

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4279561号
(P4279561)

(45) 発行日 平成21年6月17日(2009.6.17)

(24) 登録日 平成21年3月19日(2009.3.19)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)C07D 471/04 104A
C07D 487/04 137

請求項の数 24 (全 193 頁)

(21) 出願番号 特願2002-591503 (P2002-591503)
 (86) (22) 出願日 平成14年5月22日 (2002.5.22)
 (65) 公表番号 特表2004-534774 (P2004-534774A)
 (43) 公表日 平成16年11月18日 (2004.11.18)
 (86) 國際出願番号 PCT/CA2002/000745
 (87) 國際公開番号 WO2002/094830
 (87) 國際公開日 平成14年11月28日 (2002.11.28)
 審査請求日 平成17年3月31日 (2005.3.31)
 (31) 優先権主張番号 60/293,077
 (32) 優先日 平成13年5月23日 (2001.5.23)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 305042057
 メルク フロスト カナダ リミテッド
 カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ
 ・3・エル・1、カーカランド、トランス
 -カナダ・ハイウェイ・16711
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教
 (74) 代理人 100103920
 弁理士 大崎 勝真
 (74) 代理人 100124855
 弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

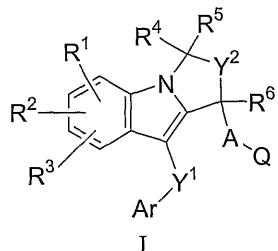
(54) 【発明の名称】プロスタグラジンD2受容体拮抗薬としてのジヒドロピロロ[1, 2-a]インドールおよび
テトラヒドロピリド[1, 2-a]-インドール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式Iの化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および水和物。

【化 1】



10

[式中、

R¹、R²およびR³はそれぞれ独立に、水素およびR^gから選択され；R⁴は、H、CN、1~6個のハロゲンで置換されていても良いC_{1~6}アルキル、OR^aおよびS(O)_nC_{1~6}アルキルから選択され；R⁵は、Hおよび1~6個のハロゲンで置換されていても良いC_{1~6}アルキルから選択され；あるいはR⁴およびR⁵が一体となってオキソを表し；あるいはR⁴およびR⁵が一体となってF、CF₃およびCH₃から選択される1個も

20

しくは2個の基で置換されていても良いNR^f、SおよびOから選択される0個または1個のヘテロ原子を有する3員もしくは4員環を形成しており；

R⁶は、Hおよび独立にOR^aおよびハロゲンから選択される1～6個の基で置換されていても良いC₁～₆アルキルから選択され；

A_rは、それぞれ独立にR^gから選択される1～4個の基で置換されていても良いアリールまたはヘテロアリールであり；

Aは、1～4個のハロゲン原子、O(CH₂)₁～₂、S(CH₂)₁～₂で置換されていても良いC₁～₃アルキルであり；

Qは、

- (1) COOH、
- (2) CONR^aR^b、
- (3) C(O)NHSO₂R^c、
- (4) SO₂NHR^a、
- (5) SO₃H、
- (6) PO₃H₂および
- (7) テトラゾリル

から選択され；

Y¹は、-(CR^dR^e)_a-X-(CR^dR^e)_b-、フェニレン、C₃～₆シクロアルキリデンまたはC₃～₆シクロアルキレンであり；aおよびbは0～1の整数であって、aおよびbの合計は0、1または2に等しく；

Xは、結合、O、S、NR^a、C(O)、OC(O)、C(O)O、C(O)NR^a、OC(O)NR^a、NR^aC(O)、CR^d=CR^eまたはC-Cであり；

Y²は、CR^dR^e、CR^dR^e-CR^dR^eまたはCR^d=CR^eであり；

R^aおよびR^bは独立に、H、C₁～₁₀アルキル、C₂～₁₀アルケニル、C₂～₁アルキニル、CyおよびCyC₁～₁₀アルキルから選択され；前記のアルキル、アルケニル、アルキニルおよびCyは、独立にハロゲン、アミノ、カルボキシ、C₁～₄アルキル、C₁～₄アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリールC₁～₄アルキル、ヒドロキシ、CF₃、OC(O)C₁～₄アルキル、OC(O)NRⁱR^jおよびアリールオキシから選択される1～6個の置換基で置換されていても良く；あるいは

R^aおよびR^bがそれらが結合している原子と一体となって、独立に酸素、硫黄およびN-R^fから選択される0～2個の別のヘテロ原子を有する4～7員のヘテロ環を形成してあり；

R^cは、1～6個のハロゲンで置換されていても良いC₁～₆アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され；前記のアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、O C₁～₆アルキル、C₁～₆アルキルで置換されていても良く、前記アルキルは1～6個のハロゲンで置換されていても良く；

R^dおよびR^eは独立に、H、ハロゲン、アリール、ヘテロアリール、C₁～₆アルキルまたはハロC₁～₆アルキルであるか；あるいは

R^fは、H、C₁～₆アルキル、ハロC₁～₆アルキル、Cy、C(O)C₁～₆アルキル、C(O)ハロC₁～₆アルキルおよびC(O)-Cyから選択され；

R^gは、

- (1) ハロゲン、
- (2) CN、

(3) 独立にアリール、ヘテロアリール、ハロゲン、NR^aR^b、C(O)R^a、C(OR^a)R^aR^b、SR^aおよびOR^aから選択される1～8個の基で置換されていても良いC₁～₆アルキルであって、前記アリール、ヘテロアリールおよびアルキルがそれぞれ、独立にハロゲン、CF₃およびCOOHから選択される1～6個の基で置換されていても良いもの、

(4) 独立にハロゲンおよびOR^aから選択される1～6個の基で置換されていても良いC₂～₆アルケニル、

10

20

30

40

50

- (5) Cy、
- (6) C(O)R^a、
- (7) C(O)OR^a、
- (8) CONR^aR^b、
- (9) OCONR^aR^b、

(10) OC₁₋₆ アルキルであって、前記アルキルがハロゲン、アリール、ヘテロアリール、OHおよびOC(O)R^aから選択される1~6個の置換基で置換されていても良いもの、

- (11) O-アリール、
- (12) O-ヘテロアリール、
- (13) S(O)_nC₁₋₆ アルキルであって、前記アルキルがハロゲン、アリール、ヘテロアリール、OHおよびOC(O)R^aから選択される1~6個の置換基で置換されていても良いもの、
- (14) S(O)_nアリール、
- (15) S(O)_nヘテロアリール、
- (16) -NR^aS(O)_nR^b、
- (17) -NR^aR^b、
- (18) -NR^aC(O)R^b、
- (19) -NR^aC(O)OR^b、
- (20) -NR^aC(O)NR^aR^b、
- (21) S(O)_nNR^aR^b、
- (22) NO₂、
- (23) C₅₋₈シクロアルケニル

から選択され；Cyは、ハロゲン、C(O)R^a、OR^a、C₁₋₃アルキル、アリール、ヘテロアリールおよびCF₃から独立に選択される1~8個の基で置換されていても良く；

RⁱおよびR^jは独立に、水素、C₁₋₁₀アルキル、CyおよびCyC₁₋₁₀アルキルから選択され；あるいは

RⁱおよびR^jはそれらが結合している炭素と一体となって、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される0~2個のヘテロ原子を有する5~7員の環を形成しており；

Cyは、複素環、アリールおよびヘテロアリールから選択され；

nは0、1または2である。】

【請求項2】

Y¹が結合、O、S、NR^a、CHR^d、CHR^dCHR^d、C(O)、C(O)CH^d、フェニレンおよびC₃₋₆シクロアルキリデンから選択される請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Y¹がS、CH₂およびC(O)から選択される請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

Aが1~4個のハロゲン原子で置換されていても良いC₁₋₃アルキルであり、QがC₁₋₆O₁₋₂Hである請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

A-QがCH₂COOHである請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

Y²がCH₂およびCH₂CH₂から選択される請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

Arが、ハロゲン、アリール、1~6個のハロゲンで置換されていても良いS(O)_nC₁₋₆アルキル、1~5個のハロゲン原子で置換されていても良いC₁₋₆アルキル、CN、CONR^aR^bおよびC(O)R^aから独立に選択される1~3個の基で置換されていても良いフェニルまたはナフチルであり；R^aおよびR^bが請求項1で定義の通りで

10

20

30

40

50

ある請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

A r が、ハロゲン、アリール、1 ~ 6 個のハロゲンで置換されていても良い S (O) _n C _{1 ~ 6} アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子で置換されていても良い C _{1 ~ 6} アルキル、CN、CONR ^a R ^b および C (O) R ^a から独立に選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていても良いフェニルであり；R ^a および R ^b が請求項 1 で定義の通りである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

A r が第 2 のハロゲン原子で置換されていても良い 4 - クロロフェニルである請求項 1 に記載の化合物。 10

【請求項 10】

R ⁴ および R ⁵ がそれぞれ水素である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

Y ¹ が C (O)、S および CH ₂ から選択され；Y ² が CH ₂ または CH ₂ CH ₂ であり；R ⁴ および R ⁵ がそれぞれ水素であり；A - Q が CH ₂ COOH である請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 12】

Y ¹ が C (O)、S および CH ₂ から選択され；Y ² が CH ₂ または CH ₂ CH ₂ であり；R ⁴ および R ⁵ がそれぞれ水素であり；A - Q が CH ₂ COOH である請求項 9 に記載の化合物。 20

【請求項 13】

R ¹、R ² および R ³ が独立に、水素、CN、ハロゲン、S (O) _n C _{1 ~ 3} アルキル、OC _{1 ~ 6} アルキル（ハロゲン、アリール、ヘテロアリール、OH および OC (O) R ^a から選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換されていても良い）、C _{1 ~ 6} アルキル（アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、NR ^a R ^b、C (O) R ^a、C (OR ^a) R ^a R ^b、SR ^a および OR ^a から選択される 1 ~ 8 個の基で置換されていても良く、アリール、ヘテロアリールおよびアルキルはそれぞれ、ハロゲン、CF ₃ および COOH から選択される 1 ~ 6 個の基で置換されていても良い）、Cy、C _{2 ~ 6} アルケニル（ハロゲンおよび OR ^a から独立に選択される 1 ~ 6 個の基で置換されていても良い）、C (O) OC _{1 ~ 3} アルキル、S (O) _n NR ^a R ^b、C (O) R ^a、C (OH) R ^a R ^b、C _{5 ~ 8} シクロアルケニルおよび C (OC _{1 ~ 3} アルキル) R ^a R ^b から選択され；Cy が、ハロゲン、C (O) R ^a、OR ^a、C _{1 ~ 3} アルキル、アリール、ヘテロアリールおよび CF ₃ から独立に選択される 1 ~ 8 個の基で置換されていても良く；n = 0、1 もしくは 2 であり；R ^a および R ^b が独立に、水素およびハロゲンで置換されていても良い C _{1 ~ 6} アルキルから選択される請求項 1 に記載の化合物。 30

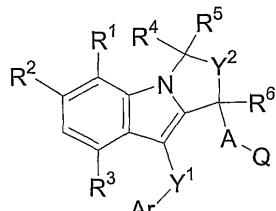
【請求項 14】

R ¹、R ² および R ³ のうちのいずれかが水素である請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

下記式 Ia の構造を有する請求項 1 に記載の化合物。

【化 2】



Ia

【請求項 16】

R ¹、R ² および R ³ が独立に、水素、CN、ハロゲン、S (O) _n C _{1 ~ 3} アルキル 50

、 $\text{O C}_{1\sim 6}$ アルキル（ハロゲン、アリール、ヘテロアリール、 O H および O C(O)R^a から選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換されていても良い）、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル（アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、 $\text{N R}^a \text{R}^b$ 、 C(O)R^a 、 $\text{C(OR}^a\text{)R}^a \text{R}^b$ 、 S R^a および O R^a から選択される 1 ~ 8 個の基で置換されていても良く、アリール、ヘテロアリールおよびアルキルはそれぞれ、ハロゲン、 C F_3 および C O O H から選択される 1 ~ 6 個の基で置換されていても良い）、 C y 、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル（ハロゲンおよび O R^a から独立に選択される 1 ~ 6 個の基で置換されていても良い）、 $\text{C(O)OC}_{1\sim 3}$ アルキル、 $\text{S(O)}_n \text{NR}^a \text{R}^b$ 、 C(O)R^a 、 $\text{C(OH)R}^a \text{R}^b$ 、 $\text{C}_{5\sim 8}$ シクロアルケニルおよび $\text{C(O C}_{1\sim 3}\text{)アルキル}$ $\text{R}^a \text{R}^b$ から選択され； C y が、ハロゲン、 C(O)R^a 、 O R^a 、 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、アリール、ヘテロアリールおよび C F_3 から独立に選択される 1 ~ 8 個の基で置換されていても良く； $n = 0, 1$ もしくは 2 であり； R^a および R^b が独立に、水素およびハロゲンで置換されていても良い $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルから選択される請求項 15 に記載の化合物。
10

【請求項 17】

R^1 が水素であり； $\text{A} - \text{Q}$ が $\text{CH}_2 \text{COOH}$ である請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

R^2 がハロゲン、 $\text{S(O)}_n \text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、 $\text{O C}_{1\sim 6}$ アルキル（アリールで置換されていても良い）、 CN 、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル、1 - および 2 - メチルテトラゾリル、1 - メチルピロリルおよび $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルから選択される請求項 17 に記載の化合物。
20

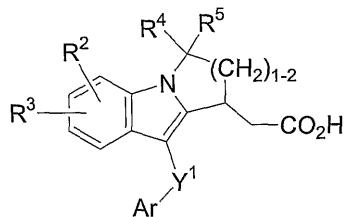
【請求項 19】

R^3 が、ハロゲン、 $\text{S(O)}_n \text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、 $\text{O C}_{1\sim 6}$ アルキル、 C(O)R^a 、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル（3 ~ 6 個のハロゲン原子ならびに O R^a 、 S R^a から選択される 0 個もしくは 1 個の基で置換されていても良い）、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル、 $\text{C}_{5\sim 8}$ シクロアルケニル、フェニル（ $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、 O R^a およびピラゾリルから選択される基で置換されていても良い）、ナフチルおよびピロリル、チエニル、ピラゾリル、キノリニル、ベンゾチエニル、イソオキサリル、ピリジル（それぞれ、 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキルで置換されていても良い）から選択されるヘテロアリールから選択される請求項 17 に記載の化合物。
20

【請求項 20】

下記式 I b の構造を有する請求項 1 に記載の化合物。

【化 3】



Ib

[式中、 Y^1 は、 O 、 S 、 C(O) または CH_2 であり； R^4 および R^5 はそれぞれ水素であるか、あるいは R^4 と R^5 が一体となってオキソを表し； R^2 および R^3 は 1 個もしくは 2 個の非 H 置換基を表す。]
40

【請求項 21】

R^4 および R^5 がそれぞれ水素であり； R^2 が、ハロゲン、 $\text{S(O)}_n \text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、 $\text{O C}_{1\sim 6}$ アルキル（アリールで置換されていても良い）、 CN 、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル、1 - および 2 - メチルテトラゾリル、1 - メチルピロリルおよび $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルから選択され； R^3 が、ハロゲン、 $\text{S(O)}_n \text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、 $\text{O C}_{1\sim 6}$ アルキル、 C(O)R^a 、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル（3 ~ 6 個のハロゲン原子ならびに O R^a 、 S R^a から選択される 0 個もしくは 1 個の基で置換されていても良い）、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル、 $\text{C}_{5\sim 8}$ シクロアルケニル、フェニル（ $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、 O R^a およびピラゾリルから選択さ
50

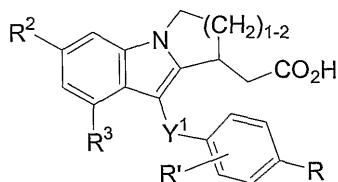
れる基で置換されていても良い)、ナフチルおよびピロリル、チエニル、ピラゾリル、キノリル、ベンゾチエニル、イソオキサリル、ピリジル(それぞれ、C₁~₃アルキルで置換されていても良い)から選択されるヘテロアリールから選択され; Arが、1-および2-ナフチル、フェニル(ハロゲン、アリール、1~6個のハロゲンで置換されていても良いS(O)_nC₁~₆アルキル、1~5個のハロゲン原子で置換されていても良いC₁~₆アルキル、CN、CONR^aR^bおよびC(O)R^aから独立に選択される1~3個の基で置換されていても良く; R^aおよびR^bが請求項1で定義の通りである)ならびにそれぞれ1個もしくは2個のハロゲン原子で置換されていても良いフリル、ピリジル、ベンゾチアゾリル、キノリニルおよびピリミジニルから選択されるヘテロアリールから選択される請求項20に記載の化合物。

10

【請求項22】

下記式Icの構造を有する請求項1に記載の化合物。

【化4】



Ic

20

[式中、Y¹はC(O)、CH₂またはSであり; RおよびR'は独立に、水素、ハロゲン、シアノ、C₁~₃アルカノイルまたはCF₃であり; R²は、ハロゲン、S(O)_nC₁~₃アルキル、OC₁~₆アルキル(アリールで置換されていても良い)、CN、C₂~₆アルケニル、1-もしくは2-メチルテトラゾリル、1-メチルピロリルおよびC₁~₆アルキルから選択され; R³は、ハロゲン、S(O)_nC₁~₃アルキル、OC₁~₆アルキル、C(O)R^a、C₁~₆アルキル(3~6個のハロゲン原子ならびにOR^a、SR^aから選択される0個もしくは1個の基で置換されていても良い)、C₂~₆アルケニル、C₅~₈シクロアルケニル、フェニル(C₁~₃アルキル、OR^aおよびピラゾリルから選択される基で置換されていても良い)、ナフチルおよびピロリル、チエニル、ピラゾリル、キノリル、ベンゾチエニル、イソオキサリル、ピリジル(それぞれ、C₁~₃アルキルで置換されていても良い)から選択されるヘテロアリールから選択される。]

30

【請求項23】

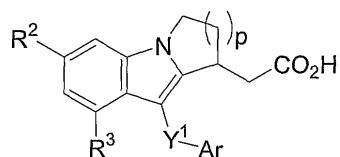
R²がFであり; RがClであり; R'が水素であり; R³が、ハロゲン、S(O)_nC₁~₃アルキル、OC₁~₆アルキル、C(O)R^a、C₁~₆アルキル(3~6個のハロゲン原子ならびにOR^a、SR^aから選択される0個もしくは1個の基で置換されていても良い)、C₂~₆アルケニル、C₅~₈シクロアルケニル、フェニル(C₁~₃アルキル、OR^aおよびピラゾリルから選択される基で置換されていても良い)、ナフチルおよびピロリル、チエニル、ピラゾリル、キノリニル、ベンゾチエニル、イソオキサリル、ピリジル(それぞれ、C₁~₃アルキルで置換されていても良い)から選択されるヘテロアリールから選択される請求項22に記載の化合物。

40

【請求項24】

下記のものから選択される化合物。

【表1】



R ²	R ³	Y ¹	Ar	p
H	H	CH ₂	4-Cl-Ph	2
H	H	CH ₂	4-Cl-Ph	1
H	H	S	4-Cl-Ph	2
CH ₃ S(O) ₂	H	S	4-Cl-Ph	2
H	CH ₃ S(O)	-	4-Cl-Ph	2
H	CH ₃ S(O)	CH ₂	4-Cl-Ph	2
F	Br	S	4-Cl-Ph	1
F	Br	S	4-Cl-Ph	2
CH ₃ S(O) ₂	CH ₃ O	S	4-Cl-Ph	2
F	CH ₃ C(O)	S	4-Cl-Ph	1
F	CF ₃ C(O)	S	4-Cl-Ph	1
F	CF ₃ CH(OH)	S	4-Cl-Ph	1
F	(CH ₃) ₂ CHCH(OH)	S	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ CH(OH)	S	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ CH(OCH ₃)	S	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ C(O)	S	Ph	1
F	CH ₃ C(O)	S	3,4-Cl-Ph	1
F	CF ₃ CH(OCH ₃)	S	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ CH ₂ CH(OH)	S	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ CH ₂ CH(OCH ₃)	S	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ CH(SCH ₃)	S	4-Cl-Ph	1
CH ₃ O	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
PhCH ₂ O	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
CH ₃ S	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
CH ₃ S(O) ₂	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1
(CH ₃) ₂ CHO	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
PhCH ₂ O	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1

10

20

30

R ²	R ³	Y ¹	Ar	p	
CH ₃ O	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1	
4-Cl-Ph	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1	
I	Br	S	4-Cl-Ph	1	
CN	Br	S	4-Cl-Ph	1	
2-CH ₃ -5-Tz#	Br	S	4-Cl-Ph	1	
1-CH ₃ -5-Tz	Br	S	4-Cl-Ph	1	
1-CH ₃ -2- ヒ [°] リル	Br	S	4-Cl-Ph	1	
CN	CH ₃ C(O)	S	4-Cl-Ph	1	10
2-CH ₃ -5-Tz	CH ₃ C(O)	S	4-Cl-Ph	1	
F	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1	
F	CH ₃ CH ₂ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1	
F	1-CH ₃ -2-ヒ [°] リル	S	4-Cl-Ph	1	
F	CH ₃ CH ₂ CH ₂	S	4-Cl-Ph	1	
F	CH ₃ CH ₂	S	4-Cl-Ph	1	
F	CH ₃ C(=CH ₂)	S	4-Cl-Ph	1	
F	1-CH ₃ -5-ヒ [°] リル	S	4-Cl-Ph	1	
F	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1	
F	1-シクロヘンテニル	S	4-Cl-Ph	1	20
F	(CH ₃ CH=)(CH ₃ CH ₂)C	S	4-Cl-Ph	1	
F	(CH ₃ CH ₂) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1	
F	シクロヘンチル	S	4-Cl-Ph	1	
F	Ph	S	4-Cl-Ph	1	
F	2-チエニル	S	4-Cl-Ph	1	
F	3-CH ₃ -2-チエニル	S	4-Cl-Ph	1	
F	CH ₂ =CH	S	4-Cl-Ph	1	
CH ₂ =CH	Br	S	4-Cl-Ph	1	
F	(CF ₃) ₂ C(OH)	S	4-Cl-Ph	1	
F	3-チエニル	S	4-Cl-Ph	1	
シクロヘビ [°] リル	1-CH ₃ -2-ヒ [°] リル	S	4-Cl-Ph	1	30
2-CH ₃ -5-Tz	1-CH ₃ -2-ヒ [°] リル	S	4-Cl-Ph	1	
2-CH ₃ -5-Tz	Ph	S	4-Cl-Ph	1	

R ²	R ³	Y ¹	Ar	p
F	シクロ [°] ハピ [°] ル	S	4-Cl-Ph	1
F	Br	CH ₂	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	CO	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂	4-Cl-Ph	1
F	(CF ₃) ₂ C(OCH ₃)	S	4-Cl-Ph	1
F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	4-Cl-Ph	1
F	1-CH ₃ -2-チ [°] リル	C(O)	4-Cl-Ph	1
F	(CH ₃) ₂ CH	CH ₂	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂	2,4-ジ'Cl-Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂	2,6-ジ'Cl-Ph	1
F	Br	C(O)	4-Cl-Ph	1
F	シクロ [°] ハピ [°] ル	C(O)	4-Cl-Ph	1
F	(CH ₃ O)(CH ₃ CH ₂)CH	C(O)	4-Cl-Ph	1
F	Ph	C(O)	4-Cl-Ph	1
F	2-チエニル	C(O)	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂	2,4,6-トリCl-Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	S	2,4,5-トリCl-Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-ビ'フェニル	1
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	2-ナフチル	1
F	Br	C(O)	2-ナフチル	1
*F	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	2-ブリル	1
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	2,4-ジ'Cl-Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-Cl-2-CH ₃ S(O) ₂ -Ph	1
F	Br	C(O)	4-Cl-2-I-Ph	1
F	Br	C(O)	4-Cl-2-CONH ₂ -Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-Cl-2-CN-Ph	1
F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	4-Cl-2-I-Ph	1
F	Br	C(O)	2-ヘンツ'チアソ'リル	1

10

20

30

R ²	R ³	Y ¹	Ar	p
F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	4-Cl-2-CH ₃ S(O) ₂ -Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	S	4-CF ₃ -Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	S	4-CH ₃ S(O) ₂ -Ph	1
F	Br	C(O)	2-キノリニル	1
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	2-キノリニル	1
F	Br	S	2-ペソツチアソリル	1
F	CH ₃ S(O) ₂	S	2-ペソツチアソリル	1
2-CH ₃ -5-Tz	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	CH(CH ₃)	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)CH ₂ **	4-Cl-Ph	1
F	(CH ₃) ₂ CH	S	1-ナフチル	1
F	(CH ₃) ₂ CH	S	2-ナフチル	1
F	Br	S	2-ビリミジニル	1
F	CH ₃ S(O) ₂	S	2-ビリミジニル	1
F	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂ CH ₂	4-Cl-Ph	1
2-CH ₃ -5-Tz	(CH ₃ O)(CH ₃ CH ₂)CH	S	4-Cl-Ph	1
F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	2-ナフチル	1
F	CH ₃ S(O) ₂	S	2-ナフチル	1
F	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-2-F-Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-2-F-Ph	1
F	2-CH ₃ -Ph	S	4-Cl-Ph	1
F	8-キノリニル	S	4-Cl-Ph	1
F	3-ペソツチエニル	S	4-Cl-Ph	1
F	3,5-diCH ₃ -4-イソオキサリル	S	4-Cl-Ph	1
F	4-CH ₃ -3-チエニル	S	4-Cl-Ph	1
F	3-(1-ビラゾリル)-Ph	S	4-Cl-Ph	1
F	2-(HC(O))-3-チエニル	S	4-Cl-Ph	1
F	2-OCH ₃ -Ph	S	4-Cl-Ph	1
F	3,4-diCl-Ph	S	4-Cl-Ph	1

10

20

30

R ²	R ³	Y ¹	Ar	p
F	6-キナリニル	S	4-Cl-Ph	1
F	2-ナフチル	S	4-Cl-Ph	1
F	CN	S	4-Cl-Ph	1
F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	1-ナフチル	1
F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	3,4-ジ-Cl-Ph	1
F	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	2
F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	2-ナフチル	2
F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	4-Cl-Ph	2
F	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	2
F	CH ₃ S(O) ₂	1,4-フェニレン	Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	-	2-ナフチル	1
F	CH ₃ S(O) ₂	1,3-フェニレン	Ph	1
CN	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1
2-CH ₃ -5-Tz	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1
1-CH ₃ -5-Tz	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1
CH ₃ S(O) ₂	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
H	1-CH ₃ -2-ピリドリル	S	4-Cl-Ph	1
F	3-ピリドリル	S	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-Cl-Ph	2
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	2-ナフチル	2
F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	3-Br-4-Cl-Ph	2
F	(CH ₃) ₂ CH	CH ₂	4-Cl-Ph	2
F	(CH ₃) ₂ CH	S	3-Br-4-Cl-Ph	2
F	(CH ₃)(CH ₂ =)C	C(O)	4-Cl-Ph	2
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	6-Cl-Pyr##	2
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	3,4-ジ-Cl-Ph	2
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-nBu-Ph	2
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-Ph-Ph	2
PhCH ₂ O	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	2
PhCH ₂ S	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1

10

20

30

R ²	R ³	Y ¹	Ar	p
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-Cl-Ph	2

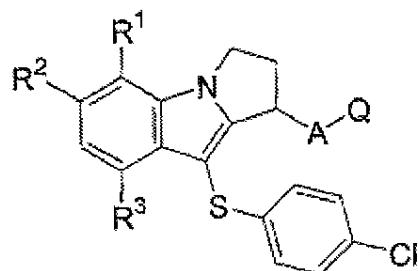
Tzはテトラゾリルである。

Pyrはピリジルである。

* 実施例37の3-オキソ類縁体

** Y¹-Ar = -C(O)-CH₂-(4-Cl-Ph),

10



R ¹	R ²	R ³	A-Q
F	F	1-CH ₃ -2-t-Bu	CH ₂ CO ₂ H
F	F	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂ CO ₂ H
F	F	S-(4-Cl-Ph)	CH ₂ CO ₂ H
CH ₃ S(O) ₂	F	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂ CO ₂ H
CH ₃ S(O) ₂	CH ₃ O	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂ CO ₂ H
F	H	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂ CO ₂ H
H	F	Br	CF ₂ CO ₂ H
*H	F	Br	CF ₂ CO ₂ H
H	F	CH ₃ S(O) ₂	CF ₂ CO ₂ H

20

30

* 実施例141のスルホキシド

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本発明は、プロスタグランジン介在疾患を治療するための化合物および方法ならびにその化合物のある種の医薬組成物に関する。詳細には本発明の化合物は、ステロイド類、抗ヒスタミン類およびアドレナリン作動薬とは構造的に異なり、D型プロスタグランジン類の鼻および肺充血効果の拮抗薬である。

【背景技術】

【0002】

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

50

【0003】

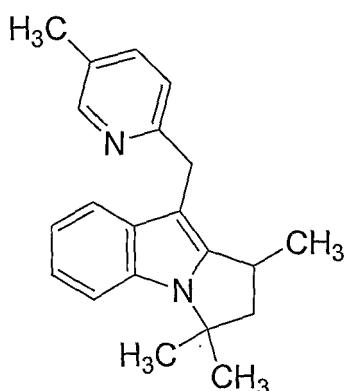
2つの総説論文に、プロスタノイド受容体の特性決定および治療上の関連性ならびに最も一般的に使用される選択的作動薬および拮抗薬について記載されている (Eicosanoids : From Biotechnology to Therapeutic Applications, Folco, Samuelsson, Maclouf and Velo eds, Plenum Press, New York, 1996, chap. 14, 137-154 and Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling, 1996, 14, 83-87)。ツリらの論文 (T. Tsuri et al., Journal of Medicinal Chemistry, vol.40, pp. 3504-3507 (1997)) には、「PGD₂は、アレルギー性鼻炎、アトピー性喘息、アレルギー性結膜炎およびアトピー性皮膚炎などの各種アレルギー疾患における重要な介在物質であると考えられる」と述べられている。さらに最近では、マツオカらの論文 (Matsuoka et al., Science (2000), 287: 2013-7) に、PGD₂がアレルギー性喘息における重要な介在物質であると記載されている。さらに米国特許第4808608号などの特許には、プロスタグランジン拮抗薬がアレルギー疾患、明瞭にはアレルギー性喘息の治療において有用であると記載されている。PGD₂拮抗薬は、例えば欧州特許出願837052およびPCT出願WO98/25919、ならびにWO99/62555に記載されている。

【0004】

Arch. Pharm., (1972), 305(2): 96-103には、下記の化合物が開示されている。

【0005】

【化1】



20

30

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、プロスタグランジン受容体拮抗薬である新規な化合物を提供する。詳細にはその化合物は、プロスタグランジンD₂受容体(DP受容体)拮抗薬である。本発明の化合物は、各種プロスタグランジン介在の疾患および障害の治療において有用である。従って本発明は、本明細書に記載の新規化合物ならびにその化合物を含む医薬組成物を用いるプロスタグランジン介在疾患の治療方法を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

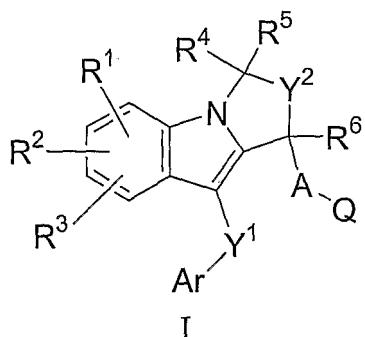
【0007】

本発明は、下記式Iの化合物ならびにその化合物の製薬上許容される塩および水和物に関する。

【0008】

40

【化2】



10

式中、

 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立に、水素および R^g から選択され； R^4 は、H、CN、1～6個のハロゲンで置換されても良い C_{1-6} アルキル、O R^a および $S(O)_nC_{1-6}$ アルキルから選択され； R^5 は、Hおよび1～6個のハロゲンで置換されても良い C_{1-6} アルキルから選択され；あるいは R^4 および R^5 が一体となってオキソを表し；あるいは R^4 および R^5 が一体となってF、 CF_3 および CH_3 から選択される1個もしくは2個の基で置換されても良い NR^f 、SおよびOから選択される0個または1個のヘテロ原子を有する3員もしくは4員環を形成しており； R^6 は、Hおよび独立に OR^a およびハロゲンから選択される1～6個の基で置換されても良い C_{1-6} アルキルから選択され；Arは、それぞれ独立に R^g から選択される1～4個の基で置換されても良いアリールまたはヘテロアリールであり；Aは、1～4個のハロゲン原子、 $O(CH_2)_{1-2}$ 、 $S(CH_2)_{1-2}$ で置換されても良い C_{1-3} アルキルであり；

Qは、

(1) $COOH$ 、(2) $CONR^aR^b$ 、(3) $C(O)NHSO_2R^c$ 、(4) SO_2NHR^a 、(5) SO_3H 、(6) PO_3H_2 および

(7) テトラゾリル

から選択され；

 Y^1 は、 $- (CR^dR^e)_a - X - (CR^dR^e)_b -$ 、フェニレン、 C_{3-6} シクロアルキリデンまたは C_{3-6} シクロアルキレンであり；aおよびbは0～1の整数であって、aおよびbの合計は0、1または2に等しく；Xは、結合、O、S、 NR^a 、 $C(O)$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NR^a$ 、 $OC(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $CR^d = CR^e$ または $C-C$ であり； Y^2 は、 CR^dR^e 、 $CR^dR^e - CR^dR^e$ または $CR^d = CR^e$ であり； R^a および R^b は独立に、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-11} アルキニル、 C_y および C_yC_{1-10} アルキルから選択され；前記のアルキル、アルケニル、アルキニルおよび C_y は、独立にハロゲン、アミノ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 CF_3 、 $OC(O)C_{1-4}$ アルキル、 $OC(O)NR^iR^j$ およびアリールオキシから選択される1～6個の置換基で置換されても良く；あるいは R^a および R^b がそれらが結合している原子と一体となって、独立に酸素、硫黄および $N-R^f$ から選択される0～2個の別のヘテロ原子を有する4～7員のヘテロ環を形成し

20

30

40

50

てあり；

R^c は、1～6個のハロゲンで置換されても良い $C_{1\sim 6}$ アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され；前記のアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 O $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルで置換されても良く、前記アルキルは1～6個のハロゲンで置換されても良く；

R^d および R^e は独立に、 H 、ハロゲン、アリール、ヘテロアリール、 $C_{1\sim 6}$ アルキルまたはハロ $C_{1\sim 6}$ アルキルであるか；あるいは

R^f は、 H 、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim 6}$ アルキル、 Cy 、 $C(O)C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C(O)H$ $C_{1\sim 6}$ アルキルおよび $C(O)-Cy$ から選択され；

R^g は、から選択され

10

(1) ハロゲン、

(2) CN 、

(3) 独立にアリール、ヘテロアリール、ハロゲン、 NR^aR^b 、 $C(O)R^a$ 、 $C(OR^a)R^aR^b$ 、 SR^a および OR^a から選択される1～8個の基で置換されても良い $C_{1\sim 6}$ アルキルであって、前記アリール、ヘテロアリールおよびアルキルがそれぞれ、独立にハロゲン、 CF_3 および $COOH$ から選択される1～6個の基で置換されても良いもの、

(4) 独立にハロゲンおよび OR^a から選択される1～6個の基で置換されても良い $C_{2\sim 6}$ アルケニル、

(5) Cy 、

20

(6) $C(O)R^a$ 、

(7) $C(O)OR^a$ 、

(8) $CONR^aR^b$ 、

(9) $OCONR^aR^b$ 、

(10) $OC_{1\sim 6}$ アルキルであって、前記アルキルがハロゲン、アリール、ヘテロアリール、 OH および $OC(O)R^a$ から選択される1～6個の置換基で置換されても良いもの、

(11) $O-$ アリール、

(12) $O-$ ヘテロアリール、

(13) $S(O)_nC_{1\sim 6}$ アルキルであって、前記アルキルがハロゲン、アリール、ヘテロアリール、 OH および $OC(O)R^a$ から選択される1～6個の置換基で置換されても良いもの、

30

(14) $S(O)_n$ アリール、

(15) $S(O)_n$ ヘテロアリール、

(16) $-NR^aS(O)_nR^b$ 、

(17) $-NR^aR^b$ 、

(18) $-NR^aC(O)R^b$ 、

(19) $-NR^aC(O)OR^b$ 、

(20) $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、

(21) $S(O)_nNR^aR^b$ 、

40

(22) NO_2 、

(23) $C_{5\sim 8}$ シクロアルケニル

から選択され； Cy は、ハロゲン、 $C(O)R^a$ 、 OR^a 、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、アリール、ヘテロアリールおよび CF_3 から独立に選択される1～8個の基で置換されても良く；

R^i および R^j は独立に、水素、 $C_{1\sim 10}$ アルキル、 Cy および $CyC_{1\sim 10}$ アルキルから選択され；あるいは

R^i および R^j はそれらが結合している炭素と一体となって、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される0～2個のヘテロ原子を有する5～7員の環を形成しており；

Cy は、複素環、アリールおよびヘテロアリールから選択され；

50

n は 0、1 または 2 である。

【0009】

本発明はまた、式 I の化合物を含む医薬組成物ならびに式 I の化合物を用いるプロスタグランジン介在疾患の治療もしくは予防方法をも包含する。

【0010】

別段の断りがない限り、本発明についての説明は下記の定義を用いて行う。

【0011】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、F、Cl、Br および I を含む。

【0012】

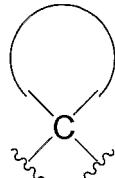
「アルキル」という用語は、指定数の原子を有する直鎖、分岐ならびに環状および二環式の構造ならびにそれらの組み合わせを指す。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*s*-および*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、エイコシル、3,7-ジエチル-2,2-ジメチル-4-プロピルノニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロブロピルメチル、シクロペンチルエチル、メチル置換シクロプロピル、エチル置換シクロブチル、アダマンチル、シクロドデシルメチル、2-エチル-1-ビシクロ[4.4.0]デシルなどがある。例えば、C₁~₆アルキルという用語は、指定数の炭素原子を有する非環状アルキル基ならびに -C_xアルキル-C_zシクロアルキル (x は 0 ~ 3 であり、 z は 3 ~ 6 であり、ただし $x + z = 3 ~ 6$ である) を包含する。

【0013】

「シクロアルキリデン」とは、結合個所が同一の炭素原子上である下記の 2 倍基を指す。

【0014】

【化 3】



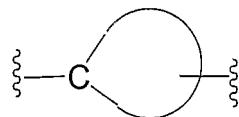
30

【0015】

「シクロアルキレン」とは、結合個所が異なる炭素原子上である下記の 2 倍基を指す。

【0016】

【化 4】



40

【0017】

「フェニレン」とは、下記の 2 倍基を指し、1,2-フェニレン、1,3-フェニレンおよび 1,4-フェニレンを含む。

【0018】

【化5】



【0019】

「ハロアルキル」は、全ての水素原子がハロ基で完全に置換されている状態を最大として、1以上の水素原子がハロゲン原子によって置き換わっている上記のアルキル基を意味する。C₁~₆ハロアルキルには例えば、-CF₃、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃などがある。10

【0020】

「アルコキシ」は、指定数の炭素原子を有する直鎖、分岐または環状の形状のアルコキシ基を意味する。C₁~₆アルコキシには例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなどがある。

【0021】

「ハロアルコキシ」は、全ての水素原子がハロ基で完全に置換されている状態を最大として、1以上の水素原子がハロゲン原子によって置き換わっている上記のアルコキシ基を意味する。C₁~₆ハロアルコキシには例えば、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-OCF₂CF₃などがある。20

【0022】

「アルケニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する指定数の炭素原子の直鎖または分岐構造およびそれらの組合せを意味し、水素が別の炭素-炭素二重結合によって置き換わっていても良い。C₂~₆アルケニルには例えば、エテニル、プロペニル、1-メチル-エテニル、ブテニルなどがある。

【0023】

「複素環」は1~4個のヘテロ原子を有する非芳香環を指し、その環は単環であるか、0~4個のヘテロ原子を有する3~7員の脂環式環、アリールおよびヘテロアリールから選択される第2の環に縮合しており、前記ヘテロ原子はO、NおよびSから独立に選択される。複素環の例としては、オキセタニル、1,3-ジチアシクロヘキサン、ジヒドロベンゾフランなどがあるが、これらに限定されるものではない。30

【0024】

「アリール」は、1~3個のベンゼン環を有する6~14員の炭素環式芳香環系を意味する。2個以上の芳香環が存在する場合、それらの環は互いに縮合して、隣接する環同士が共通の結合を共有するようになっている。例を挙げると、フェニルおよびナフチルなどがある。

【0025】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」(Het)は、1個または2個の縮合環、O、SおよびNから選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員の芳香族環系を表す。Hetには、テトラゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、ベンゾチアゾリル、フラン、ジアジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピロリル、テトラジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、トリアジニル、トリアゾリル、1H-ピロール-2,5-ジオニル、2-ピロン、4-ピロン、ピロロピリジン、フロピリジンおよびチエノピリジンなどがあるが、これらに限定されるものではない。40

【0026】

「治療上有効量」とは、研究者、獣医、医師その他の臨床関係者が追求する組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を誘発する薬剤または医薬の量を意味する。

【0027】

「治療」または「治療する」という用語は、疾患もしくは障害に関連する徴候および症50

状を軽減、改善、緩和その他の形で低減することを含む。

【0028】

「予防」という用語は、疾患もしくは徵候あるいはそのような疾患もしくは障害に関連する徵候および症状の発症もしくは進行を防止または遅延させることを意味する。

【0029】

医薬組成物の場合のような「組成物」という用語は、有効成分および担体を構成する不活性成分（製薬上許容される賦形剤）、ならびに2以上の成分の組み合わせ、複合体化もしくは凝集によって、または1以上の成分の解離によって、または1以上の成分の他の種類の反応もしくは相互作用によって直接もしくは間接に生じる生成物を含む製造品を包含するものである。従って、本発明の医薬組成物は、式Iの化合物および製薬上許容される賦形剤を混合することで製造される組成物を包含する。10

【0030】

本明細書に関しては、下記の略称は以下に示した意味を有する。

【0031】

A c = アセチル、

A c O = アセテート、

B O C = t - ブチルオキシカルボニル、

C B Z = カルボベンゾキシ、

C D I = カルボニルジイミダゾール、

D C C = 1 , 3 - ジシクロヘキシリカルボジイミド、20

D C E = 1 , 2 - ジクロロエタン、

D I B A L = 水素化アルミニウムジイソブチル、

D I E A = N , N - ディイソプロピルエチルアミン、

D M A P = 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン、

D M F = ジメチルホルムアミド、

E D C I = 1 - (3 - ディメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩、

E D T A = エチレンジアミン四酢酸・4ナトリウム塩水和物、

F A B = 高速原子衝撃、

F M O C = 9 - フルオレニルメトキシカルボニル、

H M P A = ヘキサメチルホスホルアミド、30

H A T U = ヘキサフルオロリン酸O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) N ,

N , N , N - テトラメチルウロニウム、

H O B t = 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、

H R M S = 高分解能質量分析、

I C B F = クロルギ酸イソブチル、

K H M D S = カリウムヘキサメチルジシラザン、

L D A = リチウム・ディイソプロピルアミド、

M C P B A = メタクロロ過安息香酸、

M M P P = モノ過フタル酸マグネシウム・6水和物、

M s = メタンスルホニル = メシリル、40

M s O = メタンスルホネート = メシレート、

N B S = N - プロモコハク酸イミド、

N M M = 4 - メチルモルホリン、

N M P = N - メチルピロリジノン、

P C C = クロロクロム酸ピリジニウム、

P D C = 重クロム酸ピリジニウム、

P h = フェニル、

P P T S = p - トルエンスルホン酸ピリジニウム、

p T S A = p - トルエンスルホン酸、

P y H · B r ₃ = 臭化水素酸ピリジン・パープロミド、50

r . t . / R T = 室温、
 r a c . = ラセミ、
 T F A = トリフルオロ酢酸、
 T f O = トリフルオロメタンスルホネート = トリフレート、
 T H F = テトラヒドロフラン、
 T L C = 薄層クロマトグラフィー、
 T M S C l = トリメチルシリルクロライド。

【0032】

アルキル基略称

M e = メチル、
 E t = エチル、
 n - P r = ノルマルプロピル、
 i - P r = イソプロピル、
 c - P r = シクロプロピル、
 n - B u = ノルマルブチル、
 i - B u = イソブチル、
 c - B u = シクロブチル、
 s - B u = セカンダリーブチル、
 t - B u = ターシャリーブチル。

10

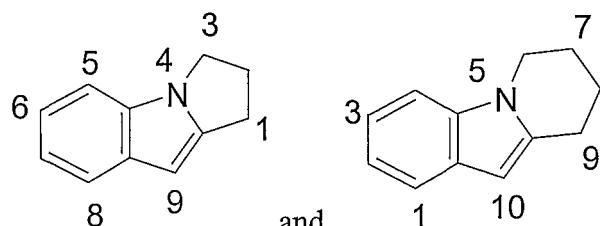
【0033】

20

本発明の化合物は、下記の2種類の3環核構造のいずれかを有し、下記においては本明細書で使用される番号付で示してある。

【0034】

【化6】



30

【0035】

式Iの1実施形態において、Y¹は結合、O、S、N R^a、C H R^d、C H R^d C H R^d、C(O)、C(O)C H R^d、フェニレンおよびC₃~₆シクロアルキリデンから選択される。1小群においてY¹は、フェニレン、S、C(O)またはC H₂である。別的小群においてY¹はSである。別的小群においてY¹はC(O)である。別的小群においてY¹はC H₂である。Y¹の例には、O、S、C(O)、C H₂、C H₂ C H₂、C H(C H₃)、C H(C H₂ C H₃)C(O)C H₂、1,4-フェニレン、1,3-フェニレン、1,1-シクロプロピリデン、1,4-シクロヘキシレン、N H、N(C H₃)、N(C H₂ C H₃)、O C(O)、C(O)O、C(O)N H、N H C(O)、C H=C H、C=Cなどがある。

40

【0036】

式Iの別の実施形態には、A r がそれぞれR^gから独立に選択される1~3個の基で置換されていても良いナフチルもしくはフェニルである化合物がある。1小群においてA r は、1-もしくは2-ナフチルである。別的小群においてA r は、ハロゲン、アリール、1~6個のハロゲンで置換されていても良いS(O)_nC₁~₆アルキル、1~5個のハロゲン原子で置換されていても良いC₁~₆アルキル、C N、C O N R^a R^bおよびC(O)R^a(R^aおよびR^bは式I下にて定義の通りである)から独立に選択される1~3個の基で置換されていても良いフェニルである。別的小群においてA r は、第2のハロゲ

50

ン原子で置換されていても良い4-クロロフェニルである。この実施形態におけるArの例には、1-ナフチル、2-ナフチル、フェニル、3-(n-ブトキシ)フェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、2,4,6-トリクロロフェニル、2,4,5-トリクロロフェニル、2-,3-もしくは4-ビフェニル、4-クロロ-2-(メチルスルホニル)フェニル、4-クロロ-2-(カルボキサミド)フェニル、2-シアノ-4-クロロフェニル、4-クロロ-2-ヨードフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、4-(メチルスルホニル)フェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、2,3,4-トリクロロフェニル、2-クロロ-4-シアノフェニル、4-アセチル-2-クロロフェニル、3-クロロ-4-アセチルフェニル、2-プロモ-4-クロロフェニル、3-プロモ-4-クロロフェニル、4-プロモ-2-クロロフェニル、2-フルオロ-4-プロモフェニル、4-シアノフェニル、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルなどがある。

【0037】

式Iの別の実施形態には、Arがそれぞれ1個もしくは2個のハロゲン原子で置換されていても良いフリル、ピリジン、ベンゾチアゾリル、キノリルおよびピリミジニルから選択されるヘテロアリールである化合物がある。

【0038】

式Iの別の実施形態には、Y²がCH₂およびCH₂CH₂から選択される化合物がある。1小群において、Y²はCH₂である。別的小群において、Y²はCH₂CH₂である。Y²の例には、CH₂、CH₂CH₂、CH=CH、CHCl、CH₂CHCl、CCl₂、CCl₂-CCl₂、CH(CH₃)、CH₂CH(Ph)、C(Cl)=C(Cl)などがある。

【0039】

式Iの別の実施形態には、Aが1~4個のハロゲン原子で置換されていても良いC₁-₃アルキルであり、QがCOOHもしくはテトラゾリルである化合物がある。1小群においてA-Qは、CH₂COOH、CF₂COOHおよびCH(CH₃)COOHから選択される。別的小群においてA-Qは、CH₂COOHである。Aの例には、CH₂、CH₂CH₂、CH(CH₃)₂、CH(CH₃)₂、CHF、CHFCF₂、CHCl、1,1-シクロプロピリデン、CONH(CH₃)、SO₂NH₂、テトラゾリルなどである。

【0040】

式Iの別の実施形態には、R¹、R²およびR³が独立に、水素、CN、ハロゲン、S(O)_nC₁-₃アルキル、OC₁-₆アルキル(ハロゲン、アリール、ヘテロアリール、OHおよびOC(O)R^aから選択される1~6個の置換基で置換されていても良い)、C₁-₆アルキル(アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、NR^aR^b、C(O)R^a、C(OR^a)R^aR^b、SR^aおよびOR^aから選択される1~8個の基で置換されていても良く、アリール、ヘテロアリールおよびアルキルはそれぞれ、ハロゲン、CF₃およびCOOHから選択される1~6個の基で置換されていても良い)、アリール、ヘテロアリール、複素環、C₂-₆アルケニル(ハロゲンおよびOR^aから独立に選択される1~6個の基で置換されていても良い)、C(O)OC₁-₃アルキル、S(O)_nNR^aR^b、C(O)R^a、C(OH)R^aR^b、C₅-₈シクロアルケニルおよびC(OC₁-₃アルキル)R^aR^bから選択され、アリール、ヘテロアリールおよび複素環がそれぞれ、ハロゲン、C(O)R^a、OR^a、C₁-₃アルキル、アリール、ヘテロアリールおよびCF₃から独立に選択される1~8個の基で置換されていても良く；n=0、1もしくは2であり；R^aおよびR^bが独立に、水素およびハロゲンで置換されていても良いC₁-₆アルキルから選択される化合物がある。R¹、R²およびR³の例には、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、メチルスルホニル、エチルスルホニル、メチルスルフィニル、メトキシ、イソプロピルオキシ、メチルチオ、ベンジルオキシ、アセチル、トリフルオロアセチル、1-ヒドロキシ-2,2,2-トリフルオロエチル、1-ヒドロキシ-2-

10

20

30

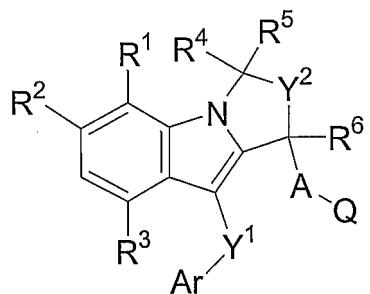
40

50

メチルプロピル、1 - ヒドロキシエチル、1 - メトキシエチル、1 - メトキシプロピル、1 - メトキシ - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル、1 - ヒドロキシプロピル、1 - メトキシプロピル、1 - メチルチオエチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、3 - ペンチル、エテニル、2 - プロペニル、2 - ペンテン - 3 - イル、フェニル、4 - クロロフェニル、2 - メチルフェニル、3 - (1 - ピラゾリル) フェニル、2 - メトキシフェニル、3 , 4 - ジクロロフェニル、シアノ、1 - および2 - メチルテトラゾール、1 - メチル - 2 - ピロリル、1 - メチル - 5 - ピラゾリル、2 - チエニル、3 - メチル - 2 - チエニル、3 - チエニル、4 - メチル - 3 - チエニル、2 - ホルミル - 3 - チエニル、2 - ナフチル、3 - ピリジル、6 - および8 - キノリニル、3 - ベンゾチエニル、3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサツリル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロペンテニル、2 - ヒドロキシ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - プロピル、2 - メトキシ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - プロピルなどがある。1 小群において R^1 、 R^2 および R^3 は、式 I a において下記に示したように配置され、いずれの変数も式 I 下にて定義の通りである。

【0041】

【化7】



10

20

Ia

【0042】

式 I a の 1 小群には、 R^1 が水素である化合物がある。式 I a の別の小群には、 R^1 が水素であり；A - Q が CH_2COOH であり； R^2 がハロゲン、 $S(O)_nC_{1-3}$ アルキル、 OC_{1-6} アルキル（アリールで置換されていても良い）、 CN 、 C_{2-6} アルケニル、1 - および2 - メチルテトラゾリル、1 - メチルピロリルおよび C_{1-6} アルキルから選択される化合物がある。式 I a の別の小群には、 R^1 が水素であり；A - Q が CH_2COOH であり； R^3 が、ハロゲン、 $S(O)_nC_{1-3}$ アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 $C(O)R^a$ 、 C_{1-6} アルキル（3 ~ 6 個のハロゲン原子ならびに OR^a 、 SR^a から選択される 0 個もしくは 1 個の基で置換されていても良い）、 C_{2-6} アルケニル、 C_{5-8} シクロアルケニル、フェニル（ C_{1-3} アルキル、 OR^a およびピラゾリルから選択される基で置換されていても良い）、ナフチルおよびピロリル、チエニル、ピラゾリル、キノリル、ベンゾチエニル、イソオキサリル、ピリジル（それぞれ、 C_{1-3} アルキルで置換されていても良い）から選択されるヘテロアリールから選択される化合物がある。

30

40

【0043】

式 I の別の実施形態には、 R^4 および R^5 がそれぞれ独立に H および 1 ~ 6 個のハロゲン原子、好ましくはフッ素で置換されていても良い C_{1-4} アルキルから選択されるか；あるいは R^4 が OR^a であり、 R^a が式 I 下にて定義の通りであり、好ましくは水素であるか；あるいは同一炭素原子に結合した R^4 および R^5 がオキソを表す化合物がある。1 小群において、 R^4 および R^5 はそれぞれ水素である。

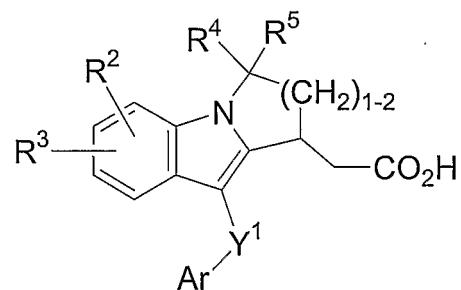
【0044】

式 I の別の実施形態には、下記式 I b の化合物がある。

【0045】

50

【化8】



10

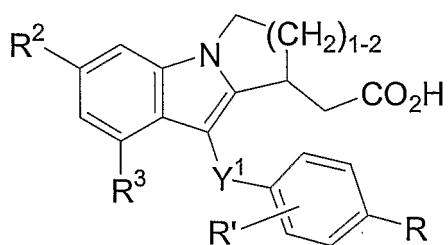
Ib

【0046】

式中、ArおよびR¹～R⁵は式I下で定義の通りであり；Y¹は、O、S、C(O)またはCH₂である。1小群において、R⁴およびR⁵はそれぞれ水素であり、R²およびR³は1個もしくは2個の非H置換基である。式Ibの別的小群には、下記式Icの化合物がある。

【0047】

【化9】



20

Ic

【0048】

30

式中、Y¹はC(O)、CH₂またはSであり；RおよびR¹は独立に、水素、ハロゲン、シアノ、C₁～₃アルカノイルまたはCF₃であり；R²およびR³はそれぞれ、非水素置換基である。式Icの1小群においてR²は、ハロゲン、S(O)_nC₁～₃アルキル、OC₁～₆アルキル（アリールで置換されていても良い）、CN、C₂～₆アルケニル、1-もしくは2-メチルテトラゾリル、1-メチルピロリルおよびC₁～₆アルキルから選択される。式Icの別的小群においてR³は、ハロゲン、S(O)_nC₁～₃アルキル、OC₁～₆アルキル、C(O)R^a、C₁～₆アルキル（3～6個のハロゲン原子ならびにOR^a、SR^aから選択される0個もしくは1個の基で置換されていても良い）、C₂～₆アルケニル、C₅～₈シクロアルケニル、フェニル（C₁～₃アルキル、OR^aおよびピラゾリルから選択される基で置換されていても良い）、ナフチルおよびピロリル、チエニル、ピラゾリル、キノリル、ベンゾチエニル、イソオキサリル、ピリジル（それぞれ、C₁～₃アルキルで置換されていても良い）から選択されるヘテロアリールから選択される。式Icの別的小群において、R²はFであり；RはC₁であり；R¹は水素またはハロゲンである。式Icの別的小群には、R²がFであり；RがC₁であり；R¹が水素であり；R³が、ハロゲン、S(O)_nC₁～₃アルキル、OC₁～₆アルキル、C(O)R^a、C₁～₆アルキル（3～6個のハロゲン原子ならびにOR^a、SR^aから選択される0個もしくは1個の基で置換されていても良い）、C₂～₆アルケニル、C₅～₈シクロアルケニル、フェニル（C₁～₃アルキル、OR^aおよびピラゾリルから選択される基で置換されていても良い）、ナフチルおよびピロリル、チエニル、ピラゾリル、キノリル、ベンゾチエニル、イソオキサリル、ピリジル（それぞれ、C₁～₃アルキル

40

が水素であり；R³が、ハロゲン、S(O)_nC₁～₃アルキル、OC₁～₆アルキル、C(O)R^a、C₁～₆アルキル（3～6個のハロゲン原子ならびにOR^a、SR^aから選択される0個もしくは1個の基で置換されていても良い）、C₂～₆アルケニル、C₅～₈シクロアルケニル、フェニル（C₁～₃アルキル、OR^aおよびピラゾリルから選択される基で置換されていても良い）、ナフチルおよびピロリル、チエニル、ピラゾリル、キノリル、ベンゾチエニル、イソオキサリル、ピリジル（それぞれ、C₁～₃アルキル

50

で置換されていても良い)から選択されるヘテロアリールから選択される化合物がある。

【0049】

光学異性体 - ジアステレオマー - 幾何異性体 - 互変異体

式Iの化合物は1以上の不斉中心を有することから、ラセミ体およびラセミ混合物、単独のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして得られる場合がある。本発明は、式Iの化合物のそのような全ての型の異性体を含むものである。

【0050】

本明細書に記載の化合物の一部は、オレフィン性二重結合を有することができ、別段の断りがない限り、EおよびZの両方の幾何異性体を含むものである。

10

【0051】

本明細書に記載の化合物の一部は、互変異体と称される水素の結合位置が異なった形で存在する場合がある。そのような例としては、ケト-エノール互変異体として知られるケトンおよびそれ自身のエノール型があり得る。個々の互変異体およびそれらの混合物は式Iの化合物に包含される。

【0052】

式Iの化合物は、例えば、メタノールもしくは酢酸エチルまたはそれらの混合液などの好適な溶媒からの分別結晶によってエナンチオマーのジアステレオマー対に分離することができる。そして得られたエナンチオマー対は、従来の手段、例えば分割剤としての光学活性酸の使用によって個々の立体異性体に分離することができる。

20

【0053】

別法として、一般式IまたはIaの化合物のエナンチオマーを、配置が既知の光学的に純粋な原料または試薬を用いる立体特異的合成によって得ることができる。

【0054】

塩

「製薬上許容される塩」という用語は、無機塩基および有機塩基などの製薬上許容される無毒性の塩基から製造される塩を指す。無機塩基から誘導される塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩などがある。特に好ましいものは、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩およびナトリウム塩である。製薬上許容される有機無毒性塩基から誘導される塩には、1級、2級および3級アミン類、天然置換アミン類などの置換アミン類、環状アミン類および塩基性イオン交換樹脂の塩などがあり、例を挙げるとアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチル-モルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂類、プロカイン、プリン類、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンの塩などがある。

30

【0055】

本発明の化合物が塩基性である場合、無機酸および有機酸などの製薬上許容される無毒性酸から塩を製造することができる。そのような酸には、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸などがある。特に好ましいものは、クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸および酒石酸である。

40

【0056】

別段の断りがない限り、式Iの化合物についての言及は、製薬上許容される塩をも含むものであることは明らかであろう。

50

【0057】

用途

式Iの化合物は、プロスタグランジン受容体と相互作用することができるから、哺乳動物、特にヒト患者においてプロスタグランジンによって引き起こされる望ましくない症状を予防または改善する上で有用である。このプロスタグランジン作用の類似作用または拮抗作用は、その化合物およびその化合物の医薬組成物が、哺乳動物、特にヒトにおいて、アレルギー状態、疼痛、炎症状態、粘液分泌障害、骨障害、睡眠障害、生殖障害、血液凝固障害、視覚の問題ならびに免疫疾患および自己免疫疾患を治療、予防または改善する上で有用である。さらにそのような化合物は、細胞悪性形質転換および転移腫瘍成長を阻害できることから、癌治療において用いることができる。式Iの化合物はまた、糖尿病性網膜症および腫瘍血管新生で生じ得るものなどのプロスタグランジン介在増殖障害の治療および/または予防においても有用なものとなり得る。式Iの化合物はさらに、収縮性プロスタノイドに拮抗するか弛緩性プロスタノイドと類似の作用を行うことで、プロスタノイド誘発平滑筋収縮も阻害することから、月経困難症、早産および好酸球関連障害の治療で用いることができる。より詳細には式Iの化合物は、プロスタグランジンD₂の拮抗薬である。

10

【0058】

従って本発明の別の態様は、プロスタグランジン介在疾患の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする哺乳動物患者に対して、そのプロスタグランジン介在疾患を治療または予防する上で有効な量の式Iの化合物を投与する段階を有する方法を提供する。プロスタグランジン介在疾患には、アレルギー性鼻炎、鼻充血、鼻漏、通年性鼻炎、鼻炎症、アレルギー性喘息などの喘息、慢性閉塞性肺疾患および他の形態の肺の炎症；睡眠障害および睡眠-覚醒サイクル障害；月経困難症および早産に関連するプロスタノイド誘発平滑筋収縮；好酸球関連障害；血栓症；緑内障および視覚障害；閉塞性血管疾患；鬱血性心不全；創傷後または手術処置後などの抗凝固処置を必要とする疾患または状態；炎症；壊疽；レイノルズ病；細胞保護などの粘液分泌障害；疼痛および片頭痛；骨粗鬆症などの骨の形成および吸収の制御を必要とする疾患；ショック；発熱などの熱調節；ならびに免疫調節が望ましい免疫の障害または状態などがあるが、これらに限定されるものではない。より詳細には、治療対象となる疾患は、鼻充血、肺充血およびアレルギー性喘息などの喘息のようなプロスタグランジンD₂が介在するものである。

20

【0059】

本発明の1実施形態には、プロスタグランジン介在疾患の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする哺乳動物患者に対して、プロスタグランジン介在疾患を治療または予防する上で有効な量の式Iの化合物を投与する段階を有し、前記プロスタグランジン介在疾患が鼻充血、アレルギー性鼻炎および通年性鼻炎などの鼻炎ならびにアレルギー性喘息などの喘息である方法がある。

30

【0060】

本発明の別の実施形態には、プロスタグランジンD₂介在疾患の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする哺乳動物患者に対して、プロスタグランジンD₂介在疾患を治療または予防する上で有効な量の式Iの化合物を投与する段階を有し、前記プロスタグランジンD₂介在疾患が鼻充血または喘息である方法がある。

40

【0061】

本発明の別の実施形態には、処置を必要とする患者における鼻充血の治療方法であって、その患者に対して治療上有効量の式Iの化合物を投与する段階を有する方法がある。

【0062】

本発明のさらに別の実施形態には、処置を必要とする患者における喘息、特にはアレルギー性喘息の治療方法であって、その患者に対して治療上有効量の式Iの化合物を投与する段階を有する方法がある。

【0063】

本発明のさらに別の実施形態には、処置を必要とする患者における季節性アレルギー性

50

鼻炎および通年性アレルギー性鼻炎などのアレルギー性鼻炎の治療方法であって、その患者に対して治療上有効量の式Iの化合物を投与する段階を有する方法がある。

【0064】

用量範囲

式Iの化合物の予防用量または治療用量の大きさは、当然のことながら、治療対象の状態の性質および重度、ならびに式Iの特定の化合物およびそれの投与経路に応じて変動するものである。それはまた、個々の患者の年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与時刻、排泄速度、薬剤併用および応答に応じても変動する。一般に、哺乳動物の体重1kg当たり約0.001mg～約100mg、好ましくは約0.01mg～約10mg/kgの1日用量とする。他方、場合によっては、これらの範囲外の用量を用いる必要がある場合がある。10

【0065】

担体材料と組み合わせて単一用量を与えることができる有効成分の量は、処置を受ける宿主および特定の投与形態に応じて変動するものである。例えば、ヒトの経口投与用の製剤は、適切かつ簡便な量の担体材料との混合で、活性薬剤約0.05mg～5gを含むことができ、担体材料の量は組成物全体の約5%～約99.95%で変動し得る。単位製剤は概して、有効成分約0.1mg～約0.4g、代表的には0.5mg、1mg、2mg、5mg、10mg、25mg、50mg、100mg、200mgまたは400mgを含む。20

【0066】

医薬組成物

本発明の別の態様は、製薬上許容される担体とともに式Iの化合物を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物での場合のような「組成物」という用語は、有効成分および担体を構成する不活性成分（製薬上許容される賦形剤）、ならびに2以上の成分の組み合わせ、複合体形成もしくは凝集、または1以上の成分の解離、または1以上の成分の他の種類の反応もしくは相互作用によって直接または間接に生じる生成物を含む製造品を包含するものである。従って本発明の医薬組成物は、式Iの化合物、別の有効成分および製薬上許容される賦形剤を混合することで製造される組成物を包含する。

【0067】

プロスタノイド介在疾患の治療において、式Iの化合物は、従来の無毒性で製薬上許容される担体、補助剤および媒体を含む単位製剤で、経口投与、吸入噴霧、局所投与、非経口投与または直腸投与することができる。本明細書で使用される非経口という用語は、皮下注射、静脈注射、筋肉注射、胸骨内注射あるいは注入法を含むものである。マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコなどの温血動物の治療以外に、本発明の化合物はヒトの治療において有効である。30

【0068】

上記有効成分を含む医薬組成物は、例えば錠剤、トローチ、ロゼンジ剤、水系もしくは油系の懸濁液、分散性粉剤もしくは粒剤、乳濁液、硬もしくは軟カプセル、またはシロップもしくはエリキシル剤などの経口使用に好適な製剤とすることができます。経口用組成物は、医薬組成物製造に関して当業界で公知のいずれかの方法に従って調製することができます、そのような組成物には、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤からなる群から選択される1以上の薬剤を含有させて、医薬的に見た目が良く、風味の良い製剤を提供することができます。錠剤は、錠剤製造に好適な無毒性で製薬上許容される賦形剤との混合で、上記有効成分を含有する。その賦形剤としては、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；例えばコーンスタークもしくはアルギン酸などの造粒剤および崩壊剤；例えばデンプン、ゼラチンもしくはアカシアなどの結合剤；ならびに例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸もしくはタルクなどの潤滑剤などがあり得る。錠剤はコーティングとすることができますか、あるいは公知の方法によってコーティングを施して、消化管における崩壊および吸収を遅延させ、それによって比較的長期間にわたって持続的作用を提供させることができます。例えば40

、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの遅延材料を用いることができる。その材料は米国特許4256108号、同4166452号および同4265874号に記載の方法によってコーティングして、徐放用の浸透性治療錠剤を形成することができる。

【0069】

経口用製剤は、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンなどの不活性固体希釈剤と前記有効成分を混合した硬ゼラチンカプセルとして、あるいはプロピレングリコール、PEG類およびエタノールなどの水混和性溶媒または例えば落花生油、液体パラフィンもしくはオリーブ油などのオイル媒体と上記有効成分とを混合した軟ゼラチンカプセルとしても提供することができる。

10

【0070】

水系懸濁液は、水系懸濁液の製造に好適な賦形剤との混合で活性材料を含有する。そのような賦形剤は、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアカシアガムなどの懸濁剤であり；分散剤もしくは湿展剤は、例えばレシチンなどの天然ホスファチド、または例えばステアリン酸ポリオキシエチレンなどの脂肪酸とアルキレンオキサイドとの縮合生成物、または例えばヘプタデカエチレンオキシセタノールなどの長鎖脂肪族アルコールとエチレンオキサイドとの縮合生成物、またはモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールなどの脂肪酸とヘキシトールから誘導される部分エステルとエチレンオキサイドとの縮合生成物、または例えばモノオレイン酸ポリエチレンソルビタンなどの脂肪酸と無水ヘキシトールから誘導される部分エステルとエチレンオキサイドとの縮合生成物などがあり得る。水系懸濁液は、p-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはn-プロピルなどの1以上の保存剤、1以上の着色剤、1以上の香味剤、ならびにショ糖、サッカリンもしくはアスパルテームなどの1以上の甘味剤を含有することができる。

20

【0071】

油系懸濁液は、有効成分を、落花生油、オリーブ油、ゴマ油またはヤシ油などの植物油、あるいは液体パラフィンなどの鉱物油に懸濁させることで製剤することができる。油系懸濁液には、例えば蜜蝋、固形パラフィンまたはセチルアルコールなどの増粘剤を含有させることができる。上記のものなどの甘味剤および香味剤を加えて、風味の良い経口製剤を提供することができる。このような組成物は、アスコルビン酸などの酸化防止剤を加えることで防腐することができる。

30

【0072】

水の添加による水系懸濁液の調製に好適な分散性粉体および顆粒は、分散剤もしくは湿展剤、懸濁剤および1以上の保存剤との混合で有効成分を提供するものである。好適な分散剤もしくは湿展剤および懸濁剤の例としては、すでに上述したものがある。例えば甘味剤、香味剤および着色剤などの別の賦形剤も存在させることができる。

【0073】

本発明の医薬組成物は、水中油型乳濁液の剤型とすることもできる。その油相は、例えばオリーブ油もしくは落花生油などの植物油または例えば液体パラフィンなどの鉱物油あるいはこれらの混合物とすることができます。好適な乳化剤としては、例えば大豆レシチンなどの天然ホスファチド、ならびに例えばモノオレイン酸ソルビタンなどの脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導されるエステルもしくは部分エステル、ならびに例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンなどの前記部分エステルとエチレンオキサイドとの縮合生成物があり得る。乳濁液はさらに、甘味剤および香味剤を含有することもできる。

40

【0074】

シロップおよびエリキシル剤は、例えばグリセリン、プロピレングリコール、ソルビトールまたはショ糖などの甘味剤を加えて製剤することができる。そのような製剤には、粘滑剤、保存剤および香味剤ならびに着色剤を含有させることもできる。その医薬組成物は

50

、無菌の注射用水系もしくは油系懸濁液の形態とすることができます。この懸濁液は、上述した好適な分散剤もしくは湿展剤および懸濁剤を用いて、公知の技術に従って製剤することができる。その無菌注射製剤は、例えば1,3-ブタンジオール溶液として、無毒性で非経口的に許容される希釈剤もしくは溶媒中での無菌注射溶液もしくは懸濁液とすることもできる。使用可能な許容される媒体および溶媒には、水、リンゲル液および等張性塩化ナトリウム溶液などがある。エタノール、プロピレン glycoleまたはポリエチレン glycole類などの共溶媒も使用可能である。さらに従来のように、溶媒もしくは懸濁媒体として、無菌の固定油を用いる。それに関するには、合成モノもしくはジグリセリド等のいかなる銘柄の固定油も使用可能である。さらに、注射剤の製剤には、オレイン酸などの脂肪酸が用いられる。

10

【0075】

式Iの化合物は、その薬剤の直腸投与用の坐剤の形態で投与することもできる。そのような組成物は、常温で固体であるが直腸温度では液体であることから、直腸で融解して上記薬剤を放出する好適な非刺激性の賦形剤と薬剤とを混和することで調製することができる。そのような材料には、カカオバターおよびポリエチレン glycole類がある。

【0076】

局所投与用には、式Iの化合物を含むクリーム、軟膏、ゲル、液剤または懸濁液などを用いる（その投与法に関して、局所投与は含嗽液およびうがい剤を含むものとする）。局所製剤は通常、医薬担体、共溶媒、乳化剤、透過増強剤、保存系および皮膚緩和剤からなるものとすることができる。

20

【0077】

他薬剤との併用

プロスタグランジン介在疾患の治療および予防のために、式Iの化合物は、他の治療薬と併用投与することができる。そこで別の態様において本発明は、治療上有効量の式Iの化合物および1以上の他の治療薬を含むプロスタグランジン介在疾患を治療するための医薬組成物を提供する。式Iの化合物との併用療法に好適な治療剤には、(1) S-5751などのプロスタグランジンD₂拮抗薬；(2)トリアムシノロンアセトニドなどのコルチコステロイド；(3)サルメテロール、ホルモテロール、テルブタリン、メタプロテレノール、アルブテロールなどのβ-作動薬；(4)ロイコトリエン拮抗薬などのロイコトリエン調節剤、あるいはモンテルカスト(montelukast)、ザフィルルカスト(zafirlukast)、プランルカスト(pranlukast)またはジロイトン(zileuton)のようなリポオキシゲナーゼ阻害薬；(5)プロモフェニラミン、クロルフェニラミン、デキスクロルフェニラミン、トリプロリジン、クレマスチン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、トリペレナミン、ヒドロキシジン、メトジラジン、プロメタジン、トリメプラジン、アザタジン、シプロヘプタジン、アンタゾリン、フェニラミン、ピリラミン、アステミゾール、テルフェナジン、ロラタジン(loratadine)、セチリジン(cetirizine)、フェキソフェナジン(fexofenadine)、デスカルボエトキシロラタジンなどの抗ヒスタミン剤；(6)フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、シュードフェドリン(pseudophedrine)、オキシメタゾリン、エピネフリン(epinephrine)、ナファゾリン、キシロメタゾリン、プロピルヘキセドリンまたは左旋性-デスオキシエフェドリンなどの鬱血除去薬；(7)コデイン、ヒドロコドン、カラミフェン、カルベタベンタンまたは右旋性メトルファンなどの鎮咳薬；(8)ラタノプロスト(latanoprost)、ミソプロストール(misoprostol)、エンプロスティル(enprostil)、リオプロスティル(rioprostil)、オルノプロストール(ornoprostol)またはロサプロストール(rosaprostol)などのプロスタグランジンF作動薬のような別のプロスタグランジンリガンド；(9)利尿薬；(10)プロピオン酸誘導体(アルミノプロフェン(alminoprofen)、ベノキサプロフェン、ブクロキシ酸(bucloxicacid)、カルプロフェン、フェンプロフェン、フェノプロフェン、フルプロフェン(fluprofen)、フルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ミロプロフェン(miropofen)、ナプロキセン、オキサプロジン、ピルプロフェン、プラノプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸およびチオキサプロフェン(tioxap

30

40

50

rofen))、酢酸誘導体(インドメタシン、アセメタシン、アルクロフェナク、クリダナク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、フェンクロジン酸(fenclozicacid)、フェンチアザク、フロフェナック(furofenac)、イブフェナック、イソキセパック、オキシピナク(oxpinac)、スリンダク、チオピナク(tiopinac)、トルメチン、ジドメタシン(zidometacin)およびゾメピラク)、フェナム酸誘導体(フルフェナム酸、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ニフルム酸およびトルフェナム酸)、ビフェニルカルボン酸誘導体(ジフルニサルおよびフルフェニサル(flufenisal))、オキシカム類(イソキシカム、ピロキシカム、スドキシカム(sudoxicam)およびテノキシカン(tenoxicam))、サリチル酸化合物類(アセチルサリチル酸、スルファサラジン)およびピラゾロン類(アパゾン(apazone)、ベズピペリロン(bezpiperylon)、フェプラゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン)などの非ステロイド系抗炎症薬(NSAID);(11)セレコキシブ(celecoxib)およびロフェコキシブ(rofecoxib)などのシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)阻害薬;(12)アリフロ(Ariflo)、ロフルミラスト(roflumilast)などのホスホジエステラーゼⅤ型(PDE-Ⅴ)の阻害薬;(13)ケモカイン受容体、特にCCR-1、CCR-2およびCCR-3の拮抗薬;(14)HMG-CoAレダクター阻害薬(ロバスタチン、シンバスタチン(simvastatin)およびプラバスタチン(pravastatin)、フルバスタチン(fluvastatin)、アトルバスタチン(atorvastatin)および他のスタチン類)、隔離剤(コレステラミンおよびコレステチポール)、ニコチン酸、フェノフィブリン酸誘導体(ゲムフィブロジル、クロフィブレート(clofibrat)、フェノフィブレートおよびベンザフィブレート(benzafibrate))およびプロブコールなどのコレステロール低下剤;(15)インシュリン、スルホニル尿素類、ビグアニド類(メトホルミン)、-グルコシダーゼ阻害薬(アカルボース)およびグリタゾン類(トログリタゾン(troglitazone)、ピオグリタゾン(pioglitazone)、エングリタゾン(englitazone)、ロシグリタゾン/rosiglitazone)などの抗糖尿病薬;(16)インターフェロン-(インターフェロン-1a、インターフェロン-1b)の製剤;(17)ムスカリント受容体拮抗薬(臭化イプラトロピウムおよび臭化チオトロピウム)などの抗コリン作用薬、ならびに選択的ムスカリント受容体拮抗薬;(18)ベクロメタゾン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、プレドニゾン、デキサメタゾンおよびヒドロコルチゾンなどのステロイド類;(19)スマトリプタン(sumatriptan)およびリザトリプタン(rizatriptan)などの片頭痛治療に一般的に使用されるトリプタン類;(20)アレンドロネート(alendronate)および他の骨粗鬆症治療薬;(21)5-アミノサリチル酸およびそのプロドラッグなどの他の化合物、アザチオプリンおよび6-メルカプトプリンなどの代謝拮抗剤、細胞傷害性癌化学療法薬、FK-3657などのブレディキニン(BK2)拮抗薬、セラトロダスト(seratrodast)などのTP受容体拮抗薬、ニューロキニン拮抗薬(NK1/NK2)、米国特許第5510332号、WO97/03094、WO97/02289、WO96/40781、WO96/22966、WO96/20216、WO96/01644、WO96/06108、WO95/15973およびWO96/31206に記載のものなどのVLA-4拮抗薬などがある。さらに本発明は、プロスタグランジンD2介在疾患の治療方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して、直前に列記した成分の1以上と併用投与しても良い無毒性で治療上有効量の式Iの化合物を投与する段階を有する方法を包含するものである。

【0078】

合成方法

本発明の式Iの化合物は、図式1~21に示した合成経路により、本明細書に記載の方法に従って製造することができる。

【0079】

方法1

インドール1を3位でハライドでアルキル化することで、塩基性条件下で2を得ることができる。化合物2を2位でハロゲン化して3を得ることができ、それを適切なハライドでアルキル化して4を得る。4におけるアセタール基を加水分解して、アルデヒド5を得

10

20

30

40

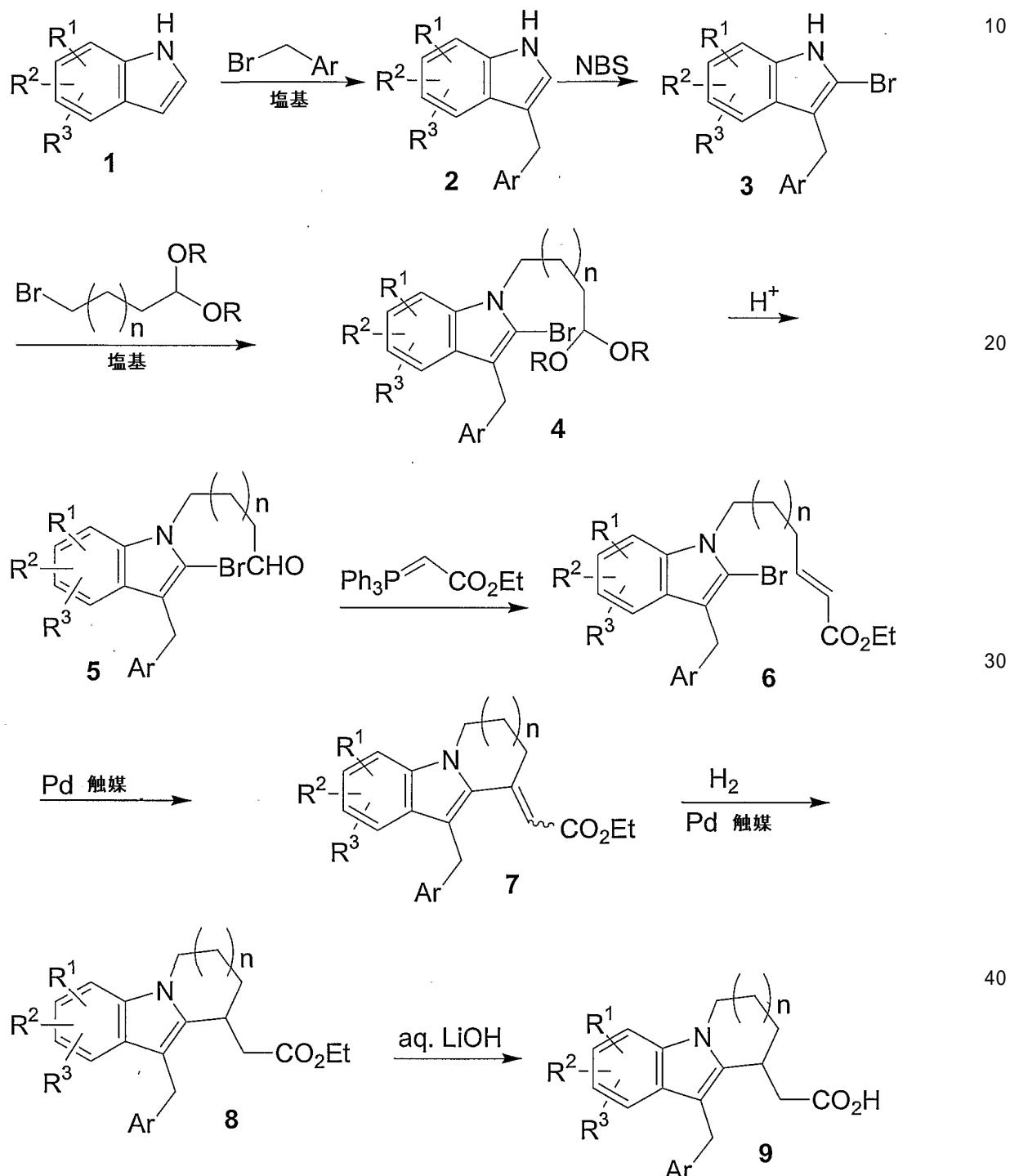
50

ることができる。5とホスホランのウィティッヒ反応によって、不飽和エステル6が得られる。ヘックカップリング条件下で、化合物6を環化して7を得る。7のハロゲン化とそれに続く塩基性加水分解によって、最終生成物9を得る。

【0080】

【化10】

図式1



$n = 0$ または 1 ; Rは例えばアルキルである。

【0081】

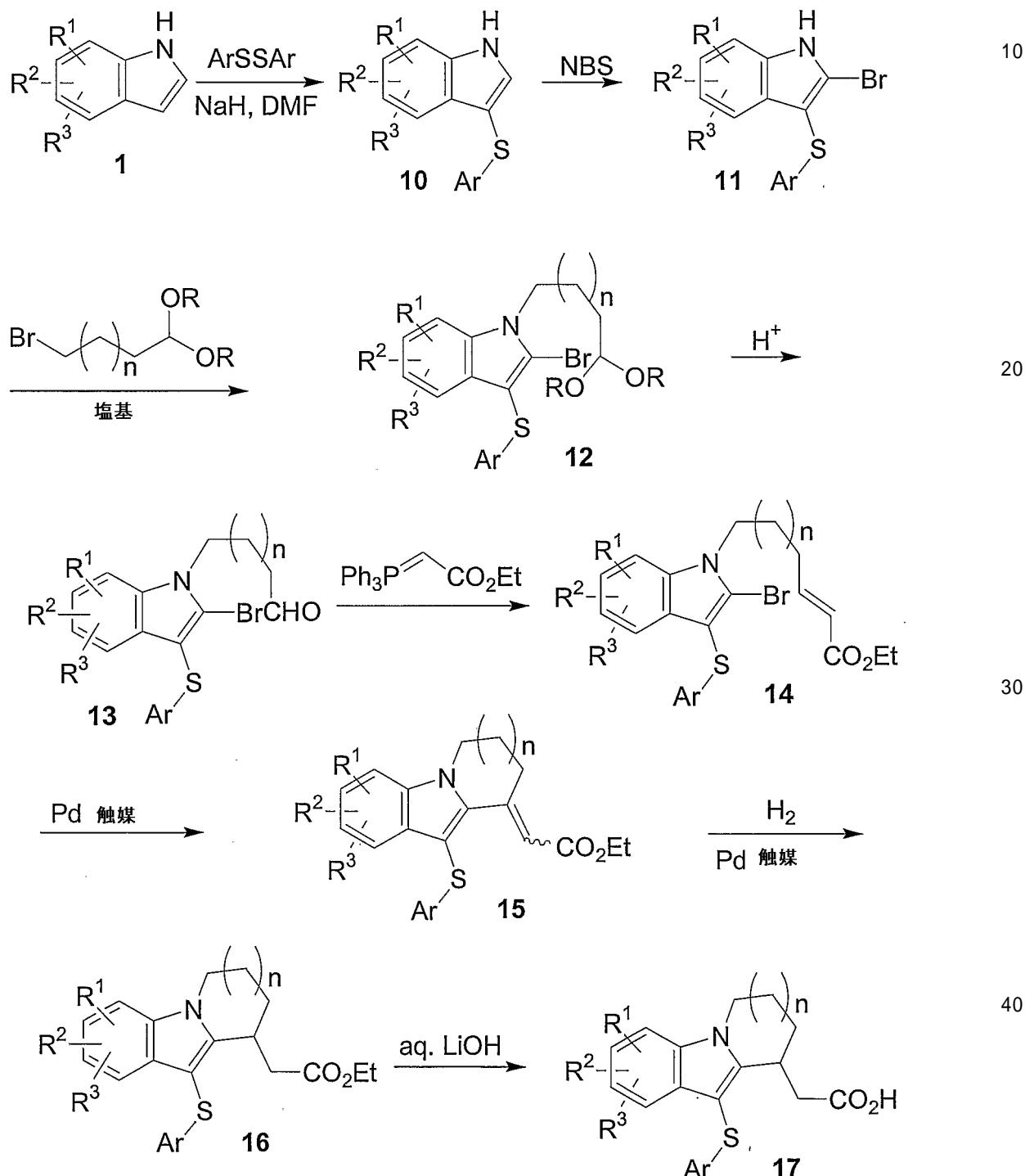
方法2

インドール 1 を 3 位でジスルフィドによってスルフェニル化して、塩基性条件下で 10 を得ることができる。化合物 10 は、方法 1 に記載の方法と同じ手順に従って、最終生成物 17 に変換することができる。

【0082】

【化11】

図式2



n = 0 または 1 ; R は例えばアルキルである。

【0083】

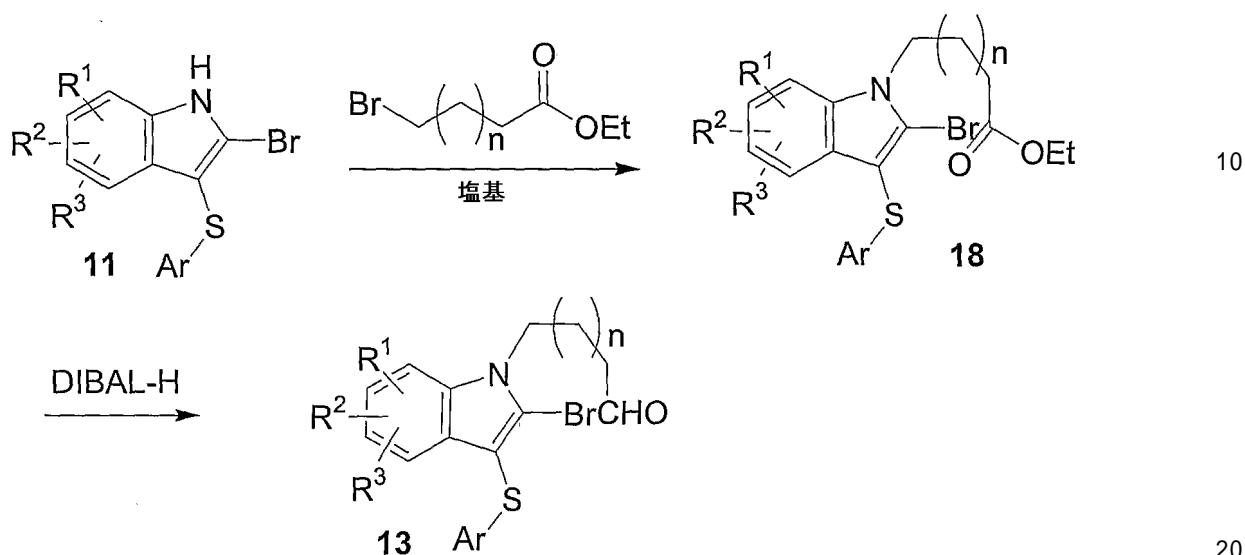
別法として、図式3に記載の方法によって、中間体アルデヒド13を製造することができ

きる。

【0084】

【化12】

図式3



【0085】

方法3

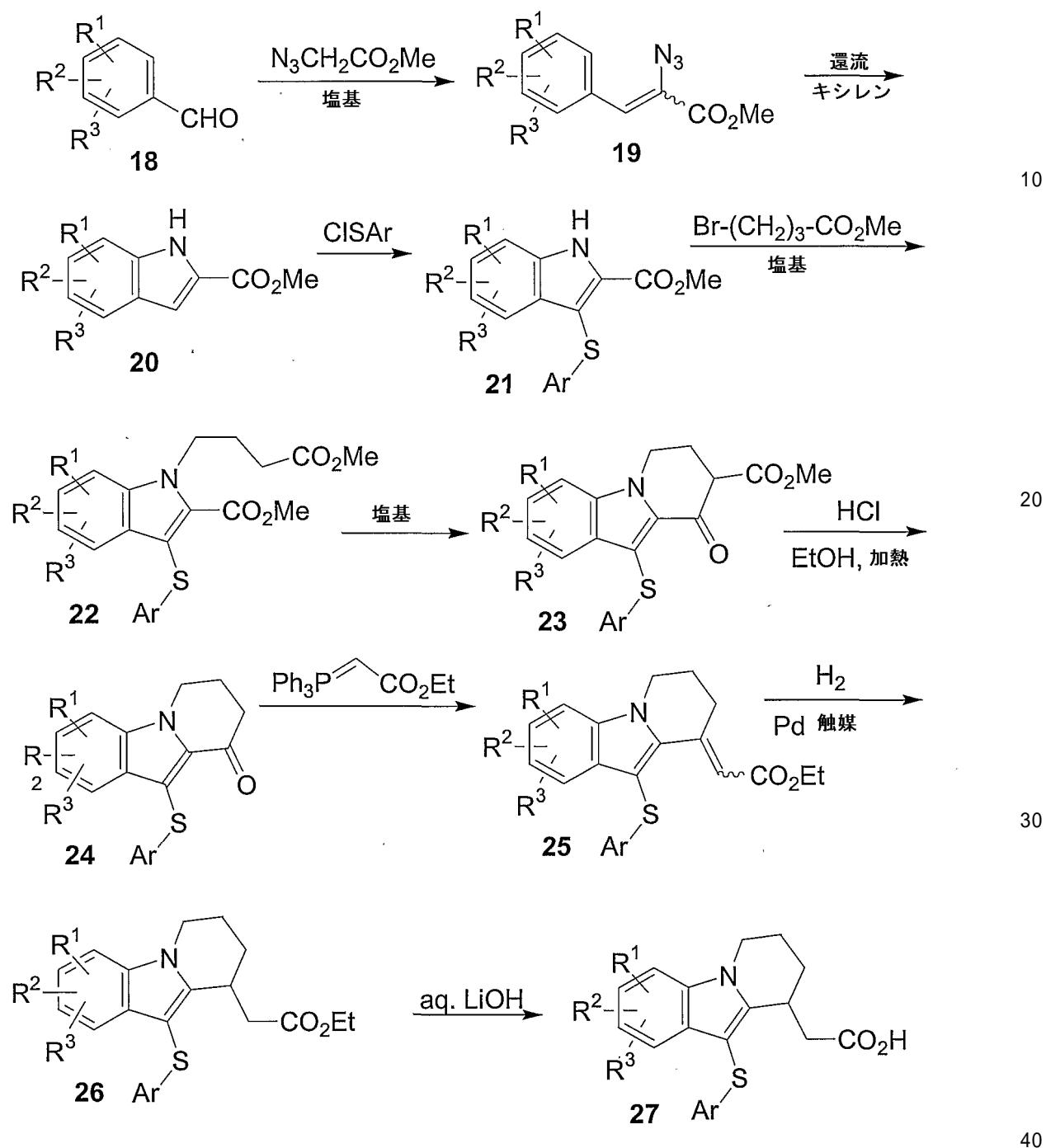
図式4に示した方法によって、中間体インドール25を製造することができる。ベンズアルデヒド18を、塩基性条件下で $N_3CH_2CO_2Me$ と縮合させてエステル19を得る。それを熱分解によってインドール20に変換することができる。インドール20のCISAによるスルフェニル化によって21を得て、それを次に適切なプロモ-エステルでアルキル化して、ジエステル22を得る。22の塩基促進環化によってケト-エステル23を得て、それを脱炭酸することでケトン24を得る。24のウィティッヒ反応とそれに続く水素化および加水分解によって、最終生成物27を得る。

【0086】

30

【化13】

図式4



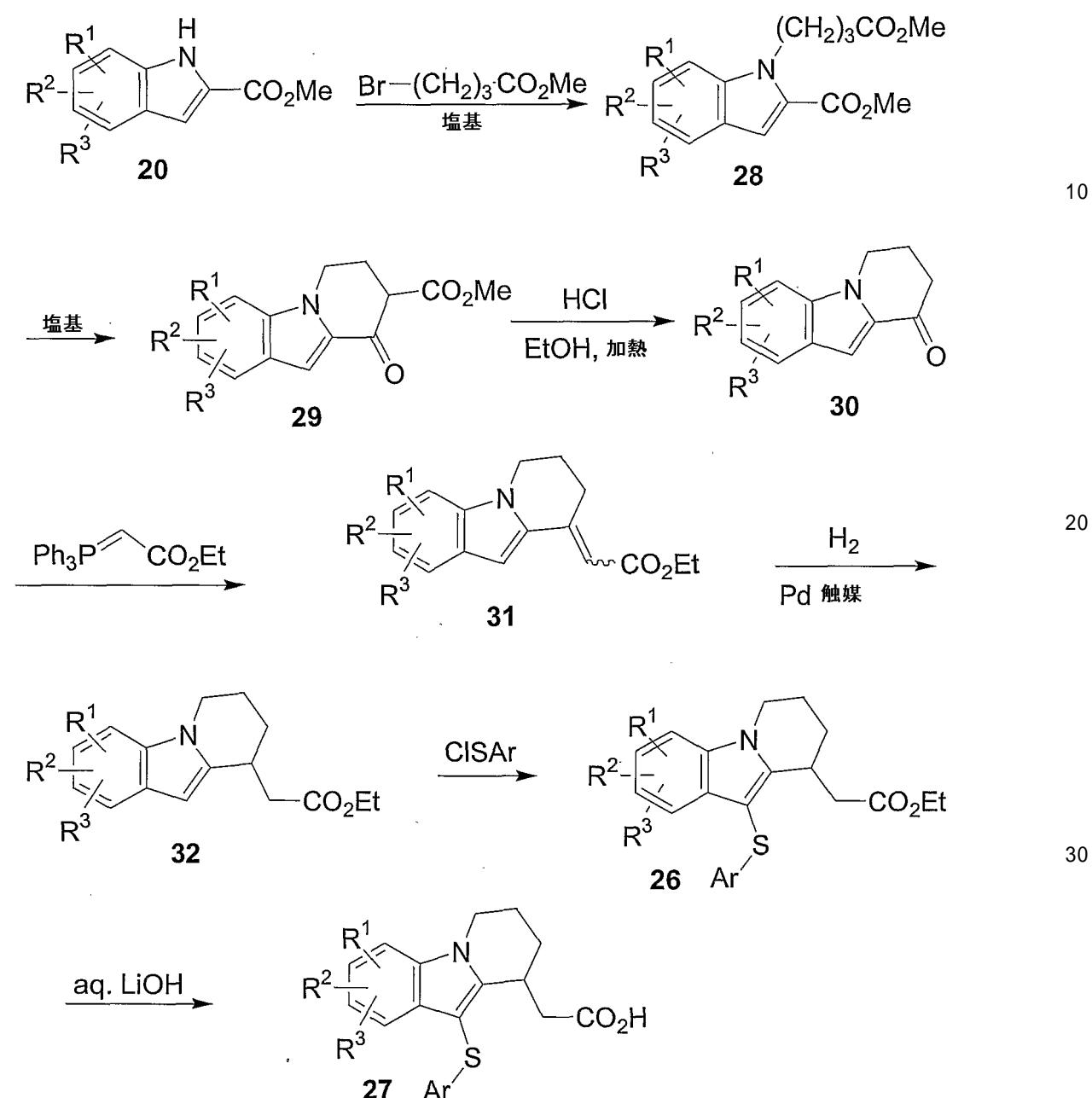
【0087】

図式4の手順は、図式5に記載のように変えることができる。図式4に記載のものと同じ条件下で化合物20から製造することができる化合物32について、スルフェニル化反応を行うことができる。

【0088】

【化14】

図式5



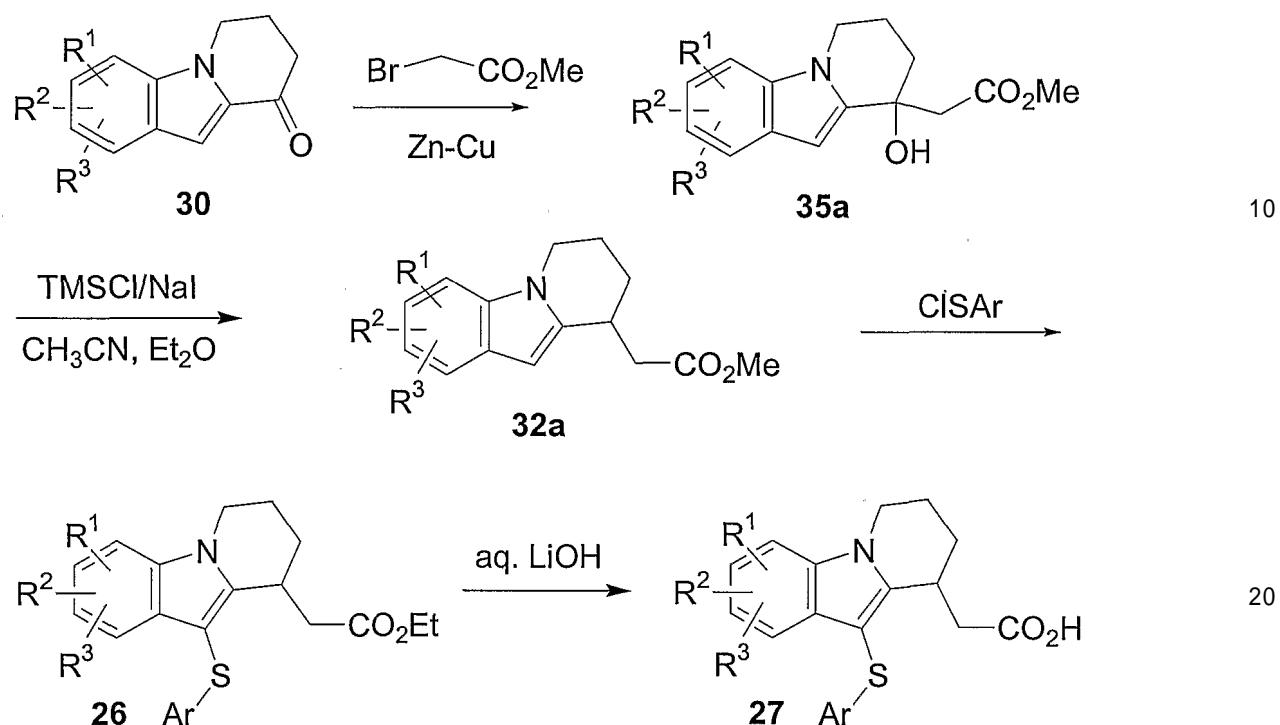
【0089】

別法として、図式6に記載の手順によって6員環を有する化合物を製造することができる。30についてのリフォマトスキー反応によって、アルコール35aを得る。35aの脱酸素によってエステル32aを得て、それを次にCISArでスルフェニル化して26を得る。26の塩基性加水分解によって、標的化合物27を得る。

【0090】

【化15】

図式6



【0091】

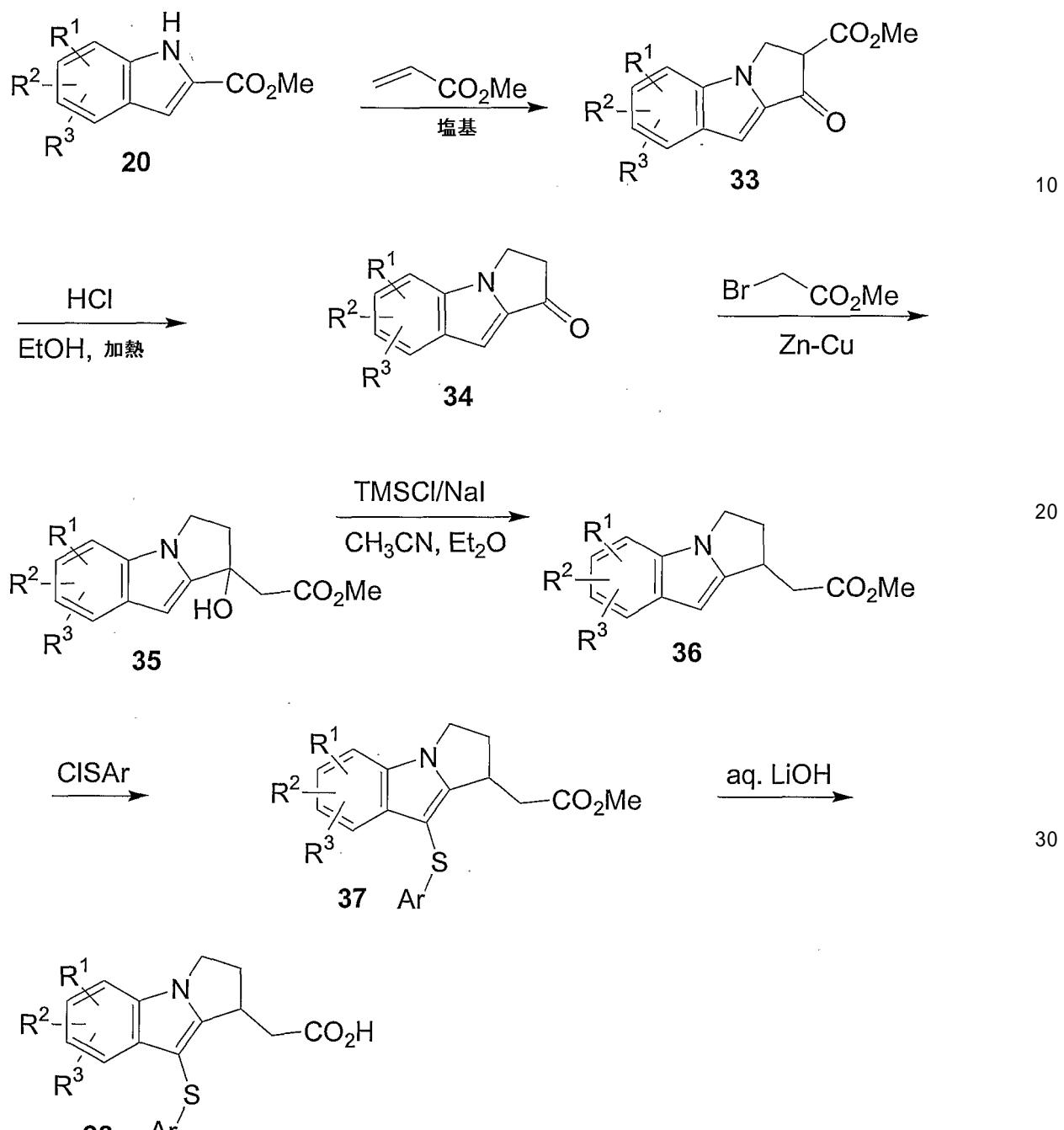
5員環を有する化合物は、インドール20から図式7に示した方法によって製造することができる。インドール20を、塩基性条件下でアクリル酸メチルと縮合させて、ケト-エステル33を得る。33の脱炭酸とそれに続くリフオマトスキ-反応によって、アルコール35を得る。35の脱酸素によってエステル36を得て、それをC1SArでスルフェニル化することで37を得る。37の塩基性加水分解によって標的化合物38を得る。

【0092】

30

【化16】

図式7



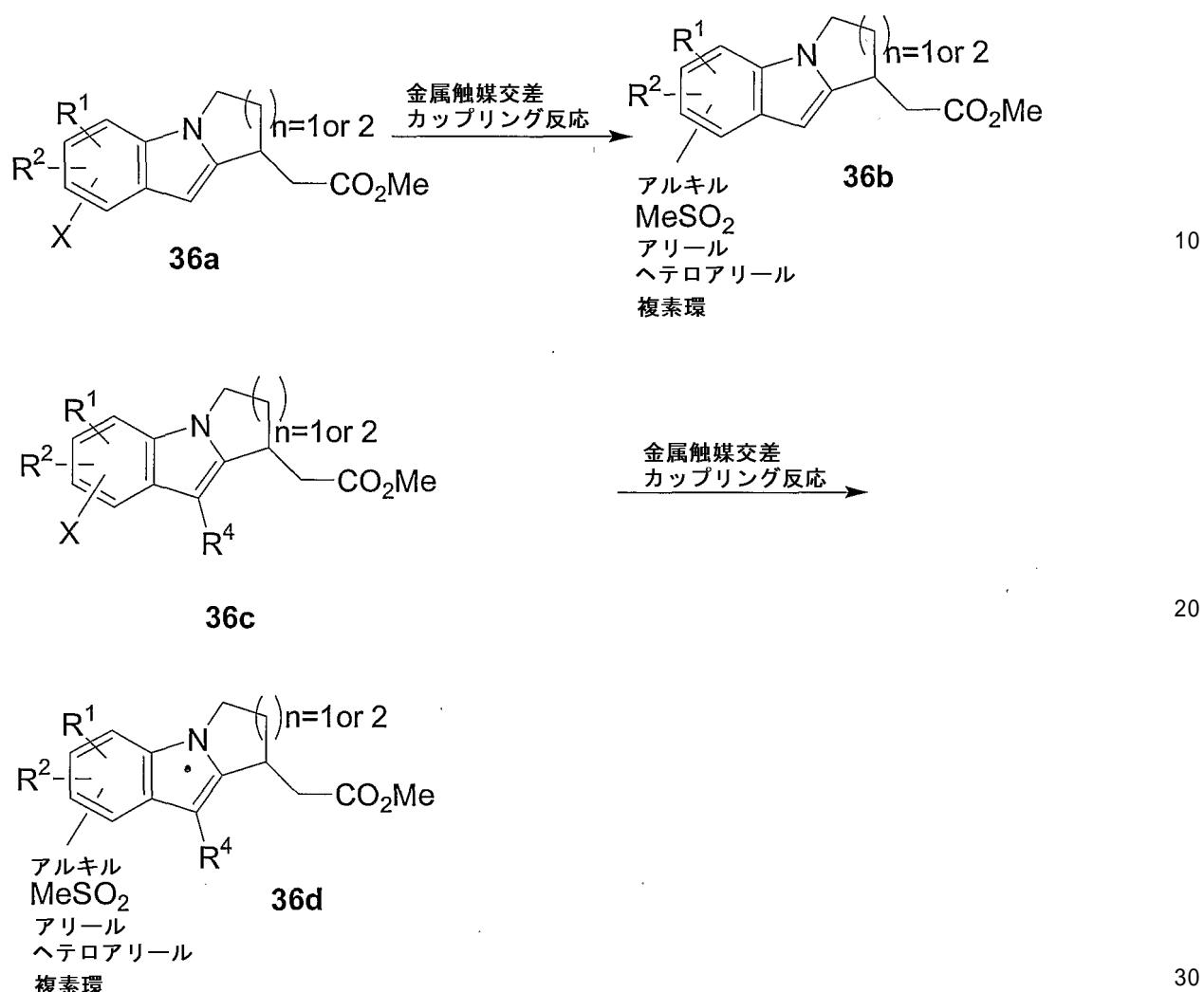
【0093】

R^1 、 R^2 または $R^3 = X$ (X は Cl、Br、I、OTf であることができると考えられる) である場合、アルキルメタンスルホニル、シアノ、アリール、ヘテロアリールおよび複素環を、図式8に記載のように 36a および / または 36c についての金属触媒交差カップリング反応によってインドール骨格に導入することができると考えられる。

【0094】

【化17】

図式8



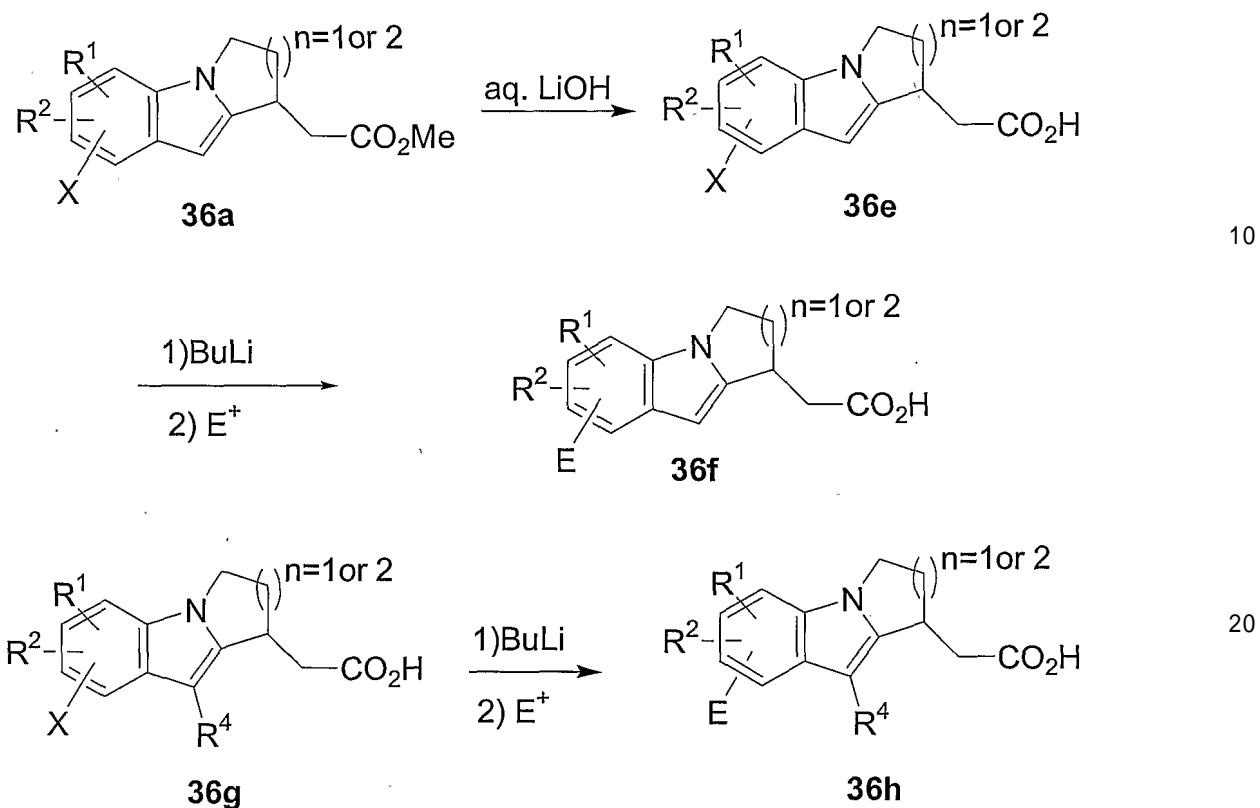
【0095】

X が Br または I 原子である化合物の場合、36e および 36g での金属ハロゲン交換を行い、得られた有機金属種を図式9に記載の方法に従ってアルキルジスルフィドおよびアルデヒドなどの求電子剤に付加させることができると考えられる。

【0096】

【化18】

図式9



【0097】

方法4

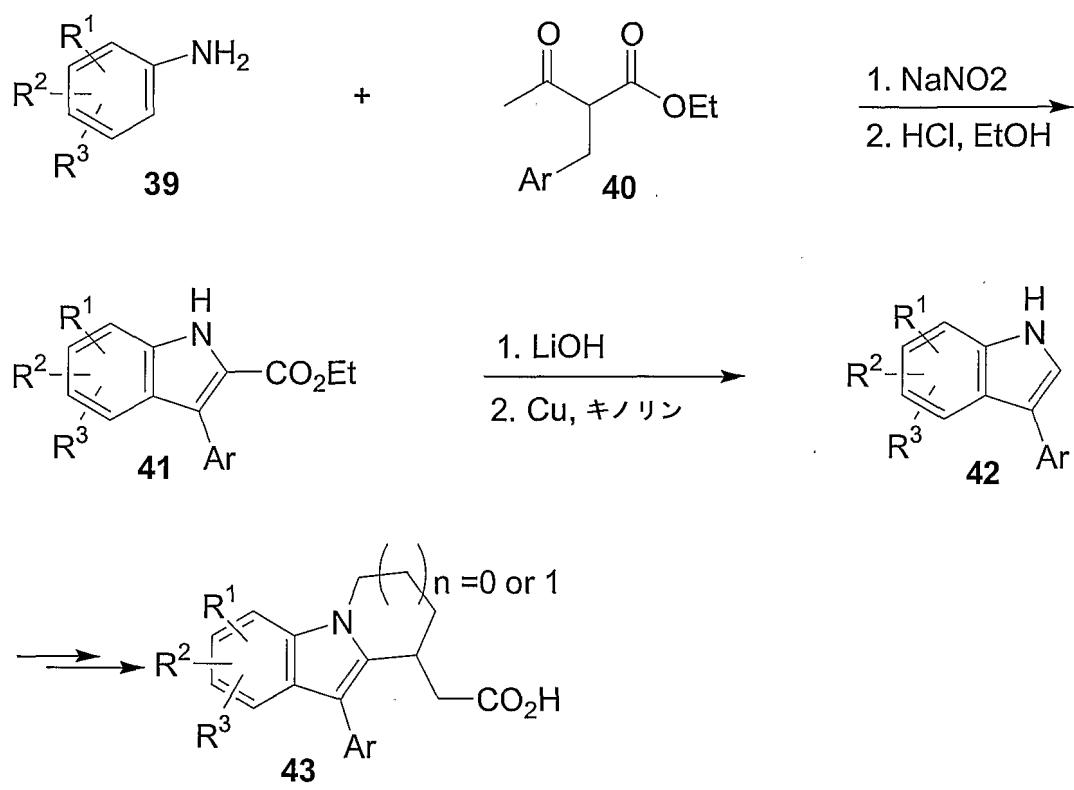
43などのインドールの3位に直接結合したアリール基を有する化合物を、図式10に記載の手順に従って合成することができる。中間体インドール41は、アニリン39および-置換アセト酢酸エステル40から製造することができる。41の脱炭酸によってインドール42を得て、それを次に図式1-3に記載の手順に従うことで標的化合物43に変換することができる。

【0098】

30

【化19】

図式10



【0099】

43などのインドールの3位に直接結合したアリール基を有する化合物は、図式11に記載の手順に従って合成することもできる。インドール36iをNBSで臭素化してブロモインドール36jを得て、その化合物からスズキカップリング条件下にてアリールインドール36kを得ることができる。36kの塩基性加水分解によって標的化合物36lを得た。

【0100】

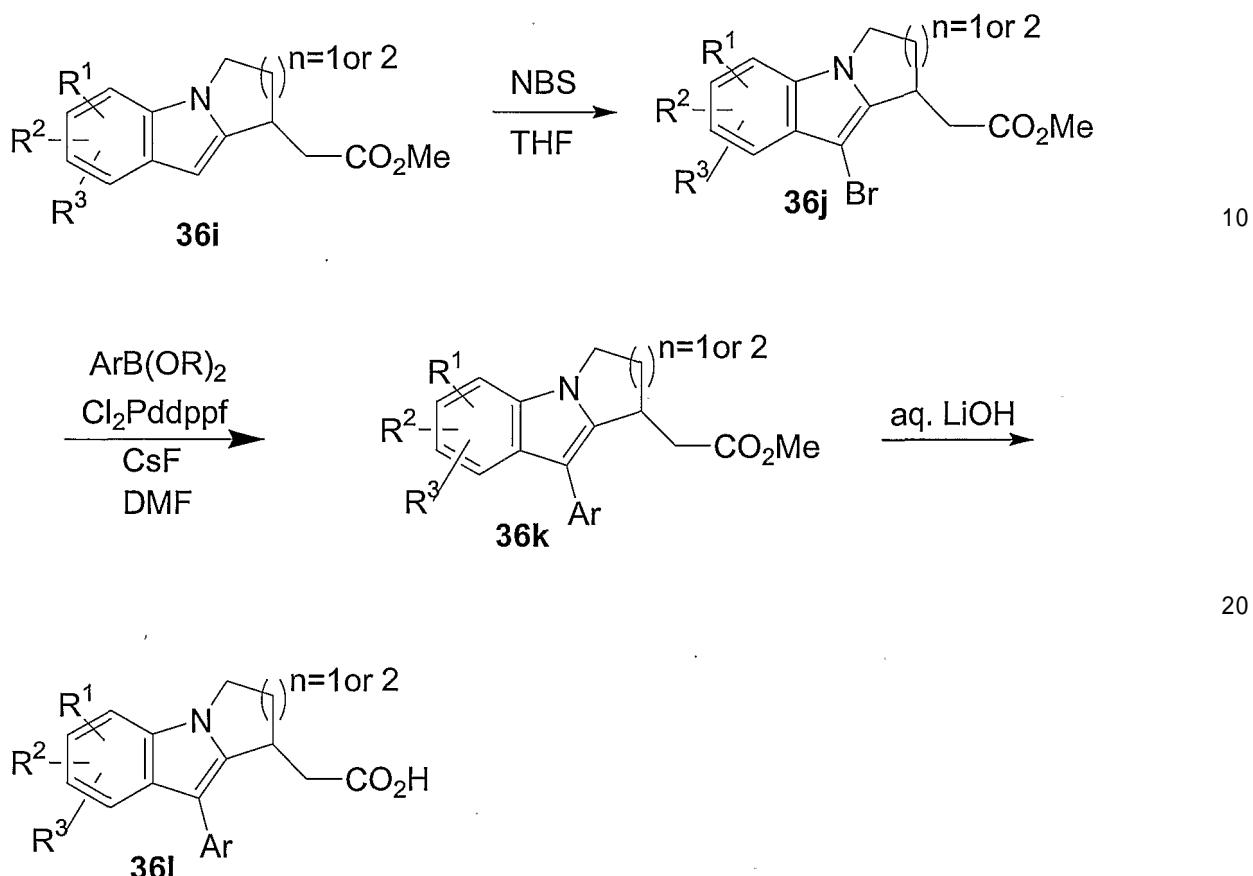
10

20

30

【化 2 0】

図式 1 1



【0 1 0 1】

方法 5

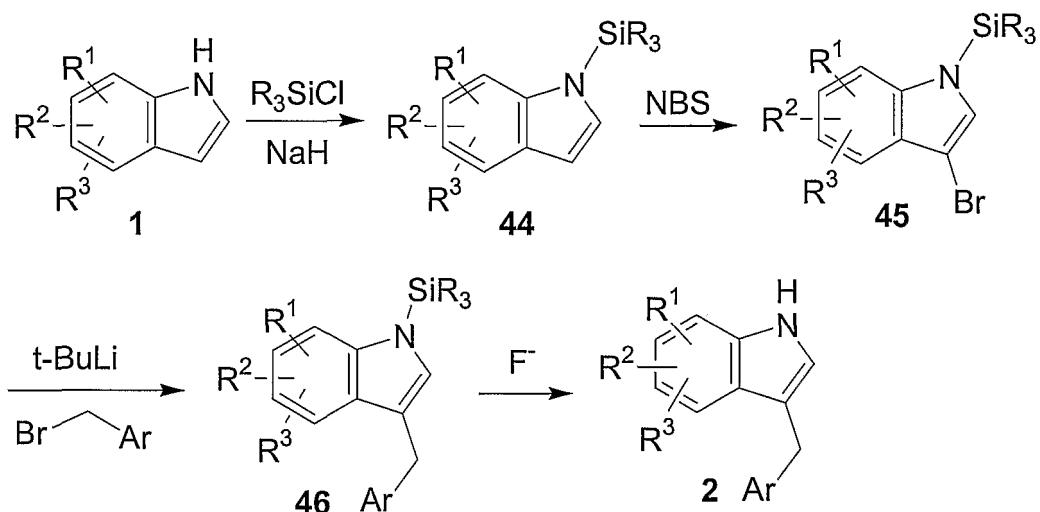
30

3 - 置換インドール 2 は、図式 1 2 に示した方法によって製造することもできる。インドール 1 を塩基性条件下でトリアルキルシリルハライドでシリル化して、シリル化インドール 4 4 を得ることができる。4 4 の臭素化によって 4 5 を得て、それをアルキルリチウムでリチウム化し、適切なハライドでアルキル化して 3 - 置換インドール 2 を得ることができる。

【0 1 0 2】

【化21】

図式12



Rは例えばアルキルである。

20

【0103】

方法6

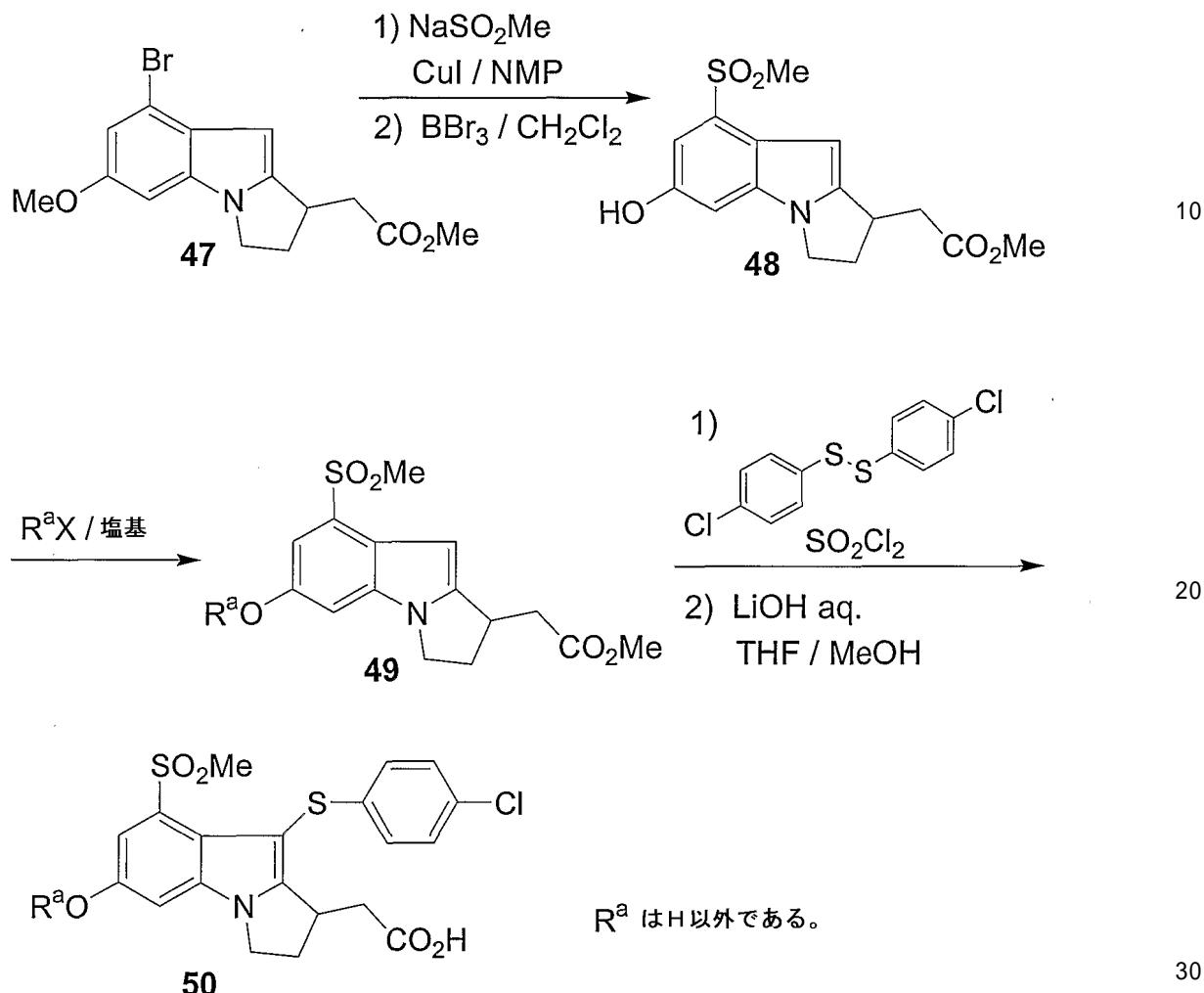
インドール構造の6位で各種のアルコキシ、アリールオキシまたはヘテロアリールオキシで置換された化合物を、図式13に示した反応手順に従って合成することができる。中間体47は、方法3に記載の方法によって製造することができる。47のメチルスルホニル化および脱メチル化によってフェノール48を得て、それを各種のアルキルハライド、アリールハライドまたはヘテロアリールハライドおよび塩基と反応させて49を得ることができる。方法3に記載の反応条件下でのスルフェニル化および加水分解によって、最終化合物50を得ることができる。

【0104】

30

【化22】

図式13



【0105】

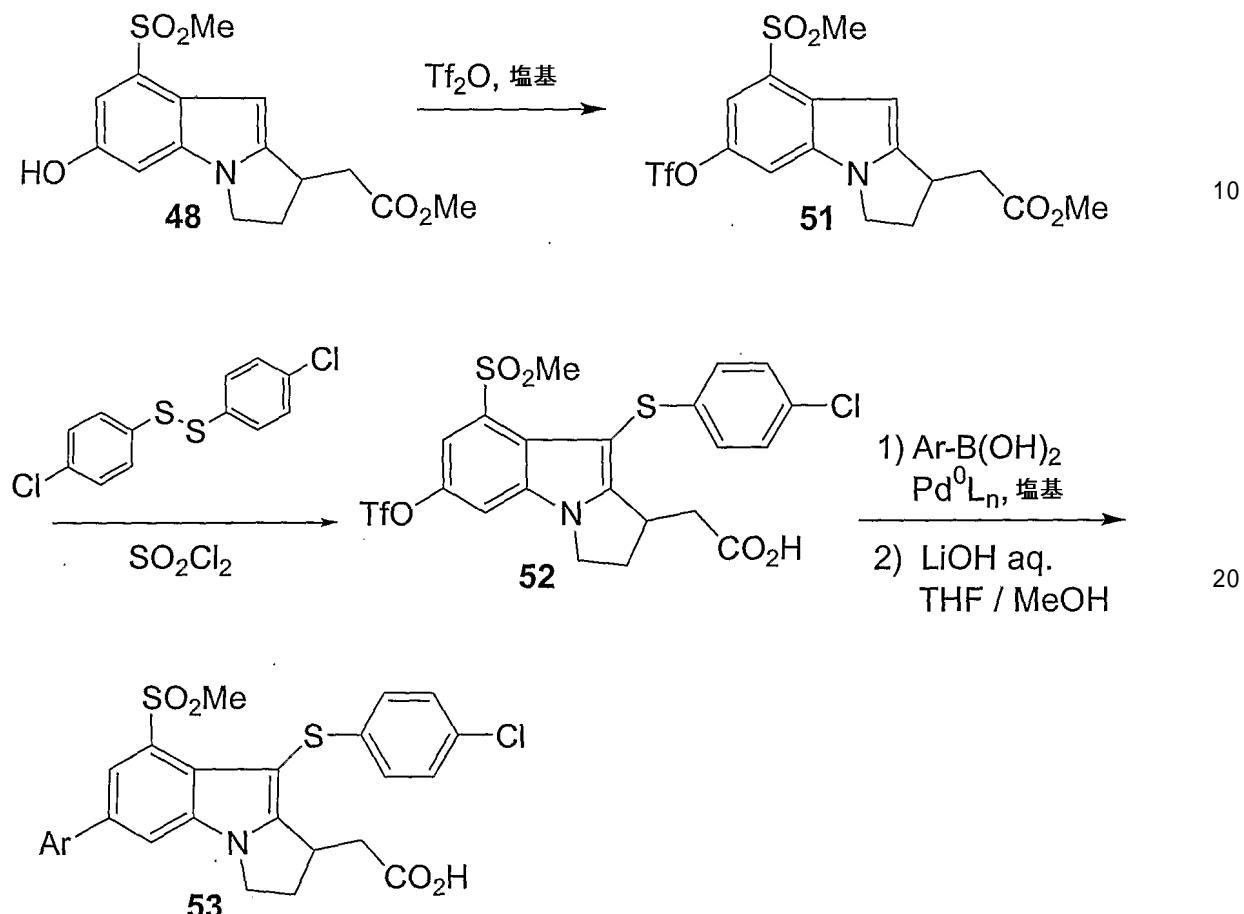
方法7

中間体47をトリフルオロメタンスルホネート51に変換することができる。51のスルフェニル化によって化合物52を得て(図式14)、それについて遷移金属触媒交差カップリング反応を行って、塩基性加水分解後に6-アリール置換化合物53を得ることができる。

【0106】

【化23】

図式14



【0107】

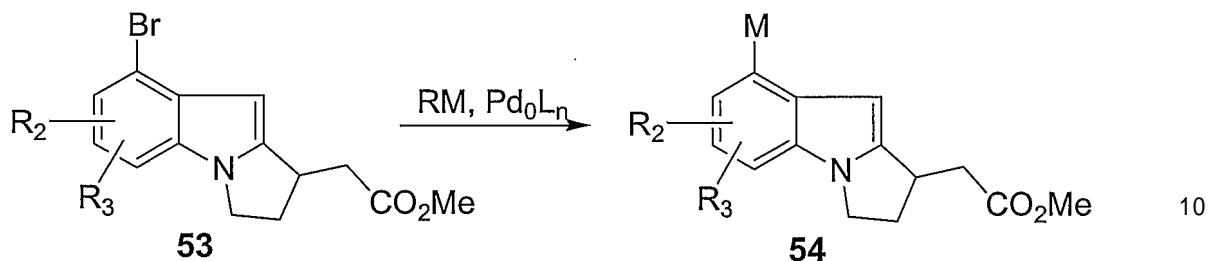
方法8

インドール構造の8位で各種のアルキル、アルケニルまたはアリールで置換された化合物を、図式15に示した反応手順に従って合成することができる。中間体54は、方法3に記載の方法によって製造することができる。54の有機金属試薬RM（R=アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールであり、M=-B(OH)₂、SnBu₃、-ZnClまたは-ZnBrである）との遷移金属触媒交差カップリング反応によって55を得て、それを方法3、6および7に記載の反応条件に従うことで最終生成物に変換することができる。

【0108】

【化24】

図式15



【0109】

方法9

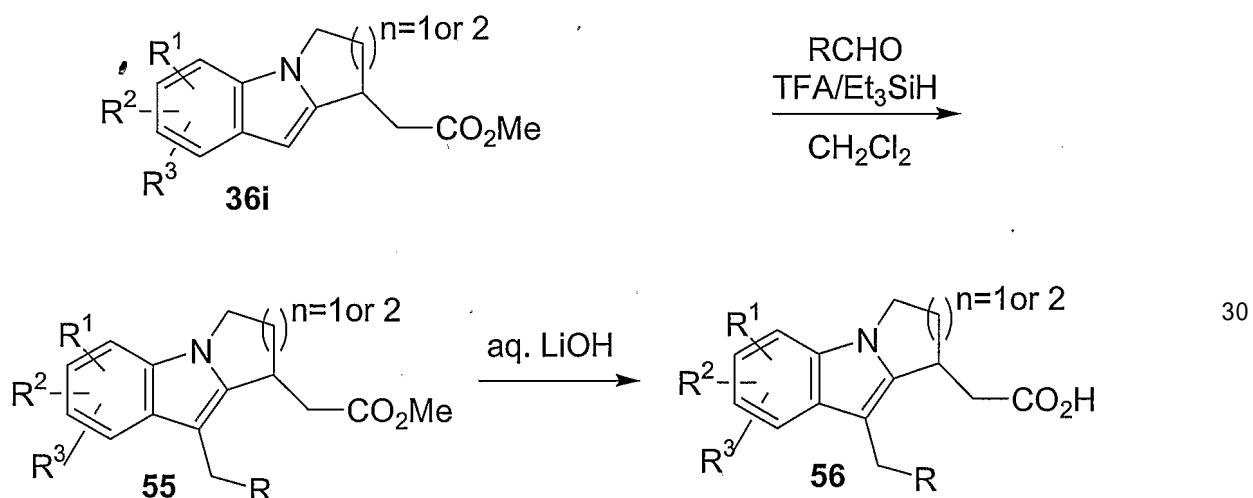
3-置換メチレンインドールを、図式16に記載の手順を用いることで製造することができる。インドール36iを酸性条件下でアルキル化して3-置換インドール55を得て、それを塩基性条件下で加水分解して56を得る。

【0110】

【化25】

図式16

20



【0111】

方法10

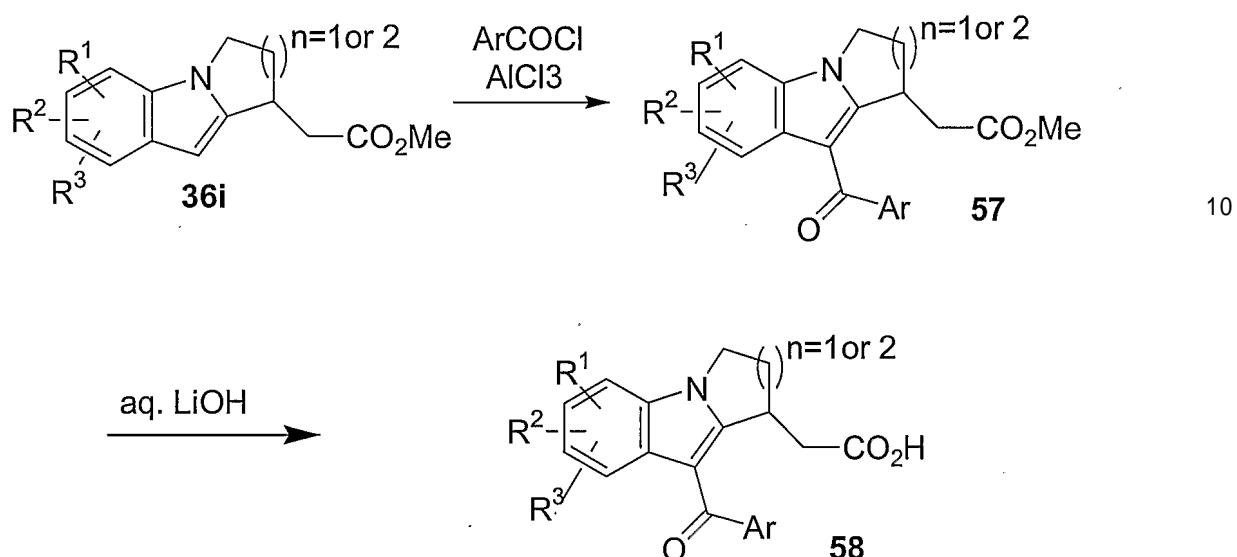
3-カルボニルインドールを、図式17に記載の手順を用いることで製造することができる。インドール36iをフリーデル-クラフツ条件下でアシル化して3-カルボニルインドール57を得て、それを塩基性条件下で加水分解して58を得る。

【0112】

40

【化26】

図式17



【0113】

方法11

3 - メチルインドールを、図式18に記載の手順を用いることで製造することができる。酸58をエステル化してt - プチルエステル59とし、それからウィティッヒオレフィン化後にビニルインドール60を得る。インドール60のビニル基をPd/Cで水素化することで還元して61を得て、それをTFAを用いる酸性条件下で加水分解して62を得る。

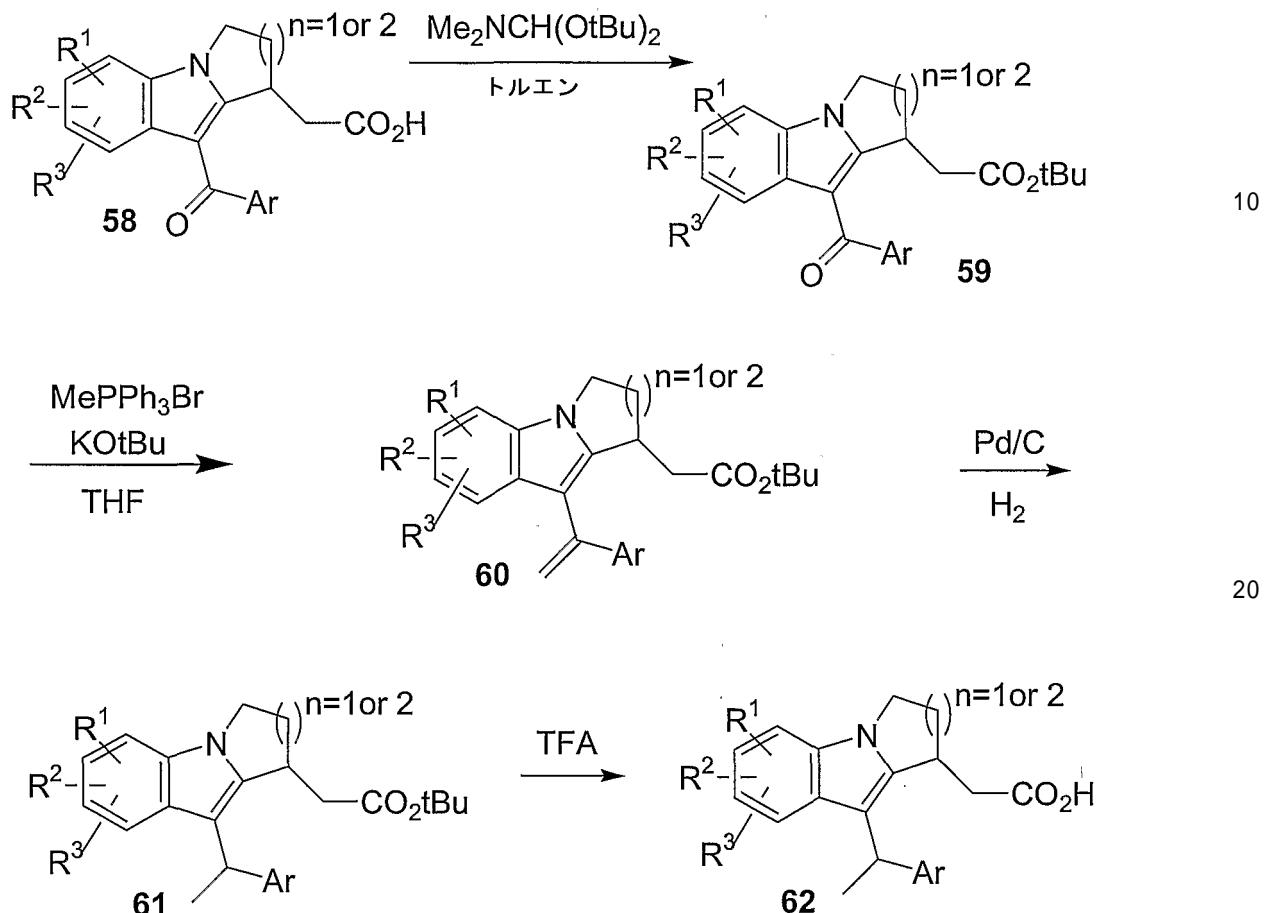
【0114】

10

20

【化27】

図式18



【0115】

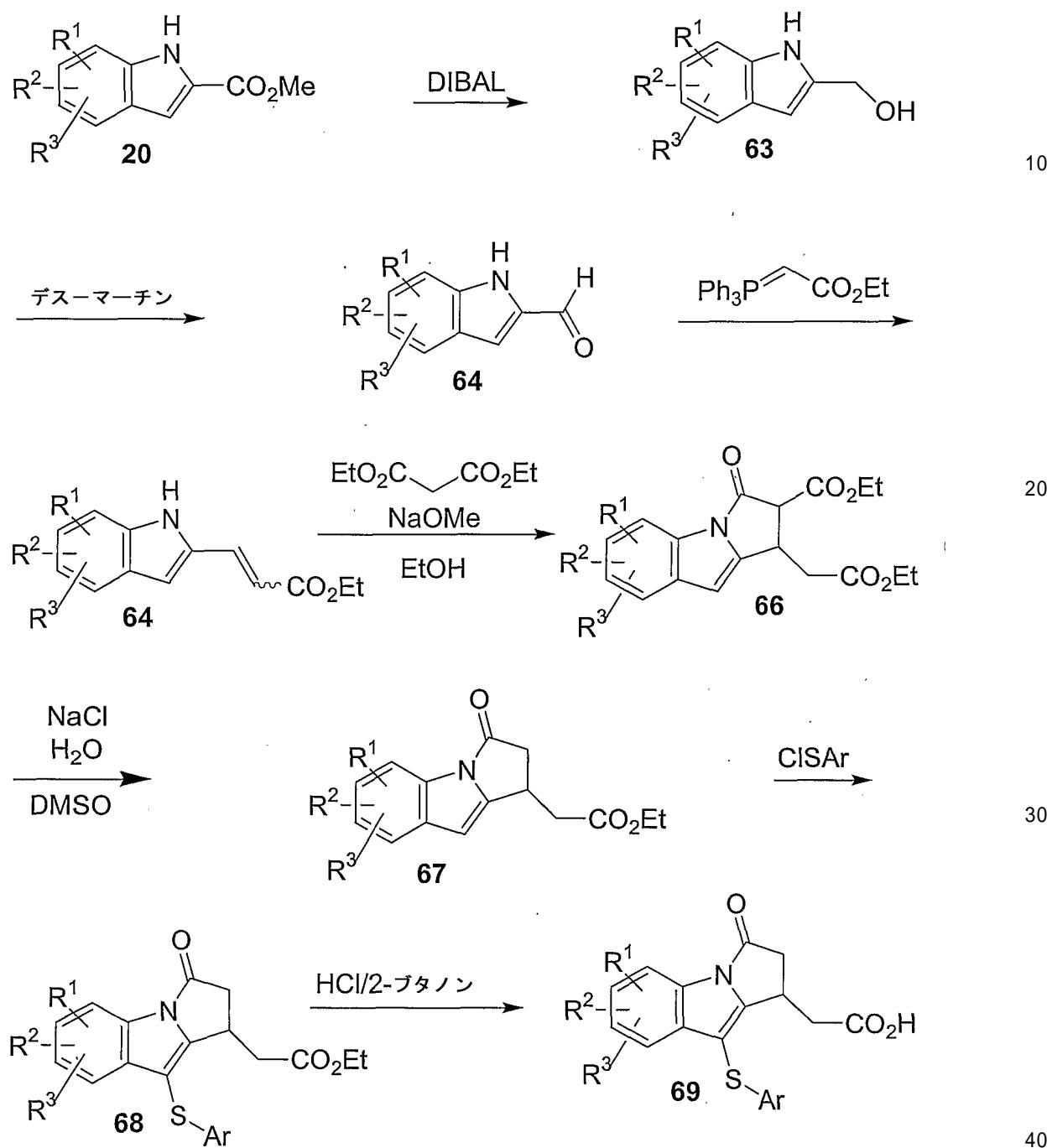
方法12

オキソピロロインドールを、図式19に記載の手順を用いることで製造することができる。インドール20をDIBALを用いて還元してアルコール63を得た。63をデスマーチン過ペルヨージナンで酸化することでアルデヒド64を得て、それをホスホランとのウイティッヒ反応によって不飽和エステル65に変換することができる。マロン酸ジエチルのアニオンを不飽和エステル65に付加し、得られたインドール66を脱炭酸することで67を得る。インドール67をCISArでスルフェニル化して68を得て、それを酸性条件下で加水分解して標的化合物69を得る。

【0116】

【化28】

図式19



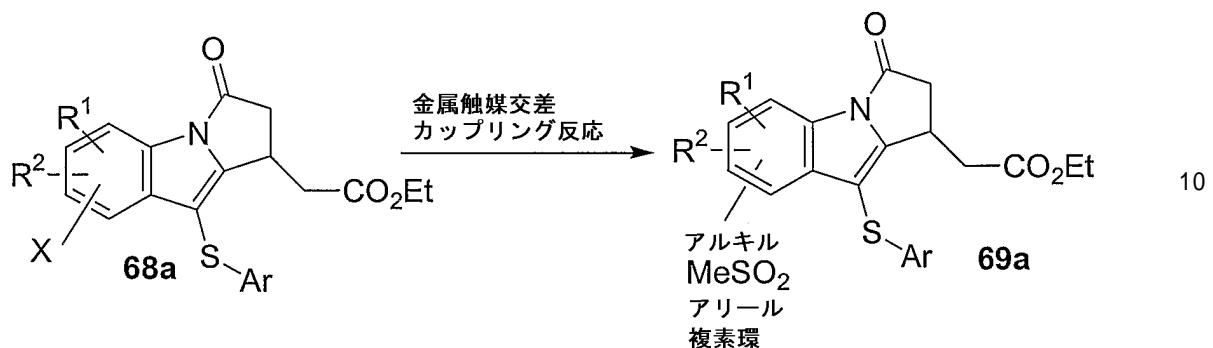
【0117】

R³ = X (XはC1、Br、I、OTfであることができると思われる)である場合、図式20に記載の方法に従ってアリル基、メタンスルホニル、ヘテロアリールおよび複素環を68aについての金属触媒交差カップリング反応によってインドール骨格に導入して、69aを得ることができると考えられる。

【0118】

【化29】

図式20



【0119】

方法13

6 - ヒドロキシインドール誘導体 **48** をトリフレート **70** に変換することができ、それについて *i* - Pr₃SiSKとの遷移金属触媒カップリング反応を行って **71**を得る。**71**の脱シリル化とそれに続く RaXでのアルキル化によって、**72**を得ることができる。**72**のスルフェニル化反応および水系加水分解によって、所望の生成物 **73**を得る。

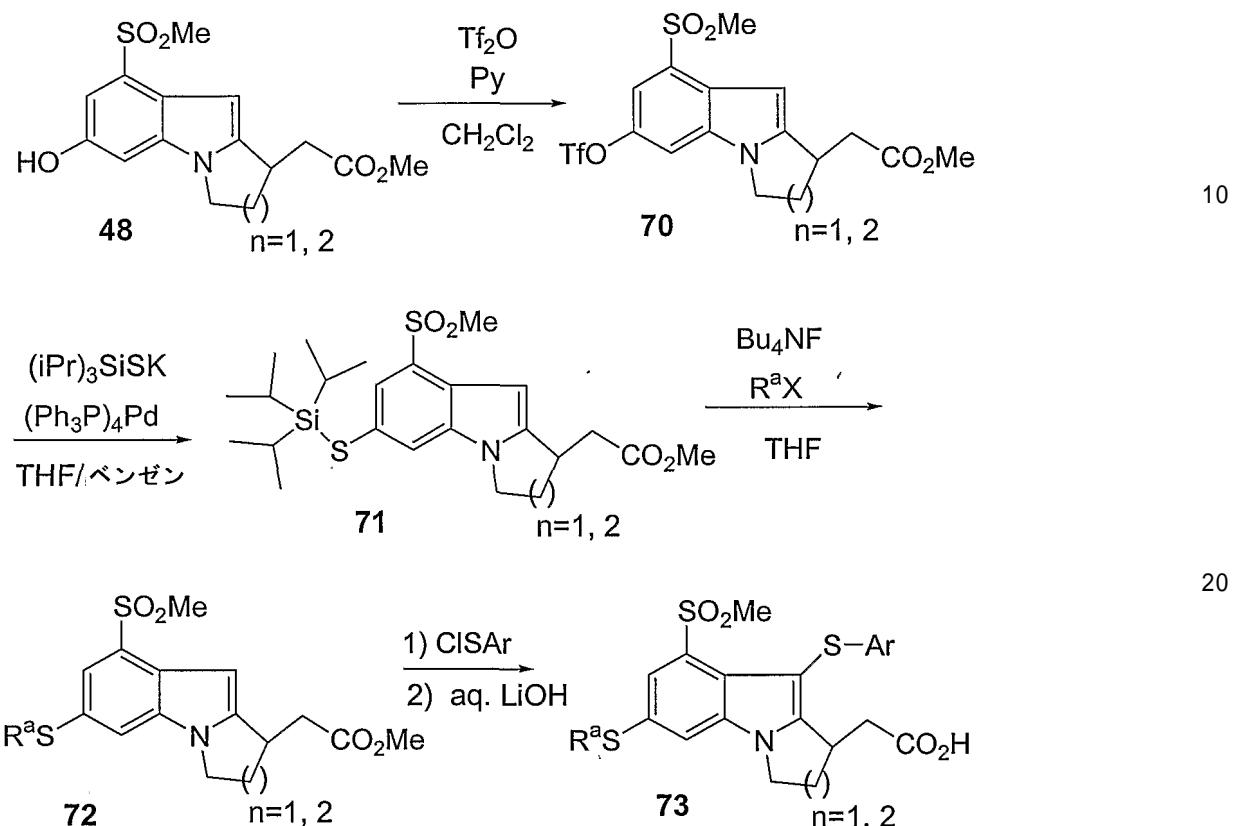
【0120】

10

20

【化30】

図式21

 R^a は水素以外である。

【0121】

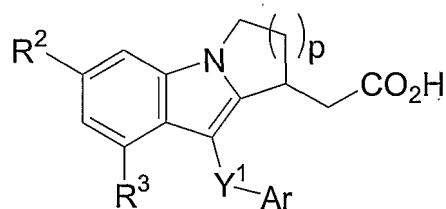
代表的化合物

式Iの代表的化合物を下記の表に示す。各記載化合物は、ラセミおよびジアステレオマー混合物ならびに個々のエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーを含むものである。エナンチオマーの分割方法およびジアステレオマーの分離方法は、当業者には公知である。そのような方法の特定のものについても、下記の実施例で説明する。

【0122】

【表1】

表 I



実施例	R ²	R ³	Y ¹	Ar	p
1	H	H	CH ₂	4-Cl-Ph	2
2	H	H	CH ₂	4-Cl-Ph	1
3	H	H	S	4-Cl-Ph	2
4	CH ₃ S(O) ₂	H	S	4-Cl-Ph	2
5	H	CH ₃ S(O)	-	4-Cl-Ph	2
6	H	CH ₃ S(O)	CH ₂	4-Cl-Ph	2
7	F	Br	S	4-Cl-Ph	1
8	F	Br	S	4-Cl-Ph	2
9	CH ₃ S(O) ₂	CH ₃ O	S	4-Cl-Ph	2
10	F	CH ₃ C(O)	S	4-Cl-Ph	1
11	F	CF ₃ C(O)	S	4-Cl-Ph	1
12	F	CF ₃ CH(OH)	S	4-Cl-Ph	1
13	F	(CH ₃) ₂ CHCH(OH)	S	4-Cl-Ph	1
14	F	CH ₃ CH(OH)	S	4-Cl-Ph	1
15	F	CH ₃ CH(OCH ₃)	S	4-Cl-Ph	1
16	F	CH ₃ C(O)	S	Ph	1
17	F	CH ₃ C(O)	S	3,4-ジCl-Ph	1
18	F	CF ₃ CH(OCH ₃)	S	4-Cl-Ph	1
19	F	CH ₃ CH ₂ CH(OH)	S	4-Cl-Ph	1
20	F	CH ₃ CH ₂ CH(OCH ₃)	S	4-Cl-Ph	1
21	F	CH ₃ CH(SCH ₃)	S	4-Cl-Ph	1
22	CH ₃ O	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
23	PhCH ₂ O	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
24	CH ₃ S	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
25	CH ₃ S(O) ₂	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1

10

20

30

40

実施例	R ²	R ³	Y ¹	Ar	p
26	(CH ₃) ₂ CHO	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
27	PhCH ₂ O	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1
28	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1
29	4-Cl-Ph	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
30	I	Br	S	4-Cl-Ph	1
31	CN	Br	S	4-Cl-Ph	1
32	2-CH ₃ -5-Tz#	Br	S	4-Cl-Ph	1
33	1-CH ₃ -5-Tz	Br	S	4-Cl-Ph	1
34	1-CH ₃ -2-ヒドロ	Br	S	4-Cl-Ph	1
35	CN	CH ₃ C(O)	S	4-Cl-Ph	1
36	2-CH ₃ -5-Tz	CH ₃ C(O)	S	4-Cl-Ph	1
37	F	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
38	F	CH ₃ CH ₂ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
39	F	1-CH ₃ -2-ヒドロ	S	4-Cl-Ph	1
40	F	CH ₃ CH ₂ CH ₂	S	4-Cl-Ph	1
41	F	CH ₃ CH ₂	S	4-Cl-Ph	1
42	F	CH ₃ C(=CH ₂)	S	4-Cl-Ph	1
43	F	1-CH ₃ -5-ヒドロ	S	4-Cl-Ph	1
44	F	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1
45	F	1-シクロヘキサニル	S	4-Cl-Ph	1
46	F	(CH ₃ CH=)(CH ₃ CH ₂)C	S	4-Cl-Ph	1
47	F	(CH ₃ CH ₂) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1
48	F	シクロヘキサニル	S	4-Cl-Ph	1
49	F	Ph	S	4-Cl-Ph	1
50	F	2-チエニル	S	4-Cl-Ph	1
51	F	3-CH ₃ -2-チエニル	S	4-Cl-Ph	1
52	F	CH ₂ =CH	S	4-Cl-Ph	1
53	CH ₂ =CH	Br	S	4-Cl-Ph	1
54	F	(CF ₃) ₂ C(OH)	S	4-Cl-Ph	1
55	F	3-チエニル	S	4-Cl-Ph	1
56	シクロヘキサニル	1-CH ₃ -2-ヒドロ	S	4-Cl-Ph	1

10

20

30

40

実施例	R ²	R ³	Y ¹	Ar	p
57	2-CH ₃ -5-Tz	1-CH ₃ -2-ヒドロ	S	4-Cl-Ph	1
58	2-CH ₃ -5-Tz	Ph	S	4-Cl-Ph	1
59	F	シクロプロピル	S	4-Cl-Ph	1
60	F	Br	CH ₂	4-Cl-Ph	1
61	F	CH ₃ S(O)2	CO	4-Cl-Ph	1
62	F	CH ₃ S(O)2	CH ₂	4-Cl-Ph	1
63	F	(CF ₃) ₂ C(OCH ₃)	S	4-Cl-Ph	1
64	F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	4-Cl-Ph	1
65	F	1-CH ₃ -2-ヒドロ	C(O)	4-Cl-Ph	1
66	F	(CH ₃) ₂ CH	CH ₂	4-Cl-Ph	1
67	F	CH ₃ S(O)2	CH ₂	2,4-ジ-Cl-Ph	1
68	F	CH ₃ S(O)2	CH ₂	2,6-ジ-Cl-Ph	1
69	F	Br	C(O)	4-Cl-Ph	1
70	F	シクロプロピル	C(O)	4-Cl-Ph	1
71	F	(CH ₃ O)(CH ₃ CH ₂)CH	C(O)	4-Cl-Ph	1
72	F	Ph	C(O)	4-Cl-Ph	1
73	F	2-チエニル	C(O)	4-Cl-Ph	1
74	F	CH ₃ S(O)2	CH ₂	2,4,6-トリ-Cl-Ph	1
75	F	CH ₃ S(O)2	S	2,4,5-トリ-Cl-Ph	1
76	F	CH ₃ S(O)2	C(O)	4-ヒドロフェニル	1
77	F	CH ₃ S(O)2	C(O)	2-ナフチル	1
78	F	Br	C(O)	2-ナフチル	1
79*	F	CH ₃ S(O)2	S	4-Cl-Ph	1
80	F	CH ₃ S(O)2	C(O)	2-ブリル	1
81	F	CH ₃ S(O)2	C(O)	2,4-ジ-Cl-Ph	1
82	F	CH ₃ S(O)2	C(O)	4-Cl-2-CH ₃ S(O)2-Ph	1
83	F	Br	C(O)	4-Cl-2-I-Ph	1
84	F	Br	C(O)	4-Cl-2-CONH ₂ -Ph	1
85	F	CH ₃ S(O)2	C(O)	4-Cl-2-CN-Ph	1
86	F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	4-Cl-2-I-Ph	1

10

20

30

40

実施例	R ²	R ³	Y ¹	Ar	p
87	F	Br	C(O)	2- ベンゾチアゾリル	1
88	F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	4-Cl-2- CH ₃ S(O) ₂ -Ph	1
89	F	CH ₃ S(O) ₂	S	4-CF ₃ -Ph	1
90	F	CH ₃ S(O) ₂	S	4-CH ₃ S(O) ₂ - Ph	1
91	F	Br	C(O)	2-キノリニル	1
92	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	2-キノリニル	1
93	F	Br	S	2- ベンゾチアゾリル	1
94	F	CH ₃ S(O) ₂	S	2- ベンゾチアゾリル	1
95	2-CH ₃ -5-Tz	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
96	F	CH ₃ S(O) ₂	CH(CH ₃)	4-Cl-Ph	1
97**	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)CH ₂	4-Cl-Ph	1
98	F	(CH ₃) ₂ CH	S	1-ナフチル	1
99	F	(CH ₃) ₂ CH	S	2-ナフチル	1
100	F	Br	S	2-ヒミジニル	1
101	F	CH ₃ S(O) ₂	S	2-ヒミジニル	1
102	F	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂ CH ₂	4-Cl-Ph	1
103	2-CH ₃ -5-Tz	(CH ₃ O)(CH ₃ CH ₂)CH	S	4-Cl-Ph	1
104	F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	2-ナフチル	1
105	F	CH ₃ S(O) ₂	S	2-ナフチル	1
106	F	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-2-F-Ph	1
107	F	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-2-F-Ph	1
108	F	2-CH ₃ -Ph	S	4-Cl-Ph	1
109	F	8-キノリニル	S	4-Cl-Ph	1
110	F	3-ベンゾチアゾリル	S	4-Cl-Ph	1
111	F	3,5-diCH ₃ -4-イソキサリル	S	4-Cl-Ph	1
112	F	4-CH ₃ -3-チエニル	S	4-Cl-Ph	1
113	F	3-(1-ヒドリル)-Ph	S	4-Cl-Ph	1

10

20

30

40

実施例	R ²	R ³	Y ¹	Ar	p
114	F	2-(HC(O))-3-チエニル	S	4-Cl-Ph	1
115	F	2-OCH ₃ -Ph	S	4-Cl-Ph	1
116	F	3,4-ジ'Cl-Ph	S	4-Cl-Ph	1
117	F	6-キノリニル	S	4-Cl-Ph	1
118	F	2-ナフチル	S	4-Cl-Ph	1
119	F	CN	S	4-Cl-Ph	1
120	F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	1-ナフチル	1
121	F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	3,4-ジ'Cl-Ph	1
122	F	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	2
123	F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	2-ナフチル	2
124	F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	4-Cl-Ph	2
125	F	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	2
126	F	CH ₃ S(O) ₂	1,4-フェニレン	Ph	1
127	F	CH ₃ S(O) ₂	-	2-ナフチル	1
128	F	CH ₃ S(O) ₂	1,3-フェニレン	Ph	1
129	CN	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1
130	2-CH ₃ -5-Tz	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1
131	1-CH ₃ -5-Tz	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1
132	CH ₃ S(O) ₂	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
133	H	1-CH ₃ -2-ヒドロ	S	4-Cl-Ph	1
134	F	3-ヒドロ	S	4-Cl-Ph	1
144	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-Cl-Ph	2
145	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	2-ナフチル	2
146	F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	3-Br-4-Cl-Ph	2
147	F	(CH ₃) ₂ CH	CH ₂	4-Cl-Ph	2
148	F	(CH ₃) ₂ CH	S	3-Br-4-Cl-Ph	2
149	F	(CH ₃)(CH ₂ =)C	C(O)	4-Cl-Ph	2
150	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	6-Cl-Pyr##	2
151	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	3,4-ジ'Cl-Ph	2

10

20

30

40

実施例	R ²	R ³	Y ¹	Ar	p
152	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-nBu-Ph	2
153	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-Ph-Ph	2
154	PhCH ₂ O	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	2
155	PhCH ₂ S	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
156	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-Cl-Ph	2

T_zはテトラゾリルである。 10## P_yrはピリジルである。

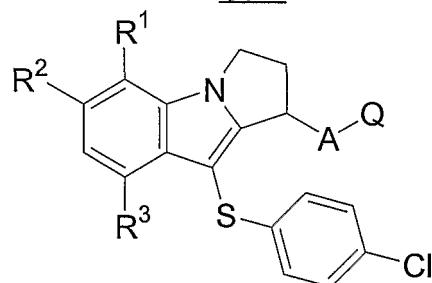
* 実施例37の3-オキソ類縁体。

** Y¹-Ar = -C(O)-CH₂-(4-Cl-Ph)

【0123】

【表2】

表 II



20

実施例	R ¹	R ²	R ³	A-Q
135	F	F	1-CH ₃ -2-ヒドロ	CH ₂ CO ₂ H
136	F	F	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂ CO ₂ H
137	F	F	S-(4-Cl-Ph)	CH ₂ CO ₂ H
138	CH ₃ S(O) ₂	F	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂ CO ₂ H
139	CH ₃ S(O) ₂	CH ₃ O	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂ CO ₂ H
140	F	H	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂ CO ₂ H
141	H	F	Br	CF ₂ CO ₂ H
142*	H	F	Br	CF ₂ CO ₂ H
143	H	F	CH ₃ S(O) ₂	CF ₂ CO ₂ H

20

30

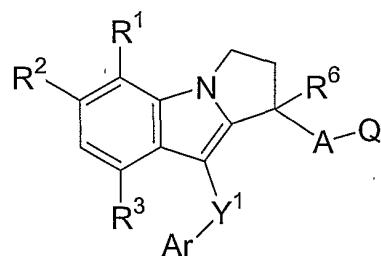
40

* 実施例141のスルホキシド。

【0124】

【表3】

表 III



10

R¹/R²	R³	A-Q/R⁶	Y¹	Ar
H/SO₂Me	C(O)CH₃	CH₂CO₂H	CH₂	4-Cl-phe
H/SO₂Me	CH(OH)CH₃	CH₂CO₂H	CH₂	4-Cl-phe
H/SO₂Me	Br	CH₂CO₂H	CH₂	2,4-Cl₂-phe
H/SO₂Me	CH=CH₂	CH₂CO₂H	O	4-Cl-phe
H/SO₂Me	c-pr	CH₂CO₂H	O	4-Cl-phe
H/SO₂Me	チオフェン-2-イル	CH₂CO₂H	S	4-Cl-phe
H/SO₂NMe₂	H	CH₂CO₂H	S	4-Cl-phe
H/F	Br	CH₂CO₂H/CH₃	S	4-Cl-phe
H/Br	H	CH₂CO₂H	S	4-Cl-phe
H/CN	C(O)CH₃	CH₂CO₂H	S	2,4-Cl₂-phe
H/CN	H	CH₂CO₂H	S	3,4-Cl₂-phe
H/CN	H	CH₂CO₂H	O	4-Cl-phe
H/5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル	H	CH₂CO₂H	CO	2,4-Cl₂-phe
H/3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル	H	CH₂CO₂H	CO	3,4-Cl₂-phe
H/2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル	H	CH₂CO₂H	CO	4-Cl-phe
H/5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル	H	CH₂CO₂H	O	2,4-Cl₂-phe
H/CF₃	H	CH₂CO₂H	CH₂	3,4-Cl₂-phe
H/CF₃	H	CH₂CO₂H	CHCH₃	3,4-Cl₂-phe

20

30

40

R1/R2	R3	A-Q/R6	Y1	Ar
H/CF ₃	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/F	H	CH(CH ₃)CO ₂ H	S	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/3-メチル-1,2,4-チアジアロール-5-イル	H	CH ₂ CO ₂ H	S	3,4-Cl ₂ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	NH	4-Cl-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-C1-4-F-phe
H/4-メチル-1,3-チアジアロール-2-イル	H	CH ₂ CO ₂ H	O	2-F-4-Cl-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	1,1-cPr	4-Cl-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-Cl ₃ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	S	2,3,4-Cl ₃ -phe
H/H	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-C1-4-CN-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-C1-4-COCH ₃ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-COCH ₃ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CN-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/F	4-F-Phe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CF ₃ -phe
H/F	1-メチル-1H-ビロール-2-yl	CH ₂ CO ₂ H	S	2-C1-4-CF ₃ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	S	3-C1-4-CF ₃ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	O	2,6-Cl ₂ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-F ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH(CH ₃)CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	S	3,4-Cl ₂ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-C1-4-F-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	O	2-F-4-Cl-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	1,1-c-pr	4-Cl-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-Cl ₃ -phe

10

20

30

40

R1/R2	R3	A-Q/R6	Y1	Ar
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	S	2,3,4-Cl ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Br-4-Cl-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-Br-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	NH	2-F-4-Br-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	NMe	2-Cl-4-CN-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	NEt	4-COCH ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CN-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	S	3-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CF ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	S	2-Cl-4-CF ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	O	2,6-Cl ₂ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	NH	2,4,6-F ₃ -phe
H/F	SOMe	CH(CH ₃)CO ₂ H	CHMe	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CHEt	3,4-Cl ₂ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	O	2-Cl-4-F-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Cl-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	1,1-c-pr	4-Cl-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	S	2,4,6-Cl ₃ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,3,4-Cl ₃ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Br-4-Cl-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-Br-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	S	2-F-4-Br-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CN-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-COCH ₃ -phe
F/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-COCH ₃ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	S	3-Cl-4-CN-phe

10

20

30

40

R ¹ /R ²	R ³	A-Q/R ⁶	Y ¹	Ar
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	O	4-CF ₃ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CF ₃ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CF ₃ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	NH	2,6-Cl ₂ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-F ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	O	2,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-F-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	1,1-c-pr	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-Cl ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,3,4-Cl ₃ -phe
SO ₂ Me/H	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Br-4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-Br-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Br-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CN-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-COCH ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CN-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CF ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CF ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CF ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,6-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-F ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH(CH ₃)CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	O	2,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-F-phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Cl-phe

10

20

30

40

R1/R2	R3	A-Q/R6	Y1	Ar
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	1,1-c-pr	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-Cl ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,3,4-Cl ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Br-4-Cl-phe
H/CH(OH)CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-Br-phe
H/CH(OH)CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Br-phe
H/CH(OH)CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CN-phe
H/CH(OH)CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/CH(OH)CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe
H/CH(OH)CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	S	4-COCH ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CN-phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CF ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CF ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CF ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,6-Cl ₂ -phe
H/CH(OH)CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	S	2,4,6-F ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH(CH ₃)CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	O	3,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-F-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Cl-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	1,1-c-pr	4-Cl-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-Cl ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,3,4-Cl ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Br-4-Cl-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-Br-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Br-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CN-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe

10

20

30

40

R ¹ /R ²	R ³	A-Q/R ⁶	Y ¹	Ar
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-COCH ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CN-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CF ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CF ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CF ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,6-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-F ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	S	2,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	S	3,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	S	4-Cl-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CHCH ₃ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CHCH ₃ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CHCH ₃ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H/CH ₃	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H/CH ₃	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H/CH ₃	CH ₂	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/C(OH)(CH ₂) ₂	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/C(OH)(CH ₂) ₂	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/(チオフェン-2-イル)	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/(チオフェン-2-イル)	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/(チオフェン-2-イル)	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/(チオフェン-2-イル)	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/(チオフェン-2-イル)	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/(2-オキサリル)	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/(2-オキサリル)	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe

10

20

30

40

R ¹ /R ²	R ³	A-Q/R ⁶	Y ¹	Ar
H/(2-オキサゾリル)	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/(2-オキサゾリル)	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/(2-オキサゾリル)	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/(2-オキサゾリル)	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/i-Pr	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/i-Pr	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/i-Pr	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/c-Pr	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/c-Pr	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/c-Pr	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/i-Pr	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/i-Pr	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/i-Pr	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/c-Pr	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/c-Pr	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/i-Bu	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/i-Bu	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/i-Bu	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/Br	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/Br	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/Br	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/I	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/I	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/I	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/Cl	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/Cl	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/Cl	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/F	c-Bu	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	c-Bu	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/F	c-Bu	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/F	C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe

10

20

30

40

R ¹ /R ²	R ³	A-Q/R ⁶	Y ¹	Ar
H/F	C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/F	C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	(2-オキセタニル)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	(2-オキセタニル)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	(2-オキセタニル)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/F	(2-オキセタニル)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	(2-オキセタニル)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/F	(2-オキセタニル)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe

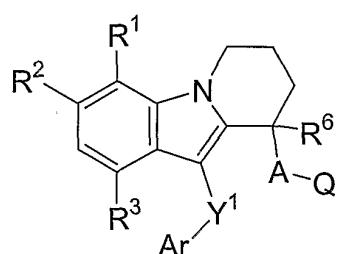
【0 1 2 5】

【表4】

表 IV

10

20



R ¹ /R ²	R ³	A-Q/R ⁶	Y ¹	Ar
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	S	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	O	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	Br	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	CH=CH ₂	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	c-pr	CH ₂ CO ₂ H	O	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	(チオフェン-2-yl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/SO ₂ NMe ₂	H	CH ₂ CO ₂ H	S	4-Cl-phe
H/F	Br	CH ₂ CO ₂ H/CH ₃	CH ₂	4-Cl-phe
H/Br	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	NH	4-Cl-phe
H/CN	H	CH ₂ CO ₂ H	S	2,4-Cl ₂ -phe
H/CN	H	CH ₂ CO ₂ H	S	3,4-Cl ₂ -phe

30

40

R ¹ /R ²	R ³	A-Q/R ⁶	Y ¹	Ar
H/CN	H	CH ₂ CO ₂ H	S	4-Cl-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CO	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CO	3,4-Cl ₂ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CO	4-Cl-phe
H/CF ₃	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/CF ₃	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/CF ₃	H	CH ₂ CO ₂ H	CHCH ₃	3,4-Cl ₂ -phe
H/CF ₃	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/F	H	CH(CH ₃)CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	O	2-Cl-4-F-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Cl-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	1,1-cPr	4-Cl-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-Cl ₃ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,3,4-Cl ₃ -phe
H/H	F	CH ₂ CO ₂ H	S	2-Cl-4-CN-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-COCH ₃ -pl
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-COCH ₃ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CN-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-COCH ₃ -pl
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CF ₃ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CF ₃ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CF ₃ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,6-Cl ₂ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-F ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH(CH ₃)CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	NMe	3,4-Cl ₂ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe

10

20

30

40

R ¹ /R ²	R ³	A-Q/R ⁶	Y ¹	Ar
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-F-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Cl-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	1,1-c-pr	4-Cl-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	S	2,4,6-Cl ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,3,4-Cl ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Br-4-Cl-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-Br-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Br-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CN-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	O	2-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-COCH ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CN-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	O	4-CF ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CF ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CF ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,6-Cl ₂ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-F ₃ -phe
H/F	SOMe	CH(CH ₃)CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-F-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Cl-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	1,1-c-pr	4-Cl-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-Cl ₃ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,3,4-Cl ₃ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Br-4-Cl-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-Br-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Br-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	NH	2-Cl-4-CN-phe

10

20

30

40

R1/R2	R3	A-Q/R6	Y1	Ar
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-COCH ₃ -phe
F/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-COCH ₃ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	S	3-Cl-4-CN-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CF ₃ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CF ₃ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CF ₃ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,6-Cl ₂ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-F ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-F-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	1,1-c-pr	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-Cl ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,3,4-Cl ₃ -phe
SO ₂ Me/H	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Br-4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-Br-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Br-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CN-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-COCH ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CN-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CF ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CF ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CF ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,6-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-F ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH(CH ₃)CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe

10

20

30

40

R1/R2	R3	A-Q/R6	Y1	Ar
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-F-phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	1,1-c-pr	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-Cl ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,3,4-Cl ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Br-4-Cl-phe
H/CH(OH)CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-Br-phe
H/CH(OH)CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Br-phe
H/CH(OH)CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CN-phe
H/CH(OH)CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/CH(OH)CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe
H/CH(OH)CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-COCH ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CN-phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CF ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CF ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CF ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,6-Cl ₂ -phe
H/CH(OH)CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-F ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH(CH ₃)CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-F-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Cl-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	1,1-c-pr	4-Cl-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-Cl ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,3,4-Cl ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Br-4-Cl-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-Br-phe

10

20

30

40

R ¹ /R ²	R ³	A-Q/R ⁶	Y ¹	Ar
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Br-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CN-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-COCH ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CN-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CF ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CF ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CF ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,6-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-F ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂	4-Cl-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CHCH ₃ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CHCH ₃ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CHCH ₃ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H/CH ₃	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H/CH ₃	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H/CH ₃	CH ₂	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	4-CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	4-CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/C(OH)(CH ₂) ₂	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/C(OH)(CH ₂) ₂	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/C(OH)(CH ₂) ₂	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/(チオフェン -2-yl)	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/(チオフェン -2-yl)	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/(チオフェン -2-yl)	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe

10

20

30

40

R ¹ /R ²	R ³	A-Q/R ⁶	Y ¹	Ar
H/(チオフェン -2-イリル)	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/(チオフェン -2-イリル)	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/(2-オキサゾリル)	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/(2-オキサゾリル)	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/(2-オキサゾリル)	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/(2-オキサゾリル)	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/(2-オキサゾリル)	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/(2-オキサゾリル)	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/i-Pr	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/i-Pr	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/i-Pr	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/c-Pr	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/c-Pr	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/c-Pr	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/i-Pr	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/i-Pr	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/i-Pr	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/c-Pr	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/c-Pr	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/c-Pr	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/i-Bu	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/i-Bu	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/i-Bu	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/Br	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/Br	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/Br	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/I	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/I	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/I	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/Cl	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/Cl	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/Cl	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe

10

20

30

40

R ¹ /R ²	R ³	A-Q/R ⁶	Y ¹	Ar
H/F	c-Bu	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	c-Bu	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/F	c-Bu	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/F	C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/F	C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	(2-キセタニル)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	(2-キセタニル)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	(2-キセタニル)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/F	(2-キセタニル)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	(2-キセタニル)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/F	(2-キセタニル)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe

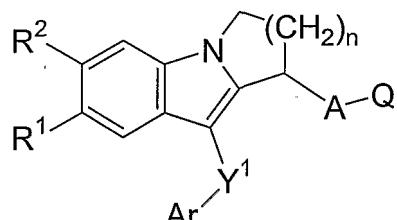
10

20

【0126】

【表5】

表V



R ¹	R ²	n	A-Q	Y ¹	Ar
F	H	1	CH ₂ CO ₂ H	O	2-Br-4-Cl-phe
F	H	1	CH ₂ CO ₂ H	O	2-Cl-4-Br-phe
F	H	1	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Br-phe
C(O)CH ₃	SO ₂ Me	1	CH(CH ₃)CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
5-F	H	2	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Br-4-Cl-phe
5-F	H	2	CH ₂ CO ₂ H	O	2-Cl-4-Br-phe
5-F	H	2	CH ₂ CO ₂ H	S	2-F-4-Br-phe
C(O)CH ₃	SO ₂ Me	2	CH(CH ₃)CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe

30

40

【0127】

生理活性測定アッセイ

以下のアッセイを用いて式Iの化合物についての試験を行って、in vitroおよびin vivoでのそのプロスタノイド拮抗薬活性または作動薬活性ならびにそれの選択性を確認することができる。示されるプロスタグランジン受容体活性は、DP、EP₁、EP₂、E

50

P₃、E P₄、F P、I PおよびT Pである。

【0128】

ヒト胎児腎臓（HEK）293（ebna）細胞系におけるプロスタノイド受容体の安定な発現

全長コード配列に相当するプロスタノイド受容体cDNAを、哺乳動物発現ベクターの適切な部位にサブクローニングし、HEK293（ebna）細胞にトランスフェクションする。個々のcDNAを発現するHEK293（ebna）細胞を選択下に成長させ、2～3週間の成長後に、クローニングリング（ring）法を用いて個々のコロニーを単離し、次にクローン細胞系に拡大する。

【0129】

10

プロスタノイド受容体結合アッセイ

HEK293（ebna）細胞を培養状態に維持し、回収し、プロテアーゼ阻害薬存在下での細胞溶解後に分画遠心を行うことで膜を得て、それを受容体結合アッセイに供する。プロスタノイド受容体結合アッセイは、1mM EDTA、10mM二価カチオンおよび適切な放射性リガンドを含む10mM MES/KOH（pH 6.0）（EP類、FPおよびTPの場合）または10mM HEPES/KOH（pH 7.4）（DPおよびIPの場合）で行う。膜蛋白を加えることで反応を開始する。リガンドをジメチルスルホキシド溶液で加え、全てのインキュベーションにおいて1体積%で一定に保つ。1μMの相当する非放射性プロスタノイド存在下に、非特異的結合を測定する。インキュベーションを室温または30℃で60分間行い、急速濾過によって停止する。全体の結合から非特異的結合を引くことで、特異的結合を計算する。各リガンド濃度での残留特異的結合を計算し、リガンド濃度の関数として表して、リガンド親和性を求めるためのS字型濃度-応答曲線を得る。

20

【0130】

プロスタノイド受容体作動薬および拮抗薬アッセイ

細胞内cAMP蓄積の刺激（HEK293（ebna）細胞でのEP₂、EP₄、DPおよびIP）または阻害（ヒト赤白血病（HEL）細胞でのEP₃）あるいは細胞内カルシウムの移動（アポエクオリンで安定にトランスフェクションされたHEK（ebna）細胞でのEP₁、FPおよびTP）を測定する全細胞二次伝達物質アッセイを行って、受容体リガンドが作動薬であるか拮抗薬であるかを決定する。cAMPアッセイの場合、細胞を回収し、25mM HEPES（pH 7.4）を含むHBSSに再懸濁させる。インキュベーション液には100μM RO-20174（Biomolから入手可能なホスホジエステラーゼIV型阻害薬）を含有させ、EP₃阻害アッセイの場合に限り、15μM フォルスコリンも含有させて、cAMP産生を刺激する。サンプルを37℃で10分間インキュベートし、反応を停止し、cAMPレベルを測定する。カルシウム移動アッセイの場合、細胞にコファクター低減グルタチオンおよびコエレンテラジン（coelenterazine）を加え、細胞を回収し、ハムのF12培地に再懸濁する。細胞内発光蛋白エクオリンへのカルシウム結合によって誘発される発光をモニタリングすることで、カルシウム移動を測定する。リガンドをジメチルスルホキシド溶液で加え、全てのインキュベーションにおいて1体積%で一定に維持する。作動薬の場合、二次伝達物質応答をリガンド濃度の関数として表し、プロスタノイド標準と比較したEC₅₀値および最大応答の両方を計算する。拮抗薬の場合、シルド分析によって、リガンドが作動薬応答を阻害する能力を求め、K_Bと勾配値の両方を計算する。

30

【0131】

40

アレルギー体質ヒツジでのPGD2またはアレルゲン誘発鼻充血の予防

動物の準備：健常な成体ヒツジ（18～50kg）を用いる。動物の選択は、豚蛔虫抽出物の皮内注射に対する自然陽性皮膚反応に基づいて行う。

【0132】

50

鼻充血の測定：この実験は、非麻酔動物について行う。頭部を固定しながら、腹臥位で動物をカートに拘束する。マスク鼻腔測定法（rhinometry）の変法を用いて、鼻気道抵抗

(N A R) を測定する。経鼻的気管内チューブの挿管を行うために、鼻道に局所麻酔(2%リドカイン)を施す。管の末端を呼吸流量計につなぎ、流量および圧力信号を、N A Rのオンライン計算用コンピュータに接続されたオシロスコープで記録する。エアロゾル化液を投与することで(10回/鼻孔)、鼻刺激を行う。N A R充血における変化を、投与前および投与後60~120分間にわたって記録する。

【0133】

カニクイザルにおけるPGD2およびアレルゲン誘発鼻閉塞の予防

動物の準備：健常な成体雄カニクイザル(4~10kg)を用いる。動物の選択は、豚蛔虫抽出物の皮内注射に対する自然陽性皮膚反応に基づいて行う。各実験に先だって、試験用に選択したサルを、飲料水は自由に摂取させながら終夜絶食させる。翌朝、動物をケタミン(10~15mg/kgの筋肉注射)で鎮静化させてから、飼育ケージから出す。動物を加熱台(36°)に乗せ、ボラス用量(5~12mg/kg静注)のプロポフォール(propofol)を注射する。動物にカフ付き気管内チューブ(内径4~6mm)を挿管し、プロポフォールの連続静脈注入(25~30mg/kg/時)によって麻酔を維持する。生命徵候(心拍数、血圧、呼吸速度、体温)を、実験を通じてモニタリングする。

10

【0134】

鼻充血の測定：動物の呼吸抵抗の測定を、気管内チューブにつながった呼吸流量計によって行って、それが正常であることを確認する。エコビジョン(Ecovision)音響鼻腔計を用いて鼻充血を評価する。この方法は、鼻内部の非侵襲2Dエコー図を与える。鼻容量および鼻腔の長手方向での最小断面積を、特注ソフトウェア(Hood Laboratories, Mass, U. S. A.)の入ったラップトップコンピュータによって10秒以内に計算する。鼻投与を動物の鼻腔に直接行う(容量50μL)。鼻充血における変化を、投与前および投与後60~120分間にわたって記録する。鼻充血が起こると、それは鼻容量の低下として現れる。

20

【0135】

訓練された非麻酔リスザルにおける肺の力学

この試験手順では、エアロゾル曝露室内の椅子に訓練されたリスザルを座らせる。対照として、呼吸パラメータの肺力学測定値を約30分間記録して、その日における各サルの正常対照値を確認する。経口投与の場合、1%メトセル溶液(メチルセルロース、65H G、400cps)に化合物を溶解または懸濁させ、1mL/kgの容量で投与する。化合物のエアロゾル投与の場合、デビルビス(DeVilbiss)超音波ネプライザーを用いる。前投与期間は、サルに対してPGD2または豚回蛔虫抗原の1:25希釀液のエアロゾル投与を行う前の5分~4時間で変える。

30

【0136】

投与後、気道抵抗(R_L)および動的コンプライアンス(C_{dyn})などの各呼吸パラメータについての対照値からのパーセントとして、毎分のデータをコンピュータによって計算する。次に、各被験化合物の結果を投与後最低60分間得て、それを上記サルについて以前に得られている経過的基底線対照値と比較する。さらに、各サルについての投与後60分間における全体的値(経過的基底線値および試験値)について別個に平均を求め、それを用いて被験化合物による媒介物質または蛔虫抗原応答の全体的阻害パーセントを計算する。統計解析については、対応のあるt検定を用いる(参考文献: McFarlane, C. S. et al., Prostaglandins, 28, 173-182 (1984) and McFarlane, C. S. et al., Agents Actions, 22, 63-68 (1987)。)。

40

【0137】

アレルギー体質ヒツジにおける誘発気管支収縮の予防

動物の準備：平均体重35kg(範囲18~50kg)の成体ヒツジを用いる。使用する動物はいずれも2種類の基準、すなわちa)豚蛔虫抽出物の1:1000または1:10000希釀液に対する自然皮膚反応を有すること(Greer Diagnostics, Lenois, NC);およびb)急性気管支収縮および遅発性気管支閉塞の両方で、豚蛔虫による吸入投与に対して応答した経歴があること(W. M. Abraham et al., Am. Rev. Resp. Dis., 128, 83

50

9-44 (1983)) という基準を満足するものである。

【0138】

気道力学の測定：非鎮静化ヒツジを、頭部を固定しながら腹臥位でカートに拘束する。2 % リドカイン溶液による鼻道の局所麻酔後、バルーンカテーテルを一方の鼻孔から下部食道内へ進める。次に動物に、ガイドとしてフレキシブル光ファイバー気管支鏡を用いて、他方の鼻孔からカフ付き気管内チューブを挿管する。吸気によって明瞭に識別可能な心原性オシレーションを伴う負圧たわみが生じるように配置された食道バルーンカテーテル（空気 1 mL が充填されている）で、胸膜圧を推定する。気管における側圧を、経鼻的気管内チューブを通って進み、そのチューブの先端に対して遠位に配置された側孔カテーテル（内径 2.5 mm）で測定する。肺内外圧差、すなわち気管圧と胸膜圧との間の差を、差圧式変換器（DP 45；Validyne Corp., Northridge, CA）を用いて測定する。肺抵抗（ R_L ）の測定を行うには、経鼻的気管内チューブの末端を呼吸流量計に接続する（Fleisch, Dyna Sciences, Blue Bell, PA）。流量および肺内外圧差の信号を、肺内外圧差、積算によって得られる呼吸容量および流量からの R_L のオンライン計算用の PDP-11 デジタルコンピュータ（Digital Equipment Corp., Maynard, MA）につながったオシロスコープ（DR-12型；Electronics for Medicine, White Plains, NY）で記録する。息 10 ~ 15 回の分析を用いて R_L を求める。体幹体積変動計で胸部ガス容量（ V_{t_g} ）を測定して、比肺抵抗（ $SR_L = R_L \cdot V_{t_g}$ ）を得る。
10

【0139】

以下の実施例によって本発明を説明するが、本発明はこれら実施例によって限定されるものではない。なお下記実施例においては別段の断りがない限り、
20

1. 式 I の最終生成物はいずれも、NMR、TLC および元素分析または質量分析によつて分析した。

【0140】

2. 中間体は、NMR および TLC によって分析した。

【0141】

3. ほとんどの化合物について、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー、再結晶および／または洗い（溶媒中の懸濁とそれに続く固体の濾過）によって精製を行つた。
30

【0142】

4. 反応経過は薄層クロマトグラフィー（TLC）によって追跡し、反応時間は例示のみを目的として示してある。

【0143】

5. エナンチオマー過剰率は、キラルカラムであるキラルパック（ChiralPak）AD；
250 × 4.6 mm を用いる順相 HPLC で測定した。

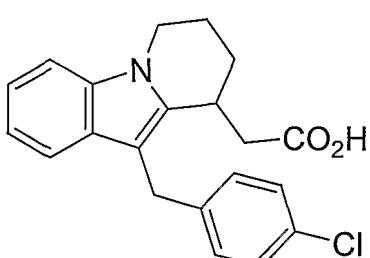
【0144】

（実施例 1）

(+/-) - [10-(4-クロロベンジル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[1,2-a]インドール-9-イル]酢酸

【0145】

【化 31】



【0146】

段階1：3-(4-クロロベンジル)-1H-インドール

3M MeMgBrのエーテル溶液30mLを高搅拌しながら、それにインドール10gのエーテル(100mL)溶液を滴下した。添加終了後、混合物を30分間加熱還流し、p-クロロ臭化ベンジル22gを処理した。反応混合物を3時間還流し、NH₄Clの飽和水溶液50mLで反応停止し、エーテル200mLで抽出した。エーテル層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物をトルエンで溶離を行うシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物6gをベージュ固体として得た。

【0147】

【化32】

¹⁰
1H NMR(アセトン-d₆) δ 7.42 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.26 (4H, dd), 7.15 (1H, s), 7.07 (1H, t), 6.95 (1H, t), 4.10 (2H, s).

【0148】

段階2：2-(プロモ-3-(4-クロロベンジル)-1H-インドール)

3-(4-クロロベンジル)-1H-インドール2gのCCl₄(50mL)溶液に、NBS 1.8gを加えた。反応混合物を室温で1時間搅拌し、5:1ヘキサン/EtOAc 50mLで希釈した。混合物をシリカゲル層で濾過し、濾液を減圧下に濃縮して粗標題化合物を得た。それをそれ以上精製せずに次の段階に用いた。

【0149】

【化33】

²⁰
1H NMR(アセトン-d₆) δ 7.40 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.25 (4H, dd), 7.10 (1H, t), 6.09 (1H, t), 4.08 (2H, s)

【0150】

段階3：4-[2-(プロモ-3-(4-クロロベンジル)-1H-1-インドール)ブタノ酸エチル]

段階2からの生成物0.32gのDMF(5mL)溶液を高搅拌しながら、それにNaH(鉱油中60%品)0.045g、4-プロモ酪酸エチル0.2mLおよびn-Bu₄NiO.02gの順で加えた。混合物を室温で45分間搅拌し、飽和NH₄Cl水溶液5mLおよび水5mLで反応停止し、1:1ヘキサン/EtOAc 40mLで抽出した。抽出液をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を9:1ヘキサン/EtOAcで溶離を行うシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物0.3gを油状物として得た。

【0151】

【化34】

³⁰
1H NMR(アセトン-d₆) δ 7.49 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.27 (4H, dd), 7.16 (1H, t), 7.02 (1H, t), 4.35 (2H, t), 4.10 (2H, s), 4.05 (2H, q), 2.38 (2H, t), 2.12 (2H, m), 1.18 (3H, t).

【0152】

段階4：4-[2-(プロモ-3-(4-クロロベンジル)-1H-1-インドリル)ブタノール]

段階3からの生成物0.3gのTHF(5mL)溶液を-78で高搅拌しながら、それに水素化ジイソブチルアルミニウム溶液(4mL、1Mヘキサン溶液)を滴下した。-78で30分間搅拌後、アセトン1mLと次に酒石酸カリウムナトリウム20%水溶液10mLで反応停止した。混合物を1:1ヘキサン/EtOAc 20mLで抽出し、抽出液をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を8:1ヘキサン/EtOAcで溶離を行うシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物0.19gを得た。

10

20

30

40

50

油状物として得た。

【0153】

【化35】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 9.72 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.27 (4H, dd), 7.16 (1H, t), 7.01 (1H, t), 4.32 (2H, t), 4.10 (2H, s), 2.56 (2H, t), 2.06 (2H, m).

【0154】

段階5：(E)-6-[2-ブロモ-3-(4-クロロベンジル)-1H-1-インドリル]-2-ヘキセン酸エチル

10

段階4で得られた生成物のTHF (8mL) 溶液に、(カルボエトキシメチレン)トリフェニルホスホラン0.3gを加えた。反応混合物を50℃で2時間攪拌し、10:1ヘキサン/EtOAc 20mLで希釈した。混合物をシリカゲル層で濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、9:1ヘキサン/EtOAcで溶離を行うシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物0.2gを油状物として得た。

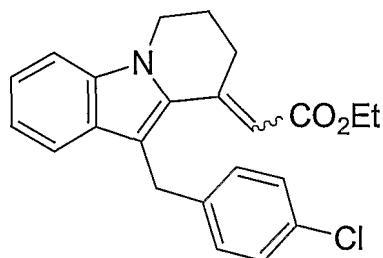
【0155】

段階6：E/Z-2-[10-(4-クロロベンジル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[1,2-a]インドール-9-イリデン]酢酸エチル

【0156】

【化36】

20



【0157】

30

段階5からの生成物0.13gのDMF (4mL) 溶液をN₂雰囲気下に高攪拌しながら、それにn-Bu₄NCl 0.75g、Et₃NO 1mLおよびPd(AcO)₂ 0.022gをその順に加えた。混合物を75℃で1時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を6:1ヘキサン/EtOAcで溶離を行うシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、移動性が高い方の異性体0.07gと次に移動性が低い方の異性体0.06gを得た。

【0158】

【化37】

¹H NMR (アセトン-d₆) (移動性の高い異性体) δ 7.56 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.30 (2H, d), 7.23 (1H, t), 7.18 (2H, d), 7.19 (1H, t), 6.08 (1H, s), 4.35 (2H, s), 4.23 (2H, t), 4.10 (2H, q), 3.28 (2H, m), 2.14 (2H, m), 1.20 (3H, t).

40

¹H NMR (アセトン-d₆) (移動性の低い異性体) δ 7.38 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.22 (2H, d), 7.10-7.20 (3H, m), 7.45 (2H, t), 7.45 (1H, t), 4.27 (2H, s), 4.15 (2H, t), 4.08 (2H, q), 3.47 (2H, s), 2.63 (2H, m), 1.14 (3H, t).

【0159】

段階7：(+/-)-2-[10-(4-クロロベンジル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[1,2-a]インドール-9-イル酢酸エチル

50

段階 6 で得られた移動性が低い方の異性体 0.06 g および Pd/C (5 重量 %) 0.03 g の EtOAc 25 mL 中混合物を、約 0.28 MPa (40 psi) の H₂ 下に 3 時間振盪した。混合物をセライト層で濾過し、濾液を濃縮した。残留物を 6 : 1 ヘキサン / EtOAc で溶離を行うシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 0.05 g を油状物として得た。

【0160】

【化38】

¹⁰
1H NMR (アセトン-d₆) δ 7.30 (1H, d), 7.28 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.18 (2H, d), 7.09 (1H, t), 6.97 (2H, t), 4.38 (1H, m), 4.02-4.13 (4H, m), 3.78 (1H, td), 3.70 (1H, m), 2.63 (1H, dd), 2.50 (1H, dd), 2.20 (1H, m), 1.85-2.05 (3H, m), 1.18 (3H, t).

【0161】

段階 8 : (+/-) - [10 - (4 - クロロベンジル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリド [1, 2 - a] インドール - 9 - イル] 酢酸

段階 7 からの生成物 0.03 g の THF (2 mL) および MeOH (1 mL) 溶液を攪拌しながら、それに 1N LiOH 溶液 1 mL を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、AcOH 1 mL およびブライン 5 mL で反応停止した。混合物を EtOAc 20 mL で抽出し、抽出液を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を 10 : 1 ヘキサン / EtOAc から洗って、標題化合物 0.02 g をベージュ固体として得た。

【0162】

【化39】

1H NMR (アセトン-d₆) δ 7.30 (1H, d), 7.22 (4H, dd), 7.08 (1H, t), 6.96 (2H, t), 4.30 (1H, m), 4.12 (2H, q), 3.80 (1H, td), 3.72 (1H, m), 2.65 (1H, dd), 2.52 (1H, dd), 2.22 (1H, m), 1.90-2.05 (3H, m).

MS (-APCI) m/z 352.3 (M-H)⁺.

【0163】

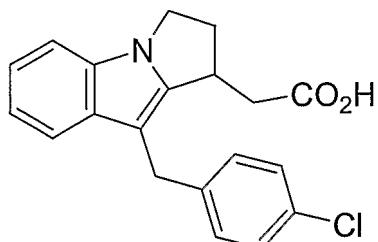
30

(実施例 2)

(+/-) - [9 - (4 - クロロベンジル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【0164】

【化40】



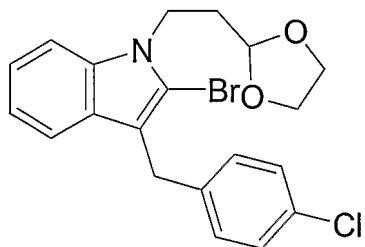
40

【0165】

段階 1 : 2 - ブロモ - 3 - (4 - クロロベンジル) - 1 - [2 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) エチル] - 1H - インドール

【0166】

【化41】



【0167】

10

実施例1の段階2からの生成物0.32gのDMF(5mL)溶液を高搅拌しながら、それにNaH(鉱油中60%品)0.055g、2-(2-ブロモエチル)-1,3-ジオキソラン0.27mLおよびn-Bu₄NI 0.01gをその順に加えた。混合物を室温で3時間搅拌し、飽和NH₄Cl水溶液5mLおよび水5mLで反応停止し、1:1ヘキサン/EtOAc 50mLで抽出した。抽出液をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、9:1ヘキサン/EtOAcで溶離を行うシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物0.3gを油状物として得た。

【0168】

【化42】

¹H NMR(アセトン-d₆) δ 7.43(2H, d), 7.27(4H, dd), 7.17(2H, t), 7.00(1H, t), 4.90(1H, t), 4.39(2H, t), 4.10(2H, s), 3.96(2H, m), 3.82(2H, m), 2.05(2H, m).

20

【0169】

段階2：(E)-5-[2-ブロモ-3-(4-クロロベンジル)-1H-1-インドリル]-2-ペンテン酸エチル

段階1からの生成物0.3gのAcOH(8mL)および水(2mL)溶液を45℃で3日間搅拌した。混合物をトルエン20mLと2回共留去することで濃縮し、残留物をTHF 10mLに溶かし、(カルボエトキシメチレン)トリフェニルホスホラン0.35gで処理した。反応混合物を50℃で2時間搅拌し、5:1ヘキサン/EtOAc 50mLで希釈し、シリカゲル層で濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を9:1ヘキサン/EtOAcで溶離を行うシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物0.3gを油状物として得た。

30

【0170】

【化43】

¹H NMR(アセトン-d₆) δ 7.50(1H, d), 7.42(1H, d), 7.25(4H, s), 7.18(2H, t), 7.00(1H, t), 6.90-7.02(1H, dt), 5.78(1H, d), 4.49(2H, t), 4.00-4.13(4H, m), 2.70(2H, m), 1.20(3H, t).

40

【0171】

段階3：(+/-)-[9-(4-クロロベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

段階2の生成物を原料として、実施例1における段階6～8に記載の手順に従うことでの標題化合物をベージュ固体として製造した。

【0172】

【化44】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.42 (1H, d), 7.20-7.28 (5H, m), 7.03 (1H, t), 6.92 (1H, t), 4.16 (1H, m), 4.12 (2H, s), 4.06 (1H, m), 3.18 (1H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 2.55 (1H, dd), 2.40 (1H, m).

MS (-APCI) m/z 338.3 (M-H)⁺.

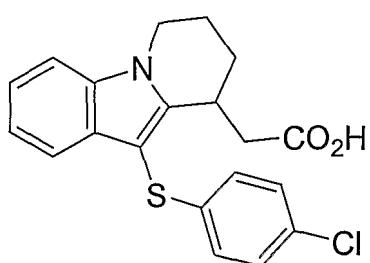
【0173】

(実施例3)

(+/-) - [10 - [(4 - クロロフェニル)スルファニル] - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル] 酢酸

【0174】

【化45】



10

20

【0175】

段階1 : 3 - [(4 - クロロフェニル)スルファニル] - 1 H - インドール

インドール 5 . 2 g の D M F (100 mL) 溶液を高攪拌しながら、それに N a H (鉛油中 60% 品) 2 . 9 g を加えた。15分間攪拌後、ビス(4 - クロロフェニル)ジスルフィド 14 . 4 g を加えた。得られた混合物を 14 時間攪拌し、A c O H 15 mL で反応停止し、減圧下に濃縮した。残留物を 1 : 1 ヘキサン / E t O A c 200 mL に溶かし、シリカゲル層で濾過した。濾液を濃縮し、粗生成物を 10 : 1 ヘキサン / E t O A c 50 mL から洗って、標題化合物 8 . 5 g を白色固体として得た。

30

【0176】

【化46】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.70 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.18-7.25 (3H, m), 7.03-7.13 (3H, m).

【0177】

段階2 : (+/-) - [9 - [(4 - クロロフェニル)スルファニル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

40

段階1 で得られた生成物を原料として、実施例1段階2～8に記載の手順に従って標題化合物を合成した。

【0178】

【化47】

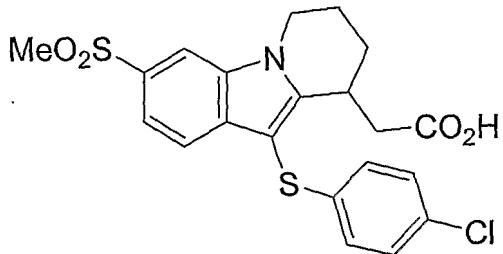
¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.46 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.13-7.25 (3H, m), 7.10 (1H, t), 6.99 (2H, d), 4.33 (1H, m), 4.00 (1H, m), 3.78 (1H, m), 2.85 (1H, dd), 2.72 (1H, dd), 2.25 (1H, m), 1.95-2.10 (3H, m).

【0179】

50

(実施例 4)

(+ / -) [1 0 - [(4 - クロロフェニル) スルファニル] - 3 - (メチルスルホニル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル] 酢酸
 【 0 1 8 0 】
 【 化 4 8 】



10

【 0 1 8 1 】

段階 1 : 6 - (メチルスルファニル) - 1 H - 2 - インドールカルボン酸エチル
 3 - (メチルチオ) アニリンおよび 2 - メチルアセト酢酸エチルを原料として、メトキシ - 3 - メチル - 1 H - 2 - インドールカルボン酸エチルに関して刊行されている手順 (T. Gan et al., J. Org. Chem., 1997, 62, 9298-9304) に従うことで標題化合物を製造した。

【 0 1 8 2 】

20

【 化 4 9 】

^1H NMR (アセトン -d₆) δ 7.60 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.13 (1H, d), 7.05 (dd), 4.35 (2H, q), 2.52 (3H, s), 1.35 (3H, t).

【 0 1 8 3 】

段階 2 : 1 H - 6 - インドリルメチルスルフィド

6 - (メチルスルファニル) - 1 H - 2 - インドールカルボン酸エチルを原料として、刊行されている脱炭酸手順に従うことによって標題化合物を製造した (T. Gan et al., J. Org. Chem., 1997, 62, 9298-9304) 。

30

【 0 1 8 4 】

【 化 5 0 】

^1H NMR (アセトン -d₆) δ 7.50 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.28 (1H, m), 7.00 (dd), 6.42 (1H, bs), 2.47 (3H, s).

【 0 1 8 5 】

段階 3 : 1 H - 6 - インドリルメチルスルホン

1 H - 6 - インドリルメチルスルフィド 0 . 1 g の 2 : 1 C H₂ C l₂ / M e O H (5 m L) 溶液を冷却して 0 とし、それに M M P P 0 . 4 g を加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、飽和 N a₂ C O₃ 水溶液 5 m L およびブライン 5 m L で反応停止した。混合物を 1 : 2 ヘキサン / E t O A c 4 0 m L で抽出し、抽出液を N a₂ S O₄ で脱水し、濃縮した。残留物を 1 : 1 ヘキサン / E t O A c で溶離を行うシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 0 . 0 8 g を白色固体として得た。

40

【 0 1 8 6 】

【 化 5 1 】

^1H NMR (アセトン -d₆) δ 8.07 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.65 (1H, m), 7.55 (1H, d), 6.63 (1H, bs), 3.08 (3H, s).

50

【0187】

段階4：(+/-) - [10 - [(4-クロロフェニル)スルファニル] - 3 - (メチルスルホニル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリド[1, 2-a]インドール - 9 - イル]酢酸

1H - 6 - インドリルメチルスルホンを原料として、実施例3の段階1および実施例1の段階2～8に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0188】

【化52】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 8.08 (1H, s), 7.67 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.20 (2H, d), 7.03 (2H, d), 4.50 (1H, m), 4.20 (1H, m), 4.83 (1H, m), 3.10 (3H, s), 2.70-2.90 (2H, m), 2.30 (1H, m), 2.00-2.20 (3H, m).

10

【0189】

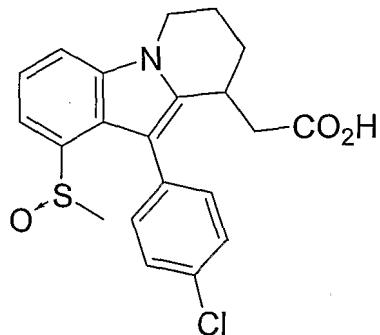
(実施例5)

(+/-) - [10 - (4-クロロフェニル) - 1 - (メチルスルフィニル) - 6, 7, 8, 9 - テトラ - ヒドロ - ピリド[1, 2-a]インドール - 9 - イル]酢酸

【0190】

【化53】

20



30

【0191】

段階1：(+/-) - 2 - (4-クロロベンジル) - 3 - オキソブタン酸エチル

NaH (1.6 g, 40 mmol) の DMF (60 mL) 懸濁液に0で、アセト酢酸エチル (5.7 g, 44 mmol) を加えた。混合物を30分間攪拌し、p-クロロ臭化ベンジル (8.2 g, 40 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、水で反応停止し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、10% EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物6.5 gを無色油状物として得た。

【0192】

【化54】

40

¹H NMR (アセトン-d₆) δ. 7.32-7.20 (4H, m), 4.15-4.03 (2H, m), 3.93 (1H, t), 3.18-3.01 (2H, m), 2.09 (3H, s), 1.15 (3H, t).

【0193】

段階2：2, 4 -ジプロモ - 5 - (メチルスルファニル)アニリン

3 - (メチルチオ)アニリン (4 g, 29 mmol) の5:1 THF / ピリジン混合液 (150 mL) 中溶液に0で、PyH · Br₃ (18.4 g, 57 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合物を0で2時間攪拌し、昇温させ、EtOAcで溶離を行うセライ

50

ト層で濾過した。有機層を飽和NaHSO₃水溶液、1N HClおよびブラインで洗浄し、濃縮した。残留物を20%EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物7.7gを橙赤色油状物として得た。

【0194】

【化55】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.47 (1H, s), 6.76 (1H, s), 5.13 (2H, br s), 2.38 (3H, s).

【0195】

段階3：5,7-ジプロモ-3-(4-クロロフェニル)-4-(メチルスルファニル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチル 10

段階2のアニリン(5.95g、20mmol)の水(13mL)および濃HCl(8mL)懸濁液に0で、NaNO₂溶液(1.52g)の水溶液(水3mL)を加えた。混合物を0で15分間攪拌し、NaOAcを加えることでpH3に調節した。別のフラスコで、段階1のエステル(5.1g、20mmol)のEtOH(27mL)溶液をKOH水溶液(1.12g)の水溶液(水3mL)で処理した。溶液を冷却して-5とし、アルカリ性溶液にジアゾニウム塩を加えた。NaOAcでpHを5に調節し、混合物を0で16時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、3N HClのEtOH溶液にゆっくり加え、70で2時間攪拌した。EtOHを留去によって除去し、水を加えた。水層をCH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を25%EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物2.1gを橙赤色固体として得た。

【0196】

【化56】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.88 (1H, s), 7.55-7.37 (4H, m), 4.12 (2H, q), 2.01 (3H, s), 1.07 (3H, t). MS (-APCI) m/z 502.0 (M-H)⁻

【0197】

30

段階4：3-(4-クロロフェニル)-4-(メチルスルファニル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチル

段階3のインドール(2.1g)のEtOAc(200mL)溶液に、5%パラジウム/炭素(1g)を加えた。混合物をH₂雰囲気(約0.34MPa(50psi))下に24時間振盪し、EtOAcで溶離を行うシリカゲル層で濾過し、濾液を濃縮して標題化合物を白色固体(1.5g)として得た。それをそのまま用いた。

【0198】

段階5：3-(4-クロロフェニル)-4-(メチルスルファニル)-1H-インドール-2-カルボン酸

40

段階4のエステル(1.5g)のEtOH(15mL)溶液に1N KOH溶液(13mL)を加えた。反応混合物を1時間還流攪拌した。有機溶媒を留去によって除去し、水溶液を3N HClで酸性とし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮して標題化合物を白色固体として得た(1.4g)。

【0199】

【化57】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.41-7.35 (5H, m), 7.27 (1H, t), 6.85 (1H, d), 2.29 (3H, s).

【0200】

段階6：3-(4-クロロフェニル)-1H-インドール-4-イルメチルスルフィド

50

段階 5 の酸 1 . 4 g のキノリン (1 0 m L) 溶液に、銅粉末 1 0 0 m g を加えた。反応混合物を加熱還流させ、2 時間攪拌した。銅粉末を濾過によって除去し、6 N H C l を濾液に加えた。水層を E t O A c で抽出し、合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ で脱水し、濃縮した。残留物を 1 0 % E t O A c / ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 7 5 0 m g を橙赤色固体泡状物として得た。

【 0 2 0 1 】

【 化 5 8 】

¹H NMR (アセトン -d₆) δ 7.48 (2H, d), 7.37 (2H, d), 7.33-7.29 (2H, m), 7.13 (1H, t),

6.92 (1H, d), 2.31 (3H, s).

10

【 0 2 0 2 】

段階 7 : 2 - プロモ - 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - インドール - 4 - イルメチルスルフィド

段階 6 のインドール (6 5 0 m g 、 2 . 4 m m o l) の C C l ₄ (1 5 m L) 溶液に、 N B S (4 6 5 m g 、 2 . 6 m m o l) を加えた。反応混合物を加熱して 5 0 とし、 1 5 分間攪拌した。得られた懸濁液を 5 0 % E t O A c / ヘキサンで溶離を行う S i O ₂ 層で濾過し、濃縮した。標題化合物を褐色様固体泡状物として定量的収率で得て、そのまま用いた。

【 0 2 0 3 】

20

段階 8 : 4 - [2 - プロモ - 3 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メチルスルファニル) - 1 H - インドール - 1 - イル] プタン酸エチル

段階 7 のインドール (5 2 5 m g 、 1 . 5 m m o l) の D M F (5 m L) 溶液に、 0 で N a H (7 2 m g 、 1 . 8 m m o l 、 オイル中 6 0 % 品) を加えた。反応混合物を 0 で 1 5 分間攪拌し、テトラ - n - プチルアンモニウムヨージド (1 8 0 m g) を加え、次に 4 - プロモ酪酸エチル (4 0 6 m g 、 2 . 1 m m o l) を加えた。得られた混合物を室温で 1 時間 3 0 分間攪拌し、飽和 N H ₄ C l 水溶液で反応停止し、 E t O A c で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、 N a ₂ S O ₄ で脱水し、濃縮した。残留物を 1 0 % E t O A c / ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 3 3 0 m g を淡黄色油状物として得た。

30

【 0 2 0 4 】

【 化 5 9 】

¹H NMR (アセトン -d₆) δ 7.45-7.38 (5H, m), 7.23 (1H, t), 6.92 (1H, d), 4.41 (2H, t), 4.12 (2H, q), 2.42 (2H, t), 2.29 (3H, s), 2.14-2.04 (2H, m), 1.18 (3H, t).

【 0 2 0 5 】

段階 9 : 4 - [2 - プロモ - 3 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メチルスルファニル) - 1 H - インドール - イル] プタナール

段階 8 のエステル (3 3 0 m g 、 0 . 7 m m o l) の E t ₂ O (5 m L) 溶液に - 7 8 で、 D I B A L (2 m L 、 1 M ヘキサン溶液) を加えた。反応混合物を - 7 8 で 3 0 分間攪拌し、アセトン 0 . 5 m L で反応停止した。1 N H C l を加え、分液を行い、水層を E t ₂ O で抽出した。合わせた有機層を M g S O ₄ で脱水し、濃縮した。残留物を 4 0 % E t O A c / ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 2 7 0 m g を淡黄色固体として得た。

40

【 0 2 0 6 】

【化60】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 9.75 (1H, s), 7.44-7.38 (5H, m), 7.21 (1H, t), 6.90 (1H, d), 4.37 (2H, t), 2.62 (2H, t), 2.29 (3H, s), 2.11-2.02 (2H, m).

【0207】

段階10：(2E, Z)-6-[2-ブロモ-3-(4-クロロフェニル)-4-(メチルスルファニル)-1-インドール-1-イル]-2-ヘキセン酸エチル

段階9のアルデヒド (265mg、0.6mmol) のTHF (10mL) 溶液に室温で、(エトキシカルボニルメチレン)トリフェニルホスホラン (500mg、1.4mmol) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、30% EtOAc/ヘキサンで溶離を行うSiO₂層で濾過し、濃縮して標題化合物300mgを淡黄色油状物として得た。

【0208】

【化61】

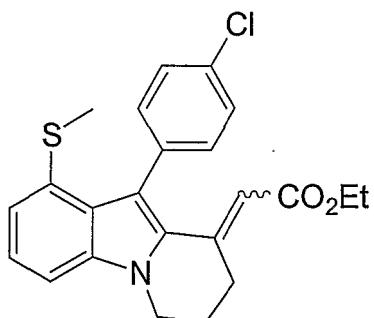
¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.44-7.37 (5H, m), 7.17 (1H, t), 6.95-6.87 (2H, m), 5.84 (1H, d), 4.38 (2H, t), 4.12 (2H, q), 2.36 (2H, q), 2.29 (3H, s), 2.06-1.96 (2H, m), 1.21 (3H, t). MS (+APCI) m/z 413.1, 415.1 (M-Br)⁺

【0209】

段階11：(2E, Z)-(10-(4-クロロフェニル)-1-(メチルスルファニル)-7,8-ジヒドロピリド[1,2-a]インドール-9(6H)-イリデン)エタン酸エチル

【0210】

【化62】



【0211】

段階10のインドール (270mg、0.6mmol) のDMF (8mL) 溶液に室温で、テトラ-n-ブチルアンモニウムヨージド (164mg、0.6mmol)、酢酸パラジウム (II) (65mg) およびトリエチルアミン 200μLを加えた。反応混合物を加熱して75℃とし、2時間攪拌し、冷却し、50% EtOAc/ヘキサンで溶離を行うSiO₂層で濾過し、濾液を濃縮して所望の化合物300mgを得た。それをそのまま用いた。

【0212】

段階12：(+/-)-[10-(4-クロロフェニル)-1-(メチルスルファニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-ピリド[1,2-a]インドール-9-イル]酢酸エチル

段階11のインドール (300mg) のEtOAc (15mL) 溶液に、5%パラジウム/炭素 (100mg) を加えた。混合物をH₂雰囲気 (約0.34MPa (50psi)) 下に12時間振盪し、EtOAcで溶離を行うシリカゲル層で濾過し、濾液を濃縮し

た。残留物を 30% E t O A c / ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 170 mg を淡黄色シロップとして得た。それをそのまま用いた。

【 0 2 1 3 】

段階 13 : (+/-) - [10 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (メチルスルフィニル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル] 酢酸
チル

段階 12 のスルフィド (110 mg, 0.1 mmol) の C H₂ C l₂ / M e O H (10 : 1) (8 mL) 溶液に 0° で、M M P P (79 mg, 0.1 mmol) を加えた。反応混合物を 0° で 1 時間攪拌し、飽和 N a H C O₃ 水溶液で反応停止し、E t O A c で抽出した。有機層を N a₂ S O₄ で脱水し、濃縮した。残留物を、70% E t O A c / ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、極性が低い方のジアステレオマー - 40 mg および極性が高い方のジアステレオマー - 38 mg を白色固体として得た。
10

【 0 2 1 4 】

極性が低い方のジアステレオマー

【 0 2 1 5 】

【 化 6 3 】

1H NMR (アセトン-d₆) δ 7.70 (1H, dd), 7.58 (1H, dd), 7.56-
7.36 (5H, m), 4.37-4.32 (1H, m), 4.15-4.05 (1H, m), 3.95 (2H, q), 3.86-3.78 (1H, m),
2.40 (1H, dd), 2.25-2.03 (4H, m), 2.08 (3H, s), 1.95-1.86 (1H, m), 1.10 (3H, t).
20

極性が高い方のジアステレオマー

【 0 2 1 6 】

【 化 6 4 】

1H NMR (アセトン-d₆) δ 7.75 (1H, dd), 7.56 (1H, dd), 7.52-
7.34 (5H, m), 4.39-4.34 (1H, m), 4.07-3.98 (3H, m), 3.51-3.46 (1H, m), 2.67-2.53
(2H, m), 2.40 (3H, s), 2.31-2.22 (1H, m), 2.11-1.88 (3H, m), 1.12 (3H, t).
30

【 0 2 1 7 】

段階 14 : (+/-) - [10 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (メチルスルフィニル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル] 酢酸

段階 13 のエステルの T H F / M e O H (3 : 1) 混合液中溶液に室温で、1N L i O H (水溶液) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、A c O H (0.5 mL) およびブライン (5 mL) を加えた。水層を E t O A c で抽出し、合わせた有機層を N a₂ S O₄ で脱水し、濃縮した。残留物を E t O A c / ヘキサン中で洗って、所望の酸を白色固体として得た。段階 13 からの各異性体を、その条件下で加水分解した。
40

【 0 2 1 8 】

段階 13 の極性が低い方のジアステレオマーから

【 0 2 1 9 】

【 化 6 5 】

1H NMR (メタノール-d₄) δ 7.65 (1H, d),
7.61 (1H, d), 7.51-7.35 (5H, m), 4.37-4.29 (1H, m), 4.09-4.02 (1H, m), 3.79-3.71 (1H,
m), 2.40 (1H, dd), 2.24 (3H, s), 2.23-1.91 (5H, m). MS (-APCI) m/z 400.2 (M-H)⁺.

段階 13 の極性が高い方のジアステレオマーから

【0220】

【化66】

¹H NMR (¹³C-NMR -d₄) δ 7.67 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.47-7.28 (5H, m), 4.37-4.31 (1H, m), 4.08-3.96 (1H, m), 3.53-3.47 (m, 1H), 2.56 (3H, s), 2.54-1.98 (6H, m). MS (-APCI) m/z 400.2 (M-H)⁻.

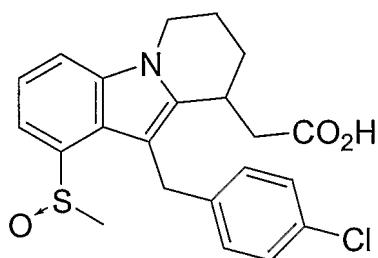
【0221】

(実施例6)

(+/-) - [10-(4-クロロベンジル)-1-(メチルスルフィニル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[1,2-a]インドール-イル]酢酸

【0222】

【化67】



【0223】

段階1：4-ブロモ-1H-インドール

2-ブロモ-6-ニトロトルエン(3.2g、15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(5.4g、45mmol)およびピロリジン(1.1g、15mmol)DMF 30mL中で混合し、110で加熱した。反応混合物を110で2.5時間攪拌し、水を加えた。水層をEt₂Oで抽出し、合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濃縮した。褐色シロップを80%AcOH水溶液(80mL)に溶かし、加熱して75とした。次に、Zn粉末(8.5g、130mmol)を少量ずつ1時間かけて加え、昇温させて85して2時間経過させた。反応混合物を濾過し、水を加えた。水層をEt₂Oで抽出し、合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および水で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を20%EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物2gを緑色様油状物として得た。それをそのまま用いた。

【0224】

段階2：4-ブロモ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール

段階1のインドール(8.9g、45mmol)のDMF(150mL)溶液に0で、NaH(2.2g、55mmol、オイル中60%品)を少量ずつ加えた。反応混合物を0で30分間攪拌し、トリイソプロピルシリルクロライド(10.5g、55mmol)を加えた。反応混合物を30分間攪拌し、Et₂O 400mLを加えた。飽和NH₄Cl水溶液で反応停止し、Et₂Oで抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を100%ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物16gを白色固体として得た。

【0225】

10

20

30

40

【化68】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.61 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.08 (1H, t), 6.65 (1H, d); 1.85-1.75 (3H, m), 1.14 (18H, d).

【0226】

段階3：4-(メチルスルファニル)-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール

段階2のインドール(2.9g、8mmol)のEt₂O(50mL)溶液に-78で、t-BuLi(11mL、18mmol)を加えた。反応混合物を-78で10分間攪拌し、ジメチルジスルフィド(2.3g、25mmol)を加えた。反応混合物を30分間攪拌し、水で反応停止した。分液を行い、水層をEt₂Oで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を5%EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物2.5gを無色油状物として得た。

【0227】

【化69】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.43-7.36 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.97 (1H, d), 6.68 (1H, d), 2.53 (3H, s), 1.82-1.73 (3H, m), 1.14 (18H, d).

20

【0228】

段階4：3-ブロモ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-4-イルメチルスルフィド

段階3のインドール(500mg、1.6mmol)のTHF(10mL)溶液に-78で、NBS(280mg、1.6mmol)を加えた。反応混合物を30分間攪拌し、溶媒を留去によって除去した。残留物を5%EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物540mgを淡黄色油状物として得た。

【0229】

【化70】

30

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.45-7.36 (2H, m), 7.13 (1H, t), 6.96 (1H, d), 2.52 (3H, s), 1.82-1.73 (3H, m), 1.14 (18H, d).

【0230】

段階5：3-(4-クロロベンジル)-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-4-イルメチルスルフィド

段階4のインドール(2.4g、6mmol)のEt₂O(50mL)溶液に-78で、t-BuLi(7mL、12mmol)を加えた。反応混合物を-78で10分間攪拌し、p-クロロ臭化ベンジル(3.6g、18mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、飽和水溶液NH₄Clで反応停止した。分液を行い、水層をEt₂Oで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、5%EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物1.9gを淡黄色油状物として得た。それをそのまま用いた。

40

【0231】

段階6：3-(4-クロロベンジル)-1H-インドール-4-イルメチルスルフィド

段階5のインドール(1.9g、4.3mmol)のTHF(20mL)溶液に0で、1M TBAF(7mL、6mmol)を加えた。反応混合物を0で1分間攪拌し、水を加えた。分液を行い、水層をEt₂Oで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で脱

50

水し、濃縮した。残留物を 20% E t O A c / ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 700 mg を淡黄色油状物として得た。

【0232】

【化71】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.28-7.20 (5H, m), 7.08 (1H, t), 6.98 (1H, s), 6.87 (1H, d), 4.41 (2H, s), 2.41 (3H, s).

【0233】

段階7：2 - プロモ - 3 - (4 - クロロベンジル) - 1 H - インドール - 4 - イルメチルスルフィド 10

段階6のインドール (700 mg, 2.4 mmol) の CCl₄ (15 mL) 溶液に、NBS (475 mg, 2.7 mmol) を加えた。反応混合物を加熱して 50 ℃ とし、20 分間攪拌した。得られた懸濁液を 50% E t O A c / ヘキサンで溶離を行う SiO₂ 層で濾過し、濃縮した。標題化合物を褐色様固体泡状物として定量的収率で得て、それをそのまま用いた。

【0234】

段階8：4 - [2 - プロモ - 3 - (4 - クロロベンジル) - 4 - (メチルスルファニル) - 1 H - インドール - 1 - イル] ブタン酸エチル

段階7のインドール (800 mg, 2.4 mmol) の DMF (15 mL) 溶液に、NaH (136 mg, 3.4 mmol、オイル中 60% 品) を 0 ℃ 加えた。反応混合物を 0 ℃ で 15 分間攪拌し、テトラ-n-ブチルアンモニウムヨージド (300 mg) を加え、次に 4 - プロモ酪酸エチル (663 mg, 3.3 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、飽和 NH₄Cl 水溶液で反応停止し、E t O A c で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を、20% E t O A c / ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 690 mg を褐色油状物として得た。

【0235】

【化72】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.37 (1H, d), 7.25-7.16 (5H, m), 6.93 (1H, d), 4.45 (1H, s), 4.38 (2H, d), 4.07 (2H, q), 2.42-2.37 (5H, m), 2.10-2.01 (2H, m), 1.18 (3H, t).

【0236】

段階9：4 - [2 - プロモ - 3 - (4 - クロロベンジル) - 4 - (メチルスルファニル) - 1 H - インドール - 1 - イル] ブタナール

段階8のエステル (685 mg, 1.4 mmol) の E t₂O (15 mL) 溶液に -78 ℃ で、DIBAL (2.5 mL, 1 M ヘキサン溶液) を加えた。反応混合物を -78 ℃ で 30 分間攪拌し、アセトン 0.5 mL で反応停止し、1 N HCl を加えた。分液を行い、水層を E t₂O で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で脱水し、濃縮して所望の化合物 575 mg を褐色様固体として得た。それをそのまま用いた。

【0237】

段階10：(2E, Z) - 6 - [2 - プロモ - 3 - (4 - クロロベンジル) - 4 - (メチルスルファニル) - 1 H - インドール - 1 - イル] - 2 - ヘキセン酸エチル

段階9のアルデヒド (575 mg, 1.3 mmol) の THF (15 mL) 溶液に室温で、(エトキシカルボニルメチレン)トリフェニルホスホラン (920 mg, 2.6 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、30% E t O A c / ヘキサンで溶離を行う SiO₂ 層で濾過し、濃縮した。残留物を、20% E t O A c / ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 520 mg を褐色様シロップとして得た。それをそのまま用いた。

10

20

30

40

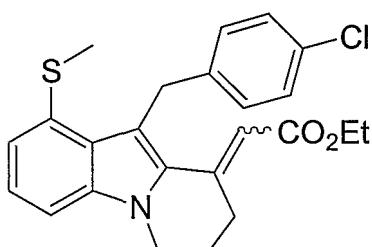
50

【0238】

段階11：(2E, Z)-[10-(4-クロロベンジル-1-(メチルスルファニル)-7,8-ジヒドロ-ピリジル[1,2-a]インドール-9(6H)-イリデン)エタン酸エチル

【0239】

【化73】



10

【0240】

段階10のインドール(520mg、1mmol)のDMF(12mL)溶液に室温で、テトラ-n-ブチルアンモニウムヨージド(300mg、1mmol)、酢酸パラジウム(I)I(100mg)およびトリエチルアミン400μLを加えた。反応混合物を加熱して75とし、2時間攪拌した。反応混合物を冷却し、50%EtOAc/ヘキサンで溶離を行うSiO₂層で濾過し、濃縮した。残留物を、20%EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物420mgを淡黄色固体として得た。

20

【0241】

段階12：(+/-)-[10-(4-クロロベンジル)-1-(メチルスルファニル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリド-[1,2-a]インドール-9-イル]酢酸エチル

段階11のインドール(420mg)のEtOAc(20mL)溶液に、5%パラジウム/炭素(150mg)を加えた。混合物をH₂雰囲気(約0.34MPa(50psi))下に4日間振盪し、EtOAcで溶離を行うシリカゲル層で濾過し、濃縮した。残留物を、20%EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物275mgを淡黄色シロップとして得た。

30

【0242】

【化74】

¹H NMR(アセトン-d₆) δ 7.28-7.06 (6H, m), 6.91 (1H, d), 4.43 (2H, dd), 4.33-4.28 (1H, m), 4.06 (2H, q), 3.77 (1H, td), 3.65-3.61 (1H, m), 2.59 (1H, dd), 2.35 (3H, s), 2.40-2.02 (3H, m), 1.97-1.85 (2H, m), 1.18 (3H, t).

【0243】

40

段階13：(+/-)-[10-(4-クロロベンジル)-1-(メチルスルフィニル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリド-[1,2-a]インドール-9-イル]酢酸エチル

段階12のスルフィド(270mg、0.6mmol)のCH₂Cl₂/MeOH(1:1)混合物(30mL)中溶液に0で、MMP(312mg、0.6mmol)を加えた。反応混合物を0で30分間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液で反応停止し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、70%EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、210mgを白色固体として得た。

【0244】

50

(ジアステレオマー混合物)

【0245】

【化75】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.71-7.65 (1H, m), 7.57-7.52 (1H, m), 7.38-7.22 (3H, m), 7.12-7.03 (2H, m), 4.47-3.88 (6H, m), 2.75-1.97 (10H, m), 1.21-1.04 (3H, m).

【0246】

段階14：(+/-) - [10-(4-クロロベンジル)-1-(メチルスルフィニル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[1,2-a]インドール-9-イル]酢酸

10

段階13のエステル(70mg)のTHF/MeOH(3:1)混合物中溶液に室温で、1N LiOH(水溶液)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、AcOHを加えた。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物をEtOAc/MeOHで洗って、所望の酸35mgを白色固体として得た。

【0247】

ジアステレオマー混合物

【0248】

【化76】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.58-7.49 (2H, m), 7.29-7.23 (3H, m), 7.08-6.97 (2H, m), 4.39-3.52 (5H, m), 2.28-1.68 (9H, m).

20

MS (-APCI) m/z 414.1 (M-H)⁻.

【0249】

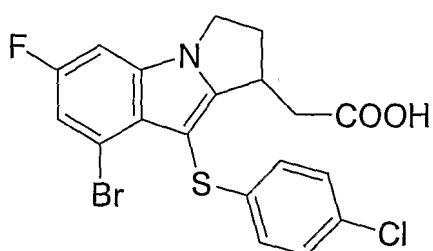
(実施例7)

(+/-) - [8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)スルファニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0250】

30

【化77】



【0251】

40

段階1：2-ブロモ-1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼン

2-ブロモ-4-フルオロトルエン(50g、265mmol)のCCl₄(1リットル)溶液に、NBS(52g、291mmol)および過酸化ベンゾイル300mgを加えた。混合物を加熱還流し、太陽光灯下にて30分間攪拌した。反応混合物を冷却し、ヘキサンで溶離を行うSiO₂層で濾過した。濾液を濃縮して、標題化合物70gを無色油状物として得て、それをそのまま用いた。

【0252】

段階2：2-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒド

段階1の臭化ベンジル(59g、220mmol)のジオキサン(500mL)溶液に室温で、N-メチルモルホリンN-オキサイド・1水和物(89g、660mmol)を

50

加えた。反応混合物を 70 °C で 1 時間攪拌し、飽和 NH_4Cl 水溶液および EtOAc の混合物に投入した。分液を行い、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮して標題化合物 4.4 g を白色固体として得た。それをそのまま用いた。

【0253】

段階 3 : (2E, Z) - 2 - アジド - 3 - (2 - プロモ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - プロパン酸メチル

NaOMe (3.6 mL、25% MeOH 溶液) および MeOH (6.0 mL) の混合物に - 10 °C で、段階 2 のアルデヒド (8 g、39 mmol) および アジド酢酸メチル (1.8 . 4 g、16.0 mmol) の MeOH (1.5 mL) 中混合物をゆっくり加えた (10 分間 10 かけて)。混合物を 0 °C で 12 時間攪拌し、氷 120 g に投入した。沈殿を濾過し、高真空中に乾燥して (終夜)、標題化合物 6.3 g を黄色固体として得た。それをそのまま用いた。

【0254】

段階 4 : 4 - プロモ - 6 - フルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸メチル

沸騰キシレン 16.0 mL に、段階 3 のアジドエステル (6.3 g) のキシレン (100 mL) 溶液をゆっくり加えた (2 時間の期間をかけて)。反応混合物を 4 時間還流攪拌し、冷却した。キシレンを留去によって除去し、黄色固体をトルエンで洗って、標題化合物 3.9 g を白色固体として得た。

【0255】

【化78】

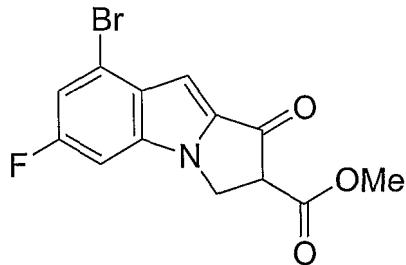
$^1\text{H NMR}$ (アセトン- d_6) δ 11.41 (1H, br s), 7.31 (1H, dd), 7.28 (1H, dd), 7.15 (1H, s), 3.93 (3H, s).

【0256】

段階 5 : (+/-) - 8 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸メチル

【0257】

【化79】



【0258】

段階 4 のインドール (4 g、15 mmol) の 10 : 1 トルエン / THF (100 mL) 混合物中の懸濁液に室温で、カリウム t - プトキシド (1 M THF 溶液 15 mL) を加えた。反応混合物を 2 分間攪拌し、アクリル酸メチル (2.5 g、30 mmol) を加えた。混合物を 5 時間還流攪拌し、冷却して室温とした。次に、1N HCl を加えて pH 3 の酸性とし、反応混合物を EtOAc / ヘキサンで抽出し、合わせた有機層を濃縮した。残留物を EtOAc / ヘキサンで洗って、所望の化合物 4 g を淡黄色固体として得た。

【0259】

10

20

30

40

【化 8 0】

¹H NMR (アセトン -d₆) δ 7.54 (1H, dd), 7.36 (1H, dd), 7.04 (1H, s), 4.91-4.83 (2H, m), 4.48-4.43 (1H, m), 3.77 (3H, s).

【0 2 6 0】

段階 6 : 8 - プロモ - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン

段階 5 のケトエステル (4 g) の EtOH (150 mL) 溶液に室温で、濃HC140 mL を加えた。反応混合物を 1 時間還流攪拌し、水を加えた。水層を CH₂Cl₂ で抽出し、合わせた有機層を濃縮し、残留物を EtOAc / ヘキサンで洗って標題化合物 2.9 g を淡黄色固体として得た。 10

【0 2 6 1】

【化 8 1】

¹H NMR (アセトン -d₆) δ 7.45 (1H, dd), 7.30 (1H, dd), 6.85 (1H, s), 4.57 (2H, t), 3.23 (2H, t).

【0 2 6 2】

20

段階 7 : (+/-) - (8 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸メチル

段階 6 のケトン (800 mg, 3 mmol) の THF (10 mL) 中懸濁液に、プロモ酢酸メチル (2.3 g, 15 mmol) および Zn - 銅カップル (couple) 1 g を加えた。反応混合物を、発熱が認められるまで室温で超音波装置に入れた。反応フラスコを氷浴で冷却して内部温度を 50 以下に維持し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 / EtOAc の 2 : 1 混合物 (100 mL) に投入し、濾紙で濾過した。濾液を EtOAc で抽出し、合わせた有機層をブラインおよび水で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を、35% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 780 mg を淡黄色油状物として得た。 30

【0 2 6 3】

【化 8 2】

¹H NMR (アセトン -d₆) δ 7.21 (1H, dd), 7.11 (1H, dd), 6.35 (1H, s), 4.71 (1H, s), 4.29-4.20 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.14 (1H, d), 3.05 (1H, d), 3.02-2.90 (1H, m), 2.81-2.74 (1H, m).

【0 2 6 4】

段階 8 : (+/-) - (8 - プロモ - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸メチル

40

脱水 CH₃CN (2.3 g, 56 mmol) に室温で、NaI (8.4 g, 56 mmol) およびトリメチルシリルクロライド (6.1 g, 56 mmol) を加えた。段階 7 のアルコール (1.9 g, 5.6 mmol) の Et₂O (60 mL) 溶液をゆっくり加えた。反応混合物を室温で 5 分間攪拌し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 / 10% Na₂S₂O₃ 水溶液の 1 : 1 混合物 (100 mL) に 0 で投入した。分液を行い、水層を Et₂O で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。所望の化合物を褐色固体 (1.3 g) として得た。

【0 2 6 5】

【化83】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.12 (1H, d), 7.04 (1H, dd), 6.15 (1H, s), 4.26-4.18 (1H, m), 4.12-4.06 (1H, m), 3.72-3.67 (1H, m), 3.69 (3H, s), 2.93-2.82 (2H, m), 2.71 (1H, dd), 2.37-2.31 (1H, m).

【0266】

段階9：(+/-) - [8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)スルファニル] - 6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]

酢酸メチル

ビス(4-クロロフェニル)ジスルフィド(1.38g、4.8mmol)の1,2-ジクロロエタン(25mL)溶液に0で、塩化スルフリル(536mg、4mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、段階8のエステル(1.3g、4mmol)のDMF(25mL)溶液に室温で加えた。反応混合物を10分間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液を加えた。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、20%EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物1.2gを淡黄色泡状物として得た。

【0267】

【化84】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.30 (1H, dd), 7.24 (2H, d), 7.13 (1H, dd), 7.03 (2H, d), 4.41-4.34 (1H, m), 4.27-4.20 (1H, m), 3.89-3.82 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.18-3.12 (1H, m), 3.05-2.95 (1H, m), 2.78-2.70 (1H, m), 2.51-2.43 (1H, m).

【0268】

段階10：(+/-) - [8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)スルファニル] - 6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]
酢酸

段階9のエステル(80mg)のTHF/MeOHの3:1混合物(3mL)中溶液に室温で、1N LiOH(1mL、水溶液)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、AcOH(0.5mL)およびブライン(5mL)を加えた。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、1%AcOH含有40%EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物70mgを淡黄色固体として得た。

【0269】

【化85】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.30 (1H, dd), 7.24 (2H, d), 7.13 (1H, dd), 7.05 (2H, d), 4.43-4.35 (1H, m), 4.28-4.21 (1H, m), 3.87-3.81 (1H, m), 3.20 (1H, dd), 3.07-2.98 (1H, m), 2.71 (1H, dd), 2.54-2.45 (1H, m).

MS (-APCI) m/z 453.9 (M-H)⁻.

【0270】

(実施例7A)

(+/-) - [8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)スルファニル] - 6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]
酢酸

段階1：(+/-) - (8-ブロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)
酢酸

10

20

30

40

50

(+/-) - (8-ブロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸メチル(11g)のTHF/MeOH(3:1)混合物中の溶液に室温で、1N LiOH(50mL、水溶液)を加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌し、AcOH(5mL)およびブライン(100mL)を加えた。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮して標題化合物を白色固体として得た。

【0271】

【化86】

¹H NMR(アセトン-d₆) δ 7.15(1H, dd), 7.07(1H, dd), 6.21(1H, s), 4.28-4.22(1H, m), 4.14-4.08(1H, m), 3.79-3.71(1H, m), 2.98-2.78(2H, m), 2.73(1H, dd), 2.42-2.37(1H, m).

10

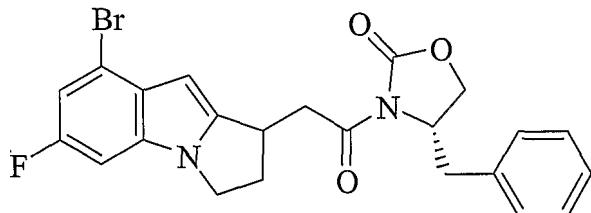
【0272】

段階2：(4S)-4-ベンジル-3-[(8-ブロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)アセチル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【0273】

【化87】

20



【0274】

(S)-(-)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン(7.8g、43.8mmol)のTHF(300mL)溶液に-78で、1.6Mn-ブチルリチウム(27.3mL、43.8mmol)をゆっくり加えた。混合物を-78で30分間攪拌し、段階1の化合物(10.5g、33.7mmol)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(6g、37mmol)のTHF(100mL)中混合物を加えた。混合物を-78で30分間攪拌し、昇温させて-30とし、2時間攪拌した。飽和NH₄Clで反応停止し、分液を行い、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、10%EtOAc/トルエンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製したところ、2種類のジアステレオマーを分離することができた。両方の異性体を、>95%のジアステレオマー過剰で黄色固体として得た。

30

【0275】

異性体A(極性が低い方の異性体)

【0276】

【化88】

¹H NMR(DMSO-d₆) δ 7.36-7.11(7H, m), 6.12(1H, s), 4.77-4.72(1H, m), 4.37(1H, t), 4.22-4.15(2H, m), 4.08-4.02(1H, m), 3.77-3.71(1H, m), 3.33-3.18(2H, m), 3.08-2.93(2H, m), 2.89-2.80(1H, m), 2.35-2.25(1H, m).

異性体B(極性が高い方の異性体)

【0277】

40

50

【化89】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.35-7.12 (7H, m), 6.15 (1H, s), 4.78-4.68 (1H, m), 4.35 (1H, t), 4.22-4.12 (2H, m), 4.10-4.02 (1H, m), 3.78-3.72 (1H, m), 3.42-3.28 (1H, m), 3.15 (1H, dd), 3.09-2.98 (2H, m), 2.87-2.80 (1H, m), 2.30-2.21 (1H, m). [α]_D = +101°, c = 0.1 in acetone.

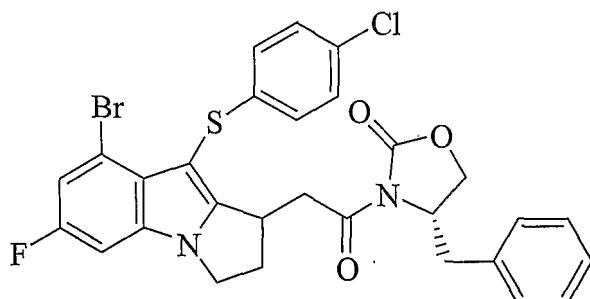
【0278】

段階3：(4S)-4-ベンジル-3-[8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)スルファニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]アセチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

10

【0279】

【化90】



20

【0280】

段階2で得た異性体B（極性が高い方の異性体）(5.0g、10.6mmol)を原料として、実施例7の段階9に記載の方法に従って、標題化合物を黄色固体として得て、それをそのまま用いた。

【0281】

段階4：(+)-[8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)スルファニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

30

段階3の生成物(6.1g)のTHF(120mL)溶液に0で、LiOH(H₂O 30mL中600mg)およびH₂O₂30%(6mL)を加えた。反応混合物を0で1時間攪拌し、反応を1M Na₂SO₃で停止した。混合物を1M NaHSO₄でpH4の酸性とした。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、EtOAc/ヘキサン/AcOH(30:70:1)で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を淡黄色固体として得た。[]_D = +87°、c = 0.1(MeOH中)。

【0282】

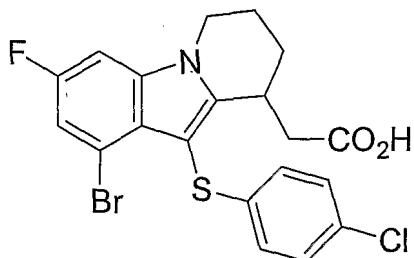
(実施例8)

(+/-)-[1-ブロモ-10-[(4-クロロフェニル)スルファニル]-3-フルオロ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[1,2-a]インドール-9-イル]酢酸

40

【0283】

【化91】



10

【0284】

段階1：4 - ブロモ - 3 - [(4 - クロロフェニル)スルファニル] - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メチル

ビス(4-クロロフェニル)ジスルフィド(4 g、14 mmol)のDCE(30 mL)溶液に0で、塩化スルフリル(1.8 g、14 mmol)をゆっくり加えた。1時間攪拌後、混合物を4-ブロモ-6-フルオロインドール-2-カルボン酸メチル(2.5 g、9 mmol)のDMF(30 mL)溶液に室温で加えた。反応混合物を2時間攪拌し、飽和 NaHCO_3 水溶液を加えた。分液を行い、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブライൻで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物をEtOAcで洗って、所望の化合物1.5 gを白色固体として得た。

20

【0285】

【化92】

$^1\text{H NMR}$ (アセトン-d₆) δ 7.38 (1H, dd), 7.31-7.21 (3H, m), 7.07 (2H, d), 3.88 (3H, s).

【0286】

段階2：4 - ブロモ - 3 - [(4 - クロロフェニル)スルファニル] - 1 - (4 - エトキシ - 4 - オキソブチル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メチル

段階1のインドール(500 mg、1.2 mmol)のDMF(10 mL)溶液に0で、 NaH (63 mg、1.6 mmol、オイル中60%品)を加えた。反応混合物を0で15分間攪拌し、テトラ-n-ブチルアンモニウムヨージド(300 mg)を加え、次に4-ブロモ酪酸エチル(360 mg、1.8 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、飽和 NH_4Cl 水溶液で反応停止し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を水およびブライൻで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、30% EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物500 mgを固体として得た。

30

【0287】

【化93】

$^1\text{H NMR}$ (アセトン-d₆) δ 7.64 (1H, dd), 7.28 (1H, dd), 7.23 (2H, d), 7.07 (2H, d), 4.55 (2H, t), 4.08 (2H, q), 3.91 (3H, s), 2.42 (2H, t), 2.18-2.09 (2H, m), 1.10 (3H, t).

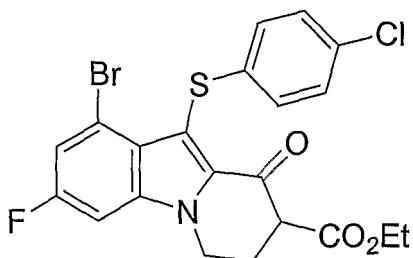
40

【0288】

段階3：(+/-) - 1 - ブロモ - 10 - [(4 - クロロフェニル)スルファニル] - 3 - フルオロ - 9 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド[1,2-a]インドール - 8 - カルボン酸エチル

【0289】

【化94】



【0290】

段階2のインドール(460mg、0.9mmol)のTHF(100mL)溶液に0で、カリウムt-ブトキシド(1M THF溶液1.2mL)を加えた。反応混合物を0で2時間攪拌し、1N HClを加えた。分液を行い、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮して淡黄色固体400mgを得た。それをそのまま用いた。

【0291】

段階4：1-ブロモ-10-[（4-クロロフェニル）スルファニル]-3-フルオロ-7,8-ジヒドロピリド[1,2-a]インドール-9(6H)-オン

段階3のケトエステル(400mg)のEtOH(10mL)溶液に室温で、濃HCl 3mLを加えた。反応混合物を4時間還流攪拌し、冷却し、飽和NaHCO₃水溶液に投入した。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物をEtOAcで洗って、標題化合物220mgを黄色固体として得た。

【0292】

【化95】

¹H NMR(アセトン-d₆) δ 7.51 (1H, dd), 7.30 (1H, dd), 7.18 (2H, d), 7.05 (2H, d), 4.46 (2H, t), 2.75 (2H, t), 2.53-2.43 (2H, m).

MS(+APCI) m/z 425.9 (M+H)⁺.

【0293】

段階5：(+/-)[1-ブロモ-10-[（4-クロロフェニル）スルファニル]-3-フルオロ-9-ヒドロキシ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[1,2-a]インドール-9-イル]酢酸メチル

Zn-銅カップル300mgのTHF(4mL)中懸濁液を沸騰させながら、それにブロモ酢酸メチル(720mg、4.7mmol)を滴下した。懸濁液を30分間還流攪拌し、段階4のケトン(200mg、0.5mmol)のTHF(1mL)溶液を加えた。反応混合物を5時間還流攪拌し、飽和NH₄Cl水溶液を加え、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインおよび水で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物について、20% EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィー精製を行って、標題化合物106mgを淡褐色固体として得た。

【0294】

【化96】

¹H NMR(アセトン-d₆) δ 7.38 (1H, dd), 7.21 (2H, d), 7.15 (1H, dd), 6.97 (2H, br d), 4.54 (1H, br s), 4.36-4.28 (1H, m), 4.12-4.01 (1H, m), 3.79-3.71 (1H, m), 3.41 (3H, br s), 3.18-3.07 (1H, m), 2.49-2.05 (4H, m).

【0295】

段階6：(+/-)[1-ブロモ-10-[（4-クロロフェニル）スルファニル]-

10

20

30

40

50

3 - フルオロ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル] 酢酸メチル

段階 5 のアルコール (70 mg、0.1 mmol) の CH₂Cl₂ (2 mL) 溶液に室温で、トリフルオロ酢酸 0.25 mL およびトリエチルシラン 0.1 mL を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。水を加え、分液を行い、水層を CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を EtOAc で洗って、標題化合物 22 mg を淡黄色固体として得た。

【 0296 】

【 化 97 】

1H NMR (アセトン -d6) δ 7.34 (1H, dd), 7.21 (2H, d), 7.14 (1H, dd), 6.99 (d, 2H), 4.39-4.28 (1H, m), 4.05-3.97 (1H, m), 3.89-3.78 (1H, m), 3.62 (3H, s), 2.85-2.71 (2H, m), 2.33-2.18 (m, 1H), 2.15-1.95 (2H, m).

10

【 0297 】

段階 7 : (+/-) [1 - プロモ - 10 - [(4 - クロロフェニル) スルファニル] - 3 - フルオロ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル] 酢酸

段階 6 のエステル (45 mg) の THF / MeOH (3 : 1) 混合液中溶液に室温で、1N LiOH (水溶液) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、AcOH を加えた。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を EtOAc で洗って、標題化合物 20 mg を白色固体として得た。

20

【 0298 】

【 化 98 】

1H NMR (アセトン -d6) δ 8.56 (1H, br s), 7.24 (1H, dd), 7.15 (2H, d), 7.10 (1H, dd), 6.91 (2H, d), 4.32-4.26 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 2.69-2.64 (1H, m), 2.48-2.39 (1H, m), 2.37-2.24 (1H, m), 2.17-2.01 (2H, m), 1.95-1.86 (1H, m).

MS (-APCI) m/z 468.1 (M-H)⁻.

30

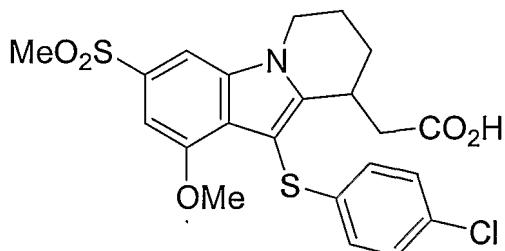
【 0299 】

(実施例 9)

(+/-) [10 - [(4 - クロロフェニル) スルファニル] - 1 - メトキシ - 3 - (メチル - スルホニル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル] 酢酸

【 0300 】

【 化 99 】



40

【 0301 】

段階 1 : 2 - メトキシ - 4 - (メチルスルファニル) ベンズアルデヒド

2 - メトキシ - 4 - (メチルスルファニル) 安息香酸メチル 11.4 g の THF (200 mL) 溶液を -78° で高攪拌しながら、それに水素化ジイソブチルアルミニウム溶液

50

(72 mL、1.5 Mトルエン溶液)を滴下した。-78で1.25時間攪拌後、アセトン5mLを加え、次に1N HCl 150mLを加えることで反応停止した。混合物をエーテル150mLで2回抽出し、抽出液をNa₂SO₄で脱水し、シリカゲル層で濾過し、濃縮した。

【0302】

オキサリルクロライド13.7gのCH₂Cl₂(250mL)溶液を冷却して-78とし、それにDMSO 16.9gをゆっくり加えた。5分間攪拌後、上記で得られた粗アルコールのCH₂Cl₂(50mL)溶液を加え、混合物を-60で30分間攪拌し、次にEt₃N 54gで処理した。混合物を昇温させて室温とし、10分間攪拌し、1N HCl 100mLで反応停止した。生成物をCH₂Cl₂ 200mLで抽出し、抽出液をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物について、1:1ヘキサン/EtOAcを溶離液とするシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー精製を行って、標題化合物9gを黄色固体として得た。
10

【0303】

【化100】

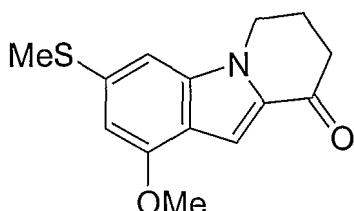
¹H NMR(アセトン-d₆) δ 10.30 (1H, s), 7.64 (1H, d), 7.00 (1H, s), 6.90 (1H, d), 3.99 (3H, s), 2.58 (3H, s).

【0304】

段階2: 1 - メトキシ - 3 - (メチルスルファニル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [1 , 2 - a] インドール - 9 - オン

【0305】

【化101】



20

30

【0306】

2 - メトキシ - 4 - (メチルスルファニル)ベンズアルデヒドを原料として、実施例7の段階3～4および実施例8の段階2～4に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0307】

【化102】

¹H NMR(アセトン-d₆) δ 7.12 (1H, s), 6.95 (1H, s), 6.50 (1H, s), 4.28 (2H, t), 3.95 (3H, s), 2.65 (2H, t), 2.57 (3H, s), 2.48 (2H, m).
40

【0308】

段階3: 1 - メトキシ - 3 - (メチルスルホニル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [1 , 2 - a] インドール - 9 - オン

段階2から得られた生成物0.2g、H₂O₂ 1mLおよびNa₂WO₄(2水和物)0.05gのEtOH(5mL)溶液を、室温で1時間、50で30分間攪拌した。溶液を冷却し、濃縮した。残留物をブライン15mLとEtOAc 60mLとの間で分配した。EtOAc層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。粗生成物を1:1ヘキサン/EtOAcから洗って、標題化合物0.18gを白色固体として得た。

【0309】

50

【化103】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.75 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.05 (1H, s), 4.47 (2H, t), 4.06 (3H, s), 3.15 (3H, s), 2.76 (2H, t), 2.48 (2H, m).

【0310】

段階4：E / Z - 2 - [1 - メトキシ - 3 - (メチルスルホニル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [1 , 2 - a] インドール - 9 - イリデン] 酢酸エチル

ホスホノ酢酸トリエチル 0.5 mL の DMF (3.5 mL) 溶液に、NaH (鉱油中60%品) 0.1 g を加えた。10分間攪拌後、段階3で得られた生成物 0.1 g を加え、混合物を飽和NH₄C₁水溶液 20 mL に投入し、EtOAc 20 mL で2回抽出した。残留物を、3:2ヘキサン/EtOAc で溶離を行うシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 0.14 gを得た。

【0311】

【化104】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.58 (1H, s), 7.00 (1H, s), 6.58 (1H, s), 6.10 (1H, bt), 4.27 (2H, t), 4.10 (2H, q), 2.68-2.80 (4H, m).

【0312】

20

段階5：2 - [1 - メトキシ - 3 - (メチルスルホニル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル] 酢酸エチル

段階4で得られた生成物を原料として、実施例1段階7に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0313】

【化105】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.57 (1H, s), 7.02 (1H, s), 6.42 (1H, s), 4.32 (1H, m), 4.16 (2H, q), 4.02 (1H, m), 4.00 (3H, s), 3.45 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.95 (1H, dd), 2.61 (1H, dd), 2.25 (1H, m), 2.13 (1H, m), 2.05 (1H, m), 1.63 (1H, m).

30

【0314】

段階6：(+/-) [10 - [(4 - クロロフェニル)スルファニル] - 1 - メトキシ - 3 - (メチルスルホニル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル] 酢酸

段階5で得られた生成物を原料として、実施例7段階9～10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0315】

【化106】

40

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.69 (1H, s), 7.20 (2H, d), 7.08 (1H, s), 7.04 (2H, d), 4.45 (1H, m), 4.08 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.10 (3H, s), 2.75-2.82 (2H, m), 2.27 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.05 (2H, m).

【0316】

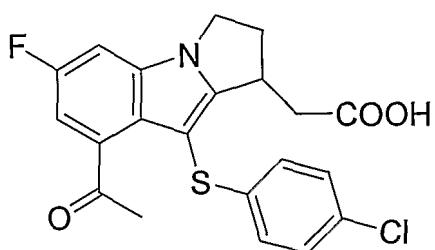
(実施例10)

(+/-) [8 - アセチル - 9 - [(4 - クロロフェニル)スルファニル] - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル] 酢酸

50

【0317】

【化107】



10

【0318】

段階1：(+ / -) [8 - アセチル - 9 - [(4 - クロロフェニル) スルファニル] - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル]

酢酸メチル

酢酸パラジウム(II)(45mg、0.2mmol)およびトリフェニルアルシン(122mg、0.4mmol)のDMF(0.5mL)中混合物を10分間超音波処理し、次に脱気した。(+/-)[8-プロモ-9-[(4-クロロフェニル)スルファニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-9-イル]酢酸メチル(実施例7、235mg、0.5mmol)のDMF(2mL)溶液および1-エトキシビニルトリ-n-ブチルスズ(451mg、1.3mmol)を加え、混合物を脱気した。反応混合物を90で12時間攪拌し、1N HCl(4mL)を加えた。混合物を90で2時間攪拌し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を1N HCl、ブラインおよび水で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、20% EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物100mg(純度70%)を淡黄色油状物として得た。それをそのまま用いた。

20

【0319】

段階2：(+ / -) [8 - アセチル - 9 - [(4 - クロロフェニル) スルファニル] - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル]

酢酸

段階1のエステル(100mg)のTHF/MeOH(3:1)混合液中の溶液に室温で、1N LiOH(水溶液)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、AcOHを加えた。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物をEtOAc/ヘキサン/AcOH(20:30:1)で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物55mgを淡黄色固体として得た。

30

【0320】

【化108】

¹H NMR(アセトン-d₆) δ 7.35 (1H, dd), 7.21 (2H, d), 7.02-6.96 (3H, m), 4.43-4.36 (1H, m), 4.27-4.21 (1H, m), 3.86-3.78 (1H, m), 3.17 (1H, dd), 3.08-2.99 (1H, m), 2.67 (1H, dd), 2.54-2.46 (1H, m), 2.38 (3H, s). MS (-APCI) m/z 416.0 (M-H)⁻.

40

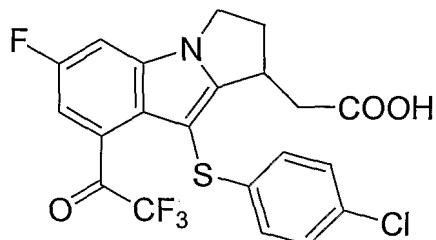
【0321】

(実施例11)

(+ / -) [9 - [(4 - クロロフェニル) スルファニル] - 6 - フルオロ - 8 - (トリフルオロアセチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【0322】

【化109】



【0323】

10

段階1：(+/-) [9-[4-(クロロフェニル)スルファニル]-6-フルオロ-8-(トリフルオロアセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

(+/-) [8-ブロモ-9-[4-(クロロフェニル)スルファニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-9-イル]酢酸（実施例7、250mg、0.6mmol）のTHF（8mL）溶液に-78で、3M Me Mg Br（0.7mmol）と次にsec-BuLi（0.8mmol、1.3M溶液）を加えた。反応混合物を-78で5分間攪拌し、トリフルオロ酢酸メチル（352mg、2.8mmol）を加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、4時間攪拌し、飽和NH₄Cl水溶液を加えた。分液を行い、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物をEtOAc/ヘキサン/AcOH（20:30:1）で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物150mgを白色固体として得た。

20

【0324】

【化110】

¹H NMR（アセトン-d₆）δ 7.64 (1H, dd), 7.26-7.20 (3H, m), 6.97 (2H, d), 4.50-4.43 (1H, m), 4.36-4.30 (1H, m), 3.90-3.83 (1H, m), 3.18 (1H, dd), 3.10-3.02 (1H, m), 2.73 (1H, dd), 2.58-2.50 (1H, m). MS (-APCI) m/z 470.1 (M-H)⁻.

30

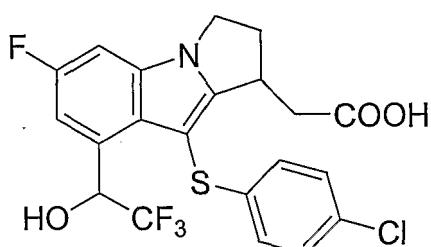
【0325】

（実施例12）

(+/-) [9-[4-(クロロフェニル)スルファニル]-6-フルオロ-8-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0326】

【化111】



40

【0327】

(+/-) [9-[4-(クロロフェニル)スルファニル]-6-フルオロ-8-(トリフルオロアセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸（実施例11、78mg）のMeOH（5mL）溶液に室温で、NaBH₄

50

50 mg を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、1N HClをゆっくり加えた。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、EtOAc/ヘキサン/AcOH(20:30:1)で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物60mgを白色固体として得た。

【0328】

(ジアステレオマーの混合物)

【0329】

【化112】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.31-7.23 (8H, m), 7.05-7.03

10

(4H, m), 6.59-6.54 (1H, m), 6.47-6.43 (1H, m), 5.95-5.75 (2H, br s), 4.42-4.36 (2H, m), 4.28-4.21 (2H, m), 3.88-3.77 (2H, m), 3.29-3.24 (1H, m), 3.10-2.98 (3H, m), 2.74-2.60 (2H, m), 2.54-2.46 (2H, m).

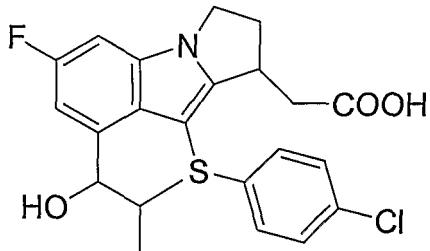
【0330】

(実施例13)

(+/-) [9-[(4-クロロフェニル)スルファニル]-6-フルオロ-8-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0331】

【化113】



20

【0332】

(+/-) [8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)スルファニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-9-イル]酢酸(実施例7、100mg、0.22mmol)のTHF(4mL)溶液に-78で、3M MeMgBr(0.26mmol)と次に1.3Msec-BuLi(0.31mmol)を加えた。反応混合物を-78で20分間攪拌し、過剰のイソブチルアルデヒドを加えた。反応混合物を30分間かけてゆっくり昇温させて-20とし、飽和NH₄Cl水溶液で反応停止した。分液を行い、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、AcOHを0.2%含有する10%iPrOH/ヘキサンで溶離を行うゾルバックス(Zorbax)カラムを用いる分取HPLCによって精製して、標題化合物40mgを白色固体として得た。

30

【0333】

(ジアステレオマーの混合物)

【0334】

40

【化114】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.24 (4H, d), 7.17-7.01 (8H, m), 5.59-5.54 (1H, m), 5.47-5.43 (1H, m), 4.37-4.30 (2H, m), 4.23-4.16 (2H, m), 4.05-3.95 (2H, m), 3.84-3.76 (2H, m), 3.25 (1H, dd), 3.10 (1H, dd), 3.05-2.97 (2H, m), 2.72-2.57 (2H, m), 2.52-2.43 (2H, m), 2.09-1.97 (2H, m), 0.97-0.90 (6H, m), 0.76 (6H, d). MS (-APCI) m/z 446.2 (M-H)⁻.

【0335】

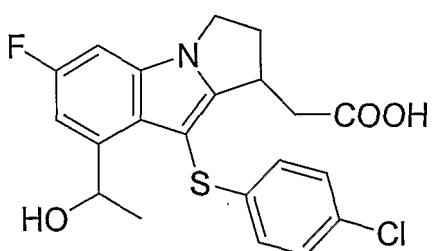
10

(実施例14)

(+/-) [9-[(4-クロロフェニル)スルファニル]-6-フルオロ-8-(1-ヒドロキシ-エチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0336】

【化115】



20

【0337】

(+/-) [8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)スルファニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-9-イル]酢酸(実施例7、100mg、0.22mmol)のTHF(4mL)溶液に-78で、3M MeBr(0.26mmol)と次に1.3Msec-BuLi(0.31mmol)を加えた。反応混合物を-78で5分間攪拌し、過剰のアセトアルデヒドを加えた。反応液を-78で30分間攪拌し、飽和NH₄Cl水溶液で反応停止した。分液を行い、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、EtOAc/ヘキサン/AcOH(20:30:1)で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物65mgを白色固体として得た。

30

【0338】

(ジアステレオマーの混合物)

【0339】

【化116】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.26-7.19 (6H, m), 7.08-7.01 (6H, m), 5.91 (1H, q), 5.80 (1H, q), 4.37-4.31 (2H, m), 4.22-4.15 (2H, m), 3.84-3.77 (2H, m), 3.22 (1H, dd), 3.13 (1H, dd), 3.04-2.96 (2H, m), 2.71-2.58 (2H, m), 2.52-2.42 (2H, m), 1.35 (3H, d), 1.30 (3H, d). MS (-APCI) m/z 418.2 (M-H)⁻.

40

【0340】

(実施例15)

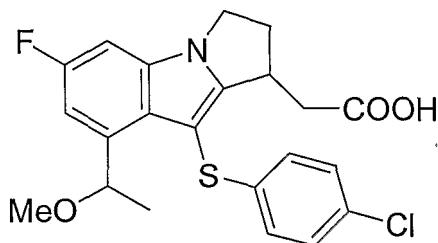
(+/-) [9-[(4-クロロフェニル)スルファニル]-6-フルオロ-8-(1-メトキシ-エチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-

50

- イル] 酢酸

【 0 3 4 1 】

【 化 1 1 7 】



10

【 0 3 4 2 】

段階 1 : (+ / -) [9 - [(4 - クロロフェニル) スルファニル] - 6 - フルオロ - 8 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル

(+ / -) [9 - [(4 - クロロフェニル) スルファニル] - 6 - フルオロ - 8 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル (実施例 14 、 100 mg) を、 Et₂O 中にて過剰の CH₂N₂ を加えることでエステル化した。溶媒除去後、標題エステルを淡黄色固体として定量的に得て、そのまま使用した。

20

【 0 3 4 3 】

段階 2 : (+ / -) [9 - [(4 - クロロフェニル) スルファニル] - 6 - フルオロ - 8 - (1 - メトキシエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル

段階 1 のアルコール (105 mg 、 0.25 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に 0 で、 NaH (11 mg 、 0.3 mmol) を加えた。反応混合物を 0 で 20 分間攪拌し、 MeI (51 mg 、 0.4 mmol) を加えた。反応液を 0 で 30 分間攪拌し、 飽和 NH₄Cl 水溶液で反応停止し、 EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインドで洗浄し、 Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を、 30% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 90 mg を白色固体として得た。

30

【 0 3 4 4 】

(ジアステレオマーの混合物)

【 0 3 4 5 】

【 化 1 1 8 】

¹H NMR (アセトン -d₆) δ 7.29-7.26 (4H, m), 7.13-7.04 (6H, m), 6.98 (2H, dd), 5.48-5.44 (1H, m), 5.30-5.26 (1H, m), 4.38-4.32 (2H, m), 4.24-4.18 (2H, m), 3.87-3.83 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.23-2.95 (4H, m), 2.96 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.75-2.68 (2H, m), 2.50-2.43 (2H, m), 1.30 (3H, d), 1.21 (3H, d). MS (+APCI) m/z 416.1 (M-OMe)⁺.

40

【 0 3 4 6 】

段階 3 : (+ / -) [9 - [(4 - クロロフェニル) スルファニル] - 6 - フルオロ - 8 - (1 - メトキシエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

実施例 10 段階 2 に記載の手順を用いて段階 2 のエステル (80 mg) を加水分解して、標題の酸 70 mg を白色泡状物として得た。

【 0 3 4 7 】

50

ジアステレオマーの混合物

【0348】

【化119】

¹H NMR (¹メタノール-d₄) δ 7.22-7.19 (4H, m), 7.04-6.91 (8H, m), 5.57-5.52 (1H, m), 5.43-5.39 (1H, m), 4.27-4.23 (2H, m), 4.14-4.08 (2H, m), 3.85-3.80 (2H, m), 3.19-2.88 (4H, m), 2.97 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.46-2.40 (2H, m), 2.34-2.24 (2H, m), 1.30 (3H, d), 1.25 (3H, d).

MS (-APCI) m/z 432.3 (M-H)⁻.

10

【0349】

(実施例15A)

[9-[(4-クロロフェニル)スルファニル]-6-フルオロ-8-(1-メトキシ-エチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸 (1対のジアステレオマーとして)

段階1：[9-[(4-クロロフェニル)スルファニル]-6-フルオロ-8-(1-ヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

(+) - [8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)スルファニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸 (実施例7A)を原料として、実施例14に記載の手順に従って標題化合物を製造した。

20

【0350】

段階2：[9-[(4-クロロフェニル)スルファニル]-6-フルオロ-8-(1-メトキシ-エチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

段階1の生成物を原料とし、実施例15段階1～3に記載の方法に従って、2種類のジアステレオマーを得た。それについて、5% iPrOH/ヘキサン + 0.2% AcOHの混合液で溶離を行うキラルパック(chiralpak) A/D分取カラムでの分取HPLCによって分割を行った。異性体Aおよび異性体Bの両方を、ジアステレオマー過剰 > 95%で白色固体として得た。

30

【0351】

異性体A(極性が低い方の異性体)

【0352】

【化120】

¹H NMR (¹アセトン-d₆) δ 7.27 (2H, d), 7.13 (1H, dd), 7.08 (2H, d), 6.97 (1H, dd), 5.29 (1H, q), 4.39-4.33 (1H, m), 4.24-4.18 (1H, m), 3.89-3.82 (1H, m), 3.14 (1H, dd), 3.05-2.95 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.67 (1H, dd), 2.52-2.46 (1H, m), 1.29 (3H, d), MS (-APCI) m/z 432.3 (M-H)⁻. [α]_D = +151°, c = 0.1
(アセトン中のナトリウム塩)

40

異性体B(極性が高い方の異性体)

【0353】

【化121】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.27 (2H, d), 7.13 (1H, dd), 7.08 (2H, d), 6.97 (1H, dd), 5.49-5.44 (1H, m), 4.38-4.33 (1H, m), 4.24-4.18 (1H, m), 3.87-3.81 (1H, m), 3.23 (1H, dd), 3.05-2.96 (1H, m), 2.95 (3H, s), 2.70 (1H, dd), 2.52-2.45 (1H, m), 1.22 (3H, d), MS (-APCI) m/z 432.3 (M-H)⁺. [α]_D = -5°, c = 0.1 (アセトン中のナトリウム塩)

【0354】

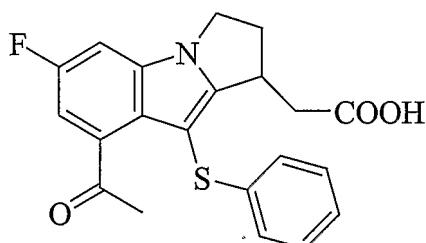
10

(実施例16)

(+/-) - [8 - アセチル - 6 - フルオロ - 9 - (フェニルスルファニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【0355】

【化122】



20

【0356】

段階1 : (+/-) - (8 - アセチル - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸メチル

トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (281 mg、0.3 mmol) およびトリフェニルアルシン (367 mg、1.2 mmol) のDMF (4 mL) 中混合物を10分間超音波処理し、次に脱気した。(+/-) - (8 - ブロモ - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸メチル(実施例7段階8、200 mg、0.6 mmol)のDMF (3 mL) 溶液および1 - エトキシビニルトリ-n - プチルスズ (650 mg、1.8 mmol) を加え、混合物を脱気した。反応混合物を90 °で12時間攪拌し、1N HCl (4 mL) を加えた。混合物を90

で12時間攪拌し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を1N HCl、ブラインおよび水で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、20% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物(純度70%)を淡黄色油状物として得た。それをそのまま用いた。

【0357】

段階2 : (+/-) - [8 - アセチル - 6 - フルオロ - 9 - (フェニルスルファニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル

40

ジフェニルジスルフィド (93 mg、0.43 mmol) および段階1のエステル (50 mg、0.17 mmol) を原料として、実施例7段階9に記載の方法に従って、標題化合物を淡黄色泡状物として合成した。

【0358】

【化123】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.34 (1H, dd), 7.19 (2H, t), 7.08 (1H, t), 6.98 (2H, d), 6.93 (1H, dd), 4.42-4.37 (1H, m), 4.28-4.23 (1H, m), 3.87-3.80 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.17 (1H, dd), 3.05-2.98 (1H, m), 2.69 (1H, dd), 2.49-2.44 (1H, m), 2.32 (3H, s).

50

【0359】

段階3：(+/-) - 8-アセチル-6-フルオロ-9-(フェニルスルファニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a] - 1-イル酢酸

段階2のエステル(25mg)を、実施例10段階2に記載の手順を用いて加水分解して、標題化合物を淡黄色泡状物として得た。

【0360】

【化124】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.34 (1H, dd), 7.19 (2H, t), 7.07 (1H, t), 7.0 (2H, d), 6.93 (1H, dd), 4.43-4.37 (1H, m), 4.28-4.22 (1H, m), 3.83-3.77 (1H, m), 3.22 (1H, dd), 3.06-2.99 (1H, m), 2.65 (1H, dd), 2.53-2.46 (1H, m), 2.32 (3H, s), MS (-APCI) m/z 382.3 (M-H)⁻.

10

【0361】

(実施例17)

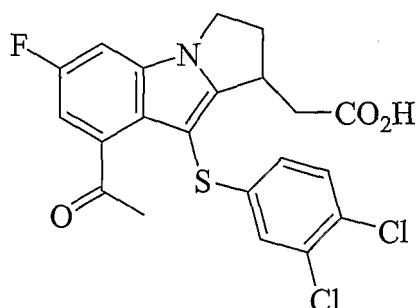
(+/-) - [8-アセチル-9-[(3,4-ジクロロフェニル)スルファニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]

酢酸

【0362】

【化125】

20



30

【0363】

段階1：(+/-) - [8-アセチル-9-[(3,4-ジクロロフェニル)スルファニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチル

ビス(3,4-ジクロロフェニル)ジスルフィド(153mg、0.43mmol)および(+/-) - (8-アセチル-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸メチル(実施例16段階1、50mg、0.17mmol)を原料として、実施例7段階9に記載の方法に従って、標題化合物を淡黄色泡状物として合成した。

40

【0364】

【化126】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.37-7.34 (2H, m), 7.10 (1H, d), 7.02 (1H, dd), 6.93 (1H, dd), 4.41-4.35 (1H, m), 4.26-4.21 (1H, m), 3.86-3.80 (1H, m), 3.58 (3H, m), 3.09 (1H, dd), 3.02-2.94 (1H, m), 2.71 (1H, dd), 2.50-2.43 (1H, m), 2.39 (3H, s).

【0365】

段階2：(+/-) - [8-アセチル-9-[(3,4-ジヒドロフェニル)スルファニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-

50

- イル] 酢酸

段階 1 のエステル (28 mg) を、実施例 10 段階 2 に記載の手順を用いて加水分解して、標題化合物を淡黄色泡状物として得た。

【 0366 】

【 化 127 】

¹H NMR (アセトン -d₆) δ 7.37 (2H, m), 7.15 (1H, d), 7.04 (1H, dd), 6.97 (1H, dd), 4.44-4.38 (1H, m), 4.29-4.23 (1H, m), 3.86-3.81 (1H, m), 3.16 (1H, dd), 3.05-2.99 (1H, m), 2.70 (1H, dd), 2.55-2.49 (1H, m), 2.43 (3H, s), MS (-APCI) m/z 450.1 (M-H)⁻.

10

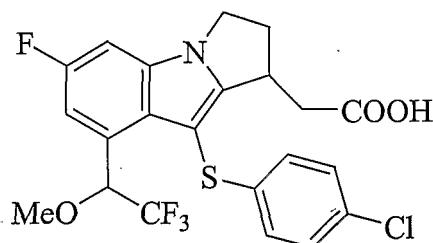
【 0367 】

(実施例 18)

(+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) スルファニル] - 6 - フルオロ - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メトキシメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【 0368 】

【 化 128 】



20

【 0369 】

段階 1 : (+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) スルファニル] - 6 - フルオロ - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メトキシエチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル

30

(+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) スルファニル] - 6 - フルオロ - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸 (実施例 12 , 27 mg , 0.07 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に 0 度で、 NaH (24 mg , 0.6 mmol) 、オイル中 60 % 品) を加えた。反応混合物を 0 度で 15 分間攪拌し、ヨウ化メチル (52 mg , 0.36 mmol) を加えた。反応混合物を 15 分間攪拌し、飽和 NH₄C₁ 水溶液で反応停止し、 EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮し、それをそのまま用いた。

【 0370 】

40

段階 2 : (+ / -) - [9 - (4 - クロロフェニル) スルファニル] - 6 - フルオロ - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メトキシエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

段階 1 のエステル (30 mg) を、実施例 10 段階 2 に記載の手順を用いて加水分解して、標題化合物を白色固体として得た。

【 0371 】

(ジアステレオマーの混合物)

【 0372 】

【化129】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.39-7.34 (2H, m), 7.31-7.27 (4H, m), 7.12-7.0 (6H, m), 6.12-6.07 (1H, m), 5.96-5.91 (1H, m), 4.45-4.38 (2H, m), 4.30-4.24 (m, 2H), 3.93-3.85 (2H, m), 3.27 (1H, dd), 3.13 (1H, dd), 3.09-3.01 (2H, m), 3.00 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.80-2.69 (2H, m), 2.56-2.49 (2H, m), MS (-APCI) m/z 486.3(M-H)⁻.

【0373】

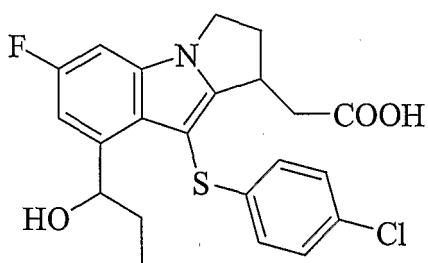
10

(実施例19)

[9-[(4-クロロフェニル)スルファニル]-6-フルオロ-8-(1-ヒドロキシプロピル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0374】

【化130】



20

【0375】

(+) - [8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)スルファニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸(実施例7A、700mg、1.5mmol)のTHF(15mL)溶液に-78で、3M MeMgBrのTHF溶液(1.9mmol)と次に1.6M nBuLiのヘキサン溶液(3.1mmol)を加えた。反応混合物を78で2分間攪拌し、過剰のプロピオンアルデヒドを加えた。反応混合物を-78で15分間攪拌し、昇温させて室温とし、飽和NH₄Cl水溶液で反応停止し、分液を行い、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、EtOAc/ヘキサン/AcOH(20:30:1)で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た。

30

【0376】

(2つのジアステレオマーの混合物)

【0377】

【化131】

40

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.25-7.15 (6H, m), 7.08-7.03 (6H, m), 5.67-5.63 (1H, m), 5.56-5.52 (1H, m), 4.37-4.31 (2H, m), 4.23-4.16 (2H, m), 4.85-4.79 (2H, m), 3.22 (1H, dd), 3.12 (1H, m), 3.05-2.95 (2H, m), 2.70-2.60 (2H, m), 2.51-2.45 (2H, m), 1.78-1.65 (2H, m), 1.53-1.47 (2H, m), 0.93-0.85 (6H, m), MS (-APCI) m/z 432.3 (M-H)⁻.

【0378】

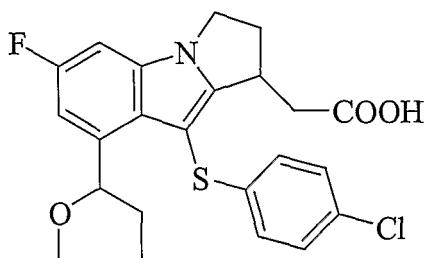
(実施例20)

50

[9 - [(4 - クロロフェニル) スルファニル] - 6 - フルオロ - 8 - (1 - メトキシプロピル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【 0 3 7 9 】

【 化 1 3 2 】



10

【 0 3 8 0 】

段階 1 : [9 - [(4 - クロロフェニル) スルファニル] - 6 - フルオロ - 8 - (1 - メトキシプロピル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル酢酸メチル

([9 - [(4 - クロロフェニル) スルファニル] - 6 - フルオロ - 8 - (1 - ヒドロキシプロピル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸 (実施例 19 、 2 つのジアステレオマーの混合物、 525 mg 、 1.2 mmol) の D M F (20 mL) 溶液に 0 °C で、 N a H (480 mg 、 12 mmol) を加えた。反応混合物を 0 °C で 15 分間攪拌し、ヨウ化メチル (1.02 g 、 7.2 mmol) を加えた。反応混合物を 15 分間攪拌し、飽和水溶液 N H 4 C l で反応停止し、 E t O A c で抽出した。合わせた有機層を N a 2 S O 4 で脱水し、濃縮した。残留物を、 E t O A c / ヘキサン (30 : 70) で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を黄色油状物として得た。

【 0 3 8 1 】

(2 つのジアステレオマーの混合物)

【 0 3 8 2 】

【 化 1 3 3 】

20

¹H NMR (アセトン - d₆) δ 7.28-7.23 (4H, m), 7.11-7.01 (6H, m), 6.91 (2H, dd), 5.21-5.18 (1H, m), 5.03-5.0 (1H, m), 4.35-4.29 (2H, m), 4.21-4.16 (2H, m), 3.86-3.80 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.56 (3H, s), 3.16 (1H, dd), 3.07 (1H, dd), 3.01-2.93 (2H, m), 2.92 (3H, s), 2.85 (3H, s), 2.72-2.66 (2H, m), 2.47-2.41 (2H, m), 1.67-1.62 (1H, m), 1.55-1.46 (3H, m), 0.85 (3H, t), 0.77 (3H, t).

30

【 0 3 8 3 】

40

段階 2 : [9 - [(4 - クロロフェニル) スルファニル] - 6 - フルオロ - 8 - (1 - メトキシプロピル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

段階 1 のエステル (540 mg) を実施例 10 段階 2 に記載の手順を用いて加水分解して、標題化合物 (2 つのジアステレオマーの混合物) を黄色シロップとして得た。その 2 つのジアステレオマーを、 5 % i P r O H / ヘキサン + 0.2 % A c O H の混合物で溶離を行うキラルパック A / D 分取カラムでの分取 H P L C によって分離して、異性体 A (極性が低い方の異性体) および異性体 B (極性が高い方の異性体) を白色泡状物として得た。

【 0 3 8 4 】

50

異性体 A

【0385】

【化134】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.28 (2H, d), 7.13 (1H, dd), 7.08 (2H, d), 6.94 (1H, dd), 5.07-5.04 (1H, m), 4.38-4.33 (1H, m), 4.24-4.18 (1H, m), 3.88-3.82 (1H, m), 3.15 (1H, dd), 3.06-2.98 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.68 (1H, dd), 2.53-2.45 (1H, m), 1.70-1.65 (1H, m), 1.58-1.51 (1H, m), 0.88 (3H, t). [α]D = +148°, c = 0.1 (MeOH中のナトリウム塩)

異性体 B

10

【0386】

【化135】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.24 (2H, d), 7.10 (1H, dd), 7.05 (2H, d), 6.91 (1H, dd), 5.21-5.18 (1H, m), 4.35-4.30 (1H, m), 4.21-4.16 (1H, m), 3.84-3.80 (1H, m), 3.20 (1H, dd), 3.02-2.95 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.67 (1H, dd), 2.49-2.43 (1H, m), 1.55-1.47 (2H, m), 0.78 (3H, t). [α]D = -5°, c = 0.1 (MeOH中のナトリウム塩)

【0387】

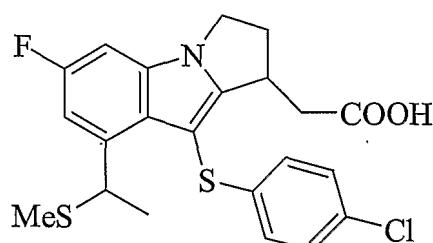
20

(実施例21)

[9-[(4-クロロフェニル)スルファニル]-6-フルオロ-8-[1-(メチルスルファニル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0388】

【化136】



30

【0389】

[9-[(4-クロロフェニル)スルファニル]-6-フルオロ-8-(1-ヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸(実施例15A段階1、4.8mg、0.1mmol)の塩化メチレン(5mL)溶液に0でメタンチオールを吹き込み、ヨウ化亜鉛(5mg、0.015mmol)を加えた。反応混合物を0で15分間攪拌し、飽和NH₄Cl水溶液で反応停止し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、5%IPAOH/ヘキサン+0.2%AcOHの混合物を溶離液として用いるC18ゾルバックスカラムでの分取HPLCによって精製して、標題化合物を白色固体泡状物として得た。

40

【0390】

ジアステレオマーの混合物

【0391】

【化137】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.28-7.25 (4H, m), 7.18-7.07 (8H, m), 5.34-5.28 (1H, m), 5.24-5.22 (1H, m), 4.38-4.31 (2H, m), 4.24-4.17 (2H, m), 3.88-3.81 (2H, m), 3.21-3.15 (2H, m), 3.06-2.97 (2H, m), 2.73-2.62 (2H, m), 2.52-2.43 (2H, m), 1.75 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.40 (3H, d), 1.34 (3H, d), MS (-APCI) m/z 448.1 (M-H)⁻.

【0392】

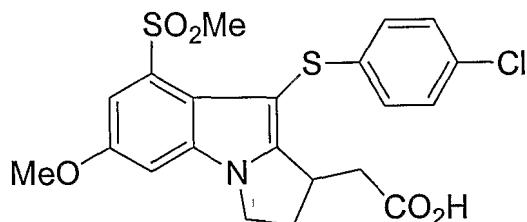
10

(実施例22)

(+/-)-9-[(4-クロロフェニル)スルファニル]-6-メトキシ-8-(メチル-スルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0393】

【化138】



20

【0394】

段階1：2-ブロモ-4-メトキシベンズアルデヒド

15 水浴に入れた2-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒド(50g、246mmol)のMeOH(500mL)溶液に、25%NaOMe/MeOH溶液(88mL)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、次に2時間還流攪拌した。固体を濾過し、濾液を濃縮・乾固させて、第2の固体取得物を得た。両方の取得物をCH₂Cl₂/H₂Oに取った。H₂Oで洗浄後、有機相を脱水し(MgSO₄)、濾過し、溶媒留去してオフホワイト固体を得た(52.2g)。

30

【0395】

段階2：(2Z)-2-アジド-3-(2-ブロモ-4-メトキシフェニル)-2-ブローペン酸メチル

段階1からのアルデヒド(25g、116mmol)のMeOH(200mL)およびTHF(20mL)溶液を調製し、アジド酢酸メチル(53g)(Synth. Commun. 675 (1991))を加えた。得られた溶液を、30分間かけて-10(内部プローブ)とした25%(重量基準)NaOMeのMeOH溶液(100mL)に加えた。次に、混合物を0で3時間攪拌し、そして低温室中で氷浴に入れて終夜攪拌した。懸濁液を氷水およびNH₄Clの混合物に投入し、生成物をEtOAcで抽出した。有機相を飽和NH₄Clおよびブラインで洗浄し、脱水し(Na₂SO₄)、濾過し、溶媒留去した。粗取得物をCH₂Cl₂に溶かし、シリカゲル層で濾過した。留去後、溶媒を1:5Et₂O/ヘキサンで攪拌して、濾過後に黄色固体25.3gを得た。

40

【0396】

段階3：4-ブロモ-6-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸メチル

還流キシレン(10mL)に対して、段階2のアジド化合物(1.0g、3.2mmol)のキシレン(10mL)溶液をゆっくり加えた。添加完了後、加熱をさらに5分間続け、その後混合物を冷却して室温とし、最後に0として30分間経過させた。生成物を濾取し、ヘキサンで洗浄した。オフホワイト固体(0.8g)を得た。

50

【0397】

段階4：8 - ブロモ - 6 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン

段階3からのエステル(0.5g、1.76mmol)のトルエン(7mL)およびTHF(1mL)溶液に室温で、1Mカリウムt-ブトキシド(1.76mL、1.76mmol)を加えた。15分後、アクリル酸メチル(0.32mL、3.5mmol)を加え、混合物を1.5時間還流させた。飽和NH₄C1水溶液を加えることで反応停止し、生成物をEtOAc/THFで抽出した。有機層をH₂Oおよびブラインで洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、溶媒留去した。中間体をEtOH(10mL)に懸濁させ、濃縮し、HCl(2mL)を加えた。2時間加熱還流後、混合物を冷却し、H₂O(30mL)で希釈した。生成物をCH₂Cl₂で抽出し、有機相をH₂Oで洗浄してから、脱水させた(MgSO₄)。濾過および減圧下での溶媒除去した後に、生成物を1:2EtOAc:ヘキサンとともに攪拌して、黄褐色固体(0.4g)を得た。
10

【0398】

段階5：(8 - ブロモ - 6 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル)酢酸メチル

段階4からのケトン(0.4g、1.43mmol)、ブロモ酢酸メチル(0.7mL、7.1mmol)およびZn/Cuカップル(0.46g、7.1mmol)のTHF(6mL)中混合物を、超音波浴中で45分間懸濁させた。飽和NH₄C1水溶液およびEtOAcを加え、懸濁液をセライト層で濾過した。有機相をH₂Oおよびブラインで洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、溶媒留去した。粗取得物をフラッシュクロマトグラフィー(1:1EtOAc:ヘキサン)によって精製し、得られた中間体をCH₃CN(10mL)に溶かした。その溶液を、室温のH₂O浴に入ったTMSCL(0.8mL、6.4mmol)およびNaI(0.95g、6.4mmol)のCH₃CN(4mL)中混合物を攪拌したものに加えた。飽和NaHCO₃溶液および亜硫酸ナトリウムを加え、生成物をEtOAcで抽出した。有機層をH₂Oおよびブラインで洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、溶媒留去して淡黄色固体(0.40g)を得た。
20

【0399】

段階6：{8 - ブロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル)スルファニル] - 6 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル}酢酸メチル
30

ビス(4-クロロフェニル)ジスルフィド(0.59g、2.07mmol)のジクロロエタン(10mL)溶液に室温で、SO₂Cl₂(0.12mL、1.55mmol)を加えた。室温で25分間攪拌後、その黄色溶液の80%を、段階5からのインドール(0.35g、1.03mmol)のDMF(10mL)溶液に加えた。飽和NaHCO₃溶液を加え、生成物を1:1Et₂O/EtOAcで抽出した。有機相をH₂Oおよびブラインで洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、溶媒留去した。粗生成物を、1:5EtOAc:ヘキサンを溶離液とするフラッシュクロマトグラフィーによって精製した(収量=0.37g)。

【0400】

段階7：[9 - [(4 - クロロフェニル)スルファニル] - 6 - メトキシ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル]酢酸メチル
40

段階6からの生成物(0.15g、0.32mmol)、NaSO₂Me(0.30g、1.6mmol)およびCuI(0.16g、1.6mmol)のNMP(4mL)中脱気懸濁液を、130℃で終夜攪拌した。EtOAcを加え、混合物をシリカゲル層で濾過した。濾液をH₂Oおよびブラインで洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、溶媒留去した。残留物を、1:2および1:1EtOAc:ヘキサンを溶離液とするフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、黄褐色固体(23mg)を得た。

【0401】

段階8：[9 - [(4 - クロロフェニル)スルファニル] - 6 - メトキシ - 8 - (メチ
50

ルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

段階 7 からのエステル (23 mg、0.048 mmol) の THF (3 mL) および MeOH (1 mL) 溶液に室温で、1 M LiOH (0.24 mL、0.24 mmol) を加えた。室温で 4.5 時間攪拌後、HOAc (10 滴) を加え、溶媒を留去した。残留物を EtOAc / H₂O に取り、有機相をブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過した。溶媒留去後、得られた固体を 1 : 5 EtOAc : ヘキサンとともに攪拌して、ベージュ固体 (20 mg) を得た。

【0402】

【化139】

10

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 2.43-2.52 (m, 1H), 2.59-2.68 (m, 1H), 2.96-3.05 (m, 1H), 3.13-3.21 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.25-4.32 (m, 1H), 4.40-4.47 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 10.80 (bs, 1H).

【0403】

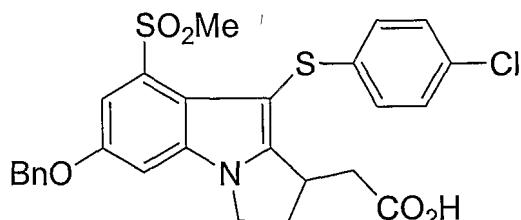
(実施例 23)

(+/-) - [6 - (ベンジルオキシ) - 9 - [(4 - クロロフェニル)スルファニル] - 8 - (メチル - スルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

20

【0404】

【化140】



30

【0405】

段階 1 : [6 - メトキシ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] - インドール - 1 - イル] 酢酸メチル

実施例 22 段階 7 と同様にして、標題化合物を実施例 22 段階 5 の臭化物から製造した。

【0406】

段階 2 : [6 - ヒドロキシ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] - インドール - 1 - イル] 酢酸メチル

段階 1 からのメチルエステル (0.35 g、1.03 mmol) の CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液に 0 で、1 M BBr₃ / CH₂Cl₂ (5.21 mL、5.2 mmol) を 55 分間かけて加えた。暗色ガム状懸濁液を室温として 2.5 時間経過させた。MeOH (約 5 mL) を -78 で加え、次に飽和 NaHCO₃ 溶液を加えた。冷却浴を外し、混合物を 30 分間攪拌した。生成物を CH₂Cl₂ で抽出し、有機相を H₂O で洗浄した。脱水 (MgSO₄)、濾過および溶媒留去後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (1 : 2、1 : 1 EtOAc : ヘキサン) によって精製して、明褐色固体 (0.19 g) を得た。

40

【0407】

段階 3 : [6 - (ベンジルオキシ) - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル

50

段階 2 からのアルコール (0.19 g、0.59 mmol) および臭化ベンジル (0.10 mL、0.88 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に 0 度で、 Cs_2CO_3 (0.29 g、0.88 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、飽和 NH_4Cl 水溶液および H_2O を加えた。生成物を 1 : 1 EtOAc : Et₂O で抽出し、有機層を H_2O およびブラインで洗浄した。脱水 (MgSO_4)、濾過および溶媒除去後に、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (1 : 2 EtOAc : ヘキサン) によって精製して、黄褐色泡状物 (0.23 g) を得た。

【0408】

段階 4 : [6 - (ベンジルオキシ) - 9 - [(4 - クロロフェニル)スルファニル] - 8 - (メチル - スルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル

実施例 2 2 段階 6 と同様にして、標題化合物を段階 3 のベンジルエーテルから製造した。

【0409】

段階 5 : [6 - (ベンジルオキシ) - 9 - [(4 - クロロフェニル)スルファニル] - 8 - (メチル - スルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

実施例 2 2 段階 8 と同様にして、標題化合物を段階 4 のエステルから製造した。

【0410】

【化141】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 2.41–2.49 (m, 1H), 2.58–2.66 (m, 1H), 2.92–3.00 (m, 1H), 3.10–3.17 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.65–3.71 (m, 1H), 4.21–4.28 (m, 1H), 4.36–4.43 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 6.97–7.02 (m, 2H), 7.14–7.20 (m, 2H), 7.31–7.36 (m, 1H), 7.37–7.45 (m, 2H), 7.47–7.50 (m, 1H), 7.50–7.55 (m, 2H), 7.55–7.60 (m, 1H).

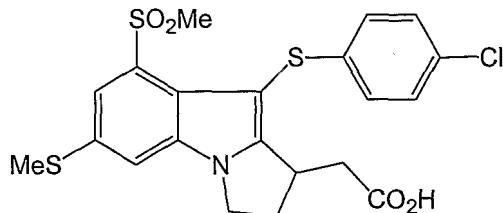
【0411】

(実施例 2 4)

(+/-) - [9 - [(4 - クロロフェニル)チオ] - 8 - (メチルスルホニル) - 6 - メチルチオ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【0412】

【化142】



【0413】

段階 1 : 2 - プロモ - 4 - (メチルチオ)ベンズアルデヒド

2 - プロモ - 4 - フルオロベンズアルデヒド (150 mg、0.74 mmol) のメタノール (2 mL) 溶液に、ナトリウムチオメトキシド (80 mg、1.1 mmol) を加えた。反応混合物を加熱して 50 度とし、1 時間経過させた。冷却後、混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液で反応停止し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮し、それをそのまま用いた。

【0414】

段階 2 : (+/-) - 9 - [(4 - クロロフェニル)チオ] - 8 - (メチルスルホニル)

10

20

30

40

50

) - 6 - メチルチオ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

2 - ブロモ - 4 - メトキシベンズアルデヒドに変えて段階 1 の化合物を用いて、実施例 2 2 段階 2 ~ 8 の手順に従って標題化合物を得た。

〔 0 4 1 5 〕

【化 1 4 3】

¹H NMR (δ acetone- d_6) δ 2.48 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.68(m, 1H), 3.00(m, 1H), 3.18(m, 1H), 3.29(m, 3H), 3.70(m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.48(m, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.18(d, 2H), 7.50 (m, 2H).

10

〔 0 4 1 6 〕

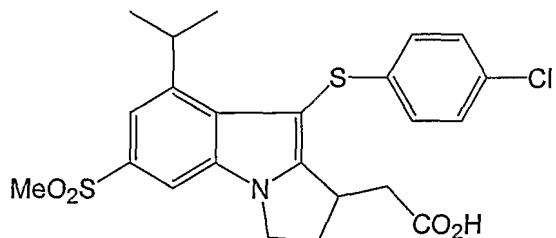
(实施例 2 5)

(+ / -) - [9 - [4 - クロロフェニル) チオ] - 8 - イソプロピル - 6 - (メチル
スルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル]

[0 4 1 7]

【化 1 4 4】

20



〔 0 4 1 8 〕

段階 1 : [8 - プロモ - 6 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ
[1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル

30

[8 - プロモ - 6 - (メチルチオ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ (1 , 2 - a) インドール - 1 - イル] 酢酸メチル (実施例 2 2 段階 5 の手順に従って製造、 5 0 0 m g 、 1 . 4 8 m m o l) の M e O H (2 5 m L) 溶液に、 N a ₂ W O ₄ (2 6 0 m g 、 0 . 7 9 m m o l) と次に H ₂ O ₂ 3 0 % (1 . 6 m L) をゆっくり加えた。 5 分後、 H ₂ O を加えることで反応停止し、 E t O A c で抽出した。 有機層を N a ₂ S O ₄ で脱水し、 濾過し、 溶媒留去した。 残留物をヘキサンおよび E t O A c とともに攪拌して、 濾過後に標題化合物 (3 0 0 m g) を得た。

【 0 4 1 9 】

段階2：[8-イソプロペニル-6-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチル

40

55 での発熱を維持するように、Mg (126 mg, 5.2 mmol) (THF 4 mL 中) および微量のヨウ素に - プロモプロペン (514 μL, 5.2 mmol) を加え少量ずつ加えた。混合物を加熱し、30 分間攪拌した。乾燥 ZnBr₂ (1.16 g, 5.2 mmol) の THF (4 mL) 中混合物を加え、混合物を 55 で 1 時間加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、Pd(dppf)CH₂Cl₂ (19 mg) を加え、さらに 5 分後に CuI (7 mg) を加えた。段階 1 の生成物 (200 mg, 0.52 mmol) の THF (3 mL) 溶液を加えた。反応混合物を加熱して 75 として 15 分間経過させた。飽和 NH₄Cl 水溶液で反応停止し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して標題化合物 (130 mg) を得た。

50

【0420】

段階3：[8-イソプロピル-6-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチル

段階2の生成物(130mg、0.39mmol)のEtOH(3mL)溶液に、Pd/C 10%(40mg)を加えた。混合物をパール水素化装置で約0.34MPa(50psi)にて45分間水素化し、セライト層で濾過し、濾液を溶媒留去・乾固させ、そのまま次の段階で用いた。

【0421】

段階4：[9-[4-クロロフェニル]チオ]-8-イソプロピル-6-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチル

4,4'-ジクロロジフェニルジスルフィド(120mg、0.42mmol)の1,2-ジクロロエタン(4mL)溶液に、SO₂Cl₂(25μL、0.31mmol)を加えた。反応混合物を室温で25分間攪拌し、その黄色溶液を段階3の生成物(140mg、0.42mmol)のDMF(4mL)溶液に室温で加えた。反応混合物を1時間攪拌し、飽和NaHCO₃で反応停止し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物(140mg)を得た。

【0422】

段階5：[9-[4-クロロフェニル]チオ]-8-イソプロピル-6-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

段階4のエステル(140mg)のTHF/MeOH(3/1)混合液中の溶液に室温で、1M LiOH(水溶液)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、AcOHを加え、溶媒を留去した。残留物をEtOAc/H₂Oに取り、有機相をブラインで洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、溶媒留去した。残留物を、1%AcOH/EtOAcで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物100mgを得た。

【0423】

【化145】

¹H NMR(アセトン-d₆) δ 1.22(m, 6H), 2.55(m, 1H), 2.78(m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.22(m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.52(s, 1H), 7.08(d, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.87(s, 1 H).

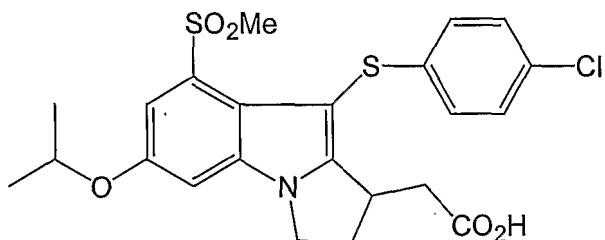
【0424】

(実施例26)

(+/-)-[9-[4-クロロフェニル]チオ]-6-イソプロポキシ-8-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0425】

【化146】



10

20

30

40

50

【0426】

段階1：[6-イソプロピル-8-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチル

[6-ヒドロキシ-8-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチル(実施例23段階2、130mg、0.4mmol)のDMF(1.5mL)溶液に室温で、2-ヨードプロパン(300μL、3mmol)およびCS₂CO₃(300mg、0.92mmol)を加えた。反応混合物を15分間攪拌し、飽和NH₄Cl水溶液で反応停止し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物(100mg)を得た。

10

【0427】

段階2：9-[（4-クロロフェニル）チオ]-6-イソプロポキシ-8-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチル

段階1の化合物(80mg、0.23mmol)のDMF(2mL)溶液を用い、実施例25段階4の手順に従って標題化合物(70mg)を得た。

【0428】

段階3：9-[（4-クロロフェニル）チオ]-6-イソプロポキシ-8-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

20

段階2のエステル(70mg)のTHF/MeOH(3:1)混合液中溶液に室温で、1M LiOH水溶液(1mL)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。次に、AcOHを加えた。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、1%AcOH/EtOAcで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物60mgを得た。

【0429】

【化147】

¹H NMR(アセトン-d6) δ 1.34(m, 6H), 2.45(m, 1H), 2.60(m, 1H), 2.98(m, 1H), 3.12(s, 1H), 3.28(m, 3H), 3.70(s, 1H), 4.25(m, 1H), 4.40(m, 1H), 4.72(m, 1H), 7.00(d, 2H), 7.20(d, 2H), 7.38(s, 1H), 7.50(s, 1H), 10.70(bs, 1H).

30

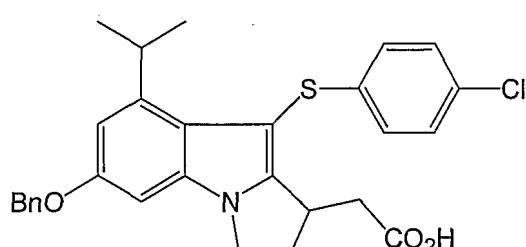
【0430】

(実施例27)

(+/-)-{6-(ベンジルオキシ)-9-[（4-クロロフェニル）チオ]-8-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸}

【0431】

【化148】



40

【0432】

段階1：(8-イソプロペニル-6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸メチル

50

微量の I₂ を加えた THF (4 mL) 中の Mg (143 mg、5.8 mmol) に、 - プロモプロペン (583 μL) を、60 の発熱を維持するように加えた。30分後、 ZnBr₂ (1.31 g、5.8 mmol) の THF (4 mL) 溶液を加えた。反応混合物を 55 で1時間加熱し、冷却して室温とし、(Pd(dppf)CH₂Cl₂ (50 mg) を加え、次に CuI (18.5 mg) を加えた。5分後、(8-プロモ-6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル) 酢酸メチル (実施例22段階5、200 mg、0.59 mmol) の THF (7 mL) 溶液を加え、混合物を1時間還流させ、冷却し、飽和 NH₄Cl 水溶液で反応停止し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (50 mg) を得た。

10

【0433】

段階2：(8-イソプロピル-6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル) 酢酸メチル

段階1の化合物 (200 mg、0.67 mmol) の EtOH (20 mL) 溶液に Pd / C 10% (100 mg) を加えた。混合物を、約 0.34 MPa (50 psi) にてパールの水素化装置で45分間水素化し、セライト層で濾過した。濾液を溶媒留去・乾固させ、そのまま次の段階で用いた (170 mg)。

【0434】

段階3：(6-ヒドロキシ-8-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル) 酢酸メチル

20

段階2の生成物 (170 mg、0.56 mmol) の CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液に 0 で、BBr₃ の 1.0 M 塩化メチレン溶液 (2.8 mL、2.8 mmol) を -78 でゆっくり加え、MeOH (5 mL) で反応停止し、CH₂Cl₂ で抽出し、NaHCO₃ の飽和水溶液で洗浄した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (130 mg)。

【0435】

段階4：[6-(ベンジルオキシ)-8-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル] 酢酸

段階3の化合物 (130 mg、0.45 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に 0 で、臭化ベンジル (100 mL) および Cs₂CO₃ (300 mg、0.92 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。飽和 NH₄Cl 水溶液を加えて反応停止し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (130 mg) を得た。

30

【0436】

段階5：{6-(ベンジルオキシ)-9-[(4-クロロフェニル)チオ]-8-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル} 酢酸メチル

段階4の化合物 (130 mg、0.34 mmol) の DMF (4 mL) 溶液を用いて、実施例25段階4の手順に従って標題化合物 (100 mg) を得た。

【0437】

40

段階6：(+/-)-{6-(ベンジルオキシ)-9-[(4-クロロフェニル)チオ]-8-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル} 酢酸

段階5のエステル 100 mg の THF / MeOH (3/1) 混合液中溶液に室温で、LiOH 水溶液 1.01 mL を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、AcOH を加え、溶媒を留去した。残留物を EtOAc / H₂O に取り、有機相をブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、溶媒留去した。残留物を、1% AcOH / EtOAc で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 70 mg を得た。

【0438】

【化149】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 1.10(m, 3H), 1.15(m, 3H), 2.45(m, 1H), 2.60(m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.15(m, 2H), 4.29(m, 1H), 5.18(s, 2H), 6.80(s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.06(d, 2H), 7.25(d, 2H), 7.38(m, 1H), 7.42(m, 2H), 7.55(d, 2H).

【0439】

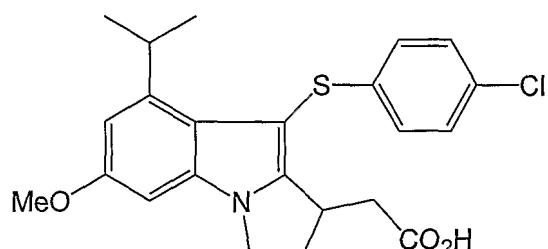
(実施例28)

(+/-) - {9 - [(4 - クロロフェニル)チオ] - 8 - イソプロピル - 6 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

10

【0440】

【化150】



20

【0441】

実施例2段階5の生成物を用い、実施例27段階1、2、5および6の手順に従って、標題化合物を得た。

【0442】

【化151】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 1.18(m, 3H), 1.22(m, 3H), 2.32(m, 1H), 2.60(m, 1H), 2.85(m, 1H), 3.15(m, 1H), 3.72 (m, 3H), 3.98(s, 1H), 4.33(m, 1H), 4.45(m, 1H), 4.65(m, 1H) 7.00(m, 1H), 7.08(m, 3H), 7.25(m, 2H),

30

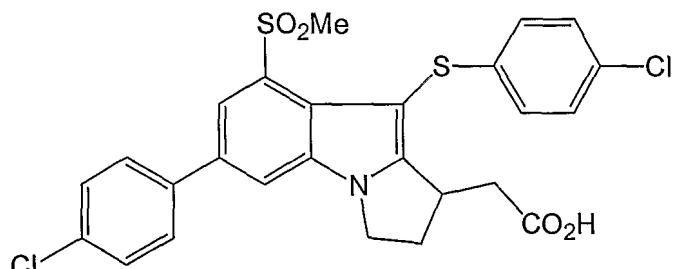
【0443】

(実施例29)

(+/-) - [6 - (4 - クロロフェニル) - 9 - [(4 - クロロフェニル)チオ] - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【0444】

【化152】



40

【0445】

段階1：(8 - (メチルスルホニル) - 6 - {[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ} - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

50

メチル

[6 - ヒドロキシ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル (実施例 2 3 段階 2 、 7 4 m g 、 0 . 2 8 m m o l) の C H₂ C l₂ (3 m L) 溶液に 0 で、 ピリジン (2 8 μ L 、 0 . 3 6 m m o l) と次に T f₂O (7 7 μ L 、 0 . 4 6 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。飽和 N a H C O₃ 水溶液で反応停止し、 C H₂ C l₂ で抽出した。合わせた有機層を N a₂ S O₄ で脱水し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (6 3 m g) を得た。

【 0 4 4 6 】

段階 2 : (9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 8 - (メチルスルホニル) - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル

段階 1 の化合物 (6 3 m g 、 0 . 1 4 m m o l) の D M F (1 m L) 溶液を用い、 実施例 2 5 段階 4 の手順に従って、 標題化合物 (5 3 m g) を得た。

【 0 4 4 7 】

段階 3 : [6 - (4 - クロロフェニル) - 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル

段階 2 の化合物 (5 3 m g 、 0 . 0 8 9 m m o l) のトルエン / E t O H 3 : 1 混合液 (4 m L) 溶液に、 4 - クロロフェニルボロン酸 (2 8 m g 、 0 . 1 8 m m o l) 、 K₂ C O₃ (1 8 m g 、 0 . 1 3 m m o l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (5 . 1 m g 、 0 . 0 4 m m o l) を加えた。反応混合物を 8 0 で終夜攪拌した。飽和 N H₄ C l 水溶液で反応停止し、 E t O A c で抽出した。合わせた有機層を N a₂ S O₄ で脱水し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (4 0 m g) を得た。

【 0 4 4 8 】

段階 4 : [6 - (4 - クロロフェニル) - 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

段階 3 の生成物 (4 0 m g 、 0 . 0 7 m m o l) を原料として、 実施例 2 5 段階 5 に記載の手順に従って、 標題化合物 (3 5 m g) を合成した。

【 0 4 4 9 】

【 化 1 5 3 】

¹H NMR (アセトン d₆) δ 2.52(m 1H), 2.70(m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.20(m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 4.40(m, 1H), 4.55(m 1H), 7.04(m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.80(m, 2H), 8.15 (m, 2H).

【 0 4 5 0 】

(実施例 3 0)
(+ / -) - { 8 - ブロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - ヨード - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

【 0 4 5 1 】

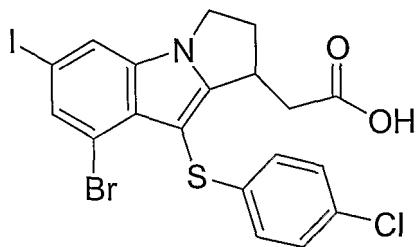
10

20

30

40

【化154】



【0452】

10

段階1：2 - ブロモ - 4 - ヨード - 1 - メチルベンゼン

3 - ブロモ - 4 - メチルアニリン (40 g、215 mmol)、硫酸 (360 mL) および H₂O (900 mL) の混合物を 0 度で高搅拌しながら、それに NaNO₂ 溶液 (H₂O 80 mL 中 16.6 g、240 mmol) を滴下した。混合物を 0 度で 1 時間搅拌し、ヨウ化カリウム溶液 (H₂O 160 mL 中 64 g、387 mmol) を加えた。反応液を室温で 8 時間搅拌した。水層を Et₂O で抽出し、合わせた有機層を 10% Na₂S₂O₃ 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を、10% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカゲル層で濾過し、濃縮して、標題化合物 60 g を赤色様シロップとして得た。それをそのまま用いた。

【0453】

20

段階2：(+/-) - {8 - ブロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル)チオ] - 6 - ヨード - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル} 酢酸

2 - ブロモ - 4 - ヨード - 1 - メチルベンゼンを原料として、実施例 7 段階 1 ~ 10 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0454】

MS (-APCI) m/z 560.1 (M - H)⁻。

【0455】

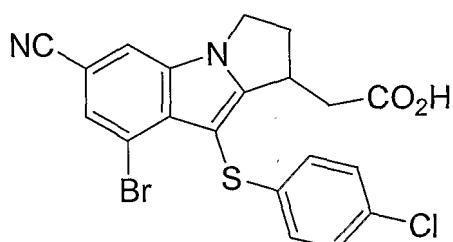
(実施例 31)

(+/-) - {8 - ブロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル)チオ] - 6 - シアノ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル} 酢酸

30

【0456】

【化155】



【0457】

40

段階1：(+/-) - {8 - ブロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル)チオ] - 6 - シアノ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル} 酢酸メチル

(+/-) - {8 - ブロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル)チオ] - 6 - ヨード - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル} 酢酸メチル (実施例 30、2.5 g、4.3 mmol) の DMF (40 mL) 溶液に、シアノ化亜鉛 (1.27 g、10.8 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (1.97 mg、0.21 mmol)、H₂O (43 mmol) および 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (120 mg、0.21 mmol) を加え、N₂ を混合物に 2 分間吹き込んだ。反応混合物を室温で 10 時間搅拌し、1 N HCl に投入し、EtO

50

Acで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、20% EtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色固体1.6gを得た。

【0458】

MS (+APCI) m/z 476.9 ($M + H$)⁺。

【0459】

段階2：(+/-)-{8-プロモ-9-[（4-クロロフェニル）チオ]-6-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸

段階1の化合物を、実施例7段階10に記載の手順に従って加水分解して、標題化合物を得た。

10

【0460】

MS (-APCI) m/z 460.4 ($M - H$)⁻。

【0461】

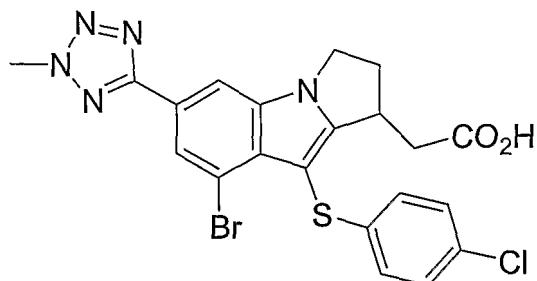
(実施例32)

(+/-)-[8-プロモ-9-[（4-クロロフェニル）チオ]-6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0462】

【化156】

20



【0463】

段階1：(+/-)-[8-プロモ-9-[（4-クロロフェニル）チオ]-6-(2H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチル

30

(+/-)-{8-プロモ-9-[（4-クロロフェニル）チオ]-6-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸メチル(実施例31段階1、200mg、0.42mmol)のトルエン(3mL)溶液に、アジドトリプチルスズ(279mg、0.84mmol)を加えた。反応混合物を90度で16時間攪拌し、AcOH(1mL)を加え、反応液を2時間攪拌し、濃縮した。残留物をアセトン/ヘキサン1:2で洗って、標題化合物160mgを白色固体として得た。それをそのまま用いた。

【0464】

40

段階2：(+/-)-[8-プロモ-9-[（4-クロロフェニル）チオ]-6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

段階1の生成物(160mg)のTHF(5mL)溶液を、0度で過剰のCH₂N₂によって処理した。反応混合物を5分間攪拌し、溶媒を除去した。残留物を、80%EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物のメチルエステル130mgを得た。それを実施例7段階10に記載の手順に従って加水分解して標題化合物を得た。

【0465】

MS (-APCI) m/z 517.8 ($M - H$)⁻。

50

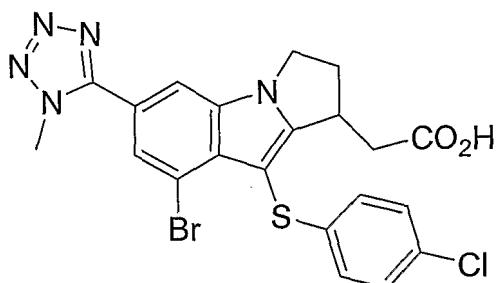
【0466】

(実施例33)

(+/-) - [8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0467】

【化157】



10

【0468】

実施例32の段階2から、(+/-) - [8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチルを白色固体として単離し、実施例7段階10に記載の手順に従って加水分解した。

20

【0469】

MS (-APCI) m/z 518.0 (M-H)⁻。

【0470】

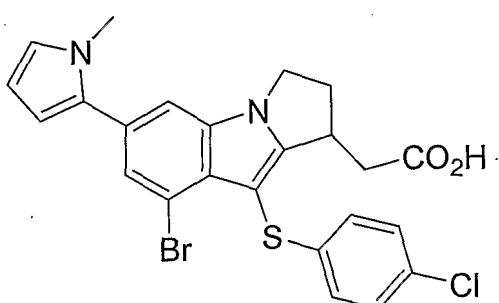
(実施例34)

(+/-) - [8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0471】

【化158】

30



40

【0472】

(+/-) - {8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-ヨード-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチル(実施例30参照、145mg、0.25mmol)のDMF(3mL)溶液に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(23mg、0.025mmol)、トリフェニルアルシン(31mg、0.1mmol)および1-メチル-2-(トリブチルスタンニル)-1H-ピロール(111mg、0.3mmol)を加えた。混合物を脱気し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を1N HClに投入し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、15% EtOAc/ヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して

50

、標題化合物のメチルエステルを得た。それを実施例 7 段階 10 に記載の手順に従って加水分解した。

【0473】

MS (-APCI) m/z 513.5 (M - H)⁻。

【0474】

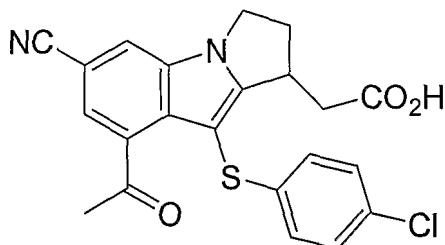
(実施例 35)

(+/-) - {8-アセチル-9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0475】

【化159】

10



【0476】

(+/-) - {8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチル (実施例 31 段階 1) を原料として、実施例 10 段階 1 および 2 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

20

【0477】

MS (-APCI) m/z 423.5 (M - H)⁻。

【0478】

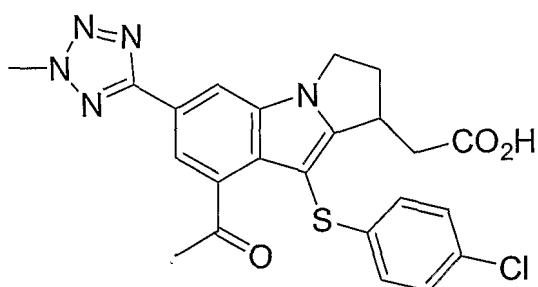
(実施例 36)

(+/-) - [8-アセチル-9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

30

【0479】

【化160】



40

【0480】

段階 1 : (+/-) - [8-アセチル-9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

(+/-) - {8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸メチル (実施例 32) を原料として、実施例 10 段階 1 および 2 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0481】

50

M S (- A P C I) m / z 479.9 (M - H) ⁺。

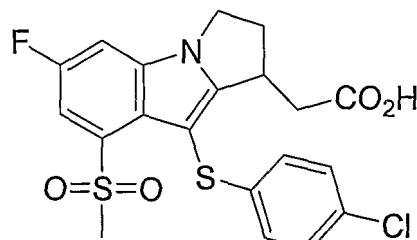
【 0 4 8 2 】

(実施例 37)

(+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【 0 4 8 3 】

【 化 1 6 1 】



10

【 0 4 8 4 】

段階 1 : (+ / -) - [6 - フルオロ - 8 - (メチルチオ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル
(+ / -) - [8 - (メチルチオ) - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル

(実施例 7 A 段階 1、400 mg、1.3 mol) の THF (10 mL) 溶液に -78 で、3 M MeMgBr (1.5 mmol) を加え、次に n-BuLi (2.6 mmol、1.6 M 溶液) を加えた。反応混合物を -78 で 5 分間攪拌し、過剰のメチルジスルフィド (300 mg) を加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、15 分間攪拌し、1 N HCl を加えた。分液を行い、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を THF に溶かし、溶液を冷却して 0 とし、過剰の CH₂N₂ で処理した。反応混合物を 5 分間攪拌し、溶媒を除去して、標題化合物 380 mg を淡黄色シロップとして得た。それをそのまま用いた。

【 0 4 8 5 】

30

段階 2 : (+ / -) - [6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル

段階 1 の化合物 (400 mg、1.4 mmol) の MeOH (20 mL) 溶液に室温で、タンゲステン酸ナトリウム・2水和物 (225 mg、0.7 mmol) および 30% H₂O₂ (1.4 mL、13.6 mmol) を加えた。混合物を 3 時間攪拌し、過剰のジメチルスルフィドを加えた。溶媒を除去し、残留物を 20% EtOAc / トルエンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 300 mg を淡黄色油状物として得た。

【 0 4 8 6 】

40

段階 3 : (+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

段階 2 の化合物を原料として、実施例 7 段階 9 および 10 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【 0 4 8 7 】

M S (- A P C I) m / z 451.9 (M - H) ⁺。

【 0 4 8 8 】

(実施例 37 A)

[(1 R) - 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

50

段階 1 : [(1 R) - 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

0.2% AcOHを含む35% iPrOH/ヘキサンで溶離を行うキラルパックA/D分取カラムでの分取HPLCによって、ラセミ体の(+/-)-[9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-フルオロ-8-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸から標題化合物を単離した。標題化合物は、相対的に保持時間が短い(極性が低い)エナンチオマーとして確認された。

【 0 4 8 9 】

M S (- A P C I) m / z 4 5 1 . 9 (M - H) - .

10

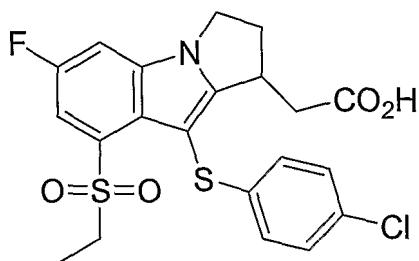
【 0 4 9 0 】

(实施例 3 8)

$$\begin{array}{c} (+/-) - [9 - [(4 - \text{クロロフェニル})\text{チオ}] - 8 - (\text{エチルスルホニル}) - 6 \\ - \text{フルオロ}-2,3-\text{ジヒドロ}-1H-\text{ピロロ}[1,2-a]\text{インドール}-1-\text{イル}] \text{酢} \\ \text{酸} \end{array}$$

【 0 4 9 1 】

【化 1 6 2】



20

【 0 4 9 2 】

段階 1 : (+ / -) - [8 - (エチルスルホニル) - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ
- 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル

メチルジスルフィドに代えてエチルジスルフィド(300mg)を用い、実施例37段階1に記載の手順に従って、標題化合物450mgを淡黄色シロップとして得て、それをそのまま用いた。

30

【 0 4 9 3 】

段階 2 : (+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 8 - (エチルスルホニル) - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

段階1の化合物を原料として、実施例37段階2および実施例7段階9および10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

[0 4 9 4]

M S (- A P C I) m/z 465 . 9 (M - H)

[0 4 9 5]

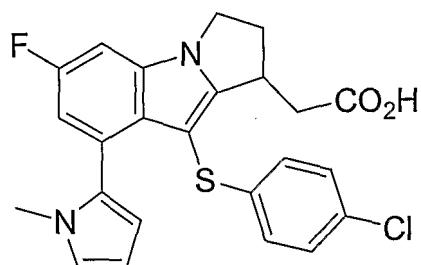
40

(実施例 3-9)

[(1 R) - 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドノール - 1 - イル] 酢酸

【 0 4 9 6 】

【化163】



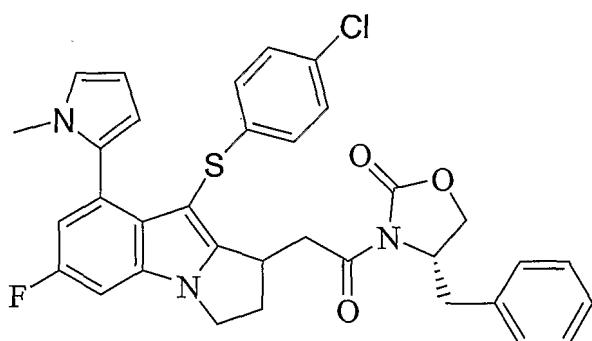
10

【0497】

段階1：(4S)-4-ベンジル-3-{[9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-フルオロ-8-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]アセチル}-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【0498】

【化164】



20

【0499】

(4S)-4-ベンジル-3-(8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)アセチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (実施例7A段階3、230mg、0.38mmol) のDMF(4mL)溶液に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(37mg、0.04mmol)、トリフェニルアルシン(49mg、0.16mmol)および1-メチル-2-(トリプチルスタンニル)-1H-ピロール(211mg、0.57mmol)を加えた。混合物を脱気し、90°で4時間攪拌した。反応液を1N HClに投入し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブライൻで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を20%EtOAc/トルエンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物240mgを橙赤色油状物として得た。

30

【0500】

段階2：[(1R)-9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-フルオロ-8-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

40

段階1の化合物を原料として、実施例7A段階4に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0501】

MS(-APCI)m/z 453.2(M-H)⁻。

【0502】

(実施例40)

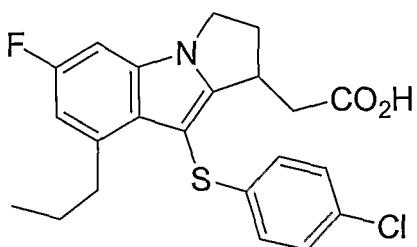
{9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-フルオロ-8-プロピル-2,3-ジヒ

50

ドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【 0 5 0 3 】

【化 1 6 5 】



10

【 0 5 0 4 】

[9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - (1 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸 (実施例 19 、 36 mg 、 0.08 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) およびトリエチルシラン (0.2 mL) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、溶媒を除去した。残留物を、AcOH を 1 % 含む 40 % EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 10 mg を白色泡状物として得た。

【 0 5 0 5 】

20

MS (- APCI) m/z 416.1 (M - H)⁻。

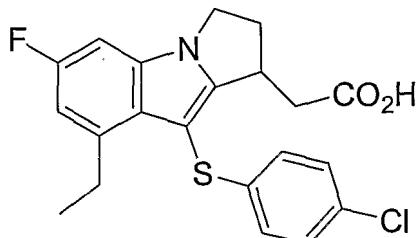
【 0 5 0 6 】

(実施例 41)

(+ / -) - { 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 8 - エチル - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸 }

【 0 5 0 7 】

【化 1 6 6 】



30

【 0 5 0 8 】

段階 1 : (+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル

[9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸 (85 mg) の THF 溶液に 0^o で、過剰の CH₂N₂ を加えた。反応液を 5 分間攪拌し、溶媒を除去して、標題化合物 85 mg を淡黄色油状物として得た。それをそのまま使用した。

40

【 0 5 0 9 】

段階 2 : (+ / -) - { 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 8 - エチル - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸 }

(+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル (実施例 14 参照、 85 mg) の CH₂Cl₂ 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) およびトリエチルシラン (0.2 mL) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪

50

拌し、溶媒を除去した。残留物を、30% EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物70mgを白色泡状物として得た。それを実施例7段階10に記載の手順に従って加水分解した。

【0510】

MS (-APCI) 402.1 (M-H)⁻。

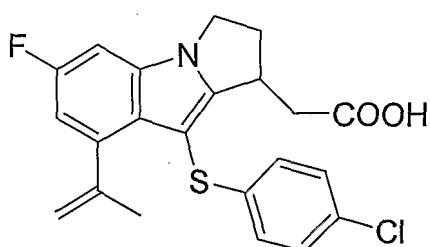
【0511】

(実施例42)

(+/-)-{9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-フルオロ-8-イソプロペニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0512】

【化167】



【0513】

(+/-)-{8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸メチル(200mg、0.43mmol)のDMF(4mL)溶液に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(37mg、0.04mmol)、トリフェニルアルシン(49mg、0.16mmol)およびトリブチル(イソプロペニル)スタンナン(285mg、0.86mmol)を加えた。混合物を脱気し、90°で4時間攪拌した。反応液を1N HClに投入し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、30% EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(+/-)-{9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-フルオロ-8-イソプロペニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチルを得た。それを実施例7段階10に記載の手順に従って加水分解した。

【0514】

MS (-APCI) m/z 414.3 (M-H)⁻。

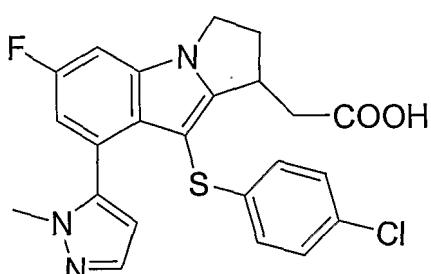
【0515】

(実施例43)

(+/-)-[9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-フルオロ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0516】

【化168】



10

20

30

40

50

【0517】

(+/-) - {8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸メチル(実施例7段階9、200mg、0.43mmol)および1-メチル-5-(トリプチルスタンニル)-1H-ピラゾール(239mg、0.64mmol)を原料として、実施例42および実施例7段階10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0518】

MS (-APCI) m/z 454.2 (M-H)⁻。

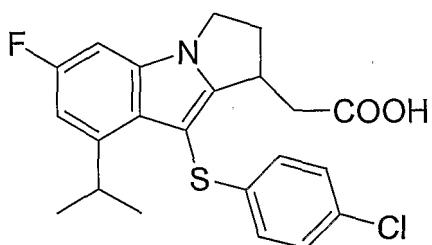
【0519】

(実施例44)

(+/-) - {9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-フルオロ-8-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸

【0520】

【化169】



10

20

【0521】

段階1：(+/-) - (6-フルオロ-8-イソプロペニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸メチル

ブロモ(イソプロペニル)マグネシウム(21.5mmol、4.2M THF溶液)に、THF(15mL)に溶かした臭化亜鉛(4.84g、21.5mmol)を加えた。混合物を60で2時間攪拌し、冷却して室温とし、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(112mg、0.15mmol)およびヨウ化銅(41mg、0.21mmol)を加えた。混合物を室温で2分間攪拌し、(+/-) - (8-ブロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸メチル(実施例7段階8、1g、3.1mmolのTHF(5mL)溶液)を加えた。反応混合物を55で2時間攪拌し、冷却して室温とし、1N HClに投入し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を20%EtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物600mgを淡黄色油状物として得た。

30

【0522】

段階2：(+/-) - (6-フルオロ-8-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸メチル

40

段階1の化合物(600mg)およびPd/C(10重量%)100mgのEtOH(7mL)中混合物を、約0.34MPa(50psi)のH₂下にて1時間振盪した。混合物を、EtOAcを溶離液とするシリカゲル層で濾過し、濾液を濃縮して標題化合物600mgを淡黄色油状物として得た。

【0523】

段階3：(+/-) - {9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-フルオロ-8-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸

段階2の化合物を原料として、実施例7段階9および10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

50

【0524】

M S (- A P C I) m / z 416 . 2 (M - H) ⁺。

【0525】

(実施例44A)

{ (1 R) - 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - イソプロピル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

段階1 : { (1 R) - 6 - フルオロ - 8 - イソプロピル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸メチル

[(1 R) - 8 - ブロモ - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸 (実施例62A段階1から) を C H ₂ N ₂ 付加によって
[(1 R) - 8 - ブロモ - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸メチルに変換したものを原料として、実施例44段階1および2に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。 10

【0526】

段階2 : { (1 R) - 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - イソプロピル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

段階1の化合物を原料として、実施例7段階9および10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0527】

M S (- A P C I) m / z 416 . 2 (M - H) ⁺。 20

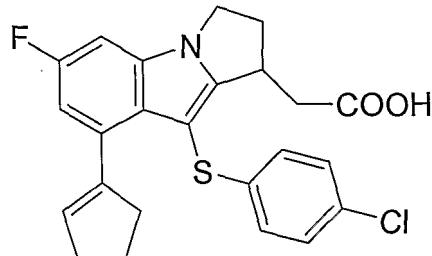
【0528】

(実施例45)

{ + / - } - { 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 8 - シクロペント - 1 - エン - 1 - イル - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

【0529】

【化170】



【0530】

トリブチル(シクロペント - 1 - エン - 1 イル)スタンナンを原料として、実施例42および実施例7段階10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0531】

M S (- A P C I) m / z 440 . 2 (M - H) ⁺。 40

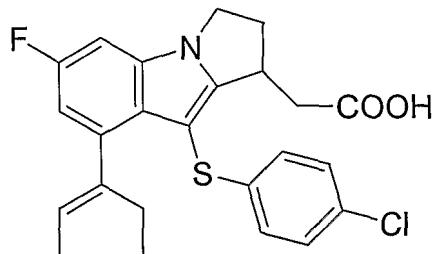
【0532】

(実施例46)

{ + / - } - (Z / E) - { 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 8 - [1 - エチルプロピ - 1 - エンイル] - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

【0533】

【化171】



10

【0534】

(+/-) - {8 - ブロモ - [9 - [(4 - クロロフェニル)チオ] - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[1 , 2 - a]インドール - 1 - イル}酢酸メチル(300mg、0.64mmol)および(Z/E) - トリブチル[1 - エチルプロピ - 1 - エンイル]スタンナン(300mg、0.84mmol)を原料として、実施例42および実施例7段階10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0535】

MS(-APCI)m/z 442.3(M-H)⁺。

【0536】

(実施例47)

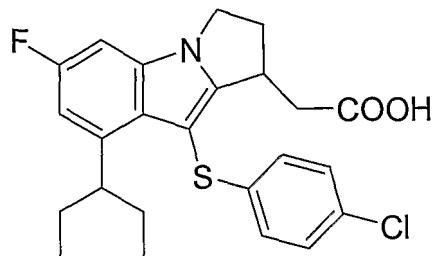
20

(+/-) - [9 - [(4 - クロロフェニル)チオ] - 8 - (1 - エチルプロピル) - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[1 , 2 - a]インドール - 1 - イル]

酢酸

【0537】

【化172】



30

【0538】

段階1: (+/-) - [8 - (1 - エチル - 1 - ヒドロキシプロピル) - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[1 , 2 - a]インドール - 1 - イル]酢酸メチル

(+/-) - (8 - ブロモ - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[1 , 2 - a]インドール - 1 - イル)酢酸(実施例7A段階1、500mg、1.6mmol)のTHF(10mL)溶液に-78で、3M MeMgBr(1.9mmol)を加え、次にn-BuLi(4.8mmol、1.6M溶液)を加えた。反応混合物を-78で5分間攪拌し、過剰の3-ペンタノン(700mg)を加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、15分間攪拌した。1N HClを加え、分液を行い、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物をTHFに溶かし、溶液を冷却して0とし、過剰のCH₂N₂で処理した。反応混合物を5分間攪拌し、溶媒を除去して、標題化合物約30%と(6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[1 , 2 - a]インドール - 1 - イル)酢酸メチル70%を含む黄色油状物480mgを得た。それをそのまま用いた。

40

【0539】

段階2: (+/-) - [8 - (1 - エチルプロピル) - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒド

50

□ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル

段階 1 (480 mg) の混合物の CH_2Cl_2 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 . 5 mL) およびトリエチルシラン (0 . 6 mL) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、溶媒を除去した。残留物を 10% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 140 mg を無色油状物として得た。

【 0540 】

段階 3 : (+ / -) - { 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 8 - (1 - エチルプロピル) - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

段階 2 の化合物を原料として、実施例 7 段階 9 および 10 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【 0541 】

MS (-APCI) m/z 444.3 (M - H)⁻。

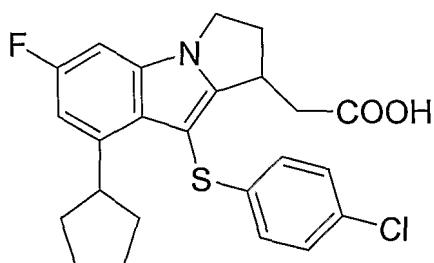
【 0542 】

(実施例 48)

(+ / -) - { 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 8 - シクロペンチル - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

【 0543 】

【 化 173 】



10

20

【 0544 】

段階 1 : (+ / -) - (8 - シクロペント - 1 - エン - 1 - イル - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸メチル

(+ / -) - (8 - プロモ - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸メチル (実施例 7 段階 8 、 300 mg 、 0 . 92 mm^ol) およびトリブチル (シクロペント - 1 - エン - 1 - イル) スタンナンを原料として、実施例 42 に記載の方法に従って、標題化合物 (150 mg) を淡黄色油状物として合成した。

30

【 0545 】

段階 2 : (+ / -) - (8 - シクロペンチル - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸メチル

段階 1 の化合物 (150 mg) および Pd / C (10 重量 %) 70 mg の EtOH (7 mL) 中混合物を、約 0 . 34 MPa (50 psi) の H₂ 下に 12 時間振盪した。混合物を、EtOAc で溶離を行うシリカゲル層で濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、10% EtOAc / ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 90 mg を黄色油状物として得た。

40

【 0546 】

段階 3 : (+ / -) - { 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 8 - シクロペンチル - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

段階 2 の化合物を原料として、実施例 7 段階 9 および 10 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【 0547 】

50

M S (- A P C I) m / z 4 4 2 . 2 (M - H) ⁺。

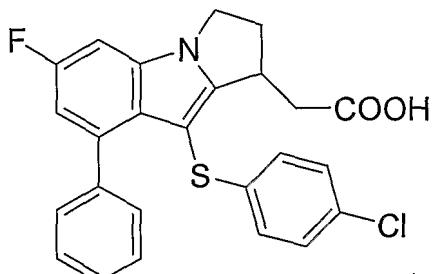
【 0 5 4 8 】

(実施例 4 9)

(+ / -) - { 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

【 0 5 4 9 】

【 化 1 7 4 】



10

【 0 5 5 0 】

(+ / -) - { 8 - プロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸メチル (2 0 0 m g , 0 . 4 3 m m o l) およびトリブチル (フェニル) スタンナンを原料として、実施例 4 2 および実施例 7 段階 1 0 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

20

【 0 5 5 1 】

M S (- A P C I) m / z 4 5 0 . 0 (M - H) ⁺。

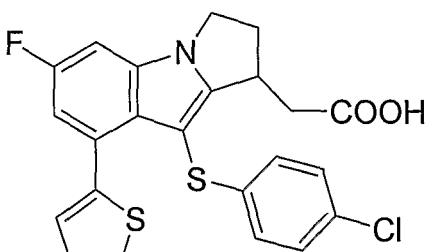
【 0 5 5 2 】

(実施例 5 0)

(+ / -) - { 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - チエン - 2 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

【 0 5 5 3 】

【 化 1 7 5 】



30

【 0 5 5 4 】

(+ / -) - { 8 - プロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸メチルおよびトリブチル (チエン - 2 - イル) スタンナンを原料として、実施例 4 2 および実施例 7 段階 1 0 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

40

【 0 5 5 5 】

M S (- A P C I) m / z 4 5 6 . 1 (M - H) ⁺。

【 0 5 5 6 】

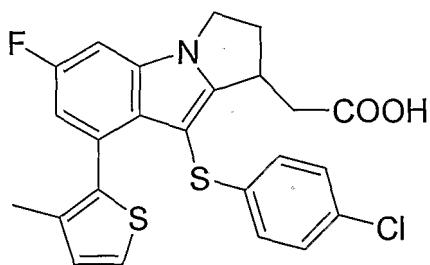
(実施例 5 1)

(+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - (3 - メチルチエン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

50

【0557】

【化176】



10

【0558】

(+/-)-{8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸メチルおよびトリプチル(3-メチルチエン-2-イル)スタンナンを原料として、実施例42および実施例7段階10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0559】

MS (-APCI) m/z 470.0 (M - H)⁻。

【0560】

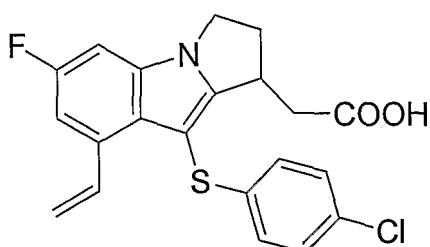
(実施例52)

20

(+/-)-{9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-フルオロ-8-ビニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸

【0561】

【化177】



30

【0562】

(+/-)-{8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸メチルおよびトリプチル(ビニル)スタンナンを原料として、実施例42および実施例7段階10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0563】

【化178】

40

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.86-7.80 (1H, m), 7.22 (2H, dd), 7.15-7.10 (2H, m), 7.04 (2H, dd), 5.70 (1H, d), 5.12 (1H, d), 4.34-4.29 (1H, m), 4.21-4.15 (1H, m), 3.83-3.78 (1H, m), 3.14 (1H, dd), 3.01-2.93 (1H, m), 2.63 (1H, dd), 2.49-2.41 (1H, m).

【0564】

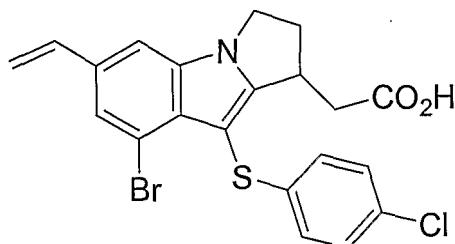
(実施例53)

(+/-)-{8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-ビニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸

【0565】

50

【化179】



【0566】

{8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-ヨード-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸メチル(実施例30参照、2000mg、0.35mmol)のDMF(3mL)溶液に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(32mg、0.035mmol)、トリフェニルアルシン(43mg、0.14mmol)およびトリブチル(ビニル)スタンナン(166mg、0.53mmol)を加えた。混合物を脱気し、室温で12時間攪拌した。反応液を1N HClに投入し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブライインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、20%EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(+/-)-{8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-ビニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸メチルを得た。それを実施例7段階10に記載の手順に従って加水分解した。
10

【0567】

MS(-APCI)m/z 460.3(M-H)⁻。

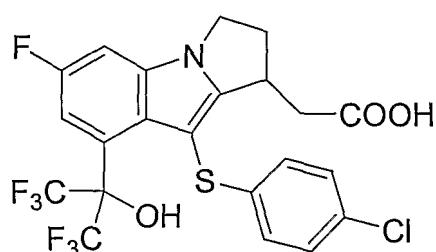
【0568】

(実施例54)

(+/-)-{9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-フルオロ-8-[2,2,2-トリフルオロ口-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸

【0569】

【化180】



【0570】

段階1:(+/-)-{6-フルオロ-8-[2,2,2-トリフルオロ口-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸メチル

(+/-)-{(8-ブロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸(300mg、1mmol)のTHF(7mL)溶液に-78℃で、3M MeMgBr(1.2mmol)を加え、次にn-BuLi(3mmol、1.6M溶液)を加えた。反応液を-78℃で5分間攪拌し、過剰の1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロアセトン(700mg)を加えた。反応液を昇温させて-40℃とし、15分間攪拌した。1N HClを加え、分液を行い、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物をTHFに溶かし
30

10

20

30

40

50

、溶液を冷却して 0 ℃ とし、過剰の CH_2N_2 で処理した。反応液を 5 分間攪拌し、溶媒を除去した。残留物を 20% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 180 mg を無色油状物として得た。

【0571】

段階 2 : (+/-) - { 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - (トリフルオロメチル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

段階 1 の化合物を原料として、実施例 7 段階 9 および 10 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0572】

MS (-APCI) m/z 540.3 (M - H)⁻。

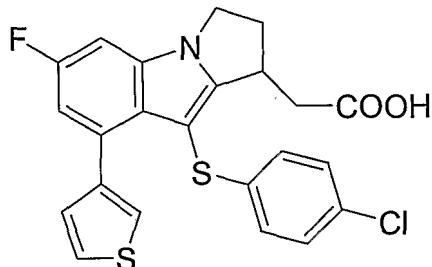
【0573】

(実施例 55)

(+/-) - { 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - チエン - 3 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

【0574】

【化 181】



【0575】

(+/-) - { 8 - プロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸メチルおよびトリブチル(チエン - 3 - イル)スタンナンを原料として、実施例 42 および実施例 7 段階 10 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0576】

MS (-APCI) m/z 455.9 (M - H)⁻。

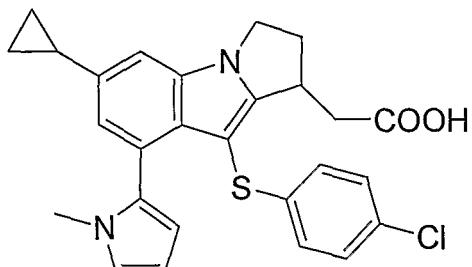
【0577】

(実施例 56)

(+/-) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - シクロプロピル - 8 - (1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

【0578】

【化 182】



【0579】

段階 1 : (+/-) - { 8 - プロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - シク

10

20

30

40

50

ロプロピル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

(+ / -) - { 8 - プロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - ビニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸メチル (実施例 53 、 100 mg) の THF (3 mL) 溶液に、 CH₂N₂ (過剰) および酢酸パラジウム (II) (5 mg) を加えた。反応混合物を 30 分間攪拌し、 試薬追加を 2 回繰り返した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、 EtOAc を溶離液とするシリカゲル層で濾過し、 濾液を濃縮した。残留物を、 20 % EtOAc / ヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、 標題化合物 90 mg を白色泡状物として得た。

【 0580 】

10

段階 2 : (+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - シクロプロピル - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

段階 1 の化合物を原料として、 実施例 42 および実施例 7 段階 10 に記載の手順に従って、 標題化合物を合成した。

【 0581 】

MS (- APCI) m/z 475.1 (M - H)⁻。

【 0582 】

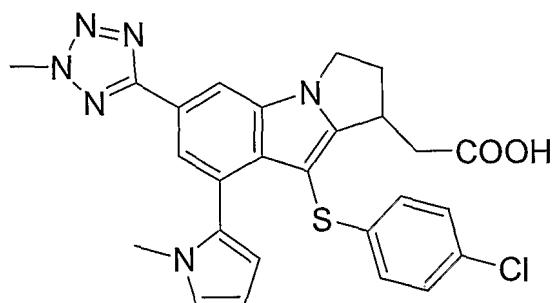
20

(実施例 57)

(+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 6 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【 0583 】

【 化 183 】



30

【 0584 】

(+ / -) - [8 - プロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル (実施例 32 参照) および 1 - メチル - 2 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - ピロールを原料として、 実施例 42 および実施例 7 段階 10 に記載の手順に従って、 標題化合物を合成した。

【 0585 】

40

MS (- APCI) m/z 517.0 (M - H)⁻。

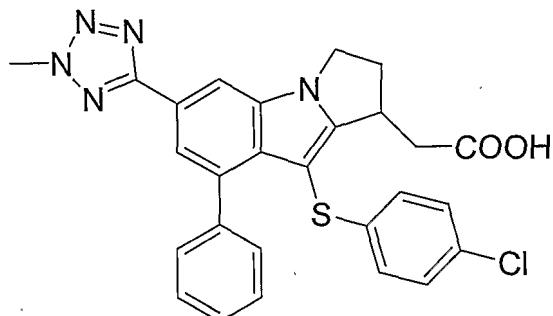
【 0586 】

(実施例 58)

(+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 8 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【 0587 】

【化184】



10

【0588】

(+/-) - [8 - プロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル)チオ] - 6 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチルおよびトリブチル(フェニル)スタンナンを原料として、実施例42および実施例7段階10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0589】

MS (-APCI) m/z 514.0 (M - H)⁻。

【0590】

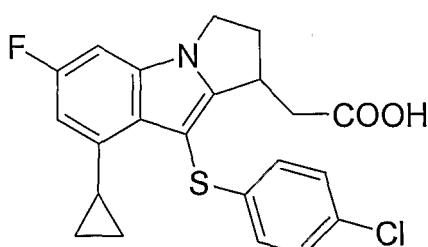
(実施例59)

20

(+/-) - {9 - [(4 - クロロフェニル)チオ] - 8 - シクロプロピル - 6 - フルオロ口 - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル} 酢酸

【0591】

【化185】



30

【0592】

段階1：(+/-) - (6 - フルオロ - 8 - ビニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸メチル

(+/-) - (8 - プロモ - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸メチル(実施例7段階8、330mg、1mmol)のDMF(4mL)溶液に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(92mg、0.1mmol)、トリフェニルアルシン(122mg、0.4mmol)およびトリブチル(ビニル)スタンナン(475mg、1.5mmol)を加えた。混合物を脱気し、60℃で12時間攪拌した。反応液を1N HClに投入し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を20% EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物200mgを黄色油状物として得た。

40

【0593】

段階2：(+/-) - (8 - ビニル - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸メチル

段階1の化合物(100mg)を原料として、実施例56段階1に記載の手順に従って、標題化合物(70mg、無色油状物)を合成した。

【0594】

50

段階 3 : (+/-) - { 9 - [(4-クロロフェニル)チオ] - 8 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1,2-a] インドール - 1 - イル } 酢酸

段階 2 の化合物を原料として、実施例 7 段階 9 および 10 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0595】

MS (-APCI) m/z 414.0 (M-H)⁻。

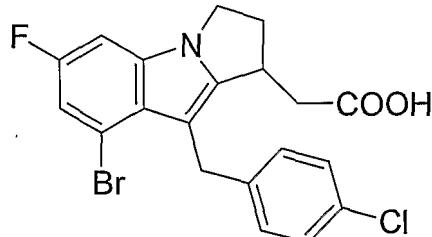
【0596】

(実施例 60)

(+/-) - [8 - プロモ - 9 - (4 - クロロベンジル) - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1,2-a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【0597】

【化186】



10

20

【0598】

段階 1 : (+/-) - [8 - プロモ - 9 - (4 - クロロベンジル) - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1,2-a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル

トリフルオロ酢酸 (79 mg、0.7 mmol) およびトリエチルシラン (161 mg、1.38 mmol) の CH₂Cl₂ (1 mL) 中混合物に 0 で、(+/-) - (8 - プロモ - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1,2-a] インドール - 1 - イル) 酢酸メチル (実施例 7 段階 8、150 mg、0.46 mmol) および 4 - クロロベンズアルデヒド (71 mg、0.51 mmol) の CH₂Cl₂ (3 mL) 中混合物を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮した。残留物を、20% EtOAc / ヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 155 mg を得た。

30

【0599】

段階 2 : (+/-) - [8 - プロモ - 9 - (4 - クロロベンジル) - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1,2-a] インドール - 1 - イル] 酢酸

段階 1 の化合物を原料として、実施例 7 段階 10 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0600】

MS (-APCI) m/z 436.0 (M-H)⁻。

【0601】

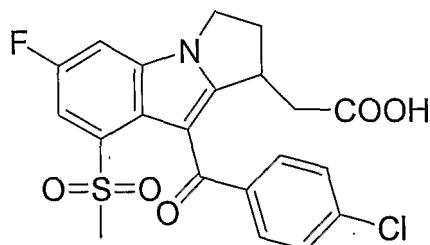
(実施例 61)

(+/-) - [9 - (4 - クロロベンゾイル) - 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1,2-a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【0602】

40

【化187】



【0603】

10

段階1：(+ / -) - [8 - ブロモ - 9 - (4 - クロロベンゾイル) - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル

三塩化アルミニウム (1.9 g、14.4 mmol) の 1, 2 - ジクロロエタン (20 mL) 懸濁液に室温で、4 - クロロベンゾイルクロライド (2.5 g、14.4 mmol) を加えた。混合物を室温で 5 分間攪拌し、(+ / -) - (8 - ブロモ - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸メチル (実施例 7 段階 8、1.5 g、4.8 mmol) の 1, 2 - ジクロロエタン (10 mL) 溶液を加えた。混合物を 75 °C で 4 時間攪拌し、冷却して室温とし、飽和 NaHCO₃ 水溶液で反応停止し、EtOAc および 1 N HCl の混合物に投入した。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を、30% EtOAc / ヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 1.5 g を薄い黄色固体として得た。

20

【0604】

段階2：(+ / -) - [9 - (4 - クロロベンゾイル) - 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

段階1の化合物 (100 mg、0.22 mmol) の 1 - メチル - 2 - ピロリジノン (4 mL) 溶液に、メタンスルフィン酸ナトリウム塩 (113 mg、1.1 mmol) およびヨウ化銅 (209 mg、1.1 mmol) を加えた。混合物を脱気し、130 °C で 3 時間攪拌し、冷却して室温とし、EtOAc で希釈し、EtOAc を溶離液とするシリカゲル層で濾過した。濾液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して (+ / -) - [9 - (4 - クロロベンゾイル) - 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチルを得た。それを実施例 7 段階 10 に記載の手順に従って加水分解した。

30

【0605】

MS (-APCI) m/z 448.0 (M - H)⁻。

【0606】

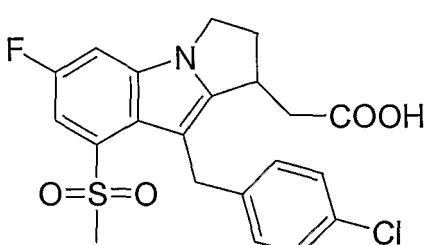
(実施例 62)

(+ / -) - [9 - (4 - クロロベンジル) - 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

40

【0607】

【化188】



50

【0608】

(+/-) - [6-フルオロ-8-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチル(実施例37段階2)を原料として、実施例60段階1および実施例7段階10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0609】

MS (-APCI) m/z 434.0 (M-H)⁻。

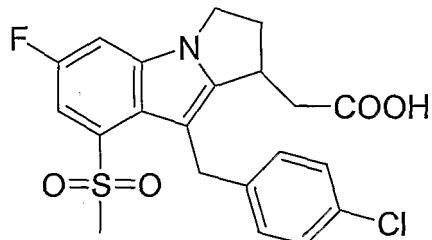
【0610】

(実施例62A)

[(1R)-9-(4-クロロベンジル)-6-フルオロ-8-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸]

【0611】

【化189】



10

20

【0612】

段階1：[(1R)-8-プロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

(+/-) - (8-プロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸(実施例7A段階1)を、AcOHを0.2%含有する5%IPrOH/ヘキサンで溶離を行うキラルパックA/D分取カラムでの分取HPLCによって分割した。極性が低い方の異性体(保持時間が短い方)が、[(1R)-8-プロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸と同定された。

30

【0613】

段階2：[(1R)-6-フルオロ-8-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチル

段階1の化合物を原料として、実施例37段階1および2に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0614】

段階3：[(1R)-9-(4-クロロベンジル)-6-フルオロ-8-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

段階2の化合物を原料として、実施例60段階1および実施例7段階10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

40

【0615】

MS (-APCI) m/z 434.1 (M-H)⁻。

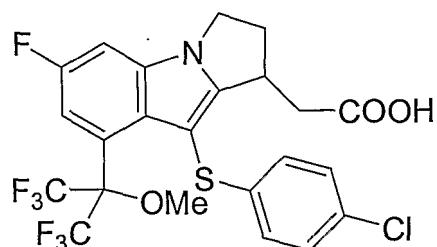
【0616】

(実施例63)

(+/-)-{9-[4-クロロフェニル]チオ}-6-フルオロ-8-[2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸

【0617】

【化190】



10

【0618】

段階1：(+ / -) - { 6 - フルオロ - 8 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メトキシ - 1 - (トリフルオロメチル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸メチル

(+ / -) - { 6 - フルオロ - 8 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - (トリフルオロメチル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸メチル (実施例 54 段階 1 、 115 mg 、 0.28 mmol) のアセトニトリル (3 mL) 溶液に、炭酸セシウム (300 mg 、 0.9 mmol) およびヨウ化メチル (114 mg 、 0.8 mmol) を加えた。混合物を 50 °C で 2 時間攪拌し、溶離液を 50% EtOAc / ヘキサンとするシリカゲル層で濾過し、濾液を濃縮して標題化合物 100 mg を得た。それをそのまま用いた。

20

【0619】

段階2：(+ / -) - { 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メトキシ - 1 - (トリフルオロメチル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

段階1の化合物を原料として、実施例7段階9および10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

30

【0620】

MS (- APCI) m/z 554.2 (M - H)⁻。

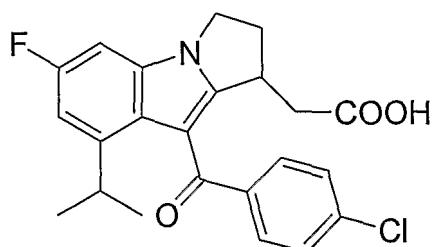
【0621】

(実施例 64)

(+ / -) - [9 - (4 - クロロベンゾイル) - 6 - フルオロ - 8 - イソプロピル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【0622】

【化191】



40

【0623】

(+ / -) - (6 - フルオロ - 8 - イソプロピル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸メチル (実施例 44 段階 1) を原料として、実施例 7 段階 9 および 10 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0624】

MS (- APCI) m/z 412.1 (M - H)⁻。

50

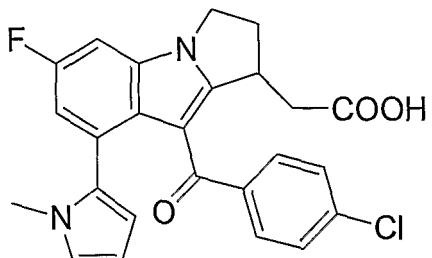
【0625】

(実施例65)

(+/-) - [9 - (4 - クロロベンジル) - 6 - フルオロ - 8 - (1 - メチル - 1
H - ピロール - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール
- 1 - イル] 酢酸

【0626】

【化192】



10

【0627】

(+/-) - [8 - プロモ - 9 - (4 - クロロベンジル) - 6 - フルオロ - 2 , 3 -
ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル (実施例69)
および1 - メチル - 2 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - ピロールを原料として、実
施例42および実施例7段階10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

20

【0628】

MS (-APCI) m/z 449.1 (M - H)⁻。

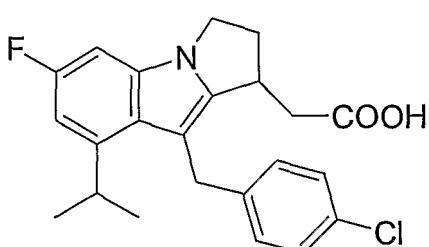
【0629】

(実施例66)

(+/-) - [9 - (4 - クロロベンジル) - 6 - フルオロ - 8 - イソプロピル - 2 ,
3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【0630】

【化193】



30

【0631】

(+/-) - (6 - フルオロ - 8 - イソプロピル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル (実施例44段階2) を原料として、実
施例60段階1および実施例7段階10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

40

【0632】

MS (-APCI) m/z 398.0 (M - H)⁻。

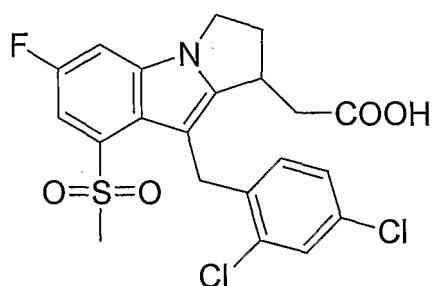
【0633】

(実施例67)

[(1R) - 9 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホ
ニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【0634】

【化194】



10

【0635】

[(1R) - 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸メチル (実施例 62A 段階 2 、 120 mg 、 0.37 mmol) および 2 , 4 - ジクロロベンズアルデヒド (71 mg 、 0.51 mmol) を原料として、実施例 60 段階 1 および実施例 7 段階 10 に記載の手順に従つて、標題化合物を合成した。

【0636】

MS (- APCI) m/z 469.9 (M - H) ⁻ 。

【0637】

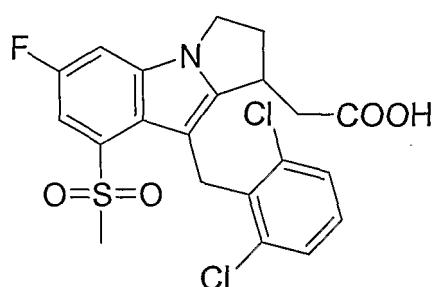
(実施例 68)

20

[(1R) - 9 - (2 , 6 - ジクロロベンジル) - 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【0638】

【化195】



30

【0639】

[(1R) - 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸メチル (実施例 62A 段階 2 、 64 mg 、 0.2 mmol) および 2 , 6 - ジクロロベンズアルデヒド (39 mg 、 0.22 mmol) を原料として、実施例 60 段階 1 および実施例 7 段階 10 に記載の手順に従つて、標題化合物を合成した。

【0640】

40

MS (- APCI) m/z 470.0 (M - H) ⁻ 。

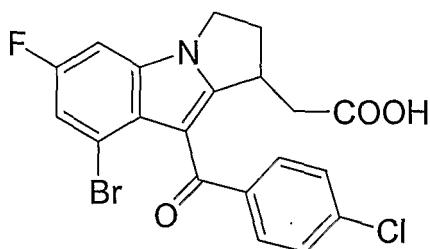
【0641】

(実施例 69)

(+ / -) - [8 - プロモ - 9 - (4 - クロロベンゾイル) - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【0642】

【化196】



【0643】

10

(+/-) - [8-ブロモ-9-(4-クロロベンゾイル)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチル(実施例61段階1)を原料として、実施例7段階10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0644】

MS(-APCI)m/z 449.9(M-H)⁻。

【0645】

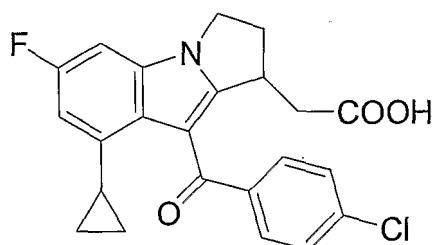
(実施例70)

(+/-) - [9-(4-クロロベンゾイル)-8-シクロプロピル-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

20

【0646】

【化197】



30

【0647】

(+/-) - [8-ブロモ-9-(4-クロロベンゾイル)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチル(実施例61段階1)を原料として、実施例59段階1および2ならびに実施例7段階10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0648】

【化198】

¹H NMR(アセトン-d₆)δ 7.81(2H, dd), 7.50(2H, dd), 7.03(1H, dd), 6.56(1H, dd), 4.27-4.18(2H, m), 3.69-3.64(1H, m), 2.95-2.90(1H, m), 2.64(1H, dd), 2.49(1H, dd), 2.47-2.41(1H, m), 1.95-1.87(1H, m), 0.66-0.60(2H, m), 0.50-0.46(1H, m), 0.38-0.33(1H, m).

40

【0649】

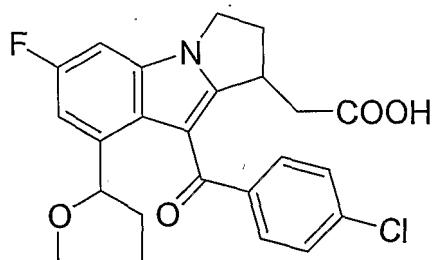
(実施例71)

(+/-) - [9-(4-クロロベンゾイル)-6-フルオロ-8-(1-メトキシブロピル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0650】

50

【化199】



【0651】

10

(+/-) - [8-ブロモ-9-(4-クロロベンゾイル)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸(実施例69)を原料として、実施例19段階1、実施例20段階1および実施例7段階10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0652】

MS (-APCI) m/z 442.1 (M-H)⁻。

【0653】

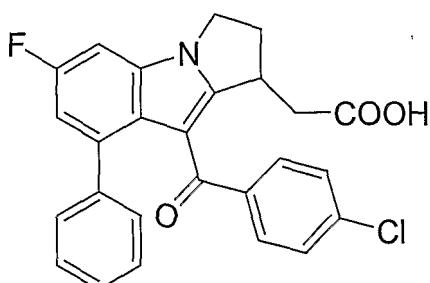
(実施例72)

(+/-) - [9-(4-クロロベンゾイル)-6-フルオロ-8-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

20

【0654】

【化200】



30

【0655】

(+/-) - [8-ブロモ-9-(4-クロロベンゾイル)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチル(実施例61段階1、100mg、0.22mmol)およびトリプチル(フェニル)スタンナン(121mg、0.33mmol)を原料として、実施例42および実施例7段階10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0656】

MS (-APCI) m/z 446.0 (M-H)⁻。

【0657】

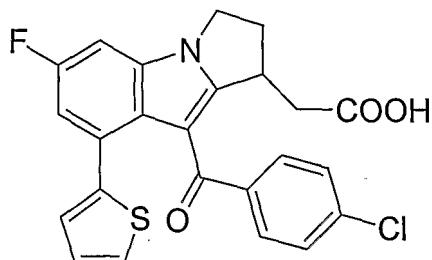
40

(実施例73)

(+/-) - [9-(4-クロロベンゾイル)-6-フルオロ-8-チエン-2-イル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0658】

【化201】



【0659】

10

(+/-) - [8-ブロモ-9-(4-クロロベンズイル)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチルおよびトリブチル(チエン-2-イル)スタンナンを原料として、実施例42および実施例7段階10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0660】

MS (-APCI) m/z 452.2 (M-H)⁻。

【0661】

(実施例74)

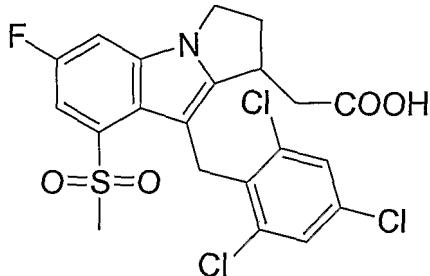
(+/-) - [6-フルオロ-8-(メチルスルホニル)-9-(2,4,6-トリクロロベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

20

】酢酸

【0662】

【化202】



30

【0663】

段階1: (+/-) - [8-ブロモ-6-フルオロ-9-(2,4,6-トリクロロベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチル

(+/-) - (8-ブロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸メチル(実施例7段階8、326mg、1mmol)および2,4,6-トリクロロベンズアルデヒド(250mg、1.2mmol)を原料として、実施例60段階1に記載の手順に従って、標題化合物(350mg)を合成した。

40

【0664】

段階2: (+/-) - [6-フルオロ-8-(メチルスルホニル)-9-(2,4,6-トリクロロベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

段階1の化合物を原料として、実施例61段階2および実施例7段階10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0665】

MS (-APCI) m/z 504.2 (M-H)⁻。

【0666】

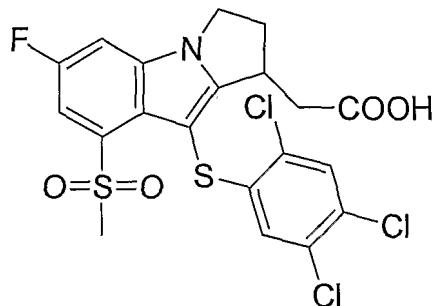
50

(実施例 7 5)

(+ / -) - { 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 9 - [(2 , 4 , 5 - トリクロロフェニル) チオ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

【 0 6 6 7 】

【 化 2 0 3 】



10

【 0 6 6 8 】

段階 1 : (+ / -) - { 8 - プロモ - 6 - フルオロ - 9 - [(2 , 4 , 5 - トリクロロフェニル) チオ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸メチル

20

ビス (2 , 4 , 5 - トリクロロフェニル) ジスルフィド (638 mg 、 1.5 mmol) および (+ / -) - (8 - プロモ - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸メチル (実施例 7 段階 8 、 326 mg 、 1 mmol) を原料として、実施例 7 段階 9 に記載の手順に従って、標題化合物 (70 mg) を合成した。

【 0 6 6 9 】

段階 2 : (+ / -) - { 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 9 - [(2 , 4 , 5 - トリクロロフェニル) チオ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

30

段階 1 の化合物を原料として、実施例 6 1 段階 2 および実施例 7 段階 10 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【 0 6 7 0 】

【 化 2 0 4 】

¹H NMR (アセトン - d₆) δ 7.73 (1H, dd), 7.64 (1H, dd), 7.60 (1H, s), 6.85 (1H, s), 4.54-4.48 (1H, m), 4.41-4.35 (1H, m), 3.95-3.88 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.15-3.04 (2H, m), 2.79 (1H, dd), 2.59-2.53 (1H, m).

【 0 6 7 1 】

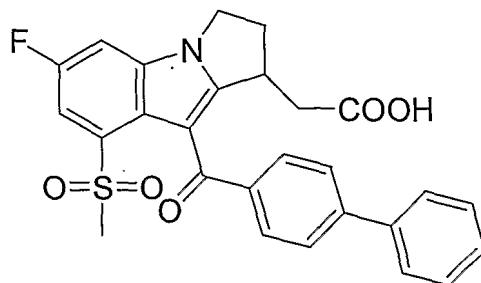
(実施例 7 6)

(+ / -) - { 9 - (1 , 1 - ピフェニル - 4 - イルカルボニル) - 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

40

【 0 6 7 2 】

【化205】



10

【0673】

4-ビフェニルカルボニルクロライド(72mg、0.33mmol)および(+/-)-[6-フルオロ-8-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸メチル(35mg、0.11mmol)を原料として、実施例61および実施例7段階10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0674】

MS(-APCI)m/z490.2(M-H)⁻。

【0675】

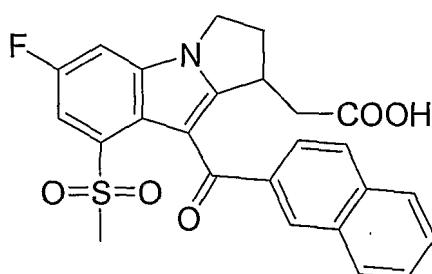
(実施例77)

20

(+/-)-[6-フルオロ-8-(メチルスルホニル)-9-(2-ナフトイル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0676】

【化206】



30

【0677】

段階1:(+/-)-[8-ブロモ-6-フルオロ-9-(2-ナフトイル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチル
2-ナフトイルクロライド(343mg、1.8mmol)および(+/-)-(8-ブロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸メチル(実施例7段階8、200mg、0.6mmol)を原料として、実施例61段階1に記載の手順に従って、標題化合物(250mg、淡黄色固体)を合成した。

40

【0678】

段階2:(+/-)-[6-フルオロ-8-(メチルスルホニル)-9-(2-ナフトイル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

段階1の化合物(190mg、0.4mmol)を原料として、実施例61段階2および実施例7段階10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0679】

MS(-APCI)m/z464.1(M-H)⁻。

【0680】

(実施例78)

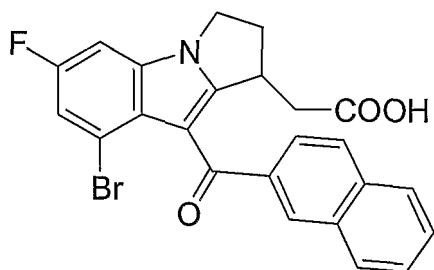
(+/-)-[8-ブロモ-6-フルオロ-9-(2-ナフトイル)-2,3-ジヒド

50

□ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【 0 6 8 1 】

【化 2 0 7 】



10

【 0 6 8 2 】

(+ / -) - [8 - ブロモ - 6 - フルオロ - 9 - (2 - ナフトイル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル (実施例 7 7 段階 1) を原料として、実施例 7 段階 10 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【 0 6 8 3 】

M S (- A P C I) m / z 464 . 0 (M - H) ⁺ 。

【 0 6 8 4 】

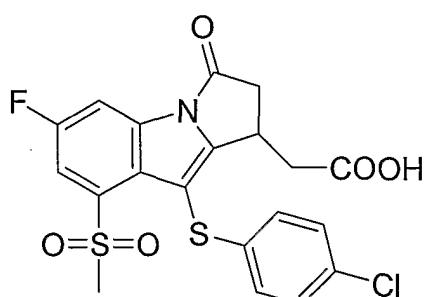
(実施例 7 9)

20

(+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【 0 6 8 5 】

【化 2 0 8 】



30

【 0 6 8 6 】

段階 1 : (4 - ブロモ - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - イル) メタノール

4 - ブロモ - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メチル (3 g 、 1 1 m mol) の T H F (5 0 m L) 溶液に - 3 0 度で、水素化アルミニウムジイソブチル (3 3 m m o l 、 1 . 5 M トルエン溶液) を加えた。混合物を - 3 0 度で 1 時間攪拌し、 1 N H C l を加えた。分液を行い、水層を E t ₂ O で抽出した。合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ で脱水し、濃縮して標題化合物を得た。それをそのまま用いた。

40

【 0 6 8 7 】

段階 2 : 4 - ブロモ - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド

(4 - ブロモ - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - イル) メタノール (2 . 6 g 、 1 1 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (1 0 0 m L) 溶液に室温で、デス - マーチンペルヨージナン (6 . 4 g 、 1 5 m m o l) を加えた。混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液を加えた。混合物をセライト層で濾過し、濾液を C H ₂ C l ₂ で抽出した。合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ で脱水し、濃縮した。残留物を 3 0 % E t O A c で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 2 g を得た。

50

【0688】

段階3：3-(4-ブロモ-6-フルオロ-1H-インドール-2-イル)プロピ-2-エン酸エチル

4-ブロモ-6-フルオロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒド(1.8g、7.4mmol)のTHF(100mL)溶液に室温で、(エトキシカルボニルメチレン)トリフェニルホスホラン(5g、14mmol)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、混合物を40%EtOAcを溶離液として用いるシリカゲル層で濾過し、濾液を濃縮した。残留物を20%EtOAcを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物1.6gを得た。

【0689】

段階4：(+/-)-8-ブロモ-1-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-6-フルオロ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-2-カルボン酸エチル

マロン酸ジエチル(1.67g、10.4mmol)のEtOH(30mL)溶液に室温で、ナトリウムメトキシド(2.26mL、25%MeOH溶液)を加えた。混合物を5分間攪拌し、段階3の化合物(1.3g、4.2mmol)のEtOH(10mL)溶液を加えた。混合物を75℃で12時間攪拌し、飽和NH₄Cl水溶液を加え、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を20%EtOAcで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物1.6gを得た。

【0690】

段階5：(+/-)-(8-ブロモ-6-フルオロ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸エチル

段階4の化合物(1g、2.4mmol)のDMSO(20mL)溶液に室温で、塩化ナトリウム(420mg、7.2mmol)およびH₂O(260mg、14.4mmol)を加えた。混合物を120℃で3時間攪拌し、H₂OとCH₂Cl₂との間で分液を行った。水層をCH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮して標題化合物900mgを得た。

【0691】

段階6：(+/-)-{8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-フルオロ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸エチル

ビス(2,4,5-クロロフェニル)ジスルフィド(2.1、7.2mmol)および段階5の化合物を原料として、実施例7段階9に記載の手順に従って、標題化合物(500mg、純度60%の黄色油状物として)を合成した。

【0692】

段階7：(+/-)-[9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-フルオロ-8-(メチルスルホニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸エチル

段階6の生成物(500mg、1.06mmol)を原料として、実施例61段階2に記載の手順に従って標題化合物を合成した。残留物を40%EtOAc/ヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物100mgを得た。

【0693】

段階8：(+/-)-[9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-フルオロ-8-(メチルスルホニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

段階7の化合物(40mg)の2-ブタノン(4mL)溶液に、6N HCl(0.5mL)を加えた。混合物を80℃で3時間攪拌し、冷却して室温とし、H₂Oで希釈し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留

10

20

30

40

50

物を 1 % AcOH 含有の 40 % EtOAc / ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 23 mg を白色固体として得た。

【0694】

MS (-APCI) m/z 466.1 (M - H)⁻。

【0695】

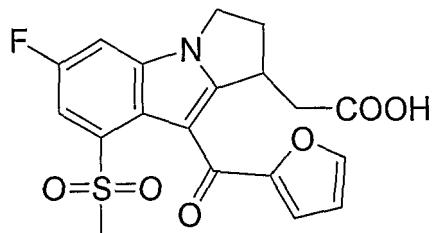
(実施例 80)

(+/-) - [6-フルオロ-9-(2-フロイル)-8-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0696】

【化209】

10



【0697】

(+/-) - (8-ブロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸メチル (実施例 7 段階 8) および 2-フロイルクロライドを原料として、実施例 6 1 段階 1 および 2 ならびに実施例 7 段階 10 に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

20

【0698】

MS (-APCI) m/z 404.1 (M - H)⁻。

【0699】

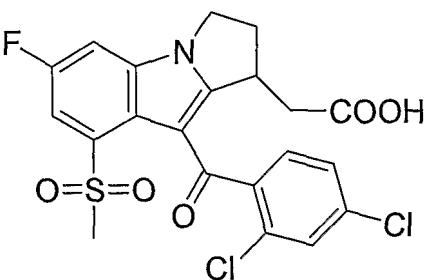
(実施例 81)

(+/-) - [9-(2,4-ジクロロベンゾイル)-6-フルオロ-8-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

30

【0700】

【化210】



40

【0701】

(+/-) - (8-ブロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸メチル (実施例 7 段階 8) および 2,4-ジクロロベンゾイルクロライドを原料として、実施例 6 1 段階 1 および 2 ならびに実施例 7 段階 10 に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

【0702】

MS (-APCI) m/z 482.0 (M - H)⁻。

【0703】

(実施例 82)

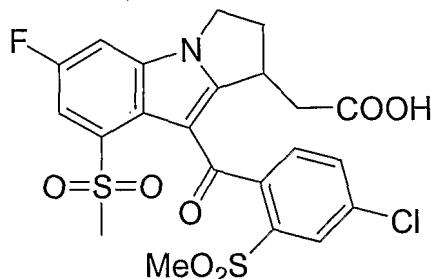
(+/-) - [9-[4-クロロ-2-(メチルスルホニル)ベンゾイル]-6-フル

50

オロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【 0 7 0 4 】

【 化 2 1 1 】



10

【 0 7 0 5 】

(+ / -) - (8 - プロモ - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸メチル (実施例 7 段階 8) および 4 - クロロ - 2 - ヨードベンゾイルクロライドを原料として、実施例 6 1 段階 1 および 2 ならびに実施例 7 段階 10 に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

【 0 7 0 6 】

M S (- A P C I) m / z 5 2 6 . 1 (M - H) ⁻ 。

20

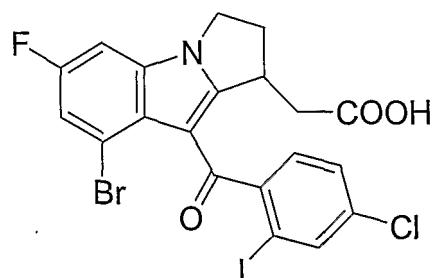
【 0 7 0 7 】

(実施例 8 3)

(+ / -) - [8 - プロモ - 9 - (4 - クロロ - 2 - ヨードベンゾイル) - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【 0 7 0 8 】

【 化 2 1 2 】



30

【 0 7 0 9 】

(+ / -) - (8 - プロモ - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸メチル (実施例 7 段階 8) および 4 - クロロ - 2 - ヨードベンゾイルクロライドを原料として、実施例 6 1 段階 1 ならびに実施例 7 段階 10 に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

40

【 0 7 1 0 】

M S (- A P C I) m / z 5 7 6 . 0 (M - H) ⁻ 。

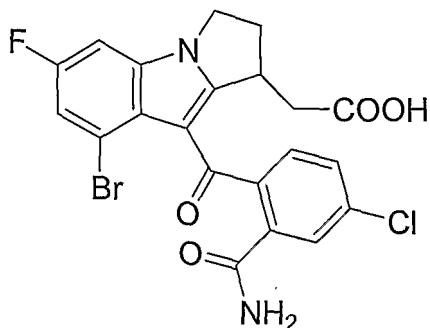
【 0 7 1 1 】

(実施例 8 4)

(+ / -) - { 9 - [2 - (アミノカルボニル) - 4 - クロロベンゾイル] - 8 - プロモ - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

【 0 7 1 2 】

【化213】



10

【0713】

段階1：(+/-) - [8-ブロモ-9-(4-クロロ-2-シアノベンゾイル)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチル

(+/-) - [8-ブロモ-9-(4-クロロ-2-ヨードベンゾイル)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチル(実施例83参照、150mg、0.25mmol)を原料として、実施例31段階1に記載の方法に従って、標題化合物(100mg、褐色様固体)を合成した。

【0714】

20

段階2：(+/-) - {9-[2-(アミノカルボニル)-4-クロロベンゾイル]-8-ブロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸

段階1の化合物(30mg)のTHF/MeOH 3/1混合液(3mL)溶液に、1N LiOH(1mL、水溶液)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、AcOH(0.5mL)およびブライン(5mL)を加えた。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物をEtOAcで洗って、標題化合物18mgを白色固体として得た。

【0715】

MS(-APCI)m/z 491.0(M-H)⁻。

30

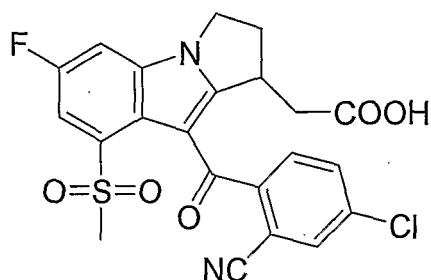
【0716】

(実施例85)

(+/-) - [9-(4-クロロ-2-シアノベンゾイル)-6-フルオロ-8-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0717】

【化214】



40

【0718】

(+/-) - [8-ブロモ-9-(4-クロロ-2-シアノベンゾイル)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチル(実施例84段階1)を原料として、実施例61段階2および実施例7段階10に記載の

50

手順に従って、標題化合物を合成した。

【0719】

MS (-APCI) m/z 473.3 (M - H)⁻。

【0720】

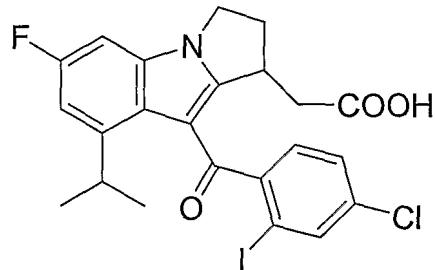
(実施例86)

[(1R)-9-(4-クロロ-2-ヨードベンゾイル)-6-フルオロ-8-イソブ
ロピル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0721】

【化215】

10



【0722】

4-クロロ-2-ヨードベンゾイルクロライド (542mg、1.8mmol) および [(1R)-6-フルオロ-8-イソブロピル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチル (実施例44段階1、173mg、0.6mmol) を原料として、実施例61段階1および実施例7段階10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

20

【0723】

MS (-APCI) m/z 538.1 (M - H)⁻。

【0724】

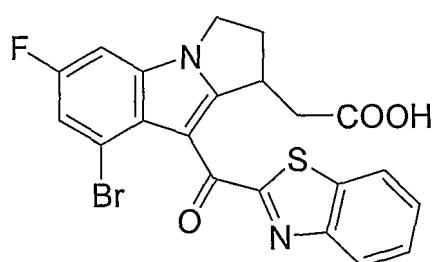
(実施例87)

[(+/-)-[9-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルカルボニル)-8-プロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

30

【0725】

【化216】



40

【0726】

(8-プロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸メチル (実施例7段階8) および 1,3-ベンゾチアゾール-2-カルボニルクロライドを原料として、実施例61段階1および実施例7段階10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0727】

MS (-APCI) m/z 472.9 (M - H)⁻。

【0728】

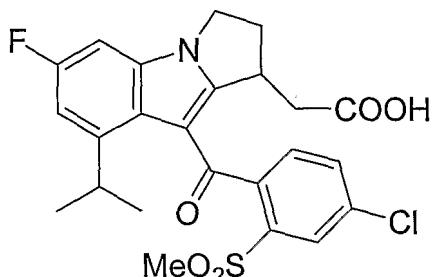
50

(実施例 8 8)

{ (1 R) - 9 - [4 - クロロ - 2 - (メチルスルホニル) ベンゾイル] - 6 - フルオロ - 8 - イソプロピル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

【 0 7 2 9 】

【 化 2 1 7 】



10

【 0 7 3 0 】

[(1 R) - 9 - (4 - クロロ - 2 - ヨードベンゾイル) - 6 - フルオロ - 8 - イソブロピル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル (実施例 8 6 参照) を原料として、実施例 6 1 段階 2 および実施例 7 段階 10 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

20

【 0 7 3 1 】

MS (- A P C I) m / z 490 . 3 (M - H) ⁻ 。

【 0 7 3 2 】

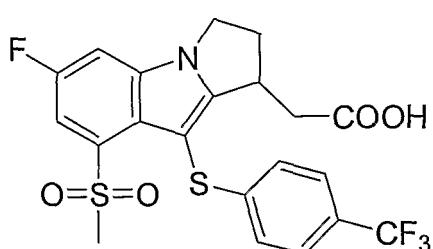
(実施例 8 9)

{ (1 R) - 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 9 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] チオ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

【 0 7 3 3 】

【 化 2 1 8 】

30



【 0 7 3 4 】

段階 1 : ビス [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ジスルフィド

40

4 - (トリフルオロメチル) ベンゼンチオール (1 g) の E t ₂ O 溶液に、橙赤色が消えなくなるまで臭素を加えた。添加を呈しし、有機層を 1 : 1 飽和 N a H C O ₃ 水溶液 / 10 % N a ₂ S ₂ O ₃ 水溶液で洗浄し、 N a ₂ S O ₄ で脱水し、濃縮して標題化合物を得た。それをそのまま用いた。

【 0 7 3 5 】

段階 2 : ((1 R) - 8 - プロモ - 6 - フルオロ - 9 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] チオ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸メチル

ビス [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ジスルフィド (454 mg , 1 . 28 mmol) および [(1 R) - 8 - プロモ - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ

50

□ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸メチル(実施例 6 2 A、200 mg、0.64 mmol)を原料として、実施例 7 段階 9 に記載の方法に従って、標題化合物(280 mg、純度 70%)を合成した。

【0736】

段階 3 : ((1R)-6-フルオロ-8-(メチルスルホニル)フェニル)チオ} - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1,2-a]インドール - 1 - イル) 酢酸

段階 2 の化合物を原料として、実施例 6 1 段階 2 および実施例 7 段階 10 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0737】

MS (-APCI) m/z 486.3 (M - H)⁻。

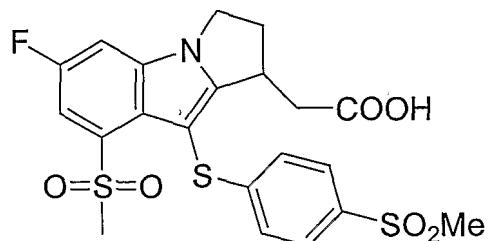
【0738】

(実施例 90)

((1R)-6-フルオロ-8-(メチルスルホニル)フェニル)チオ} - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1,2-a]インドール - 1 - イル) 酢酸

【0739】

【化 219】



【0740】

段階 1 : 1 - プロモ - 4 - [(4 - プロモフェニル)ジチオ]ベンゼン

4 - プロモベンゼンチオールを原料とし、実施例 8 9 段階 1 に記載の手順に従って標題化合物を合成した。

【0741】

段階 2 : { (1R)-8-プロモ-9-[(4-プロモフェニル)チオ]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ - 1H - ピロロ[1,2-a]インドール - 1 - イル} 酢酸メチル
1 - プロモ - 4 - [(4 - プロモフェニル)ジチオ]ベンゼンおよび [(1R)-8 - プロモ - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1,2-a]インドール - 1 - イル) 酢酸メチル(実施例 6 2 A)を原料として、実施例 7 段階 9 に記載の手順に従つて、標題化合物を合成した。

【0742】

段階 3 : ((1R)-6-フルオロ-8-(メチルスルホニル)フェニル)チオ} - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1,2-a]インドール - 1 - イル) 酢酸

段階 2 の化合物を原料として、実施例 6 1 段階 2 および実施例 7 段階 10 に記載の手順に従つて、標題化合物を合成した。

【0743】

MS (-APCI) m/z 496.3 (M - H)⁻。

【0744】

(実施例 91)

(+/-) - [8 - プロモ - 6 - フルオロ - 9 - (キノリン - 2 - イルカルボニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1,2-a]インドール - 1 - イル] 酢酸

【0745】

10

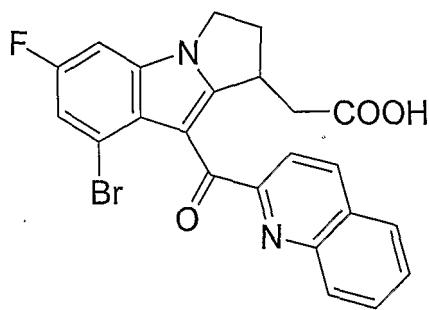
20

30

40

50

【化220】



10

【0746】

(+/-) - [8 - ブロモ - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル (実施例 7 段階 8) およびキノリン - 2 - カルボニルクロライドを原料として、実施例 6 1 段階 1 および実施例 7 段階 10 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0747】

MS (-APCI) m/z 465.2 (M - H)⁻。

【0748】

(実施例 9 2)

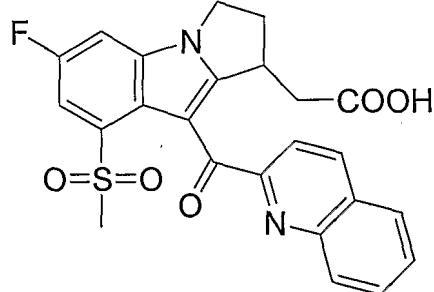
(+/-) - [6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 9 - (キノリン - 2 - イルカルボニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル]

20

酢酸

【0749】

【化221】



30

【0750】

[8 - ブロモ - 6 - フルオロ - 9 - (キノリン - 2 - イルカルボニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル (実施例 9 1 参照) を原料として、実施例 6 1 段階 2 および実施例 7 段階 10 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0751】

40

MS (-APCI) m/z 465.2 (M - H)⁻。

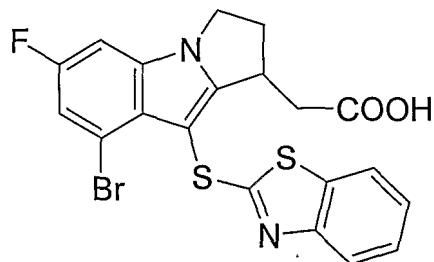
【0752】

(実施例 9 3)

(+/-) - [9 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イルチオ) - 8 - ブロモ - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【0753】

【化222】



【0754】

10

段階1：2-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルジチオ)-1,3-ベンゾチアゾール

1,3-ベンゾチアゾール-2-チオールを原料として、実施例8 9段階1に記載の手順に従って標題化合物を合成した。

【0755】

段階2：(+/-) - [9-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルチオ)-8-プロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

2-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルジチオ)-1,3-ベンゾチアゾールおよび(+/-)-(8-プロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸メチル(実施例7段階8)を原料として、実施例7段階9および実施例7段階10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0756】

MS (-APCI) m/z 476.9 (M-H)⁻。

【0757】

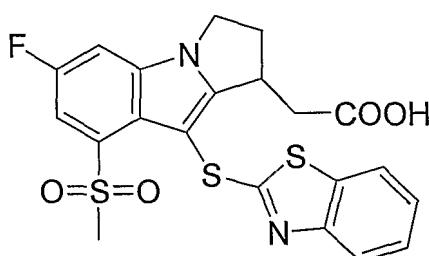
(実施例94)

(+/-) - [9-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルチオ)-6-フルオロ-8-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0758】

30

【化223】



【0759】

40

[9-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルチオ)-8-プロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチル(実施例93参照)を原料として、実施例6 1段階2および実施例7段階10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0760】

MS (-APCI) m/z 475.0 (M-H)⁻。

【0761】

(実施例95)

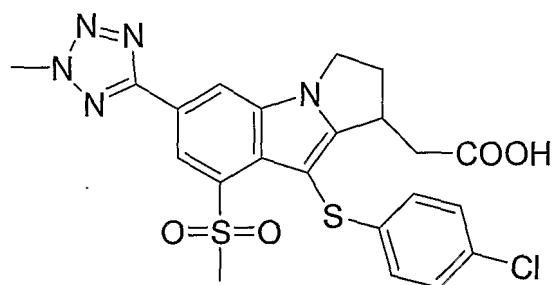
(+/-) - [9-[4-クロロフェニル]チオ]-8-(メチルスルホニル)-6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチル

50

1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【0762】

【化224】



10

【0763】

(+ / -) - [8 - ブロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル (実施例 32 参照、 70 mg 、 0.13 mmol) を原料として、実施例 61 段階 2 および実施例 7 段階 10 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0764】

MS (- APCI) m/z 516.1 (M - H)⁻.

20

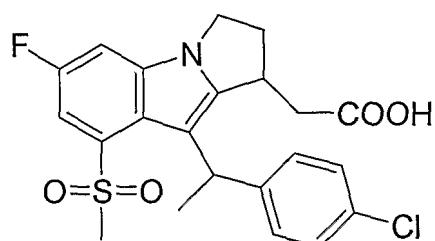
【0765】

(実施例 96)

(+ / -) - [9 - [1 - (4 - クロロフェニル) エチル] - 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【0766】

【化225】



30

【0767】

段階 1 : (+ / -) - [8 - ブロモ - 9 - (4 - クロロベンゾイル) - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸 t e r t - ブチル

(+ / -) - [8 - ブロモ - 9 - (4 - クロロベンゾイル) - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸 (実施例 69 、 500 mg) のトルエン (10 mL) 溶液に 100 度、 1 , 1 -ジ t e r t - ブトキシ - N , N - デミチルメタンアミン (0.7 mL) をゆっくり加えた。混合物を 110 度で 1 時間攪拌し、冷却して室温とし、飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブライൻで洗浄し、 Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を 30% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 410 mg を得た。

【0768】

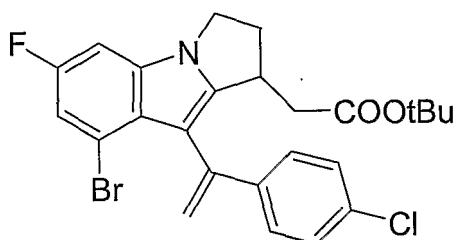
段階 2 : (+ / -) - { 8 - ブロモ - 9 - [1 - (4 - クロロフェニル) ビニル] - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸 t e r t - ブチル

40

50

【0769】

【化226】



10

【0770】

メチルトリフェニルホスホニウムプロマイド（536mg、1.5mmol）のTHF（7mL）懸濁液に室温で、カリウムtert-ブトキシド（1.5mL、1M THF溶液）を加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、段階1の化合物（190mg、0.38mmol）のTHF（7mL）溶液を加えた。反応混合物を60℃で2時間攪拌し、冷却し、飽和NH₄Cl水溶液に投入した。分液を行い、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を20%EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物150mgを得た。

【0771】

20

段階3：(+/-) - [9 - [1 - (4-クロロフェニル)ビニル] - 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1,2-a]インドール - 1 - イル] 酢酸tert-ブチル

段階2の化合物（108mg、0.21mmol）を原料として、加水分解を行わなかった以外は実施例61段階2に記載の方法に従って、標題化合物（80mg）を合成した。

【0772】

段階4：(+/-) - [9 - [1 - (4-クロロフェニル)エチル] - 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1,2-a]インドール - 1 - イル] 酢酸tert-ブチル

30

段階3の化合物（78mg）およびPd/C（10重量%）20mgのEtOH（3mL）中混合物を、H₂（風船）下に1時間攪拌した。混合物を、EtOAcで溶離を行うシリカゲル層で濾過し、濃縮して標題化合物75mgを得た。それをそのまま用いた。

【0773】

段階4：(+/-) - [9 - [1 - (4-クロロフェニル)エチル] - 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1,2-a]インドール - 1 - イル] 酢酸

段階1の化合物（75mg）およびトリフルオロ酢酸（0.9mL）のCH₂Cl₂（3mL）中混合物を室温で5時間攪拌し、濃縮した。残留物を、1%AcOH含有の40%EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物35mgを得た。

40

【0774】

MS (-APCI) m/z 448.2 (M - H)⁻。

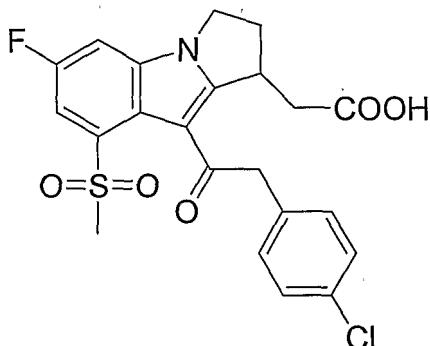
【0775】

（実施例97）

(+/-) - [9 - [(4-クロロフェニル)アセチル] - 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1,2-a]インドール - 1 - イル] 酢酸

【0776】

【化227】



10

【0777】

(+/-) - (8-ブロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸メチル(実施例7段階8)および(4-クロロフェニル)アセチルクロラйтеを原料として、実施例61段階1および2ならびに実施例7段階10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0778】

MS (-APCI) m/z 462.1 (M-H)⁻。

【0779】

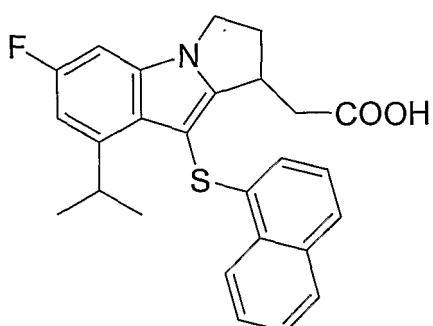
20

(実施例98)

(+/-) - [6-フルオロ-8-イソプロピル-9-(1-ナフチルチオ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0780】

【化228】



30

【0781】

段階1: 1-(1-ナフチルジチオ)ナフタレン

ナフタレン-1-チオールを原料として、実施例89段階1に記載の手順に従って標題化合物を合成した。

【0782】

40

段階2: (+/-) - [6-フルオロ-8-イソプロピル-9-(1-ナフチルチオ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸
1-(1-ナフチルジチオ)ナフタレンおよび(+/-) - (6-フルオロ-8-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸メチル(実施例44段階1)を原料として、実施例7段階9ならびに実施例7段階10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0783】

MS (-APCI) m/z 432.0 (M-H)⁻。

【0784】

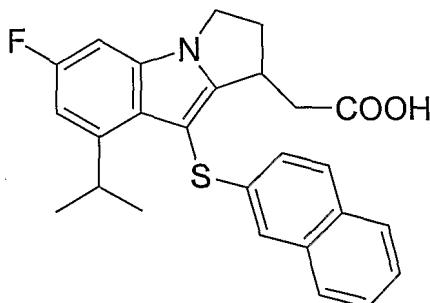
(実施例99)

50

(+ / -) - [6 - フルオロ - 8 - イソプロピル - 9 - (2 - ナフチルチオ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【0785】

【化229】



10

【0786】

段階1：2 - (2 - ナフチルジチオ) ナフタレン

ナフタレン - 2 - チオールを原料として、実施例 8 9 段階 1 に記載の手順に従って標題化合物を合成した。

【0787】

段階2：(+ / -) - [6 - フルオロ - 8 - イソプロピル - 9 - (2 - ナフチルチオ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

20

2 - (2 - ナフチルジチオ) ナフタレンおよび(+ / -) - (6 - フルオロ - 8 - イソプロピル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸メチル(実施例 4 4 段階 1)を原料として、実施例 7 段階 9 ならびに実施例 7 段階 10 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0788】

M S (- A P C I) m / z 432 . 0 (M - H) ⁺ 。

【0789】

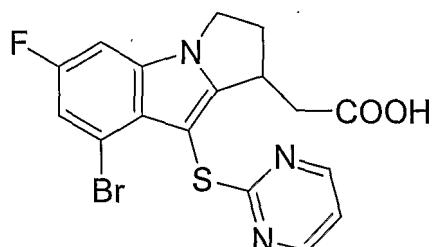
(実施例 100)

(+ / -) - [8 - プロモ - 6 - フルオロ - 9 - (ピリミジン - 2 - イルチオ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

30

【0790】

【化230】



40

【0791】

段階1：2 - (ピリミジン - 2 - イルジチオ) ピリミジン

ピリミジン - 2 - チオールを原料として、実施例 8 9 段階 1 に記載の手順に従って標題化合物を合成した。

【0792】

段階2：(+ / -) - [8 - プロモ - 6 - フルオロ - 9 - (ピリミジン - 2 - イルチオ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

2 - (ピリミジン - 2 - イルジチオ) ピリミジンおよび(+ / -) - (8 - プロモ - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸メチル(実施例 7 段階 8)を原料として、実施例 7 段階 9 ならびに実施例 7 段階 10 に

50

記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0793】

MS (-APCI) m/z 420.0 (M-H)⁻。

【0794】

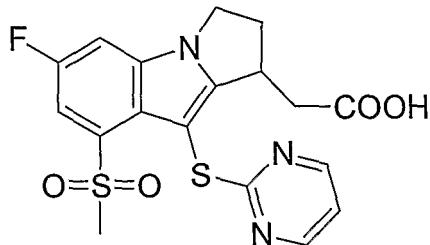
(実施例101)

(+/-)-[6-フルオロ-8-(メチルスルホニル)-9-(ピリミジン-2-イルチオ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0795】

【化231】

10



【0796】

[8-ブロモ-6-フルオロ-9-(ピリミジン-2-イルチオ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチル(実施例100参照)を原料として、実施例61段階2ならびに実施例7段階10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

20

【0797】

MS (-APCI) m/z 420.0 (M-H)⁻。

【0798】

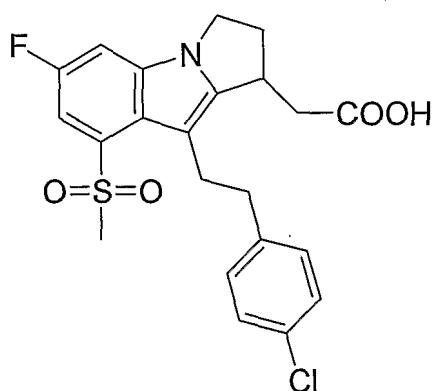
(実施例102)

(+/-)-[9-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6-フルオロ-8-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0799】

【化232】

30



40

【0800】

段階1: (+/-)-{8-ブロモ-9-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸メチル

トリフルオロ酢酸(79mg、0.7mmol)およびトリエチルシラン(161mg、1.38mmol)のCH₂Cl₂(1mL)中混合物に0で、(+/-)-{8-ブロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸メチル(実施例7段階8、150mg、0.46mmol)および(4-ク

50

クロロフェニル)アセトアルデヒド(85mg、0.55mmol)のCH₂Cl₂(3mL)中混合物を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮した。残留物を30%EtOAc/ヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物190mgを得た。

【0801】

段階2：(+/-)-[9-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6-フルオロ-8-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

段階1の化合物を原料として、実施例61段階2および実施例7段階10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

10

【0802】

MS(-APCI)m/z 448.1(M-H)⁻。

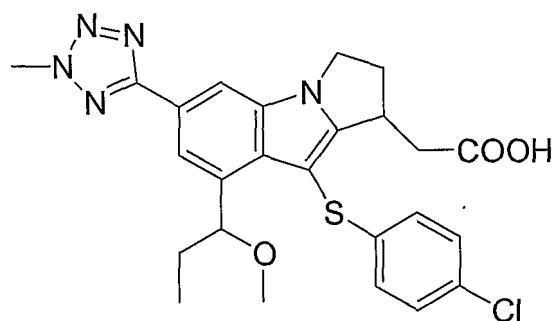
【0803】

(実施例103)

(+/-)-[9-[(4-クロロフェニル)チオ]-8-(1-メトキシプロピル)-6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0804】

【化233】



【0805】

30

(+/-)-[8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸(実施例32)を原料として、実施例19、実施例20段階1および実施例7段階10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0806】

MS(-APCI)m/z 510.1(M-H)⁻。

【0807】

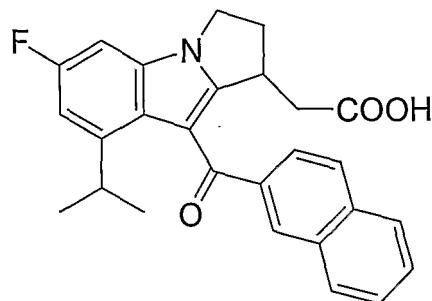
(実施例104)

[(1R)-6-フルオロ-8-イソプロピル-9-(2-ナフトイル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

40

【0808】

【化234】



10

【0809】

[(1R) - 6 - フルオロ - 8 - イソプロピル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル (実施例 44A 段階 1) および 2 - ナフトイルクロライドを原料として、実施例 61 段階 1 および実施例 7 段階 10 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0810】

MS (- APCI) m/z 428.2 (M - H)⁻。

【0811】

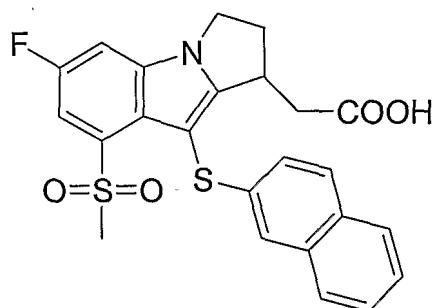
(実施例 105)

(+ / -) - [6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 9 - (2 - ナフチルチオ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

20

【0812】

【化235】



30

【0813】

2 - (2 - ナフチルジチオ) ナフタレンおよび (+ / -) - (8 - プロモ - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸メチル (実施例 7 段階 8) を原料として、実施例 7 段階 9 、実施例 61 段階 2 および実施例 7 段階 10 に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

【0814】

MS (- APCI) m/z 468.1 (M - H)⁻。

40

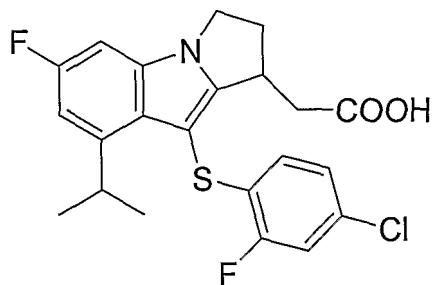
【0815】

(実施例 106)

(+ / -) - { 9 - [(4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - イソプロピル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

【0816】

【化236】



10

【0817】

段階1：ビス(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ジスルフィド

4-クロロ-2-フルオロベンゼンチオールを原料として、実施例8段階1に記載の手順に従って標題化合物を合成した。

【0818】

段階2：(+/-)-(9-[((4-クロロ-2-フルオロフェニル)チオ]-6-フルオロ-8-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸

ビス(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ジスルフィドおよび(+/-)-(6-フルオロ-8-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸メチル(実施例44A段階1)を原料として、実施例7段階9および10に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

20

【0819】

MS(-APCI)m/z 434.1(M-H)⁻。

【0820】

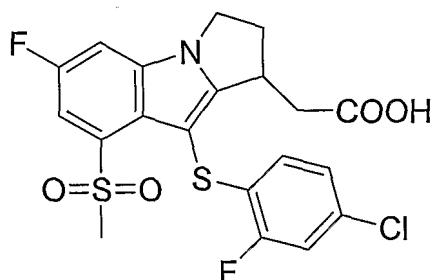
(実施例107)

(+/-)-[9-[((4-クロロ-2-フルオロフェニル)チオ]-6-フルオロ-8-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0821】

30

【化237】



40

【0822】

ビス(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ジスルフィドおよび(+/-)-(8-ブロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸メチル(実施例7段階8)を原料として、実施例7段階9、実施例61段階2および実施例7段階10に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

【0823】

MS(-APCI)m/z 470.0(M-H)⁻。

【0824】

(実施例108)

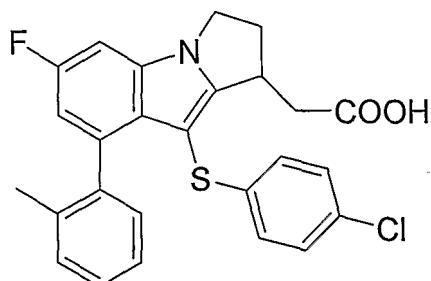
(+/-)-[9-[((4-クロロフェニル)チオ]-6-フルオロ-8-(2-メチ

50

ルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【 0 8 2 5 】

【化 2 3 8 】



10

【 0 8 2 6 】

(+ / -) - [8 - プロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル) スルファニル] - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル (実施例 7 段階 9 、 100 mg 、 0.21 mmol) の 1 - プロパノール (2 mL) 溶液に、 2 - メチルフェニルボロン酸 (57 mg 、 0.42 mmol) 、トリフェニルホスフィン / 酢酸パラジウム (II) の 3 : 1 混合物 (11 mg) および 2 M 炭酸カリウム水溶液 (0.3 mL) を加えた。混合物を脱気し、 80 °C で 6 時間攪拌し、反応混合物を冷却して室温とした。 THF (3 mL) および 1 N LiOH を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。 AcOH (0.5 mL) およびブラインを加え、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を 40% EtOAc / ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 90 mg を得た。

【 0 8 2 7 】

MS (- APCI) m/z 464.0 (M - H)⁻ 。

【 0 8 2 8 】

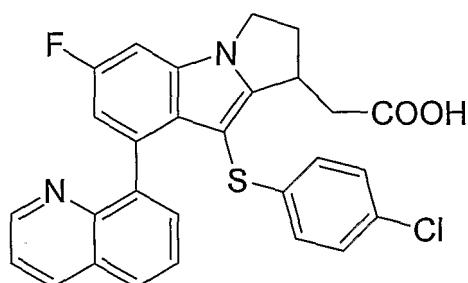
(実施例 109)

30

(+ / -) - { 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - キノリン - 8 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

【 0 8 2 9 】

【化 2 3 9 】



40

【 0 8 3 0 】

(+ / -) - [8 - プロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル) スルファニル] - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル (実施例 7 段階 9) およびキノリン - 8 - イルボロン酸を原料として、実施例 108 に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

【 0 8 3 1 】

MS (- APCI) m/z 501.3 (M - H)⁻ 。

50

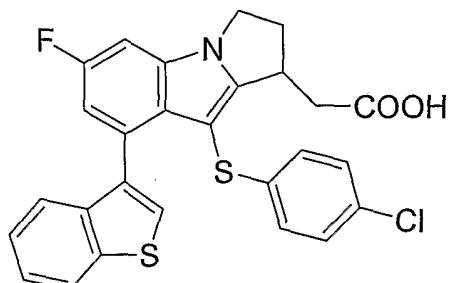
【0832】

(実施例110)

(+/-) - [8 - (1 - ベンゾチエン - 3 - イル) - 9 - [(4 - クロロフェニル)チオ] - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1 , 2 - a]インドール - 1 - イル] 酢酸

【0833】

【化240】



10

【0834】

(+/-) - [8 - プロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル)スルファニル] - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1 , 2 - a]インドール - 1 - イル] 酢酸メチル (実施例7段階9) および 1 - ベンゾチエン - 3 - イルボロン酸を原料として、実施例 108 に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

20

【0835】

MS (-APCI) m/z 506.1 (M - H)⁻。

【0836】

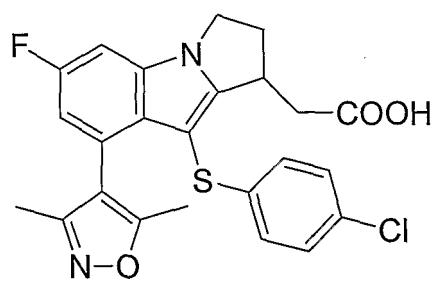
(実施例111)

(+/-) - [9 - [(4 - クロロフェニル)チオ] - 8 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1 , 2 - a]インドール - 1 - イル] 酢酸

【0837】

【化241】

30



【0838】

40

(+/-) - [8 - プロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル)スルファニル] - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1 , 2 - a]インドール - 1 - イル] 酢酸メチル (実施例7段階9) および 3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イルボロン酸を原料として、実施例 108 に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

【0839】

MS (-APCI) m/z 469.0 (M - H)⁻。

【0840】

(実施例112)

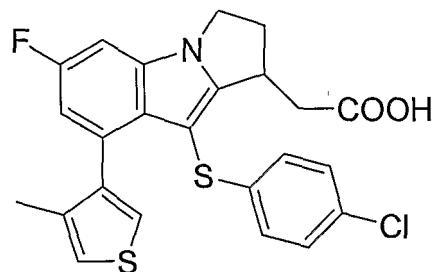
(+/-) - [9 - [(4 - クロロフェニル)チオ] - 6 - フルオロ - 8 - (4 - メチルチエン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1 , 2 - a]インドール - 1

50

- イル] 酢酸

【 0 8 4 1 】

【 化 2 4 2 】



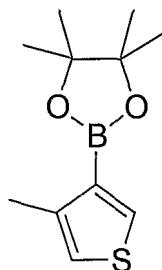
10

【 0 8 4 2 】

段階 1 : 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (4 - メチルチエン - 3 - イル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン

【 0 8 4 3 】

【 化 2 4 3 】



20

【 0 8 4 4 】

3 - プロモ - 4 - メチルチオフェン (600 mg、3.4 mmol) の D M F (12 mL) 溶液に、4 , 4 , 4 , 4 , 5 , 5 , 5 , 5 - オクタメチル - 2 , 2 - ビ - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (908 mg、3.6 mmol) 、酢酸カリウム (1 g、10.2 mmol) およびジクロロ [1 , 1 - ビス (デフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) 塩化メチレン付加物 (73 mg、0.1 mmol) を加えた。反応混合物を脱気し、80 °C で 4 時間攪拌し、冷却して、ブラインに投入した。水層を E t O A c で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、N a 2 S O 4 で脱水し、濃縮した。残留物を 10 % E t O A c / ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 500 mg を得た。それをそのまま用いた。

30

【 0 8 4 5 】

段階 2 : (+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - (4 - メチルチエン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

40

(+ / -) - [8 - プロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル) スルファニル] - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル (実施例 7 段階 9) および 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (4 - メチルチエン - 3 - イル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランを原料として、実施例 108 に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

【 0 8 4 6 】

M S (- A P C I) m / z 470 . 0 (M - H) ⁻ 。

【 0 8 4 7 】

(実施例 113)

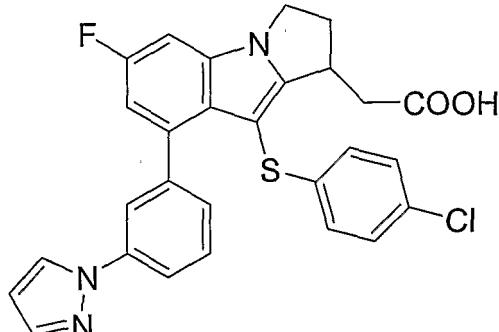
(+ / -) - { 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - [3 - (1

50

H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル} 酢酸

【0848】

【化244】



10

【0849】

(+/-) - [8 - ブロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル)スルファニル] - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸メチル(実施例7段階9)および3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニルボロン酸を原料として、実施例108に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

20

【0850】

MS (-APCI) m/z 516.3 (M - H)⁻。

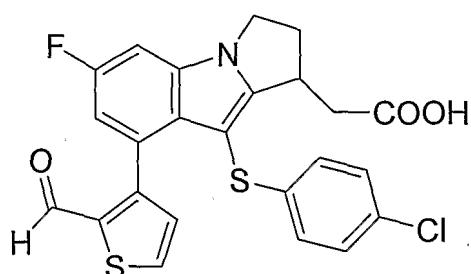
【0851】

(実施例114)

(+/-) - [9 - [(4 - クロロフェニル)チオ] - 6 - フルオロ - 8 - (2 - ホルミルチエン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【0852】

【化245】



30

【0853】

(+/-) - [8 - ブロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル)スルファニル] - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸メチル(実施例7段階9)および2 - ホルミルチエン - 3 - イルボロン酸を原料として、実施例108に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

40

【0854】

MS (-APCI) m/z 484.2 (M - H)⁻。

【0855】

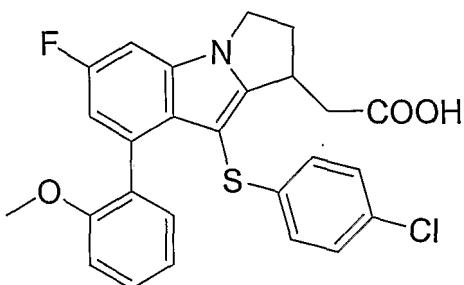
(実施例115)

(+/-) - [9 - [(4 - クロロフェニル)チオ] - 6 - フルオロ - 8 - (2 - メトキシフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

50

【0856】

【化246】



10

【0857】

(+/-) - [8 - ブロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル) スルファニル] - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル (実施例 7 段階 9) および 2 - メトキシフェニルボロン酸を原料として、実施例 108 に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

【0858】

MS (-APCI) m/z 480.1 (M - H)⁻.

【0859】

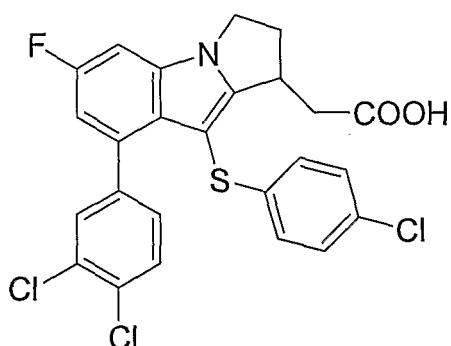
(実施例 116)

20

(+/-) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 8 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【0860】

【化247】



30

【0861】

(+/-) - [8 - ブロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル) スルファニル] - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル (実施例 7 段階 9) および 3 , 4 - ジクロロフェニルボロン酸を原料として、実施例 108 に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

40

【0862】

MS (-APCI) m/z 518.1 (M - H)⁻.

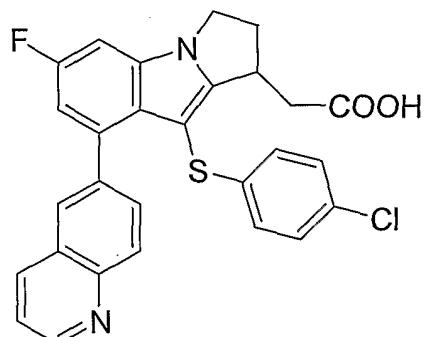
【0863】

(実施例 117)

(+/-) - {9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - キノリン - 6 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル} 酢酸

【0864】

【化248】



10

【0865】

(+/-) - [8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)スルファニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチル(実施例7段階9)およびキノリン-6-イルボロン酸を原料として、実施例108に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

【0866】

MS (-APCI) m/z 501.1 (M-H)⁻。

【0867】

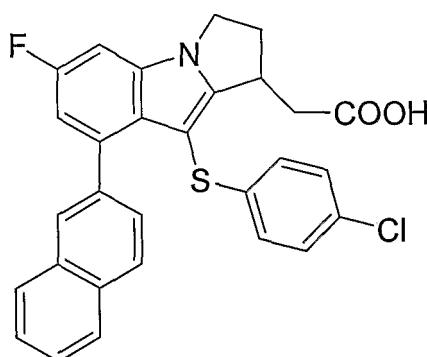
20

(実施例118)

(+/-) - {9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-フルオロ-8-(2-ナフチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸

【0868】

【化249】



30

【0869】

(+/-) - [8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)スルファニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチル(実施例7段階9)および2-ナフチルボロン酸を原料として、実施例108に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

40

【0870】

MS (-APCI) m/z 500.2 (M-H)⁻。

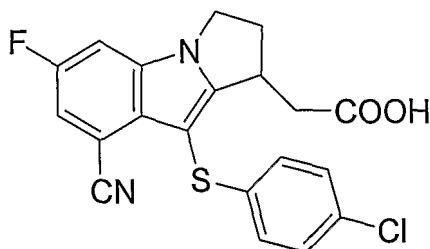
【0871】

(実施例119)

(+/-) - {9-[(4-クロロフェニル)チオ]-8-シアノ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸

【0872】

【化250】



【0873】

10

反応を90で12時間行った以外は実施例31の段階1と実施例7段階10に記載の手順を用いて、(+/-)-{8-ブロモ-9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸メチル(実施例7段階9、500mg、1.07mmol)から標題化合物を合成した。

【0874】

MS (-APCI) m/z 399.0 (M-H)⁻。

【0875】

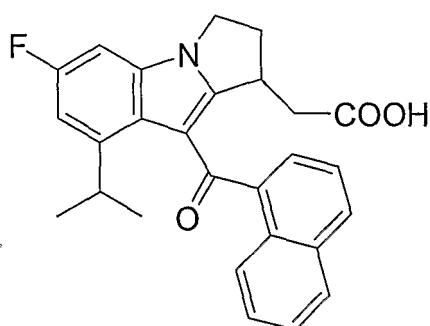
(実施例120)

(+/-)-[6-フルオロ-8-イソプロピル-9-(1-ナフトイル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

20

【0876】

【化251】



30

【0877】

(6-フルオロ-8-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸メチル(実施例44段階2)および1-ナフトイルクロラيدを原料として、実施例61段階1および実施例7段階10に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

【0878】

MS (-APCI) m/z 428.1 (M-H)⁻。

【0879】

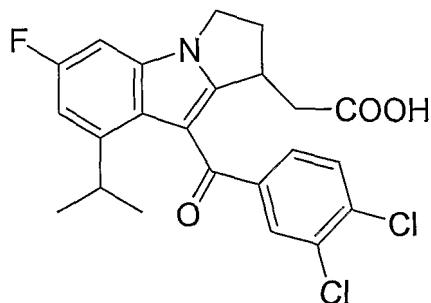
40

(実施例121)

(+/-)-[9-(3,4-ジクロロベンゾイル)-6-フルオロ-8-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0880】

【化252】



10

【0881】

(6-フルオロ-8-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸メチル(実施例44段階2)および3,4-ジクロロベンゾイルクロライドを原料として、実施例61段階1および実施例7段階10に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

【0882】

MS(-APCI)m/z 446.1(M-H)⁻。

【0883】

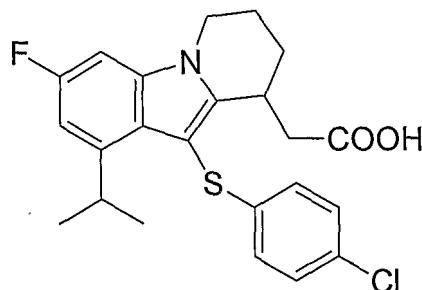
(実施例122)

(+/-)-(10-[(4-クロロフェニル)チオ]-3-フルオロ-1-イソプロピル-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[1,2-a]インドール-9-イル)酢酸

20

【0884】

【化253】



30

【0885】

段階1：4-ブロモ-1-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-6-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸メチル

4-ブロモ-6-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸メチル(10g、36.8mmol)のDMF(100mL)溶液に0で、NaH(1.8g、44.2mmol、オイル中60%品)を加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、テトラ-n-ブチルアンモニウムヨージド(500mg)を加え、次に4-ブロモ酪酸エチル(10.1g、51.5mmol)を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、飽和NH₄Cl水溶液に投入し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を20%EtOAcで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物13.2gを得た。

40

【0886】

段階2：(+/-)-ブロモ-3-フルオロ-9-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[1,2-a]インドール-8-カルボン酸エチル

段階1の化合物(13.2g、34.1mmol)のTHF(100mL)溶液に0で、カリウムt-ブトキシド(34.1mmol、1M THF溶液)を加えた。混合物を0で2時間攪拌し、1N HClに投入し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた

50

有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮し、EtOAcで洗って標題化合物 11.6 gを得た。

【0887】

段階3：(+ / -) - (1 - プロモ - 3 - フルオロ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル) 酢酸メチル

段階2の化合物を原料として、実施例7段階6～8に記載の手順に従って標題化合物を合成した。

【0888】

段階4：(+ / -) - (3 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル) 酢酸メチル

10

段階3の化合物を原料として、実施例44段階1および2に記載の手順に従って標題化合物を合成した。

【0889】

段階5：(+ / -) - { 10 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 3 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル } 酢酸

段階4の化合物を原料として、実施例7段階9および10に記載の手順に従って標題化合物を合成した。

【0890】

MS (-APCI) m/z 430.0 ($M - H$)⁻。

20

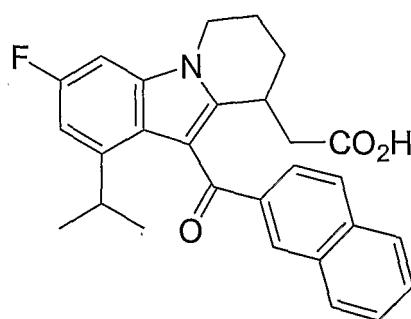
【0891】

(実施例123)

(+ / -) - [3 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 10 - (2 - ナフトイル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル] 酢酸

【0892】

【化254】



30

【0893】

(+ / -) - (3 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル) 酢酸メチル (実施例122段階4) および 2 - ナフトイルクロライドを原料として、実施例61段階1および実施例7段階10に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

40

【0894】

MS (-APCI) m/z 442.2 ($M - H$)⁻。

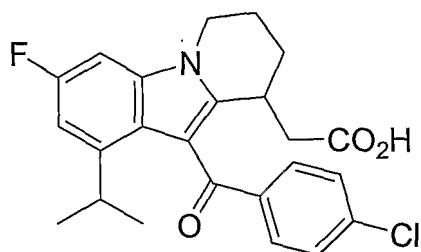
【0895】

(実施例124)

(+ / -) - [10 - (4 - クロロベンゾイル) - 3 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル] 酢酸

【0896】

【化255】



10

【0897】

(+/-)-(3-フルオロ-1-イソプロピル-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[1,2-a]インドール-9-イル)酢酸メチル(実施例122段階4)および4-クロロベンゾイルクロライトを原料として、実施例61段階1および実施例7段階10に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

【0898】

MS(-APCI)m/z 426.0(M-H)⁻。

【0899】

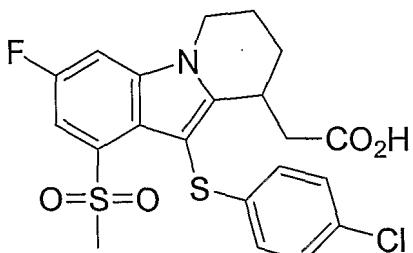
(実施例125)

(+/-)-[10-[4-クロロフェニル]チオ]-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[1,2-a]インドール-9-イル]酢酸

20

【0900】

【化256】



30

【0901】

ビス(4-クロロフェニル)ジスルフィドおよび(+/-)-(1-ブロモ-3-フルオロ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[1,2-a]インドール-9-イル)酢酸メチル(実施例122段階3)を原料として、実施例7段階9、実施例61段階2および実施例7段階10に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

【0902】

MS(-APCI)m/z 466.0(M-H)⁻。

40

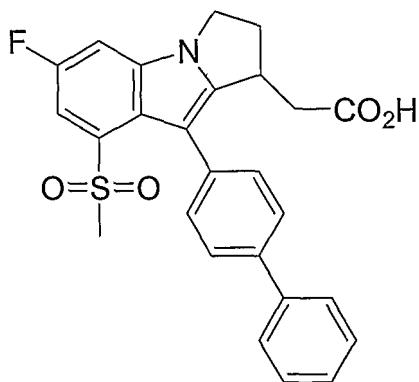
【0903】

(実施例126)

(+/-)-[9-(1,1-ビフェニル-4-イル)-6-フルオロ-8-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0904】

【化257】



10

【0905】

段階1：(+ / -) - [9 - ブロモ - 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル

(+ / -) - [6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル (実施例37段階2、256mg、0.79mmol) の THF (5mL) 溶液に 0 で、NBS (169mg、0.95mmol) を加えた。混合物を 0 で 10 分間攪拌し、10% チオ硫酸ナトリウム水溶液に投入した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して、標題化合物 320mg を得た。それをそのまま用いた。

20

【0906】

段階2：(+ / -) - [9 - (1 , 1 - ビフェニル - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

段階1の化合物 (60mg、0.15mmol) の DMF (3mL) 溶液に室温で、1,1'-ビフェニル-4-イルボロン酸 (60mg、0.3mmol)、フッ化セシウム (68mg、0.45mmol) およびジクロロ [1 , 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロロメタン付加物 (11mg、0.015mmol) を加えた。混合物を脱気し、80 で 12 時間攪拌し、冷却して室温とし、1N HCl を加えた。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を 40% EtOAc / ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物のメチルエステル 40mg を得た。それを実施例7段階10に記載の手順に従って加水分解した。

30

【0907】

MS (-APCI) m/z 462.2 (M - H)⁻。

【0908】

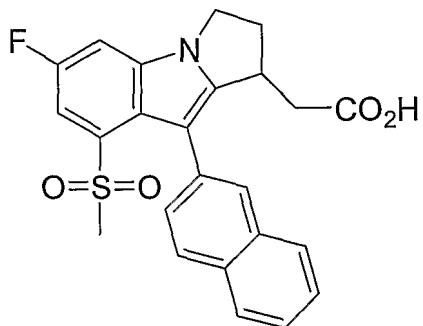
(実施例127)

(+ / -) - [6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 9 - (2 - ナフチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

40

【0909】

【化 2 5 8】



10

[0 9 1 0]

2 - ナフチルボロン酸および(+ / -) - [9 - プロモ - 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル(実施例 126 段階 1)を原料として、実施例 126 段階 2 および実施例 7 段階 10 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

[0 9 1 1]

M S (- A P C I) m / z 4 3 6 . 1 (M - H) - .

[0 9 1 2]

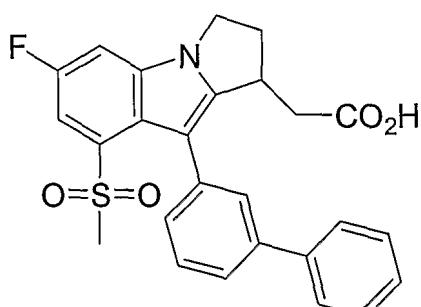
(塞施例128)

20

(+ / -) - [9 - (1 , 1 - ピフェニル - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

〔 0 9 1 3 1

【化 2 5 9】



30

[0 9 1 4]

1,1'-ビフェニル-3-イルボロン酸および(+/-)-[9-プロモ-6-フルオロ-8-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸メチル(実施例126段階1)を原料として、実施例126段階2および実施例7段階1.0に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

[0 9 1 5]

M S (- A P C T) m / z 4 6 2 2 (M - H)

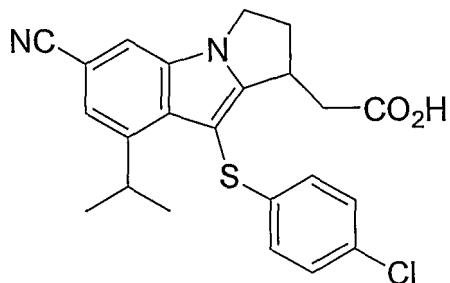
[0 9 1 6]

(审施例 129)

(+/-) - {9-[(4-クロロフェニル)チオ] - 6-シアノ - 8-イソプロピル
- 2-3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル} 酢酸

109171

【化260】



10

【0918】

段階1：(+/-)-(8-イソプロピル-6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸メチル
(+/-)-(8-ブロモ-6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸メチル（実施例22段階5、1g、2.96mmolのTHF(5mL)溶液）を原料とし、実施例44段階1および2に記載の手順を用いて、標題化合物(800mg)を得た。

【0919】

段階2：(+/-)-(6-ヒドロキシ-8-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸メチル

20

段階1の化合物(800mg、2.65mmol)のCH₂Cl₂(10mL)溶液にて、三臭化ホウ素(13.3mmol、1MCH₂Cl₂溶液)を加えた。混合物を0で5分間攪拌し、冷却して-78°とし、MeOH(2mL)を加えた。混合物を飽和NaHCO₃水溶液に投入し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を40%EtOAc/ヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物525mgを得た。

【0920】

段階3：(+/-)-(8-イソプロピル-6-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸メチル

30

段階2の化合物(510mg、1.78mmol)のCH₂Cl₂(10mL)溶液にて、ピリジン(211mg、2.6mmol)および無水トリフ酸(604mg、2.14mmol)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液に投入した。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮して標題化合物を得た。それをそのまま用いた。

【0921】

段階4：(+/-)-(9-{[(4-クロロフェニル)チオ]-8-イソプロピル-6-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル)酢酸メチル

40

実施例7段階9に記載の手順を用いて、段階3の化合物から標題化合物を合成した。

【0922】

段階5：(+/-)-{9-{[(4-クロロフェニル)チオ]-6-シアノ-8-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸

反応を80°で2時間行った以外は実施例31段階1および実施例7段階10に記載の手順を用いて、段階4の化合物から標題化合物を合成した。

【0923】

MS(-APCI)m/z 423.1(M-H)⁻。

【0924】

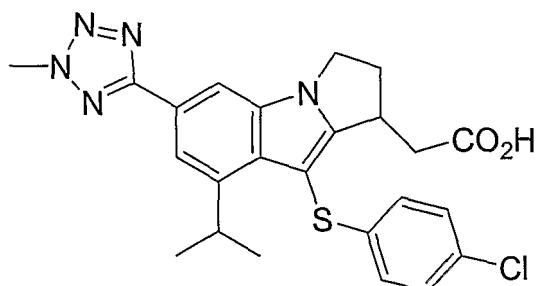
(実施例130)

50

(+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 8 - イソプロピル - 6 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【0925】

【化261】



10

【0926】

段階1 : (+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 8 - イソプロピル - 6 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル

(+ / -) - { 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - シアノ - 8 - イソプロピル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸メチル (実施例 129、400 mg、0.91 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液に、アジドトリプチルスズ (604 mg、1.82 mmol) を加えた。反応液を 110 度で 24 時間攪拌した。AcOH (2 mL) を加え、反応液を 2 時間攪拌し、濃縮してそのまま用いた。

20

【0927】

段階2 : (+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 8 - イソプロピル - 6 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル

段階1の化合物の THF (10 mL) 溶液を、0 度で過剰の CH₂N₂ で処理した。反応混合物を 5 分間攪拌し、溶媒を除去した。残留物を 50% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 8 - イソプロピル - 6 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル 65 mg および (+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 8 - イソプロピル - 6 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル 150 mg を得た。

30

【0928】

段階3 : (+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 8 - イソプロピル - 6 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

40

段階2の化合物を原料として、実施例 7 段階 10 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0929】

MS (-APCI) m/z 480.1 (M - H)⁻。

【0930】

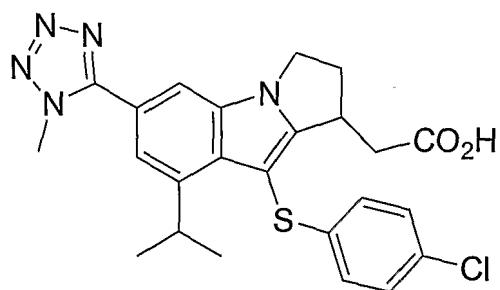
(実施例 131)

(+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 8 - イソプロピル - 6 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

50

【0931】

【化262】



10

【0932】

(+/-) - [9 - [(4 - クロロフェニル)チオ] - 8 - イソプロピル - 6 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル(実施例 130 段階 2)を原料として、実施例 7 段階 10 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0933】

MS (-APCI) m/z 480.1 (M - H)⁻。

【0934】

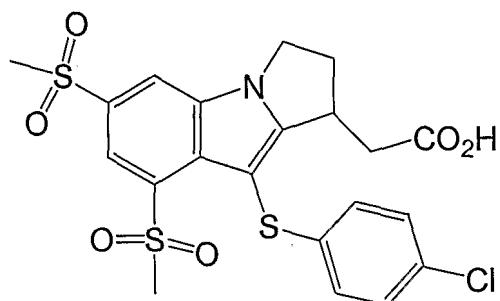
20

(実施例 132)

(+/-) - [9 - [(4 - クロロフェニル)チオ] - 6 , 8 - ビス(メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【0935】

【化263】



30

【0936】

(+/-) - {8 - ブロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル)チオ] - 6 - ヨード - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル} 酢酸メチル(実施例 30 段階 2 参照)を原料として、実施例 61 段階 2 および実施例 7 段階 10 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0937】

40

MS (-APCI) m/z 512.0 (M - H)⁻。

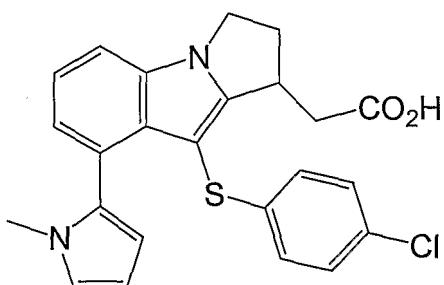
【0938】

(実施例 133)

(+/-) - [9 - [(4 - クロロフェニル)チオ] - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【0939】

【化264】



10

【0940】

段階1：(+ / -) - { 8 - ブロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸メチル

(+ / -) - { 8 - ブロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - ヨード - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸メチル (実施例 30 段階2、125mg) および Pd/C (10重量%) 10mg の EtOAc (3mL) および MeOH (7mL) 中混合物を、約0.21MPa (30psi) の H₂ 下に48時間振盪した。混合物をセライト層で濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を 25% EtOAc / ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 66mg を得た。

20

【0941】

段階2：(+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル

段階1の化合物を原料として、実施例39段階1に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0942】

段階3：(+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

30

段階2の化合物から、実施例7段階10に記載の手順に従って標題化合物を合成した。

【0943】

MS (-APCI) m/z 435.2 (M - H)⁻。

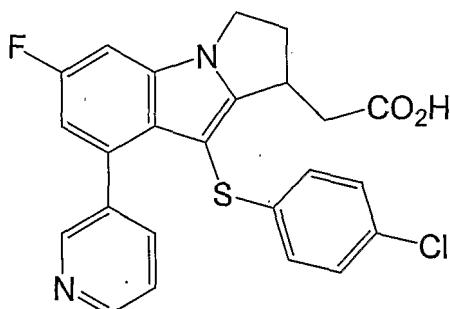
【0944】

(実施例134)

(+ / -) - { 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - ピリジン - 3 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

【0945】

【化265】



40

【0946】

(+ / -) - (8 - ブロモ - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2

50

- a] インドール - 1 - イル) 酢酸メチルを、実施例 108 に記載の条件下で 3 - (1 , 3 , 2 - ジオキサボリナン - 2 - イル) ピリジンと反応させて、標題化合物を得た。

【 0 9 4 7 】

M S (- A P C I) m / z 451 . 0 (M - H) ⁺ 、 m / z 453 . 0 (M + H) ⁺ 。

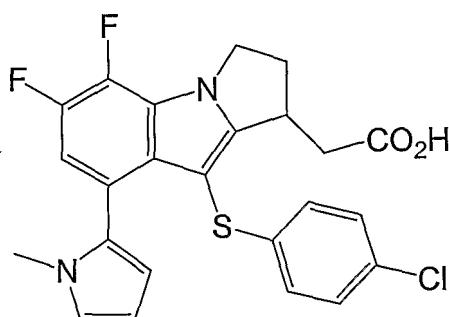
【 0 9 4 8 】

(実施例 135)

(+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 5 , 6 - ジフルオロ - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【 0 9 4 9 】

【 化 2 6 6 】



10

20

【 0 9 5 0 】

段階 1 : 2 - プロモ - 4 , 5 - ジフルオロ安息香酸

C u B r ₂ (7 . 4 g 、 33 . 2 mmol) の C H ₃ C N (150 mL) 中スラリーに 0 で、 t e r t - B u O N O (5 . 2 mL 、 43 . 3 mmol) を加えた。次に、 2 - アミノ - 4 , 5 - ジフルオロ安息香酸を 5 分間かけて少量ずつ加え、得られた混合物を 0 で 2 時間、次に室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して約 50 % の容量とし、過剰の 1 N H C l で反応停止し、 i - P r ₂ O で抽出した (30 mL で 3 回) 。合わせた有機層を 1 N N a O H で抽出した (30 mL で 3 回) 。その水相を過剰の 1 N H C l で酸性とし、 i - P r ₂ O で再度抽出した (30 mL で 3 回) 。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 M g S O ₄ で脱水し、減圧下に濃縮して粗プロモ酸 (6 . 5 g) を得た。それをそれ以上精製せずに用いた。

【 0 9 5 1 】

段階 2 : 2 - プロモ - 4 , 5 - ジフルオロベンズアルデヒド

粗 2 - プロモ - 4 , 5 - ジフルオロ安息香酸 (6 . 5 g) の T H F (20 mL) 溶液を 0 とし、それに B H ₃ · T H F (35 . 6 mmol) をゆっくり加えた。溶液を + 4 で終夜攪拌した。過剰の K ₂ C O ₃ 水溶液を加え、混合物を E t ₂ O で抽出した (40 mL で 2 回) 。合わせた有機層を H ₂ O 、ブラインで洗浄し、 M g S O ₄ で脱水した。揮発分を留去して、粗ベンジルアルコール (6 . 7 g) を油状物として得た。その残留物を還流 E t O A c (40 mL) 中で M n O ₂ (13 . 2 g 、 152 mmol) で終夜処理した。追加の M n O ₂ を加え (12 . 0 g 、 138 mmol) 、混合物をさらに 24 時間還流させた。セライト / シリカゲルの短い層で濾過し、濃縮して、油状残留物を得た。 15 % E t ₂ O / ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー精製によって、所望のベンズアルデヒド 2 . 65 g をベージュ固体として得た。

【 0 9 5 2 】

段階 3 : (+ / -) - { 8 - プロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 5 , 6 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸メチル

段階 2 の化合物を原料として、実施例 7 段階 3 ~ 9 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

30

40

50

【0953】

段階4：(+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 5 , 6 - ジフルオロ - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

段階3の化合物を原料として、実施例3 9段階1および実施例7段階に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0954】

MS (-APCI) m/z 471.2 (M - H)⁻。

【0955】

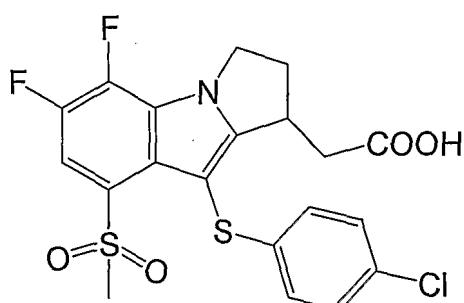
(実施例136)

10

(+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 5 , 6 - ジフルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【0956】

【化267】



20

【0957】

段階1：(+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 5 , 6 - ジフルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル

(+ / -) - { 8 - ブロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 5 , 6 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸メチル (実施例135段階3、300mg、0.62mmol) の 1 - メチル - 2 - ピロリジノン (6mL) 溶液に、メタンスルフィン酸ナトリウムエン (315mg、3.1mmol) およびヨウ化銅 (587mg、3.1mmol) を加えた。混合物を窒素でバージし、140℃で4.5時間攪拌し、冷却して室温とし、過剰の EtOAc で希釈し、EtOAc を溶離液としてシリカゲル層で濾過した。濾液をブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濃縮して油状残留物を得た。25%から60% EtOAc / ヘキサンを溶離液とするシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー精製によって、所望のモノ - メチルスルホニル誘導体 (90mg) を得た。

30

【0958】

その反応からは、副生成物である (+ / -) - { 8 , 9 - ビス [(4 - クロロフェニル) チオ] - 5 , 6 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸メチル 60mg および (+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 5 , 8 - ビス (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル 80mg も単離された。

40

【0959】

段階2：(+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 5 , 6 - ジフルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

段階1の化合物を、実施例7段階10に記載の手順に従って加水分解した。

【0960】

50

M S (- A P C I) m / z 4 6 9 . 9 (M - H) ⁻。

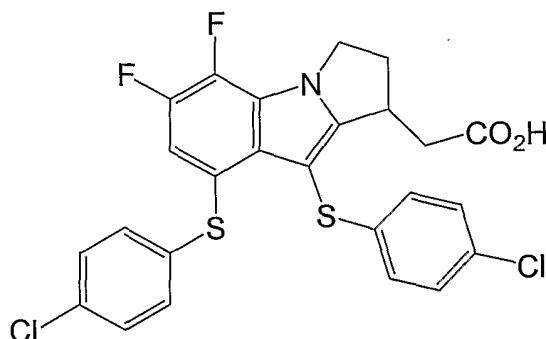
【 0 9 6 1 】

(実施例 1 3 7)

(+ / -) - { 8 , 9 - ビス [(4 - クロロフェニル) チオ] - 5 , 6 - ジフルオロ -
2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

【 0 9 6 2 】

【 化 2 6 8 】



10

【 0 9 6 3 】

(+ / -) - { 8 , 9 - ビス [(4 - クロロフェニル) チオ] - 5 , 6 - ジフルオロ -
2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸メチル (実
施例 1 3 6 段階 1 からの副生成物として単離) を、実施例 7 段階 1 0 に記載の手順に従つ
て加水分解して、標題化合物を得た。

20

【 0 9 6 4 】

M S (- A P C I) m / z 5 3 3 . 8 (M - H) ⁻。

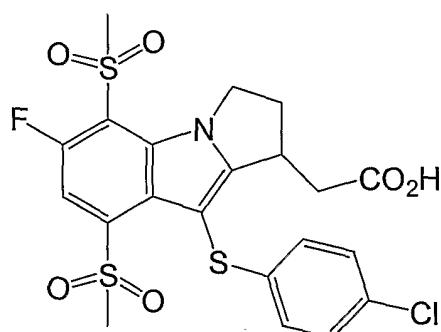
【 0 9 6 5 】

(実施例 1 3 8)

(+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 5 , 8 - ビス (
メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 -
イル] 酢酸

【 0 9 6 6 】

【 化 2 6 9 】



30

40

【 0 9 6 7 】

(+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 5 , 8 - ビス (
メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 -
イル] 酢酸メチル (実施例 1 3 6 段階 1 からの副生成物として単離、 2 0 m g) を、 T H
F (1 m L) および 1 , 4 - ジオキサン (1 m L) の混合液中 1 N LiOH 水溶液 (0
. 5 m L) と終夜攪拌することで加水分解した。過剰の 1 M NaH₂PO₄ 水溶液で反
応停止し、 EtOAc で抽出した (1 5 m L で 3 回) 。合わせた有機抽出液をブラインで
洗浄し、 MgSO₄ で脱水し、 減圧下に濃縮した。固体残留物をアセトンおよび Et₂O
の 1 : 1 混合物中で 3 0 分間攪拌し、 濾過して、 標題化合物 (9 m g) を白色固体として

50

得た。

【0968】

MS (-APCI) m/z 530.0 (M - H)⁻。

【0969】

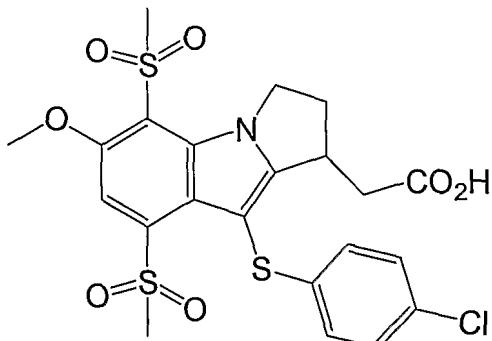
(実施例139)

(+/-) - [9 - [(4 - クロロフェニル)チオ] - 6 - メトキシ - 5 , 8 - ビス(メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1 , 2 - a]インドール - 1 - イル]酢酸

【0970】

【化270】

10



20

【0971】

段階1 : (+/-) - [9 - [(4 - クロロフェニル)チオ] - 6 - メトキシ - 5 , 8 - ビス(メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1 , 2 - a]インドール - 1 - イル]酢酸メチル

(+/-) - [9 - [(4 - クロロフェニル)チオ] - 6 - フルオロ - 5 , 8 - ビス(メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1 , 2 - a]インドール - 1 - イル]酢酸メチル (実施例136段階1からの副生成物として単離、60mg)を、0.1N MeONaのMeOH溶液(2mL)および1,4-ジオキサン(2mL)中60度1時間攪拌した。過剰の1N NaH₂PO₄を加え、混合物をEtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄で脱水した。40%から70% EtOAc/ヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー精製によって、所望の化合物(39mg)を得た。

30

【0972】

段階2 : (+/-) - [9 - [(4 - クロロフェニル)チオ] - 6 - メトキシ - 5 , 8 - ビス(メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1 , 2 - a]インドール - 1 - イル]酢酸

段階1の化合物をMeOH(2mL)および1,4-ジオキサン(2mL)に溶かし、室温で2時間にわたって1N LiOHで処理した。1N NaH₂PO₄(3mL)および1N HCl(0.4mL)を加えることで懸濁液を得て、それを濾紙で濾過した。固体を終夜風乾して、標題化合物14mgを白色固体として得た。

40

【0973】

MS (-APCI) m/z 541.8 (M - H)⁻。

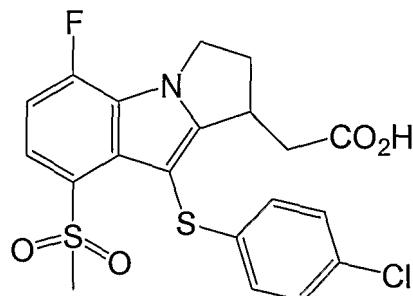
【0974】

(実施例140)

(+/-) - [9 - [(4 - クロロフェニル)チオ] - 5 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1 , 2 - a]インドール - 1 - イル]酢酸

【0975】

【化271】



10

【0976】

段階1：(+/-) - {8-[(4-クロロフェニル)チオ] - 5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル}酢酸メチル

2-プロモ-5-フルオロトルエンを原料として、実施例7段階1～9に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0977】

段階2：(+/-) - [9-[(4-クロロフェニル)チオ] - 5-フルオロ-8-(メチルスルホニル) - 2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

20

段階1の化合物を原料として、実施例6段階2および実施例7段階10に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0978】

MS (-APCI) m/z 452.0 (M-H)⁻。

【0979】

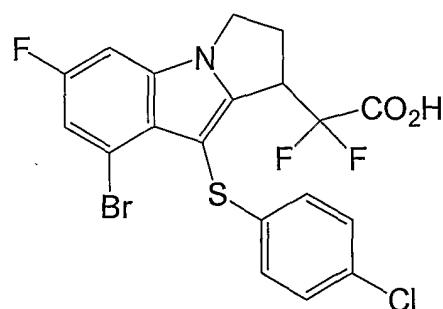
(実施例141)

(+/-) - {8-プロモ-9-[(4-クロロフェニル)チオ] - 6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル} (ジフルオロ)酢酸

30

【0980】

【化272】



40

【0981】

段階1：(+/-) - {8-プロモ-9-[(4-クロロフェニル)チオ] - 6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル} (ジフルオロ)酢酸エチル

8-プロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-1-オン(実施例7段階6)およびプロモ(ジフルオロ)酢酸エチルを原料として、実施例7段階7～9に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0982】

50

段階 2 : (+/-) - { 8 - ブロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } (ジフルオロ) 酢酸

段階 1 からのエステル (65 mg) を古い (過酸化物を含有) 1 , 4 - ジオキサン 2 mL に溶かした。1 N LiOH を加え (0.25 mL) 、混合物を室温で 2 時間攪拌した。過剰の 1 N NaH₂PO₄ を加え、混合物を EtOAc で抽出した (2 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、減圧下に濃縮した。25% EtOH / CH₂Cl₂ + 3% AcOH を溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィー精製によって、所望の化合物 (32 mg) を得た。

【0983】

MS (-APCI) m/z 489.9 (M - H)⁻。

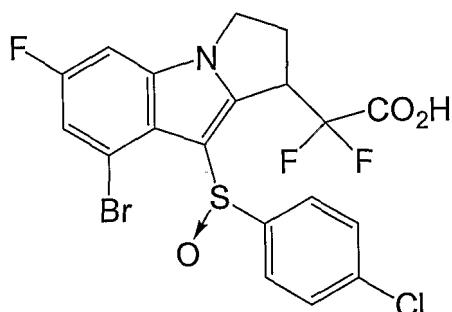
【0984】

(実施例 142)

(+/-) - { 8 - ブロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル) スルフィニル] - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } (ジフルオロ) 酢酸

【0985】

【化273】



【0986】

実施例 141 の段階 2 から、標題化合物の 2 種類のジアステレオマー (13 mg および 10 mg) を単離した。

【0987】

MS (-APCI) m/z 504.0, 506.1 (M - H)⁻。

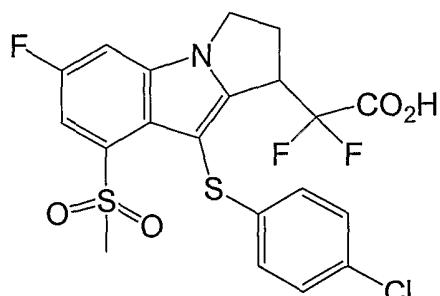
【0988】

(実施例 143)

(+/-) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } (ジフルオロ) 酢酸

【0989】

【化274】



【0990】

10

20

30

40

50

(+ / -) - { 8 - プロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } (ジフルオロ) 酢酸エチル (実施例 141 段階 1) を原料として、実施例 61 段階 2 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【 0991 】

MS (- APCI) m/z 488.0 (M - H) ⁺ 。

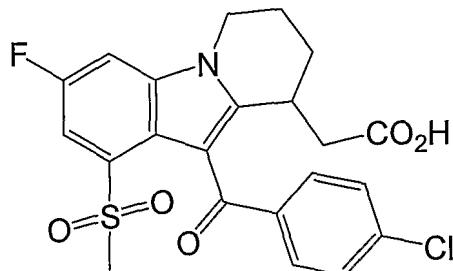
【 0992 】

(実施例 144)

(+ / -) - [10 - (4 - クロロベンゾイル) - 3 - フルオロ - 1 - (メチルスルホニル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル] 酢酸

【 0993 】

【 化 275 】



10

20

【 0994 】

段階 1 : (+ / -) - [3 - フルオロ - 1 - (メチルスルホニル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル] 酢酸メチル
(1 - ブロモ - 3 - フルオロ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル) 酢酸メチル (実施例 122 段階 3) を原料として、実施例 136 段階 1 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【 0995 】

段階 2 : (+ / -) - [10 - (4 - クロロベンゾイル) - 3 - フルオロ - 1 - (メチルスルホニル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル] 酢酸

30

実施例 61 段階 1 に記載の手順に従って段階 1 の化合物をアシル化し、実施例 7 段階 10 に記載の方法に従って加水分解した。

【 0996 】

MS (- APCI) m/z 462.1 (M - H) ⁺ 。

【 0997 】

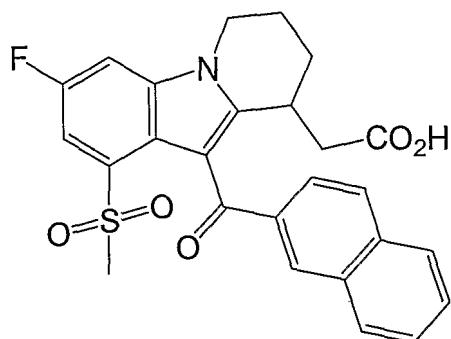
(実施例 145)

(+ / -) - [3 - フルオロ - 1 - (メチルスルホニル) - 10 - (2 - ナフトイル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリド [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル] 酢酸

【 0998 】

40

【化276】



10

【0999】

(+/-)-[3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[1,2-a]インドール-9-イル]酢酸メチル(実施例144段階1)を原料として、実施例61段階1に記載の手順に従って標題化合物をアシル化し、実施例7段階10に記載の方法に従って加水分解した。

【1000】

MS(-APCI) m/z 478.1 (M-H)⁻。

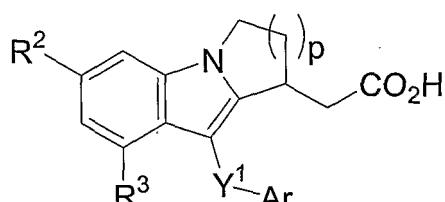
【1001】

それぞれ前記の実施例で例示している指定の一般法に従って、下記の化合物を製造した。

20

【1002】

【表6】



30

実施例	R2	R3	Y1	Ar	p	方法	MS*
146	F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	3-Br-4-Cl-Ph	2	3, 10	504.1
147	F	(CH ₃) ₂ CH	CH ₂	4-Cl-Ph	2	3, 9	412.1
148	F	(CH ₃) ₂ CH	S	3-Br-4-Cl-Ph	2	3	510
149	F	(CH ₃)(CH ₂ =)C	C(O)	4-Cl-Ph	2	3, 10	424.2
150	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	6-Cl-Pyr	2	2	463.0
151	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	3,4-ジ-Cl-Ph	2	2	496.0
152	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-nBu-Ph	2	2	500.2
153	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-Ph-Ph	2	2	504.3
154	PhCH ₂ O	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	2	6	554
155	PhCH ₂ S	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1	13	556
156	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-Cl-Ph	2	2	462.1

40

* MS (-APCI) m/z (M-H)⁻

フロントページの続き

(72)発明者 ポーリュー , クリスチヤン
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ・3・エル・1、カーカランド、トランス - カナダ・ハ
イウエイ・16711
(72)発明者 ワン , チヤオイン
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ・3・エル・1、カーカランド、トランス - カナダ・ハ
イウエイ・16711
(72)発明者 ドュフレーヌ , クロード
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ・3・エル・1、カーカランド、トランス - カナダ・ハ
イウエイ・16711
(72)発明者 グアイ , ダニエル
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ・3・エル・1、カーカランド、トランス - カナダ・ハ
イウエイ・16711
(72)発明者 ルブラン , イブ
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ・3・エル・1、カーカランド、トランス - カナダ・ハ
イウエイ・16711

審査官 大野 晃

(56)参考文献 国際公開第00/037472 (WO , A1)
欧州特許第00166591 (EP , B1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07D 471/04
C07D 487/04
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)