 1 (1 ' - ビナフチル (R) - H 8 - B I N A P) ; (R) - (+) - 2 , 2 ' - ビス (ジ - p - トリルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ビナフチル ((R) - T o l - B I N A P) ; (R) - (+) - 2 , 2 ' - ビス [ジ (3 , 5 - キシリル) ホスフィノ] - 1 , 1 ' - ビナフチル ((R) - 3 , 5 - キシリル - B I N A P) ; などが挙げられる。

10

【 0 6 3 1 】

キラルリガンドの N o r P h o s ファミリー

本発明の還元工程で使用するための N o r P h o s キラルリガンドの例には、 (2 R , 3 R) - (-) - 2 , 3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - エン ((R , R) - N O R P H O S) などが挙げられる。

【 0 6 3 2 】

キラルリガンドの P - P h o s ファミリー

本発明の還元工程で使用するための P - P h o s キラルリガンドの例には、 (R) - (+) - 2 , 2 ' , 6 , 6 ' - テトラメトキシ - 4 , 4 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 3 , 3 ' - ビピリジン (T H - (R) - P - P h o s) ; (R) - (+) - 2 , 2 ' , 6 , 6 ' - テトラメトキシ - 4 , 4 ' - ビス (ジ (3 , 5 - キシリル) ホスフィノ) - 3 , 3 ' - ビピリジン (C T H - (R) - キシリル - P - P h o s) ; などが挙げられる。

20

【 0 6 3 3 】

キラルリガンドの P h a n e p h o s ファミリー

本発明の還元工程で使用するための P h a n e p h o s キラルリガンドの例には、 (R) - (-) - 4 , 1 2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - [2 . 2] - パラシクロファン ((R) - P H A N E P H O S) ; (R) - (-) - 4 , 1 2 - ビス (ジ (3 , 5 - キシリル) ホスフィノ) - [2 . 2] - パラシクロファン、 m i n (C T H - (R) - 3 , 5 - キシリル - P H A N E P H O S) ; などが挙げられる。

30

【 0 6 3 4 】

キラルリガンドの S e g P h o s ファミリー

本発明の還元工程で使用するための S e g P h o s キラルリガンドの例には、 (R) - (-) - 5 , 5 ' - ビス [ジ (3 , 5 - ジ - t - ブチル - 4 - メトキシフェニル) ホスフィノ] - 4 , 4 ' - ビ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール ((R) - D T B M - S E G P H O S) ; (R) - (+) - 5 , 5 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 4 , 4 ' - ビ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール ((R) - S E G P H O S) ; (R) - (+) - 5 , 5 ' - ビス [ジ (3 , 5 - キシリル) ホスフィノ] - 4 , 4 ' - ビ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール ((R) - D M - S E G P H O S) ; などが挙げられる。

40

【 0 6 3 5 】

他のキラルリガンド

本発明の還元工程で使用するための他のキラルリガンドの例には、 (-) - 2 , 3 - ビス [(2 R , 5 R) - 2 , 5 - ジメチルホスホラニル] - 1 - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン [c a t A S i u m (登録商標) M N X y l F (R)] ; (-) - 2 , 3 - ビス [(2 R , 5 R) - 2 , 5 - ジメチルホスホラニル] マレイン酸無水物 [c a t A S i u m (登録商標) M (R)] ; (3 R , 4 R) - (+) - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 - ベンジルピロリジン [c a t A S i u m (登録商標) D (R)] ; (+) - { 4 - [(1 R , 4 S) - 3 - (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 7 , 7 - トリメチルビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - イル] - 2 , 5 - ジメチル - 3 - チエン - 3 - イル } ビス (3 , 5 - ジメチルフェニル) ホ

50

スフィン [cat A S i u m (登録商標) T 3] ; および [R , S , - T a n I A p h o s] が挙げられる。

【 0 6 3 6 】

C u 触媒の代表的な例

本発明の還元工程で使用するための銅触媒の例には、[(P P h ₃ P) C u H] ₆ (S t r y k e r 試薬) ; P h ₃ P C u H ; C u C l ; (P h ₃ P) C u F · (E t O H) ₂ ; C u (O A c) ₂ · H ₂ O ; C u C l ₂ · H ₂ O ; [(3 , 5 - キシリル) ₃ P] ₂ C u N O ₃ ; C u O t - B u ; C u F ₂ ; C u H N - 複素環式カルベン錯体などが挙げられる。C u H N - 複素環式カルベン (N H C) 錯体を含む銅触媒は、当分野で記載されており、例えば、Herrmann, W. A., Angew. Chem., Int. Ed. 2002 年、41 巻、1290 ~ 1309 頁を参照されたい。

10

【 0 6 3 7 】

水素化物試薬の代表的な例

本発明の還元工程で使用するための水素化物試薬の例には、ポリ (メチルヒドロシロキサン) (P M H S) ; テトラメチルジシロキサン (T M D S O 、 T M D S) ; H ₂ ; E t ₃ S H ; P h S i H ₃ ; P h M e ₂ S i H ; B u ₃ S n H ; P h ₂ S i ₂ H ; などが挙げられる。

【 0 6 3 8 】

一部の実施形態では、キラルホスフィンリガンドは、J o s i p h o s キラルリガンド、M a n d y p h o s (商標) キラルリガンド、M e O - b i P h e p キラルリガンド、M e O - b i P h e p キラルリガンド、B I N A P キラルリガンド、N o r P h o s キラルリガンド、P - P h o s キラルリガンド、P h a n e p h o s キラルリガンドまたは S e g P h o s キラルリガンドを含む。

20

【 0 6 3 9 】

本発明の一部の実施形態は、式 (I I h) の化合物の E 異性体を使用する式 (I I i) の化合物の調製に関する。E 異性体と共に使用することができる適切なキラルホスフィンリガンドには、例えば、(R) - (+) - 2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ビナフチル ; (R) - (+) - 2 , 2 ' - ビス [ジ (3 , 5 - キシリル) ホスフィノ] - 1 , 1 ' - ビナフチル ; (R) - (-) - 5 , 5 ' - ビス [ジ (3 , 5 - ジ - t - ブチル - 4 - メトキシフェニル) ホスフィノ] - 4 , 4 ' - ビ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール ; (R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ジフェニルホスフィノ) フェロセニル] エチルジ - t e r t - ブチルホスフィンなどが挙げられる。

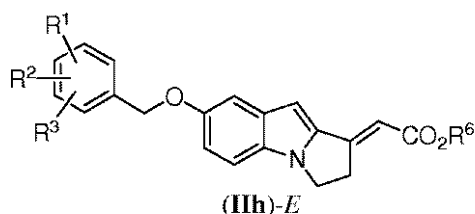
30

【 0 6 4 0 】

一部の実施形態では、式 (I I h) の化合物は、式 (I I h) - E の化合物 :

【 0 6 4 1 】

【 化 5 3 】



40

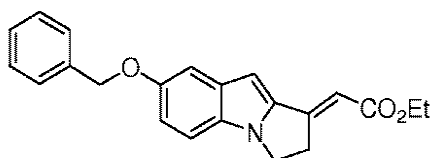
に由来する。

【 0 6 4 2 】

一部の実施形態では、式 (I I h) の化合物は、

【 0 6 4 3 】

【化 5 4】



である。

【 0 6 4 4 】

一部の実施形態では、キラルホスフィンリガンドは、

(R) - (+) - 2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ビナフチル ;

(R) - (+) - 2 , 2 ' - ビス [ジ (3 , 5 - キシリル) ホスフィノ] - 1 , 1 ' - ビナフチル ;

(R) - (-) - 5 , 5 ' - ビス [ジ (3 , 5 - ジ - t - ブチル - 4 - メトキシフェニル) ホスフィノ] - 4 , 4 ' - ビ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール ; または

(R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ジフェニルホスフィノ) フェロセニル] エチルジ - t e r t - ブチルホスフィンを含む。

【 0 6 4 5 】

一部の実施形態では、キラルホスフィンリガンドは、(R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ジフェニルホスフィノ) フェロセニル] エチルジ - t e r t - ブチルホスフィンなどを含む。

【 0 6 4 6 】

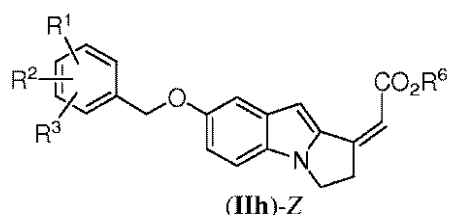
本発明の一部の実施形態は、式 (I I h) の化合物の Z 異性体を使用する式 (I I i) の化合物の調製に関する。Z 異性体と共に使用することができる適切なキラルホスフィンリガンドには例えば、(S) - (+) - 2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ビナフチルが挙げられる。

【 0 6 4 7 】

一部の実施形態では、式 (I I h) の化合物は、式 (I I h) - Z の化合物 :

【 0 6 4 8 】

【化 5 5】



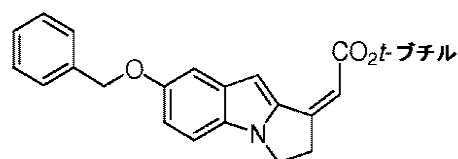
に由来する。

【 0 6 4 9 】

一部の実施形態では、式 (I I h) の化合物は、

【 0 6 5 0 】

【化 5 6】



である。

【 0 6 5 1 】

一部の実施形態では、キラルホスフィンリガンドは、(S) - (+) - 2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ビナフチルを含む。

【0652】

一部の実施形態では、Cu触媒は、 $[(PPh_3P)CuH]_6$ 、 Ph_3PCuH 、 $CuCl$ 、 $(Ph_3P)CuF \cdot (EtOH)_2$ 、 $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ 、 $CuCl_2 \cdot H_2O$ 、 $[(3,5-キシリル)_3P]_2CuNO_3$ 、 $CuOt-Bu$ または CuF_2 を含む。

【0653】

一部の実施形態では、Cu触媒は、 $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ を含む。

【0654】

一部の実施形態では、水素化物試薬は、ポリ(メチルヒドロシロキサン)(PMHS)、テトラメチルジシロキサン(TMDS)、 H_2 、 Et_3SH 、 $PhSiH_3$ 、 $PhMe_2SiH$ 、 Bu_3SnH または Ph_2Si_2H を含む。

10

【0655】

一部の実施形態では、水素化物試薬は、ポリ(メチルヒドロシロキサン)(PMHS)を含む。

【0656】

一部の実施形態では、還元工程の溶媒は、非プロトン性溶媒を含む。

【0657】

一部の実施形態では、還元工程の溶媒は、テトラヒドロフラン(THF)、2-メチル-テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテルまたはテトラヒドロピランを含む。

20

【0658】

一部の実施形態では、還元工程の溶媒は、テトラヒドロフラン(THF)を含む。

【0659】

一部の実施形態では、還元工程を実質的に不活性な雰囲気下で行う。

【0660】

一部の実施形態では、還元工程を、アルゴンまたは窒素を含む実質的に不活性な雰囲気下で行う。

【0661】

一部の実施形態では、還元工程を、窒素を含む実質的に不活性な雰囲気下で行う。

【0662】

一部の実施形態では、式(I Ih)の化合物とキラルホスフィンリガンドとのモル比は、約150.0:1.0から約250.0:1.0である。

30

【0663】

一部の実施形態では、式(I Ih)の化合物とキラルホスフィンリガンドとのモル比は、約200.0:1.0である。

【0664】

一部の実施形態では、式(I Ih)の化合物とCu触媒とのモル比は、約150.0:1.0から約250.0:1.0である。

【0665】

一部の実施形態では、式(I Ih)の化合物とCu触媒とのモル比は、約200.0:1.0である。

40

【0666】

一部の実施形態では、式(I Ih)の化合物と、キラルホスフィンリガンドと、Cu触媒とのモル比は、約200.0:1.0:1.0である。

【0667】

一部の実施形態では、式(I Ih)の化合物と水素化物試薬との重量比は、約1.0:0.1から約1.0:3.0である。

【0668】

一部の実施形態では、式(I Ih)の化合物と水素化物試薬との重量比は、約1.0:0.3から約1.0:1.5である。

50

【 0 6 6 9 】

一部の実施形態では、式 (I I h) の化合物と水素化物試薬とのモル比は、約 1 . 0 : 0 . 5 である。

【 0 6 7 0 】

一部の実施形態では、還元工程は、キラルホスフィンリガンド、Cu 触媒および還元工程の溶媒を含む第 1 混合物を、式 (I I h) の化合物および還元工程の溶媒を含む第 2 混合物に加えて、第 1 還元工程の混合物を形成する工程をさらに含む。

【 0 6 7 1 】

一部の実施形態では、式 (I I h) の化合物および還元工程の溶媒を含む第 2 混合物は、約 - 1 0 から約 2 5 の温度である。

10

【 0 6 7 2 】

一部の実施形態では、式 (I I h) の化合物および還元工程の溶媒を含む第 2 混合物は、約 - 5 から約 1 5 の温度である。

【 0 6 7 3 】

一部の実施形態では、式 (I I h) の化合物および還元工程の溶媒を含む第 2 混合物は、約 5 の温度である。

【 0 6 7 4 】

一部の実施形態では、還元工程は、立体障害型 C₃ ~ C₈ アルキルアルコールを第 1 還元工程の混合物に加えて、第 2 還元工程の混合物を形成する工程をさらに含む。

20

【 0 6 7 5 】

一部の実施形態では、プロセスは、第 2 還元工程の混合物を、塩化アンモニウムを含む水性混合物で処理して、2 相性還元工程の混合物を形成する工程をさらに含む。

【 0 6 7 6 】

一部の実施形態では、プロセスは、2 相性還元工程の混合物を、塩化アンモニウムと第 3 還元工程の混合物を含む水性相に分離する工程をさらに含む。

【 0 6 7 7 】

一部の実施形態では、プロセスは、第 3 還元工程の混合物を濃縮して、式 (I I i) の化合物を単離する工程をさらに含む。

30

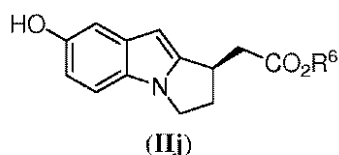
【 0 6 7 8 】

V I . 脱保護工程

本発明の一態様は、式 (I I j) の化合物 :

【 0 6 7 9 】

【 化 5 7 】

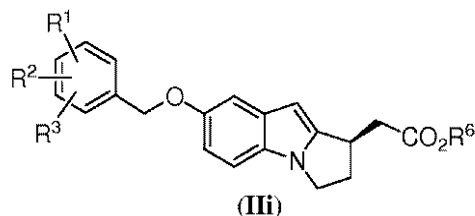


40

[式中、R⁶ は C₁ ~ C₄ アルキルである]
 またはその塩を調製するためのプロセスに関し、
 このプロセスは、式 (I I i) の化合物 :

【 0 6 8 0 】

【化 5 8】



【式中、 R^6 は $C_1 \sim C_4$ アルキルである】

を、水素、パラジウム触媒および脱保護工程の溶媒の存在下で脱保護して、式 (II j) の化合物を形成する工程を含む。

【0681】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立に選択される。

【0682】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H 、 CH_3 および OCH_3 からなる群から独立に選択される。

【0683】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H である。

【0684】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ または t -ブチルである。

【0685】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ または $CH_2(CH_2)_2CH_3$ である。

【0686】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_2CH_3 である。

【0687】

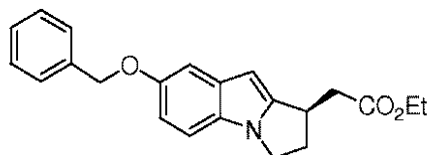
一部の実施形態では、 R^6 は t -ブチルである。

【0688】

一部の実施形態では、式 (II i) の化合物は下式：

【0689】

【化 5 9】



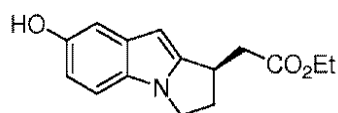
である。

【0690】

一部の実施形態では、式 (II j) の化合物は下式：

【0691】

【化 6 0】



である。

【0692】

一部の実施形態では、パラジウム触媒は、パラジウム炭素を含む。

【 0 6 9 3 】

一部の実施形態では、パラジウム触媒は、約 2 % のパラジウム炭素から約 1 0 % のパラジウム炭素を含む。

【 0 6 9 4 】

一部の実施形態では、パラジウム触媒は、約 1 0 % のパラジウム炭素を含む。

【 0 6 9 5 】

一部の実施形態では、脱保護工程の溶媒は、適切な溶媒を含む。

【 0 6 9 6 】

一部の実施形態では、脱保護工程の溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n* - プロパノール、*n* - ブタノール、シクロヘキサン、ペンタン、ヘキサン、テトラヒドロフラン、メチル *tert* - ブチルエーテル (M T B E)、アセトン、エチルメチルケトン、酢酸メチル、酢酸エチルまたは酢酸イソプロピルを含む。

【 0 6 9 7 】

一部の実施形態では、脱保護工程の溶媒は、酢酸エチルを含む。

【 0 6 9 8 】

一部の実施形態では、酢酸エチルは、溶存酸素を実質的に含まない。

【 0 6 9 9 】

一部の実施形態では、脱保護工程は、パラジウム触媒を、式 (I I i) の化合物および脱保護工程の溶媒を含む混合物に加えて、第 1 脱保護工程の混合物を形成する工程をさらに含む。

【 0 7 0 0 】

一部の実施形態では、プロセスは、式 (I I i) の化合物および脱保護工程の溶媒を含む混合物を H C l で処理し、その後、パラジウム触媒を加える工程をさらに含む。

【 0 7 0 1 】

一部の実施形態では、プロセスは、第 1 脱保護工程の混合物を、水素雰囲気に曝露して、第 2 脱保護工程の混合物を形成する工程をさらに含む。

【 0 7 0 2 】

一部の実施形態では、プロセスは、第 1 脱保護工程の混合物を、水素雰囲気に約 1 0 p s i から約 7 0 p s i の圧力で曝露して、第 2 脱保護工程の混合物を形成する工程をさらに含む。

【 0 7 0 3 】

一部の実施形態では、プロセスは、第 1 脱保護工程の混合物を、水素雰囲気に約 3 0 p s i から約 6 0 p s i の圧力で曝露して、第 2 脱保護工程の混合物を形成する工程をさらに含む。

【 0 7 0 4 】

一部の実施形態では、プロセスは、第 1 脱保護工程の混合物を、水素雰囲気に約 5 0 p s i の圧力で曝露して、第 2 脱保護工程の混合物を形成する工程をさらに含む。

【 0 7 0 5 】

一部の実施形態では、プロセスは、第 2 脱保護工程の混合物を濾過して、第 3 脱保護工程の混合物を形成する工程をさらに含む。

【 0 7 0 6 】

一部の実施形態では、第 3 脱保護工程の混合物は、パラジウム触媒を実質的に含まない。

【 0 7 0 7 】

一部の実施形態では、プロセスは、第 3 脱保護工程の混合物を濃縮して、式 (I I j) の化合物を含む濃縮物を形成する工程をさらに含む。

【 0 7 0 8 】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、プロセスは、上記式 (I I j) の化合物を含む上記濃縮物に、メチル *tert* - ブチルエーテル (M T B E) およびヘキサンを含む混合物を加えて、上記式 (I I j) の化合物を含む沈殿物を形成する工程をさらに含む。

【 0 7 0 9 】

一部の実施形態では、メチル *tert* - ブチルエーテル (M T B E) とヘキサンとの体積比は、約 1 . 0 : 2 . 0 である。

【 0 7 1 0 】

一部の実施形態では、プロセスは、式 (I I j) の化合物の沈殿物を、メチル *tert* - ブチルエーテル (M T B E) およびヘキサンを含む混合物から単離する工程をさらに含む。

10

【 0 7 1 1 】

一部の実施形態では、式 (I I j) の化合物の沈殿物を単離する工程は、濾過を含む。

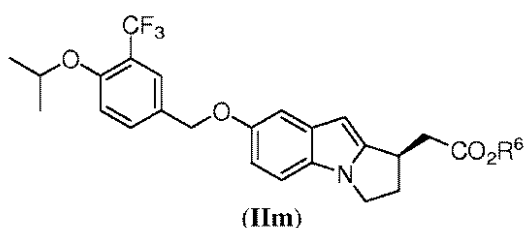
【 0 7 1 2 】

V I I . アルキル化工程

本発明の一態様は、式 (I I m) の化合物 :

【 0 7 1 3 】

【 化 6 1 】

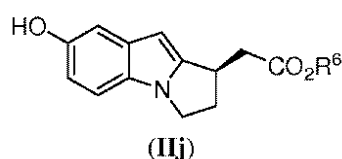


20

[式中、 R^6 は $C_1 \sim C_4$ アルキルである]
 またはその塩を調製するためのプロセスに関し、
 このプロセスは、式 (I I j) の化合物 :

【 0 7 1 4 】

【 化 6 2 】

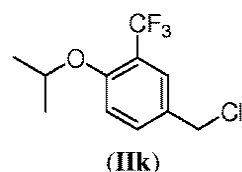


30

またはその塩を、式 (I I k) の 4 - (クロロメチル) - 1 - イソプロポキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン :

【 0 7 1 5 】

【 化 6 3 】



40

で、アルキル化工程の塩基およびアルキル化工程の溶媒の存在下、アルキル化して、式 (I I m) の化合物を形成する工程を含む。

【 0 7 1 6 】

一部の実施形態では、 R^6 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ または *t* - ブチルである。

【 0 7 1 7 】

一部の実施形態では、 R^6 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ または CH

50

$2(CH_2)_2CH_3$ である。

【0718】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_2CH_3 である。

【0719】

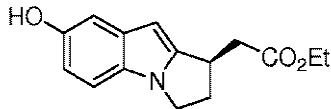
一部の実施形態では、 R^6 は *t*-ブチルである。

【0720】

一部の実施形態では、式 (I I j) の化合物は、下式：

【0721】

【化64】



10

またはその塩である。

【0722】

一部の実施形態では、アルキル化工程の塩基は、無機塩基を含む。

【0723】

一部の実施形態では、アルキル化工程の塩基は、カーボネート塩基を含む。

【0724】

一部の実施形態では、アルキル化工程の塩基は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムを含む。

20

【0725】

一部の実施形態では、アルキル化工程の塩基は、炭酸セシウムを含む。

【0726】

一部の実施形態では、アルキル化工程の溶媒は、非プロトン性溶媒を含む。

【0727】

一部の実施形態では、アルキル化工程の溶媒は、アセトン、2-ブタノン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド (DMA)、テトラヒドロフラン (THF) またはアセトニトリルを含む。

【0728】

一部の実施形態では、アルキル化工程の溶媒は、アセトニトリルを含む。

30

【0729】

一部の実施形態では、アルキル化工程の溶媒は、ジメチルホルムアミド (DMF) を含む。

【0730】

一部の実施形態では、アルキル化工程の溶媒は、水を実質的に含まない。

【0731】

一部の実施形態では、アルキル化工程を実質的に不活性な雰囲気下で行う。

【0732】

一部の実施形態では、アルキル化工程を、アルゴンまたは窒素を含む実質的に不活性な雰囲気下で行う。

40

【0733】

一部の実施形態では、アルキル化工程を、窒素を含む実質的に不活性な雰囲気下で行う。

【0734】

一部の実施形態では、4-(クロロメチル)-1-イソプロポキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (式 (I I k)) と、式 (I I j) の化合物またはその塩と、アルキル化工程の塩基とのモル比は、約 1.0 : 1.0 : 0.5 から約 2.0 : 1.0 : 3.0 である。

【0735】

50

一部の実施形態では、4 - (クロロメチル) - 1 - イソプロポキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (式 (I I k)) と、式 (I I j) の化合物またはその塩と、アルキル化工程の塩基とのモル比は、約 1 . 0 : 1 . 0 : 1 . 0 から約 1 . 5 : 1 . 0 : 2 . 0 である。

【0736】

一部の実施形態では、4 - (クロロメチル) - 1 - イソプロポキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (式 (I I k)) と、式 (I I j) の化合物またはその塩と、アルキル化工程の塩基とのモル比は、約 1 . 0 : 1 . 0 : 1 . 0 から約 1 . 2 : 1 . 0 : 1 . 5 である。

【0737】

10

一部の実施形態では、4 - (クロロメチル) - 1 - イソプロポキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (式 (I I k)) と、式 (I I j) の化合物またはその塩と、アルキル化工程の塩基とのモル比は、約 1 . 0 : 1 . 0 : 1 . 3 である。

【0738】

一部の実施形態では、アルキル化工程を約 20 から約 80 の温度で行う。

【0739】

一部の実施形態では、アルキル化工程を約 55 から約 75 の温度で行う。

【0740】

一部の実施形態では、アルキル化工程を約 60 から約 70 の温度で行う。

【0741】

20

一部の実施形態では、アルキル化工程を約 65 の温度で行う。

【0742】

一部の実施形態では、アルキル化工程は、4 - (クロロメチル) - 1 - イソプロポキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (式 (I I k)) を、式 (I I j) の化合物またはその塩、アルキル化工程の塩基およびアルキル化工程の溶媒を含む混合物に加えて、アルキル化工程の混合物を形成する工程をさらに含む。

【0743】

一部の実施形態では、4 - (クロロメチル) - 1 - イソプロポキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (式 (I I k)) の、式 (I I j) の化合物またはその塩、アルキル化工程の塩基およびアルキル化工程の溶媒を含む混合物への添加を、約 20 から約 35 の温度で行う。

30

【0744】

一部の実施形態では、アルキル化工程の混合物を、約 25 から約 80 の温度で維持する。

【0745】

一部の実施形態では、アルキル化工程の混合物を、約 55 から約 75 の温度で維持する。

【0746】

一部の実施形態では、アルキル化工程の混合物を、約 60 から約 70 の温度で維持する。

40

【0747】

一部の実施形態では、アルキル化工程の混合物を、約 65 の温度で維持する。

【0748】

一部の実施形態では、プロセスは、式 (I I m) の化合物をアルキル化工程の混合物から単離して、式 (I I m) の化合物を含む濃縮物を形成する工程をさらに含む。

【0749】

一部の実施形態では、プロセスは、上記式 (I I m) の化合物を含む上記濃縮物に、メチル t e r t - ブチルエーテル (M T B E) およびヘキサンを含む混合物を加えて、沈殿物を形成する工程をさらに含む。

【0750】

50

一部の実施形態では、メチル *tert* - ブチルエーテル (MTBE) とヘキサンとの体積比は、約 1 : 1.0 である。

【0751】

一部の実施形態では、プロセスは、式 (II m) の化合物の沈殿物を、メチル *tert* - ブチルエーテル (MTBE) およびヘキサンを含む混合物から単離する工程をさらに含む。

【0752】

一部の実施形態では、式 (II m) の化合物の沈殿物を単離する工程は、濾過を含む。

【0753】

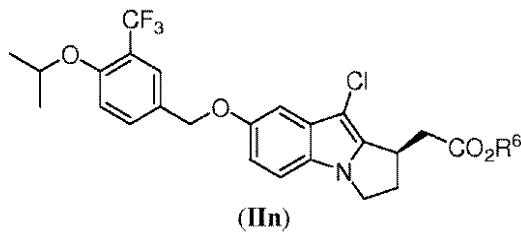
VIII. 塩素化工程

10

本発明の一態様は、式 (II n) の化合物：

【0754】

【化65】

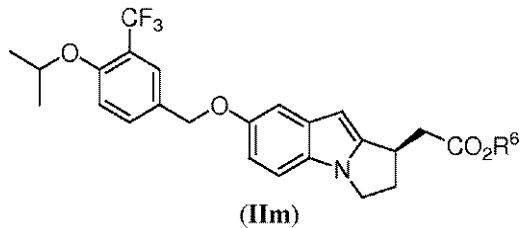


20

[式中、 R^6 は $C_1 \sim C_4$ アルキルである]
を調製するためのプロセスに関し、
このプロセスは、式 (II m) の化合物：

【0755】

【化66】



30

またはその塩を、塩素化剤で、塩素化工程の溶媒の存在下で塩素化して、式 (II n) の化合物を形成する工程を含む。

【0756】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ または *t* - ブチルである。

【0757】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ または $CH_2(CH_2)_2CH_3$ である。

40

【0758】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_2CH_3 である。

【0759】

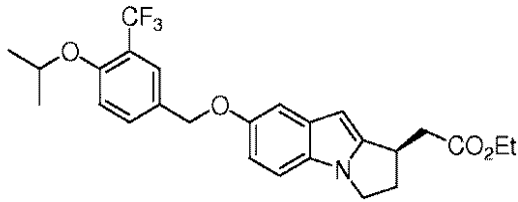
一部の実施形態では、 R^6 は *t* - ブチルである。

【0760】

一部の実施形態では、式 (II m) の化合物は、下式：

【0761】

【化 6 7】



またはその塩である。

【0762】

一部の実施形態では、塩素化剤は、次亜塩素酸 *t*-ブチル、塩素（即ち、 Cl_2 ）、*N*-クロロスクシンアミド（*NCS*）またはトリクロロシアヌル酸（*TCCA*）を含む。

10

【0763】

一部の実施形態では、塩素化剤は、*N*-クロロスクシンアミド（*NCS*）を含む。

【0764】

一部の実施形態では、塩素化工程の溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジメチルホルムアミド（*DMF*）、ジメチルアセトアミド（*DMA*）、テトラヒドロフラン（*THF*）またはアセトニトリルを含む。

【0765】

一部の実施形態では、塩素化工程の溶媒は、塩化メチレンを含む。

【0766】

一部の実施形態では、塩素化工程は、塩素化剤および塩素化工程の溶媒の混合物を、式（*II m*）の化合物またはその塩および塩素化工程の溶媒の混合物に加えて、塩素化工程の混合物を形成する工程をさらに含む。

20

【0767】

一部の実施形態では、式（*II m*）の化合物またはその塩および塩素化工程の溶媒の混合物は、約 - 20 から約 30 の温度である。

【0768】

一部の実施形態では、式（*II m*）の化合物またはその塩および塩素化工程の溶媒の混合物は、約 - 15 から約 15 の温度である。

【0769】

一部の実施形態では、式（*II m*）の化合物またはその塩および塩素化工程の溶媒の混合物は、約 - 10 から約 10 の温度である。

30

【0770】

一部の実施形態では、塩素化剤および塩素化工程の溶媒の混合物を、式（*II m*）の化合物またはその塩および塩素化工程の溶媒の混合物に加えた後に、塩素化工程の混合物は、約 - 10 から約 30 の温度である。

【0771】

一部の実施形態では、プロセスは、塩素化工程の混合物を、チオ硫酸ナトリウムの水性混合物で処理して、塩素化工程の 2 相性混合物を形成する工程をさらに含む。

【0772】

一部の実施形態では、プロセスは、塩素化工程の 2 相性混合物を、チオ硫酸ナトリウムを含む水性相と第 2 塩素化工程の混合物とに分離する工程をさらに含む。

40

【0773】

一部の実施形態では、プロセスは、第 2 塩素化工程の混合物を濃縮して、式（*II n*）の化合物を単離する工程をさらに含む。

【0774】

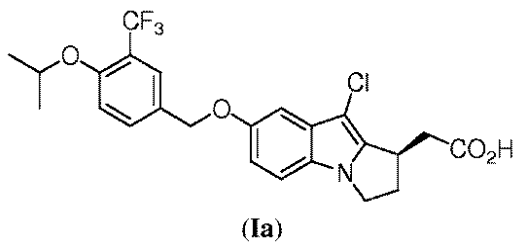
IX . 加水分解工程

本発明の一態様は、式（*I a*）の（*R*）- 2 - （9 - クロロ - 7 - （4 - イソプロポキシ - 3 - （トリフルオロメチル）ベンジルオキシ） - 2, 3 - ジヒドロ - 1*H* - ピロロ[1, 2 - *a*]インドール - 1 - イル）酢酸：

50

【 0 7 7 5 】

【 化 6 8 】

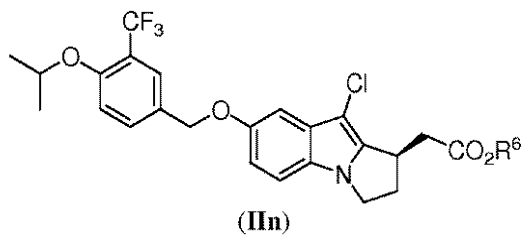


10

を調製するためのプロセスに関し、
このプロセスは、式 (I I n) の化合物：

【 0 7 7 6 】

【 化 6 9 】



20

[式中、 R^6 は $C_1 \sim C_4$ アルキルである]

を、加水分解工程の塩基および加水分解工程の溶媒の存在下で加水分解して、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 (式 (I a)) を形成する工程を含む。

【 0 7 7 7 】

一部の実施形態では、 R^6 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ または t - ブチルである。

【 0 7 7 8 】

一部の実施形態では、 R^6 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ または $CH_2(CH_2)_2CH_3$ である。

【 0 7 7 9 】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_2CH_3 である。

【 0 7 8 0 】

一部の実施形態では、 R^6 は t - ブチルである。

【 0 7 8 1 】

一部の実施形態では、加水分解工程の塩基は、アルカリ金属水酸化物である。

【 0 7 8 2 】

一部の実施形態では、加水分解工程の塩基は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムからなる群から選択される。

【 0 7 8 3 】

一部の実施形態では、加水分解工程の塩基は、水酸化ナトリウムを含む。

【 0 7 8 4 】

一部の実施形態では、加水分解工程の塩基は、水酸化カリウムを含む。

【 0 7 8 5 】

一部の実施形態では、加水分解工程の溶媒は、ジオキサン、メタノール、エタノール、イソプロパノールまたはテトラヒドロフランを含む。

【 0 7 8 6 】

一部の実施形態では、加水分解工程の溶媒はジオキサンを含む。

50

【 0 7 8 7 】

一部の実施形態では、加水分解工程の溶媒はメタノールを含む。

【 0 7 8 8 】

一部の実施形態では、加水分解工程の溶媒は、ジオキサン、メタノールおよび水を含む。

【 0 7 8 9 】

一部の実施形態では、加水分解工程を水の存在下で行う。

【 0 7 9 0 】

一部の実施形態では、加水分解工程を約 1 0 から約 4 0 の温度で行う。

【 0 7 9 1 】

一部の実施形態では、加水分解工程を約 1 5 から約 3 5 の温度で行う。

【 0 7 9 2 】

一部の実施形態では、加水分解工程を約 2 0 から約 3 0 の温度で行う。

【 0 7 9 3 】

一部の実施形態では、加水分解工程を約 2 5 の温度で行う。

【 0 7 9 4 】

一部の実施形態では、加水分解工程は、式 (I a) の (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸を単離する工程をさらに含む。

【 0 7 9 5 】

一部の実施形態では、単離する工程は濾過を含む。

【 0 7 9 6 】

一部の実施形態では、単離する工程の後に、式 (I a) の (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸は、約 9 5 % 以上の鏡像体過剰率を有する。

【 0 7 9 7 】

一部の実施形態では、単離する工程の後に、式 (I a) の (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸は、約 9 7 % 以上の鏡像体過剰率を有する。

【 0 7 9 8 】

一部の実施形態では、単離する工程の後に、式 (I a) の (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸は、約 9 8 % 以上の鏡像体過剰率を有する。

【 0 7 9 9 】

X . 接触工程

本発明の一態様は、式 (I a) の (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 :

【 0 8 0 0 】

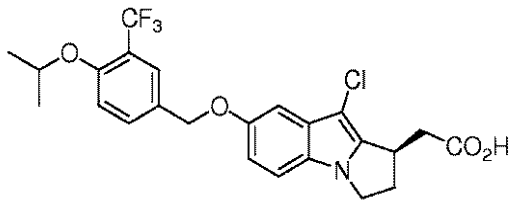
10

20

30

40

【化 7 0】



(Ia)

の L - リシン塩を調製するためのプロセスに関し、

このプロセスは、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフル
 ルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] イン
 ドール - 1 - イル) 酢酸を L - リシンまたはその塩と、接触工程の溶媒および H₂O の存
 在下で接触させて、式 (I a) の (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ
 - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1
 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸の L - リシン塩を形成する工程を含む。

【 0 8 0 1】

一部の実施形態では、接触工程の溶媒は、適切な溶媒を含む。

【 0 8 0 2】

一部の実施形態では、接触工程の溶媒は、非プロトン性溶媒を含む。

【 0 8 0 3】

一部の実施形態では、接触工程の溶媒は、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、アセ
 トンまたは酢酸エチルを含む。

【 0 8 0 4】

一部の実施形態では、接触工程の溶媒は、アセトニトリルを含む。

【 0 8 0 5】

一部の実施形態では、接触工程の溶媒は、プロトン性溶媒を含む。

【 0 8 0 6】

一部の実施形態では、接触工程の溶媒は、C₁ ~ C₆ アルコールを含む。

【 0 8 0 7】

一部の実施形態では、接触工程の溶媒は、エタノールまたはイソプロパノールを含む。

【 0 8 0 8】

一部の実施形態では、接触工程を実質的に不活性な雰囲気下で行う。

【 0 8 0 9】

一部の実施形態では、接触工程を、アルゴンまたは窒素を含む実質的に不活性な雰囲気
 下で行う。

【 0 8 1 0】

一部の実施形態では、接触工程を、窒素を含む実質的に不活性な雰囲気下で行う。

【 0 8 1 1】

一部の実施形態では、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリ
 フルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] イン
 ドール - 1 - イル) 酢酸と L - リシンとのモル比は、約 1 . 0 : 1 . 0 から約 1 .
 0 : 1 . 2 である。

【 0 8 1 2】

一部の実施形態では、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリ
 フルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] イン
 ドール - 1 - イル) 酢酸と L - リシンとのモル比は、約 1 . 0 : 1 . 0 である。

【 0 8 1 3】

一部の実施形態では、接触工程は、L - リシンの水溶液を、(R) - 2 - (9 - クロロ
 - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 -
 ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸および接触溶媒 (c

ontacting solvent)を含む第1接触混合物に加えて、第2接触混合物を形成する工程をさらに含む。

【0814】

一部の実施形態では、第1接触混合物は、約50 から約80 の温度である。

【0815】

一部の実施形態では、第1接触混合物は、約60 から約75 の温度である。

【0816】

一部の実施形態では、第1接触混合物は、約65 から約75 の温度である。

【0817】

一部の実施形態では、第1接触混合物は、約70 の温度である。

10

【0818】

一部の実施形態では、プロセスは、第2接触混合物を冷却し、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸のL-リシン塩を結晶化させる工程をさらに含む。

【0819】

一部の実施形態では、プロセスは、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸のL-リシン塩を単離する工程をさらに含む。

20

【0820】

一部の実施形態では、単離する工程は、濾過を含む。

【0821】

一部の実施形態では、単離する工程の後に、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸のL-リシン塩は、約95%以上の純度を有する。

【0822】

一部の実施形態では、単離する工程の後に、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸のL-リシン塩は、約97%以上の純度を有する。

30

【0823】

一部の実施形態では、単離する工程の後に、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸のL-リシン塩は、約99%以上の純度を有する。

【0824】

一部の実施形態では、単離する工程の後に、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸のL-リシン塩は、約95%以上の鏡像体過剰率を有する。

40

【0825】

一部の実施形態では、単離する工程の後に、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸のL-リシン塩は、約97%以上の鏡像体過剰率を有する。

【0826】

一部の実施形態では、単離する工程の後に、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H

50

- ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸のL-リシン塩は、約99%以上の鏡像体過剰率を有する。

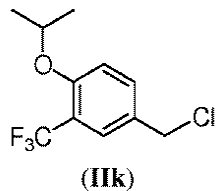
【0827】

XI. 式(IIIk)の中間体4-(クロロメチル)-1-イソプロポキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンに関連するプロセス

本発明の一態様は、式(IIIk)の4-(クロロメチル)-1-イソプロポキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン:

【0828】

【化71】



10

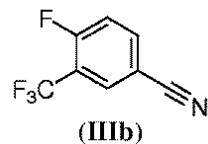
を調製するためのプロセスに関し、

このプロセスは、

a) イソプロパノールを、式(IIIb)の4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル:

【0829】

【化72】

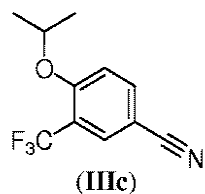


20

に、付加工程の塩基および付加工程の溶媒の存在下で添加して、式(IIIc)の4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル:

【0830】

【化73】



30

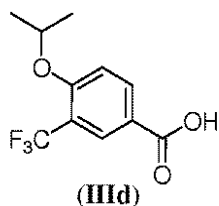
を形成する工程と、

b) 式(IIIc)の4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを、加水分解工程の水酸化物塩基、加水分解工程の溶媒および水の存在下で加水分解して、

式(IIIId)の4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸:

【0831】

【化74】



40

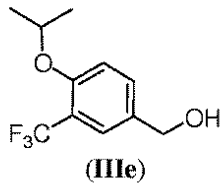
またはその塩を形成する工程と、

50

c) 式 (I I I d) の 4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)安息香酸またはその塩を、還元剤および還元工程の溶媒の存在下で還元して、式 (I I I e) の (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)メタノール:

【 0 8 3 2 】

【化 7 5】



10

を形成する工程と、

d) 式 (I I I e) の (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)メタノールを、塩素化剤および塩素化工程の溶媒の存在下で塩素化して、式 (I I k) の 4 - (クロロメチル) - 1 - イソプロポキシ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゼンを形成する工程とを含む。

【 0 8 3 3 】

一部の実施形態では、付加工程の塩基は、アルカリ金属 $C_3 \sim C_8$ アルキルオキシドを含む。

20

【 0 8 3 4 】

一部の実施形態では、付加工程の塩基は、アルカリ金属プロパン - 2 - オレート、アルカリ金属 2 - メチルプロパン - 2 - オレート、アルカリ金属 2 - メチルブタン - 2 - オレート、アルカリ金属 2, 3 - ジメチルブタン - 2 - オレート、アルカリ金属 2, 3, 3 - トリメチルブタン - 2 - オレート、アルカリ金属 3 - メチルペンタン - 3 - オレートまたはアルカリ金属 3 - エチルペンタン - 3 - オレートを含む。一部の実施形態では、アルカリ金属はリチウム、ナトリウムまたはカリウムである。

【 0 8 3 5 】

一部の実施形態では、付加工程の塩基は、カリウムプロパン - 2 - オレート (p o t a s s i u m p r o p a n - 2 - o l a t e)、カリウム 2 - メチルプロパン - 2 - オレート、カリウム 2 - メチルブタン - 2 - オレート、カリウム 2, 3 - ジメチルブタン - 2 - オレート、カリウム 2, 3, 3 - トリメチルブタン - 2 - オレート、カリウム 3 - メチルペンタン - 3 - オレートまたはカリウム 3 - エチルペンタン - 3 - オレートを含む。

30

【 0 8 3 6 】

一部の実施形態では、付加工程の塩基はカリウム 2 - メチルプロパン - 2 - オレートを含む。

【 0 8 3 7 】

一部の実施形態では、付加工程の溶媒は、非プロトン性溶媒を含む。

【 0 8 3 8 】

一部の実施形態では、付加工程の溶媒は、テトラヒドロフラン (T H F)、2 - メチル - テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、 t e r t - ブチルメチルエーテルまたはテトラヒドロピランを含む。

40

【 0 8 3 9 】

一部の実施形態では、付加工程の溶媒は、テトラヒドロフラン (T H F) を含む。

【 0 8 4 0 】

一部の実施形態では、付加工程の溶媒は、水を実質的に含まない。

【 0 8 4 1 】

一部の実施形態では、付加工程を実質的に不活性な雰囲気下で行う。

【 0 8 4 2 】

一部の実施形態では、付加工程を、アルゴンまたは窒素を含む実質的に不活性な雰囲気

50

下で行う。

【0843】

一部の実施形態では、付加工程を、実質的に窒素を含む雰囲気下で行う。

【0844】

一部の実施形態では、付加工程は、
付加工程の塩基および付加工程の溶媒を含む混合物を、イソプロパノール、式(IIIb)の4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび付加工程の溶媒を含む混合物に加えて、付加工程の混合物を形成する工程をさらに含む。

【0845】

一部の実施形態では、イソプロパノール、式(IIIb)の4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび付加工程の溶媒を含む混合物は、約-10 から約10 の温度である。

10

【0846】

一部の実施形態では、付加工程の混合物は、約-10 から約35 の温度である。

【0847】

一部の実施形態では、付加工程の混合物は、約0 から約35 の温度である。

【0848】

一部の実施形態では、付加工程の混合物は、約15 から約35 の温度である。

【0849】

一部の実施形態では、付加工程は、
付加工程の混合物を水でクエンチして、式(IIIc)の4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを含む2相性混合物を形成する工程をさらに含む。

20

【0850】

一部の実施形態では、付加工程は、
式(IIIc)の4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを含む2相性混合物を水性相と、式(IIIc)の4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを含む有機相とに分離する工程をさらに含む。

【0851】

一部の実施形態では、付加工程は、式(IIIc)の4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを、式(IIIc)の4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを含む有機相から単離する工程をさらに含む。

30

【0852】

一部の実施形態では、加水分解工程の水酸化物塩基は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムを含む。

【0853】

一部の実施形態では、加水分解工程の水酸化物塩基は、水酸化ナトリウムを含む。

【0854】

一部の実施形態では、加水分解工程の溶媒は、C₁ ~ C₄ アルキルアルコールを含む。

【0855】

一部の実施形態では、加水分解工程の溶媒は、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノールまたはn-ブタノールを含む。

40

【0856】

一部の実施形態では、加水分解工程の溶媒はエタノールを含む。

【0857】

一部の実施形態では、加水分解工程は、
加水分解工程の水酸化物塩基の水性混合物を、式(IIIc)の4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび加水分解工程の溶媒を含む混合物に加えて、加水分解工程の混合物を形成する工程をさらに含む。

【0858】

一部の実施形態では、加水分解工程の混合物は、約20 から約90 の温度である。

50

【 0 8 5 9 】

一部の実施形態では、加水分解工程の混合物は、約 4 0 から約 8 5 の温度である。

【 0 8 6 0 】

一部の実施形態では、加水分解工程の混合物は、約 6 0 から約 8 0 の温度である。

【 0 8 6 1 】

一部の実施形態では、加水分解工程は、
加水分解工程の混合物を濃縮して、式 (I I I d) の 4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸またはその塩を含む濃縮物を形成する工程をさらに含む。

【 0 8 6 2 】

一部の実施形態では、加水分解工程は、
式 (I I I d) の 4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸またはその塩を含む濃縮物を、プレnstेटド酸で処理して、式 (I I I d) の 4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸またはその塩を含む懸濁物を形成する工程をさらに含む。

【 0 8 6 3 】

一部の実施形態では、プレnstेटド酸は、H C l 水溶液を含む。

【 0 8 6 4 】

一部の実施形態では、加水分解工程は、式 (I I I d) の 4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸またはその塩を、式 (I I I d) の 4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸またはその塩を含む懸濁物から単離する工程をさらに含む。

【 0 8 6 5 】

一部の実施形態では、式 (I I I d) の 4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸またはその塩を単離する工程を、濾過によって行う。

【 0 8 6 6 】

一部の実施形態では、還元工程の剤は、B H ₃ または水素化アルミニウムリチウム (L A H) を含む。

【 0 8 6 7 】

一部の実施形態では、還元工程の剤は B H ₃ を含む。

【 0 8 6 8 】

一部の実施形態では、還元工程の剤は B H ₃ ・ T H F または B H ₃ ・ S (C H ₃) ₂ を含む。

【 0 8 6 9 】

一部の実施形態では、還元工程の溶媒は、テトラヒドロフラン (T H F) 、 2 - メチル - テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、t e r t - ブチルメチルエーテルまたはテトラヒドロピランを含む。

【 0 8 7 0 】

一部の実施形態では、還元工程の溶媒はテトラヒドロフラン (T H F) を含む。

【 0 8 7 1 】

一部の実施形態では、還元工程は、
還元工程の剤および還元工程の溶媒を含む混合物を、式 (I I I d) の 4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸またはその塩および還元工程の溶媒を含む混合物に加えて、第 1 還元工程の混合物を形成する工程をさらに含む。

【 0 8 7 2 】

一部の実施形態では、式 (I I I d) の 4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸および還元工程の溶媒を含む混合物は、約 - 1 5 から約 1 5 の温度である。

【 0 8 7 3 】

一部の実施形態では、式 (I I I d) の 4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸および還元工程の溶媒を含む混合物は、約 - 5 から約 5 の温度である。

10

20

30

40

50

【 0 8 7 4 】

一部の実施形態では、還元工程は、第 1 還元工程の混合物を約 2 0 から約 3 5 の温度に加温する工程をさらに含む。

【 0 8 7 5 】

一部の実施形態では、還元工程は、第 1 還元工程の混合物を約 2 0 から約 3 0 の温度に加温する工程をさらに含む。

【 0 8 7 6 】

一部の実施形態では、還元工程は、第 1 還元工程の混合物を約 2 5 の温度に加温する工程をさらに含む。

【 0 8 7 7 】

一部の実施形態では、還元工程は、第 1 還元工程の混合物を、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアルコールまたはブレンステッド酸またはそれら両方でクエンチして、式 (I I I e) の (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) メタノールを含む第 2 還元工程の混合物を形成する工程をさらに含む。

【 0 8 7 8 】

一部の実施形態では、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアルコールはメタノール、エタノール、 n - プロパノール、イソプロパノールまたは n - ブタノールを含む。

【 0 8 7 9 】

一部の実施形態では、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアルコールはメタノールを含む。

【 0 8 8 0 】

一部の実施形態では、ブレンステッド酸は H C l を含む。

【 0 8 8 1 】

一部の実施形態では、ブレンステッド酸は H C l 水溶液を含む。

【 0 8 8 2 】

一部の実施形態では、式 (I I I e) の (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) メタノールを第 2 還元工程の混合物から単離する工程。

【 0 8 8 3 】

一部の実施形態では、塩素化工程の剤は、塩化チオニル、トリクロロシアヌル酸 (T C C A)、塩化オキサリル、塩化オキサリル / D M F、 $P P h_3 / C l_3 C C (O) C C l_3$ または $P P h_3 / C l_3 C N$ を含む。

【 0 8 8 4 】

一部の実施形態では、塩素化工程の剤は、塩化チオニルを含む。

【 0 8 8 5 】

一部の実施形態では、塩素化工程の溶媒は、トルエン、ベンゼン、塩化メチレン、クロホルム、テトラヒドロフラン (T H F)、2 - メチル - テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、 $t e r t$ - ブチルメチルエーテルまたはテトラヒドロピランを含む。

【 0 8 8 6 】

一部の実施形態では、塩素化工程の溶媒は、トルエンを含む。

【 0 8 8 7 】

一部の実施形態では、塩素化工程は、塩素化工程の剤を、式 (I I I e) の (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) メタノールおよび塩素化工程の溶媒を含む混合物に加えて、第 1 塩素化工程の混合物を形成する工程をさらに含む。

【 0 8 8 8 】

一部の実施形態では、第 1 塩素化工程の混合物は、約 1 0 から約 5 5 の温度である。

【 0 8 8 9 】

一部の実施形態では、第 1 塩素化工程の混合物は、約 1 5 から約 4 5 の温度である

10

20

30

40

50

。

【 0 8 9 0 】

一部の実施形態では、第 1 塩素化工程の混合物は、約 2 0 から約 3 5 の温度である

。

【 0 8 9 1 】

一部の実施形態では、塩素化工程は、
第 1 塩素化工程の混合物を濃縮して、式 (I I k) の 4 - (クロロメチル) - 1 - イソプロポキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼンを含む第 2 塩素化工程の混合物を形成する工程をさらに含む。

【 0 8 9 2 】

一部の実施形態では、塩素化工程は、式 (I I k) の 4 - (クロロメチル) - 1 - イソプロポキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼンを含む第 2 塩素化工程の混合物を、塩素化工程の塩基で処理する工程をさらに含む。

【 0 8 9 3 】

一部の実施形態では、塩素化工程は、式 (I I k) の 4 - (クロロメチル) - 1 - イソプロポキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼンを単離する工程をさらに含む。

【 0 8 9 4 】

一部の実施形態では、式 (I I k) の 4 - (クロロメチル) - 1 - イソプロポキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼンを単離する工程は、蒸留を含む。

【 0 8 9 5 】

一部の実施形態では、式 (I I k) の 4 - (クロロメチル) - 1 - イソプロポキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼンを単離する工程は蒸留を含み、ここで、式 (I I k) の 4 - (クロロメチル) - 1 - イソプロポキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼンを約 8 0 から約 9 0 の温度で、約 0 . 1 m T o r r の真空下で蒸留する。

【 0 8 9 6 】

使用および中間体

本発明の一態様は特に、本明細書に記載されているプロセスのいずれかによって調製される中間体を提供する。

【 0 8 9 7 】

本発明はさらに、本明細書に記載されているプロセスのいずれかによって調製される化合物を含む薬学的組成物を提供する。

【 0 8 9 8 】

本発明はさらに、式 (I a) の化合物またはその塩と、薬学的に許容されるキャリアとを混合する工程を含む薬学的組成物を調製するプロセスを提供し、ここで、式 (I a) の化合物またはその塩は、本明細書に記載されているプロセスのいずれかによって調製されている。

【 0 8 9 9 】

本発明はさらに、個体における S 1 P 1 受容体関連障害を処置するための薬学的組成物を調製するためのプロセスで使用するための、本明細書に記載されている中間体を提供する。

【 0 9 0 0 】

本発明はさらに、 S 1 P 1 受容体関連障害を処置するための薬学的組成物を調製するためのプロセスでの、本明細書に記載されている化合物の使用を提供する。

【 0 9 0 1 】

本発明の一態様は、本明細書に記載されている式のいずれかによって表される化合物に関する。

【 0 9 0 2 】

本発明の一態様は、個体における S 1 P 1 受容体関連障害を処置するための薬学的組成物を調製するためのプロセスで使用するための、本明細書に記載されている式のいずれかによって表される化合物に関する。

10

20

30

40

50

【 0 9 0 3 】

本発明の一態様は、本明細書に記載されているプロセスのいずれかに従って調製される、本明細書に記載されている式のいずれかによって表される化合物に関する。

【 0 9 0 4 】

本発明の一態様は、個体における S 1 P 1 受容体関連障害を処置するための薬学的組成物を調製するためのプロセスにおいて使用するための、本明細書に記載されているプロセスのいずれかに従って調製される、本明細書に記載されている式のいずれかによって表される化合物に関する。

【 0 9 0 5 】

本発明はさらに、式 (I a) の (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸、その塩および結晶形の調製において有用な中間体を提供する。

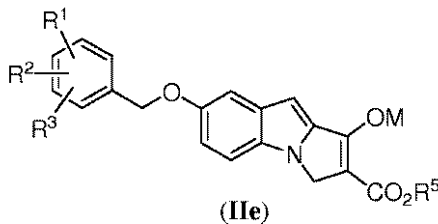
【 0 9 0 6 】

1) 式 (I I e) の化合物

本発明の一態様は、式 (I I e) の化合物：

【 0 9 0 7 】

【 化 7 6 】



[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシおよびニトロからなる群から独立に選択され； R^5 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；M はカリウムである] に関する。

【 0 9 0 8 】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立に選択される。

【 0 9 0 9 】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、H、 CH_3 および OCH_3 からなる群から独立に選択される。

【 0 9 1 0 】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、H、 $OCH(CH_3)_2$ および CF_3 からなる群から独立に選択される。

【 0 9 1 1 】

一部の実施形態では、 R^1 は H である。

【 0 9 1 2 】

一部の実施形態では、 R^2 は $OCH(CH_3)_2$ である。

【 0 9 1 3 】

一部の実施形態では、 R^3 は CF_3 である。

【 0 9 1 4 】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、H である。

【 0 9 1 5 】

一部の実施形態では、 R^5 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ または $CH_2(CH_2)_2CH_3$ である。

【 0 9 1 6 】

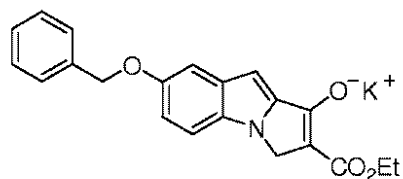
一部の実施形態では、 R^5 は CH_2CH_3 である。

【0917】

一部の実施形態では、式 (IIe) の化合物は下式：

【0918】

【化77】



10

である。

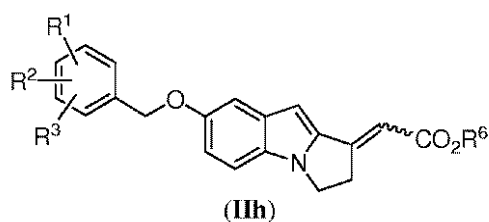
【0919】

2) 式 (IIh) の化合物

本発明の一態様は、式 (IIh) の化合物：

【0920】

【化78】



20

[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシおよびニトロからなる群から独立に選択され； R^6 は $C_1 \sim C_4$ アルキルである]
またはその塩に関する。

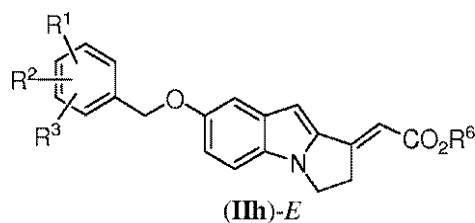
【0921】

一部の実施形態では、式 (IIh) の化合物は、式 (IIh) - E の化合物：

30

【0922】

【化79】



40

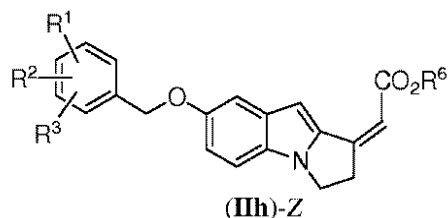
に由来する。

【0923】

一部の実施形態では、式 (IIh) の化合物は、式 (IIh) - Z の化合物：

【0924】

【化 8 0】



に由来する。

【0925】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立に選択される。

【0926】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H 、 CH_3 および OCH_3 からなる群から独立に選択される。

【0927】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H である。

【0928】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ または t -ブチルである。

【0929】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ または $CH_2(CH_2)_2CH_3$ である。

【0930】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_2CH_3 である。

【0931】

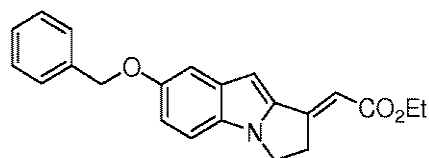
一部の実施形態では、 R^6 は t -ブチルである。

【0932】

一部の実施形態では、式 (IIh) の化合物は、下式：

【0933】

【化 8 1】



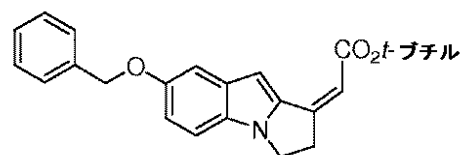
またはその塩である。

【0934】

一部の実施形態では、式 (IIh) の化合物は、下式：

【0935】

【化 8 2】



またはその塩である。

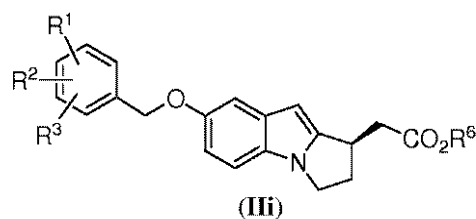
【0936】

3) 式 (IIi) の化合物

本発明の一態様は、式 (IIi) の化合物：

【 0 9 3 7 】

【 化 8 3 】



〔 式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシおよびニトロからなる群から独立に選択され； R^6 は $C_1 \sim C_4$ アルキルである 〕 10

に関する。

【 0 9 3 8 】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立に選択される。

【 0 9 3 9 】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H 、 CH_3 および OCH_3 からなる群から独立に選択される。

【 0 9 4 0 】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、 H である。 20

【 0 9 4 1 】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ または t -ブチルである。

【 0 9 4 2 】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ または $CH_2(CH_2)_2CH_3$ である。

【 0 9 4 3 】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_2CH_3 である。

【 0 9 4 4 】

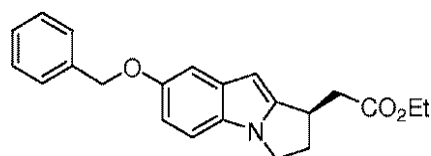
一部の実施形態では、 R^6 は t -ブチルである。 30

【 0 9 4 5 】

一部の実施形態では、式 (I I h) の化合物は、下式：

【 0 9 4 6 】

【 化 8 4 】



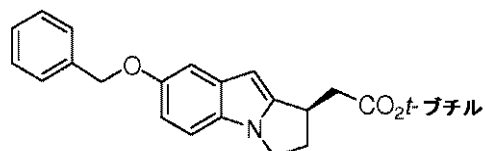
またはその塩である。 40

【 0 9 4 7 】

一部の実施形態では、式 (I I h) の化合物は、下式：

【 0 9 4 8 】

【 化 8 5 】



またはその塩である。

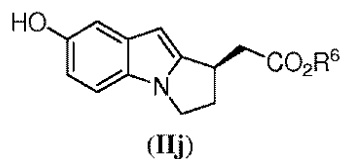
【0949】

3) 式 (I I j) の化合物

本発明の一態様は、式 (I I j) の化合物：

【0950】

【化86】



10

[式中、 R^6 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである]

またはその塩に関する。

【0951】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ または *t*-ブチルである。

【0952】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ または $CH_2(CH_2)_2CH_3$ である。

20

【0953】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_2CH_3 である。

【0954】

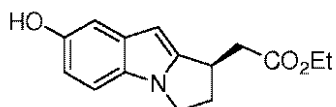
一部の実施形態では、 R^6 は *t*-ブチルである。

【0955】

一部の実施形態では、式 (I I j) の化合物は、下式：

【0956】

【化87】



30

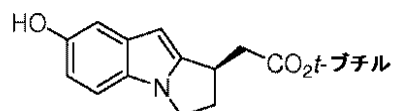
またはその塩である。

【0957】

一部の実施形態では、式 (I I j) の化合物は、下式：

【0958】

【化88】



40

またはその塩である。

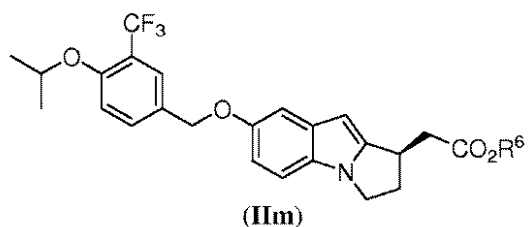
【0959】

4) 式 (I I m) の化合物

本発明の一態様は、式 (I I m) の化合物：

【0960】

【化 8 9】



〔式中、 R^6 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである〕

またはその塩に関する。

10

【0961】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ または t -ブチルである。

【0962】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ または $CH_2(CH_2)_2CH_3$ である。

【0963】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_2CH_3 である。

【0964】

一部の実施形態では、 R^6 は t -ブチルである。

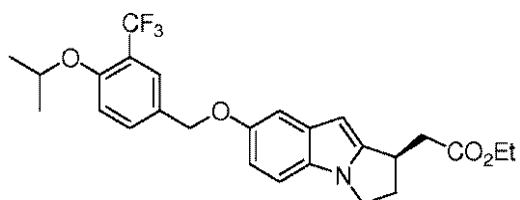
20

【0965】

一部の実施形態では、式 (II m) の化合物は、下式：

【0966】

【化 9 0】



30

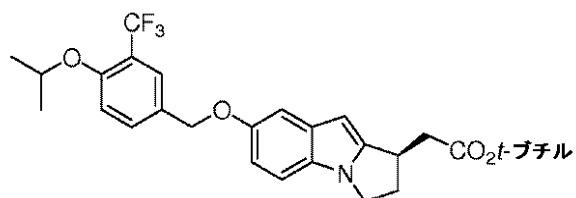
またはその塩である。

【0967】

一部の実施形態では、式 (II m) の化合物は、下式：

【0968】

【化 9 1】



40

またはその塩である。

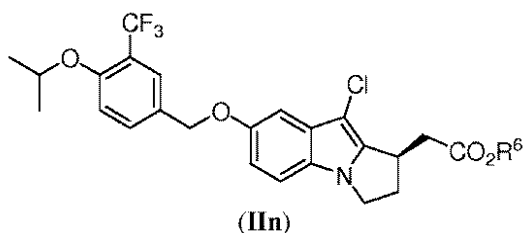
【0969】

5) 式 (II n) の化合物

本発明の一態様は、式 (II n) の化合物：

【0970】

【化 9 2】



〔式中、 R^6 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである〕
またはその塩に関する。

10

【0971】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ または t -ブチルである。

【0972】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ または $CH_2(CH_2)_2CH_3$ である。

【0973】

一部の実施形態では、 R^6 は CH_2CH_3 である。

【0974】

一部の実施形態では、 R^6 は t -ブチルである。

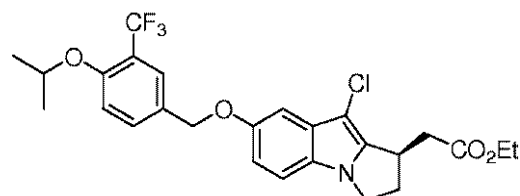
20

【0975】

一部の実施形態では、式 (IIIn) の化合物は、下式：

【0976】

【化 9 3】



30

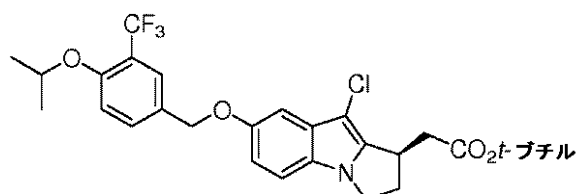
またはその塩である。

【0977】

一部の実施形態では、式 (IIIn) の化合物は、下式：

【0978】

【化 9 4】



40

またはその塩である。

【0979】

他の有用性

本発明の他の目的は、ヒトを含む組織試料における $S1P1$ 受容体の位置確認を行い (localizing)、定量するための、かつ放射性標識化合物の阻害結合によって $S1P1$ 受容体リガンドを同定するための、*in vitro* と *in vivo* との両方で、放射性イメージングにおいてだけでなく、アッセイにおいても有用であろう放射性標識

50

された本発明の化合物に関する。本発明のさらなる目的は、そのような放射性標識された化合物を含む新規な S 1 P 1 受容体アッセイを開発することである。

【0980】

本発明は、同位体標識された本発明の化合物を包含する。同位体標識または放射性標識された化合物は、1個以上の原子が、天然で最も一般的に見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられているか、または置換されているという事実以外は、本明細書に開示されている化合物と同一のものである。本発明の化合物に組み込むことができる適切な放射性核種には、これらに限定されないが、 ^2H (重水素の D としても記述される)、 ^3H (トリチウムの T としても記述される)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I および ^{131}I が挙げられる。本放射性標識化合物に組み込まれる放射性核種は、その放射性標識化合物の具体的な用途に依存する。例えば、*in vitro* S 1 P 1 受容体標識および競合アッセイでは、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I または ^{35}S が組み込まれている化合物が一般的に最も有用である。放射性イメージング用途では、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br または ^{77}Br が一般に最も有用である。

10

【0981】

「放射性標識」または「標識化合物」は、少なくとも1個の放射性核種が組み込まれている式 (Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)、(IIe)、(IIf)、(IIg)、(IIh)、(IIi)、(IIj)、(IIm)、(IIlb)、(IIlc)、(IIld)、または (IIle) の化合物であると理解され；一部の実施形態では、放射性核種は、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S および ^{82}Br からなる群から選択される。

20

【0982】

特定の同位体標識された本発明の化合物は、化合物および/または基質組織分布アッセイにおいて有用である。一部の実施形態では、放射性核種 ^3H および/または ^{14}C 同位体がこれらの試験において有用である。さらに、重水素 (即ち、 ^2H) などのより重い同位体で置換すると、より大きな代謝安定性に起因する特定の治療上の利点 (例えば、*in vivo* 半減期の延長、または必要投薬量の減少) が得られることがあり、したがって、一部の状況においては好ましいことがある。同位体標識された本発明の化合物は一般に、本明細書中のスキームおよび実施例に開示されている手順に類似した手順に従って、非同位体標識試薬の代わりに同位体標識試薬を用いることによって調製することができる。有用な他の合成方法を下記で考察する。さらに、本発明の化合物中に示されている原子は全て、そのような原子の最も一般的に存在する同位体またはよりまれな放射性同位体もしくは非放射性同位体であってよいと理解すべきである。

30

【0983】

有機化合物に放射性同位体を組み込むための合成方法は、本発明の化合物に適用可能であり、それは、当分野で周知である。これらの合成方法、例えば活性レベルのトリチウムを標的分子に組み入れる方法は、次のとおりである：

40

A. トリチウムガスを用いる接触還元：この手順は普通、高い比活性の生成物をもたらす、ハロゲン化または不飽和前駆体を必要とする。

【0984】

B. 水素化ホウ素ナトリウム [^3H] を用いる還元：この手順はやや安価であり、アルデヒド、ケトン、ラクトン、およびエステルなどの還元可能な官能基を含有する前駆体を必要とする。

【0985】

C. 水素化アルミニウムリチウム [^3H] を用いる還元：この手順は、ほぼ理論的な比活性で生成物をもたらす。これもまた、アルデヒド、ケトン、ラクトン、およびエステルなどの還元可能な官能基を含有する前駆体を必要とする。

50

【0986】

D. トリチウムガス曝露標識化：この手順は、適切な触媒の存在下で、交換可能なプロトンを含む前駆体をトリチウムガスに曝露することを伴う。

【0987】

E. ヨウ化メチル [^3H] を用いる N - メチル化：この手順は通常、適切な前駆体を高い比活性のヨウ化メチル (^3H) で処理することによって O - メチルまたは N - メチル (^3H) 生成物を調製するために使用される。この方法は一般に、例えば約 70 ~ 90 Ci / mmol などのより高い比活性を可能にする。

【0988】

活性レベルの ^{125}I を標的分子に組み込む合成方法には、以下が含まれる：

10

A. サンドマイヤー反応および同様の反応：この手順は、アリアルアミンまたはヘテロアリアルアミンをテトラフルオロホウ酸ジアゾニウムなどのジアゾニウム塩に変換し、続いて Na^{125}I を使用して ^{125}I 標識化合物に変換する。代表的な手順は、Zhu, G-D. および共同研究者によって J. Org. Chem., 2002 年、67 巻、943 ~ 948 頁に報告された。

【0989】

B. フェノールのオルト ^{125}I ヨウ素化：Collier, T. L. および共同研究者によって J. Labelled Compd. Radiopharm., 1999 年、42 巻、S264 ~ S266 頁に報告されているとおり、この手順は、フェノールのオルト位での ^{125}I の組み込みを可能にする。

20

【0990】

C. ^{125}I とのアリアルおよびヘテロアリアルプロミド交換：この方法は一般に、2 段階方法である。第一段階は、例えば、トリアルキルスズハライドまたはヘキサアルキルジスズ [例えば、 $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$] の存在下、Pd 触媒反応 [即ち、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$] を使用するか、またはアリアルまたはヘテロアリアルリチウムを介する、アリアルまたはヘテロアリアルプロミドの対応するトリアルキルスズ中間体への変換である。代表的な手順は、Le Bas, M.-D. および共同研究者によって J. Labelled Compd. Radiopharm., 2001 年、44 巻、S280 ~ S282 頁に報告された。

【0991】

放射性標識された式 (Ia) の S1P1 受容体化合物をスクリーニングアッセイにおいて使用して、化合物を同定 / 評価することができる。一般論として、新規に合成または同定された化合物 (即ち、試験化合物) は、S1P1 受容体に対する「放射性標識された式 (Ia) の化合物」の結合を低減するその能力について評価することができる。したがって、S1P1 受容体との結合について「放射性標識された式 (Ia) の化合物」と競合する試験化合物の能力は、その結合親和性に直接関連する。

30

【0992】

標識された本発明の化合物は、S1P1 受容体に結合する。一実施形態では、標識された化合物は約 500 μM 未満の IC_{50} を有し、他の実施形態では、標識された化合物は約 100 μM 未満の IC_{50} を有し、なお他の実施形態では、標識された化合物は約 10 μM 未満の IC_{50} を有し、なお他の実施形態では、標識された化合物は約 1 μM 未満の IC_{50} を有し、なおさらに他の実施形態では、標識された阻害剤は約 0.1 μM 未満の IC_{50} を有する。

40

【0993】

開示されている受容体および方法の他の使用は、特に本開示を見直しすれば当業者に明らかになる。

【0994】

当然のことながら、本発明の方法の工程を、任意の特定の回数または任意の特定の順序で行う必要はない。本発明のさらなる目的、利点および新規な特徴は、下記の実施例を検討することによって当業者には明らかになるが、下記の実施例は説明を意図したものであって、限定的なものではない。

50

【実施例】

【0995】

(実施例1)

本発明の化合物の合成

本発明の化合物およびその合成を下記の実施例によってさらに説明する。下記の実施例は、本発明をさらに規定するために提供されているが、ただし、本発明をこれらの実施例の詳細事項に限定するものではない。本明細書に記載されている上記および下記の化合物は、CS ChemDraw Ultra Version 7.0.1、AutoNom version 2.2またはCS ChemDraw Ultra Version 9.0.7に従って命名されている。特定の例では一般名を使用し、これらの一般名は当業者によって認められることになると理解される。

10

【0996】

化学的性質：プロトン核磁気共鳴 (^1H NMR) スペクトルは、QNP (Quad Nucleus Probe) またはBBI (Broad Band Inverse) および z 勾配を備えたBruker Avance-400で記録した。化学シフトは、残留溶媒シグナルを基準として使用して百万分率 (ppm) で示す。NMR略語を下記のとおり使用する：s = 一重線、d = 二重線、dd = 二重線の二重線、ddd = 二重線の二重線の二重線、dt = 三重線の二重線、t = 三重線、td = 二重線の三重線、tt = 三重線の三重線、q = 四重線、m = 多重線、bs = 幅広の一重線、bt = 幅広の三重線、sep = 七重線。マイクロ波照射をSmith Synthesizer (商標) またはEmrys Optimizer (商標) (Biota) を使用して実施した。薄層クロマトグラフィー (TLC) をシリカゲル60F₂₅₄ (Merck) 上で行い、分取薄層クロマトグラフィー (分取TLC) を、PK6Fシリカゲル60A 1mmプレート (Whatman) 上で行い (preformed)、カラムクロマトグラフィーを、Kieselgel 60、0.063 ~ 0.200 mm (Merck) を使用するシリカゲルカラム上で実施した。蒸発をBuechi回転蒸発器で、減圧下で実行した。

20

【0997】

LCMS仕様：HPLCポンプ：LC-10AD VP、Shimadzu Inc. ; HPLCシステム制御装置：SCL-10A VP、Shimadzu Inc. ; UV検出器：SPD-10A VP、Shimadzu Inc ; オートサンプラー：CTC HTS、PAL、Leap Scientific ; 質量分析計：ターボイオンソースを備えたAPI 150EX、AB/MDS Sciex ; ソフトウェア：Analyst 1.2。

30

【0998】

(実施例1.1)

4 - (クロロメチル) - 1 - イソプロポキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼンの調製

工程A：4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリルの調製

4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル (154 g、814 mmol) のTHF (1.5 L) 中の溶液に、イソプロパノール (73.4 g、1.22 mol) を加えた。反応フラスコをN₂でパージし、氷浴 (1.5 の内部温度) で冷却した。t-BuOK (THF中1.0 M、847 mL、847 mmol) を、添加漏斗を介して10分かけて徐々に加え (31 までの僅かな発熱が観察された)、その温度で30分間攪拌した (この時間の間に温度は18 に低下した)。氷浴を外し、LC/MSによって観察して出発材料が消費されるまで (約20分) 室温で攪拌した。生じた混合物を水 (500 mL) でクエンチし、層を分離した。有機層を濃縮し、水性層をMTBE (1 L) で抽出した。有機層を合わせ、H₂O (750 mL) およびブライン (750 mL) で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル (183 g、798 mmol、収率98%) を黄色の固体として得た。C₁₁H₁₀F₃NOの正確な質量計算値：229.1、実測値：L

40

50

CMS $m/z = 230.2$, $[M+H^+]$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.41 (d, $J = 6.1$ Hz, 6 H), 4.73 (七重線, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.75 (dd, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 2.1$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H).

工程 B: 4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸の調製

4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル (183 g、798 mmol) の EtOH (1 L) 中の溶液に、5 N の NaOH (559 mL、2.80 mol) を加えた。反応混合物を 80 に 18 時間加熱した。揮発性物質を真空中で除去し、混合物が酸性になるまで、3 N の HCl を加えた。沈殿物が形成し、これを真空濾過によって集めた。固体を水およびヘキサンで洗浄した。固体を EtOAc に溶かし、MgSO₄ で乾燥させて、4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (191 g、770 mmol、収率 96%) を白色の固体として得た。C₁₁H₁₁F₃O₃ の正確な質量計算値: 248.1、実測値: L CMS $m/z = 249.3$, $[M+H^+]$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 6 H), 4.76 (七重線, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.22 (dd, $J_1 = 8.8$, $J_2 = 2.2$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H).

10

工程 C: (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) メタノールの調製

5 L 丸底フラスコ中の 4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (191 g、770 mmol) の THF (2 L) 中の溶液に 0、N₂ 下で、BH₃ THF (THF 中 1 M の溶液、1.08 L、1.08 mol) を 15 分かけて徐々に加えた。混合物を 0 で 30 分間攪拌し、この時点で、氷浴を外し、反応物を室温に加温した。反応物を MeOH (80.0 mL、506 mmol) で、続いて HCl 水溶液 (1 M、1000 mL、1000 mmol) でクエンチした (36 までの僅かな発熱が観察された)。揮発性有機物を真空中で除去し、水性相を EtOAc (2 x 1 L) で抽出した。有機層を合わせ、飽和 NaHCO₃ (750 mL) およびブライン (750 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) メタノール (181 g、763 mmol、収率 99%) を透明なオイルとして得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.37 (d, $J = 6.1$ Hz, 6 H), 1.66 (s, 1H) 4.59-4.69 (m, 3 H), 6.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.46 (dd, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.2$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H).

20

30

工程 D: 4 - (クロロメチル) - 1 - イソプロポキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼンの調製

(4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) メタノール (181 g、773 mmol) のトルエン (1 L) 中の溶液に、SOCl₂ (338 mL、4637 mmol) を加え (SOCl₂ の添加の後に、35 までの僅かな発熱)、2 L 丸底フラスコ中で一晩攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、ヘキサン (1 L) で希釈した。溶液を飽和 NaHCO₃ (2 x 750 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去して、4 - (クロロメチル) - 1 - イソプロポキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (194 g、768 mmol、収率 99%) をオレンジ色のオイルとして得た。必要に応じて、生成物を、蒸留によってさらに精製して (0.1 m Torr で bp = 85)、透明なオイルを得ることができる。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.37 (d, $J = 6.1$ Hz, 6 H), 4.56 (s, 2H) 4.65 (七重線, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.48 (dd, $J_1 = 8.6$, $J_2 = 2.3$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H).

40

(実施例 1.2)

tert - ブチル 2 - メチル - 4 - (トリイソプロピルシリルオキシ) フェニルカルバメートの調製

工程 A: 2 - メチル - 4 - (トリイソプロピルシリルオキシ) アニリンの調製

50

4 - アミノ - 3 - メチルフェノール (75.0 g、609 mmol) の THF (1.5 L) 中の溶液に、イミダゾール (83 g、1.22 mol) を加えた。反応物を 0 に冷却し、トリイソプロピルシリルクロリド (123 mL、579 mmol) を加えた。反応混合物を室温に加温し、3 時間攪拌し、MTBE (1.5 L) で希釈し、濾過した。濾液を水 (1.0 L) で洗浄した。水性相を MTBE (500 mL) で逆抽出した。有機相を合わせ、0.5 N の NaOH (2 × 500 mL)、ブライン (500 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。有機相を濾過し、濃縮して、2 - メチル - 4 - (トリイソプロピルシリルオキシ) アニリン (135 g、482 mmol、収率 83%) を赤色のオイルとして得た。C₁₆H₂₉NO Si の正確な質量計算値：279.2、実測値：LCMS m/z = 280.5、[M + H⁺]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.09 (d, J = 7.0 Hz, 18 H), 1.21 (m, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 3.31 (bs, 2 H), 6.53 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.57 (dd, J₁ = 8.4, J₂ = 2.7 Hz, 1 H), 6.62 (d, J = 2.7 Hz, 1 H).

10

工程 B: tert - ブチル 2 - メチル - 4 - (トリイソプロピルシリルオキシ) フェニルカルバメートの調製

2 - メチル - 4 - (トリイソプロピルシリルオキシ) アニリン (130 g、465 mmol) の THF (1.0 L) 溶液に、二炭酸ジ - tert - ブチル (102 g、465 mmol) を加えた。生じた反応混合物を室温で一晩攪拌し、N, N, N' - トリメチルエチレンジアミン (10 mL) を加え、30 分間攪拌した。混合物を全体積のほぼ半分まで真空濃縮し、MTBE (1.0 L) で希釈した。生じた混合物を 1 N の HCl (2 × 500 mL)、ブライン (500 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過した。混合物を濃縮し、シリカゲルプラグ濾過 (ヘキサン) で精製し、濃縮して、tert - ブチル 2 - メチル - 4 - (トリイソプロピルシリルオキシ) フェニルカルバメート (100 g、263 mmol、収率 56.6%) を赤色のオイルとして純度約 90% (¹H NMR) で得た。C₂₁H₃₇NO₃ Si の正確な質量計算値：379.3、実測値：LCMS m/z = 380.4、[M + H⁺]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.09 (d, J = 7.0 Hz, 18 H), 1.23 (m, 3 H), 1.50 (s, 9 H), 2.18 (s, 3 H), 6.05 (bs, 1 H), 6.69 (m, 2 H), 7.44 (m, 1 H).

20

(実施例 1.3)

(R) - 4 - tert - ブチル 1 - メチル 2 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) スクシネートの調製

30

工程 A: (R) - 2 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) - 4 - tert - ブトキシ - 4 - オキソブタン酸の調製

(S) - 4 - ベンジル - 3 - (4 - (ベンジルオキシ) ブタノイル) オキサゾリジン - 2 - オン (170 g、482 mmol) の THF (1.0 L) 中の溶液に、-78 で、LiHMDS (THF 中 1.0 M、530 mL、530 mmol) を 10 分かけてカニューレを介して加えた。-78 で 1 時間攪拌した後に、プロモ酢酸 tert - ブチル (82.0 mL、554 mmol) を、シリンジポンプを介して 45 分かけて徐々に加えた。混合物を室温まで一晩かけて徐々に加温した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム (300 mL) でクエンチし、10 分間攪拌し、さらに H₂O (500 mL) で希釈し、MTBE (1.0 L) で抽出した。有機層を単離し、N, N, N' - トリメチルエチレンジアミン (5 mL) で処理し、2 分間振盪して、過剰のプロモ酢酸 tert - ブチルを除去した。混合物を 1 N の HCl (2 × 750 mL) およびブライン (1.0 L) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製 (R) - tert - ブチル 3 - ((S) - 4 - ベンジル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - カルボニル) - 5 - (ベンジルオキシ) ペンタノエート 262 g を得た。

40

【0999】

(R) - tert - ブチル 3 - ((S) - 4 - ベンジル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - カルボニル) - 5 - (ベンジルオキシ) ペンタノエートの THF : H₂O (4 : 1、3.0 L) 中の溶液に、30% H₂O₂ 水溶液 (230 mL) を 0 で 20 分かけて加え

50

た。混合物に、 H_2O (300 mL) 中の水酸化リチウム一水和物 (31.0 g、738 mmol) を加え、室温に加温し、一晚撹拌した。混合物を0 に冷却し、水 (350 mL) に懸濁させた亜硫酸ナトリウム (264 g、2.10 mol) を少量ずつ20分かけて加えた (発熱に注意)。混合物を1.0時間撹拌し、2 NのHClでpH 5まで酸性化した。混合物を濃縮して、THFを除去し、体積を減らした。生じた混合物をMTBE (1.0 L) で希釈し、有機相を分離し、水性相をMTBE (2 x 500 mL) で逆抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(R) - 2 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) - 4 - tert - ブトキシ - 4 - オキソブタン酸およびキラルオキサゾリジノン副次物 (auxiliary) の混合物を得た。

【1000】

粗製のオイルをMTBE (約1 L) に溶かし、1 NのNaOH (1.0 L) を加えて、酸性生成物を水性相にカルボキシレートアニオンとして移動させた。有機層を1 NのNaOH (750 mL) で逆抽出した。塩基性水性相をMTBE (500 mL) で抽出した。有機相を廃棄した。水性相をMTBE (1.0 L) で希釈し、6 NのHClを用いて、水性相をpH 2まで酸性化して、カルボキシレート基を完全にプロトン化し、化合物を有機相に分配した。相を分離し、有機相をブライン (1.0 L) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製オイルは、最大25%のキラル副次物をまだ含有しており、上記の後続サイクルを下記のとおり繰り返した。

【1001】

有機相をMTBE (1.0 L) に溶かし、1 NのNaOH (1.0 L) で洗浄した。相を分離し、水性層をMTBE (2 x 500 mL) で抽出した。有機相を廃棄した。水性相をMTBE (1.0 L) で希釈し、6 NのHClを用いて、水性相をpH 約2まで酸性化して、有機相へと再び酸を移動させた。有機相を単離し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(R) - 2 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) - 4 - tert - ブトキシ - 4 - オキソブタン酸 (137 g、378 mmol、収率78%、91% ee) を淡黄色のオイルとして得た； ^1H NMRによる純度約85%。 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5$ の正確な質量計算値：308.2、実測値：LCMS $m/z = 309.6$ 、 $[\text{M} + \text{H}^+]$ ； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 1.42 (s, 9 H), 1.83 (m, 1 H), 2.03 (m, 1 H), 2.45 (dd, $J_1 = 16.5$, $J_2 = 5.4$ Hz, 1 H), 2.64 (dd, $J_1 = 16.5$, $J_2 = 8.6$ Hz, 1 H), 2.98 (m, 1 H), 3.57 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 7.32 (m, 5 H)。

鏡像体過剰率を、酸に対応する(S) - Phg - OMeアミドおよび(R) - Phg - OMeアミドに別々に変換することによって決定した。各アミド誘導体からの ^1H NMRスペクトルは、対応するジアステレオ異性体4.5%を含有した(91% de)。

【1002】

工程B：(R) - 4 - tert - ブチル 1 - メチル 2 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) スクシネートの調製

(R) - 2 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) - 4 - tert - ブトキシ - 4 - オキソブタン酸 (120 g、388 mmol) のDMA (750 mL) 溶液に、 NaHCO_3 (65.2 g、776 mmol) を加え、続いてMeI (36.4 mL、582 mmol) を加え、室温で一晩撹拌した。追加の NaHCO_3 (130 g、1.55 mol) およびMeI (72.8 mL、1.16 mol) を加え、撹拌をさらに20時間続けた。混合物を濾過し、濾液をMTBE (1.5 L) と H_2O (1.5 L) とに分配した。水性相を分離し、MTBE (1.0 L) で逆抽出した。合わせた有機相を H_2O (2 x 1.5 L)、ブライン (1 L) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、(R) - 4 - tert - ブチル 1 - メチル 2 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) スクシネート (140 g、379 mmol、収率98%) を含有する淡黄色のオイルを得た。 $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_5$ の正確な質量計算値：322.2、実測値：LCMS $m/z = 323.3$ 、 $[\text{M} + \text{H}^+]$ ； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 1.43 (s, 9 H), 1.82 (m, 1 H), 1.97 (m, 1 H), 2.42 (dd, $J_1 = 16.3$, $J_2 = 5.3$ Hz, 1 H),

2.63 (dd, $J_1 = 16.5$, $J_2 = 9.0$ Hz, 1 H), 2.96 (m, 1 H), 3.50 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 4.48 (s, 2 H), 7.32 (m, 5 H)

(実施例 1.4)

(R) - メチル 2 - (7 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) アセテートの調製

工程 A: (R) - 5 - (ベンジルオキシ) - 3 - (5 - (トリイソプロピルシリルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - イル) ペンタン酸の調製

tert - ブチル 2 - メチル - 4 - (トリイソプロピルシリルオキシ) フェニルカルバメート (181 g、477 mmol) の THF (1 L) 溶液に、 N_2 下、-40 (ACN / ドライアイス浴) で、sec - ブチルリチウム (シクロヘキサン中 1.4 M、797 mL、1.12 mol) をカニューレ / 目移し針を介して約 15 分かけて加えた。攪拌を 1 時間続け、この時点で、ジルチエート (dilthiate) をカニューレ / 目移し針を介して、-78 に冷却された (R) - 4 - tert - ブチル 1 - メチル 2 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) スクシネート (98.5 g、306 mmol) の THF (600 mL) 中の溶液に N_2 下で加えた。混合物を -78 で 30 分間攪拌し、さらに冷却しながら 10 % クエン酸水溶液 (100 mL) でクエンチした。約 0 に加温し、追加の 10 % クエン酸水溶液 (400 mL) および EtOAc (1 L) を加えた。相を分離し、有機相を 10 % クエン酸水溶液 (500 mL) およびブライン (500 mL) で洗浄した。有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。

【1003】

濃縮物を DCM (1 L) に溶かし、氷浴 (内部温度 15) 中で 0 に冷却した。TMS - I (306 g、1.53 mol) を 15 分かけて加えた (おそらく残りの EtOAc からの CO_2 の遊離によって、発泡が生じたが、温度上昇はなかった)。混合物を室温に加温し、一晚攪拌した。追加の TMSI (100 g、0.500 mol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。混合物を、0 に冷却されている DCM / MeOH / Et₃N 溶液 (1:1:1、900 mL) に徐々に加えた。混合物を真空中で濃縮した。EtOAc (1.0 L) で希釈し、2 N の HCl (2 x 800 mL) で洗浄した。有機相をブライン (800 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。

【1004】

濃縮物を MTBE (600 mL) に溶かした。シクロヘキシルアミン (58.1 g、586 mmol) を加え、続いてヘキサン (75 mL) を加え、2 ~ 3 分間穏やかに加熱した。生じた混合物を室温に冷却すると、白色の沈殿物が形成した。0.5 時間後に、混合物を濾過した。固体を MTBE (1 L) に再懸濁させ、穏やかに加熱した。懸濁物を濾過して、所望の生成物をシクロヘキシルアミン塩として得た。全ての濾液を合わせ、後の使用のために濃縮した (下記を参照されたい)。

【1005】

固体を EtOAc (1.5 L) に懸濁させ、2 N の HCl 水溶液 (1.0 L、シクロヘキシルアミンを除去するため) で処理した。相を分離し、有機相を 2 N の HCl (750 mL) およびブライン (750 mL) で洗浄した。 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(R) - 5 - (ベンジルオキシ) - 3 - (5 - (トリイソプロピルシリルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - イル) ペンタン酸 54 g を薄茶色のオイル (10 重量 % EtOAc) として得た。 $C_{29}H_{41}NO_4Si$ の正確な質量計算値: 495.3、実測値: $LCMS\ m/z = 496.3$ 、 $[M + H^+]$; $^1H\ NMR$ (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.12 (d, $J = 7.2$ Hz, 18 H), 1.27 (m, 3 H), 2.03 (m, 2 H), 2.79 (m, 2 H), 3.51 (m, 3 H), 4.46 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H), 4.53 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H), 6.09 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 6.71 (dd, $J_1 = 8.6$, $J_2 = 2.4$ Hz, 1 H), 6.98 (m, 2 H), 7.34 (m, 5 H), 8.36 (bs, 1 H)。

最初の濾液を追加のシクロヘキシルアミン (10 mL) で処理し、シリカゲルカラムに

負荷した。0.1%のトリエチルアミンを含有する50:50のヘキサン/EtOAcを用いて約3カラム体積で溶離した。溶離液を廃棄した。カラムをヘキサン中25%のEtOAc(トリエチルアミン含有せず)を用いて、約2カラム体積でフラッシュし、溶離液を廃棄した。EtOAc中0.5%のAcOHを含有する溶媒系をカラムに通過させて、所望の酸を溶出した。フラクションを真空濃縮して、MTBE:EtOAc(1:1、500mL)に溶かし、飽和NaHCO₃(2×500mL)、1NのHCl(2×250mL)およびブライン(250mL)で順次洗浄して、追加の(R)-5-(ベンジルオキシ)-3-(5-(トリイソプロピルシリルオキシ))-1H-インドール-2-イル)ペンタン酸を含有する茶色のオイル25gを得た。

【1006】

工程B:(R)-メチル5-(ベンジルオキシ)-3-(5-(トリイソプロピルシリルオキシ))-1H-インドール-2-イル)ペンタノエートの調製

(R)-5-(ベンジルオキシ)-3-(5-(トリイソプロピルシリルオキシ))-1H-インドール-2-イル)ペンタン酸(54g)のDMA(150mL)中の溶液に、NaHCO₃(28.8g、343mmol)を加え、続いてMeI(41.7g、294mmol)を加え、室温で一晩撹拌した。生じた混合物に、追加量のNaHCO₃(15g、179mmol)およびMeI(25.0g、176mmol)を加え、混合物をさらに20時間撹拌した。この混合物に、さらなるNaHCO₃(25g、297mmol)およびMeI(35.0g、247mmol)を加え、一晩撹拌した。混合物をMTBE(1L)で希釈し、濾過した。濾液をH₂O(2×500mL)、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液(500mL)およびブライン(500mL)で順次洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の生成物を含有するオレンジ色のオイル59.6gを得た。

【1007】

上記の実施例1.4、工程Aからカラムクロマトグラフィーを介して単離された物質(混合物25g)をDMA(60mL)に溶かし、NaHCO₃(14.0g、167mmol)を加え、続いてMeI(54.7g、386mmol)を加え、室温で一晩撹拌した。生じた混合物に、追加量のNaHCO₃(4.00g、47.6mmol)およびMeI(7.00g、49.3mmol)を加え、室温でさらに2時間撹拌した。混合物をMTBE(500mL)で希釈した。有機相をH₂O(2×250mL)、ブライン(250mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。有機相を濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中5%のEtOAcからヘキサン中30%のEtOAcへの勾配)によって精製して、所望のエステル4.43gを茶色のオイル(約75重量%)として、より高い分子量の不純物と共に得た。

【1008】

全部で、(R)-メチル5-(ベンジルオキシ)-3-(5-(トリイソプロピルシリルオキシ))-1H-インドール-2-イル)ペンタノエート(52.5g、103mmol、収率33.7%)が、(R)-4-tert-ブチル1-メチル2-(2-(ベンジルオキシ)エチル)スクシネート(98.5g、306mmol)から得られた。C₃₀H₄₃NO₄Siの正確な質量計算値:509.3、実測値:LCMS m/z=510.4、[M+H⁺]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.12 (d, J = 7.2 Hz, 18 H), 1.27 (m, 3 H), 2.03 (m, 2 H), 2.74 (m, 2 H), 3.52 (m, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 4.46 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 4.52 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 6.08 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 6.71 (dd, J₁ = 8.6, J₂ = 2.3 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.34 (m, 5 H), 8.48 (bs, 1 H).

工程C:(R)-メチル5-ヒドロキシ-3-(5-(トリイソプロピルシリルオキシ))-1H-インドール-2-イル)ペンタノエートの調製

(R)-メチル5-(ベンジルオキシ)-3-(5-(トリイソプロピルシリルオキシ))-1H-インドール-2-イル)ペンタノエート(52.5g、103mmol)のE

10

20

30

40

50

t O A c (1 5 0 m L) 中の溶液に、1 0 % P d / C (湿潤、1 5 g) を加え、P a r r シェーカー中、水素 4 5 p s i 下に 2 . 5 時間置いた (2 . 5 時間の間に 1 0 p s i 低下) 。混合物をセライトで濾過し、濃縮して、(R) - メチル 5 - ヒドロキシ - 3 - (5 - (トリイソプロピルシリルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - イル) ペンタノエート (4 7 . 6 g 、 9 3 m m o l 、 収率 9 2 %) を粘稠性の黄色のオイルとして得た。C₂₃H₃₇NO₄Si の正確な質量計算値 : 4 1 9 . 2 、実測値 : L C M S m / z = 4 2 0 . 3 、 [M + H⁺] ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.11 (d, J = 7.2 Hz, 18 H), 1.27 (m, 3 H), 1.97 (m, 2 H), 2.75 (m, 2 H), 3.49 (m, 1 H), 3.69 (m, 5 H), 6.13 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.73 (dd, J₁ = 8.6, J₂ = 2.3 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.58 (bs, 1 H) .

10

工程 D : (R) - メチル 2 - (7 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) アセテートの調製

(R) - メチル 5 - ヒドロキシ - 3 - (5 - (トリイソプロピルシリルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - イル) ペンタノエート (3 9 . 0 g 、 9 3 m m o l) の D C M (2 5 0 m L) 中の溶液に 0 で、M s C l (8 . 3 3 m L 、 1 0 7 m m o l) を加え、続いて D M A P (3 4 . 1 g 、 2 7 9 m m o l) を加えた。混合物を 1 . 5 時間かけて室温に加温しながら撹拌した。生じた混合物を濃縮して、D C M を除去し、M T B E (3 5 0 m L) と 1 N の H C l (2 5 0 m L) とに分配した。相を分離し、有機相を 1 N の H C l (2 × 2 5 0 m L) 、飽和 N a H C O₃ (2 5 0 m L) およびブライン (2 5 0 m L) で洗浄した。有機相を M g S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、中間体のメシレートを得た。C₂₄H₃₉NO₆SSi について算出された正確な質量 : 4 9 7 . 2 、実測値 : L C M S m / z = 4 9 8 . 3 、 [M + H⁺] 。

20

【 1 0 0 9 】

D M F (1 5 0 m L) に溶かした生じたメシレートの溶液に 0 で、N a I (2 . 7 9 g 、 1 8 . 6 m m o l) を加え、続いて、N a H (2 . 0 当量、鉱油中 6 0 % の分散物) を 2 分かけて加えた。生じた混合物を 2 . 0 時間撹拌し、氷水を加えることによってクエンチした。混合物を 1 N の H C l で酸性化し、M T B E (3 × 5 0 0 m L) で抽出した。有機相を水 (2 × 5 0 0 m L) およびブライン (5 0 0 m L) で洗浄した。相を分離し、有機相を M g S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。

30

【 1 0 1 0 】

濃縮物を T H F (2 5 0 m L) に溶かし、T B A F (T H F 中 1 . 0 M 、 (1 3 9 m L 、 1 3 9 m m o l) で処理した。室温で 2 時間撹拌した後に、生じた混合物を M T B E (5 0 0 m L) で希釈し、1 N の H C l (2 × 2 5 0 m L) およびブライン (2 5 0 m L) で洗浄した。相を分離し、有機相を M g S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた粗製物質は、L C / M S によって決定すると有意な量の遊離酸を含有していた。続いて、粗製物質を P h M e : M e O H (2 : 1 、 4 5 0 m L) に溶かし、0 に冷却した。生じた混合物に、T M S - ジアゾメタン (E t₂O 中 2 . 0 M 、 6 7 . 4 m L 、 1 3 5 m m o l) を 1 0 分かけて徐々に加え、1 5 分間撹拌した。反応混合物を A c O H (1 0 m L) でクエンチし、1 0 分間撹拌し、溶液を真空濃縮した。

40

【 1 0 1 1 】

生じた濃縮物を、M T B E : ヘキサン (3 : 1 、 1 0 0 m L) で処理し、穏やかに加熱した。冷却したら、懸濁物を濾過して、(R) - メチル 2 - (7 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) アセテートを薄ピンク色の固体 (バッチ 1 : 1 2 . 2 g 、純度 9 0 % 、 9 8 % e e) で得た。濾液を濃縮し、上記沈殿プロセスを繰り返して、追加の (R) - メチル 2 - (7 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) アセテート 1 . 0 0 g を黄色の固体 (純度 9 0 % 、 8 0 % e e) として得た。

【 1 0 1 2 】

残りの濾液を全て濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 4 0 % の E t O

50

A c からヘキサン中 85 % の E t O A c への勾配) によって精製した。生成物を含有するフラクションを濃縮し、M T B E / ヘキサンでの処理によって沈殿させて、(R) - メチル 2 - (7 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) アセテートを濾過の後に白色の固体 (1 . 99 g、45 % e e) として得た。

【 1 0 1 3 】

全部で、(R) - メチル 2 - (7 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) アセテート (15 . 5 g、56 . 9 m m o l、収率 61 . 2 %) が得られた。C₁₄H₁₅NO₃ の正確な質量計算値 : 245 . 1、実測値 : L C M S m / z = 246 . 1、[M + H⁺] ; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) ppm 2.20 (m, 1 H), 2.66 (dd, J₁ = 16.1, J₂ = 7.8 Hz, 1 H), 2.75 (m, 2 H), 3.58 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.92 (m, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 6.54 (dd, J₁ = 8.6, J₂ = 2.3 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H).

鏡像体過剰率は、キラル H P L C 分析 [250 mm x 4 . 6 mm c h i r a l c e l (登録商標) O D - H カラム、0 . 05 % の T F A を含有するヘキサン中 20 % の I P A、1 m L / 分。第 1 ピーク (S) - 鏡像異性体、t_r = 15 . 2 分 ; 第 2 ピーク (R) - 鏡像異性体、t_r = 16 . 8 分] によって決定した。

【 1 0 1 4 】

(実施例 1 . 5)

(R) - エチル 2 - (7 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) アセテートの調製

工程 A : エチル 5 - (ベンジルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレートの調製

エタノール (450 m L) に溶かした硫酸 (80 . 0 m L、1 . 50 m o l) の混合物に 0 で、(4 - (ベンジルオキシ) フェニル) ヒドラジンヒドロクロリド (90 . 0 g、359 m m o l) を加えて、懸濁物を形成した。懸濁物に、E t O H (90 m L) 中のエチル 2 - オキソプロパノエート (43 . 9 m L、395 m m o l) を加え、機械撹拌機を使用して 2 時間機械的に撹拌した。混合物を 45 に加熱し、16 時間維持した。混合物を室温に冷却し、冷 E t O H (200 m L) を加えた。混合物をコースフリット (c o u r s e f r i t) で濾過した。集めた固体を冷 E t O H、ヘキサンおよび水で順次洗浄した。固体を真空炉 (45、2 T o r r) で乾燥させて、エチル 5 - (ベンジルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (73 . 1 g、247 m m o l、収率 69 %) を得た。C₁₈H₁₇NO₃ の正確な質量計算値 : 295 . 1、実測値 : L C M S m / z = 296 . 2、[M + H⁺] ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 7.08 (dd, J₁ = 8.9, J₂ = 2.4 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 7.47 (m, 2 H), 8.75 (bs, 1 H).

工程 B : カリウム 7 - (ベンジルオキシ) - 2 - (エトキシカルボニル) - 3 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オレートの調製

機械撹拌機、温度プローブ、窒素入口および加熱マントルを備えた 5000 m L 3 つ口丸底フラスコに、エチル 5 - (ベンジルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (150 g、508 m m o l) を加え、続いて無水 T H F (2000 m L) を加えた。生じた混合物に、カリウム t - ブトキシド (T H F 中 1 . 0 M、762 m L、762 m m o l) を、添加漏斗を介して 15 分かけて加えた (添加時間にわたって、温度が 20 から 26 へ上昇)。混合物を 1 時間撹拌し、アクリル酸エチル (166 m L、1 . 52 m o l) を、添加漏斗を介して 15 分かけて加えた (温度が 34 に上昇)。添加漏斗を還流凝縮器に代え、混合物を加熱還流し、18 時間撹拌した (0 . 5 時間だけ加熱した後、生成物が白色の沈殿物として現れ始めた)。フラスコを室温に冷却した。生じた沈殿

物を真空濾過によって集めた。濾液を約 750 mL まで濃縮し、MTBE (約 500 mL) で希釈した。追加の生成物が沈殿し、この物質を濾過し、元のフィルターケーキに加えた。合わせた固体を冷THF:MTBE (1:1) で洗浄し、真空炉乾燥させて (45、2 Torr)、カリウム 7 - (ベンジルオキシ) - 2 - (エトキシカルボニル) - 3 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - オレートをオフホワイト色の固体 (120 g、収率 61%) として得た。C₂₁H₁₉NO₄ の正確な質量計算値 (プロトン化ケト - エノール型): 349.1、実測値: LCMS m/z = 350.3、[M + H⁺]; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) ppm 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 3.99 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 5.09 (s, 2 H), 6.14 (s, 1 H), 6.80 (dd, J₁ = 8.8, J₂ = 2.3 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 7.46 (m, 2 H).

10

工程 C: 7 - (ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - オンの調製; この反応を、下記のとおり並行する 4 つの別々のバッチとして行った。

【1015】

機械攪拌機、温度プローブおよび還流凝縮器を備えた 3 口 5 L 丸底フラスコに、カリウム 7 - (ベンジルオキシ) - 2 - (エトキシカルボニル) - 3 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - オレート (206 g、530 mmol) を加え、続いて AcOH:H₂O (2:1、v/v、2.65 L) を加えた。混合物を 40 時間加熱還流し、室温に冷却した。冷却すると、薄茶色の沈殿物が形成した。4 つのバッチ全てからの混合物を合わせ、濾過した。固体を H₂O およびヘキサンで洗浄した。濾液を水 (1 L) でさらに希釈すると、追加の固体が沈殿した。第 2 の収穫物を濾過し、固体を水およびヘキサンで洗浄した。両方の収穫物を合わせ、真空炉 (50、2 Torr) 中で乾燥させて、7 - (ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - オン (4 つのバッチ全てから 493 g、1.72 mol、収率 81%) が茶色の固体として得られた。C₁₈H₁₅NO₂ の正確な質量計算値: 277.1、実測値: LCMS m/z = 278.2、[M + H⁺]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 3.20 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.40 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 7.13 (dd, J₁ = 9.0, J₂ = 2.3 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.33 (m, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 7.47 (m, 2 H).

20

30

工程 D: (E) - エチル 2 - (7 - (ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イリデン) アセテートの調製、この反応は、下記に記載されているとおり並行する 4 つの別々のバッチとして行った。

【1016】

エチル 2 - (ジエトキシホスホリル) アセテート (114 mL、577 mmol) の THF (2.0 L) 溶液を含有する、機械攪拌機、添加漏斗および温度プローブを備えた 5000 mL 3 口丸底フラスコに室温、N₂ 下で、カリウム t - ブトキシド (THF 中 1.0 M、554 mL、554 mmol) を、添加漏斗を介して 10 分かけて加えた (温度は 22 から 29 に上昇)。反応混合物を 2 時間攪拌し、7 - (ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - オン (123 g、444 mmol) を 4 回に分けて加えた。追加量の THF (750 mL) を加えて、ケトンをさらに溶かした。混合物を室温で 16 時間攪拌した。LC/MS を使用する反応混合物からのアリコートの分析によって、表題化合物への約 75 ~ 85% の変換率が判明した。

40

【1017】

イリド (全部で 0.4 当量、710 mmol) の別々の溶液を下記のとおり調製した。

【1018】

エチル 2 - (ジエトキシホスホリル) アセテート (167 g、745.5 mmol) の THF (1.25 L) 中の溶液を含有する、機械攪拌機および窒素入口を備えた 5000 mL フラスコに室温、N₂ 下で、カリウム t - ブトキシド (THF 中 1 M、710 mL、710 mmol) を、添加漏斗を介して 10 分かけて加えた。1.5 時間攪拌した後に、

50

この溶液 500 mL を、4 つの反応混合物それぞれに添加漏斗を介して加え、混合物を室温でさらに 20 時間撹拌した。

【1019】

生じた反応混合物をセライト (約 5 cm × 15 cm) 上のサンドパッド (約 3 cm × 15 cm) を介して 3000 mL コースフリット (course fritted) ブフナー漏斗へと別々に濾過して、不溶性のリン酸塩を除去した。フィルターケーキを THF で洗浄し、有機相を各濾液についてほぼ半分の体積まで濃縮した。合わせた濾液を全て、20 L 厚肉 SCHOTT / Duran フィルターフラスコ (全体積 9 L) 中で合わせた。混合物を氷浴中に置き、機械撹拌機で撹拌し、その際、IPA (2 倍体積に十分、8 L) を加えて、生成物を沈殿させた。混合物に、少量バッチの種結晶を加え、生じた混合物を一晩撹拌した。混合物を濾過して、ベージュ色の固体を残し、これを、真空炉乾燥させて (45 °C、2 Torr)、(E) - エチル 2 - (7 - (ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イリデン) アセテート 249 g を得た。

10

【1020】

濾液を半分の体積 (8 L) まで濃縮し、一晩放置した。濾過によって、暗茶色固体の第 2 の収穫物 (190 g) が得られたが、これは、LC/MS 分析によって決定すると、純度約 75 % であった。第 2 の収穫物を IPA : ACN (2 : 1、v/v、450 mL) に懸濁させ、80 °C に 3 時間加熱した。40 °C に冷却し、中程度のフリットフィルター (fritted filter) で濾過した。フィルターケーキを温 IPA : ACN (2 : 1)、冷 IPA およびヘキサンで順次洗浄して、追加の (E) - エチル 2 - (7 - (ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イリデン) アセテートを薄茶色の固体 (90.5 g) として得た。

20

【1021】

全部で (E) - エチル 2 - (7 - (ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イリデン) アセテート (339 g、974 mmol、収率 58 %) が薄茶色の固体として得られた。C₂₂H₂₁NO₃ の正確な質量計算値 : 347.2、実測値 : LCMS m/z = 348.3、[M + H⁺]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 3.79 (td, J₁ = 6.6, J₂ = 2.4 Hz, 2 H), 4.23 (m, 4 H), 5.11 (s, 2 H), 6.30 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 6.99 (dd, J₁ = 8.9, J₂ = 2.3 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.48 (m, 2 H)。

30

工程 E : (R) - エチル 2 - (7 - (ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) アセテートの調製

500 mL 丸底フラスコに N₂ 下で、酢酸銅 (II) 水和物 (259 mg、1.30 mmol) および (R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ジフェニルホスフィノ) フェロセニル] エチルジ - tert - ブチルホスフィン (710 mg、1.30 mmol) の無水 THF (100 mL) 中の混合物を加え、混合物を 30 分間撹拌した。生じた混合物に、ポリ (メチルヒドロシロキサン) (PMHS) (49.0 mL) を加え、さらに 30 分間撹拌した。混合物を、カニューレを介して、5 °C に冷却 (外部氷 - 塩浴、内部温度) された (E) - エチル 2 - (7 - (ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イリデン) アセテート (90.0 g、259 mmol) の無水 THF (1500 mL) 中の溶液を含有する 3000 mL フラスコに移した。生じた混合物に、t - BuOH (74.3 mL、777 mmol) を加え、混合物を N₂ 下で機械的に撹拌し、その間、16 時間かけて 10 °C に徐々に加温した。混合物を MTBE (1000 mL) で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液 (500 mL) およびブライン (500 mL) で洗浄した。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。生成物をメタノールから再結晶化させ、生じた固体 (収穫物 1) をヘキサンで洗浄した。濾液を濃縮し、上記のプロセスを繰り返して、生成物の 2 つの追加収穫物を得た。

40

50

【 1 0 2 2 】

全部で、(R)-エチル 2-(7-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)アセテート(81.1g、232mmol、収率90%)を黄褐色の結晶質固体として得た。 $C_{22}H_{23}NO_3$ の正確な質量計算値：349.2、実測値：LCMS $m/z = 350.3$ 、 $[M+H^+]$ ； 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.38 (m, 1 H), 2.57 (dd, $J_1 = 16.0$, $J_2 = 8.6$ Hz, 1 H), 2.83 (dd, $J_1 = 16.0$, $J_2 = 6.3$ Hz, 1 H), 2.88 (m, 1 H), 3.75 (m, 1 H), 3.99 (dt, $J_1 = 9.8$, $J_2 = 7.4$ Hz, 1 H), 4.11 (ddd, $J_1 = 9.8$, $J_2 = 8.7$ Hz, $J_3 = 4.3$ Hz, 1 H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 6.08 (s, 1 H), 6.88 (dd, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 2.4$ Hz, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 7.30 (m, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.47 (m, 2 H).

10

次の表に示されている条件を利用して、いくつかの他のキラルホスフィンリガンドを使用して、69%以上のee%を少なくとも有するR鏡像異性体を得た。

ホスフィンリガンド、条件および%eeの表

【 1 0 2 3 】

【表 1 0 - 2】

キラルホスフィンリガンド	溶媒	温度°C	%ee (配置)
(R)-BINAP	THF	5	76% (R)
(R)-BINAP	トルエン	5	69% (R)
(R)-BINAP	THF	25	77% (R)
(R)-BINAP	トルエン	25	89% (R)
(R)-キシリル-BINAP	THF	5	83% (R)
(R)-キシリル-BINAP	トルエン	5	75% (R)
(R)-キシリル-BINAP	THF	25	79% (R)
(R)-キシリル-BINAP	トルエン	25	76% (R)
(R)-DTBM-SEGPHOS	THF	5	97% (R)
(R)-DTBM-SEGPHOS	トルエン	5	97% (R)
(R)-DTBM-SEGPHOS	THF	25	95% (R)
(R)-DTBM-SEGPHOS	トルエン	25	96% (R)
(R,S)-PPF-P(<i>t</i> -Bu) ₂	THF	5	96% (R)
(R,S)-PPF-P(<i>t</i> -Bu) ₂	トルエン	5	99% (R)
(R,S)-PPF-P(<i>t</i> -Bu) ₂	トルエン	25	79% (R)

20

30

40

(R)-BINAPは(R)-(+)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルであり；

(R)-キシリル-BINAPは(R)-(+)-2,2'-ビス[ジ(3,5-キシリル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチルであり；

(R)-DTBM-SEGPHOSは(R)-(-)-5,5'-ビス[ジ(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-4,4'-ビ-1,3-ベンゾジオキソールであり；

(R,S)-PPF-P(*t*-Bu)₂は(R)-(-)-1-[(S)-2-(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルジ-*tert*-ブチルホスフィンである。

【 1 0 2 4 】

工程 F：(R)-エチル 2-(7-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1

50

、2 - a] インドール - 1 - イル) アセテートの調製

(R) - エチル 2 - (7 - (ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) アセテート (81.1 g、232 mmol) を EtOAc (1.0 L) に溶かし、0.5 N の HCl 水溶液 (2 × 350 mL) で洗浄した。有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、ほぼ 600 mL の全体積まで濃縮した。溶液を Parr ボトルに移し、10% Pd/C (22 g) を加えた。混合物を Parr シェーカーに水素 50 psi 下で 3.5 時間置いた。混合物をセライトで濾過し、真空濃縮した。粗製物質をヘキサン: MTBE (1:1、v/v、500 mL) で処理し、濃縮して、白色のペーストを得た。生じたペーストをヘキサン: MTBE (2:1、v/v、350 mL) の混合物に懸濁させ、濾過した。フィルターケーキをヘキサン (2 回) で洗浄して、(R) - エチル 2 - (7 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) アセテートの第 1 の収穫物を白色の固体 (約 70 g、湿潤) として得た。放置すると、合わせた濾液は、追加の沈殿生成物を含み、これを濾過し、ヘキサン (2 回) で洗浄して、(R) - エチル 2 - (7 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) アセテートの第 2 の収穫物 (約 7 g、湿潤) を得た。残りの濾液を全て濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 45% の EtOAc から、ヘキサン中 85% の EtOAc への勾配) によって精製した。生成物を含むフラクションの濃縮によって、白色の固体が得られ、これを濾過し、ヘキサンで洗浄して、追加の所望の生成物 6.73 g を得た。

10

【1025】

20

全ての固体を合わせ、真空炉 (45 °C、2 Torr) 中で乾燥させて、(R) - エチル 2 - (7 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) アセテート (53.86 g、204 mmol、収率 88%、>98% ee) を白色の固体として得た。C₁₅H₁₇NO₃ の正確な質量計算値: 259.1、実測値: LCMS m/z = 260.2、[M + H⁺]; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) ppm 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.20 (m, 1 H), 2.63 (dd, J₁ = 16.0, J₂ = 7.7 Hz, 1 H), 2.75 (m, 2 H), 3.58 (m, 1 H), 3.92 (dt, J₁ = 9.9, J₂ = 7.4 Hz, 1 H), 4.05 (ddd, J₁ = 9.9, J₂ = 8.5 Hz, J₃ = 4.4 Hz, 1 H), 4.13 (qd, J₁ = 7.1, J₂ = 1.3 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.54 (dd, J₁ = 8.6, J₂ = 2.3 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.54 (s, 1 H).

30

鏡像体過剰率は、キラル HPLC 分析 [250 mm × 4.6 mm chiral cell (登録商標) OD-H カラム、ヘキサン中 7% の IPA、1 mL/分。第 1 ピーク - 少量鏡像異性体 (S)、t_r = 45.3 分; 第 2 ピーク - 大量鏡像異性体 (R)、t_r = 50.2 分] によって決定した。

【1026】

(実施例 1.6)

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸の調製

40

工程 A: (R) - エチル 2 - (7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) アセテートの調製

(R) - エチル 2 - (7 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) アセテート (35.0 g、135 mmol) の DMF (250 mL) 中の溶液に、Cs₂CO₃ (66.0 g、202 mmol) を加えた。5 分間撹拌した後に、4 - (クロロメチル) - 1 - イソプロポキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (34.1 g、135 mmol) を加え、混合物を 65 °C (油浴温度)、N₂ 下で一晩撹拌した。混合物を室温に冷却し、濾過し、回転蒸発器 (5 Torr、45 °C 水浴温度) を介して真空濃縮して、ほぼ乾燥させた。濃縮物を EtOAc: MTBE (3:1、

50

v/v、1.5 L が相分離を生じせしめるためには必要であった)とH₂O(1 L)とに分配した。相を分離し、水性相を2 NのHCl水溶液で酸性化した。水性相をEtOAc(1 L)で抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。濃縮物をMTBE:ヘキサン(1:1、v/v、300 mL)で処理して、生成物を沈殿させた。混合物を濾過し、固体をヘキサン(2回)で洗浄して、生成物の第1収穫物(40 g)を得た。合わせた濾液は、追加の沈殿生成物を含有しており、これを濾過し、ヘキサン(2回)で洗浄して、生成物の第2収穫物(1.5 g)を得た。

【1027】

全ての濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中10%のEtOAcからヘキサン中45%のEtOAcへの勾配)によって精製した。生成物を含有するフラクションを濃縮してほぼ乾燥させて、白色の固体を得、これを、濾過し、ヘキサンで洗浄した。

【1028】

全ての固体を合わせ、真空炉(45、2 Torr、1時間)中で乾燥させて、(R)-エチル2-(7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)アセテート(52.81 g、111 mmol、収率82%)を白色の固体として得た。C₂₆H₂₈F₃NO₄の正確な質量計算値:475.2、実測値:LCMS m/z = 476.2、[M+H⁺]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.37 (d, J = 6.1 Hz, 6 H), 2.28 (m, 1 H), 2.58 (dd, J₁ = 16.0, J₂ = 8.5 Hz, 1 H), 2.82 (dd, J₁ = 16.0, J₂ = 6.3 Hz, 1 H), 2.88 (m, 1 H), 3.75 (m, 1 H), 4.00 (dt, J₁ = 9.9, J₂ = 7.5 Hz, 1 H), 4.11 (ddd, J₁ = 9.9, J₂ = 8.5 Hz, J₃ = 4.2 Hz, 1 H), 4.21 (qd, J₁ = 7.1, J₂ = 0.8 Hz, 2 H), 4.64 (七重線, J = 6.1 Hz, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 6.08 (s, 1 H), 6.85 (dd, J₁ = 8.7, J₂ = 2.4 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J₁ = 8.5, J₂ = 2.0 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).

工程B:(R)-エチル2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)アセテートの調製

(R)-エチル2-(7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)アセテート(52.8 g、111 mmol)のDCM(350 mL)中の溶液に-5(氷-塩浴)で、NCs(14.8 g、111 mmol)のDCM(350 mL)中の溶液を、添加漏斗を介して20分かけて徐々に加えた。0.5時間攪拌した後に、混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(300 mL)で洗浄した。有機相を約300 mLに濃縮し、硫酸ナトリウム(頂部層)、サンド(中間層)およびシリカゲル(底部)を含有するカラム(60 cm x 80 cm)を使用し、溶離液としてDCMを使用して濾過した。濾液を濃縮して、(R)-エチル2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)アセテート(54.6 g、107 mmol、収率96%)を白色/やや黄色の固体として得た。C₂₆H₂₇ClF₃NO₄の正確な質量計算値:509.2、実測値:LCMS m/z = 510.3、[M+H⁺]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.37 (d, J = 6.1 Hz, 6 H), 2.34 (m, 1 H), 2.52 (dd, J₁ = 16.3, J₂ = 10.2 Hz, 1 H), 2.93 (m, 1 H), 3.22 (dd, J₁ = 16.3, J₂ = 4.0 Hz, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 4.00 (m, 1 H), 4.12 (m, 1 H), 4.20 (qd, J₁ = 7.1, J₂ = 1.7 Hz, 2 H), 4.65 (七重線, J = 6.1 Hz, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 6.89 (dd, J₁ = 8.8, J₂ = 2.4 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.06

(d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.56 (dd, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 1.9$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H).

工程 C : (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸の調製

(R) - エチル 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) アセテート (54.6 g、107 mmol) のジオキサン (750 mL) および MeOH (75 mL) 中の溶液に、NaOH (3 N 水溶液、89.0 mL、268 mmol) を加えた。混合物を室温で 17 時間攪拌し、約 150 mL まで真空濃縮し、3 N の HCl 水溶液 (300 mL) で酸性化した。生じたスラリーを振盪し、固体を濾過し、H₂O (2 回)、ヘキサンで洗浄し、真空炉 (50、2 Torr、15 時間) 中で乾燥させて、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 (51.3 g、101 mmol、収率 94%、>98% ee) を白色の固体として得た。C₂₄H₂₃ClF₃NO₄ の正確な質量計算値：481.1、実測値：LCMS $m/z = 482.2$ 、[M + H⁺]; ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) ppm 1.33 (d, $J = 6.0$ Hz, 6 H), 2.34 (m, 1 H), 2.58 (dd, $J_1 = 16.5$, $J_2 = 9.7$ Hz, 1 H), 2.86 (m, 1 H), 3.06 (dd, $J_1 = 16.5$, $J_2 = 4.2$ Hz, 1 H), 3.73 (m, 1 H), 4.01 (m, 1 H), 4.14 (ddd, $J_1 = 9.9$, $J_2 = 8.5$ Hz, $J_3 = 4.9$ Hz, 1 H), 4.75 (七重線, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 6.87 (dd, $J_1 = 8.8$, $J_2 = 2.4$ Hz, 1 H), 7.01 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.63 (dd, $J_1 = 8.6$, $J_2 = 2.1$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 9.10 (bs, 1 H).

鏡像体過剰率は、キラル HPLC 分析 [250 mm x 10 mm chiral pak (登録商標) IA カラム、0.1% の TFA を含有するヘキサン中 35% の MTBE、8 mL / 分。第 1 ピーク - 少量鏡像異性体 (S)、 $t_r = 27.9$ 分; 第 2 ピーク - 大量鏡像異性体 (R)、 $t_r = 29.0$ 分] によって決定した。

【1029】

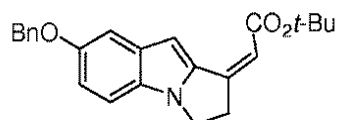
(実施例 1.7)

(R) - tert - ブチル 2 - (7 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) アセテートの調製

工程 A : (Z) - tert - ブチル 2 - (7 - (ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イリデン) アセテートの調製

【1030】

【化 95】



7 - (ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - オン (20.0 g、72.1 mmol) および tert - ブチル (トリフェニルホスホラニリデン) アセテート (136 g、361 mmol) の THF (700 mL) 中の混合物を 4 日間加熱還流した。追加の tert - ブチル (トリフェニルホスホラニリデン) アセテート (27.1 g、72.1 mmol) を加え、還流での攪拌をさらに 24 時間続けた。混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。温 IPA からの再結晶化によって、(E) - tert - ブチル 2 - (7 - (ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イリデン) アセテートを白色の固体として得

た。 $C_{24}H_{25}NO_3$ の正確な質量計算値：375.2、実測値：LCMS $m/z = 376.2$ 、 $(M + H^+)$ ； 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.53 (s, 9 H), 3.75 (td, $J_1 = 6.4$, $J_2 = 2.4$ Hz, 2 H), 4.20 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 6.23 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.98 (dd, $J_1 = 8.9$, $J_2 = 2.3$ Hz, 1 H), 7.13 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.48 (m, 2 H).

純粋な(Z)-tert-ブチル2-(7-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イリデン)アセテートの単離を、次のとおり達成した。上記再結晶化からの濾液を減圧下で濃縮し、エーテルに懸濁させ、これにより、tert-ブチル(トリフェニルホスホラニリデン)アセテートを白色の固体として沈殿させ、これを真空濾過によって除去した。固体を廃棄し、濾液をヘキサンで処理して、トリフェニルホスフィンオキシドを沈殿させて、これを濾過によって除去した。残りの溶媒を減圧下で除去し、粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0%のEtOAcからヘキサン中40%のEtOAcへの勾配、シリカ)を介して精製して、純粋な(Z)-tert-ブチル2-(7-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イリデン)アセテートを得た。 $C_{24}H_{25}NO_3$ の正確な質量計算値：375.2、実測値：LCMS $m/z = 376.2$ 、 $[M + H^+]$ ； 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.56 (s, 9 H), 3.40 (m, 2 H), 4.13 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 5.80 (s, 1 H), 7.00 (dd, $J_1 = 9.0$, $J_2 = 2.2$ Hz, 1 H), 7.18 (m, 2 H), 7.33 (m, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.48 (m, 2 H), 7.55 (s, 1 H).

10

20

工程B：(Z)-tert-ブチル2-(7-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イリデン)アセテートおよび(S)-BINAPからの(R)-tert-ブチル2-(7-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)アセテートの調製

酢酸銅(II)水和物(13.0 mg、0.067 mmol)および(S)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(41.0 mg、0.067 mmol)の混合物をトルエン(2 mL)中、室温、窒素下で30分間攪拌した。この混合物に、ポリメチルヒドロシロキサン(0.330 mL)を加え、混合物をさらに30分間攪拌した。(Z)-tert-ブチル2-(7-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イリデン)アセテート(0.332 g、0.880 mmol)のトルエン(2 mL)中の溶液を加え、続いてt-BuOH(0.509 mL、5.33 mmol)を加えた。混合物をバイアル中、窒素下で密閉し、一晩攪拌した。飽和 NH_4Cl (20 mL)を加え、混合物をエーテルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0%のEtOAcからヘキサン中30%のEtOAcへの勾配)を介して精製して、(R)-tert-ブチル2-(7-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)アセテートを白色の固体として得た。 $C_{24}H_{27}NO_3$ の正確な質量計算値：377.2、実測値：LCMS $m/z = 378.4$ 、 $[M + H^+]$ ； 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.50 (s, 9 H), 2.27 (m, 1 H), 2.49 (dd, $J_1 = 15.8$, $J_2 = 8.5$ Hz, 1 H), 2.73 (dd, $J_1 = 15.8$, $J_2 = 6.4$ Hz, 1 H), 2.86 (m, 1 H), 3.71 (m, 1 H), 3.99 (m, 1 H), 4.10 (dddd, $J_1 = 9.8$, $J_2 = 8.6$ Hz, $J_3 = 4.2$ Hz, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 6.08 (s, 1 H), 6.87 (dd, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 2.5$ Hz, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 7.30 (m, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.47 (m, 2 H).

30

40

工程C：(R)-tert-ブチル2-(7-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)アセテートの調製

(R)-tert-ブチル2-(7-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-

50

ピロロ[1, 2-a]インドール-1-イル)アセテート(0.320 g、0.848 mmol)、Pd(OAc)₂(0.019 g、0.085 mmol)およびギ酸アンモニウム(0.214 g、3.39 mmol)のメタノール(20 mL)中の混合物を一晩還流下で加熱した。冷却後に、混合物をセライトで濾過し、次いで溶媒を減圧下で除去した。水(10 mL)およびDCM(10 mL)を加え、2層を分離した。水性層をDCMで抽出し、次いで、合わせた有機層を、相分離カートリッジに通すことによって乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して、(R)-tert-ブチル2-(7-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a]インドール-1-イル)アセテート(0.240 g、0.835 mmol、収率99%、>70% ee)を無色のオイルとして得た。C₁₇H₂₁NO₃の正確な質量計算値: 287.2、実測値: LCMS m/z = 288.2、[M + H⁺]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.56 (s, 9 H), 3.40 (m, 2 H), 4.13 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 5.80 (s, 1 H), 7.00 (dd, J₁ = 9.0, J₂ = 2.2 Hz, 1 H), 7.18 (m, 2 H), 7.33 (m, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.48 (m, 2 H), 7.55 (s, 1 H) ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) ppm 1.44 (s, 9 H), 2.18 (m, 1 H), 2.52 (dd, J₁ = 15.9, J₂ = 7.7 Hz, 1 H), 2.62 (dd, J₁ = 15.9, J₂ = 7.1 Hz, 1 H), 2.74 (m, 1 H), 3.54 (m, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 4.05 (ddd, J₁ = 9.8, J₂ = 8.5 Hz, J₃ = 4.3 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 6.54 (m, 1 H), 6.76 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.54 (s, 1 H).

10

20

鏡像体過剰率は、キラルHPLC分析[250 mm × 4.6 mm chiral cell (登録商標) AD-Hカラム、ヘキサン中15%のIPA、1 mL/分。第1ピーク-(S)-tert-ブチル2-(7-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a]インドール-1-イル)アセテート、t_r = 13.8分; 第2ピーク-(R)-tert-ブチル2-(7-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a]インドール-1-イル)アセテート、t_r = 15.0分]によって決定できる。

【1031】

(実施例1.8)

粉末X線回折

粉末X線回折(PXRD)データを、45 kVおよび40 mAに設定されたCu源、Cu(K_α)放射線およびX'CeLerator検出器を備えたX'Pert PRO MPD粉末回折計(PANalytical, Inc.)で集めた。試料を試料ホルダーに加え、スパチュラおよび計量紙で平らにならした。試料を回転させて、X線ディフラクトグラム(diffraction)を2θ範囲5~40°の2θにわたる12分の走査によって得た。回折データをX'Pert Data Viewerソフトウェア、バージョン1.0aおよびX'Pert HighScoreソフトウェア、バージョン1.0bを用いて検査して、分析した。

30

【1032】

(実施例1.9)

示差走査熱分析

示差走査熱分析(DSC)研究を、TA Instruments Q2000を使用して加熱速度10 °/分で行った。装置を、インジウム標準品の融点および融解のエンタルピーを使用して温度およびエネルギーについて校正した。熱事象(脱溶媒和、融解など)を、Universal Analysis 2000ソフトウェア、バージョン4.1D、Build 4.1.0.16を使用して評価した。

40

【1033】

(実施例1.10)

熱重量分析

熱重量分析(TGA)を、TA Instruments TGA Q500またはQ5000を使用して加熱速度10 °/分で行った。装置を、秤用の基準分銅ならびに炉用

50

のAlumelおよびNickel標準品(キュリー点測定)を使用して校正した。重量損失などの熱事象を、Universal Analysis 2000ソフトウェア、バージョン4.1D、Build 4.1.0.16を使用して算出する。

【1034】

(実施例1.11)

動的水分収着(DMS)

化合物約5mgから約20mgを、VTI秤上のタール試料ホルダーに置くことによって、試料を動的水分収着分析のために調製した。装置は、動的水分収着分析機、VTI Corporation、SGA-100である。乾燥工程を40 および約1%RHで1時間行う。等温は25 である。どちらが初めに起こるとしても、 $dm/dt = 0.010$ の10分にわたる%重量変化(5回の重量読み取り)または2時間が、次の工程に続く前に必要である。上記のとおり平衡化された試料の含水量を、30%RHから90%RHへ、次いで10%RHへと戻して決定した。

【1035】

(実施例1.12)

式(Ia)の(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸の結晶質形態(From)の調製

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸(102mg)をIPA(0.5mL)中で16時間スラリー化し、真空濾過によって集めて、表題化合物88mgを固体として得た。表題化合物のPXRD図を図1に示す; DSCおよびTGAを図2に示し、DMSを図3に示す。

【1036】

(実施例1.13)

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸L-リシン塩の調製

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸L-リシン塩を、IPA、MeCN、THF、アセトン、EtOAcおよびEtOHなどの様々な異なる溶媒を使用して調製することに成功した。これらの異なる溶媒を利用する各調製が、PXRDによって決定すると同じ結晶形をもたらした。2つの代表的な方法を下記に記載する。

【1037】

方法1:

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸(2.7265g、5.6579mmol)をアセトン(90mL)に溶かし、外部油浴を使用して45 に加熱した。L-リシン水溶液(2.829mL、2.0M)を加えて、白色の沈殿物を形成させた。油浴をオフにして、溶液を室温に徐々に冷却した。冷却後に、攪拌を全部で18時間継続した。固体を濾過によって集めて、L-リシン塩の(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸2.58gを得た。表題化合物のPXRD図を図4に示し; DSCおよびTGAを図5に示す。

【1038】

方法2:

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イ

10

20

30

40

50

ル)酢酸(2.0 g、4.15 mmol)をアセトニトリル(66 mL)に加熱(70、油浴)しながら溶かし、2.0 MのL-リシン水溶液(2.075 mL、4.15 mmol)を加えた。加えた後に、油浴をオフにして、反応物を室温に徐々に冷却し、16時間攪拌した。白色の固体を真空濾過によって集め、所望の(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸L-リシン塩2.365 g(収率91%)を得た。

【1039】

(実施例1.14)

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸ナトリウム塩水和物の調製

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸(20 mg)をIPA(0.5 mL)に加熱しながら溶かし、2.0 MのNaOH(21 µL)を加えた。溶液を室温に冷却し、24時間攪拌した。IPAをデカンテーションによって除去した後に、その結果形成した固体を集めた。

【1040】

表題化合物のPXRD図を図7に示し; DSCおよびTGAを図8に示す。TGAサーモグラムは、約6.6%の重量損失を示し、これは、塩が二水和物であることを示している。

【1041】

(実施例1.15)

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸エチレンジアミン塩水和物の調製

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸(15 mg)をTHF(0.5 mL)に溶かし、エチレンジアミン水溶液(16 µL、2.27 M)を加えた。均一な溶液を室温で2日間攪拌した。次いで、ACN(300 µL)を加え、反応物をもう1日室温で攪拌した。反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、EtOAc 0.5 mLを加えた。室温で24時間攪拌した後に、固体が形成し、これを濾過によって集めた。表題化合物のPXRD図を図10に示し; DSCおよびTGAを図11に示す。

【1042】

(実施例1.16)

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(TRIS)塩の調製

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸(15 mg、0.0311 mmol)をEtOAc(0.5 mL)に溶かし、60に加熱した。2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール水溶液(TRIS、8.0 µL、4.0 M)を加えた。反応混合物を24時間かけて室温に冷却し、固体を濾過によって集めた。表題化合物のPXRD図を図13に示し、DSCおよびTGAを図14に示す。

【1043】

(実施例1.17)

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)

10

20

30

40

50

ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - アルギニン塩の調製

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 (15 mg) をアセトン (0.5 mL) に溶かし、60 に加熱した。L - アルギニン水溶液 (14 μ L、2.22 M) を加え、反応混合物を35 に冷却した。次いで、水 (14 μ L) を加え、混合物を24時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、EtOAcを加えて、白色の固体を得、これを濾過によって集めた。

【 1044 】

(実施例 1.18)

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸亜鉛塩の調製

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 [15 mg] を THF [0.5 mL] に溶かし、60 に加熱した。Zn (OAc)₂ 水溶液 [8.0 μ L、1.95 M] を加え、反応混合物を24時間かけて35 に冷却した。水 [8 μ L] を加え、混合物を室温で24時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、EtOAcを加えて白色の固体を得、これを濾過によって集めた。

【 1045 】

(実施例 1.19)

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸カルシウム塩の調製

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 (15 mg) をアセトンに溶かし、10分間60 に加熱した。Ca (OAc)₂ 水溶液 (15 μ L、1.04 M) を加えた。反応混合物を24時間かけて35 に冷却し、固体を濾過によって集めた。

【 1046 】

(実施例 1.20)

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 N - メチルグルカミン塩の調製

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 (15 mg、0.0311 mmol) をアセトン (0.5 mL) に溶かし、50 に加温した。N - メチルグルカミン水溶液 (14 μ L、2.27 M) を加え、混合物を24時間かけて30 に徐々に冷却した。反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、EtOAc (0.5 mL) を加えて固体を得、これを濾過によって集めた。

【 1047 】

(実施例 1.21)

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸カリウム塩の調製

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 (15 mg、0.031 mmol) を適切な溶媒 (THF またはアセトン、0.5 mL) に溶かし、60 に加熱した。2.08 M の KOH 水溶液 (15 mL、0.031 mmol) を加え、反応混合物を35 に冷却し、24時間撹拌した。固体生成物は得

10

20

30

40

50

られなかった。

【1048】

(実施例1.22)

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸マグネシウム塩の調製

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸(15mg、0.031mmol)を適切な溶媒(THFまたはアセトン、0.5mL)に溶かし、60℃に加熱した。1.04MのMg(OAc)₂水溶液(15mL、0.0156mmol)を加え、反応混合物を35℃に冷却し、24時間撹拌した。反応物を乾燥するまで蒸発させた。固体生成物は得られなかった。

10

【1049】

(実施例2)

ダイレクトcAMP測定のための均一時間分解蛍光(HTRF(登録商標))アッセイ
ダイレクトcAMP測定(Gabrielら、ASSAY and Drug Development Technologies、1巻:291~303頁、2003年)のためのHTRF(登録商標)アッセイおよびS1P1を安定導入された組換えCHO-K1細胞を使用して、化合物をS1P1受容体(例えば、ヒトS1P1受容体)のアゴニストについてスクリーニングした。CHO-K1細胞は、ATCC(登録商標)(Manassas, VA; カタログ# CCL-61)から得た。S1P1受容体のアゴニストを、ダイレクトcAMP測定のためのHTRF(登録商標)アッセイにおいてcAMP濃度を低下させる化合物として検出した。HTRF(登録商標)アッセイをまた、S1P1受容体アゴニストについてのEC₅₀値を決定するためにも使用した。

20

【1050】

アッセイの原理: HTRF(登録商標)アッセイキットはCisbio-US, Inc.(Bedford, MA; カタログ# 62AM4PEC)から購入した。キットによってサポートされるHTRF(登録商標)アッセイは、CHO-K1細胞によって産生される内生cAMPと色素d2で標識されたトレーサーcAMPとの間の競合イムノアッセイである。トレーサー結合は、Cryptateで標識されたモノクローナル抗cAMP抗体によって可視化される。特異的シグナル(即ち、蛍光共鳴エネルギー移動、FRET)は、標準品または試料中の非標識cAMPの濃度に対して反比例する。

30

【1051】

標準曲線: キット製造者の指示に従って、アッセイに含まれる標準品(0.17から712nMのcAMP)の蛍光比(665nm/620nm)を算出し、cAMP標準曲線を作成するために使用した。試料(試験化合物または化合物バッファー)の蛍光比を算出し、cAMP標準曲線を参照して、個々のcAMP濃度を推定するために使用した。

【1052】

アッセイのセットアップ: 2工程プロトコルを使用し、本質的にキット製造者の指示に従って、384ウェルプレートフォーマット(ProxiPlates; PerkinElmer, Fremont, CA; カタログ# 6008280)において、1ウェル当たり20μLの全容量で、HTRF(登録商標)アッセイを実施した。各実験ウェルに、IBMX(250μM)およびロリプラム(20μM)(ホスホジエステラーゼ阻害剤; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO; それぞれカタログ# I5879およびカタログ# R6520)を補足されている塩化カルシウムおよび塩化マグネシウムを含有するリン酸緩衝食塩水5μL(PBS+; Invitrogen, Carlsbad, CA; カタログ# 14040)中の組換えCHO-K1細胞1500個を、続いて、化合物バッファー5μL(NKH477 10μL(水溶性フォルスコリン誘導体; SigmaGen Laboratories, Gaithersburg, MD; カタログ# PKI-NKH477-010)を補足されているPBS+)中の試験化合物または化

40

50

合物バッファー 5 μ L を移した。次いで、プレート室温で 1 時間インキュベートした。次いで、キット製造者の指示に従って、溶解バッファー中の cAMP - d2 コンジュゲート 5 μ L および溶解バッファー中の Cryptate コンジュゲート 5 μ L を各ウェルに加えた。次いで、プレート室温で 1 時間さらにインキュベーションし、その後、アッセイプレートを読み取った。

【1053】

アッセイの読み出し：HTRF（登録商標）の読み出しを、PHERAstar（BMG LABTECH Inc.、Durham、NC）または EnVision（商標）（PerkinElmer、Fremont CA）マイクロプレートリーダーを使用して達成した。

10

【1054】

HTRF アッセイにおける (R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 (化合物 (Ia)) についての対応する活性を表 11 に示す。

【1055】

【表 11】

化合物	EC ₅₀ S1P1
(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸	28 μ M

20

（実施例 3）

S1P3 受容体におけるアゴニスト活性についての細胞 / 機能性 Ca²⁺ アッセイ

S1P3（優勢）、S1P2 および S1P5 受容体を内因生発現するが、S1P1 や S1P4 受容体は内因生発現しないヒト神経芽細胞腫細胞系をアッセイで使用するによって、mRNA 分析をベースとして、本発明の化合物が S1P3 受容体に対してアゴニスト活性を有さない、または実質的に有さないことを示すことができる (Villullas ら、J. Neurosci. Res.、73 巻：215 ~ 226 頁、2003 年)。これらのうち、S1P3 および S1P2 受容体は、S1P などのアゴニストに対して、細胞内カルシウムの上昇を伴って応答する。試験化合物に応答して細胞内カルシウムが上昇しない、または実質的に上昇しないことは、試験化合物が、S1P3 受容体に対してアゴニスト活性を示さない、または実質的に示さないことを表している。そのようなアッセイは、例えば Caliper Life Sciences (Hopkinton、MA) によって商業的に行われ得る。

30

【1056】

アッセイ：ヒト神経芽細胞腫細胞を洗浄し、生理学的バッファーに再懸濁させる。次いで、細胞に、細胞内カルシウムを測定する色素を負荷する。S1P を、参照アゴニストとして使用する。S1P または試験化合物を加えた後に、蛍光を 485 nm 励起 / 525 nm 発光で 2 秒毎に少なくとも 60 秒間測定する。次いで、カルシウムイオノフォア A23187 を、内部陽性対照として加える。

40

【1057】

（実施例 4）

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸 L - リシン塩の、雄の BALB / c マウスでの末梢リンパ球減少 (PLL) アッセイにおける効果

マウス PLL アッセイ

50

動物：雄のBALB/cマウス(Charles River Laboratories、Wilmington、MA)を、ケージ1つ当たり4匹収容し、湿度制御(40~60%)および温度制御(68~72°F)施設内、12時間：12時間の明/暗サイクル(午前6:30に点灯)で、食物(Harlan Teklad、Orange、CA、Rodent Diet 8604)および水を自由にとらせるようにして維持した。試験前に、マウスを動物施設に(約)1週間順応させた。

【1058】

PLLアッセイ：マウスに、0.300mg/kgの経口用量の(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸L-リシン塩または投与用ビヒクル(水中0.5%のメチルセルロース)を10mL/kgの全容量で与えた。末梢血試料を投与後5時間目に採取した。マウスにイソフルランで麻酔をかけ、血液を、心臓穿刺を介して採取した。リンパ球数を含めた全血球数(complete cell count)(CBC)を、CELL-DYN(登録商標)3700(Abbott Laboratories、Abbott Park、IL)機器を使用して得た。結果を図15に示すが、ここで、末梢血リンパ球(PBL)数は、5時間群について示されている。ビヒクルと比較しての試験化合物によるPBL数の低下は、試験化合物が末梢リンパ球減少に活性を示すか、それを誘導することを表している。図15の精査から、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸L-リシン塩は、マウスでのPBL減少(リンパ球減少)の誘導について活性を示したことが明らかである。

10

20

【1059】

(実施例5)

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸の、雄のSprague-Dawleyラットでの末梢リンパ球減少(PLL)アッセイにおける効果

ラットPLLアッセイ

動物：雄のSprague-Dawleyラット(Charles River Laboratories、Hollister、CA)を収容し、湿度制御(40~60%)および温度制御(68~72°F)施設内、12時間：12時間の明/暗サイクル(午前6:30に点灯)で、食物(Harlan Teklad、Orange、CA、Rodent Diet 8604)および水を自由にとらせるようにして維持した。試験前に、ラットを動物施設に(約)1週間順応させた。

30

【1060】

PLLアッセイ：ラットに、1.0mg/kgの経口用量の(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸または投与用ビヒクル(水中0.5%のメチルセルロース)を1mL/kgの全容量で与えた。末梢血試料を投与後5時間目に採取した。血液を、留置カテーテルを介して採取した。リンパ球数を含めた全血球数(CBC)を、CELL-DYN(登録商標)3700(Abbott Laboratories、Abbott Park、IL)機器を使用して得た。結果を図16に示すが、ここで、末梢血リンパ球(PBL)数は、5時間群について示されている。ビヒクルと比較しての試験化合物によるPBL数の低下は、試験化合物が末梢リンパ球減少に活性を示すか、それを誘導することを表している。図16の精査から、(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸は、ラットでのPBL減少(リンパ球減少)の誘導について活性を示したことが明らかである。

40

50

【1061】

(実施例6)

(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル)酢酸L - リシン塩の、実験的自己免疫脳脊髄炎(EAE)に対する効果

実験的自己免疫脳脊髄炎(EAE)という多発性硬化症のための動物モデルにおいて本発明の化合物が治療効力を有することを示すことによって、本発明の化合物が多発性硬化症において治療効力を有することを示すことができる。特定の例示的な十分に確立されたモデルにおいて、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質(MOG)ペプチドを注射するか、ミエリン塩基性タンパク質(MBP)を注射するか、プロテオリビドタンパク質(PLP)ペプチドを注射することによって、EAEをげっ歯類において誘発する。

10

【1062】

A. マウスにおけるMOG誘発EAE

動物：雌のC57BL/6マウス(研究開始のとき8から10週齢)(Jackson Laboratory、Bar Harbor、ME)を、ケージ1つ当たり4匹収容し、湿度制御(40~60%)および温度制御(68~72°F)施設内、12時間:12時間の明/暗サイクル(午前6:30に点灯)で、食物(Harlan Teklad、Orange、CA、Rodent Diet 8604)および水を自由にとらせるようにして維持した。試験前に、マウスを動物施設に1週間順応させた。

20

【1063】

EAEの誘発：4mg/mLの加熱殺菌したMycobacterium tuberculosisを含有する完全フロイントアジュバントと1:1で乳化された全部で100μgのMOG₃₅₋₅₅ペプチドを用いて、マウスの後側腹部に50μLを皮下免疫した。マウスはまた、免疫の日およびその48時間後に、腹腔内に百日咳毒素200ngを与えられる。

【1064】

臨床的スコアリング：疾患症状の重症度を次のとおりスコアリングした(順に重症度は高くなる)：0 = 正常；1 = 弱々しい尾または後肢の衰弱；2 = 弱々しい尾および肢の衰弱/2本以上の肢の衰弱；3 = 重度の肢の衰弱または肢1本が麻痺；4 = 2本以上の肢の麻痺；5 = 死亡。

30

【1065】

薬物処置：マウスに、ビヒクルまたは(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル)酢酸L - リシン塩を1日1回、3日目から21日目まで経口投与した。投与容量は5mL/kgであった。化合物(Ia)を例えば、0.1mg/kg、0.3mg/kgおよび1.0mg/kgで投与した。マウスを毎日体重測定した。マウスを疾患症状について7日目以降は毎日監視した。21日目の最後の投与の後、疾患の進行を毎日さらに2週間監視した。ビヒクルと比較しての(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル)酢酸L - リシン塩による疾患症状の重症度の軽減が図17に示されており、これは、(R) - 2 - (9 - クロロ - 7 - (4 - イソプロポキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル)酢酸L - リシン塩がEAEにおいて治療効力を示すことを明らかに示している。

40

【1066】

B. マウスにおけるPLP誘発EAE

動物：雌のSJL/Jマウス(研究開始のとき8から10週齢)(Jackson Laboratory、Bar Harbor、ME)を、ケージ1つ当たり4匹収容し、湿度制御(40~60%)および温度制御(68~72°F)施設内、12時間:12時間の明/暗サイクル(午前6:30に点灯)で、食物(Harlan - Teklad、W

50

estern Res、Orange、CA、Rodent Diet 8604) および水を自由にとらせるようにして維持する。試験前に、マウスを動物施設に1週間順応させる。

【1067】

EAEの誘発：4 mg/mLの加熱殺菌した *Mycobacterium tuberculosis* を含有する完全フロイントアジュバントと1:1で乳化された100 µgのPLP₁₃₉₋₁₅₁ ペプチドを用いて、マウスを皮下免疫する。マウスはまた、免疫の日に腹腔内に百日咳毒素200 ng および48時間後に第2の200 ng用量を与えられる。

【1068】

臨床的スコアリング：疾患症状の重症度を次のとおりスコアリングする（順に重症度は高くなる）：0 = 正常；1 = 弱々しい尾または後肢の衰弱；2 = 弱々しい尾および肢の衰弱 / 2本以上の肢の衰弱；3 = 重度の肢の衰弱または肢1本が麻痺；4 = 2本以上の肢の麻痺；5 = 死亡。

【1069】

薬物処置：マウスに、ビヒクルまたは試験化合物を1日1回、3日目から21日目まで経口投与する。投与容量は5 mL/kgである。試験化合物を例えば、1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kgまたは30 mg/kgで投与する。マウスを毎日体重測定する。マウスを疾患症状について7日目以降は毎日監視する。21日目の最後の投与の後、疾患の進行を毎日さらに2週間監視する。

【1070】

C. ラットにおけるMBP - 誘発EAE

動物：雄のLewisラット（研究開始のとき325 ~ 375 g）（Harlan、San Diego、CA）を、ケージ1つ当たり2匹収容し、湿度制御（30 ~ 70%）および温度制御（20 ~ 22 °C）施設内、12時間：12時間の明/暗サイクル（午前6:30に点灯）で、食物（Harlan-Teklad、Western Res.、Orange、CA、Rodent Diet 8604）および水を自由にとらせるようにして維持する。試験前に、ラットを動物施設に1週間順応させる。研究の間、臨床的スコアリングの前に毎日午前11時に、ラットを体重測定する。

【1071】

EAEの誘発：ミエリン塩基性タンパク質（MBP；モルモット）を無菌食塩水に、1 mg/mLの濃度で溶かし、次いで、完全フロイントアジュバント（1 mg/mL）と1:1で乳化する。この乳剤50 µLを、足底内（i.p.）注射によって各ラットの両方の後肢（hind paw）に、ラット1匹当たり100 µLの全注射容量およびラット1匹当たりMBP 50 µgの全用量で投与する。

【1072】

臨床的スコアリング：体重測定の後、薬物投与の前に毎日、疾患症状の重症度をスコアリングする。疾患症状の重症度を次のとおりスコアリングする（順に重症度は高くなる）：0 = 正常；1 = 尾または肢の衰弱；2 = 尾および肢の衰弱；3 = 重度の後肢（hind limb）の衰弱または肢1本が麻痺；4 = 尾の緊張喪失および2本以上の肢の麻痺；5 = 死亡。

【1073】

薬物処置：ラットに、0日目のMBP注射の1時間前およびその後は臨床的スコアリングの後に毎日、研究期間にわたってビヒクルまたは試験化合物を経口投与する。投与容量は5 mL/kgである。試験化合物を例えば、1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kgまたは30 mg/kgで投与する。ビヒクルと比較しての試験化合物による疾患症状の重症度の軽減は、試験化合物がEAEにおいて治療効力を表すことを示している。

【1074】

（実施例7）

I型糖尿病に対する化合物の効果

10

20

30

40

50

マウスでのシクロフォスファミド誘発Ⅰ型糖尿病などのⅠ型糖尿病のための動物モデルを使用して、本発明の化合物がⅠ型糖尿病において治療効力を有することを示すことができる。

【1075】

動物：ベースラインの血液グルコース測定値を、9～10週齢の雌のNOD/Ltjマウス(Jackson Laboratory、Bar Harbor、ME)から得、実験の開始前に、それらが血糖正常である(血液グルコースが80～120mg/dL)ことを保証する。OneTouch(登録商標)Ultra(登録商標)メーターおよび検査用ストリップ(LifeScan、Milpitas、CA)を使用して、血液グルコースを尾の出血から測定する。

10

【1076】

Ⅰ型糖尿病のシクロフォスファミド誘発：0日目および14日目に、血糖正常NODマウスに、0.9%食塩水に溶かしたシクロフォスファミド水和物4mg(200mg/kg)を腹腔内注射する。マウスが糖尿病性(血液グルコースが>250mg/dL)であれば、それらには、14日目のシクロフォスファミドのブースター用量を与えない。

【1077】

薬物処置：マウスに1日1回、0日目から25日目まで、ビヒクルまたは試験化合物を経口投与する。均一な懸濁物を保証するために音波発生装置を使用して、化合物を0.5%メチルセルロースビヒクルに懸濁させる。マウスを週に2回体重測定し、体重に応じて投与する。投与容量は、5mL/kgである。試験化合物を例えば、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kgまたは30mg/kgで投与する。血液グルコースを週に2回測定する。25日目に投与を完了した後、マウスの監視を続け、血液グルコース測定を週に1回、3週間行う。ビヒクルと比較しての試験化合物による血糖正常の促進は、試験化合物がⅠ型糖尿病において治療効力を表すことを示している。

20

【1078】

(実施例8)

同種移植片の生存

例えば、動物モデルでの皮膚同種移植片の生存を延ばすことにおいて本発明の化合物が治療効力を有することを示すことによって、本発明の化合物が、同種移植片の生存を延ばすことにおいて治療効力を有することを示すことができる。

30

【1079】

動物：雌のBalb/cマウス(研究開始のとき6から7週齢)(Jackson Laboratory、Bar Harbor、ME)を、ケージ1つ当たり4匹収容し、湿度制御(40～60%)および温度制御(68～72°F)施設内、12時間：12時間の明/暗サイクル(午前6：30に点灯)で、食物(Harlan Teklad、Orange、CA、Rodent Diet 8604)および水を自由に与えさせるようにして維持する。雌のC57BL/6マウス(研究開始のとき8から10週齢)(Jackson Laboratory、Bar Harbor、ME)も同様に収容し、維持する。試験前に、マウスを動物施設に1週間順応させる。

【1080】

40

皮膚同種移植片：Balb/cおよびC57BL/6マウスを皮膚同種移植のモデルにおいて、それぞれドナーおよびレシピエントとして使用する。ドナーBalb/c/Jマウスに麻酔をかけ、腹部皮膚の0.5cm直径の全層面(full thickness area)を外科的に切除する。Balb/cマウスから得られた皮膚移植片を、麻酔をかけられたレシピエントC57BL/6マウスの背部に縫合する。縫合された同種移植片をワセリンガーゼおよびBolster包帯で7日間覆う。同種移植されたマウスをそれぞれマウス8匹からなる8群に分ける。

【1081】

臨床的スコアリング：移植片の80%超が壊死した初日として定義される拒絶まで、毎日、皮膚同種移植片を検査し、デジタル画像で記録する。拒絶された移植片の組織学的分

50

析を、ヘマトキシリンおよびエオシン（H & E）染色された切片で実施する。任意選択の関連研究では、移植後5日目に、末梢リンパ節および脾臓から単離されたリンパ球をカウントし、フローサイトメトリーによって、活性化マーカー（例えば、T細胞活性化マーカー）について特徴付ける。また5日目には、移植片を移植されたレシピエントから除去し、小さな断片に切り、コラゲナーゼで消化し、Ficoll-Paque（Pharmacia Biotech、Uppsala、Sweden）で沈降させて、移植片浸潤リンパ球を単離し、これをカウントし、フローサイトメトリーによって活性化マーカー（例えば、T細胞活性化マーカー）について特徴付ける。5日目の移植片の組織学的分析は、ヘマトキシリンおよびエオシン（H & E）染色された切片で実施することができる。

【1082】

薬物処置：マウスに、ビヒクルまたは試験化合物を1日1回、移植の日から研究が終了するまで、例えば14、21または28日目まで経口投与する。投与容量は5 mL / kgである。試験化合物を例えば、1 mg / kg、3 mg / kg、10 mg / kgまたは30 mg / kgで投与する。ビヒクルと比較しての試験化合物による皮膚同種移植片の拒絶時間の遅延は、試験化合物が皮膚同種移植片の生存を延ばすことにおいて治療効力を表すことを示している。

【1083】

（実施例9）

大腸炎に対する化合物の効果

大腸炎のための動物モデルを使用して、本発明の化合物が大腸炎に治療効力を有することを示すことができる。適切な動物モデルは、当分野で公知である（Boismenuら、J.Leukoc. Biol.、67巻：267～278頁、2000年）。大腸炎のための第1の例示的な動物モデルは、トリニトロベンゼンスルホン酸（TNBS）誘発大腸炎であり、これは、クローン病の場合のものと似ている臨床的および組織病理学的所見を表す（Neurathら、J. Exp.Med.、182巻：1281～1290頁、1995年；Boismenuら、J.Leukoc. Biol.、67巻：267～278頁、2000年）。大腸炎のための第2の例示的な動物モデルは、デキストラン硫酸ナトリウム（DSS）誘発大腸炎であり、これは、潰瘍性大腸炎の場合のものと似ている臨床的および組織病理学的所見を表す（Okayasuら、Gastroenterology、98巻：694～702頁、1990年；Boismenuら、J.Leukoc. Biol.、67巻：267～278頁、2000年）。化合物は、少なくともDSS誘発大腸炎およびTNBS誘発大腸炎での効力について、例えばJackson Laboratory（Bar Harbor、ME）によって商業的に試験され得る。

【1084】

A．大腸炎のためのマウスモデル

動物：雄のBALB / cマウス（研究開始のとき6週齢）（Jackson Laboratory、Bar Harbor、ME）を、ケージ1つ当たり4匹収容し、湿度制御（40～60%）および温度制御（68～72°F）施設内、12時間：12時間の明／暗サイクル（午前6：30に点灯）で、食物（Harlan Teklad、Orange、CA、Rodent Diet 8604）および水を自由にとらせるようにして維持する。試験前に、マウスを動物施設に1週間順応させる。

【1085】

大腸炎のTNBS誘発：マウスをベースラインの体重について体重測定し、消灯直前の午後6：15に開始して、以降その日は絶食させる（0日目）。翌朝（1日目）のほぼ午前7：30に、体重を再び測定する。マウスにイソフルランで麻酔をかけ、その後、大腸炎を誘発する。マウスを、尾をもって（by the tail）垂直位に保持して、肛門に完全に挿入した挿管針（22 g、1.5 in）を使用して、50%エタノール中のTNBS約150 mg / kg（容量で150 μL）を結腸内注射することによって、大腸炎をマウスにおいて誘発させる。マウスをさらに30秒間垂直に保持して、完全に吸収させ、かつ漏れを最小限にし、その後、マウスをそのケージに戻す。次いで、先行する約14時間の絶食の後に、マウスに食餌をとらせる。その後は毎朝、マウスの体重を測定する。

対照実験では、同じプロトコルを使用して、マウスに50%エタノールのみを与える。

【1086】

薬物処置：薬物処置を2日目を開始する。1日1回、2日目から実験の終結まで、例えば7、14または21日目に、マウスにビヒクルまたは試験化合物を経口投与する。投与容量は5 mL / kgである。試験化合物を例えば、1 mg / kg、3 mg / kg、10 mg / kgまたは30 mg / kgで投与する。

【1087】

臨床的スコアリング：実験が終了したら、結腸を摘出し、測定する。CO₂でマウスを安楽死させ、結腸を肛門から盲腸まで取り出す。切除された結腸を全長、肛門から炎症領域の末端までの長さおよび炎症（罹患）領域の長さについて測定する。測定の後に、食塩水でフラッシュすることによって、結腸から排泄物を除去し、次いで、より完全にクリアになるように切り開く。次いで、結腸を秤量し、中性緩衝ホルマリン（NBF；10%ホルマリン、pH 6.7～7.0）中に保存する。結腸組織をパラフィンに包埋し、ヘマトキシリンおよびエオシン（H&E）染色切片のために処理する。疾患症状の重症度を次のとおり、染色切片から組織学的にスコアリングする：0 = 炎症の証拠なし；1 = 高倍率視野の<10%で見られる浸潤を伴う低レベルの白血球浸潤、構造変化はなし；2 = 高倍率視野の10%から25%で見られる浸潤を伴う中程度の白血球浸潤および陰窩伸長および粘膜層を超えて広がってはいない腸壁肥厚、潰瘍形成はなし；3 = 高倍率視野の25%から50%で見られる高レベルの白血球浸潤および陰窩伸長および粘膜層を超える浸潤および腸壁肥厚および表在性の潰瘍形成；4 = 高倍率視野の>50%で見られる顕著な程度の経壁白血球浸潤および長く伸びた破壊された陰窩および腸壁肥厚および広範な潰瘍形成。ビヒクルと比較しての試験化合物による疾患症状の重症度の軽減は、試験化合物が大腸炎に治療効力を表すことを示している。

10

20

【1088】

B．大腸炎のためのラットモデル

動物：雄のWistarラット（研究開始のとき175～200 g）（Charles River Laboratories、Wilmington、MA）を、ケージ1つ当たり2匹収容し、湿度制御（40～60%）および温度制御（68～72°F）施設内、12時間：12時間の明/暗サイクル（午前6：30に点灯）で、食物（Harlan Teklad、Orange、CA、Rodent Diet 8604）および水を自由にとらせるようにして維持する。試験前に、ラットを動物施設に1週間順応させる。

30

【1089】

大腸炎のTNBS誘発：ラットをベースラインの体重について体重測定し、消灯直前の午後6：15を開始して、以降その日は絶食させる（0日目）。翌朝（1日目）のほぼ午前7：30に、体重を再び測定する。ラットにイソフルランで麻酔をかけ、その後、大腸炎を誘発する。ラットを、尾をもって垂直位に保持して、肛門に8 cm挿入した加工挿管針（7.5 Fr臍帯カテーテル（umbilical catheter）および14 gハブ）を使用して、50%エタノール中のTNBS約60 mg / kg（容量で500 μL）を結腸内注射することによって、大腸炎をラットにおいて誘発させる。ラットをさらに30秒間垂直に保持して、完全に吸収させ、かつ漏れを最小限にし、その後、ラットをそのケージに戻す。次いで、先行した約14時間の絶食の後に、ラットに食餌をとらせる。その後は毎朝、ラットの体重を測定する。対照実験では、同じプロトコルを使用して、ラットに50%エタノールのみを与える。

40

【1090】

薬物処置：薬物処置を2日目を開始する。1日1回、2日目から実験の終結まで、例えば7、14または21日目に、ラットにビヒクルまたは試験化合物を経口投与する。投与容量は5 mL / kgである。試験化合物を例えば、1 mg / kg、3 mg / kg、10 mg / kgまたは30 mg / kgで投与する。

【1091】

臨床的スコアリング：実験が終了したら、結腸を摘出し、測定する。CO₂でラットを

50

安楽死させ、結腸を肛門から盲腸まで取り出す。切除された結腸を全長、肛門から炎症領域の末端までの長さおよび炎症（罹患）領域の長さについて測定する。測定の後に、食塩水でフラッシュすることによって、結腸から排泄物を除去し、次いで、より完全にクリアになるように切り開く。次いで、結腸を秤量し、中性緩衝ホルマリン（NBF；10%ホルマリン、pH 6.7～7.0）中に保存する。結腸組織をパラフィンに包埋し、ヘマトキシリンおよびエオシン（H&E）染色切片のために処理する。疾患症状の重症度を次のとおり、染色切片から組織学的にスコアリングする：0 = 炎症の証拠なし；1 = 高倍率視野の<10%で見られる浸潤を伴う低レベルの白血球浸潤、構造変化はなし；2 = 高倍率視野の10%から25%で見られる浸潤を伴う中程度の白血球浸潤および陰窩伸長および粘膜層を超えて広がってはいない腸壁肥厚、潰瘍形成はなし；3 = 高倍率視野の25%から50%で見られる高レベルの白血球浸潤および陰窩伸長および粘膜層を超える浸潤および腸壁肥厚および表在性の潰瘍形成；4 = 高倍率視野の>50%で見られる顕著な程度の経壁白血球浸潤および長く伸びた破壊された陰窩および腸壁肥厚および広範な潰瘍形成。ビヒクルと比較しての試験化合物による疾患症状の重症度の軽減は、試験化合物が大腸炎に治療効力を表すことを示している。

10

【1092】

（実施例10）

ラットにおける心臓遠隔測定に対する化合物の効果

動物：Charles River Laboratories（Wilmington, MA）によって、雄のSprague-Dawleyラット（手術開始のとき250～300g）に、心臓送信デバイス（Data Sciences PhysioTel C50-PXT）が腹膜空間に、下行大動脈に挿入された感圧カテーテルと共に移植される。ラットを少なくとも1週間回復させる。ラットを個々のケージ内に収容し、湿度制御（30～70%）および温度制御（20～22℃）施設内、12時間：12時間の明/暗サイクル（午前7：00に点灯）で、食物（Harlan-Teklad、Orange, CA、Rodent Diet 8604）および水を自由にとらせるようにして維持する。試験前に、ラットを動物施設に1週間順応させる。

20

【1093】

心臓血管パラメーターの測定：移植された送信デバイスは、自由行動している意識のある動物における血圧（収縮期、拡張期、平均動脈、脈拍）、心拍数、体温および運動活動の連続測定を送信する。これらのデータは無線周波を介してコンピュータに送信され、コンピュータは、Data Sciences Aroom temperatureソフトウェアを使用して、データを1分平均（1 min average）にビン処理する。遠隔測定記録を正午に開始して、翌日の午前9：00まで続け、21時間にわたって行う。同時に最大8匹のラットを試験し、同じ8匹のラットを、主題内設計（within-subject design）における全ての処置群のために利用する。

30

【1094】

薬物処置：午後1：00に、ラットにビヒクルまたは化合物を経口注入する。全ての研究（ビヒクル+3用量）は、4つの別々の試験セッションを必要とし、これらを、月曜日 - 火曜日および木曜日 - 金曜日に行う。各試験セッションの間、8匹のラットを4つの処置群に分けて、各群がいずれの所定のセッションに対してN=2を含むようにする。ラットを後続の試験セッションにおいて交差設計で再試験して、4つのセッションの終了までに、全ての動物が全ての処置を擬無作為の順序で受け、各群がN=8を含むようにする。

40

【1095】

例示的な徐脈アッセイ：ラットを使用して、本発明の化合物が徐脈に関して活性を有さないか、または実質的に有さないことを示し得ることが明らかに企図されている。例としてであって限定ではないが、ラットにビヒクルまたは試験化合物を投与し、次いで、心拍数を120分間にわたって測定する。ビヒクルと比較すると、試験化合物にตอบสนองしての心拍数の低下がないか、または実質的にないことは、試験化合物が、徐脈に関して活性を表さないか、または実質的に表さないことを示している。

50

【 1 0 9 6 】

当業者であれば、本発明の意図から逸脱することなく、本明細書に記載されている例示的な実施例に様々な変更、追加、置換および変形を加えることができ、したがってそれらは、本発明の範囲内とみなされることを認める。これらに限定されないが、刊行物および仮特許出願および通常特許出願を含めた上記で参照された文献は全て、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【 1 0 9 7 】

本出願を通してどの参照文献の引用も、そのような参照文献が本出願の先行技術であることを認めるものとして解釈されるべきではない。

【 図 1 】

結晶(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジロキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸のPXRDディフракショングラム

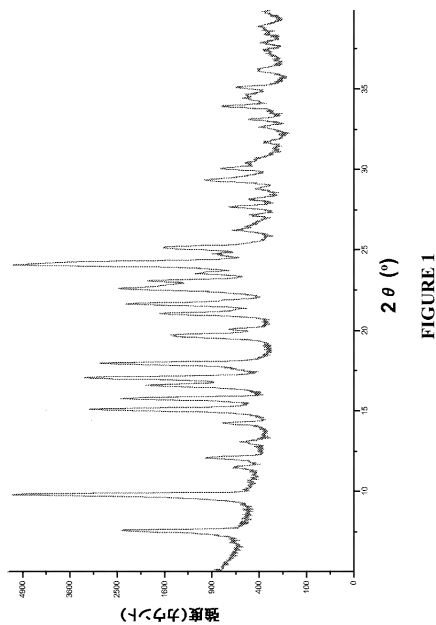


FIGURE 1

【 図 2 】

結晶(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジロキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸のDSCおよびTGAサーモグラム

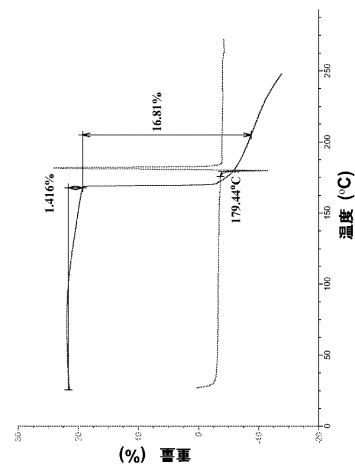


FIGURE 2

【 図 3 】

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジロキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸の動的水分収着プロファイル

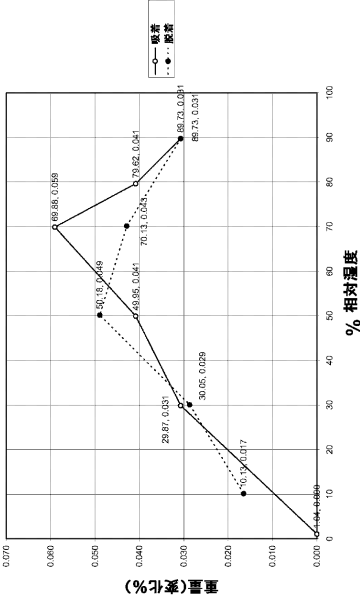


FIGURE 3

【 図 4 】

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジロキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸のPXRDTファクトグラム

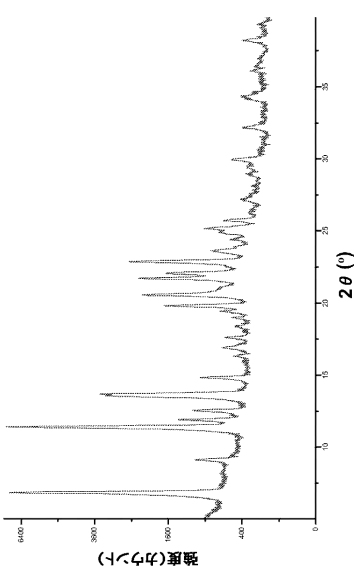


FIGURE 4

【 図 5 】

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジロキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸のDSCおよびTGAカーブ

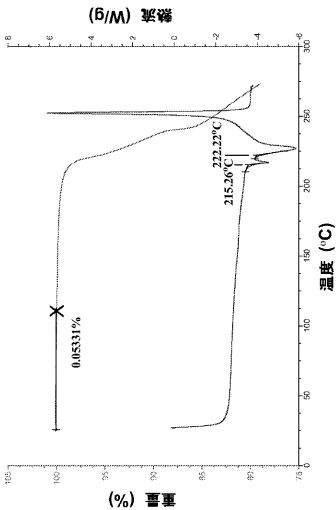


FIGURE 5

【 図 6 】

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジロキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸の動的水分収着プロファイル

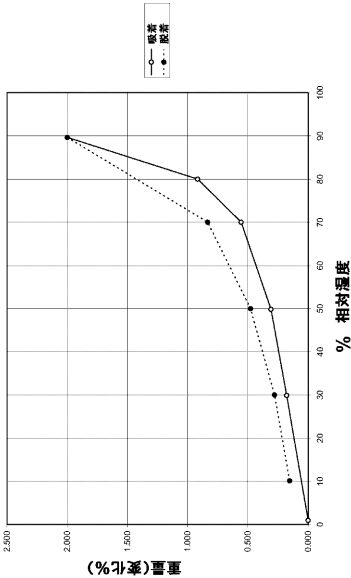


FIGURE 6

【 図 7 】

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸ナトリウム塩水和物のPXRDディフラクトグラム

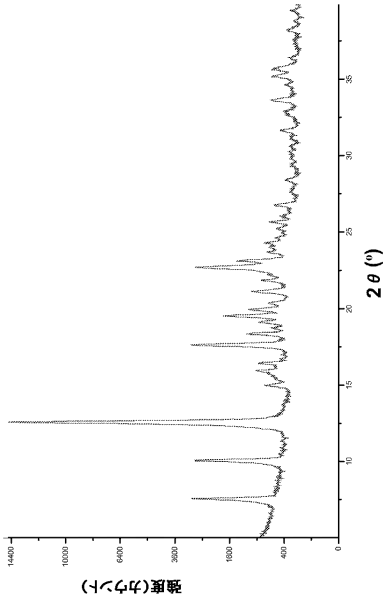


FIGURE 7

【 図 8 】

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸ナトリウム塩水和物のDSCおよびTGAサーモグラム

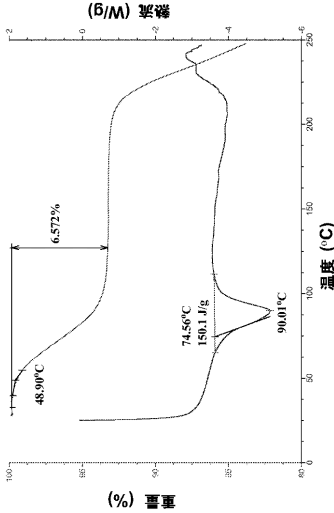


FIGURE 8

【 図 9 】

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸ナトリウム塩水和物の動的水分収着プロファイル

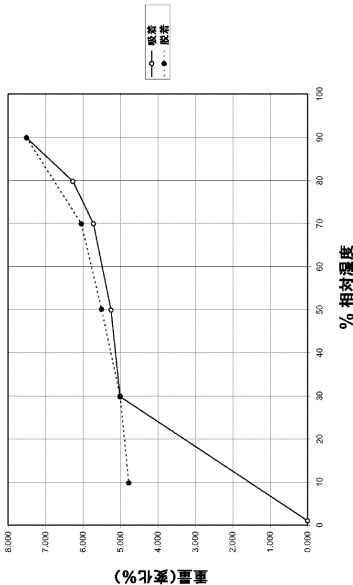


FIGURE 9

【 図 10 】

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸エチレンジアミン塩水和物のPXRDディフラクトグラム

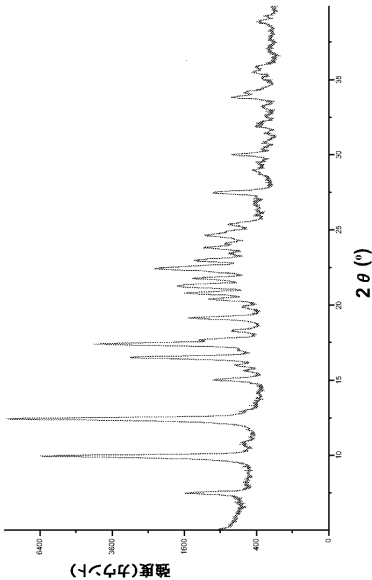


FIGURE 10

【 図 1 1 】

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジロキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸エチレンジアミン塩水和物のDSCおよびTGAサーモグラム

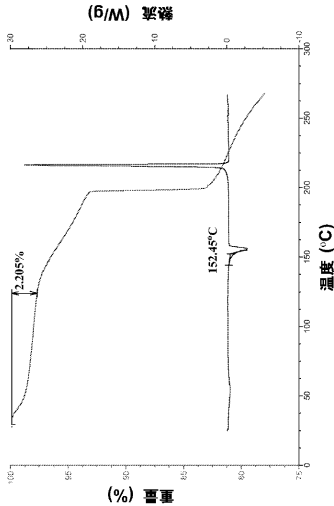


FIGURE 11

【 図 1 2 】

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジロキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸エチレンジアミン塩水和物の動的水分吸着プロファイル

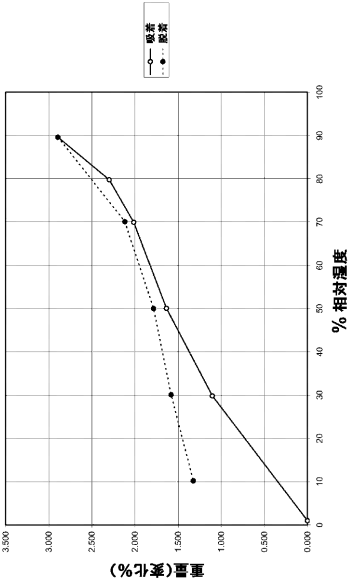


FIGURE 12

【 図 1 3 】

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジロキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(TRIS)塩のPXRDプロファイル

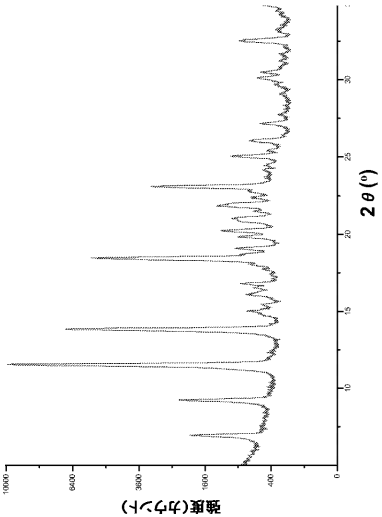


FIGURE 13

【 図 1 4 】

(R)-2-(9-クロロ-7-(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジロキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(TRIS)塩のDSCおよびTGAサーモグラム

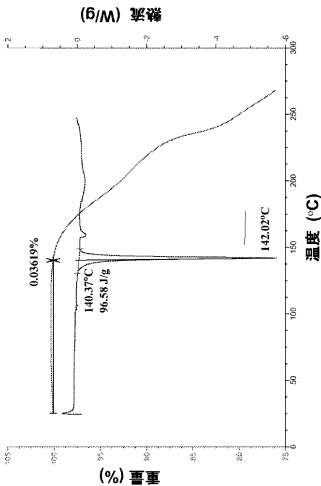
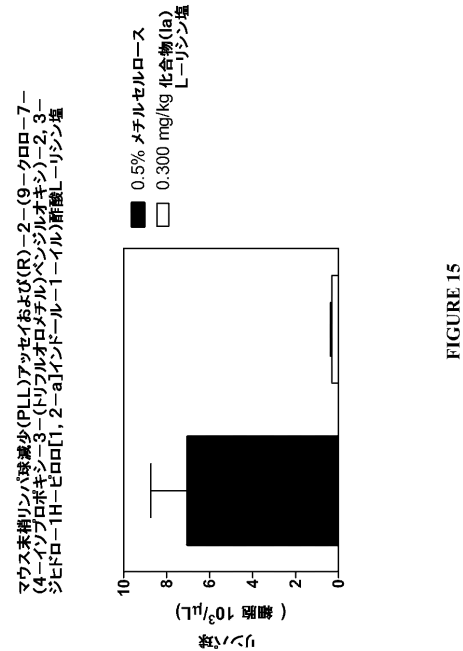
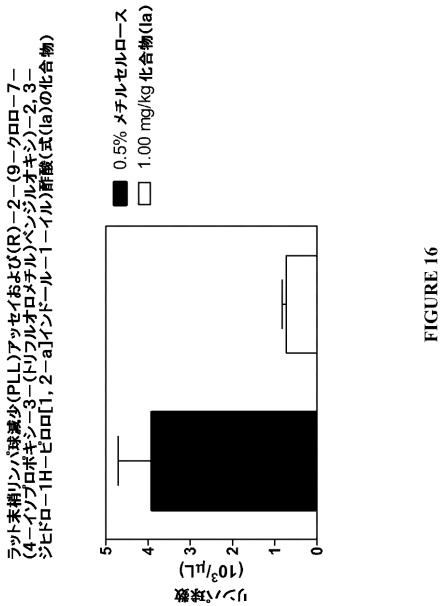


FIGURE 14

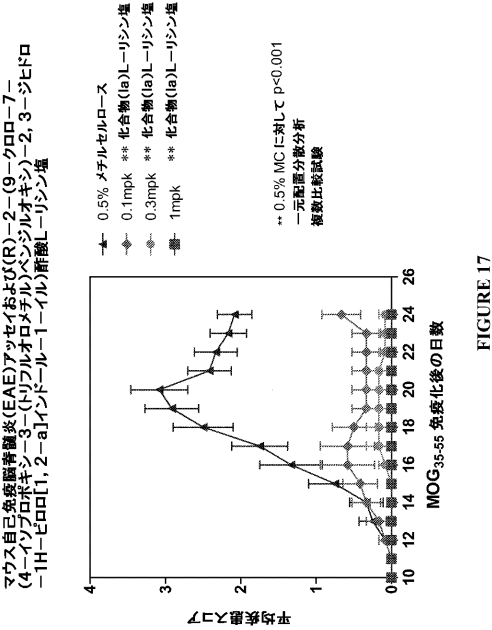
【 図 1 5 】



【 図 1 6 】



【 図 1 7 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2011/026806

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D487/04 A61K31/407 A61P31/12 A61P37/00 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 practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, 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	WO 2009/094157 A1 (ARENA PHARM INC [US]; JONES ROBERT M [US]; BUZARD DANIEL J [US]; KAWAS) 30 July 2009 (2009-07-30) the whole document	1-28, 38-56
A	VACHAL PETR ET AL: "Highly selective and potent agonists of sphingosine-1-phosphate 1 (S1P1) receptor", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 16, no. 14, 15 July 2006 (2006-07-15), pages 3684-3687, XP002515397, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2006.04.064 [retrieved on 2006-05-06] the whole document	1-28, 38-56
----- -/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document 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
18 April 2011		11/07/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Usueli, Ambrogio

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2011/026806

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO 2010/027431 A1 (ARENA PHARM INC [US]; JONES ROBERT M [US]; BUZARD DANIEL J [US]; KAWAS) 11 March 2010 (2010-03-11) cited in the application figures 2,6,7; compound 29 -----	1-28, 38-56

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
 PCT/US2011/026806
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

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

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

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

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

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

see additional sheet

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

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

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

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-28, 38-56

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/ US2011/ 026806

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-28, 38-56

Salts of (Ia) and intermediates containing tricyclic moiety

2. claims: 29-37

Preparation of compounds (IIk)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/026806

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009094157 A1	30-07-2009	AU 2009206733 A1	30-07-2009
		CA 2711887 A1	30-07-2009
		CN 101981030 A	23-02-2011
		EP 2252615 A1	24-11-2010
		JP 2011510073 A	31-03-2011
		US 2010292233 A1	18-11-2010

WO 2010027431 A1	11-03-2010	AU 2009288738 A1	11-03-2010
		CA 2733671 A1	11-03-2010
		US 2011160243 A1	30-06-2011

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
	A 6 1 P 1/16	

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

- (72)発明者 ジョーンズ, ロバート エム.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サンディエゴ, コルテ ルズ デル ソル 1 0 9 3 7
- (72)発明者 バザード, ダニエル ジェイ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 9, サンディエゴ, ジャナル ウェイ 1 4 4 9 4
- (72)発明者 ガルバウイ, タウフィック
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 2 9, エスコンディード, ロミカ プレイス 2 3 4 0
- (72)発明者 ジョンソン, ベンジャミン アール.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 6, サンディエゴ, サマーデール ロード 8 5 7 4, ナンバー 1 4 6
- (72)発明者 カセム, ミッシェル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 9 1 0, チュラ ビスタ, パセオ エントラダ 1 1 1 2
- (72)発明者 シュレイダー, トーマス オー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 0 1, サンディエゴ, 6 ティーエイチ アベニュー 5 7 5, ナンバー 5 0 8
- (72)発明者 スティルン, スコット
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 8, サンディエゴ, カーメル リッジ ロード 1 4 7 1 0

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB04 CC04 DD10 EE01 FF02 GG02 GG03 HH01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB03 MA01 MA04 ZA02 ZA66 ZA75
ZA81 ZA89 ZA94 ZB08 ZB15 ZC35 ZC41

【要約の続き】

おける根底にある欠陥によって特徴付けられる状態または例えば病的であり得るような脈管形成に関連する状態の処置において有用である S 1 P 1 受容体修飾物質として同定されている。