(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-546584
(P2023-546584A)
(43)公表日　令和5年11月6日(2023.11.6)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 401/04	*(2006.01)*	C07D	401/04	4C063
C07D 403/04	*(2006.01)*	C07D	403/04	4C086
A61K 31/454	*(2006.01)*	A61K	31/454	
A61K 31/403	*(2006.01)*	A61K	31/403	
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全63頁）

(21)出願番号　特願2023-524127(P2023-524127)
(86)(22)出願日　令和3年10月21日(2021.10.21)
(85)翻訳文提出日　令和5年6月6日(2023.6.6)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/056003
(87)国際公開番号　WO2022/087234
(87)国際公開日　令和4年4月28日(2022.4.28)
(31)優先権主張番号　63/104,933
(32)優先日　令和2年10月23日(2020.10.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　500436215
ザ ボード オブ トラスティーズ オブ ザ ユニバーシテイ オブ イリノイ
アメリカ合衆国、イリノイ、アーバナ、サウス ライト ストリート ５０６、ヘンリー アドミニストレイション ビルディング ３５２
(74)代理人　110000855
弁理士法人浅村特許事務所
(72)発明者　ハーゲンロザー、ポール ジェイ．
アメリカ合衆国、イリノイ、シャンペーン、ウェッジウッド ロード ２６０７
(72)発明者　ボードロー、マシュー
アメリカ合衆国、イリノイ、アーバナ、イー．アンバー レイン ２０１６、ユニ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＥＲ陽性がんに選択的な抗がん化合物

(57)【要約】
治療抵抗性ＥＲａ陽性の乳がん細胞、卵巣がん細胞及び子宮内膜がん細胞を死滅させる小分子ＥＲα生体調節剤が開示される。一実施形態では、小分子生体調節剤は、ＢＨＰＩ及び他の従来の療法（内分泌療法、タモキシフェン、及びフルベストラント／ＩＣＩ）と比較して、治療抵抗性がん細胞を死滅させる増加した能力のために、治療的有用性が増加している。小分子生体調節剤は、がん細胞の増殖を阻害するだけでなく、がん細胞を死滅させ、数年後の腫瘍の再活性化を防ぐ。ＥｒＳＯ－ＤＦＰなどの本発明の化合物は、乳がん、卵巣がん、子宮がん、子宮頸がん、子宮内膜がんなどのＥＲａ陽性がんの治療に有効である。

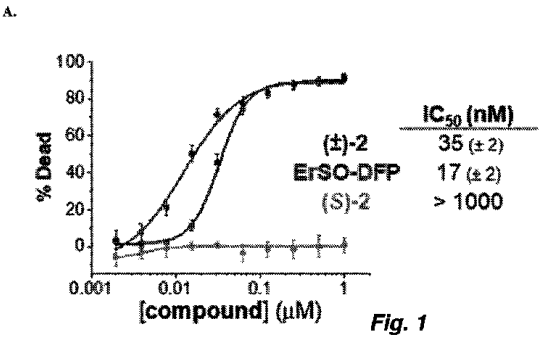
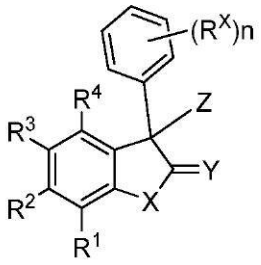


Fig. 1

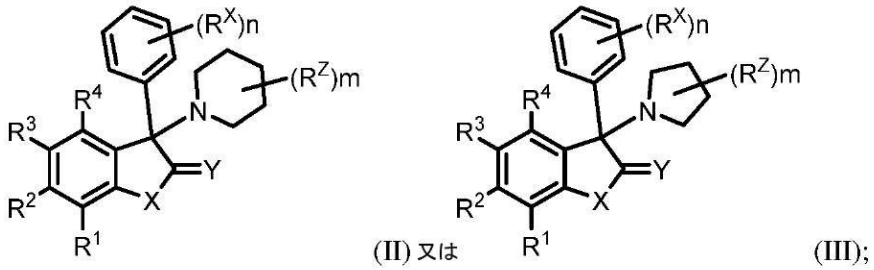
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
【化１】



(I),

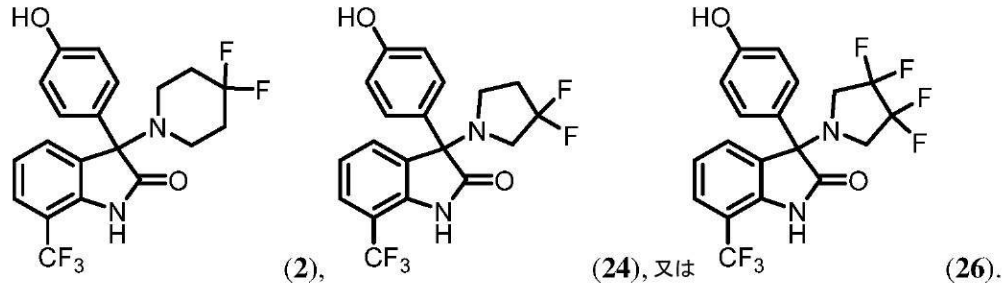
（式中、
Ｘは、Ｏ、Ｓ又はＮＲ^{A}であり；
Ｙは、ＮＲ^{A}、Ｏ又はＳであり；
各Ｒ^{A}は、独立して、Ｈ、アルキル、又は窒素保護基であり；
Ｒ^{1}は、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、ハロ、－ＯＲ^{B}、－ＳＲ^{B}又はＮ（Ｒ^{B}）$_{2}$であり；
Ｒ^{2}、Ｒ^{3}及びＲ^{4}は、それぞれ独立して、Ｈ、トリフルオロメチル、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、ハロ、－ＯＲ^{B}、－ＳＲ^{B}又はＮ（Ｒ^{B}）$_{2}$であり；
各Ｒ^{B}は、独立して、Ｈ、トリフルオロメチル、アルキル、又はヘテロ原子保護基であり；
各Ｒ^{X}は、独立して、ＯＨ、ハロ、アルキル、－ＯＲ^{C}、－ＳＲ^{C}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{C}であり；
各Ｒ^{C}は、独立して、Ｈ、トリフルオロメチル、アルキル、又はヘテロ原子保護基であり；
ｎは、１、２、３、４、５又は０であり；ならびに
Ｚは、１つ以上の置換基で置換されていてもよい６、５、４、７又は８員窒素含有複素環であり；
各アルキル、シクロアルキル、複素環、アリール及びヘテロアリールは、１つ以上の置換基で置換されていてもよい）
の化合物
又はその塩。
【請求項２】
ＸがＮＨであり、ＹがＯである、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Ｒ^{1}が、ＣＦ$_{3}$又はＣＨ$_{3}$である、請求項１又は２に記載の化合物。
【請求項４】
Ｒ^{2}、Ｒ^{3}及びＲ^{4}が、それぞれ独立して、Ｈ又はハロである、請求項１又は２に記載の化合物。
【請求項５】
Ｒ^{X}がＯＨである、請求項１又は２に記載の化合物。
【請求項６】
１個のＲ^{X}基が、フェニル環のパラ位又はメタ位に結合している、請求項１又は２に記載の化合物。
【請求項７】
ｎが、１、２又は３である、請求項１又は２に記載の化合物。
【請求項８】

Ｚが、６員窒素含有複素環の窒素原子で結合した６員窒素含有複素環である、請求項１又は２に記載の化合物。
【請求項９】
Ｚが、２個又は１個のハロ基で置換されている、請求項８に記載の化合物。
【請求項１０】
Ｚが４，４－ジフルオロピペリジニルである、請求項１又は２に記載の化合物。
【請求項１１】
窒素含有複素環が、それぞれ１～６個の置換基で置換されていてもよいピペリジン、ピロリジン、モルホリン、ピペラジン、アゼパンである、請求項１又は２に記載の化合物。
【請求項１２】
式ＩＩ又はＩＩＩ：
【化２】



(II) 又は (III);

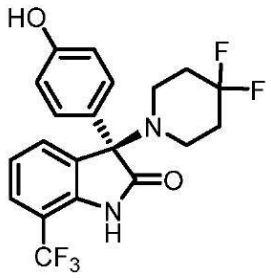
（式中、
各R^Zは、独立して、ハロ、ニトロ、アルキル、－OR^D、－SR^D、－$S(=O)_2R^D$であり、各R^Dは、独立して、Ｈ、トリフルオロメチル、アルキル、又はヘテロ原子保護基であり、及び
ｍは、２、０、１、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１又は１２である）
によって表される、請求項１に記載の化合物。
【請求項１３】
ＸがＮＨであり、ＹがＯであり、R^1がCF_3又はCH_3であり、R^2、R^3及びR^4が、それぞれ独立して、Ｈ又はハロであり、R^XがＯＨであり、及びｎが１、２又は３である、請求項１２に記載の化合物。
【請求項１４】
ｍが２であり、各R^Zがハロである、請求項１２又は１３に記載の化合物。
【請求項１５】
各ハロがフルオロである、請求項１４に記載の化合物。
【請求項１６】
化合物が、２、２４、又は２６：
【化３】



(2), (24), 又は (26).

である、請求項１又は１２に記載の化合物。
【請求項１７】
化合物ＥｒＳＯ－ＤＦＰ（（Ｒ）－２）：

【化４】



(ErSO-DFP).

【請求項１８】
請求項１、１２又は１７に記載の化合物を、薬学的に許容される担体と組み合わせて含む、医薬組成物。
【請求項１９】
ＥＲα陽性がんを治療する方法であって、ＥＲα陽性がんを有する対象に、治療有効量の請求項１、１２又は１７に記載の化合物を投与することを含み、ＥＲα陽性がんがそれによって治療される、上記方法。
【請求項２０】
ＥＲα陽性がんが、乳がん、卵巣がん、子宮がん、子宮頸がん、又は子宮内膜がんである、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
化合物が、
（Ｒ）－３－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）－３－（４－ヒドロキシフェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オン；又は
（Ｓ）－３－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）－３－（４－ヒドロキシフェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オン
である、請求項１９に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、参照により本明細書に組み込まれる、２０２０年１０月２３日に出願された米国仮特許出願第６３／１０４，９３３号に対する３５　Ｕ．Ｓ．Ｃ．§１１９（ｅ）の下での優先権を主張する。
【背景技術】
【０００２】
ＥＲαを直接的又は間接的に標的化することは、ＥＲα＋乳がんを治療するための最も重要な標的化戦略である。そのような戦略は、細胞の成長及び増殖の誘導におけるＥＲαの標準的な機能を遮断することを目指すので、内分泌療法と呼ばれる。患者は、最初は内分泌療法（典型的にはタモキシフェン、フルベストラント、アナストロゾールなど）から恩恵を受けるが、薬物耐性及び腫瘍の再成長は避けられず、大きな臨床的課題である。内分泌療法とＣＤＫ４／６又はＰＩ３ＫＣＡ阻害剤との最近の組合せをもってしても、薬物耐性の致死的な疾患が依然として蔓延している。これらの耐性腫瘍は、典型的にはそれらのＥＲα過剰発現を維持し、ＥＲαを利用する薬物、特に新しい機構を介して作用する薬物が、典型的には薬物耐性と考えられ、他の治療選択肢によって十分に対処されない多様な患者集団に対して有意な臨床的利益を提供し得ることを示唆する。
【０００３】
従来の小胞体ストレス応答（ＵＰＲ）は、不十分なタンパク質折りたたみ能力に応答したシグナル伝達を特徴とする。将来の過活性化成長を「予測」して細胞によって活性化されるＵＰＲの別の形態、すなわち予測的ＵＰＲ（ａ－ＵＰＲ）がある。このａ－ＵＰＲは

、ＥＲα、アンドロゲン受容体、上皮成長因子受容体などを含むホルモン特異的受容体にわたって保存された機構であり、ａ－ＵＰＲの誘導は、ＥＲαの非標準的機能と考えることができる。ａ－ＵＰＲは細胞保護的であり、様々な状況において薬物耐性と関連付けられているが、持続的活性化はがん細胞に対して毒性であり、腫瘍保護経路を強力かつ選択的な抗がん戦略に変換する機会である。

【０００４】

本発明者らは最近、ＥＲα＋がん細胞においてＥＲα依存性ａ－ＵＰＲを過剰活性化し、複数のマウスモデルでＥＲα＋乳房腫瘍の根絶をもたらす化合物である小分子ＥｒＳＯを報告した。ＥｒＳＯは、内分泌療法に対する主要な臨床的耐性機構であるＥＲαの変異（Ｙ５３７Ｓ及びＤ５３８Ｇ）を含む乳がん細胞株に対する活性を維持する。短いインキュベーション時間（例えば６又は２４時間）での培養中のＥＲα＋細胞に対するＥｒＳＯの選択性は印象的であり、ＥＲα＋がん細胞株とＥＲα－がん細胞株との間で細胞IC_{50}に３５０倍を超える差がある。さらに、ＥＲα陰性ＭＤＡ－ＭＢ－２３１トリプルネガティブ乳がん細胞へのＥＲαのノックインは、細胞培養物及び異種移植モデルの両方においてこれらの細胞をＥｒＳＯに対して劇的に感作する。ＥｒＳＯがＥＲαのこの非標準的活性（ａ－ＵＰＲの誘導）を利用する能力は、おそらくＥｒＳＯが腫瘍退縮を誘導することを可能にし、内分泌療法で典型的に観察される細胞増殖抑制活性とは対照的である。

【０００５】

したがって、単に細胞増殖抑制性ではなく、細胞傷害性である新しい小分子治療薬が、より効果的ながん治療を提供するために緊急に必要とされている。

【発明の概要】

【０００６】

エストロゲン受容体アルファ陽性（ＥＲα＋）乳がんは、この疾患の最も一般的なタイプであり、米国では毎年２０万人を超える新規症例が診断されている。これらのがんでは、ＥＲαが腫瘍の成長及び疾患の進行を促進し、したがってＥＲαをＥＲαアンタゴニスト及び分解薬（例えばタモキシフェン、フルベストラント）で直接、又はアロマターゼ阻害剤で間接的に標的化することが成功した治療戦略であり、これらの患者の全生存期間が有意に増加した。しかしながら、そのような処置は治癒的であることは稀であり、患者は、典型的には転移性の薬物耐性（ＥＲα変異及び他の機構による）疾患に屈する。小分子であるＥｒＳＯは、ＥＲαを標的とする臨床的に承認された薬物とは異なる機構、すなわち予測的小胞体ストレス応答の過剰活性化を介して、ＥＲα＋乳がん細胞の強力なＥＲα依存性死滅を誘導する。ＥｒＳＯは、ＥＲα＋乳がんの複数のマウスモデルにおいて顕著な活性を有し、多くの場合、完全な腫瘍根絶を誘導する。重要なことに、ＥｒＳＯは、乳がん細胞株及び変異ＥＲαによる内分泌療法に抵抗性である前臨床腫瘍モデルにおいて評価された場合でさえ、強力かつ有効である。ＥｒＳＯは、ＥＲα＋腫瘍を標的とする新しい薬物として非常に有望であるが、高濃度及び長いインキュベーション時間では、培養中のＥＲα陰性（ＥＲα－）細胞に何らかの影響を及ぼす。

【０００７】

本明細書では、構造活性相関を確立し、ＥＲα＋細胞とＥＲα－細胞との間でさらに広い差次的活性を有する新しい変異体を同定することに主に焦点を当てて、ＥｒＳＯの改変バージョンの構築を報告する。これらの試験の過程で、本発明者らは、細胞培養中のＥＲα＋乳がん細胞の死滅を誘導するための卓越した有効性を維持する化合物であるＥｒＳＯ－ＤＦＰが、ＥＲα－がん細胞よりもＥＲα＋がん細胞に対する著明に増強された選択性、増大したインビボ忍容性、及びインビボでの顕著な抗腫瘍効果を有し、マウス同所性異種移植モデルにおいて大きなＥＲα＋腫瘍の劇的な退縮を誘導することを発見した。ＥｒＳＯ－ＤＦＰ及び関連分子は、ＥＲα＋がんの治療のための興味深い新規クラスの化合物である。

【０００８】

したがって、一実施形態では、本発明は、式Ｉ：

【化１】

(I),

（式中、
Ｘは、Ｏ、Ｓ又はＮＲ^{A}であり；
Ｙは、Ｏ、Ｓ又はＮＲ^{A}であり；
各Ｒ^{A}は、独立して、Ｈ、アルキル、又は窒素保護基であり；
Ｒ^{1}は、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、ハロ、－ＯＲ^{B}、－ＳＲ^{B}又はＮ（Ｒ^{B}）$_{2}$であり；
Ｒ^{2}、Ｒ^{3}及びＲ^{4}は、それぞれ独立して、Ｈ、トリフルオロメチル、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、ハロ、－ＯＲ^{B}、－ＳＲ^{B}又はＮ（Ｒ^{B}）$_{2}$であり；
各Ｒ^{B}は、独立して、Ｈ、トリフルオロメチル、アルキル、又はヘテロ原子保護基であり；
各Ｒ^{X}は、独立して、ＯＨ、ハロ、アルキル、－ＯＲ^{C}、－ＳＲ^{C}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{C}であり；
各Ｒ^{C}は、独立して、Ｈ、トリフルオロメチル、アルキル、又はヘテロ原子保護基であり；
ｎは、０、１、２、３、４又は５であり；ならびに
Ｚは、１つ以上の置換基で置換されていてもよい３～８員窒素含有複素環であり；
各アルキル、シクロアルキル、複素環、アリール及びヘテロアリールは、１つ以上の置換基で置換されていてもよい）
の化合物
又はその塩
を提供する。

【０００９】

置換されている場合、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、及びヘテロアリールは、ＯＨ、ハロ、ニトロ、アルキル、及び本明細書で以下に論じる置換基について定義される置換基の群から選択される１つ以上の置換基で置換され得る。例えば、アルキルを２個又は３個のハロ基で置換して、それぞれジハロアルキル又はトリハロアルキル（トリフルオロメチルなど）を提供することができる。したがって、式Ｉの任意のアルキル基又は置換基を置換して、トリフルオロメチル基を得ることができる。

【００１０】

一実施形態では、ＸはＮＨであり、ＹはＯである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、ＣＦ$_{3}$又はＭｅである。様々な実施形態では、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}及びＲ^{4}は、それぞれ独立して、Ｈ又はハロである。特定の実施形態では、Ｒ^{X}はＯＨである。様々な実施形態では、ｎは、１、２又は３である。

【００１１】

特定の実施形態では、Ｒ^{X}はＯＨであり、ｎは１、２又は３である。様々な実施形態は、Ｒ^{X}がＯＨであり、ｎが１もしくは２であり、Ｒ^{X}基が、それらが結合しているフェニル環のメタ位もしくはパラ位に位置するか、又はＲ^{X}がＯＨであり、ｎが１であり、Ｒ^{X}基が、それが結合しているフェニル環のパラ位に位置する式Ｉの化合物を含む。

【００１２】

いくつかの実施形態では、Ｚは、複素環の窒素原子によって式Ｉに結合した３、４、５、６、７又は８員窒素含有複素環である。様々な実施形態では、複素環は、１つ又は２つのハロ基によって置換され得る。さらなる実施形態では、複素環は、ピペリジン環の３位で１つ又は２つのフルオロ基によって置換されたピペリジンである。さらなる実施形態では、複素環は、それぞれ１～６個の置換基で置換されていてもよいピペリジン、モルホリン、ピペラジン、ピロリジン、アゼパン、アジリジン、アゼチジン、又はアゾカンである。いくつかの実施形態では、Ｚは、４，４－ジフルオロピペリジニル、３，３－ジフルオロピロリジニル、又は３，３，４，４－テトラフルオロピロリジニルである。

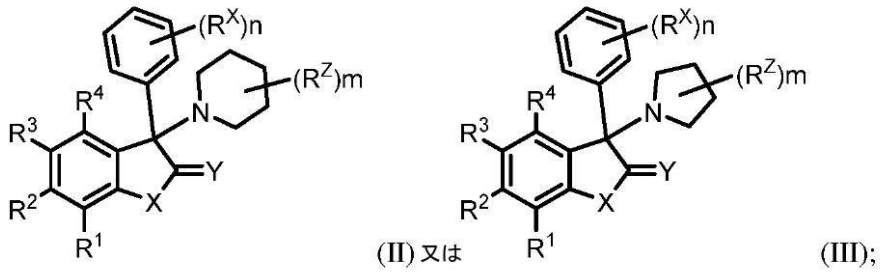
【００１３】

一実施形態では、式Ｉの化合物は左旋性である。代替の実施形態では、化合物は、右旋性の式Ｉのものである。

【００１４】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、式ＩＩ又はＩＩＩ：

【化２】



（式中、各Ｒ^{Z}は、独立して、ＯＨ、ハロ、ニトロ、アルキル、－ＯＲ^{D}、－ＳＲ^{D}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{D}であり、各Ｒ^{D}は、独立して、Ｈ、トリフルオロメチル、アルキル、又はヘテロ原子保護基であり、ｍは０～１２である）

の化合物又はその塩である。

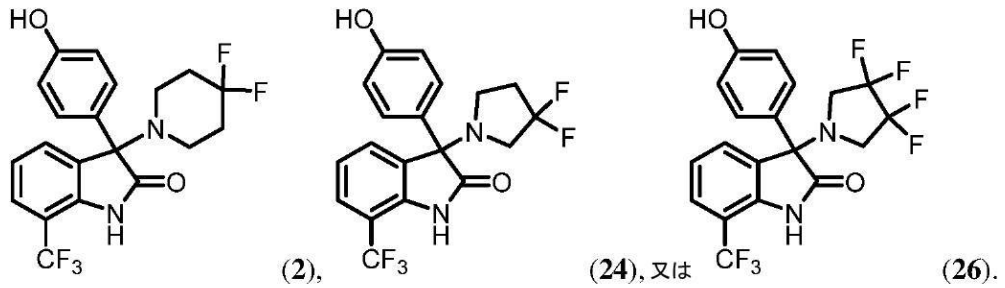
【００１５】

いくつかの実施形態では、ＸはＮＨであり、ＹはＯであり、Ｒ^{1}はＣＦ$_{3}$又はＭｅであり、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}及びＲ^{4}は、それぞれ独立して、Ｈ又はハロであり、Ｒ^{X}はＯＨであり、ｎは１、２、又は３である。様々な実施形態では、ｍは２であり、各Ｒ^{Z}はハロである。さらなる実施形態では、各ハロはフルオロである。

【００１６】

いくつかの特定の実施形態では、式Ｉ、ＩＩ又はＩＩＩの化合物は、２、２４又は２６：

【化３】



である。

【００１７】

別の特定の実施形態では、式Ｉ又はＩＩの化合物は、ＥｒＳＯ－ＤＦＰ：

【化４】

(ErSO-DFP).

である。

【００１８】

本発明はまた、式Ｉ又はＩＩの化合物を、薬学的に許容される担体と組み合わせて含む、医薬組成物を提供する。

【００１９】

本発明はさらに、ＥＲα陽性がんを治療する方法であって、ＥＲα陽性がんを有する対象に、治療有効量の式Ｉ又はＩＩの化合物を投与し、それによってＥＲα陽性がんを治療することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、ＥＲα陽性がんは、乳がん、卵巣がん、子宮がん、子宮頸がん、又は子宮内膜がんである。特定の実施形態では、化合物はＥｒＳＯ－ＤＦＰである。

【００２０】

本明細書に記載される式の化合物は、アルファエストロゲン受容体（ＥＲα）に結合し、小胞体における小胞体ストレス応答（ＵＰＲ）の過剰活性化によってがん細胞を死滅させるか又はその成長を阻害することができる。様々な実施形態では、式Ｉの化合物は細胞傷害性である。したがって、様々な実施形態では、がんは、例えば、乳がん、卵巣がん、子宮がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、肺がん、膵臓がん、前立腺がん、又は結腸がんであり得る。

【００２１】

したがって、本発明は、式Ｉ～ＩＩＩの新規化合物、式Ｉ～ＩＩＩの化合物を合成するための中間体、ならびに式Ｉ～ＩＩＩの化合物を調製する方法を提供する。本発明はまた、他の有用な化合物の合成のための中間体として有用である式Ｉ～ＩＩＩの化合物を提供する。本発明は、ヒトなどの哺乳動物のがんを治療するための式Ｉ～ＩＩＩの化合物の使用を提供する。投与される化合物は、薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、又は担体を含む組成物の形態であり得る。

【００２２】

以下の図面は、本明細書の一部を形成し、本発明の特定の実施形態又は様々な態様をさらに実証するために含まれる。場合によっては、本発明の実施形態は、本明細書に提示される詳細な説明と組み合わせて添付の図面を参照することによって最もよく理解することができる。この説明及び添付の図面は、本発明の特定の具体的な例又は特定の態様を強調し得る。しかしながら、当業者は、例又は態様の一部が、本発明の他の例又は態様と組み合わせて使用され得ることを理解するであろう。

【図面の簡単な説明】

【００２３】

【図１】ＥｒＳＯ－ＤＦＰは、その前駆体であるＥｒＳＯと比較して優れたＬｉｐＥを有する活性抗がん剤である。

【図１Ａ】化合物と共に２４時間インキュベートしたＭＣＦ－７細胞に対するラセミ体２（（±）－２）、ＥｒＳＯ－ＤＦＰ及び（Ｓ）－２の生物学的活性。細胞生存率をアラマーブルー蛍光によって評価した。ラプチナール（１００μＭ）を１００％死滅対照として使用した。データを平均±ｓ．ｅ．ｍ．として示す；ｎ≧２の独立した反復。

【図１Ｂ】ＥｒＳＯ及びＥｒＳＯ－ＤＦＰの脂溶性効率。ＬｉｐＥの増加は、多くの場合

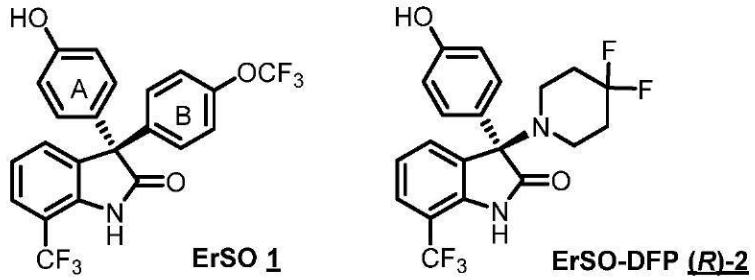
、より「薬物様」の特徴と関連している。
【図２】ＥｒＳＯ－ＤＦＰは、ＥｒＳＯよりも広い選択性ウィンドウでＥＲα陽性がん細胞株を強力に死滅させる。選択されたＥＲα陽性（赤色曲線）及びＥＲα陰性（青色曲線）のがん細胞株に対するＥｒＳＯ－ＤＦＰ及びＥｒＳＯ活性のＩＣ$_{50}$曲線。ＩＣ$_{50}$を決定するために、細胞をＥｒＳＯと共に２４時間（Ａ）又は７２時間（Ｂ）インキュベートした。生存率をアラマーブルー蛍光によって測定し、ラプチナール（１００μＭ）を１００％死滅対照として使用した。データを平均±ｓ．ｅ．ｍ．としてプロット／表示する；ｎ≧３の独立した反復。黒の両側矢印は、ＩＣ$_{50}$　ＭＣＦ－７と選択されたＥＲα陰性細胞株との間の治療域を示す（表３）。
【図３】ＥｒＳＯ－ＤＦＰは、ＥｒＳＯと同様の方法でａ－ＵＰＲを活性化する。ＭＣＦ－７細胞を、示されている化合物と共にインキュベートし、回収し、ａ－ＵＰＲ活性化のための重要なタンパク質のウエスタンブロット分析を行った。用量依存性（右側のブロット）のために、細胞を化合物と共に４時間インキュベートした（Ａ）。ＩｍａｇｅＪ及びローディング対照としてのアクチンバンドを使用して定量化を計算した。データを平均±ｓ．ｅ．ｍ．としてプロットする（Ｂ）。ブロットは、３回の独立した反復の代表的な画像である。
【図４】ＥｒＳＯ－ＤＦＰは、マウスに静脈内投与した場合、生物学的に適切な濃度を達成する。
【図４Ａ】ＥｒＳＯ－ＤＦＰの薬物動態（ＰＫ）実験の要約。データを平均±ｓ．ｅ．ｍ．としてプロットした；ｎ≧３匹のマウス／時点。
【図４Ｂ】模擬胃液（ＳＧＦ）安定性アッセイの結果。目的の化合物（１００μＭ）を、ペプシンを含むＳＧＦ中で示されている時間インキュベートし、化合物濃度をＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって測定した。次いで、濃度をｔ＝０試料に対して正規化し、残存％を計算し、プロットした。半減期（ｔ$_{1/2}$）及び曲線は、一相減衰方程式を用いてＧｒａｐｈＰａｄ　ＰＲＩＳＭで計算した（Ｙ０＝１００、プラトー＝０、Ｋ＞０）。エリスロマイシンは、公知の酸感受性陽性対照である。９５％ＣＩ：９５％信頼区間、ＳＤ：標準偏差。示されているデータはＮ＝２を代表する。
【図５】ＥｒＳＯ－ＤＦＰは、インビボで忍容性良好であり、血液脳関門浸透性である。Ｂ．マウスを１０ｍｇ／ｋｇ　Ｉ．Ｖ．のＥｒＳＯ－ＤＦＰ又はＥｒＳＯで処置し、１５分後、マウスを　　殺し、それらの血清及び脳を収集した（ｎ＝４匹のマウス／化合物）。ＥｒＳＯ／ＥｒＳＯ－ＤＦＰの濃度をＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって決定した。マウスあたりの平均血液を５８．５ｍＬ／ｋｇと概算した。データを平均±ｓ．ｅ．ｍ．としてプロットする。統計：両側不等分散ｔ検定；ｎ．ｓ．：有意差なし　ｐ＞０．０５（ｐ＝０．７２２４）。
【図６】ＥｒＳＯ－ＤＦＰ処置は、低用量で著しい腫瘍退縮をもたらし、これは、高いＭＴＤと相まって、大きな治療指数を有する化合物として示唆される。
【図６Ａ】ＥｒＳＯ－ＤＦＰは、ＥｒＳＯと同様の方法でＭＣＦ－７腫瘍を退縮させる。ＭＣＦ－７細胞（５×１０^{6}個）を、６０日Ｅ２ペレット（０．３６ｍｇ）を補充した卵巣摘出Ｎｕ／Ｊマウスの乳房脂肪パッドに注射し、得られた腫瘍を平均サイズ＞３００ｍｍ^{3}まで成長させた。次いで、群をＩ．Ｖ．投与によって１週間に１回、合計３回の投与（すなわち、３×週）で処置した；各処置群についてｎ＝６。１４日目以降はマウスを処置しなかった。
【図６Ｂ】Ａに示されているＭＣＦ－７同所性試験中に観察されたマウス体重の変化率の要約。二元配置ＡＮＯＶＡによって決定されたように、いずれの時点でも相互に統計的に有意な体重変化はなかった（ｎ．ｓ．、ｐ値＞０．０５）；各処置群についてｎ＝６。
【図７Ａ】２０ｍｇ／ｋｇ　Ｉ．ＶでのＥｒＳＯの薬物動態を示すグラフ。
【図７Ｂ】２０ｍｇ／ｋｇ　Ｉ．ＶでのＥｒＳＯ－ＤＦＰの薬物動態を示すグラフ。
【発明を実施するための形態】
【００２４】
　前臨床モデルからのデータに基づいて、ＥｒＳＯは広い治療域を有するようである；マ

ウス及びイヌにおいて１５０ｍｇ／ｋｇを超える経口用量で忍容される。しかしながら、改変された場合、さらにより有望な薬物をもたらす可能性があるＥｒＳＯの特性がある。第１に、経口投与と比較して、マウスにおけるＥｒＳＯの最大耐量は、静脈内投与した場合に有意に低く（２０ｍｇ／ｋｇ）、ラットではより低い最大耐量で、いくぶんかの種特異的感受性があるようである。第２に、示されているように、また本明細書でさらに詳述されるように、より長いインキュベーション時間及びより高い濃度では、ＥＲα－がん細胞に比べてＥＲα＋がん細胞における細胞死の誘導に対するＥｒＳＯの選択性が、場合によっては損なわれ始める。本明細書において、本発明者らは、ＥＲα非依存性効果を最小限に抑えた新しいリードを同定することを目的として、ＥｒＳＯに関連する新規化合物を構築及び評価しようと試みた；本発明者らは、そのような最適化された化合物がインビボでより広い治療域を有すると仮定した。それらの翻訳の見込みに加えて、より選択的な化合物はまた、ａ－ＵＰＲの堅固かつ清浄なＥＲα依存性活性化のための優れたプローブであろう。本発明者らは、ＥＲα＋乳がんのマウスモデルにおいて低用量で著しい腫瘍退縮を誘導する能力を維持しながら、培養中のＥＲα＋がん細胞に対する著明に増加した選択性、ＥｒＳＯ様のａ－ＵＰＲ活性化及び効力、インビボでのより大きな治療域、ならびに優れた薬物様特性を有する化合物であるＥｒＳＯ－ＤＦＰ（（Ｒ）－２、表１）を報告する。

【００２５】

チャート１．ＥｒＳＯ及びＥｒＳＯ－ＤＦＰの化学構造。

【化５】



【００２６】

定義

以下の定義は、本明細書及び特許請求の範囲の明確で一貫した理解を提供するために含まれる。本明細書で使用される場合、列挙される用語は以下の意味を有する。本明細書で使用される他のすべての用語及び語句は、当業者が理解するそれらの通常の意味を有する。そのような通常の意味は、Ｒ．Ｊ．Ｌｅｗｉｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．，２００１によるＨａｗｌｅｙ’ｓ Ｃｏｎｄｅｎｓｅｄ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ １４ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎなどの専門用語辞典を参照することによって得られ得る。

【００２７】

本明細書における「一実施形態」、「１つの実施形態」などへの言及は、記載される実施形態が特定の態様、特徴、構造、部分、又は特性を含み得るが、すべての実施形態が必ずしもその態様、特徴、構造、部分、又は特性を含むとは限らないことを示す。さらに、そのような語句は、必ずしもそうとは限らないが、本明細書の他の部分で言及される同じ実施形態を指し得る。さらに、特定の態様、特徴、構造、部分、又は特性が一実施形態に関連して説明される場合、明示的に記載されているか否かにかかわらず、他の実施形態に関するそのような態様、特徴、構造、部分、又は特性に影響を及ぼす又は関連付けることは、当業者の知識の範囲内である。

【００２８】

単数形「１つの」、及び「その」は、文脈上明確に異なる指示がない限り、複数の言及を含む。したがって、例えば、「１つの化合物」への言及は、複数のそのような化合物を

含み、その結果、１つの化合物Ｘは、複数の化合物Ｘを含む。特許請求の範囲は、任意の要素を除外するように作成され得ることにさらに留意されたい。したがって、この記述は、本明細書に記載の任意の要素、及び／又は特許請求の範囲の要素の列挙又は「否定的」限定の使用に関連して、「単独で」、「のみ」などの排他的な用語を使用するための先行詞として機能することが意図されている。

【００２９】

「及び／又は」という用語は、この用語が関連付けられている項目のいずれか１つ、項目の任意の組合せ、又は項目のすべてを意味する。「１つ以上」及び「少なくとも１つ」という語句は、特にその使用法の文脈で読まれる場合、当業者によって容易に理解される。例えば、この語句は、１、２、３、４、５、６、１０、１００、又は記載されている下限より約１０、１００、又は１０００倍高い上限を意味し得る。例えば、フェニル環上の１つ以上の置換基は、環上の１～５個の置換基を指す。

【００３０】

当業者に理解されるように、成分の量、分子量などの特性、反応条件を表すものを含むすべての数は近似値であり、すべての場合に「約」という用語によって修飾されていてもよいと理解される。これらの値は、本明細書の説明の教示を利用して当業者が得ようとする所望の特性に応じて異なり得る。そのような値は、それらのそれぞれの試験測定値で認められた標準偏差から必然的に生じる変動性を本質的に含むことも理解される。先行詞「約」を使用して値が近似値として表される場合、修飾語「約」のない特定の値もさらなる態様を形成することが理解されよう。

【００３１】

「約」及び「およそ」という用語は互換的に使用される。どちらの用語も、指定された値の±５％、±１０％、±２０％、又は±２５％の変動を指すことができる。例えば、「約５０」パーセントは、いくつかの実施形態では、４５から５５パーセントまでの変動、又は特定の請求項によって別段に定義される変動を有し得る。整数範囲について、「約」という用語は、範囲の各末端に列挙された整数より大きい及び／又は小さい１つ又は２つの整数を含むことができる。本明細書で別段の指示がない限り、「約」及び「およそ」という用語は、個々の成分、組成物、又は実施形態の機能性に関して同等である、列挙された範囲に近い値、例えば重量パーセントを含むことが意図されている。「約」及び「およそ」という用語はまた、この段落で上述したように、列挙された範囲の終点を修飾することができる。

【００３２】

当業者に理解されるように、ありとあらゆる目的のために、特に書面による説明を提供することに関して、本明細書に列挙されるすべての範囲はまた、そのありとあらゆる可能な部分範囲及び部分範囲の組合せ、ならびに範囲を構成する個々の値、特に整数値を包含する。したがって、２つの特定の単位の間の各単位も開示されていることが理解される。例えば、１０から１５が開示されている場合、１１、１２、１３、及び１４もまた、個別に、及び範囲の一部として開示されている。列挙される範囲（例えば重量パーセントまた炭素基）は、その範囲内の各特定の値、整数、小数、又は同一性を含む。列挙される範囲は、同じ範囲が少なくとも２等分、３等分、４等分、５等分、又は１０等分に分解されることを十分に説明し、可能にするものとして容易に認識され得る。非限定的な例として、本明細書で論じる各範囲は、下３分の１、中央３分の１、及び上３分の１などに容易に分解することができる。同じく当業者に理解されるように、「最大」、「少なくとも」、「より大きい」、「未満」、「より多い」、「以上」などのすべての言語は、列挙される数を含み、そのような用語は、上記で論じたように後で部分範囲に分解することができる範囲を指す。同様に、本明細書に列挙されるすべての比率は、より広い比率に含まれるすべての部分的比率も含む。したがって、ラジカル、置換基、及び範囲について列挙される特定の値は、例示のみを目的とする；それらは、ラジカル及び置換基についての他の定義された値又は定義された範囲内の他の値を排除しない。さらに、各範囲の終点は、他方の終点に関しても、及び他方の終点とは無関係にも、意味をなすことが理解されよう。

【００３３】
本開示は、体積、質量、パーセンテージ、比率などの変数に対する範囲、限界、及び偏差を提供する。「数値１」から「数値２」などの範囲は、整数及び小数を含む数値の連続する範囲を意味することが当業者には理解される。例えば、１から１０は、１、２、３、４、５、…９、１０を意味する。これはまた、１．０、１．１、１．２、１．３、…、９．８、９．９、１０．０も意味し、また１．０１、１．０２、１．０３なども意味する。開示される変数が「数値１０」未満の数である場合、これは、上記で論じたように、数値１０未満の整数及び小数を含む連続する範囲を意味する。同様に、開示される変数が「数値１０」より大きい数である場合、これは、数値１０より大きい整数及び小数を含む連続する範囲を意味する。これらの範囲は、上記で意味を説明した「約」という用語によって修飾され得る。

【００３４】
当業者はまた、メンバーがマルクーシュ群などの一般的な方法で一緒にグループ化される場合、本発明は、全体として列挙された群全体だけでなく、群の各メンバーを個別に、及び主要な群のすべての可能なサブグループを包含することを容易に認識するであろう。さらに、すべての目的のために、本発明は、主要な群だけでなく、群メンバーの１つ以上が存在しない主要な群も包含する。したがって、本発明は、列挙される群のメンバーのいずれか１つ以上の明示的な除外を想定する。したがって、ただし書きは、開示されるカテゴリ又は実施形態のいずれかに適用され得、それによって、列挙される要素、種、又は実施形態のいずれか１つ以上が、例えば明示的な否定的限定において使用するために、そのようなカテゴリ又は実施形態から除外され得る。

【００３５】
「接触すること」という用語は、例えば溶液中、反応混合物中、インビトロ、又はインビボで、例えば生理学的反応、化学反応、又は物理的変化をもたらすために、細胞レベル又は分子レベルにおいて、を含む、触れる、接触する、又は密接もしくは近接させる行為を指す。

【００３６】
「有効量」は、疾患、障害、及び／もしくは状態を治療するために、又は列挙される効果をもたらすために有効な量を指す。例えば、有効量は、治療されている状態又は症状の進行又は重症度を軽減するのに有効な量であり得る。治療有効量の決定は、十分に当業者の能力の範囲内である。「有効量」という用語は、例えば、宿主において疾患もしくは障害を治療もしくは予防するために、又は疾患もしくは障害の症状を治療するために有効である、本明細書に記載の化合物の量、又は本明細書に記載の化合物の組合せの量を含むことが意図されている。したがって、「有効量」は、一般に、所望の効果を提供する量を意味する。

【００３７】
あるいは、本明細書で使用される「有効量」又は「治療有効量」という用語は、治療されている疾患又は状態の症状の１つ以上をある程度緩和する、投与される薬剤又は組成物又は組成物の組合せの十分な量を指す。結果は、疾患の徴候、症状、もしくは原因の軽減及び／もしくは緩和、又は生物学的システムの任意の他の所望の変化であり得る。例えば、治療用途の「有効量」は、疾患症状の臨床的に有意な減少を提供するために必要とされる、本明細書に開示されるような化合物を含む組成物の量である。個々の症例における適切な「有効」量は、用量漸増試験などの技術を使用して決定され得る。用量は、１回以上の投与で投与することができる。しかし、有効用量と見なされるものの正確な決定は、患者の年齢、サイズ、疾患の種類又は程度、疾患の病期、組成物の投与経路、使用される補足療法の種類又は程度、進行中の疾患過程、及び所望の治療の種類（例えば積極的治療対従来の治療）を含むがこれらに限定されない、各患者に個別の因子に基づき得る。

【００３８】
「治療すること」、「治療する」及び「治療」という用語は、（ｉ）疾患、病的状態もしくは医学的状態の発生を防ぐこと（例えば予防）；（ｉｉ）疾患、病的状態もしくは医

学的状態を阻害するかもしくはその発症を阻止すること；（ｉｉｉ）疾患、病的状態もしくは医学的状態を緩和すること；及び／又は（ｉｖ）疾患、病的状態もしくは医学的状態に関連する症状を軽減することを含む。したがって、「治療する」、「治療」、及び「治療すること」という用語は、予防にまで拡大することができ、治療されている状態又は症状の進行又は重症度を予防する、予防、予防すること、低下させること、停止させること又は逆転させることを含み得る。したがって、「治療」という用語は、必要に応じて、医学的、治療的、及び／又は予防的投与を含むことができる。

【００３９】

本明細書で使用される場合、「対象」又は「患者」は、疾患又は他の悪性腫瘍の症状を有するか、又はそのリスクがある個体を意味する。患者は、ヒト又は非ヒト動物であり得、例えば、本明細書に記載されるマウスモデルなどの研究目的のための「モデル系」として使用される動物系統又は種を含み得る。同様に、患者は、成体又は若齢（例えば小児）のいずれかを含み得る。さらに、患者は、本明細書で企図される組成物の投与から利益を受ける可能性のある任意の生物、好ましくは哺乳動物（例えばヒト又は非ヒト動物）を意味し得る。哺乳動物の例としては、哺乳動物クラスの任意のメンバー：ヒト、チンパンジーなどの非ヒト霊長動物、ならびに他の類人猿及びサル種；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜；ウサギ、イヌ及びネコなどの飼育動物；ラット、マウス及びモルモットなどのげっ歯動物を含む実験動物が挙げられるが、これらに限定されない。非哺乳動物の例としては、鳥類、魚類などが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で提供される方法の一実施形態では、哺乳動物はヒトである。

【００４０】

本明細書で使用される場合、「提供する」、「投与する」、「導入する」という用語は、本明細書では互換的に使用され、所望の部位への化合物の少なくとも部分的な局在化をもたらす方法又は経路による対象への本開示の化合物の配置を指す。化合物は、対象の所望の位置への送達をもたらす任意の適切な経路によって投与することができる。

【００４１】

本明細書に記載される化合物及び組成物は、組成物の安定性及び活性を延長するためにさらなる組成物と共に、又は他の治療薬と組み合わせて投与され得る。

【００４２】

「阻害する」、「阻害すること」、及び「阻害」という用語は、疾患、感染、状態、又は細胞群の成長又は進行を遅らせる、停止させる、又は逆転させることを指す。阻害は、例えば、治療又は接触がない場合に起こる成長又は進行と比較して、約２０％、４０％、６０％、８０％、９０％、９５％、又は９９％を超えるものであり得る。

【００４３】

本明細書で使用される「実質的に」という用語は、広義の用語であり、限定されることなく、指定されるものの大部分であるが必ずしも全体ではないことを含む、その通常の意味で使用される。例えば、この用語は、完全な数値の１００％ではない可能性のある数値を指し得る。完全な数値は、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約６％、約７％、約８％、約９％、約１０％、約１５％、又は約２０％少なくてもよい。

【００４４】

「含む」という用語が本明細書で使用される場合は常に、「からなる」又は「から本質的になる」という用語が代わりに使用される選択肢が企図される。本明細書で使用される場合、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」は、「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、「含有する（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」又は「特徴とする（ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚｅｄ ｂｙ）」と同義であり、包括的又はオープンエンドであり、さらなる列挙されていない要素又は方法工程を排除しない。本明細書で使用される場合、「からなる」は、態様要素で指定されていない要素、工程、又は成分を排除する。本明細書で使用される場合、「から本質的になる」は、態様の基本的かつ新規な特徴に実質的に影響を及ぼさない材料又は工程を排除しない。本明細書ではいずれの場合も、「含む」、「から本質的になる」及び「からなる」という用語のいずれかは、他の２つの用語のいずれかと置き換え得る。本明細書に

例示的に記載される開示は、本明細書に具体的に開示されていない１つ以上の要素、１つ以上の制限がない場合に適切に実施され得る。

【００４５】

「ハロ」又は「ハロゲン化物」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードを指す。同様に、「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素を指す。

【００４６】

「アルキル」という用語は、例えば１～２０個の炭素原子、多くの場合１～１２、１～１０、１～８、１～６、又は１～４個の炭素原子を有する分岐又は非分岐炭化水素を指す。本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、以下に定義される「シクロアルキル」も包含する。例としては、メチル、エチル、１－プロピル、２－プロピル（イソプロピル）、１－ブチル、２－メチル－１－プロピル（イソブチル）、２－ブチル（ｓｅｃ－ブチル）、２－メチル－２－プロピル（ｔ－ブチル）、１－ペンチル、２－ペンチル、３－ペンチル、２－メチル－２－ブチル、３－メチル－２－ブチル、３－メチル－１－ブチル、２－メチル－１－ブチル、１－ヘキシル、２－ヘキシル、３－ヘキシル、２－メチル－２－ペンチル、３－メチル－２－ペンチル、４－メチル－２－ペンチル、３－メチル－３－ペンチル、２－メチル－３－ペンチル、２，３－ジメチル－２－ブチル、３，３－ジメチル－２－ブチル、ヘキシル、オクチル、デシル、ドデシルなどが挙げられるが、これらに限定されない。アルキルは、置換されていなくてもよく、又は例えば、以下に記載されるか又は他の箇所で本明細書に記載される置換基で置換されていてもよい。アルキルはまた、部分的又は完全に不飽和であってもよい。したがって、アルキル基の列挙は、アルケニル基又はアルキニル基を含むことができる。アルキルは、上記で説明し、例示したように、一価の炭化水素ラジカルであってもよく、又は二価の炭化水素ラジカル（すなわちアルキレン）であってもよい。

【００４７】

アルキレンは、炭素鎖の炭素又は２つの異なる炭素原子に２つの遊離原子価を有するアルキル基である。同様に、アルケニレン及びアルキニレンはそれぞれ、２つの異なる炭素原子に２つの遊離原子価を有するアルケン及びアルキンである。

【００４８】

「シクロアルキル」という用語は、例えば、単一の環状環又は複数の縮合環を有する３～１０個の炭素原子の環状アルキル基を指す。シクロアルキル基には、例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルなどの単環構造、又はアダマンチルなどの多環構造が含まれる。シクロアルキルは、置換されていなくてもよく、又は置換されていてもよい。シクロアルキル基は一価又は二価であり得、アルキル基について記載されているように置換されていてもよい。シクロアルキル基は、１つ以上の不飽和の部位を含んでもよく、例えば、シクロアルキル基は、例えば１－シクロペント－１－エニル、１－シクロペント－２－エニル、１－シクロペント－３－エニル、シクロヘキシル、１－シクロヘキス－１－エニル、１－シクロヘキス－２－エニル、１－シクロヘキス－３－エニルなどの１つ以上の炭素－炭素二重結合を含むことができる。

【００４９】

「ヘテロシクロアルキル」又は「複素環」という用語は、少なくとも１つの環に窒素、硫黄、酸素、好ましくは１～３個のヘテロ原子から選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含む飽和又は部分飽和単環式、二環式又は多環式環を指す。各環は、好ましくは３～１０員、より好ましくは４～７員である。適切なヘテロシクロアルキル基の例としては、ピロリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチオフラニル、ピペリジル、ピペラジル、テトラヒドロピラニル、モルホリノ、１，３－ジアザパン、１，４－ジアザパン、１，４－オキサゼパン、１，４－オキサチアパンなどが挙げられる。複素環は、１つ以上の置換基で置換することができる。

【００５０】

「芳香族」という用語は、本明細書に記載のアリールもしくはヘテロアリール基又は置換基のいずれかを指す。さらに、芳香族部分は、ビス芳香族部分、トリス芳香族部分など

であってもよい。ビス芳香族部分は、ビフェニル又はビピリジンなどであるがこれらに限定されない２つの芳香族部分の間に単結合を有する。同様に、トリス芳香族部分は、各芳香族部分の間に単結合を有する。

【００５１】

「アリール」という用語は、親芳香環系の単一の炭素原子から少なくとも１個の水素原子を除去することから誘導される芳香族炭化水素基を指す。ラジカル結合部位は、親環系の飽和又は不飽和炭素原子に存在し得る。アリール基は、６～３０個の炭素原子、例えば約６～１０個の炭素原子を有することができる。アリール基は、単環（例えばフェニル）又は複数の縮合（融合）環を有することができ、少なくとも１つの環は芳香族である（例えばナフチル、ジヒドロフェナントレニル、フルオレニル、又はアントリル）。典型的なアリール基としては、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ビフェニルなどから誘導されるラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。アリールは、置換されていなくてもよく、又は以下に記載される置換基で置換されていてもよい。

【００５２】

「ヘテロアリール」という用語は、１つ、２つ、又は３つの芳香環を含み、芳香環に少なくとも１個の窒素、酸素、又は硫黄原子を含む単環式、二環式、又は三環式環系を指す。ヘテロアリールは、置換されていなくてもよく、又は「置換された」の定義に記載されているように、例えば１つ以上、特に１～３個の置換基で置換されていてもよい。典型的なヘテロアリール基は、１つ以上のヘテロ原子に加えて２～２０個の炭素原子を環骨格に含み、環骨格は、５員環、６員環、２つの５員環、２つの６員環、又は６員環に縮合した５員環を含む。ヘテロアリール基の例としては、２Ｈ－ピロリル、３Ｈ－インドリル、４Ｈ－キノリジニル、アクリジニル、ベンゾ［ｂ］チエニル、ベンゾチアゾリル、β－カルボリニル、カルバゾリル、クロメニル、シンノリニル、ジベンゾ［ｂ，ｄ］フラニル、フラザニル、フリル、イミダゾリル、イミジゾリル、インダゾリル、インドリシニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサゾリル、ペリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、テトラゾリル、及びキサンテニルが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、「ヘテロアリール」という用語は、炭素を含む５又は６個の環原子と、非過酸化物酸素、硫黄、及びＮ（Ｚ）から独立して選択される１、２、３又は４個のヘテロ原子とを含む単環式芳香環を意味し、ここで、Ｚは存在しないか、又はＨ、Ｏ、アルキル、アリール、もしくは（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキルアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、それから誘導される約８～１０個の環原子のオルト縮合二環式複素環、特にベンズ誘導体、又はそれにプロピレン、トリメチレン、もしくはテトラメチレンジラジカルを縮合することによって誘導されるものを意味する。

【００５３】

本明細書で使用される場合、「置換された」又は「置換基」という用語は、「置換された」（又は「置換基」）を使用する表現で示される基上の１つ以上（例えば、様々な実施形態では、１～１０個；他の実施形態では、１～６個；いくつかの実施形態では、１、２、３、４、又は５個；特定の実施形態では、１、２、又は３個；他の実施形態では、１又は２個）の水素が、示される１つ以上の基からの選択物、又は当業者に公知の適切な基で置き換えられ、ただし、示される原子の通常の原子価を超えず、置換が安定な化合物をもたらすことを条件とすることを示すことが意図されている。適切な示される基（置換基）としては、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルカノイル、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアルキル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル及びアルキルスルホニルが挙げられ

る。示される基の置換基は、本明細書に記載の置換基の具体的なリストに列挙されたものであり得るか、又は当業者が認識するように、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、アルカノイル、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリフルオロメチルチオ、ジフルオロメチル、アシルアミノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、ケト、チオキソ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル及びシアノから選択される１つ以上の置換基であり得る。示される基の適切な置換基は、置換炭素原子に結合することができ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＲ’、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＣＮ、CF_3、OCF_3、Ｒ’、Ｏ、Ｓ、Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＳＲ’、ＳＯＲ’、SO_2R’、SO_2N（Ｒ’）$_2$、SO_3R’、Ｃ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）CH_2C（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｓ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、（CH_2）$_{0-2}$ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ’、Ｎ（Ｒ’）Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ’、Ｎ（Ｒ’）Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、Ｎ（Ｒ’）Ｎ（Ｒ’）ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$、Ｎ（Ｒ’）SO_2R’、Ｎ（Ｒ’）SO_2N（Ｒ’）$_2$、Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ’、Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｓ）Ｒ’、Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｎ（ＣＯＲ’）ＣＯＲ’、Ｎ（ＯＲ’）Ｒ’、Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｒ’）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＲ’）Ｒ’、又はＣ（＝ＮＯＲ’）Ｒ’を含み、ここで、Ｒ’は水素又は炭素ベースの部分（例えば$_{1}$Ｃ－$Ｃ_6$）アルキル）であり得、炭素ベースの部分はそれ自体がさらに置換され得る。置換基は、例えばＦ又はＣｌなどの一価である場合、それが置換している原子に単結合によって結合される。置換基は、Ｏなどの二価である場合、それが置換している原子に二重結合によって結合される；例えば、Ｏで置換された炭素原子はカルボニル基Ｃ＝Ｏを形成する。

【００５４】

本明細書で使用される立体化学の定義及び慣例は、一般に、Ｓ．Ｐ．Ｐａｒｋｅｒ，Ｅｄ．，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｔｅｒｍｓ（１９８４）ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｂｏｏｋ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；及びＥｌｉｅｌ，Ｅ．ａｎｄ Ｗｉｌｅｎ，Ｓ．，“Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ”，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９４に従う。本発明の化合物は、不斉中心又はキラル中心を含有し得、したがって、様々な立体異性体形態で存在し得る。ジアステレオマー、エナンチオマー及びアトロプ異性体、ならびにそれらの混合物、例えばラセミ混合物を含むがこれらに限定されない本発明の化合物のすべての立体異性体形態が本発明の一部を形成することを意図する。多くの有機化合物は光学的に活性な形態で存在し、すなわち、それらは平面偏光面を回転させる能力を有する。光学活性化合物を記載する際に、接頭辞Ｄ及びＬ、又はＲ及びＳは、その１つ以上のキラル中心の周りの分子の絶対配置を示すために使用される。接頭辞ｄ及びｌ又は（＋）及び（－）は、化合物による平面偏光の回転の符号を示すために用いられ、（－）又はｌは、化合物が左旋性であることを意味する。接頭辞（＋）又はｄが付いた化合物は右旋性である。所与の化学構造について、これらの立体異性体は、それらが互いに鏡像であることを除いて同一である。特定の立体異性体はエナンチオマーと呼ばれることもあり、そのような異性体の混合物はしばしばエナンチオマー混合物と呼ばれる。エナンチオマーの５０：５０混合物は、ラセミ混合物又はラセミ体（以下に定義される）と呼ばれ、化学反応又はプロセスにおいて立体選択性又は立体特異性がなかった場合に生じ得る。

【００５５】

「ラセミ混合物」及び「ラセミ体」という用語は、光学活性を欠く２つのエナンチオマー種の等モル混合物を指す。

【００５６】

本明細書で使用される「エナンチオマー濃縮された」（「ｅｅ」）という用語は、１つ

のエナンチオマーが別のエナンチオマーよりも多く存在する混合物を指す。したがって、別のエナンチオマーよりも多く存在する１つのエナンチオマーを提供する反応は、「エナンチオ選択的」である（又は「エナンチオ選択性」を示す）。本発明の一実施形態では、「エナンチオマー濃縮された」という用語は、少なくとも約２％ｅｅを有する混合物を指す；本発明の別の実施形態では、「エナンチオマー濃縮された」という用語は、少なくとも約５％ｅｅを有する混合物を指す；本発明の別の実施形態では、「エナンチオマー濃縮された」という用語は、少なくとも約２０％、本発明の別の実施形態では、「エナンチオマー濃縮された」という用語は、少なくとも約５０％、本発明の別の実施形態では、「エナンチオマー濃縮された」という用語は、少なくとも約８０％、本発明の別の実施形態では、「エナンチオマー濃縮された」という用語は、少なくとも約９０％、本発明の別の実施形態では、「エナンチオマー濃縮された」という用語は、少なくとも約９５％、本発明の別の実施形態では、「エナンチオマー濃縮された」という用語は、少なくとも約９８％、本発明の別の実施形態では、「エナンチオマー濃縮された」という用語は、少なくとも約９９％を有する混合物を指す。「エナンチオマー濃縮された」という用語は、反対の光学活性の種を実質的に含まない混合物であるか、又は１つのエナンチオマーが非常に少量、例えば０．０１％、０．００１％もしくは０．０００１％で存在する、エナンチオマー的に純粋な混合物を含む。

【００５７】

「ＩＣ$_{50}$」という用語は、一般に、２４時間で細胞の５０％を死滅させるのに必要な濃度として定義される。

【００５８】

「ＥｒＳＯ－ＤＦＰ」という名称は、化合物（Ｒ）－３－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）－３－（４－ヒドロキシフェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンを指す。

【００５９】

本発明の実施形態

本明細書に記載される各式において、式Ｉ又は式ＩＩの可変要素が置換されていてもよい場合、それは、１つ以上の置換基、例えば、本明細書の置換基の定義に記載される置換基の１つ以上で置換され得る。１つ以上の置換基で置換されていてもよいアルキルは、例えば、１～６個の置換基、１～５個の置換基、１～４個の置換基、１～３個の置換基、１又は２個の置換基、又は１個の置換基で置換されたアルキルであり得る。１つ以上の置換基で置換されていてもよいアルキルとしては、例えば、ハロ置換アルキル基、例えばCF_3、CHF_2、CH_2F、CH_2CF_3、CF_2CH_3又はCF_2CF_3が挙げられる。

【００６０】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、（Ｓ）－エナンチオマーである。他の実施形態では、式Ｉの化合物は、（Ｒ）－エナンチオマーである。同様に、いくつかの実施形態では、式ＩＩの化合物は（Ｓ）－エナンチオマーであり、他の実施形態では、式ＩＩの化合物は（Ｒ）－エナンチオマーである。式Ｉ又は式ＩＩの置換基が２つ以上の立体中心を有する化合物をもたらす場合、この段落に記載される（Ｒ）及び（Ｓ）の呼称は、ＥｒＳＯ－ＤＦＰに見出される立体中心に対応する化合物の立体中心の位置を指す。

【００６１】

いくつかの実施形態では、化合物は、（Ｒ）－３－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）－３－（４－ヒドロキシフェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンである。いくつかの実施形態では、化合物は、（Ｓ）－３－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）－３－（４－ヒドロキシフェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンである。いくつかの実施形態では、化合物は、３－（４－ヒドロキシフェニル）－３－（ピペリジン－１－イル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オン；３－（４，４－ジフルオロ－３－メチルピペリジン－１－イル）－３－（４－ヒドロキシフェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オン；３－（４－ヒドロキシフェニル）－３－モルホリノ－７－（トリフルオロメチル）インドリ

ン－２－オン；３－（アゼパン－１－イル）－３－（４－ヒドロキシフェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オン；３－（４－ヒドロキシフェニル）－３－（ピペラジン－１－イル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オン；３－（４－ヒドロキシフェニル）－３－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オン；３－（４－ヒドロキシフェニル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）ピペリジン－１－イル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オン；３－（４－フルオロピペリジン－１－イル）－３－（４－ヒドロキシフェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オン；３－（３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）－３－（４－ヒドロキシフェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オン；３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）－３－（４－ヒドロキシフェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オン；３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）－３－（４－ヒドロキシフェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オン；又は３－（４－ヒドロキシフェニル）－３－（３，３，４，４－テトラフルオロピロリジン－１－イル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンである。

【００６２】

他の実施形態では、化合物は、（Ｒ）－３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）－３－（４－ヒドロキシフェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オン又は（Ｒ）－３－（４－ヒドロキシフェニル）－３－（３，３，４，４－テトラフルオロピロリジン－１－イル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンである。

【００６３】

式Ｉ及び式ＩＩの化合物は、小胞体における小胞体ストレス応答（ＵＰＲ）の過剰活性化によってがん細胞を死滅させるか又はその成長を阻害することができる。がん細胞又は結果として生じる腫瘍は、ＥＲα陽性であり得る。特定の実施形態では、化合物は細胞傷害性である。様々な実施形態では、がん細胞は、乳がん細胞、卵巣がん細胞、子宮内膜がん細胞、又は当技術分野で公知の他のＥＰ陽性がんである。

【００６４】

化合物は、経口、注射、皮下、舌下、直腸、注入、静脈内投与によって、又は当業者に公知の他の方法によって投与することができる。

【００６５】

結果。

リードとしてのＥｒＳＯの評価は、脂溶性を主な最適化可能なパラメータとして明らかにする。ＥｒＳＯは非常に脂溶性であると考えられ、６．４４のｃｌｏｇＤ$_{7.4}$を有する。脂溶性は、標的結合のためのエントロピー及びエンタルピーの増加をもたらし得るが、疎水性すぎる分子は、しばしば「薬物様」特性が不十分である（例えば、高いクリアランス、オフターゲットの阻害、低い経口バイオアベイラビリティ及びｈＥＲＧのような重要な安全性イオンチャネルを阻害する傾向）。脂溶性は、ＥｒＳＯの環Ａ／Ｂの系統的な変化による調節についての十分なパラメータとして想定された（チャート１）。したがって、ｃＬｏｇＤ$_{7.4}$、細胞効力及び選択性（すなわち、ＥＲα＋がん細胞及びＥＲα－がん細胞に対する差次的影響）、ならびに脂溶性効率（ＬｉｐＥ）を、有望な誘導体の同定のために優先した。具体的には、本発明者らは、より低いｃｌｏｇＤ$_{7.4}$及びより高いＬｉｐＥを有する化合物が、複数の薬物開発キャンペーンに従って、忍容性及び有効性のインビボ評価によって評価される優れた化合物であると仮定した。

【００６６】

フェノール性ファーマコフォアの探索（環Ａ摂動）

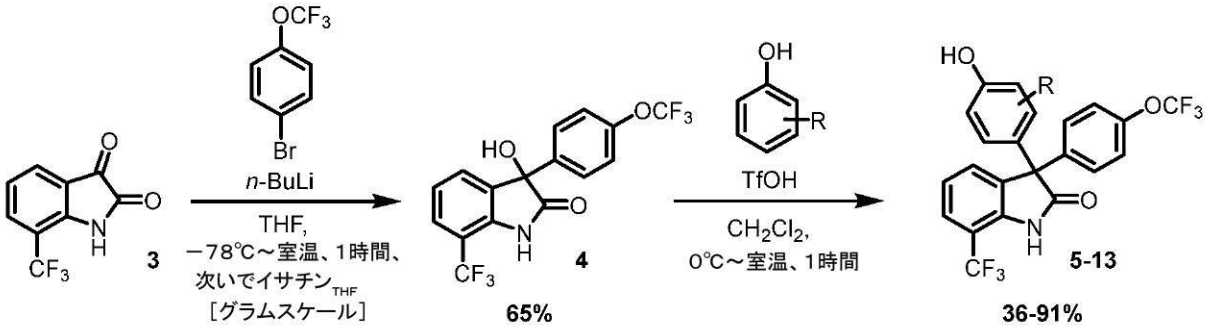
抗がんファーマコフォアとしての３－（４－ヒドロキシフェニル）インドリン－２－オンに関する複数の報告がある。一貫した所見は、抗がん活性のために少なくとも１つのフェノールが必要であることである。フェノール環上に置換基を有する誘導体は、脂溶性に大きな変化を与える可能性は低いが、フェノールの電子を変化させることによって抗がん

活性に最適なｐＫａに関する手がかりを提供することができ、ｐＫａに大きな変化を有するフェノールは、インビボで代謝（例えばグルクロン酸抱合速度）が変化している可能性がある。ＥｒＳＯのフェノールの構造活性相関（ＳＡＲ）を調べるために、フェノール環を修飾した複数の誘導体を評価した。第三級アルコール４を形成する７－トリフルオロイサチン（３）にリチウム化Ｂ環を付加することによってこれらの誘導体を構築するために、容易なモジュラー合成経路を利用し、次いで、フリーデルクラフツ反応によって変化を導入して、化合物５～１３を得た（スキーム１）。

【００６７】

スキーム１．フェノール誘導体のモジュラー合成。ｎ－ＢｕＬｉ：ｎ－ブチルリチウム、ＴｆＯＨ：トリフル酸、イサチン$_{THF}$：ＴＨＦに溶解した７－トリフルオロメチルイサチン（３）、ＴＨＦ：テトラヒドロフラン。

【化６】



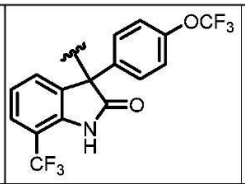
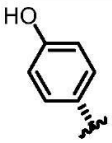
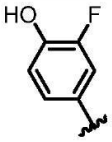
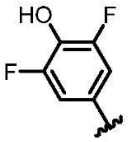
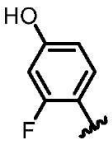
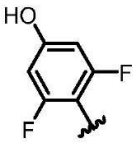
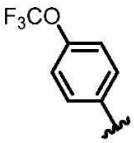
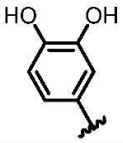
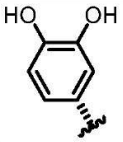
このプロセスを通して合成した誘導体、フェノール性ＯＨの予測ｐＫａ、及びＭＣＦ－７がん細胞（ＥＲα＋乳がん細胞株）に対する抗がん活性を表１に示す。注目すべきことに、本明細書の生物学的データを分析する場合、本発明者ら他（Ｓｃｉ．Ｔｒａｎｓｌ．Ｍｅｄ．，２０２１，１３，６０３）は、このクラスの化合物について、１つのエナンチオマー（多くの場合、（Ｒ）－エナンチオマー）のみが抗がん活性を有することを見出した；したがって、ラセミ化合物は、それらのエナンチオピュアな対応物の半分の効力を有すると想定される。興味深いことに、環上の様々な位置におけるフッ素置換（例えば化合物５～８）は、７．５０～８．３９の範囲の予測フェノールｐＫａ値を有する化合物を提供する；一般に、そのような置換は比較的忍容され、オルトフッ素化誘導体（５）が最も活性である。化合物６では活性が失われており、フェノールは生理学的ｐＨで主に脱プロトン化される。フェノールの不変性は、トリフルオロメチルアニソール９について観察される活性の欠如によって強く示される。フェノールのオルトヒドロキシル化を有する化合物は、化合物１０及びその単一エナンチオマー（ＥｒＳＯ－ＯＨ、（Ｓ）－１０）によって実証される効力を維持することができる；ＥｒＳＯ－ＯＨは、ＥｒＳＯのインビトロ代謝物評価中に見出される少量の代謝物である（１％未満の存在量でしか見出されないが）。対照的に、フェノール環上にｏ－アルキル化を有する化合物１１～１３は不活性である。要約すると、フェノール環のわずかな変化でさえ、活性の大きな損失につながり得る。

【００６８】

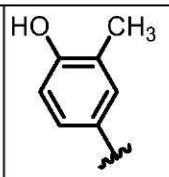
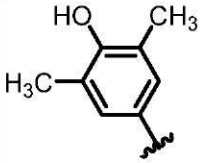
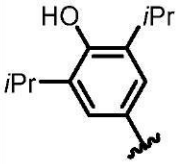
ＥｒＳＯの脂溶性を有意に変化させることに焦点を当てると、フェノールを中心とした変化はこのように非生産的であり、唯一の例外はカテコールＥｒＳＯ－ＯＨであり、これはｃＬｏｇＤ$_{7.4}$（６．１３）が低下しており、効力が維持された。ＥｒＳＯ－ＯＨの最初のインビボ忍容性評価は、ｃｌｏｇＤ$_{7.4}$の低下がマウスにおいてより大きな静脈内忍容性をもたらし得るという概念実証を示したが、この化合物についてラットの忍容性の増加は観察されなかった。注目すべきことに、カテコールを薬物として開発することには、酸化、オルトキノン形成、及びその後の無差別反応性の傾向を有するという課題がよく報告されている。

【表１－１】

表1. 環A誘導体のパラメータおよび細胞効力の要約

化合物		フェノール pKa[a, b]	**cLogD$_{7.4}$[a]**	**IC$_{50}$ (nM)[c]**
ErSO (1)		9.48	6.44	$20_{(\pm 2)}$
5		8.39	6.54	$33_{(\pm 1)}$
6		7.50	6.48	> 1000
7		8.51	6.55	$177_{(\pm 25)}$
8		7.56	6.50	$549_{(\pm 18)}$
9		-	8.18	> 1000
10		9.23, 12.44	6.13	$49_{(\pm 9)}$
ErSO-OH ((*S*)-10)		9.23, 12.44	6.13	$24_{(\pm 4)}$

【表１－２】

11		9.84	6.96	> 1000
12		10.19	7.47	> 1000
13		10.44	8.93	> 1000

[a]：ｐＫａ及びｃＬｏｇＤ$_{7.4}$は、ＣｈｅｍＡｘｏｎ　ＭａｒｖｉｎＳｋｅｔｃｈを用いて計算した。[b]：ｐＫａは環Ａの酸性プロトンについて報告されている。[c]：ＩＣ$_{50}$を決定するために、ＭＣＦ－７細胞を化合物と共に２４時間インキュベートし、アラマーブルー蛍光によって生存率を測定した。ラプチナール（１００μＭ）を１００％死滅対照として使用した。データを平均±ｓ．ｅ．ｍ．として示す；ｎ≧２の独立した反復。ｉＰｒ：イソプロピル。

【００６９】

環Ｂの探索、アミン含有種の発見

他の３－（４－ヒドロキシフェニル）インドリン－２－オンは、変化したＢ環を有し、細胞培養中及びインビボで強力な抗がん活性を維持するが、単純な非置換シクロアルカン（すなわちシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル）を超える検討はほとんどなされていない。この位置における多様性の欠如は、おそらく、このタイプの置換化合物をジアステレオ選択的及びモジュラー方式で合成することが困難であることの結果である。本発明者らは、極性官能基を有するこの環の変化が、脂溶性の調整可能な変化を有する生物学的に活性な誘導体をもたらし得ると想定した。全体的な脂溶性の低下をもたらす窒素含有複素環の組み込みに注力した；そのような化合物は、３－（４－ヒドロキシフェニル）インドリン－２－オン骨格では前例がない。

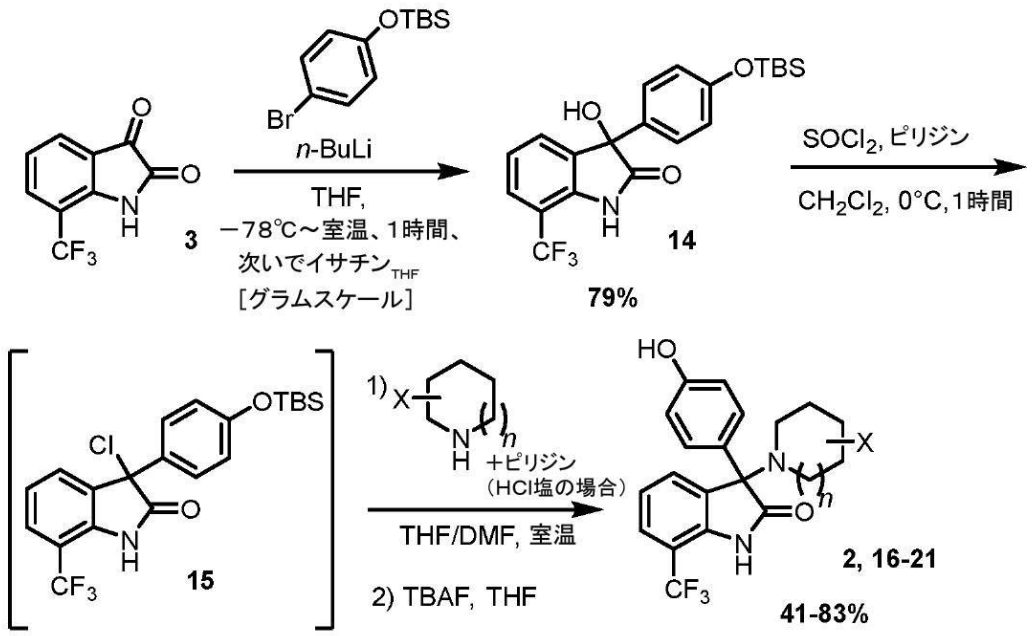
【００７０】

これらの窒素含有化合物の合成（スキーム２）は、環Ａ誘導体にアクセスするために使用される経路と同様の方法で進行し、インサイチュで生成されたアリールオルガノリチウムによる７－トリフルオロイサチン（３）の求核攻撃から出発して、第三級アルコール１４を形成する。スキーム１のフリーデルクラフツ経路はこれらの新しい標的化合物を除外するので、アミン求核試薬を組み込むために、不安定な第三級塩化物１５の生成に続いて適切な窒素含有複素環と反応させ、ＴＢＳ脱保護（スキーム２）によって最終化合物２及び１６～２１を得た（表２）。

【００７１】

スキーム２．Ｂ環誘導体のモジュラー合成。ｎ－ＢｕＬｉ：ｎ－ブチルリチウム、ＴＢＳ：ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル、$SOCl_2$：塩化チオニル、ＴＢＡＦ：フッ化テトラブチルアンモニウム、ＴＨＦ：テトラヒドロフラン、ＤＭＦ：ジメチルホルムアミド。

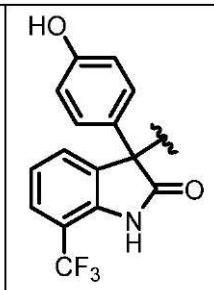
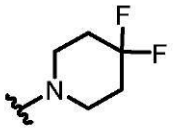
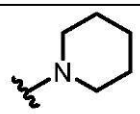
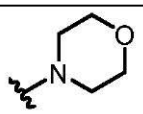
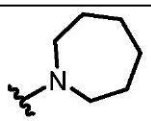
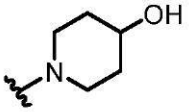
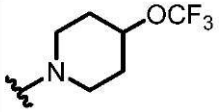
【化７】



これらの新規窒素含有化合物の活性を表２に要約する。特に、ｃＬｏｇＤ$_{7.4}$値（２．６１～４．８５の範囲）は、それらのビスアリール対応物よりも著明に低い。培養中のＭＣＦ－７細胞に対する評価は、驚くべきことに、４，４－ジフルオロ化を欠く化合物１６とは全く対照的に、４，４－ジフルオロ置換ピペリジン２及び１７が強力な抗がん活性を維持することを明らかにした。化合物１７は、ジアステレオマーとそれらの対応するエナンチオマーの混合物（合計４つの化合物）であり、４，４－ジフルオロピペリジンの３位から分岐した化合物が効力を維持することができる可能性を示唆する。興味深いことに、２と比較して２倍のＩＣ$_{50}$によって証明されるように、１つの種のみが活性であるようである。このセット（１８～２１）で試験した他のすべての化合物は強力な活性を欠く。

【表２】

表2. 環B誘導体のパラメータおよび細胞効力の要約

化合物		$cLogD_{7.4}$[a]	IC_{50} (nM)[b]
2		4.37	$35_{(\pm 3)}$
16		4.14	> 1000
17[c]		4.74	$70_{(\pm 14)}$
18		3.08	> 1000
19		4.57	> 1000
20		2.61	> 1000
21		4.85	$135_{(\pm 5)}$

[a]：ｃＬｏｇＤ７．４は、ＣｈｅｍＡｘｏｎ　ＭａｒｖｉｎＳｋｅｔｃｈを用いて計算した。[b]：ＩＣ５０を決定するために、ＭＣＦ－７細胞を化合物と共に２４時間インキュベートし、アラマーブルー蛍光によって生存率を測定した。ラプチナール（１００μＭ）を１００％死滅対照として使用した。データを平均±ｓ．ｅ．ｍ．として示す；ｎ≧２の独立した反復。[c]：ジアステレオマー及びそれらの対応するエナンチオマーの混合物、合計４つの化合物。

【００７２】

ＥｒＳＯ－ＤＦＰは強力なＥＲα依存性抗がん化合物である

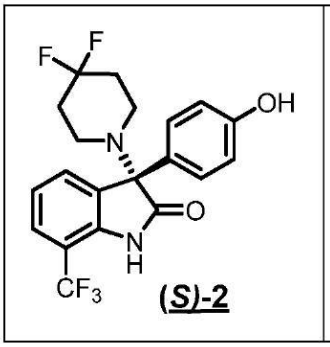
化合物２は、ＭＣＦ－７細胞に対する活性を維持しながら、ＥｒＳＯと比較して脂溶性の有意な低下を示し（ｃＬｏｇＤ７．４：それぞれ４．３７対６．４４）、詳細な評価の正当な理由となる。２のエナンチオマーを分取キラルクロマトグラフィによって分離し、それらの絶対配置をＸ線結晶学によって決定した（チャート２）。以前の観察によれば、（Ｒ）－エナンチオマー（（Ｒ）－２、新たに作製されたＥｒＳＯ－ＤＦＰ）は、ラセミ化合物の約２倍強力な活性化学種である；反対のエナンチオマーである（Ｓ）－２は、Ｍ

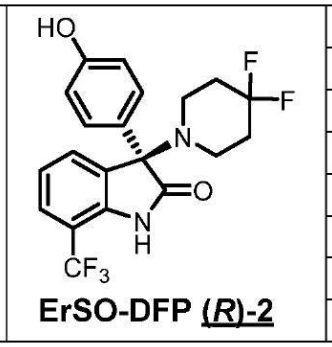
ＣＦ－７細胞に対していかなる活性も有さない（図２Ｂ）。ＬｉｐＥは、薬物開発キャンペーン中に効力及び脂溶性を好都合に追跡するための強力なパラメータであり得る。ＥｒＳＯ－ＤＦＰは、ＥｒＳＯと比較した場合、ＬｉｐＥが２．５倍を超えて増加し、シフトは等電位であり、ＥｒＳＯ－ＤＦＰの脂溶性の低下の直接的な結果を有する（図２Ｃ）。

【００７３】

チャート２．ＥｒＳＯ－ＤＦＰは、その前駆体であるＥｒＳＯと比較して優れたＬｉｐＥを有する活性抗がん剤である。Ｘ線結晶学によって確認されたＥｒＳＯ－ＤＦＰ及び（Ｓ）－２の化学構造。ＣｈｅｍＡｘｏｎ　ＭａｒｖｉｎＳｋｅｔｃｈによって計算されたＥｒＳＯ－ＤＦＰの物理化学的パラメータ。

【表３】





ErSO-DFP	
M.W.	412.1
pIC_{50}	7.77
$cLogD_{7.4}$	4.37
LipE	3.40
TPSA	52.6
clogBB	0.03
CNS MPO	3.44

【００７４】

ＥｒＳＯ－ＤＦＰは、ＥｒＳＯと同様に、Ｔ４７Ｄ細胞株ならびにその治療抵抗性のＥＲα変異型、Ｔ４７Ｄ－ＥＲαＹ５３７Ｓ（ＴＹＳ）及びＴ４７Ｄ－ＥＲαＤ５３８Ｇ（ＴＤＧ）を含む他のＥＲα＋乳がん細胞株に対して強力な活性を有する（表３）。最も重要なことに、ＥＲα－細胞株に対するこれらの化合物の評価は、ＥｒＳＯ－ＤＦＰが、ＥｒＳＯと比較して著しく低いＥＲα非依存性活性を有することを示す；この効果は、表３に見られ、及び図３の用量反応曲線において最も際立っている。ＥｒＳＯは、ＨＣＴ－１１６及びＨＴ－２９で最も顕著な、複数のＥＲα陰性細胞株におけるＥＲα依存性死滅の時間依存性減弱を有するが、ＥｒＳＯ－ＤＦＰは、２４及び７２時間でこれらの細胞株において不活性であり（IC_{50}＞２５μＭ）、IC_{50}曲線は、ほとんどの場合に０％近くの細胞死まで下落する（図３）。例えば、ＨＣＴ－１１６細胞では、ＥｒＳＯのIC_{50}は１１μＭから０．２６μＭにシフトし、約３８％で底を打つ。対照的に、ＥｒＳＯ－ＤＦＰのIC_{50}は、２４及び７２時間の両方で５５μＭであり、効果は、より低濃度の化合物で０％に近づく。ＥｒＳＯ－ＤＦＰの場合、ＥＲα＋がん細胞株とＥＲα－がん細胞株との間で観察されたIC_{50}値（２４及び７２時間の両方で測定）に平均２７５０倍を超える差があり、これは、ＥｒＳＯの５５５倍の差と比較して、細胞培養における選択的細胞死滅のための有意に広い治療域である。

【表４】

表3. ErSOおよびErSO－DFPの細胞効力の要約

			ErSO	ErSO-DFP
		$cLogD_{7.4}$[a]	6.44	4.37
ERα陽性	MCF-7	IC_{50} 24時間（μM）	$0.020_{\pm 0.002}$	$0.017_{\pm 0.002}$
		IC_{50} 72時間（μM）	$0.014_{\pm 0.001}$	$0.017_{\pm 0.001}$
		LipE（24時間）	1.24	3.40
	T47D	IC_{50} 24時間（μM）	$0.020_{\pm 0.001}$	$0.016_{\pm 0.002}$
	TYS	IC_{50} 24時間（μM）	$0.010_{\pm 0.001}$	$0.007_{\pm 0.001}$
	TDG	IC_{50} 24時間（μM）	$0.015_{\pm 0.001}$	$0.009_{\pm 0.001}$
ERα陰性	MDA-MB-231	IC_{50} 24時間（μM）	$23_{\pm 3}$	$55_{\pm 5}$
		IC_{50} 72時間（μM）	$8_{\pm 1}$	$32_{\pm 4}$
		倍率変化[b]	***571***	***1882***
	MDA-MB-436	IC_{50} 24時間（μM）	$22_{\pm 1}$	$64_{\pm 3}$
		IC_{50} 72時間（μM）	$14_{\pm 1}$	$55_{\pm 9}$
		倍率変化[b]	***1000***	***3235***
	HCT-116	IC_{50} 24時間（μM）	$11_{\pm 3}$	$55_{\pm 6}$
		IC_{50} 72時間（μM）	$0.26_{\pm 0.03}$	$55_{\pm 11}$
		倍率変化[b]	***19***	***3235***
	HT-29	IC_{50} 24時間（μM）	$0.21_{\pm 0.06}$	$33_{\pm 4}$
		IC_{50} 72時間（μM）	$0.25_{\pm 0.07}$	$27_{\pm 4}$
		倍率変化[b]	***18***	***1588***

ＩＣ$_{50}$を決定するために、がん細胞を化合物と共に２４又は７２時間インキュベートし、アラマーブルー蛍光によって生存率を測定した。ラプチナール（１００μＭ）を１００％死滅対照として使用した。データを平均±ｓ．ｅ．ｍ．として示す；ｎ≧３の独立した反復。[a]：ｃＬｏｇＤ$_{7.4}$は、ＣｈｅｍＡｘｏｎ　ＭａｒｖｉｎＳｋｅｔｃｈを用いて計算した。[b]：ＭＣＦ－７及びＥＲα陰性細胞株についての２４／７２時間のＩＣ$_{50}$値間の平均倍率変化。

【００７５】

ＥｒＳＯ－ＤＦＰは、ＥｒＳＯと同様の方法で予測的小胞体ストレス応答（ａ－ＵＰＲ）を活性化する。ＥｒＳＯ－ＤＦＰの抗がん活性がＥｒＳＯと同様の機構を介して誘導さ

れるかどうかを評価するために、ａ－ＵＰＲ活性化（Ｐ－ＡＭＰＫ及びＰ－ＥＩＦ２αの出現、ＡＴＦ６α$_{p90}$の切断）と一致する重要なタンパク質のウエスタンブロット分析を行った。ＭＣＦ－７細胞を用いたこれらの実験では、ＥｒＳＯ－ＤＦＰは、ＥｒＳＯと同様の時間及び濃度依存的方法でａ－ＵＰＲを活性化する（図４）。不活性エナンチオマーである化合物（Ｓ）－２ではａ－ＵＰＲの活性化は見られない。

【００７６】

ＥｒＳＯ－ＤＦＰの最適化合成

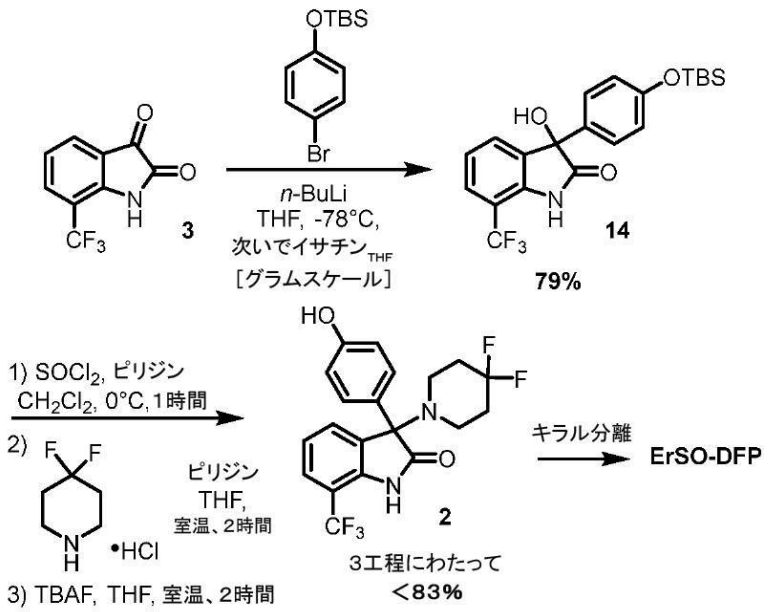
さらなる試験を容易にするために、スキーム２の一般的な経路からの重要な改変を伴う、特にＥｒＳＯ－ＤＦＰのための堅固でスケーラブルな合成経路を開発し、スキーム３Ａに特にＥｒＳＯ－ＤＦＰについて示した。スキーム３Ａの経路は使用可能な量の材料を生じる；しかしながら、スケールアップ時に一貫性のない収率が観察された。ヘテロ原子求核試薬を利用する３，３－二置換オキシインドールの合成に関する他の研究から着想を得て、本発明者らは、ＴＨＦを溶媒として使用すると（工程１、スキーム３Ｂ）、より清浄な第三級塩化物中間体が得られることを見出した。一晩撹拌しながら、ジクロロメタン中の過剰の炭酸セシウムとのより塩基性の反応に変更し、続いてＴＢＡＦ脱保護を行うと、化合物２への非常に効率的な経路となり、化合物２は３工程にわたって収率９５％で生成された（スキーム３Ｂ）。これらの最適化された条件は一般的であり、２に加えて他の誘導体の合成にも好ましいようである（方法を参照）。

【００７７】

スキーム３．ＥｒＳＯ－ＤＦＰの最適化合成。方法間の大きな変化を青色で強調表示している。ｎ－ＢｕＬｉ：ｎ－ブチルリチウム、イサチン$_{THF}$：ＴＨＦに溶解した７－トリフルオロメチルイサチンン、$SOCl_2$：塩化チオニル、ＴＢＳ：ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル、ｐｙｒ．：ピリジン、キラル分離：方法に十分に説明されている。

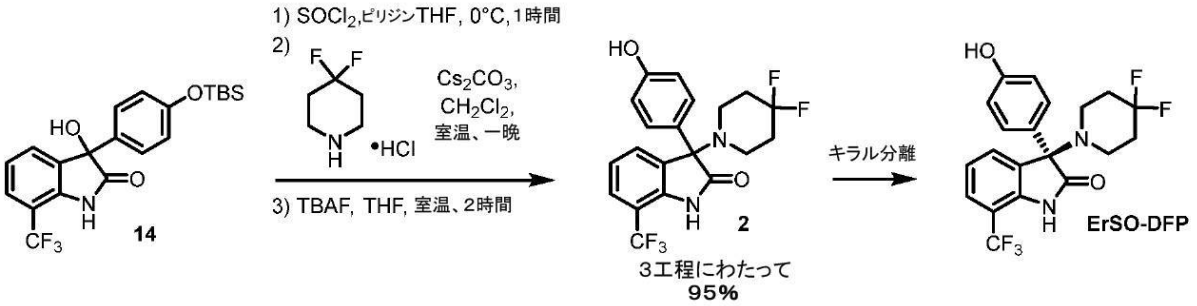
Ａ．

【化８】



Ｂ．

【化９】



【００７８】

さらなるフッ素化誘導体の構築及び評価

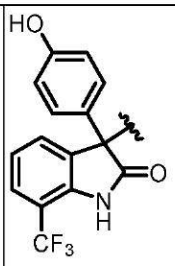
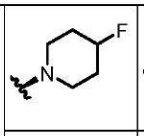
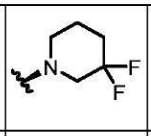
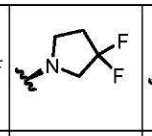
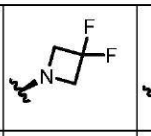
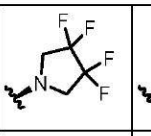
ＥｒＳＯ－ＤＦＰの活性に対するジフルオロピペリジンファーマコフォアの予期せぬ重要性を調べるために、様々なフッ素化複素環（ピペリジン、ピロリジン、アゼチジン）を含有する一連の誘導体、３．５０～４．５３のｃＬｏｇＤ$_{7.4}$範囲を有する化合物を合成した（表４）。単一のエナンチオマーを分離し、エナンチオピュアな化合物（Ｒ）－２２～２６をＥＲα＋乳がん細胞株ＭＣＦ－７、ならびに３つのＥＲα－がん細胞株ＭＤＡ－ＭＢ－２３１、ＨＣＴ－１１６及びＨＴ－２９に対して評価した。表４に示すように、ＭＣＦ－７細胞に対する化合物（Ｒ）－２２の強力な活性の著しい欠如が存在し、ＥｒＳＯ－ＤＦＰの抗がん効力のためのジフッ素化の重要性を示唆する。このピペリジン二フッ素化を３位に移動させると（３，３－ジフルオロピペリジン）、（Ｒ）－２３で実証されるように、ＥｒＳＯ－ＤＦＰと比較して活性がわずかに低下する。６員ジフルオロピペリジンの５員３，３－ジフルオロピロリジンへの縮合は忍容され、強力な誘導体（Ｒ）－２４が得られる。化合物（Ｒ）－２５のＩＣ$_{50}$の増加によって証明されるように、４員３，３－ジフルオロアゼチジンへのさらなる縮合は忍容性が低い。

【００７９】

四フッ化ピロリジン誘導体（Ｒ）－２６は、４～５ｎＭのＩＣ$_{50}$値を有する最も強力な化合物である。反対のエナンチオマーである化合物（Ｓ）－２６は、ＭＣＦ－７細胞に対して不活性であり、この場合も、この化合物クラスにおける１つのエナンチオマーのみが抗がん活性を有することを実証している。強力な誘導体（（Ｒ）－２３、（Ｒ）－２４、（Ｒ）－２７６）を、ＥＲα－がん細胞株ＭＤＡ－ＭＢ－２３１、ＨＣＴ－１１６及びＨＴ－２９に対するそれらの活性についてさらに評価した。ＥｒＳＯ－ＤＦＰデータと一致して、化合物（Ｒ）－２３、（Ｒ）－２４及び（Ｒ）－２６は、２４及び７２時間の化合物インキュベーションにより、これらの細胞株に対して２桁のマイクロモル効力を有する。化合物（Ｒ）－２６は、最大の倍率変化（≧３５００）を有し、フッ素化窒素複素環含有誘導体の中で最も強力である。このセットのすべての化合物（ＥｒＳＯ－ＤＦＰ、（Ｒ）－２３、（Ｒ）－２４及び（Ｒ）－２６）は、それらの極性及びナノモル効力の増加によって駆動されるＬｉｐＥの有意な増加を有する。

【表５】

表4. 化合物22～26の生物学的活性の要約

							
		(*R*)-22	(*R*)-23	(*R*)-24	(*R*)-25	(*R*)-26	(*S*)-26
		$cLogD_{7.4}$[a]	3.50	4.18	4.10	3.83	4.53	4.53
ERα陽性	MCF-7	IC_{50} 24時間（μM）	> 1	$0.039_{\pm 0.01}$	$0.017_{\pm 0.001}$	—	$0.005_{\pm 0.001}$	> 1
		IC_{50} 72時間（μM）	$0.147_{\pm 0.025}$	$0.033_{\pm 0.001}$	$0.022_{\pm 0.001}$	$0.117_{\pm 0.003}$	$0.004_{\pm 0.001}$	> 1[c]
		LipE（24時間）	—	3.23	3.67	—	3.77	—
ERα陰性	MDA-MB-231	IC_{50} 24時間（μM）	—	$49_{\pm 4}$	$51_{\pm 5}$	—	$22_{\pm 2}$	—
		IC_{50} 72時間（μM）	—	$22_{\pm 1}$	$32_{\pm 3}$	—	$14_{\pm 1}$	—
		倍率変化[b]	—	***667***	***1455***	—	***3500***	—
	HCT-116	IC_{50} 24時間（μM）	—	$38_{\pm 4}$	$45_{\pm 5}$	—	$24_{\pm 2}$	—
		IC_{50} 72時間（μM）	—	$21_{\pm 4}$	$20_{\pm 6}$	—	$15_{\pm 3}$	—
		倍率変化[b]	—	***636***	***909***	—	***3750***	—
	HT-29	IC_{50} 24時間（μM）	—	$29_{\pm 1}$	$35_{\pm 6}$	—	$25_{\pm 1}$	—
		IC_{50} 72時間（μM）	—	$25_{\pm 3}$	$30_{\pm 5}$	—	$15_{\pm 2}$	—
		倍率変化[b]	—	***758***	***1364***	—	***3750***	—

ＩＣ５０を決定するために、がん細胞を化合物と共に２４又は７２時間インキュベートし、アラマーブルー蛍光によって生存率を測定した。ラプチナール（１００μＭ）を１００％死滅対照として使用した。データを平均±ｓ．ｅ．ｍ．として示す；ｎ＝３の独立した反復。[a]：ｃＬｏｇＤ７．４は、ＣｈｅｍＡｘｏｎ　ＭａｒｖｉｎＳｋｅｔｃｈを用いて計算した。[b]：ＭＣＦ－７及びＥＲα陰性細胞株についての２４／７２時間のＩＣ５０値間の平均倍率変化。[c]：ｎ＝２の独立した反復。ｎ．ｄ．：測定せず

【００８０】

ＥｒＳＯ－ＤＦＰはマウス及びラットにおいて良好に忍容される

培養中のＥＲα細胞に対するその活性の欠如（すべてのＥＲα－細胞株及びすべての時点でＩＣ５０＞２５μＭ）ならびにその手軽な市販されている出発物質（すなわち、４，４－ジフルオロピペリジン塩酸塩）のために、ＥｒＳＯ－ＤＦＰのインビボプロファイルをさらに調べた。ＥｒＳＯ－ＤＦＰは、ＥｒＳＯと比較して親水性及びＬｉｐＥの有意な

変化を有する（チャート１、図２Ｃ）。マウスにおける薬物動態（ＰＫ）プロファイルならびにマウス及びラットにおける忍容性をＥｒＳＯ－ＤＦＰについて調べた。ＰＫ評価は、ＥｒＳＯ－ＤＦＰ（静脈内投与）が生物学的に適切な濃度を達成することを明らかにした（図５Ｂ）が、ＥｒＳＯ－ＤＦＰはマウスにおいて経口アベイラビリティが低い（Ｆ％：６％）。この低いＦ％は、ＥｒＳＯ－ＤＦＰの限られた酸安定性の結果であり得る。模擬胃液（ＳＧＦ）安定性アッセイ（図５Ｃ、表５）において、ＥｒＳＯ－ＤＦＰ及び化合物（Ｒ）－２３、（Ｒ）－２４、（Ｒ）－２６はＳＧＦ中での安定性が限られており、半減期は１０～７７分の範囲であった。これは、マウスにおけるＥｒＳＯの４７％のＦ％と一致する、ＥｒＳＯの観察された（図５Ｃ、表５）２時間を超える半減期とは対照的である。ＥｒＳＯ－ＤＦＰの酸不安定性は、酸促進脱離、すなわち３，３－ビアリール誘導体を構築するためのフリーデルクラフツ型反応において利用される反応性の結果であり得る（スキーム１）。この仮説を試験するために、化合物２をトリフル酸及びフェノール求核試薬に供した。実際に、化合物３の反応で報告されたものよりも長い反応時間及び低い物質収支回収率ではあるが（スキーム１）、フリーデルクラフツ反応生成物２７が収率２０％で単離された（チャート３）。これらのデータは、経口バイオアベイラビリティに対する影響と共に、酸促進脱離がＥｒＳＯ－ＤＦＰ及び誘導体（Ｒ）－２３、（Ｒ）－２４、（Ｒ）－２６の酸安定性不良の原因であり得るという初期の証拠を提供する。

【表６】

表5. 模擬胃液(SGF)安定性アッセイの結果

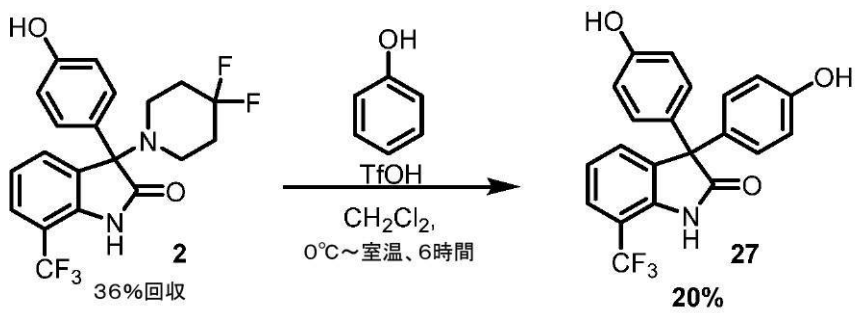
化合物	$t_{1/2}$（分）(95% CI)	120分後の残存%（SD）
エリスロマイシン	$28_{(23\text{-}34)}$	$1_{\pm1}$
ErSO	＞120	$93_{\pm1}$
ErSO-DFP	$56_{(43\text{-}73)}$	$13_{\pm1}$
(*R*)-23	$10_{(8\text{-}11)}$	$0_{\pm0}$
(*R*)-24	$62_{(53\text{-}74)}$	$20_{\pm1}$
(*R*)-26	$77_{(66\text{-}91)}$	$27_{\pm1}$

目的の化合物（１００μＭ）を、ペプシンを含むＳＧＦ中で示されている時間インキュベートし、化合物濃度をＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって測定した。次いで、濃度をｔ＝０試料に対して正規化し、残存％を計算し、プロットした。半減期（$t_{1/2}$）及び曲線は、一相減衰方程式を用いてＧｒａｐｈＰａｄ　ＰＲＩＳＭで計算した（Ｙ０＝１００、プラトー＝０、Ｋ＞０）。エリスロマイシンは、公知の酸感受性陽性対照である。９５％ＣＩ：９５％信頼区間、ＳＤ：標準偏差。示されているデータはＮ＝２を代表する。

【００８１】

チャート３．化合物２とトリフル酸及びフェノールとの反応の要約。

【化１０】



その低い経口バイオアベイラビリティにもかかわらず、マウスにおける直接比較ＰＫ実

験（Ｉ．Ｖ．投与）は、ＥｒＳＯ－ＤＦＰ　C_{max}がＥｒＳＯで見られる濃度のおよそ２倍であり、ＡＵＣがＥｒＳＯ値の約６０％であることを示す（表６、図７）。ＥｒＳＯ－ＤＦＰは、より高いクリアランス値及びより低い算出平均滞留時間で、ＥｒＳＯよりも迅速にクリアされる（表６、図７）。このＰＫデータを用いて、ＥｒＳＯ及びＥｒＳＯ－ＤＦＰの最大耐量（ＭＴＤ）を決定した。ＥｒＳＯ－ＤＦＰは、マウス及びラットの両方においてＥｒＳＯよりも良好に忍容され、静脈内投与した場合、忍容性がほぼ５倍増加する；これらの実験では、静脈内注射されたＥｒＳＯ－ＤＦＰのＭＴＤは、マウスでは９５ｍｇ／ｋｇであり、ラットでは＞５０ｍｇ／ｋｇである（表７）。同様のＰＫパラメータを考慮すると（表６）、ＥｒＳＯと比較したＥｒＳＯ－ＤＦＰの忍容性のこの観察された改善は、化合物曝露の差によるものではないようである。

【表７】

表6. ErSOおよびErSO－DFPの薬物動態の要約。20mg／kgのI. V. 投与

パラメータ	ErSO	ErSO-DFP	ErSO-DFP : ErSO
C_{max} (ng/mL)	7712	14656	1.9
AUC (h*ng/mL)	10127	6374	0.6
MRT (h)	5.1	0.88	0.2
CL (mL/min/kg)	33	52	1.6
V_{ss} (mL/kg)	10161	2754	0.3

【００８２】

ＥｒＳＯ－ＤＦＰは、ＥｒＳＯと比べて異なる予測脳浸透率を有し、ｃＬｏｇＢＢはそれぞれ０．０３及び０．２５であり、ＣＮＳ　ＭＰＯスコアはそれぞれ３．４４対２．８３である。ＥｒＳＯ－ＤＦＰの脳対血清比を、マウスにおける１０ｍｇ／ｋｇの静脈内注射によって実験的に測定した。差を予測するｃＬｏｇＢＢ予測及びＣＮＳ　ＭＰＯスコアとは対照的に、ＥｒＳＯ－ＤＦＰはＥｒＳＯと同様の血液脳分配比を維持し（図６Ｂ）、ＥｒＳＯ－ＤＦＰの忍容性の増加がＢＢＢ浸透性不良の結果ではないことを示唆する。要約すると、これらのデータは、静脈内投与した場合、ＥｒＳＯ－ＤＦＰがインビボで有意な治療上適切な濃度に達し、ＥｒＳＯよりも良好に忍容されることを実証している。

【表８】

表7. ErSO－DFPおよびErSOを用いた最大耐量（MTD）実験の要約

生物	マウス				ラット	
投与	P.O.		I.V.		I.V.	I.V.
化合物	ErSO	ErSO-DFP	ErSO	ErSO-DFP	ErSO	ErSO-DFP
MTD（mg／kg）	＞150[a]	>200	20	95	10-15	＞50
ErSOと比較した増加倍率	--		4.8		3.3-5	

ＭＴＤは、ｎ≧２、単回投与で決定した。[a]：Ｂｏｕｄｒｅａｕ，Ｍ．Ｗ．ｅｔ　ａｌ．Ｓｃｉ．Ｔｒａｎｓｌ．Ｍｅｄ．２０２１，１３，ｅａｂｆ１３８３によって報告された。

【００８３】

ＥｒＳＯ－ＤＦＰは、ＥＲα陽性乳がんのマウスモデルにおいてＥｒＳＯ様活性を維持する

ＥＲα＋乳房腫瘍に対するＥｒＳＯ処置の有意な抗腫瘍効果は、選択的抗がん療法にお

けるその可能性を示唆する；このタイプの急速で劇的な腫瘍退縮は、従来の選択的エストロゲン受容体分解薬／下方制御薬（ＳＥＲＤ）及び選択的エストロゲン受容体修飾薬（ＳＥＲＭ）を使用したマウス腫瘍モデルでは見られない。ＥｒＳＯ－ＤＦＰの抗腫瘍効果を評価するために、大きい（処置前の平均サイズ＞３００ｍｍ^3）ＭＣＦ－７腫瘍を有するマウスを、ＥｒＳＯ又はＥｒＳＯ－ＤＦＰの週に１回、合計３回の投与（５ｍｇ／ｋｇのＩ．Ｖ．投与）で処置した。ＥｒＳＯ－ＤＦＰ処置は、ＭＣＦ－７腫瘍の著しい退縮をもたらし、ＥｒＳＯ処置マウスに関する結果を反映する（図７Ａ）。処置は十分に忍容され、試験全体を通して有意な体重変化は観察されなかった（図７Ｂ）。この初期有効性データを直接比較ＭＴＤ試験（表７）と組み合わせて使用すると、ＥｒＳＯ－ＤＦＰの治療指数（ＴＩ）がＥｒＳＯよりも大きく、おそらく約５倍以上の増加であることは明らかである。ＴＩ値を完全に確立するためには、ＥｒＳＯ－ＤＦＰを用いたさらなる用量発見実験が必要である。

【００８４】

考察

内分泌療法は、ＥＲα＋乳がん患者の５年生存率を実質的に改善したが、薬物耐性の進行したＥＲα＋乳がんの治療が依然として緊急に必要とされている。新規な次世代ＳＥＲＤ及びＥＲαを標的とするタンパク質分解標的化キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）を含む、この必要性に対処することを目指す新しい治療法の数多くの例がある。しかしながら、これらの内分泌療法は、がん細胞の細胞増殖抑制を誘導し、前臨床モデルにおいて限られた腫瘍退縮しかもたらさない公知の阻害機構を利用する。この課題は、最近報告された次世代ＳＥＲＤ、ＧＤＣ－９５４５（ギレデストラント）によって例示され、これは、ＣＤＫ４／６阻害剤パルボシクリブと組み合わせても、細胞培養では強力な抗増殖活性を有するが、高度にエストロゲン依存性のＭＣＦ－７腫瘍を定量的に退縮させることができない。これらの薬物によって誘導されるゆっくりとした腫瘍退縮は、腫瘍負荷が大きい患者における内分泌療法の使用の回避、及び患者のコンプライアンス不良というよく報告されている問題につながる長期の内分泌療法処置時の重大な毒性を含む、臨床適用に影響を及ぼす。

【００８５】

内分泌療法の細胞増殖抑制活性とは対照的に、ａ－ＵＰＲ活性化剤は、非常に有効で速効性の細胞傷害性ＥＲα依存性療法である可能性がある。ＥｒＳＯ－ＤＦＰ及びＥｒＳＯは、抗がん性小分子の置換３－（４－ヒドロキシフェニル）インドリン－２－オンクラスのメンバーである。このクラスの周知のメンバーは、４０年以上にわたって使用され、後に形質転換細胞及びがん細胞に対する抗増殖効果を有することが示された緩下剤であるオキシフェニサチンである。オキシフェニサチンの誘導体は強力な抗がん活性を有する。例えば、Ａｎｄｒｕｓｋａ ｅｔ ａｌ（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，２０１５，１１２（１５），４７３７）は、ＥＲα媒介ａ－ＵＰＲの過剰活性化を介してＥＲα＋がん細胞の成長を遅延させるオキシフェニサチン誘導体、ＢＨＰＩを開示した。ＢＨＰＩによるａ－ＵＰＲの「創薬可能性」の最初の実証は、明確で独特の細胞傷害性ａ－ＵＰＲ過剰活性化を誘導する化合物であるＥｒＳＯの発見の基礎であった。前駆体ａ－ＵＰＲ活性化因子ＢＨＰＩは、ほとんどのＥＲα＋がん細胞株に対して細胞増殖抑制性であるが、ＥｒＳＯは迅速に細胞傷害性であり、単剤として週１回の投与で前臨床腫瘍モデルにおいて定量的腫瘍退縮を誘導する。ＥｒＳＯ－ＤＦＰは、１週間に１回の静脈内投与で観察される有意な腫瘍退縮を伴ってＥｒＳＯと同様の抗腫瘍活性を示し、ＥｒＳＯよりもさらに広い治療域を有する。細胞増殖抑制性又は細胞傷害性ａ－ＵＰＲ活性化因子との間のこの切り替えの正確な分子基盤はまだ解明されていないが、表現型の変化及び腫瘍退縮は明らかである。

【００８６】

一般的な脂溶性（ｃＬｏｇＤ$_{7.4}$によって予測される）は、化合物の選択性及び特異体質性毒性プロファイルに大きな影響を及ぼし得る。脂溶性は、高親和性リガンド及びオンターゲット作用機構にとって重要であり得るが、高すぎる脂溶性は、オフターゲット機構及び他の欠点によって促進される狭い治療域をもたらし得る。ＥｒＳＯの脂溶性効率の

低さ（ＬｉｐＥ＝１．２６）は、細胞培養におけるＥＲα依存性活性の観察された減弱において役割を果たす可能性がある。過度の脂溶性が選択性にとって問題であり得るというこの主張を支持して、ＥｒＳＯ－ＤＦＰ及び他のより極性の高い化合物（（Ｒ）－２３、（Ｒ）－２４、（Ｒ）－２６）は、７２時間のインキュベーションでさえもＥＲα＋及びＥＲα－がん細胞株に対して堅固な選択性を維持する。細胞培養におけるこの選択性は、ＥｒＳＯ－ＤＦＰで示されるように、インビボでのより良好な忍容性にもつながるようである。

【００８７】

ＥｒＳＯで以前に報告されたように、３－（４－ヒドロキシフェニル）インドリン－２－オンは、ラットの種別毒性を有する可能性がある。この毒性の正確な基礎となる薬理学的説明及びヒトとの関連性は知られていない。しかし、忍容性を考慮した場合、オキシフェニサチンの複数年の臨床使用は有望である；この薬物は、緩下剤では受け入れられない稀な肝毒性のために最終的に臨床から回収されたが、４０年間にわたって広く処方された。それにもかかわらず、このラット毒性は、この薬物クラスの重要な前臨床フィルタとして使用することができる。単純なシクロアルカン置換を除いて、３－（４－ヒドロキシフェニル）インドリン－２－オンを多様化するための限られたセットの置換しか存在していない。脂溶性効率、がん細胞株特異性、及びラットインビボ忍容性を最適化するために、本発明者らは、このクラスの様々な異なる極性誘導体にアクセスするための高度にモジュール化された戦略を開発した。本明細書のＥｒＳＯ－ＤＦＰ及び誘導体を超えて、この合成経路は、ＳＡＲを拡大し、望ましいパラメータ（例えば経口バイオアベイラビリティ）をさらに調節するための将来の最適化に利用することができる。ＥｒＳＯ－ＤＦＰによって実証されるように、培養におけるリガンド脂溶性効率及びがん細胞選択性の優先順位付けは、マウス及びラットにおけるインビボ忍容性が増加した化合物をもたらすはずであり、進行中及び将来のａ－ＵＰＲ活性化剤の医薬品化学キャンペーンのための強力な最適化戦略を定義する。

【００８８】

ａ－ＵＰＲ活性化剤で見られる大きな抗腫瘍効果は、直接の標的係合及びそれらの根底にある機構の他の局面を明らかにする特定の必要性と共に、それらのさらなる調査を正当化する。より長い化合物インキュベーション時間で評価した場合、一部のがん細胞株におけるＥｒＳＯの明らかなＥＲα非依存性効果は、標的係合、ａ－ＵＰＲ活性化、及びがん細胞死滅を取り巻く研究を複雑にし得る。この目的のために、ＥｒＳＯ－ＤＦＰ及びその誘導体（例えば（Ｒ）－２６）は、ＥＲα－がん細胞株における顕著な不活性によって例示されるように、ａ－ＵＰＲ活性化を検討するためのより理想的な化学プローブである。

【００８９】

ＥｒＳＯ－ＤＦＰの活性に対するジフッ素化の強い必要性は、この研究の予想外の所見であった。フッ素原子は、リガンドの物理化学的特性及び立体配座特性に大きな影響を及ぼし、リガンドとそれらのタンパク質標的との間の様々な相互作用に寄与し得る。実際に、本明細書で利用される窒素複素環のフッ素化は、対応する共役酸の予測ｐＫａを減少させ、そのｐＫａ摂動はそれらの強力な活性の要因であり得る。さらに、ピペリジン（及び他の複素環）のフッ素化は、化合物の立体配座に有意な影響を及ぼす可能性があり、溶液中及び／又は標的結合における主要な立体配座を変化させ得る。このジフッ素化を欠く化合物（例えば１６）と比較したＥｒＳＯ－ＤＦＰの強力な生物学的活性の正確な推進力は不明のままである。様々な薬物様リガンドの開発におけるフッ素化の重要な役割は明らかであり、ＥｒＳＯ－ＤＦＰ及び関連化合物はこの必須性の別の例である。

【００９０】

要約すると、脂溶性指向設計を使用して、本発明者らは、強力かつ選択的なＥＲα依存性抗がん活性を示すＥｒＳＯ－ＤＦＰ及び関連誘導体の発見を報告する。ＥｒＳＯ－ＤＦＰは、その前駆体ＥｒＳＯのプラスの特徴の多く、すなわち強力なＥＲα$^{ＷＴ／変異体}$依存性ａ－ＵＰＲ活性化及びがん細胞死滅を保存する。興奮することには、より極性ではあるが、ＥｒＳＯ－ＤＦＰは依然としてＢＢＢ浸透を維持しており、薬物耐性ＥＲα$^{ＷＴ／}$

変異体陽性脳転移の治療のための将来の開発への扉を開く。本明細書に報告されるＥｒＳＯ－ＤＦＰ及び他の化合物は、進行したＥＲα＋乳がん及び他のＥＲα＋がんを治療するためのａ－ＵＰＲ活性化剤の開発に向けて有望である。

【００９１】

一般的な合成方法

本発明はまた、本発明の化合物及び組成物を製造する方法に関する。化合物及び組成物は、有機合成の適用可能な技術のいずれか、例えば、以下に記載される技術によって調製することができる（例２）。多くのそのような技術は当技術分野で周知である。ただし、公知の技術の多くは、Ｃｏｍｐｅｎｄｉｕｍ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｍｅｔｈｏｄｓ（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ），Ｖｏｌ．１，Ｉａｎ Ｔ．Ｈａｒｒｉｓｏｎ ａｎｄ Ｓｈｕｙｅｎ Ｈａｒｒｉｓｏｎ，１９７１；Ｖｏｌ．２，Ｉａｎ Ｔ．Ｈａｒｒｉｓｏｎ ａｎｄ Ｓｈｕｙｅｎ Ｈａｒｒｉｓｏｎ，１９７４；Ｖｏｌ．３，Ｌｏｕｉｓ Ｓ．Ｈｅｇｅｄｕｓ ａｎｄ Ｌｅｒｏｙ Ｗａｄｅ，１９７７；Ｖｏｌ．４，Ｌｅｒｏｙ Ｇ．Ｗａｄｅ，Ｊｒ．，１９８０；Ｖｏｌ．５，Ｌｅｒｏｙ Ｇ．Ｗａｄｅ，Ｊｒ．，１９８４；ａｎｄ Ｖｏｌ．６，Ｍｉｃｈａｅｌ Ｂ．Ｓｍｉｔｈ；ならびにＭａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ，ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，５th Ｅｄ．ｂｙ Ｍ．Ｂ．Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｊ．Ｍａｒｃｈ（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２００１）；Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ；Ｓｅｌｅｃｔｉｖｉｔｙ，Ｓｔｒａｔｅｇｙ＆Ｅｆｆｉｃｉｅｎｃｙ ｉｎ Ｍｏｄｅｒｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ｉｎ ９ Ｖｏｌｕｍｅｓ，Ｂａｒｒｙ Ｍ．Ｔｒｏｓｔ，Ｅｄ．－ｉｎ－Ｃｈｉｅｆ（Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９３ ｐｒｉｎｔｉｎｇ））；Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｐａｒｔ Ｂ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ ａｎｄ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｓｅｃｏｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃａｒｙ ａｎｄ Ｓｕｎｄｂｅｒｇ（１９８３）；Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｓｅｃｏｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．，ａｎｄ Ｗｕｔｚ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；及びＣｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，Ｌａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．，Ｓｅｃｏｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９９９）などの標準有機参照テキストに詳述されている。

【００９２】

本発明の化合物を調製するためのいくつかの例示的な方法を以下に提供する。これらの方法は、そのような調製物の性質を説明することを意図しており、適用可能な方法の範囲を限定することを意図しない。

【００９３】

一般に、温度、反応時間、溶媒、後処理手順などの反応条件は、実施される特定の反応について当技術分野で一般的なものである。引用される参考資料は、その中で引用される資料と共に、そのような条件の詳細な説明を含む。典型的には、温度は－１００℃～２００℃であり、溶媒は必要な条件に応じて非プロトン性又はプロトン性であり、反応時間は１分～２日である。後処理は、典型的には、未反応の試薬をクエンチし、続いて水／有機層系の間で分配し（抽出）、生成物を含む層を分離する工程からなる。

【００９４】

酸化及び還元反応は、典型的には室温付近の温度（約２０℃）で実施されるが、金属水素化物の還元の場合は、しばしば温度を０℃～－１００℃に低下させる。必要に応じて加熱を使用することもできる。溶媒は、典型的には還元については非プロトン性であり、酸化についてはプロトン性又は非プロトン性のいずれかであり得る。反応時間は、所望の変換を達成するように調整される。

【００９５】

縮合反応は、典型的には室温付近の温度で実施されるが、平衡化されていない、速度論

的に制御された縮合の場合は、低温（０℃～－１００℃）も一般的である。溶媒は、プロトン性（平衡反応で一般的）又は非プロトン性（速度論的に制御された反応で一般的）のいずれかであり得る。反応副生成物の共沸除去及び無水反応条件（例えば不活性ガス環境）の使用などの標準的な合成技術は、当技術分野において一般的であり、適用可能な場合は適用される。

【００９６】

保護基。「保護基」という用語は、ヒドロキシ又は他のヘテロ原子に結合したときに、この基で望ましくない反応が起こるのを防ぎ、ヒドロキシル基を再確立するための従来の化学的又は酵素的工程によって除去することができる任意の基を指す。使用される特定の除去可能な保護基は、必ずしも重要であるとは限らず、好ましい除去可能なヒドロキシル保護基としては、例えば、アリル、ベンジル、アセチル、クロロアセチル、チオベンジル、ベンジリデン、フェナシル、メチルメトキシ、シリルエーテル（例えばトリメチルシリル（ＴＭＳ）、ｔ－ブチル－ジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）、又はｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＳ））などの従来の置換基、及びヒドロキシル官能基に化学的に導入され、後で、生成物の性質と適合性の穏やかな条件で化学的又は酵素的方法のいずれかによって選択的に除去され得る任意の基が挙げられる。

【００９７】

適切なヘテロ原子保護基は当業者に公知であり、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ Ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ；Ｗｉｌｅｙ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８１（“Ｇｒｅｅｎｅ”）及びその中で引用される参考文献、ならびにＫｏｃｉｅｎｓｋｉ，Ｐｈｉｌｉｐ Ｊ．；Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ（Ｇｅｏｒｇ Ｔｈｉｅｍｅ Ｖｅｒｌａｇ Ｓｔｕｔｔｇａｒｔ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９４）により詳細に開示されており、これらは両方とも参照により本明細書に組み込まれる。

【００９８】

保護基は、利用可能であり、一般に公知で、使用されており、合成手順、すなわち本発明の方法によって化合物を調製するための経路又は方法の間、保護された基との副反応を防止するために使用されてもよい。ほとんどの場合、どの基を保護するか、いつ保護するか、及び化学的保護基（「ＰＧ」又は「Ｐ」）の性質に関する決定は、保護されるべき反応の化学的性質（例えば、酸性、塩基性、酸化的、還元的又は他の条件）及び意図される合成の方向に依存する。

【００９９】

本発明の化合物の調製を以下の例において説明する。当業者によって容易に認識されるように、本明細書に記載される式の様々な他の化合物は、適切な市販の又は容易に調製される出発物質を使用することによって、及び／又は標的化合物の合成中に置換基を導入することによって調製することができる。特定の関連する出発物質の調製は、国際公開第２０２０／００９９５８号（Ｓｈａｐｉｒｏ ｅｔ ａｌ．）に記載されており、その出願は参照により本明細書に組み込まれる。

【０１００】

医薬製剤

本明細書に記載の化合物は、例えば、化合物を薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、又は担体と組み合わせることによって、治療用医薬組成物を調製するために使用することができる。化合物は、塩又は溶媒和物の形態で担体に添加し得る。例えば、化合物が安定な非毒性の酸塩又は塩基塩を形成するのに十分に塩基性又は酸性である場合、化合物を塩として投与することが適切であり得る。薬学的に許容される塩の例は、生理学的に許容されるアニオンを形成する酸で形成される有機酸付加塩、例えば、トシル酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、α－ケトグルタル酸塩、及びβ－グリセロリン酸塩である。塩酸塩、ハロゲン化物、硫酸塩、硝酸塩、重炭酸塩、及び炭酸塩を含む適切な無機塩も形成され得る。

【０１０１】

薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知の標準的な手順を使用して、例えばアミンなどの十分に塩基性の化合物を適切な酸と反応させて、生理学的に許容されるイオン性化合物を提供することによって得られ得る。カルボン酸のアルカリ金属（例えばナトリウム、カリウムもしくはリチウム）塩又はアルカリ土類金属（例えばカルシウム）塩も、類似の方法によって調製することができる。

【０１０２】

本明細書に記載される式の化合物は、医薬組成物として製剤化され、様々な形態でヒト患者などの哺乳動物宿主に投与され得る。形態は、選択された投与経路、例えば、経口投与又は静脈内、筋肉内、局所もしくは皮下経路による非経口投与に特に適合させることができる。

【０１０３】

本明細書に記載される化合物は、不活性希釈剤又は同化可能な食用担体などの薬学的に許容されるビヒクルと組み合わせて全身投与され得る。経口投与のために、化合物は、硬殻もしくは軟殻ゼラチンカプセルに封入され得るか、錠剤に圧縮され得るか、又は患者の食事の食物に直接組み込まれ得る。化合物はまた、１つ以上の賦形剤と組み合わせてもよく、摂取可能な錠剤、口腔錠、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハなどの形態で使用され得る。そのような組成物及び調製物は、典型的には少なくとも０．１％の活性化合物を含む。組成物及び調製物のパーセンテージは様々であり得、好都合には、所与の単位剤形の重量の約０．５％～約６０％、約１％～約２５％、又は約２％～約１０％であり得る。そのような治療的に有用な組成物中の活性化合物の量は、有効投与量レベルを得ることができる量であり得る。

【０１０４】

錠剤、トローチ、丸剤、カプセルなどはまた、以下のうちの１つ以上を含み得る：トラガカントガム、アカシア、トウモロコシデンプン又はゼラチンなどの結合剤；リン酸二カルシウムなどの賦形剤；トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、アルギン酸などの崩壊剤；及びステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤。スクロース、フルクトース、ラクトースもしくはアスパルテームなどの甘味料；又はペパーミント、冬緑油もしくはサクランボ香料などの着香料を添加してもよい。単位剤形がカプセルである場合、上記の種類の材料に加えて、植物油又はポリエチレングリコールなどの液体担体を含んでもよい。他の様々な材料が、コーティングとして、又は固体単位剤形の物理的形態を改変するために存在し得る。例えば、錠剤、丸剤、又はカプセルは、ゼラチン、ワックス、シェラック又は砂糖などでコーティングされてもよい。シロップ又はエリキシルは、活性化合物、甘味料としてスクロース又はフルクトース、防腐剤としてメチル及びプロピルパラベン、色素、ならびにサクランボ又はオレンジ香料などの着香料を含み得る。任意の単位剤形を調製する際に使用される任意の材料は、薬学的に許容され、使用される量で実質的に非毒性であるべきである。さらに、活性化合物は、徐放性製剤及びデバイスに組み込まれ得る。

【０１０５】

活性化合物は、注入又は注射によって静脈内又は腹腔内に投与され得る。活性化合物又はその塩の溶液は、任意で非毒性の界面活性剤と混合して、水中で調製することができる。分散液は、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン、もしくはそれらの混合物中で、又は薬学的に許容される油中で調製することができる。通常の保存及び使用条件下では、調製物は、微生物の成長を防ぐための防腐剤を含み得る。

【０１０６】

注射又は注入に適した医薬剤形としては、任意でリポソームに封入された、滅菌注射用又は注入用溶液又は分散液の即時調製に適合された活性成分を含む滅菌水溶液、分散液又は滅菌粉末を含み得る。最終的な剤形は、無菌で流動性があり、製造及び保存の条件下で安定であるべきである。液体担体又はビヒクルは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、植物油、非毒性グリセリルエステル、及びそれらの適切な混合物を含む溶媒又は液体分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、リポソームの形成によって、分散液の場合は必

要な粒径の維持によって、又は界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤及び／又は抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサールなどによってもたらされ得る。多くの場合、等張剤、例えば糖、緩衝剤、又は塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の長期吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウム及び／又はゼラチンによってもたらされ得る。

【０１０７】

滅菌注射用溶液は、必要に応じて上記に列挙した様々な他の成分と共に、必要な量の活性化合物を適切な溶媒に組み込むことによって調製することができ、その後濾過滅菌してもよい。滅菌注射用溶液を調製するための滅菌粉末の場合、調製方法は、活性成分及び溶液中に存在する任意のさらなる所望の成分の粉末を生成する、真空乾燥及び凍結乾燥技術を含むことができる。

【０１０８】

本明細書に記載される化合物の有用な投与量は、それらのインビトロ活性及び動物モデルにおけるインビボ活性を比較することによって決定することができる。マウス及び他の動物における有効投与量をヒトに外挿するための方法は当技術分野で公知であり、例えば、米国特許第４，９３８，９４９号（Ｂｏｒｃｈ　ｅｔ　ａｌ．）を参照されたい。治療に使用するために必要な化合物又はその活性塩もしくは誘導体の量は、選択される特定の化合物又は塩だけでなく、投与経路、治療されている状態の性質、ならびに患者の年齢及び状態によっても異なり、最終的には主治医又は臨床医の裁量による。

【０１０９】

しかしながら、一般に、適切な用量は、約０．５～約１００ｍｇの範囲、例えば約１０～約７５ｍｇ／ｋｇ体重／日、例えばレシピエントの体重１キログラムあたり３～約５０ｍｇ／日、好ましくは６～９０ｍｇ／ｋｇ／日の範囲、最も好ましくは１５～６０ｍｇ／ｋｇ／日の範囲である。

【０１１０】

化合物は、例えば単位剤形あたり５～１０００ｍｇ、好都合には１０～７５０ｍｇ、最も好都合には５０～５００ｍｇの活性成分を含む単位剤形に好都合に製剤化される。一実施形態では、本発明は、そのような単位剤形に製剤化された本発明の化合物を含む組成物を提供する。

【０１１１】

化合物は、例えば単位剤形あたり５～１０００ｍｇ／ｍ^2、好都合には１０～７５０ｍｇ／ｍ^2、最も好都合には５０～５００ｍｇ／ｍ^{2}の活性成分を含む単位剤形で好都合に投与され得る。所望の用量は、好都合には、単回用量で、又は適切な間隔で投与される分割用量として、例えば１日あたり２、３、４、又はそれ以上の部分用量として提示され得る。部分用量自体は、例えばいくつかの個別の緩やかに間隔を空けた投与にさらに分割され得る。

【０１１２】

所望の用量は、好都合には、単回用量で、又は適切な間隔で投与される分割用量として、例えば１日あたり２、３、４、又はそれ以上の部分用量として提示され得る。部分用量自体は、例えば、吹送器からの複数回の吸入又は眼内への複数の液滴の適用などの、いくつかの個別の緩やかに間隔を空けた投与にさらに分割され得る。

【０１１３】

本明細書に記載される化合物は、有効な抗腫瘍剤であり得、ＢＨＰＩと比較してより高い効力及び／又は低減された毒性を有し得る。好ましくは、本発明の化合物は、ＢＨＰＩよりも強力で毒性が低く、及び／又はＢＨＰＩで遭遇する潜在的な異化代謝部位を回避する、すなわちＢＨＰＩとは異なる代謝プロファイルを有する。さらに、本明細書に記載される化合物は、ＢＨＰＩ及び他の公知の化合物よりも重症度の低い運動失調を引き起こす。

【０１１４】

本発明は、がんを有する哺乳動物に有効量の本明細書に記載の化合物又は組成物を投与することを含む、哺乳動物などの脊椎動物においてがんを治療する治療方法を提供する。哺乳動物には、霊長動物、ヒト、げっ歯動物、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ヤギ、ウシなどが含まれる。がんは、一般に、望ましくない細胞増殖、例えば、制御されない成長、分化の欠如、局所組織浸潤及び転移を特徴とする様々なタイプの悪性新生物のいずれかを指す。本明細書に記載の化合物によって治療することができるがんとしては、例えば、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、子宮内膜がん、白血病、肺がん、黒色腫、膵臓がん、前立腺がん、卵巣がん、又は子宮がん、特にＥＲα陽性である任意のがんが挙げられる。

【０１１５】

がんを治療する本発明の化合物の能力は、当技術分野で周知のアッセイを使用することによって決定され得る。例えば、治療プロトコルの設計、毒性評価、データ分析、腫瘍細胞死滅の定量化、及び移植可能腫瘍スクリーンの使用の生物学的意義が知られている。さらに、がんを治療する化合物の能力は、以下に記載される試験を用いて決定され得る。

【０１１６】

以下の例は、上記の発明を説明することを意図しており、その範囲を狭めると解釈されるべきではない。当業者は、例が、本発明を実施することができる多くの他の方法を示唆することを容易に認識するであろう。本発明の範囲内に留まりながら、多数の変形及び修正が行われ得ることが理解されるべきである。

【実施例】

【０１１７】

例１．生物学的手順

がん細胞株：培養条件及び検証。すべての細胞株を３７℃、５％CO_2で培養した。すべてのＥＲα陽性細胞株を、フェノールレッドを含まない培地で増殖させた。ＭＣＦ－７は、１０％ＦＢＳ及び１％ペニシリン－ストレプトマイシン（Ｐ／Ｓ）を含むＥＭＥＭ中で増殖させた。Ｔ４７Ｄを、１０％ＦＢＳ及び１％Ｐ／Ｓを含むＭＥＭ中で培養した。ＴＹＳ及びＴＤＧ細胞を、１０％ＣＤ－ＦＢＳ及び１％Ｐ／Ｓを添加したＭＥＭ中で増殖させた。ＨＣＴ－１１６及びＭＤＡ－ＭＢ－２３１細胞を、１０％ＦＢＳ及び１％Ｐ／Ｓを添加したＲＰＭＩ－１６４０中で培養した。ＭＤＡ－ＭＢ－４３６細胞を、１０％ＦＢＳ及び１％Ｐ／Ｓを添加したＤＭＥＭ中で培養した。ＨＴ－２９を、１０％ＦＢＳ及び１％Ｐ／Ｓを添加したＭｃＣｏｙ培地中で培養した。すべての細胞株は、ＡＴＣＣストックから直接使用し、及び／又は前述のようにＰｏｗｅｒＰｌｅｘ１６ＨＳアッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を使用してさらに認証した[54]。手短に言えば、＞１００万個の細胞を収集し、細胞溶解緩衝液（５０ｍＭトリス、５０ｍＭ　ＥＤＴＡ、２５ｍＭスクロース、１００ｍＭ　ＮａＣｌ、１％ＳＤＳ、ｐＨ８）を使用して溶解した。各細胞株のＤＮＡ抽出及びショートタンデムリピート（ＳＴＲ）プロファイリングは、Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ａｒｉｚｏｎａ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ　Ｃｏｒｅ（ＵＡＧＣ）で行われた。常染色体ＳＴＲプロファイルを、ＡＴＣＣ、ＤＳＭＺ及びＪＣＲＢなどの参照データベースと比較した。

【０１１８】

抗がん活性のためのアラマーブルー蛍光（IC_{50}）。ウェルあたり２，０００～１５，０００個の細胞を９６ウェルプレートに播種した。細胞を接着させた後、試験化合物のＤＭＳＯストック溶液を各ウェルに添加し、各ウェル中のＤＭＳＯの最終濃度＝１％、最終容量：１００μＬとした。所望のインキュベーション時間（例えば２４又は７２時間）の最後に、各ウェル中の培地を吸引し、新しい新鮮な培地（化合物なし、１００μＬ）を添加した。次いで、アラマーブルー溶液（４０ｍＬのＰＢＳあたり４ｍｇのレサズリン）を添加した（１０μＬ）。２～６時間のインキュベーション後、各ウェルの蛍光（$\lambda_{励起}$＝５５５ｎｍ、$\lambda_{発光}$＝５８５ｎｍ）を、ＳｐｅｃｔｒａＭａｘ　Ｍ３プレートリーダ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ）を使用して測定した。１００％死滅対照：１００μＭラプチナール処理細胞との比較によって死滅パーセントを決定した。用量依存曲線及びIC_{50}を、Ｏｒｉｇｉｎ　Ｐｒｏ　Ｖ１０を使用して計算した。

【０１１９】
ａ－ＵＰＲイムノブロッティング／ウエスタンブロット手順。４００，０００個／ウェルのＭＣＦ－７細胞を６又は１２ウェルプレートに播種し、一晩接着させた。次いで、培地を各ウェルから吸引し、次いで、希釈した試験化合物（０．１％ＤＭＳＯ濃度）を含む新鮮な培地を適宜添加した。細胞を４又は６時間インキュベートし、次いで回収した。次いで、ＰＢＳで洗浄した細胞ペレットを、ホスファターゼ（ＢｉｏＶｉｓｉｏｎ）及びプロテアーゼ阻害剤カクテル（Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ）を含有するＲＩＰＡ緩衝液を用いて溶解した。タンパク質濃度を、ＢＣＡアッセイ（Ｐｉｅｒｃｅ）を使用して決定した。１０～１５μｇのタンパク質を含有する溶解物を４～２０％勾配ゲル（ＢｉｏＲａｄ）にロードし、ＳＤＳ－ＰＡＧＥを行った。次いで、タンパク質を膜（ＰＤＶＦ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）に転写し、ブロットをＢＳＡ溶液（４０ｍＬ　ＴＢＳＴ中２ｇ）で１時間ブロッキングした。ブロッキング後、一次抗体を添加し、一晩インキュベートした（製造業者の推奨希釈液を使用して）。一晩のインキュベーション後、ブロットをＴＢＳＴで洗浄し（各洗浄について５分間のインキュベーション、３回洗浄）、次いで、ＴＢＳＴ中でＨＲＰ結合二次抗体と共に１時間インキュベートした。ブロットを洗浄した（合計２回の１０分間洗浄で、各洗浄について１０分間のインキュベーション）。次いで、製造業者の手順に従ってＳｕｐｅｒＳｉｇｎａｌ　Ｗｅｓｔ　Ｐｉｃｏ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎを添加し、ＣｈｅｍｉＤｏｃでブロットを画像化した。

【０１２０】
抗体。使用した抗体：ホスホ－ＡＭＰＫ（Ｔｈｒ１７２）：ＣＳＴ－２５３５、ＡＭＰＫ：ＣＳＴ－５８３２、ホスホ－ＥＩＦ２α（Ｓｅｒ５１）：ＣＳＴ－３３９８、ＥＩＦ２α：ＣＳＴ－５３２４、ＡＴＦ６α：ＣＳＴ－６５８８０、β－アクチン－ＨＲＰコンジュゲート：ＣＳＴ－５１２５、β－アクチン：ＣＳＴ－４９７０、抗ウサギＩｇＧ　ＨＲＰ結合：ＣＳＴ－７０７４。

【０１２１】
ＩＡＣＵＣガイドライン及びプロトコル番号。すべてのインビボ研究を、ＵＩＵＣ　ＩＡＣＵＣガイドライン及び承認されたプロトコル（ＩＡＣＵＣプロトコル：１８０７５）に従って行った。

【０１２２】
薬物動態（ＰＫ）試験。雌ＣＤ－１マウス（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ、約２５ｇマウス）に、示されているように化合物（すなわち、ＥｒＳＯ又はＥｒＳＯ－ＤＦＰ）を２０ｍｇ／ｋｇ又は４０ｍｇ／ｋｇで静脈内（尾静脈Ｉ．Ｖ．）又は強制経口投与（Ｐ．Ｏ．）のいずれかで投与した。次いで、マウスを時点（＃、＃、＃）で３のコホートにおいて　殺した。ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ（ＵＩＵＣ　Ｍｅｔａｂｏｌｏｍｉｃｓ　Ｃｅｎｔｅｒ，Ｕｒｂａｎａ，ＩＬ．）を利用した試験化合物の定量化のために、血液を採取し、遠心分離し、血漿を分離した。次いで、決定された化合物濃度を、非線形回帰プログラミング（ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ）及び推定された薬物動態パラメータを使用して分析した。

【０１２３】
模擬胃液（ＳＧＦ）安定性アッセイ。３．２ｇのペプシン（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｐ７０００）を１０００ｍＬのＳＧＦ（Ｆｉｓｃｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　７１０８－１６）に添加し、ｐＨメータを使用してｐＨを１．２に調整することによって、ＳＧＦを新たに調製した。次いで、このＳＧＦペプシン含有溶液を３７℃に加温した。次いで、９９０μＬの温めたＳＧＦペプシン含有を複数のエッペンドルフチューブに分注し、続いて試験化合物の１０ｍＭ　ＤＭＳＯストック溶液１０μＬを分注した。エリスロマイシン（ＭｅｄＣｈｅｍＥｘｐｒｅｓｓ　ＨＹ－Ｂ０２２０）は、この安定性アッセイの陽性対照である。試料を、１５分ごとにボルテックスしながら実験全体にわたって３７℃でインキュベートした。各所望の時点（０、１５、３０、６０、１２０分）において、１００μＬアリコートを取り出し、５０μＬのアセトニトリルに入れてクエンチする。すべての時点が完了するまで、試料を４℃で保存する。次いで、試料をボルテックスし、次いで、４℃の遠心分離機において３，０００ＲＰＭで１０分間清澄化した。上清を回収し、

ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ（ＵＩＵＣ　Ｍｅｔａｂｏｌｏｍｉｃｓ　Ｃｅｎｔｅｒ，Ｕｒｂａｎａ，ＩＬ．）によって化合物濃度を決定した。決定した化合物濃度を使用して、ｔ＝０試料と比較して残存率を計算した。単相指数関数的減衰式を、ＧｒａｐｈＰａｄソフトウェア（一相減衰式、Ｙ０＝１００、プラトー＝０、Ｋ＞０）を使用して各化合物のデータに当てはめ、これらの当てはめた式を使用して半減期（$t_{1/2}$）を計算した。

【０１２４】

マウス及びラットにおける最大耐量（ＭＴＤ）実験。雌ＣＤ－１マウス（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ、７～８週齢）又はＣＤ　Ｓｐｒａｇｕｅ　Ｄａｗｌｅｙ　ＩＧＳラット（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ、２５０～３５０ｇ）を、静脈内（尾静脈Ｉ．Ｖ．）又は強制経口投与（Ｐ．Ｏ．）のいずれかで、所望の用量のＥｒＳＯ又はＥｒＳＯ－ＤＦＰで処置した。げっ歯動物を、化合物投与後複数日間、窮迫、嗜眠、神経毒性などの徴候について観測した。所与の用量が忍容された場合、忍容できない用量が観察されるまで（しばしば毒性及び／又は致死性の急性徴候に関連する）、又は所与の試験化合物で溶解度限界に達するまで、より高い用量を調査した。ＭＴＤは、観察された急性副作用が忍容され、致死性が観察されなかった最大用量として定義した。

【０１２５】

ＭＣＦ－７同所性腫瘍モデル。Ｎｕ／Ｊ卵巣摘出マウス（Ｊａｃｋｓｏｎ’ｓ　ｌａｂ）に、腫瘍細胞接種の２～３日前に６０日Ｅ２ペレット（０．３６ｍｇ、Ｉｎｎｏｖａｔｉｖｅ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　ｏｆ　Ａｍｅｒｉｃａ）を補充した。ＭＣＦ－７細胞（１：１のＨＢＳＳ：マトリゲル中５×１０^{6}個）を乳房脂肪パッドに接種し、確立させ、腫瘍を約３００～４００mm^3まで成長させた（約２１～２８日で確立）。ＥｒＳＯ及びＥｒＳＯ－ＤＦＰを、５％ＤＭＳＯ、１０％Ｔｗｅｅｎ－２０及び８５％ＰＢＳ中に配合した。次いで、マウスを無作為化し（ｎ＝６／群）、ビヒクル（５％ＤＭＳＯ、１０％Ｔｗｅｅｎ－２０、８５％ＰＢＳ）、ＥｒＳＯ（５ｍｇ／ｋｇ）又はＥｒＳＯ－ＤＦＰ（５ｍｇ／ｋｇ）を１週間に１回、合計３回投与で（０日目、７日目、１４日目）静脈内注射した（尾静脈Ｉ．Ｖ．）。腫瘍サイズをカリパスによって測定し、マウス体重を記録した。

【０１２６】

ＢＢＢ浸透性試験。ＣＤ－１マウス（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ）に、指示される用量でＥｒＳＯ又はＥｒＳＯ－ＤＦＰを静脈内注射し（尾静脈Ｉ．Ｖ．）、注射の１５分後に　　殺した（各時点及び用量についてｎ＝３）。マウスを　　殺し、血液を採取した。残留循環量を灌流によって除去した。血液試料を１３，０００ＲＣＦで５分間遠心分離した。得られた上清を回収し、分析前に－８０℃で保存した。脳を頭蓋円蓋から採取し、秤量し、液体窒素で急速凍結した。１０００μＬの冷メタノールを解凍した脳に添加し、次いで、ハンドヘルド組織ホモジナイザを使用して脳をホモジナイズした。得られたスラリーを１３，０００ＲＣＦで各回１０分間、２回遠心分離し、上清を回収し、分析前に－８０℃で凍結した。次いで、試料をＬＣ－ＭＳ／ＭＳ（Ｍｅｔａｂｏｌｏｍｉｃｓ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｒｏｙ　Ｊ　Ｃａｒｖｅｒ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　Ｃｅｎｔｅｒ　ＵＩＵＣ）によって分析して、血清及び脳の両方におけるＥｒＳＯ又はＥｒＳＯ－ＤＦＰ濃度を決定した。絶対脳：血清比を計算するために、各マウスについて５８．５ｍＬ／ｋｇの近似マウス血液量を利用した。

【０１２７】

例２．化学合成のための材料及び方法

一般的な方法。本明細書に記載のすべての反応は、特に明記されない限り、不活性雰囲気（すなわち、アルゴンガス）下で行った。化学試薬は商業的供給源から購入し、さらに精製することなく使用した。７－トリフルオロイサチン（１）は市販されている（例えば、Ｏａｋｗｏｏｄ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ－０２４８６６）。使用したすべての溶媒は無水であり、商業的供給源から購入したか、又はＰｕｒｅＳｏｌｖ　ＭＤ－５溶媒精製システムを利用して活性アルミナカラムに通す工程から得た。最終化合物を、ニートアセトニトリルから一晩凍結乾燥によって乾燥させた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ、^{13}Ｃ　ＮＭＲ、^{19}Ｆ　ＮＭＲ実験は、ＣｒｙｏＰｒｏｂｅを用いてＢｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ　ＩＩＩ　ＨＤ　５０

０ＭＨｚ　ＮＭＲで行った。CD_3ODで得られたスペクトルを、^1H及び^{13}C　ＮＭＲスペクトルについてそれぞれ３．３１ｐｐｍ及び４９．００ｐｐｍを参照した。^{19}F　ＮＭＲについては、対応する^1H　ＮＭＲ実験からの参照を利用した。すべてのＮＭＲ化学シフトは、ｐｐｍ（δ）、カップリング定数（Ｊ、Ｈｚ）で報告し、ピークは、ｓ＝シングレット、ｂｓ＝ブロードシングレット、ｄ＝ダブレット、ｔ＝トリプレット、ｑ＝カルテット、ｍ＝マルチプレットとして報告する。^{13}C及び^{19}Fピーク多重度は、^1H　ＮＭＲに使用される同じ名称で、特に明記されない限りすべて一重線である。エレクトロスプレーイオン化（ＥＳＩ）を利用してＵＩＵＣ　ＳＣＳ　Ｍａｓｓ　Ｓｐｅｃｔｒｏｍｅｔｒｙ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙで高分解能質量スペクトル（ＨＲＭＳ）を得た。絶対立体化学を決定することができるＢｒｕｋｅｒ　Ｄ８　Ｖｅｎｔｕｒｅ　Ｄｕｏ機器を利用して、ＵＩＵＣ　ＳＣＳ　Ｇｅｏｒｇｅ　Ｌ．Ｃｌａｒｋ　Ｘ－Ｒａｙ　Ｆａｃｉｌｉｔｙ でＸ線結晶学を行った。さらなる結晶学的情報は、要求に応じて入手可能であり、Ｒｅｃｉｐｒｏｃａｌ　Ｎｅｔに寄託されている。生物学的アッセイで利用される化合物の＞９５％の純度を、ＨＰＬＣをλ：２５４ｎｍで使用して決定した。キラルＨＰＬＣは、ラセミ混合物について２つのピークを示すことが多く、本明細書のこのクラスの化合物については１つのエナンチオマーのみが生物学的活性を示すことが多いので、本明細書の化合物についての重要な考慮事項である。いくつかの化合物（全体を通して示される）について、使用したＨＰＬＣキラルカラムでは両エナンチオマーの分割は達成されなかった。

【０１２８】

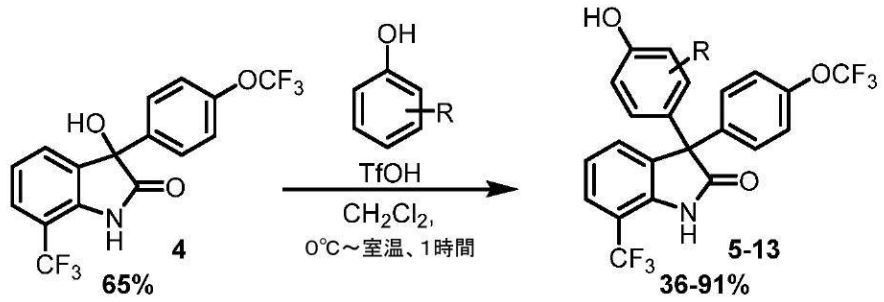
１、　ＥｒＳＯ、（Ｒ）－３－（４－ヒドロキシフェニル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンの合成。化合物１を合成し、報告されているように単離した（Ｓｃｉ．Ｔｒａｎｓｌ．Ｍｅｄ．，２０２１，１３，６０３）。^1H　ＮＭＲ（CD_3OD，５００　ＭＨｚ）δ：７．５３（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，２Ｈ），７．２５－７．１４（ｍ，３Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，２Ｈ）．^{19}F　ＮＭＲ（CD_3OD，４７１　ＭＨｚ）δ：－５９．４８，－６２．９８．融点：９１．１～９４．８℃。

【０１２９】

４、　３－ヒドロキシ－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンの合成。不活性雰囲気下の火炎乾燥した丸底フラスコに、１－ブロモ－４－（トリフルオロメトキシ）ベンゼン（２３．３０ｍｍｏｌ、３．５ｍＬ）を充填し、ＴＨＦ（２３ｍＬ）に溶解した。反応混合物を－７８℃に冷却し、ｎ－ＢｕＬｉ溶液（２１．３９ｍｍｏｌ、１４．３ｍＬ）を１０分間かけて滴下した。反応物を－７８℃で１時間撹拌した。別の火炎乾燥フラスコにおいて、７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオン（９．３０ｍｍｏｌ、２．０ｇ）を添加し、不活性雰囲気下でＴＨＦ（２３ｍＬ）に溶解した。このイサチンの室温溶液を反応容器に－７８℃で１５分間かけて滴下した。得られた混合物を－７８℃で１時間撹拌し、冷浴から取り出し、３０分間撹拌しながら室温に温めた。反応物を水（１５ｍＬ）でクエンチした。溶液を、１００ｍＬのＥｔＯＡｃ及び１００ｍＬの１：１　H_2O：飽和ブラインを含む分液漏斗に注いだ。有機物を酢酸エチル（３×、約５０～１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた油状物を自動フラッシュクロマトグラフィ（SiO_2、溶出溶媒：１８カラム体積にわたって初期混合物０：１００酢酸エチル：ヘキサンから漸増勾配で５０：５０酢酸エチル：ヘキサン）によって精製した。４をオフホワイト色／黄色の固体として収率６５％で単離した（６．０７ｍｍｏｌ、２．２９ｇ）。^1H　ＮＭＲ（CD_3OD，５００　ＭＨｚ）δ：７．５７（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ）．^{13}C　ＮＭＲ（CD_3OD，１２６　ＭＨｚ）δ：１８２．０８，１５０．３１（ｑ，Ｊ＝１．７　Ｈｚ），１

４０．７０（ｑ，Ｊ＝２．２８　Ｈｚ），１４０．５４，１３５．７０，１２９．９０，１２８．６１，１２７．３５（ｑ，Ｊ＝４．５　Ｈｚ），１２５．０９（ｑ，Ｊ＝２７０．９　Ｈｚ），１２４．０４，１２２．０１，１２１．８８（ｑ，Ｊ＝２５５．７　Ｈｚ），１１３．８４（ｑ，Ｊ＝３３．３　Ｈｚ），７７．０９．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（CD_3OD，４７１　ＭＨｚ）δ：－６０．２３（ｓ），－６３．７１（ｓ）．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　$C_{16}H_8NO_3F_6$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３７６．０４０８、実測値：３７６．０４０４。融点：５９．５～６１．８℃。

【化１１】



【０１３０】

一般手順Ａ（化合物５～１３）。丸底フラスコに化合物４（１．０６ｍｍｏｌ、０．４０ｇ）を充填し、目的のフェノール（３．７１ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（２．２ｍＬ）に溶解した。次いで、反応混合物を氷浴に入れ、次いで、トリフル酸（ＴｆＯＨ、０．４ｍＬ）を滴下した。警告：トリフル酸は、多くの一般的なプラスチック、特にシリンジのプランジャを溶解するため、金属針又はガラスシリンジを使用することが推奨される。プラスチックシリンジを使用する場合、シリンジのプランジャとの接触を避ける。次いで、反応容器を氷浴から取り出し（又は氷を融解させ）、室温で１時間撹拌した。次いで、反応混合物を、氷を満たした飽和重炭酸ナトリウム（水性、約５０ｍＬ）に注ぎ入れ、水溶液を酢酸エチルで抽出した（３回）。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィ（SiO_2、溶出溶媒：通常、初期混合物０：１００酢酸エチル：ヘキサンから漸増勾配で４０：６０酢酸エチル：ヘキサン）によって精製した。

【０１３１】

５、　３－（３－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンの合成。２－フルオロフェノールを用いて一般手順Ａによって合成した。５を白色固体として収率７３％で単離した（０．１９２ｍｍｏｌ、０．０９１ｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，５００ＭＨｚ）δ：７．５５（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，１　Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝７．６　Ｈｚ，１　Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，２　Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，２　Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１　Ｈ），６．９１（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，２．４　Ｈｚ，１　Ｈ），６．８８（ｔ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，１　Ｈ），６．８３（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．４　Ｈｚ，１Ｈ）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（CD_3OD，１２６　ＭＨｚ）δ：１８０．８０，１５２．６８（ｄ，Ｊ＝２４１．４　Ｈｚ），１４９．９４（ｑ，Ｊ＝１．９　Ｈｚ），１４６．１４（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ），１４１．７４，１３９．８８（ｑ，Ｊ＝２．１　Ｈｚ），１３６．３０，１３３．３３（ｄ，Ｊ＝５．７　Ｈｚ），１３１．１６，１３１．０９，１２６．１８（ｑ，Ｊ＝４．５　Ｈｚ），１２５．４５（ｄ，Ｊ＝３．３　Ｈｚ），１２５．１（ｑ，Ｊ＝２６８．９　Ｈｚ），１２４．０２，１２２．１４，１２１．７９（ｑ，Ｊ＝２５２．４　Ｈｚ），１１８．８１（ｄ，Ｊ＝３．３　Ｈｚ），１１７．１７（ｄ，Ｊ＝２０．５　Ｈｚ），１１３．９１（ｑ，Ｊ＝３３．３　Ｈｚ），６１．９２．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（CD_3OD，４７１　ＭＨｚ）δ：－５９．４８，－６３．０１，－１３７．９３（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，８．９　Ｈｚ）．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　$C_{22}H_{13}NO_3F_7$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値４７２．

０７８４、実測値：４７２．０７９２。ＨＰＬＣキラル純度（λ：２５４ｎｍ）：＞９９％。融点：９２．０～９５．２℃。

【０１３２】

６、３－（３，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンの合成。２，６－ジフルオロフェノールを用いて一般手順Ａによって合成した。６を白色固体として収率９１％で単離した（０．９６１ｍｍｏｌ、０．４７０２ｇ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（CD_3OD，５００ ＭＨｚ）δ：７．５７（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．１８（ｍ，５Ｈ），６．８３－６．７０（ｍ，２Ｈ）．^{13}Ｃ ＮＭＲ（CD_3OD，１２６ ＭＨｚ）δ：１８０．２４，１５３．７６（ｄｄ，Ｊ＝２４２．９，７．３ Ｈｚ），１５０．０５（ｑ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ），１４１．２６，１３９．９１（ｑ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ），１３５．６５，１３５．３２（ｔ，Ｊ＝１６．１ Ｈｚ），１３２．２６（ｔ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ），１３１．１１，１３１．０９，１２６．６５（ｑ，Ｊ＝４．５ Ｈｚ），１２５．０５（ｑ，Ｊ＝２７１．１ Ｈｚ），１２３．８０，１２１．８６（ｑ，Ｊ＝２５６．０ Ｈｚ），１２２．２５，１１４．０４（ｑ，Ｊ＝３３．３ Ｈｚ），１１２．８３（ｍ），６１．６６．^{19}Ｆ ＮＭＲ（CD_3OD，４７１ ＭＨｚ）δ：－６０．２３（ｓ），－６３．８０（ｓ），－１３５．１７（ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ）．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ $C_{22}H_{12}NO_3F_8$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値４９０．０６８９、実測値：４９０．０６８７。ＨＰＬＣキラル純度（λ：２５４ｎｍ）：９９％。融点：６３．２～６５．９℃。

【０１３３】

７、３－（２－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンの合成。３－フルオロフェノールを用いて一般手順Ａによって合成した。６を白色固体として収率６８％で単離した（０．３５９ｍｍｏｌ、０．１６９ｇ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（CD_3OD，５００ ＭＨｚ）δ：７．５６（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３２（ｍ，３Ｈ），７．３１－７．１３（ｍ，３Ｈ），６．８４（ｔ，Ｊ＝８．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．７ Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｄｄ，Ｊ＝１３．０，２．５ Ｈｚ，１Ｈ）．^{13}Ｃ ＮＭＲ（CD_3OD，１２６ ＭＨｚ）δ：１８０．９１，１６２．６４（ｄ，Ｊ＝２４６．６ Ｈｚ），１６０．４９（ｄ，Ｊ＝１１．９８ Ｈｚ），１４８．８５，１４０．３０（ｑ，Ｊ＝１．９５ Ｈｚ），１３８．９８，１３５．６８，１３１．８０（ｄ，Ｊ＝５．３３ Ｈｚ），１３１．１２，１３０．７９（ｄ，Ｊ＝２．９３ Ｈｚ），１２６．３６（ｑ，Ｊ＝４．４３ Ｈｚ），１２５．１６（ｑ，Ｊ＝２７１．０ Ｈｚ），１２３．５１，１２１．９２，１２１．８９（ｑ，Ｊ＝２５５．９ Ｈｚ），１２０．５４（ｄ，Ｊ＝１３．４１ Ｈｚ），１１３．６８（ｑ，Ｊ＝３３．３９ Ｈｚ），１１２．３０（ｄ，Ｊ＝２．６９ Ｈｚ），１０４．５５（ｄ，Ｊ＝２４．７７ Ｈｚ），５９．１４．^{19}Ｆ ＮＭＲ（CD_3OD，４７１ ＭＨｚ）δ：－６０．２１（ｓ），－６３．７４（ｓ），－１１０．６６（ｍ）．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ $C_{22}H_{13}NO_3F_7$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値４７２．０７８４、実測値：４７２．０７７９。ＨＰＬＣキラル純度（λ：２５４ｎｍ）：９７％。融点：１０２．５～１０３．９℃。

【０１３４】

８、３－（２，６－ジフルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンの合成。３，５－ジフルオロフェノールを用いて一般手順Ａによって合成した。８を白色固体として収率５８％で単離した（０．１６０ｍｍｏｌ、０．０７８ｇ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（CD_3OD，５００ ＭＨｚ）δ：７．５９（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．２５（ｔ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），６．３９（ｄ，Ｊ＝１１．８ Ｈｚ，２Ｈ）．^{13}Ｃ ＮＭＲ（CD_3OD，１２６ ＭＨｚ）δ：１７

９．８４，１６３．０２（ｄｄ，Ｊ＝２４７．０，１０．８　Ｈｚ），１６０．８５（ｔ，Ｊ＝１５．５　Ｈｚ），１５０．０３（ｑ，Ｊ＝２．０　Ｈｚ），１４０．３９（ｑ，Ｊ＝２．０　Ｈｚ），１４０．１４，１３４．６８，１３０．５６，１２９．７１，１２６．８１（ｑ，Ｊ＝４．４　Ｈｚ），１２５．０８（ｑ，Ｊ＝２７１．０　Ｈｚ），１２３．８２，１２１．８９（ｑ，Ｊ＝２５５．７　Ｈｚ），１２１．８４，１１３．８１（ｑ，Ｊ＝３３．３　Ｈｚ），１０９．１６（ｔ，Ｊ＝１６．０　Ｈｚ），１０１．１６（ｄｄ，Ｊ＝２８．０１，２．１　Ｈｚ），５６．４９．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（CD_3OD，４７１　ＭＨｚ）δ：－５９．５１，－６３．０８，－１０６．４４（ｄ，１１．９　Ｈｚ）．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　$C_{22}H_{12}NO_3F_8$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値４９０．０６８９、実測値：４９０．０６９１。ＬＣＭＳ純度（λ：２５４ｎｍ）：＞９６％。融点：＞２２５℃。

【０１３５】

９、　３，３－ビス（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンの合成。トリフルオロメトキシベンゼンを用いて一般手順Ａによって合成した。９を白色固体として収率５４％で単離した（０．１４４ｍｍｏｌ、０．０７５ｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，５００　ＭＨｚ）δ：７．５８（ｄ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝９．０　Ｈｚ，４Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝９．０　Ｈｚ，４Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（CD_3OD，１２６　ＭＨｚ）δ：１８０．３４，１５０．０６（ｑ，Ｊ＝１．９　Ｈｚ），１４１．３８，１３９．９９（ｑ，Ｊ＝１．９　Ｈｚ），１３５．８５，１３１．２３，１３１．１７，１２６．６２（ｑ，Ｊ＝４．４　Ｈｚ），１２５．０７（ｑ，Ｊ＝２７１．３　Ｈｚ），１２３．８４，１２２．２７，１２１．８７（ｑ，Ｊ＝２５５．６　Ｈｚ），１１４．０５（ｑ，Ｊ＝３４．０　Ｈｚ），６２．３０．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（CD_3OD，４７１　ＭＨｚ）δ：－５９．５０，－６３．０５．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　$C_{23}H_{13}NO_3F_9$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値５２２．０７５２、実測値：５２２．０７５７。ＨＰＬＣキラル純度（λ：２５４ｎｍ）：＞９８％。融点：１７６．６～１７８．１℃。

【０１３６】

１０、　３－（３，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンの合成。カテコール（１，２－ジヒドロキシベンゼン）を用いて一般手順Ａによって合成した。１０を白色固体として収率３６％で単離した（０．１６０ｍｍｏｌ、０．０７５ｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，５００　ＭＨｚ）δ：７．５３（ｄ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，２Ｈ），７．２６－７．１８（ｍ，３Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝８．３　Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝２．３　Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．３　Ｈｚ，１Ｈ）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（CD_3OD，１２６　ＭＨｚ）δ：１８１．３４，１４９．７９（ｑ，Ｊ＝１．７　Ｈｚ），１４６．５４，１４６．３１，１４２．０５，１３９．８５（ｑ，Ｊ＝２．０　Ｈｚ），１３６．９９，１３３．３３，１３１．２９，１３１．０６，１２６．０７（ｑ，Ｊ＝４．５　Ｈｚ），１２５．１６（ｑ，Ｊ＝２７０．８　Ｈｚ），１２３．４９，１２１．９７，１２１．８９（ｑ，Ｊ＝２５５．８　Ｈｚ），１２０．６６，１１６．６８，１１６．２５，１１３．７２（ｑ，Ｊ＝３１．５　Ｈｚ），６２．２９．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（CD_3OD，４７１　ＭＨｚ）δ：－５９．４９，－６２．９８．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　$C_{22}H_{14}NO_4F_6$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値４７０．０８２７、実測値：４７０．０８２８。ＨＰＬＣキラル純度（λ：２５４ｎｍ）：＞９８％。融点：９５．８～１０１．９℃。

【０１３７】

（Ｓ）－１０、（Ｓ）－３－（３，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンの分離。１０を、分取キラルＨＰＬＣ分離（Ｌｕｘ（登録商標）５ｕＭセルロース－１、２５０

×２１．２ｍｍ、ＡＸＩＡ（商標）充填、アイソクラティック：４０％ｉ－ＰｒＯＨ／ヘキサン）を使用してそのそれぞれのエナンチオマーに分離した。（Ｓ）－１０を白色固体として単離した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，５００　ＭＨｚ）δ：７．５３（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，２Ｈ），７．２９－７．１６（ｍ，３Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝８．３　Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝２．３　Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．３　Ｈｚ，１Ｈ）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（CD_3OD，１２６　ＭＨｚ）δ：１８１．３６，１４９．８０（ｑ，Ｊ＝１．７　Ｈｚ），１４６．５６，１４６．３３，１４２．０６，１３９．８５（ｑ，Ｊ＝２．１　Ｈｚ），１３６．９９，１３３．３４，１３１．３０，１３１．０７，１２６．０７（ｑ，Ｊ＝４．６　Ｈｚ），１２５．１７（ｑ，Ｊ＝２７０．８　Ｈｚ），１２３．４９，１２１．９７，１２１．８９（ｑ，Ｊ＝２５５．８　Ｈｚ），１２０．６６，１１６．６８，１１６．２６，１１３．７３（ｑ，Ｊ＝３１．５　Ｈｚ），６２．２９．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（CD_3OD，４７１　ＭＨｚ）δ：－５９．４９，－６２．９７．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　$C_{22}H_{14}NO_4F_6$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値４７０．０８２７、実測値：４７０．０８２９。ＨＰＬＣキラル純度（λ：２５４ｎｍ）：＞９８％。融点：２２３．７～２２５．０℃。

【０１３８】

１１、３－（４－ヒドロキシ－３－メチルフェニル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンの合成。２－メチルフェノールを用いて一般手順Ａによって合成した。１１を白色固体として収率８３％で単離した（０．４３６ｍｍｏｌ、０．２０３５ｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，５００　ＭＨｚ）δ：７．５３（ｄ，Ｊ＝７．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，２Ｈ），７．２５－７．１６（ｍ，３Ｈ），６．９２（ｄｄ，Ｊ＝２．５，０．８　Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．５　Ｈｚ，１Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（CD_3OD，１２６　ＭＨｚ）δ：１８０．２１，１５７．１２，１４９．８０（ｑ，Ｊ＝１．８　Ｈｚ），１４２．２２，１３９．８１（ｑ，Ｊ＝２．１　Ｈｚ），１３７．０５，１３２．５１，１３１．６１，１３１．２４，１３１．０７，１２７．６８，１２６．０７（ｍ，ｃｏｍｐｌｅｘ，～２　ｃａｒｂｏｎｓ），１２５．１６（ｑ，Ｊ＝２７１．０　Ｈｚ），１２３．５２，１２１．９６，１２１．８９（ｑ，Ｊ＝２５５．７　Ｈｚ），１１５．５７，１１３．７４（ｑ，Ｊ＝３３．３　Ｈｚ），６３．０８，１６．３３．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（CD_3OD，４７１　ＭＨｚ）δ：－６０．２１（ｓ），－６３．６９（ｓ）．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　$C_{23}H_{16}NO_3F_6$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値４６８．１０３４、実測値：４６８．１０３２）ＨＰＬＣキラル純度（λ：２５４ｎｍ）：９９％。融点：９３．３～９８．２℃。

【０１３９】

１２、３－（４－ヒドロキシ－３，５－ジメチルフェニル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンの合成。２，６－ジメチルフェノールを用いて一般手順Ａによって合成した。１２をオフホワイト色の固体として収率７６％で単離した（０．２０３ｍｍｏｌ、０．０９８ｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，５００　ＭＨｚ）δ：７．５３（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｑ，Ｊ＝１．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，２Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝７．７　Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｓ，２Ｈ），２．１７（ｓ，６Ｈ）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（CD_3OD，１２６　ＭＨｚ）δ：１８１．５２，１５４．２１，１４９．７９，１４２．１８，１３９．７９（ｑ，Ｊ＝１．８８　Ｈｚ），１３７．０９，１３２．７６，１３１．２７，１３１．０８，１２９．２０，１２６．０４（ｑ，Ｊ＝４．４３　Ｈｚ），１２５．９３，１２５．１８（ｑ，Ｊ＝２７０．０　Ｈｚ），１２３．５１，１２１．９４，１２１．８９（ｑ，Ｊ＝２５５．４　Ｈｚ），１１３．７２（ｑ，Ｊ＝３２．９５　Ｈｚ），６２．３０，１６．７８．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（CD_3OD，４７１　ＭＨｚ）δ：－５９．４７，－６２．９

５．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　$C_{24}H_{18}NO_3F_6$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値４８２．１１９１、実測値：４８２．１１９５。ＨＰＬＣキラル純度（λ：２５４ｎｍ）：＞９８％。融点：１７７．２～１８９．４℃。

【０１４０】

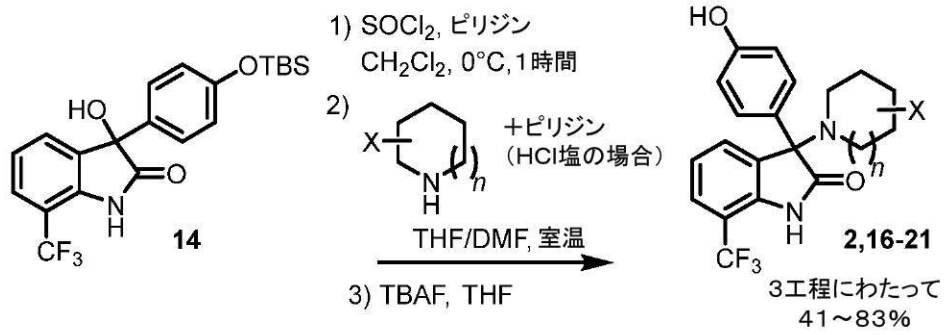
１３、３－（４－ヒドロキシ－３，５－ジイソプロピルフェニル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンの合成。２，６－ジイソプロピルフェノールを用いて一般手順Ａによって合成した。１３をオフホワイト色の固体として収率６４％で単離した（０．１６９ｍｍｏｌ、０．０９１ｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，５００　ＭＨｚ）δ：７．５４（ｄ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝９．０　Ｈｚ，２Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝９．０　Ｈｚ，２Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝７．７　Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｓ，２Ｈ）３．２６（ｓｅｐｔｅｔ，Ｊ＝６．９　Ｈｚ，２Ｈ），１．１０（ｄｄ，Ｊ＝６．７，１．５　Ｈｚ，１２Ｈ）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（CD_3OD，１２６　ＭＨｚ）δ：１８１．６０，１５１．７２，１４９．７８（ｑ，Ｊ＝１．５　Ｈｚ），１４２．３４，１３９．８８（ｑ，Ｊ＝２．１　Ｈｚ），１３７．２６，１３６．９９，１３３．０２，１３１．２７，１３０．９９，１２６．０４（ｑ，Ｊ＝４．４　Ｈｚ），１２５．１９（ｑ，Ｊ＝２６８．９　Ｈｚ），１２４．３４，１２３．４３，１２１．９０，１２１．８８（ｑ，Ｊ＝２５６．５　Ｈｚ），１１３．８５（ｑ，Ｊ＝３２．９　Ｈｚ），６２．７３，２３．３０，２３．２５．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（CD_3OD，４７１　ＭＨｚ）δ：－５９．５０，－６２．９６．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　$C_{28}H_{26}NO_3F_6$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値５３８．１８１７、実測値：５３８．１８１９。ＨＰＬＣキラル純度（λ：２５４ｎｍ）：９７％。融点：７７．５～７９．０℃。

【０１４１】

１４、３－（４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）フェニル）－３－ヒドロキシ－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンの合成。不活性雰囲気下の火炎乾燥した丸底フラスコに、（４－ブロモフェノキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（２９．３０ｍｍｏｌ、７．２ｍＬ）を充填し、ＴＨＦ（３１ｍＬ）に溶解した。反応混合物を－７８℃に冷却し、ｎ－ＢｕＬｉ溶液（２７．９０ｍｍｏｌ、１８．６ｍＬ）を１０分間かけて滴下した。反応物を－７８℃で１時間撹拌した。別の火炎乾燥フラスコにおいて、７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオン（１３．９５ｍｍｏｌ、３．０ｇ）を添加し、不活性雰囲気下でＴＨＦ（３１ｍＬ）に溶解した。このイサチンの室温溶液を反応容器に－７８℃で１５分間かけて滴下した。得られた混合物を－７８℃で１時間撹拌し、冷浴から取り出し、３０分間撹拌しながら室温に温めた。反応物を水（２０ｍＬ）でクエンチした。溶液を、１００ｍＬのＥｔＯＡｃ及び１００ｍＬの１：１　H_2O：飽和ブラインを含む分液漏斗に注いだ。有機物を酢酸エチル（３×、約５０～１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた油状物を自動フラッシュクロマトグラフィ（SiO_2、溶出溶媒：２０カラム体積にわたって初期混合物０：１００酢酸エチル：ヘキサンから漸増勾配で４０：６０酢酸エチル：ヘキサン）によって精製した。１４を黄色固体として収率７９％で単離した（１１．０４ｍｍｏｌ、４．６７ｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，５００　ＭＨｚ）δ：７．５４（ｄ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｄｄ，Ｊ＝８．１，７．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，２Ｈ），０．９７（ｓ，９Ｈ），０．１８（ｓ，６Ｈ）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（CD_3OD，１２６　ＭＨｚ）δ：１８１．４３，１５７．０２，１４０．５３（ｑ，Ｊ＝２．３　Ｈｚ），１３６．６８，１３４．０５，１２９．８９，１２８．１１，１２６．９８（ｑ，Ｊ＝４．５　Ｈｚ），１２５．１２（ｑ，Ｊ＝２７１．０），１２３．８０，１２１．０１，１１３．６０（ｑ，Ｊ＝３３．２　Ｈｚ），７７．６３，２６．１２，１９．０３，－４．３４．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（CD_3OD，４７１　ＭＨｚ）δ：－６２．８６（ｓ）．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　$C_{21}H_{25}F_3NO_3Si$　［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値４２４

．１５５６、実測値：４２４．１５６３。融点：７１．９～７３．９℃。

【化１２】



【０１４２】

一般手順Ｂ（化合物２、１６～２１）。ジクロロメタン（２．９ｍＬ）に溶解した化合物１４（０．３９４ｍｍｏｌ）を充填した丸底フラスコを０℃に冷却した。ピリジン（０．８ｍｍｏｌ、０．０６ｍＬ）、次いで、塩化チオニル（$SOCl_2$、０．５９１ｍｍｏｌ、０．０４ｍＬ）を添加し、反応物を１時間撹拌した。次いで、水（約５ｍＬ）を激しく撹拌しながら添加した。次いで、二相混合物を酢酸エチルで抽出し（３回）、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。清浄な反応容器に粗混合物を充填し、ＴＨＦ又はＤＭＦ（３．９ｍＬ）に溶解し、続いて所望のアミン（３．９４ｍｍｏｌ）、及び所望のアミンがＨＣｌ塩である場合はピリジン（３．９４ｍｍｏｌ）に溶解した。反応混合物を２～４時間撹拌した（出発物質の消費を観測するためにＴＬＣによって反応を追跡した）。反応物を１：１の水：ブラインに注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出し（３回）、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。次いで、粗油状物をＴＨＦ（４ｍＬ）に溶解し、ＴＢＡＦ溶液（ＴＨＦ中１　Ｍ、２ｍＬ）を添加し、出発物質の完全な消費が観察されるまで反応物を撹拌した（反応をＴＬＣによって観測した）。完了したら、混合物を１：１の飽和重炭酸ナトリウム：ブラインに注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出し（３回）、得られた合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。最終化合物を自動フラッシュクロモカラムクロマトグラフィ（SiO_2、CH_2Cl_2又はジエチルエーテルを用いてカラムにロードした、溶出溶媒：約２０～３０カラム体積にわたって初期混合物０：１００酢酸エチル：ヘキサンから漸増勾配で１００：０酢酸エチル：ヘキサン）によって精製した。注：スキーム３Ｂ（以下の一般手順Ｃ）は、このタイプの化合物を合成するための理想的な合成経路である。

【０１４３】

２、３－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）－３－（４－ヒドロキシフェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンの合成。４，４－ジフルオロピペリジン塩酸塩を用いて一般手順Ｂによって合成した。２を白色固体として収率５４％で単離し（０．２１３ｍｍｏｌ、０．０８７５ｇ）、白色固体として収率８３％で単離した（２．４５ｍｍｏｌ、１．０１ｇ）。本発明者らは、この反応によるバッチ間の変動性を観察した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，５００　ＭＨｚ）δ：７．５６（ｄ，Ｊ＝７．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，２Ｈ），２．９５－２．４５（ｍ，４Ｈ），２．０２－１．８７（ｍ，４Ｈ）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（CD_3OD，１２６　ＭＨｚ）δ：１７９．９４，１５８．９３，１４０．０７（ｑ，Ｊ＝２．２　Ｈｚ），１３３．３６，１３０．４６，１３０．０３，１２９．４５，１２６．５１（ｑ，Ｊ＝４．５　Ｈｚ），１２５．１２（ｑ，Ｊ＝２７１．０　Ｈｚ），１２３．３７，１２３．０（ｔ，Ｊ＝２４１．０　Ｈｚ），１１６．５８，１１３．６３（ｑ，Ｊ＝３３．１　Ｈｚ），７４．００，４５．１３（ｔ，Ｊ＝５．５　Ｈｚ），３５．７０（ｔ，Ｊ＝２２．９　Ｈｚ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（CD_3OD，４７１　ＭＨｚ）δ

：－６３．７０，－９９．６８（ｂｓ）．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　$C_{20}H_{18}N_2O_2F_5$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値４１３．１２８８、実測値：４１３．１２８８。ＨＰＬＣキラル純度（λ：２５４ｎｍ）：＞９９％（ラセミ体）。融点：９３．５～９５．２℃。

【０１４４】

１６、３－（４－ヒドロキシフェニル）－３－（ピペリジン－１－イル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンの合成。ピペリジンを用いて一般手順Ｂによって合成した。１６を白色固体として収率６５％で単離した（０．２５７ｍｍｏｌ、０．０９６６ｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，５００　ＭＨｚ）δ：７．６０－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，２Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，２Ｈ），２．６０－２．３９（ｍ，４Ｈ），１．６６－１．４９（ｍ，４Ｈ），１．４９－１．３６（ｍ，２Ｈ）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（CD_3OD，１２６　ＭＨｚ）δ：１８０．４９，１５８．６２，１４０．２２（ｑ，Ｊ＝２．３　Ｈｚ），１３３．６８，１３０．７２，１３０．４０，１２９．７１，１２６．１７（ｑ，Ｊ＝４．４　Ｈｚ），１２５．２１（ｑ，Ｊ＝２７１．２　Ｈｚ），１２３．０４，１１６．３３，１１３．３８（ｑ，Ｊ＝３３．１　Ｈｚ），７４．９４，４０．４２，２７．６４，２５．８４．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（CD_3OD，４７１　ＭＨｚ）δ：－６３．６６．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　$C_{20}H_{20}F_3N_2O_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３７７．１４７７、実測値：３７７．１４９１。ＨＰＬＣキラル純度（λ：２５４ｎｍ）：＞９９％。融点：９９．６～１００．７℃。

【０１４５】

１７、３－（４，４－ジフルオロ－３－メチルピペリジン－１－イル）－３－（４－ヒドロキシフェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンの合成。４，４－ジフルオロ－３－メチルピペリジン塩酸塩を用いて一般手順Ｂによって合成した。１７（ジアステレオマーのラセミ混合物、合計４つの化合物）を白色固体として収率７１％で単離した（１．３８ｍｍｏｌ、０．５８６ｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，５００　ＭＨｚ）δ：７．６３－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．２　Ｈｚ，２Ｈ），７．２３－７．１１（ｍ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，２Ｈ），２．８４－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．６０－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｑ，Ｊ＝１１．４　Ｈｚ，１Ｈ），２．１９－１．７５（ｍ，３Ｈ），１．０６－０．７７（ｍ，３Ｈ）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（CD_3OD、１２６ＭＨｚ）δ：１７９．９５／１７９．９０（２シグナル－ジアステレオマー）、１５８．９３、１４０．０６（ｍ）、１３３．３５／１３３．３０（２シグナル－ジアステレオマー）、１３０．４８、１３０．０５／１３０．０２（２シグナル－ジアステレオマー）、１２９．５２／１２９．４８（２シグナル－ジアステレオマー）、１２６．５１（ｑ，Ｊ＝４．６Ｈｚ）、１２５．１２（ｑ，Ｊ＝２７０．９Ｈｚ）、１２３．９４／１２３．９０（２シグナル－ジアステレオマー、ｔ，Ｊ～２４７．０Ｈｚ）、１２３．３５、１１６．５７、１１３．６２（ｑ，Ｊ＝３３．５Ｈｚ）、７３．８６、５１．９５（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ）、４５．３７（ｍ）、３９．７７（ｍ）、３４．９８（ｔ，Ｊ＝２３．５Ｈｚ）、１０．５１（ｍ）。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（CD_3OD、４７１ＭＨｚ）δ：－６３．６８，－１０２．２９（ｍ）。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　$C_{21}H_{20}F_5N_2O_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値４２７．１４４５、実測値：４２７．１４２６。ＨＰＬＣキラル純度（λ：２５４ｎｍ）：９９％。融点：１０９．５～１１４．５℃（分解）。

【０１４６】

１８、３－（４－ヒドロキシフェニル）－３－モルホリノ－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンの合成。モルホリンを用いて一般手順Ｂによって合成した。１８を白色固体として収率７０％で単離した（０．２７７ｍｍｏｌ、０．１０４６ｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，５００　ＭＨｚ）δ：７．５６（ｄ，Ｊ＝７．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．２　Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝８．１，７．５　Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．４

Ｈｚ，２Ｈ），３．７０－３．５８（ｍ，４Ｈ），２．６２－２．５０（ｍ，４Ｈ）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（CD_3OD，１２６　ＭＨｚ）δ：１７９．７８，１５８．８２，１４０．２４（ｑ，Ｊ＝２．４３　Ｈｚ），１３３．１５，１３０．７２，１２９．９０，１２９．３８，１２６．４５（ｑ，Ｊ＝４．４７　Ｈｚ），１２５．１０（ｑ，Ｊ＝２７０．９２　Ｈｚ），１２３．２６，１１６．５１，１１３．５２（ｑ，Ｊ＝３３．１８　Ｈｚ），７４．２０，６８．５１，４８．７５．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（CD_3OD，４７１　ＭＨｚ）δ：－６３．６７（ｓ）．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　$C_{19}H_{18}F_3N_2O_3$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３７９．１２７０、実測値：３７９．１２７３。ＨＰＬＣキラル純度（λ：２５４ｎｍ）：９９％。融点：２１４．７～２１５．０℃（分解）。

【０１４７】

１９、３－（アゼパン－１－イル）－３－（４－ヒドロキシフェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンの合成。アゼパンを用いて一般手順Ｂによって合成した。１９をオフホワイト色の固体として収率５６％で単離した（０．１３３ｍｍｏｌ、０．０５２ｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，５００　ＭＨｚ）δ：７．５７（ｄ，Ｊ＝７．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｔ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ），２．７６－２．４５（ｍ，４Ｈ），１．７９－１．４９（ｍ，８Ｈ）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（CD_3OD，１２６　ＭＨｚ）δ：１８１．２４，１５８．６６，１３９．９２（ｑ，Ｊ＝２．１　Ｈｚ），１３４．９７，１３１．９５，１３０．１８，１２９．６５，１２６．０８（ｑ，Ｊ＝４．５　Ｈｚ），１２５．２１（ｑ，Ｊ＝２７０．７　Ｈｚ），１２３．１９，１１６．２８，１１３．４０（ｑ，Ｊ＝３３．２　Ｈｚ），７５．７６，５２．２３，３１．０３，２７．５３．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（CD_3OD，４７１　ＭＨｚ）δ：－６３．６８．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　$C_{21}H_{22}F_3N_2O_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３９１．１６３３、実測値：３９１．１６１９。ＨＰＬＣキラル純度（λ：２５４ｎｍ）：９８％。融点：１０３．１～１０４．３℃。

【０１４８】

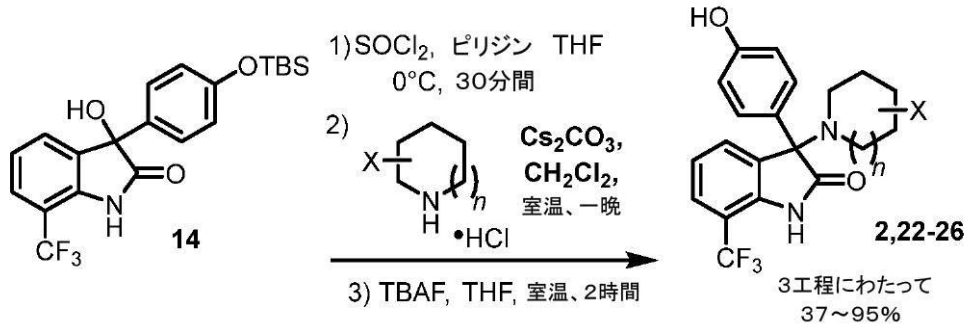
２０、３－（４－ヒドロキシフェニル）－３－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンの合成。ピペリジン－４－オールを用いて一般手順Ｂによって合成した。２０をオフホワイト色の固体として収率６７％で単離した（０．１３５ｍｍｏｌ、０．０５３ｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，５００　ＭＨｚ）δ：７．６０－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．３　Ｈｚ，２Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，２Ｈ），３．６０－３．４５（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．４２－２．２１（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．４４（ｍ，２Ｈ）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（CD_3OD，１２６　ＭＨｚ）δ：１８０．３３，１５８．７２，１４０．１４（ｑ，Ｊ＝１．５　Ｈｚ），１３３．６４，１３０．６４，１３０．３９，１２９．５８，１２６．２６（ｑ，Ｊ＝４．６　Ｈｚ）１２５．１９（ｑ，Ｊ＝２７１．３　Ｈｚ）１２３．１６，１１６．４１，１１３．４４（ｑ，Ｊ＝３３．２　Ｈｚ），７４．４０，６８．９１，４６．０５，３５．８５．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（CD_3OD，４７１　ＭＨｚ）δ：－６３．６７．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　$C_{20}H_{20}F_3N_2O_3$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３９３．１４２６、実測値：３９３．１４２４。ＨＰＬＣキラル純度（λ：２５４ｎｍ）：９９％。融点：１４３．５℃（分解）。

【０１４９】

２１、３－（４－ヒドロキシフェニル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）ピペリジン－１－イル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンの合成。４－（トリフルオロメトキシ）ピペリジンを用いて一般手順Ｂによって合成した。２１をオフホワイト色の固体として収率４１％で単離した（０．０９６ｍｍｏｌ、０．０４４３ｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，５００　ＭＨｚ）δ：７．５５（ｄ，Ｊ＝７．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ

），４．３９－４．２４（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．５４－２．２２（ｍ，２Ｈ），２．０９－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．６９（ｍ，２Ｈ）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（CD_3OD，１２６　ＭＨｚ）δ：１８０．１０，１５８．８３，１４０．１２（ｑ，Ｊ＝２．６　Ｈｚ），１３３．４６，１３０．５６，１３０．１２，１２９．５４，１２６．４１（ｑ，Ｊ＝４．５　Ｈｚ），１２６．２３（ｑ，Ｊ＝２７０．９　Ｈｚ），１２３．３０，１２３．０９（ｑ，Ｊ＝２５２．６　Ｈｚ），１１６．５０，１１３．５５（ｑ，Ｊ＝３３．２　Ｈｚ），７６．８４（ｍ），７４．２８，４５．２１，３３．３７．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（CD_3OD，４７１　ＭＨｚ）δ：－５９．９８，－６３．６９．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　$C_{21}H_{19}F_6N_2O_3$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値４６１．１３００、実測値：４６１．１３００。ＨＰＬＣキラル純度（λ：２５４ｎｍ）：９９％。融点：１００．４～１０１．８℃。

【化１３】



【０１５０】

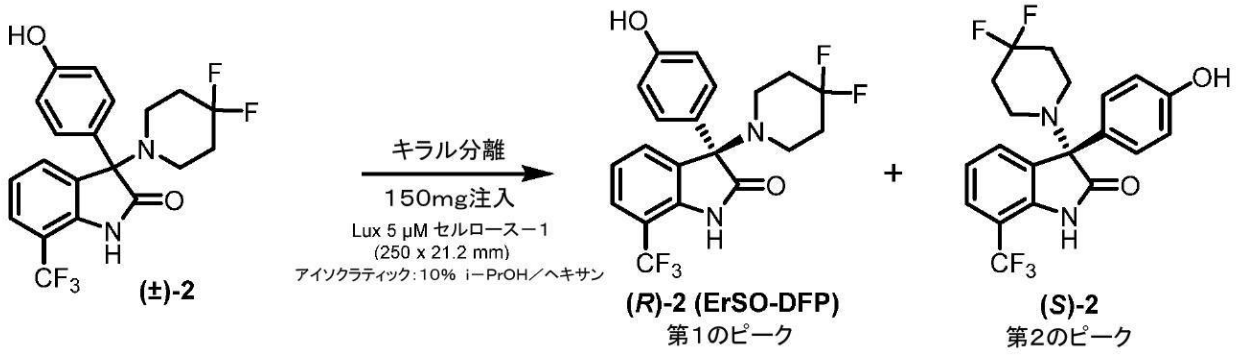
一般手順Ｃ（化合物２、２２～２６）。１４（１．７７ｍｍｏｌ、０．７５ｇ）を充填した火炎乾燥フラスコに、ＴＨＦ（５．９ｍＬ）を添加し、０℃に冷却した。ＴＬＣ（４０：６０酢酸エチル：ヘキサン）によって観測して出発物質（１４）が消費されるまで、ピリジン（５．３２ｍｍｏｌ、０．４２ｍＬ）、次いで塩化チオニル（$SOCl_2$、８．８５ｍｍｏｌ、０．６５ｍＬ）を添加した；$SOCl_2$添加の約３０分後に、約３０ｍＬの水を激しく撹拌しながら反応物に添加した。次いで、得られた溶液を酢酸エチルで抽出し（３回）、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗油状物をCH_2Cl_2（２５．５ｍＬ）に溶解し、所望のアミン塩酸塩（３．５５ｍｍｏｌ、０．５６ｇ）を添加し、続いて炭酸セシウム（Cs_2CO_3、１４．１８ｍｍｏｌ、５．０１ｇ）を添加した。反応物を一晩（約１６～１８時間）撹拌し、次いで、水（約１００ｍＬ）に注ぎ入れた。有機物をCH_2Cl_2で抽出し（３回）、合わせた有機層を１：１ブライン：飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、得られた粗黄色油状物をＴＨＦ（９．３ｍＬ）に溶解し、続いてＴＨＦ溶液中のＴＢＡＦ（１Ｍ、７．２ｍＬ）を添加した。ＴＢＡＦを添加すると反応物は淡緑色になり、反応物を２時間撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム（約５０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出し（３回）、１：１ブライン：飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ（SiO_2、典型的なカラム条件：溶出溶媒：２カラム体積にわたって初期混合物０：１００酢酸エチル：ヘキサン、次いで１０カラム体積にわたって３５：６５酢酸エチル：ヘキサンへの漸増勾配、続いて２カラム体積にわたって３５：６５酢酸エチル：ヘキサンの維持、最後に３．５カラム体積にわたって７０％酢酸エチル：ヘキサンへの漸増勾配で終了）によって精製した。

【０１５１】

２，３－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）－３－（４－ヒドロキシフェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンの最適化された合成（スキーム３Ｂ）。２をオフホワイト色の固体として収率９５％で単離した（１．６９ｍｍｏｌ、０．６９６ｇ）。すべての特性評価データは、一般手順Ｂを使用して上記に報告した２と一

致する。

【化１４】



【０１５２】

（Ｒ）－２、ＥｒＳＯ－ＤＦＰ、（Ｒ）－３－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）－３－（４－ヒドロキシフェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オン及び（Ｓ）－２、（Ｓ）－３－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）－３－（４－ヒドロキシフェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンのキラル分離及び単離。２を、分取キラルＨＰＬＣ分離（Ｌｕｘ（登録商標）５μＭセルロース－１、ＬＣカラム、２５０×２１．２ｍｍ、ＡＸＩＡ（商標）充填、アイソクラティック：１０％　ｉ－ＰｒＯＨ／ヘキサン）を使用してそのそれぞれのエナンチオマーに分離した。キラル分離により、ニートアセトニトリルからの凍結乾燥後に（Ｒ）－２（ＨＰＬＣの第１のピーク）が白色固体として得られる。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，５００　ＭＨｚ）δ：７．５６（ｄ，Ｊ＝７．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，２Ｈ），７．２４－７．１４（ｍ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，２Ｈ），２．８０－２．５１（ｍ，４Ｈ），２．０２－１．８５（ｍ，４Ｈ）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（CD_3OD，１２６　ＭＨｚ）δ：１７９．９４，１５８．９２，１４０．０９（ｑ，Ｊ＝２．２　Ｈｚ），１３３．３７，１３０．４７，１３０．０５，１２９．４６，１２６．５３（ｑ，Ｊ＝４．４　Ｈｚ），１２５．１２（ｑ，Ｊ＝２７１．１　Ｈｚ），１２３．３７，１２３．０１（ｔ，Ｊ＝２４１．０　Ｈｚ），１１６．５８，１１３．６３（ｑ，Ｊ＝３３．２），７４．００，４５．１３（ｔ，Ｊ＝５．６　Ｈｚ），３５．７０（ｔ，Ｊ＝２２．９　Ｈｚ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（CD_3OD，４７１　ＭＨｚ）δ：－６２．９７（ｓ），－９８．８７（ｂｓ）．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　$C_{20}H_{18}F_5N_2O_2$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値４１３．１２８８、実測値：４１３．１２７９。ＣＯＳＹ、ＨＳＱＣ、ＨＭＢＣ及びＤＥＰＴ１３５によって実施された完全構造解明。Ｘ線によって結晶構造を確認した。ＨＰＬＣキラル純度（λ：２５４ｎｍ）：＞９９％。融点：２１４．１～２１５．７℃。

【０１５３】

ニートアセトニトリルからの凍結乾燥後に白色固体として（Ｓ）－２（ＨＰＬＣの第２のピーク）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，５００　ＭＨｚ）δ：７．５６（ｄ，Ｊ＝７．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝７．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，２Ｈ），７．２４－７．１５（ｍ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝９．０　Ｈｚ，２Ｈ），２．７１－２．５０（ｍ，４Ｈ），２．０３－１．７６（ｍ，４Ｈ）．^{13}ＣＮＭＲ（CD_3OD，１２６　ＭＨｚ）δ：１７９．９３，１５８．９１，１４０．０８（ｑ，Ｊ＝２．３　Ｈｚ），１３３．３６，１３０．４６，１３０．０４，１２９．４５，１２６．５１（ｑ，Ｊ＝４．５　Ｈｚ），１２５．１２（ｑ，Ｊ＝２７０．９　Ｈｚ），１２３．３６，１２３．００（ｔ，Ｊ＝２４１．０　Ｈｚ），１１６．５７，１１３．６２（ｑ，Ｊ＝３３．２　Ｈｚ），７４．００，４５．１３（ｔ，Ｊ＝５．６　Ｈｚ），３５．７１（ｔ，Ｊ＝２２．９　Ｈｚ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（CD_3OD，４７１　ＭＨｚ）δ：－６２．９７（ｓ），－９８．９７（ｂｓ）．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　$C_{20}H_{18}F_5N_2O_2$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値４１３．１２８８、実測値：４１３．１２７

７。結晶構造：Ｘ線分析によって確認。ＨＰＬＣキラル純度（λ：２５４ｎｍ）：＞９９％。融点：１９８．０～１９９．１℃。

【０１５４】

（Ｒ）－２２、（Ｒ）－３－（４－フルオロピペリジン－１－イル）－３－（４－ヒドロキシフェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンの合成。４－フルオロピペリジン塩酸塩を用いて一般手順Ｃによって合成した。２２をオフホワイト色の固体として収率５７％で単離した（０．５３８ｍｍｏｌ、０．２１２ｇ）。（Ｒ）－２２を、分取キラルＨＰＬＣ分離（Ｌｕｘ（登録商標）５μＭセルロース－１、ＬＣカラム、２５０×２１．２ｍｍ、ＡＸＩＡ（商標）充填、アイソクラティック：１０％　ｉ－ＰｒＯＨ／ヘキサン）を使用して単離した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ，５００　ＭＨｚ）δ：７．７６－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，２Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝９．０　Ｈｚ，２Ｈ），４．５９（ｄｔｔ，Ｊ＝４８．６，６．９，３．５　Ｈｚ，１Ｈ），２．８０－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．５２－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．００－１．６３（ｍ，４Ｈ）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ，１２６　ＭＨｚ）δ：１８０．２２，１５８．７７，１４０．１６（ｑ，Ｊ＝２．２　Ｈｚ），１３３．４９，１３０．６２，１３０．２２，１２９．５７，１２６．３５（ｑ，Ｊ＝４．６　Ｈｚ），１２５．１６（ｑ，Ｊ＝２７１．０　Ｈｚ），１２３．２２，１１６．４５，１１３．５０（ｑ，Ｊ＝３３．２　Ｈｚ），８９．５９（ｄ，Ｊ＝１７０．５　Ｈｚ），７４．４３，４４．５６（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，６．５　Ｈｚ），３３．２５（ｄｄ，Ｊ＝１９．５，６．９　Ｈｚ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ，４７１　ＭＨｚ）δ：－６３．６８，－１８２．６８（ｂｓ）．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　Ｃ$_{20}$Ｈ$_{19}$Ｆ$_{4}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{2}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値３９５．１３８３、実測値：３９５．１３６８。ＨＰＬＣキラル純度（λ：２５４ｎｍ）：＞９９％。融点：１００．９℃（分解）。

【０１５５】

（Ｒ）－２３、（Ｒ）－３－（３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）－３－（４－ヒドロキシフェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンの合成。３，３－ジフルオロピペリジン塩酸塩を用いて一般手順Ｃによって合成した。２３をオフホワイト色の固体として収率５８％で単離した（０．２０６ｍｍｏｌ、０．０８５ｇ）。（Ｒ）－２３を、分取キラルＨＰＬＣ分離（Ｌｕｘ（登録商標）５μＭセルロース－１、ＬＣカラム、２５０×２１．２ｍｍ、ＡＸＩＡ（商標）充填、アイソクラティック：１０％ｉ－ＰｒＯＨ／ヘキサン）を使用して単離した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ，５００　ＭＨｚ）δ：７．５５－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｔ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ），２．８７－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．４０（ｍ，２Ｈ），１．９８－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．６２（ｍ，２Ｈ）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ，１２６　ＭＨｚ）δ：１７９．６０，１５８．８９，１３９．９９（ｑ，Ｊ＝２．４　Ｈｚ），１３３．６６，１３０．２９，１２９．７２，１２９．５６，１２６．５０（ｑ，Ｊ＝４．６　Ｈｚ），１２５．１０（ｑ，Ｊ＝２７１．０　Ｈｚ），１２３．４８，１２１．５３（ｔ，２４１．０　Ｈｚ），１１６．６０，１１３．６１（ｑ，Ｊ＝３３．３　Ｈｚ），７３．６６，５３．９１（ｔ，Ｊ＝２９．２　Ｈｚ），４７．７１，３３．６０（ｔ，Ｊ＝２３．３　Ｈｚ），２３．４３（ｔ，Ｊ＝２３．４　Ｈｚ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ，４７１　ＭＨｚ）δ：－６３．７１，－１０２．３２（ｍ）．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　Ｃ$_{20}$Ｈ$_{16}$Ｆ$_{5}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{2}$［Ｍ－Ｈ］$^{-}$の計算値４１１．１１３２、実測値：４１１．１１１９。ＨＰＬＣキラル純度（λ：２５４ｎｍ）：＞９９％。融点：９６．３～１００．３℃（分解）。

【０１５６】

（Ｒ）－２４、（Ｒ）－３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）－３－（４－ヒドロキシフェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンの合成。３，３－ジフルオロピロリジン塩酸塩を用いて一般手順Ｃによって合成した。２４を白色固

体として収率６６％で単離した（０．２３１ｍｍｏｌ、０．０９２ｇ）。（Ｒ）－２４を、分取キラルＨＰＬＣ分離（Ｌｕｘ（登録商標）５μＭセルロース－１、ＬＣカラム、２５０×２１．２ｍｍ、ＡＸＩＡ（商標）充填、アイソクラティック：１０％　ｉ－ＰｒＯＨ／ヘキサン）を使用して単離した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，５００　ＭＨｚ）δ：７．５６（ｄ，Ｊ＝７．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，２Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ），３．１３（ｄｄｄ，Ｊ＝１５．１，１２．６，１０．６　Ｈｚ，１Ｈ），２．９６（ｄｔ，Ｊ＝１４．４，１１．１　Ｈｚ，１Ｈ），２．８６（ｄｔ，Ｊ＝９．１，６．７　Ｈｚ，１Ｈ），２．７６（ｄｔ，Ｊ＝９．３，７．２　Ｈｚ，１Ｈ），２．２８－２．１４（ｍ，２Ｈ）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（CD_3OD，１２６　ＭＨｚ）δ：１７９．６３，１５８．８７，１３９．７８（ｑ，Ｊ＝２．１　Ｈｚ），１３３．５０，１３０．３６（ｔ，Ｊ＝２４６．９　Ｈｚ），１３０．３５，１２９．６４，１２９．３６，１２６．６２（ｑ，Ｊ＝４．５　Ｈｚ），１２５．０８（ｑ，Ｊ＝２７０．９　Ｈｚ），１２３．５１，１１６．５７，１１３．６４（ｑ，Ｊ＝３３．２　Ｈｚ），７０．９０，５６．３３（ｔ，Ｊ＝３０．５　Ｈｚ），４６．６１（ｔ，Ｊ＝３．６　Ｈｚ），３６．１５（ｔ，Ｊ＝２４．５　Ｈｚ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（CD_3OD，４７１　ＭＨｚ）δ：－６３．７１，－９５．７８（ｐ，Ｊ＝１４．２　Ｈｚ），－９５．９３（ｑｄ，Ｊ＝１４．９，１１．２５　Ｈｚ）．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　$C_{19}H_{14}F_5N_2O_2$［Ｍ－Ｈ］$^{-}$の計算値３９７．０９７５、実測値：３９７．０９７４。ＨＰＬＣキラル純度（λ：２５４ｎｍ）：＞９９％。融点：９８．７℃（分解）。

【０１５７】

（Ｒ）－２５、（Ｒ）－３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）－３－（４－ヒドロキシフェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンの合成。３，３－ジフルオロアゼチジン塩酸塩を用いて一般手順Ｃによって合成した。２５を白色固体として収率３７％で単離した（１．３１ｍｍｏｌ、０．５０２ｇ）。（Ｒ）－２５を、分取キラルＨＰＬＣ分離（Ｌｕｘ（登録商標）５μＭセルロース－１、ＬＣカラム、２５０×２１．２ｍｍ、ＡＸＩＡ（商標）充填、アイソクラティック：１０％　ｉ－ＰｒＯＨ／ヘキサン）を使用して単離した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，５００　ＭＨｚ）δ：７．４９（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，７．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，２Ｈ），７．１４（ｔ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｔｄ，Ｊ＝１２．５，９．６　Ｈｚ，２Ｈ），３．５２（ｔｄ，Ｊ＝１２．４，９．６　Ｈｚ，２Ｈ）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（CD_3OD，１２６　ＭＨｚ）δ：１８０．００，１５８．９１，１３９．８０（ｑ，Ｊ＝２．０　Ｈｚ），１３３．６７，１３０．０９，１２９．３６，１２９．１８，１２６．８４（ｑ，Ｊ＝４．５　Ｈｚ），１２５．０４（ｑ，Ｊ＝２７０．９　Ｈｚ），１２３．７５，１１７．４３（ｔ，Ｊ＝２７２．７　Ｈｚ），１１６．６８，１１３．７０（ｑ，Ｊ＝３３．３　Ｈｚ），７２．４５，６０．０１（ｔ，Ｊ＝２４．５　Ｈｚ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（CD_3OD，４７１　ＭＨｚ）δ：－６３．６４，－１０２．６４（ｐ，Ｊ＝１２．４　Ｈｚ）．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　$C_{18}H_{12}F_5N_2O_2$［Ｍ－Ｈ］$^{-}$の計算値３８３．０８１９、実測値：３８３．０８２２。ＨＰＬＣキラル純度（λ：２５４ｎｍ）：＞９９％。融点：７９．０～８３．９℃。

【０１５８】

（Ｒ）－２６、（Ｒ）－３－（４－ヒドロキシフェニル）－３－（３，３，４，４－テトラフルオロピロリジン－１－イル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンの合成。３，３，４，４－テトラフルオロピロリジン塩酸塩を用いて一般手順Ｃによって合成した。２６を白色固体として収率８６％で単離した（０．８１３ｍｍｏｌ、０．３５３ｇ）。（Ｒ）－２６を、分取キラルＨＰＬＣ分離（Ｌｕｘ（登録商標）５μＭセルロース－１、ＬＣカラム、２５０×２１．２ｍｍ、ＡＸＩＡ（商標）充填、アイソクラティック：１０％　ｉ－ＰｒＯＨ／ヘキサン）を使用して単離した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，５００　ＭＨｚ）δ：７．６０（ｄ，Ｊ＝７．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ

＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，２Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ），３．４５－３．２４（ｍ，２Ｈ，ｏｖｅｒｌａｐ　ｗｉｔｈ　ＣＤ$_3$ＯＤ），３．１２（ｑ，Ｊ＝１２．５　Ｈｚ，２Ｈ）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（ＣＤ$_3$ＯＤ，１２６　ＭＨｚ）δ：１７８．７３，１５９．２７，１３９．７３（ｑ，Ｊ＝２．１　Ｈｚ），１３２．５２，１３０．１９，１２９．３３，１２８．４３，１２７．１２（ｑ，Ｊ＝４．５　Ｈｚ），１２４．９８（ｑ，Ｊ＝２７１．０　Ｈｚ），１２３．８６，１１９．９０（ｔｔ，Ｊ＝２６０．５，２３．５　Ｈｚ），１１６．８７，１１３．９８（ｑ，Ｊ＝３３．４　Ｈｚ），７０．１６，５４．２６（ｔ，Ｊ＝２７．９　Ｈｚ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（ＣＤ$_3$ＯＤ，４７１　ＭＨｚ）δ：－６３．７２，－１２０．６１（ｔ，Ｊ＝１３．２　Ｈｚ）．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　Ｃ$_{19}$Ｈ$_{12}$Ｆ$_7$Ｎ$_2$Ｏ$_2$［Ｍ－Ｈ］$^-$の計算値４３３．０７８７、実測値：４３３．０７８８。ＨＰＬＣキラル純度（λ：２５４ｎｍ）：＞９９％。融点：１１２．３～１１５．３℃。

【０１５９】

（Ｓ）－２６、（Ｓ）－３－（４－ヒドロキシフェニル）－３－（３，３，４，４－テトラフルオロピロリジン－１－イル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オンを、分取キラルＨＰＬＣ分離（Ｌｕｘ（登録商標）５μＭセルロース－１、ＬＣカラム、２５０×２１．２ｍｍ、ＡＸＩＡ（商標）充填、アイソクラティック：１０％　ｉ－ＰｒＯＨ／ヘキサン）を使用して単離した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤ$_3$ＯＤ，５００　ＭＨｚ）δ：７．６０（ｄ，Ｊ＝７．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，２Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，２Ｈ），３．５８－３．２５（ｍ，２Ｈ，ｏｖｅｒｌａｐ　ｗｉｔｈ　ＣＤ$_3$ＯＤ），３．１２（ｑ，Ｊ＝１２．５　Ｈｚ，２Ｈ）．^{13}ＣＮＭＲ（ＣＤ$_3$ＯＤ，１２６　ＭＨｚ）δ：１７８．７３，１５９．２８，１３９．７４（ｑ，Ｊ＝２．２　Ｈｚ），１３２．５２，１３０．２０，１２９．３３，１２８．４３，１２７．１３（ｑ，Ｊ＝４．５　Ｈｚ），１２４．９８（ｑ，Ｊ＝２７１．０　Ｈｚ），１２３．８７，１１９．９１（ｔｔ，Ｊ＝２６０．５，２３．６　Ｈｚ），１１６．８７，１１３．９８（ｑ，Ｊ＝３３．３　Ｈｚ），７０．１６，５４．２６（ｔ，Ｊ＝２７．９　Ｈｚ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（ＣＤ$_3$ＯＤ，４７１　ＭＨｚ）δ：－６３．７３，－１２０．６２（ｔ，１３．２　Ｈｚ）．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　Ｃ$_{19}$Ｈ$_{12}$Ｆ$_7$Ｎ$_2$Ｏ$_2$［Ｍ－Ｈ］$^-$の計算値４３３．０７８７、実測値：４３３．０７８６。ＨＰＬＣキラル純度（λ：２５４ｎｍ）：＞９９％。融点：９９．０～１０１．６℃。

【０１６０】

２７、３，３－ビス（４－ヒドロキシフェニル）－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２－オン。丸底フラスコに化合物２（０．２４３ｍｍｏｌ、０．１０ｇ）を充填し、フェノール（０．８５ｍｍｏｌ、０．０８０ｇ）をジクロロメタン（０．５ｍＬ）に溶解した。次いで、反応混合物を氷浴に入れ、次いで、トリフル酸（ＴｆＯＨ、０．０９ｍＬ）を滴下した。警告：トリフル酸は、多くの一般的なプラスチック、特にシリンジのプランジャを溶解するため、金属針又はガラスシリンジを使用することが推奨される。プラスチックシリンジを使用する場合、シリンジのプランジャとの接触を避ける。氷を融解させながら、反応物を６時間撹拌した。次いで、反応混合物を、氷を満たした飽和重炭酸ナトリウム（水性、約１０ｍＬ）に注ぎ入れ、水溶液を酢酸エチルで抽出した（３回）。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、得られた油状物をカラムクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_2$、溶出溶媒：初期混合物０：１００酢酸エチル：ヘキサン、３５：６５酢酸エチル：ヘキサンへの漸増勾配（１５カラム体積）、続いて７０：３０酢酸エチル：ヘキサン（７カラム体積）、次いで１００：０酢酸エチル：ヘキサン（２カラム体積）への増加によって精製した。２７を白色固体（０．０４８０ｍｍｏｌ、０．０１８５ｇ）として単離し、２を白色固体（０．０８７６ｍｍｏｌ、０．０３６１ｇ）として単離した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤ$_3$ＯＤ，５００　ＭＨｚ）δ：７．４９（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．１７

（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，４Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，４Ｈ）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（CD_3OD，１２６　ＭＨｚ）δ：１８２．４４，１５８．０４，１３９．７１（ｑ，Ｊ＝２．１　Ｈｚ），１３８．０４，１３３．４５，１３０．９８，１３０．５１，１２５．６５（ｑ，Ｊ＝４．６　Ｈｚ），１２５．２４（ｑ，Ｊ＝２７１．２　Ｈｚ），１２３．３０，１１６．２４，１１３．５１（ｑ，Ｊ＝３３．２　Ｈｚ），６２．１４．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（CD_3OD，４７１　ＭＨｚ）δ：－６３．６５．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　$C_{21}H_{15}F_3NO_3$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３８６．１００４、実測値：３８６．１００７。

【０１６１】

例３．医薬剤形

以下の製剤は、本明細書に記載される式の化合物、本明細書に具体的に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物（以下「化合物Ｘ」と呼ぶ）の治療的又は予防的投与のために使用し得る代表的な医薬剤形を例示する。化合物Ｘの具体例は、ＥｒＳＯ－ＤＦＰである。

（ｉ）錠剤１	ｍｇ／錠
「化合物Ｘ」	１００．０
ラクトース	７７．５
ポビドン	１５．０
クロスカルメロースナトリウム	１２．０
微結晶セルロース	９２．５
ステアリン酸マグネシウム	３．０
	３００．０

（ｉｉ）錠剤２	ｍｇ／錠
「化合物Ｘ」	２０．０
微結晶セルロース	４１０．０
デンプン	５０．０
デンプングリコール酸ナトリウム	１５．０
ステアリン酸マグネシウム	５．０
	５００．０

（ｉｉｉ）カプセル	ｍｇ／カプセル
「化合物Ｘ」	１０．０
コロイド状二酸化ケイ素	１．５
ラクトース	４６５．５
アルファ化デンプン	１２０．０
ステアリン酸マグネシウム	３．０
	６００．０

（ｉｖ）注射剤１（１ｍｇ／ｍＬ）	ｍｇ／ｍＬ
「化合物Ｘ」（遊離酸形態）	１．０
二塩基性リン酸ナトリウム	１２．０
一塩基性リン酸ナトリウム	０．７
塩化ナトリウム	４．５
１．０Ｎ水酸化ナトリウム溶液（ｐＨを７．０～７．５に調整）	適量
注射用水	適量を添加して１ｍＬにする

（ｖ）注射剤２（１０ｍｇ／ｍＬ）	ｍｇ／ｍＬ
「化合物Ｘ」（遊離酸形態）	１０．０
一塩基性リン酸ナトリウム	０．３
二塩基性リン酸ナトリウム	１．１
ポリエチレングリコール４００	２００．０
０．１Ｎ水酸化ナトリウム溶液	適量

（ｐＨを７．０～７．５に調整）
注射用水　適量を添加して１ｍＬにする
（ｖｉ）エアロゾル　ｍｇ／缶
「化合物Ｘ」　２０
オレイン酸　１０
トリクロロモノフルオロメタン　５，０００
ジクロロジフルオロメタン　１０，０００
ジクロロテトラフルオロエタン　５，０００
（ｖｉｉ）局所ゲル１　重量％
「化合物Ｘ」　５％
カルボマー９３４　１．２５％
トリエタノールアミン　適量
（ｐＨを５～７に調整）
メチルパラベン　０．２％
精製水　１００ｇにするための適量
（ｖｉｉｉ）局所ゲル２　重量％
「化合物Ｘ」　５％
メチルセルロース　２％
メチルパラベン　０．２％
プロピルパラベン　０．０２％
精製水　１００ｇにするための適量
（ｉｘ）局所軟膏　重量％
「化合物Ｘ」　５％
プロピレングリコール　１％
無水軟膏基剤　４０％
ポリソルベート８０　２％
メチルパラベン　０．２％
精製水　１００ｇにするための適量
（ｘ）局所クリーム１　重量％
「化合物Ｘ」　５％
白色蜜ろう　１０％
流動パラフィン　３０％
ベンジルアルコール　５％
精製水　１００ｇにするための適量
（ｘｉ）局所クリーム２　重量％
「化合物Ｘ」　５％
ステアリン酸　１０％
モノステアリン酸グリセリル　３％
ポリオキシエチレンステアリルエーテル　３％
ソルビトール　５％
パルミチン酸イソプロピル　２％
メチルパラベン　０．２％
精製水　１００ｇにするための適量

【０１６２】

これらの製剤は、製薬分野で周知の従来の手順によって調製し得る。上記の医薬組成物は、異なる量及び種類の活性成分「化合物Ｘ」に対応するために、周知の製薬技術に従って変化させ得ることが理解されるであろう。エアロゾル製剤（ｖｉ）は、標準的な定量エアロゾルディスペンサと組み合わせて使用し得る。さらに、特定の成分及び比率は例示を目的とするものである。成分は、適切な等価物に交換してもよく、比率は、目的の剤形の所望の特性に従って変化させてもよい。

【０１６３】

開示された実施形態及び例を参照して特定の実施形態を上記で説明したが、そのような実施形態は例示にすぎず、本発明の範囲を限定するものではない。以下の特許請求の範囲で定義される本発明のより広い態様において本発明から逸脱することなく、当業者に従って変更及び修正を行うことができる。

【０１６４】

すべての刊行物、特許、及び特許文献は、参照により個別に組み込まれるかのように、参照により本明細書に組み込まれる。本開示と矛盾するいかなる制限も、そこから理解されるべきではない。本発明は、様々な特定の好ましい実施形態及び技術を参照して説明されている。しかしながら、本発明の精神及び範囲内に留まりながら、多くの変形及び修正が行われ得ることが理解されるべきである。

【図面】

【図１Ａ】

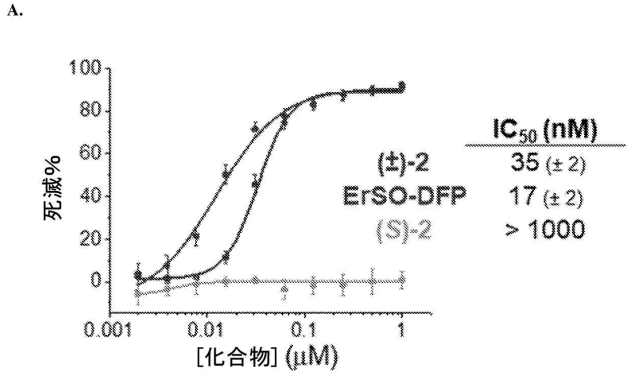


図 1A

【図１Ｂ】

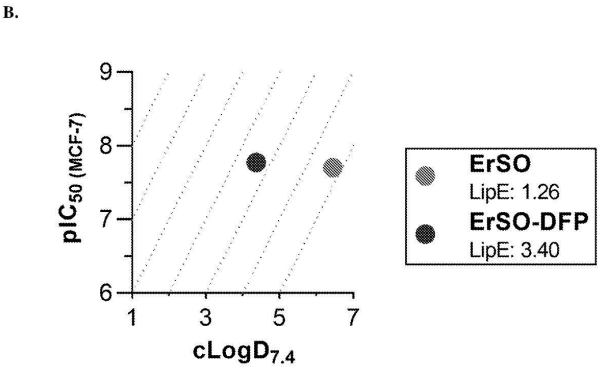


図 1B

【図２Ａ】

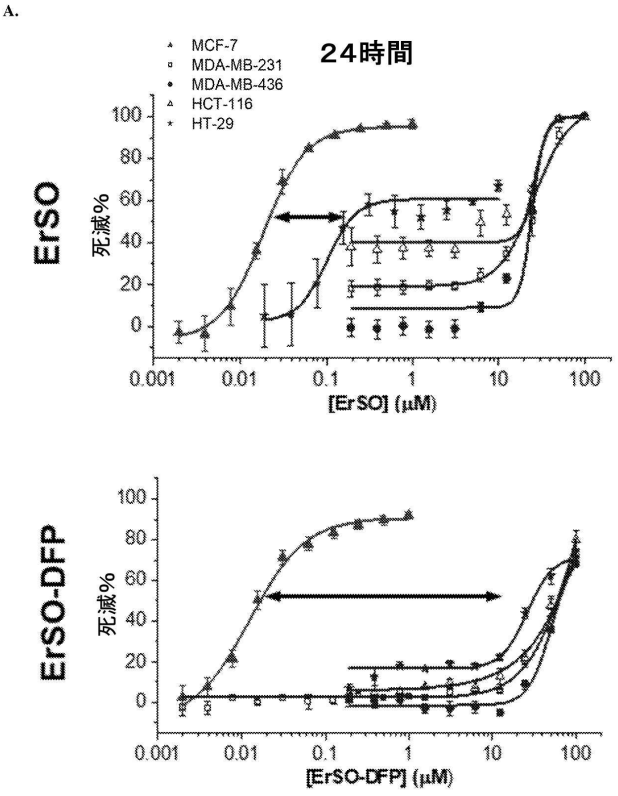


図2A

【図２Ｂ】

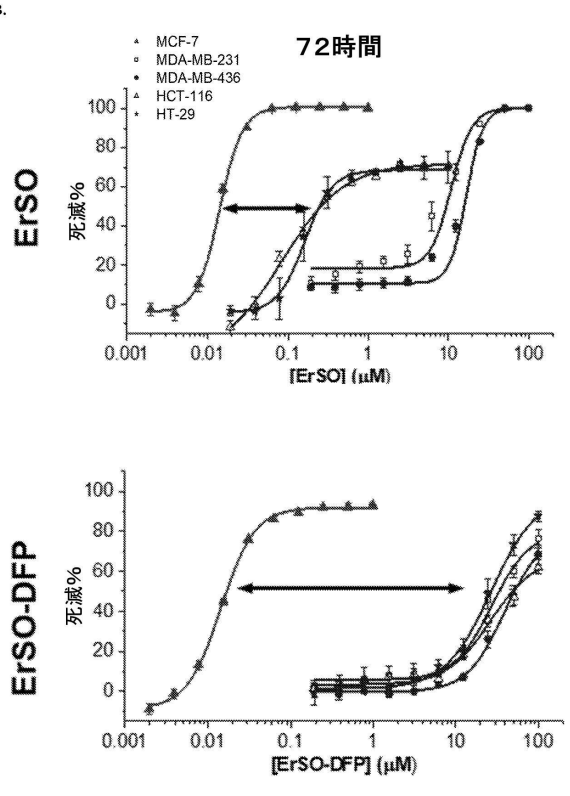


図2B

【図３Ａ】

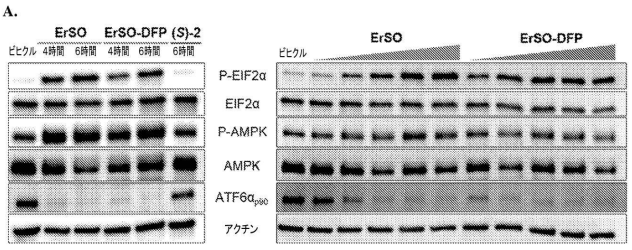


図3A

【図３Ｂ】

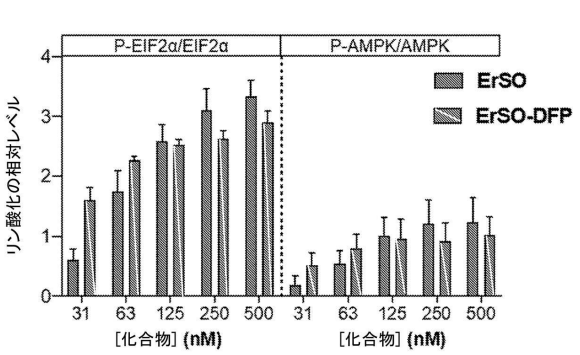


図3B

【図４Ａ】

A.

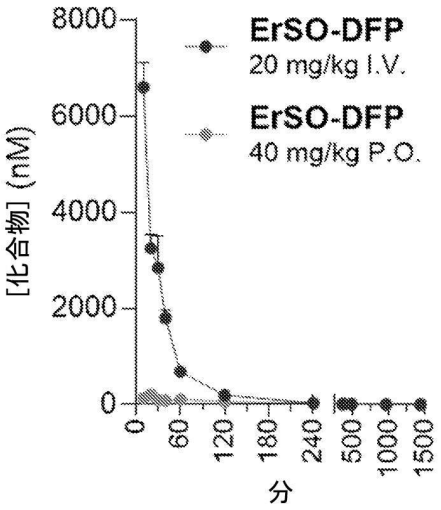


図4A

【図４Ｂ】

B.

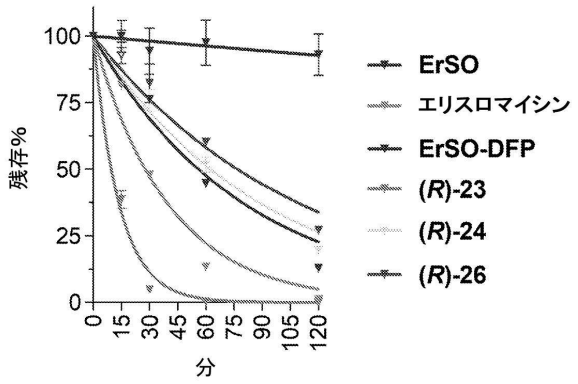


図4B

【図５】

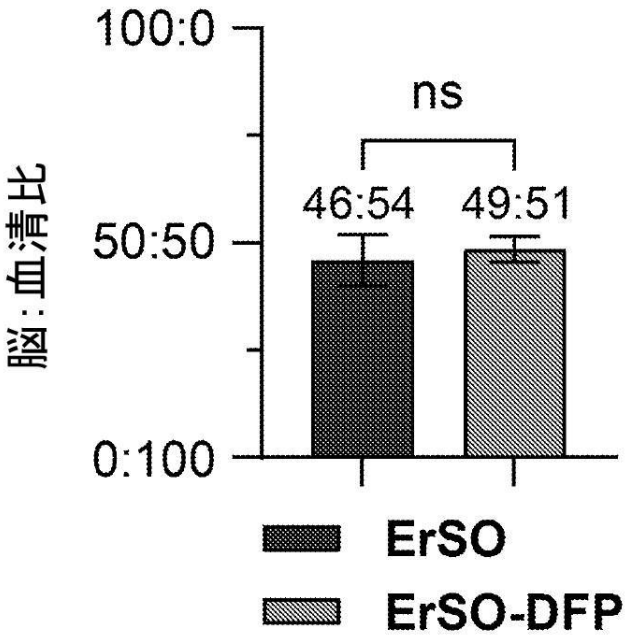


図5

【図６Ａ】

A.

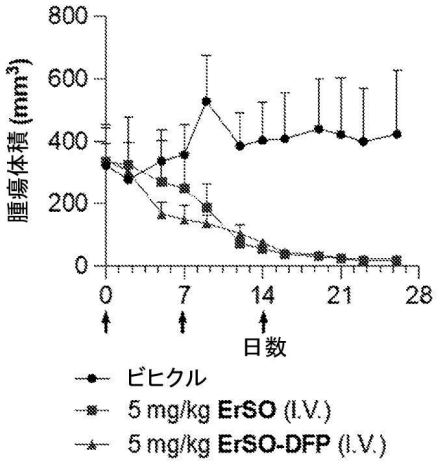


図6A

【図６Ｂ】

B.

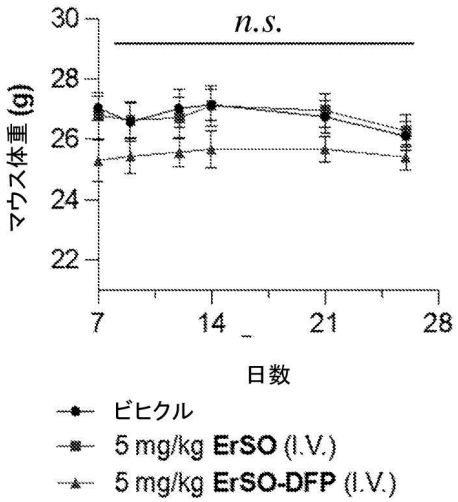


図6B

【図７Ａ】

A.

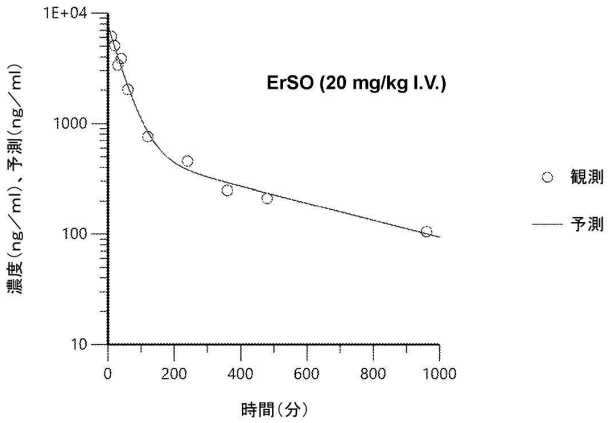


図7A

【図７Ｂ】

B.

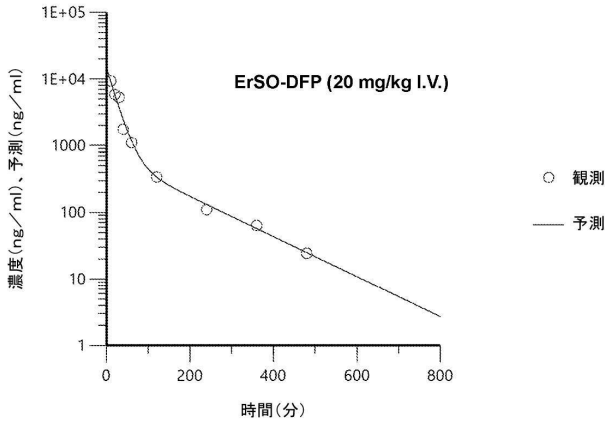


図7B

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/56003

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 31/4985; A61K 31/499; A61K 31/5377 (2022.01)
CPC - A61K 31/4985; A61K 31/499; A61K 31/519

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)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2010/0227863 A1 (CHRISTENSEN et al.) 9 September 2010 (09.09.2010), especially: para [0458], Example 49.	1,4-8,11-12,18-20
A	US 3,773,759 A (CUSIC et al.) 20 November 1973 (20.11.1973), especially: col 1, ln 65-70, formula.	1,4-8,11-12,18-20
A	US 2,855,406 A (DANN) 7 October 1958 (07.10.1958), especially: col 3, ln 23-42, 3-oximido-4,7-dimethoxy-6-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran.	1,4-8,11-12,18-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
9 February 2022 (09.02.2022)	FEB 22 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/56003

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 extra 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 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.:
1,4-8,11-12,18-20

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 SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/56003

--BOX III - LACK OF UNITY--

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-21 directed to a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compound of Formula I will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, wherein X is O; Y is NRA; RA is H; R1 is alkyl; R2, R3 and R4 are H; RX is OH; n is 1; Z is a 6-membered nitrogen-containing heterocycle, which is unsubstituted; and wherein Z is the first species of claim 11: piperadine. It is believed that claims 1, 4-8, 11-12 and 18-20 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the first species of claim 1. Applicant is invited to elect additional compounds of Formula I, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of claim 1, wherein X is S; Y is NRA; RA is H; R1 is alkyl; R2, R3 and R4 are H; RX is OH; n is 1; Z is a 6-membered nitrogen-containing heterocycle, which is unsubstituted; and wherein Z is the first species of claim 11: piperadine (i.e. claims 1, 4-8, 11-12 and 18-20).

The groups of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound of Formula I, which is not required by any other invention of Group I+.

Common technical features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a compound having the structure of Formula I.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by US 2010/0227863 A1 to Christensen et al. (hereinafter 'CHRISTENSEN').

Christensen teaches a compound of Formula I: wherein X is NRA; Y is O; RA is H; R1 is halo; R2 is halo; R3 and R4 are H; RX is OH; n is 1; Z is a 6-membered nitrogen-containing heterocycle, which is unsubstituted (para [0458], Example 49).

As said compound was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the inventions of Group I+.

The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

フロントページの続き

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

ット １０４

Ｆターム（参考） 4C063 AA01 BB02 CC06 CC10 DD03 DD06 EE01

4C086 BC13 BC21 GA07 MA01 MA04 NA14 ZB26