

(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

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 4 A

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 3 7

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) 国際出願番号 PCT/CA2002/000745
 (87) 国際公開番号 W02002/094830
 (87) 国際公開日 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、カークランド、トランス
 ・カナダ・ハイウェイ・1 6 7 1 1
 (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 賢敦
 (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

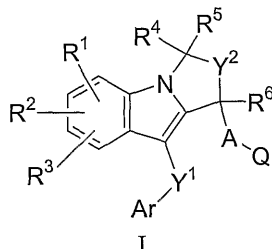
(54) 【発明の名称】 プロスタグランジン D₂ 受容体拮抗薬としてのジヒドロピロロ [1, 2-a] インドールおよび
 テトラヒドロピリド [1, 2-a] -インドール誘導体

(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】



【式中、

R¹、R² および R³ はそれぞれ独立に、水素および R⁸ 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 C₁～6 アルキル、O
 R^a および S(O)_n C₁～6 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 C₁～6 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

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；

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いても良い 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、 $\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}$ 、 $\text{S}(\text{CH}_2)_{1-2}$ で置換されていても良い C_{1-3} アルキルであり；

Qは、

- (1) COOH 、
- (2) CONR^aR^b 、
- (3) $\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^c$ 、
- (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、 $-(\text{CR}^d\text{R}^e)_a-\text{X}-(\text{CR}^d\text{R}^e)_b-$ 、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 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{CR}^d=\text{CR}^e$ または $\text{C}-\text{C}$ であり；

Y^2 は、 CR^dR^e 、 $\text{CR}^d\text{R}^e-\text{CR}^d\text{R}^e$ または $\text{CR}^d=\text{CR}^e$ 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_{2-10} アルキニル、Cyおよび CyC_{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Cy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 、 $\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^j$ 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おり；

R^c は、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、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、 OC_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 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、 C_{1-6} アルキルまたはハロ C_{1-6} アルキルであるか；あるいは

R^f は、H、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、Cy、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})$ ハロ C_{1-6} アルキルおよび $\text{C}(\text{O})-\text{Cy}$ 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 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(\text{OR}^a)\text{R}^a\text{R}^b$ 、 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い C_{1-6} 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 C_{2-6} 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)CHR^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COOH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】

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 $S(O)_n$ 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^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】

Ar 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】

R⁴ および R⁵ 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】

Y¹ が $C(O)$ 、S および CH_2 から選択され；Y² が CH_2 または CH_2CH_2 であり；R⁴ および R⁵ がそれぞれ水素であり；A - Q が CH_2COOH である請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 12】

Y¹ が $C(O)$ 、S および CH_2 から選択され；Y² が CH_2 または CH_2CH_2 であり；R⁴ および R⁵ がそれぞれ水素であり；A - Q が CH_2COOH である請求項 9 に記載の化合物。

20

【請求項 13】

R¹、R² および R³ 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^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）、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^aR^b、 $C(O)R^a$ 、 $C(OH)R^aR^b$ 、 C_{5-8} シクロアルケニルおよび $C(OC_{1-3}$ アルキル)R^aR^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 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 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】

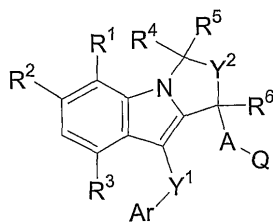
R¹、R² および R³ のうちのいずれかが水素である請求項 13 に記載の化合物。

【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】

40



Ia

【請求項 16】

R¹、R² および R³ が独立に、水素、CN、ハロゲン、 $S(O)_n$ C_{1-3} アルキル

50

、 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^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、 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、 $S(O)_nNR^aR^b$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(OH)R^aR^b$ 、 C_{5-8} シクロアルケニルおよび $C(OC_{1-3}$ アルキル) R^aR^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15に記載の化合物。

10

【請求項17】

R^1 が水素であり； $A-Q$ が CH_2COOH 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、 $S(O)_n C_{1-3}$ 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請求項17に記載の化合物。

20

【請求項19】

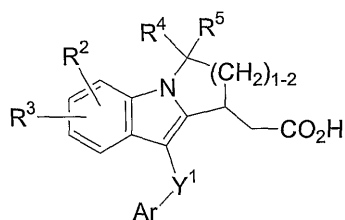
R^3 が、ハロゲン、 $S(O)_n C_{1-3}$ アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 $C(O)R^a$ 、 C_{1-6} アルキル（3～6個のハロゲン原子ならびに OR^a 、 SR^a から選択される0個もしくは1個の基で置換されていても良い）、 C_{2-6} アルケニル、 C_{5-8} シクロアルケニル、フェニル（ C_{1-3} アルキル、 OR^a およびピラゾリルから選択される基で置換されていても良い）、ナフチルおよびピロリル、チエニル、ピラゾリル、キノリニル、ベンゾチエニル、イソオキサリル、ピリジル（それぞれ、 C_{1-3} アルキルで置換されていても良い）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

【請求項20】

下記式Ibの構造を有する請求項1に記載の化合物。

【化3】

30



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、 $S(O)_n C_{1-3}$ 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； R^3 が、ハロゲン、 $S(O)_n C_{1-3}$ 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

50

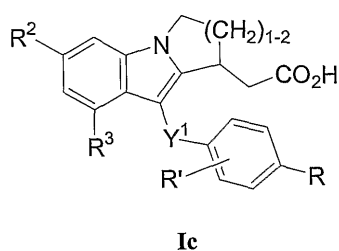
れる基で置換されていても良い)、ナフチルおよびピロリル、チエニル、ピラゾリル、キノリル、ベンゾチエニル、イソオキサリル、ピリジル(それぞれ、 C_{1-3} アルキルで置換されていても良い)から選択されるヘテロアリールから選択され; Arが、1-および2-ナフチル、フェニル(ハロゲン、アリール、1~6個のハロゲンで置換されていても良い $S(O)_n C_{1-6}$ アルキル、1~5個のハロゲン原子で置換されていても良い C_{1-6} アルキル、CN、 $CONR^a R^b$ および $C(O)R^a$ から独立に選択される1~3個の基で置換されていても良く; R^a および R^b が請求項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】



20

[式中、 Y^1 は $C(O)$ 、 CH_2 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、 C_{1-3} アルカノイルまたは CF_3 であり; R^2 は、ハロゲン、 $S(O)_n C_{1-3}$ 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-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 C_{1-6} アルキルから選択され; R^3 は、ハロゲン、 $S(O)_n C_{1-3}$ 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。]

30

【請求項23】

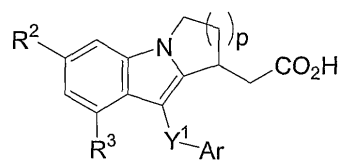
R^2 がFであり; RがClであり; R'が水素であり; R^3 が、ハロゲン、 $S(O)_n C_{1-3}$ アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 $C(O)R^a$ 、 C_{1-6} アルキル(3~6個のハロゲン原子ならびに OR^a 、 SR^a から選択される0個もしくは1個の基で置換されていても良い)、 C_{2-6} アルケニル、 C_{5-8} シクロアルケニル、フェニル(C_{1-3} アルキル、 OR^a およびピラゾリルから選択される基で置換されていても良い)、ナフチルおよびピロリル、チエニル、ピラゾリル、キノリニル、ベンゾチエニル、イソオキサリル、ピリジル(それぞれ、 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- t°ロリル	Br	S	4-Cl-Ph	1
CN	CH ₃ C(O)	S	4-Cl-Ph	1
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-t°ロリル	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-t°ラソ°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
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
シクロブタ°ロリル	1-CH ₃ -2-t°ロリル	S	4-Cl-Ph	1
2-CH ₃ -5-Tz	1-CH ₃ -2-t°ロリル	S	4-Cl-Ph	1
2-CH ₃ -5-Tz	Ph	S	4-Cl-Ph	1

10

20

30

R ²	R ³	Y ¹	Ar	p
F	シクロプロピル	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-ヒドロキシ	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-ジクロロ	1
F	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂	2,6-ジクロロ	1
F	Br	C(O)	4-Cl-Ph	1
F	シクロプロピル	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-ヒドロキシ	C(O)	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂	2,4,6-トリクロロ	1
F	CH ₃ S(O) ₂	S	2,4,5-トリクロロ	1
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-ヒドロキシ	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-フリル	1
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	2,4-ジクロロ	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- ベンゾチアゾリル	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-ヘ'ンゾ'チアゾ'リル	1
F	CH ₃ S(O) ₂	S	2-ヘ'ンゾ'チアゾ'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-ピ'リミジ'ニル	1
F	CH ₃ S(O) ₂	S	2-ピ'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-ヘ'ンゾ'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-ピ'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- フェニル	Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	-	2-ナフチル	1
F	CH ₃ S(O) ₂	1,3- フェニル	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-ヒ・ロリル	S	4-Cl-Ph	1
F	3-ヒ・リシ・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

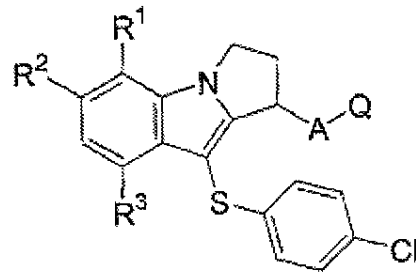
Tzはテトラゾリルである。

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 ^o 四唑	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

*実施例141のスルホキシド

30

【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働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

【 0 0 0 3 】

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働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, Macclouf 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. Tsuru et al., Journal of Medicinal Chemistry, vol.40, pp. 3504-3507 (1997)) には、「P G D 2 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、P G D 2 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 4 8 0 8 6 0 8 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。P G D 2 拮抗薬は、例えば欧州特許出願 8 3 7 0 5 2 および P C T 出願 W O 9 8 / 2 5 9 1 9、ならびに W O 9 9 / 6 2 5 5 5 に記載されている。

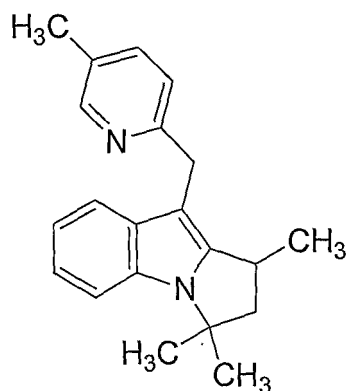
10

【 0 0 0 4 】

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

【 0 0 0 5 】

【 化 1 】



20

30

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 6 】

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 D 2 受容体 (D P 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 】

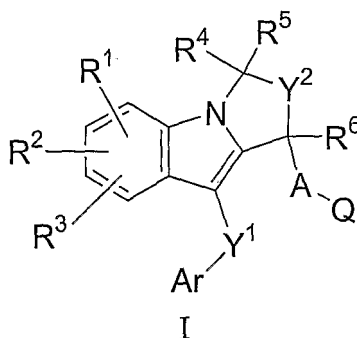
【 0 0 0 7 】

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。

40

【 0 0 0 8 】

【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^8 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いても良い C_{1-6} アルキル、O R^a および $S(O)_n C_{1-6}$ 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いても良い 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

20

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O R^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 C_{1-6} アルキルから選択され；

Arは、それぞれ独立に R^8 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、 $O(CH_2)_{1-2}$ 、 $S(CH_2)_{1-2}$ で置換されていても良い C_{1-3} アルキルであり；

Qは、

- (1) $COOH$ 、
- (2) $CONR^a R^b$ 、
- (3) $C(O)NH SO_2 R^c$ 、
- (4) $SO_2 NHR^a$ 、
- (5) $SO_3 H$ 、
- (6) $PO_3 H_2$ および
- (7) テトラゾリル

30

から選択され；

Y^1 は、 $-(CR^d R^e)_a - X - (CR^d R^e)_b -$ 、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 、 $C(O)$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NR^a$ 、 $OC(O)NR^a$ 、 $NR^a C(O)$ 、 $CR^d = CR^e$ または $C-C$ であり；

40

Y^2 は、 $CR^d R^e$ 、 $CR^d R^e - CR^d R^e$ 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_{2-10} アルキニル、Cy および $Cy C_{1-10}$ 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Cy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、 $OC(O)NR^i R^j$ 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

50

ており；

R^c は、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、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_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 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、 C_{1-6} アルキルまたはハロ C_{1-6} アルキルであるか；あるいは

R^f は、 H 、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 Cy 、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)$ ハロ C_{1-6} 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いても良い C_{1-6} 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 C_{2-6} アルケニル、

(5) Cy 、

20

(6) $C(O)R^a$ 、

(7) $C(O)OR^a$ 、

(8) $CONR^aR^b$ 、

(9) $OCOR^aR^b$ 、

(10) OC_{1-6} 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) $S(O)_n C_{1-6}$ 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、

30

(14) $S(O)_n$ アリール、

(15) $S(O)_n$ ヘテロアリール、

(16) $-NR^a S(O)_n R^b$ 、

(17) $-NR^a R^b$ 、

(18) $-NR^a C(O)R^b$ 、

(19) $-NR^a C(O)OR^b$ 、

(20) $-NR^a C(O)NR^a R^b$ 、

(21) $S(O)_n NR^a R^b$ 、

40

(22) NO_2 、

(23) C_{5-8} 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_{1-3} 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；

R^i および R^j は独立に、水素、 C_{1-10} アルキル、 Cy および $Cy C_{1-10}$ 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】

別段の断りが無い限り、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】

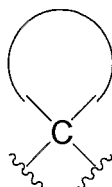
「アルキル」という用語は、指定数の原子を有する直鎖、分岐ならびに環状および二環式の構造ならびにそれらの組み合わせを指す。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、s - および t - ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、エイコシル、3, 7 - ジエチル - 2, 2 - ジメチル - 4 - プロピルノニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロプロピルメチル、シクロペンチルエチル、メチル置換シクロプロピル、エチル置換シクロブチル、アダマンチル、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、 C_{1-6} 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 $x + z = 3 \sim 6$ 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 価基を指す。

【0014】

【化 3】

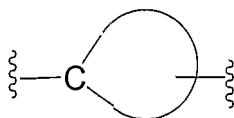


【0015】

「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 価基を指す。

【0016】

【化 4】

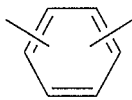


【0017】

「フェニレン」とは、下記の 2 価基を指し、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】



【 0 0 1 9 】

「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。 C_{1-6} ハロアルキルには例えば、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ などがある。

10

【 0 0 2 0 】

「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。 C_{1-6} 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。

【 0 0 2 1 】

「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。 C_{1-6} ハロアルコキシには例えば、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCF_2CF_3$ などがある。

20

【 0 0 2 2 】

「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。 C_{2-6} アルケニルには例えば、エテニル、プロベニル、1-メチル-エテニル、ブテニルなどがある。

【 0 0 2 3 】

「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、アリアルおよびヘテロアリア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-ジチアシクロペンタン、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

【 0 0 2 4 】

「アリアル」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。

【 0 0 2 5 】

本明細書で使用される「ヘテロアリアル」(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、フラニル、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

【 0 0 2 6 】

「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。

【 0 0 2 7 】

「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。

【 0 0 2 8 】

「予防」という用語は、疾患もしくは徴候あるいはそのような疾患もしくは障害に関連する徴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。

【 0 0 2 9 】

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

【 0 0 3 0 】

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。

【 0 0 3 1 】

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 - ジシクロヘキシルカルボジイミド、

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 - ジ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 - ジ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 - 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・ジ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・パーブロミド、

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。

【 0 0 3 2 】

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

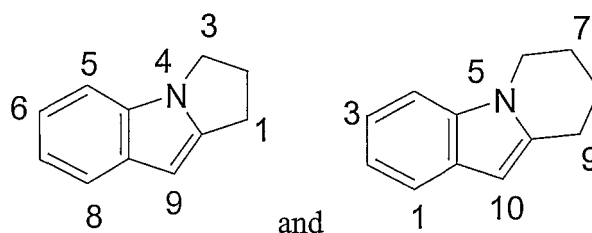
【 0 0 3 3 】

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けで示してある。

20

【 0 0 3 4 】

【化 6】



30

【 0 0 3 5 】

式 I の 1 実施形態において、 Y^1 は結合、O、S、 NR^a 、 CHR^d 、 CHR^dCHR^d 、 $C(O)$ 、 $C(O)CHR^d$ 、フェニレンおよび C_{3-6} シクロアルキリデンから選択される。1 小群において Y^1 は、フェニレン、S、 $C(O)$ または CH_2 である。別の小群において Y^1 は S である。別の小群において Y^1 は $C(O)$ である。別の小群において Y^1 は CH_2 である。 Y^1 の例には、O、S、 $C(O)$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、 $CH(CH_2CH_3)C(O)CH_2$ 、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、NH、 $N(CH_3)$ 、 $N(CH_2CH_3)$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NH$ 、 $NHC(O)$ 、 $CH=CH$ 、 $C=C$ などがある。

40

【 0 0 3 6 】

式 I の別の実施形態には、Ar 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 Ar は、1 - もしくは 2 - ナフチルである。別の小群において Ar 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 $S(O)_n C_{1-6}$ 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 $C(O)R^a$ (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。別の小群において Ar 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 - ブロモ - 4 - クロロフェニル、3 - ブロモ - 4 - クロロフェニル、4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル、2 - フルオロ - 4 - ブロモフェニル、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。別の小群において、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。別の小群においてA-Qは、CH₂COOHである。Aの例には、CH₂、CH₂CH₂、CH(CH₃)、CH(CH₃)₂、CHF、CHF CF₂、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

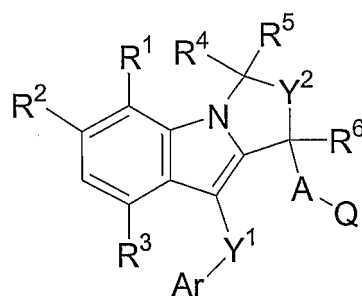
40

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 - イソオキサゾリル、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】



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、 $S(O)_n C_{1-3}$ 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、 $S(O)_n C_{1-3}$ 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。

【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】

10

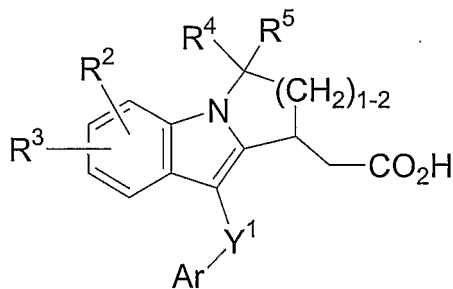
20

30

40

50

【化 8】



Ib

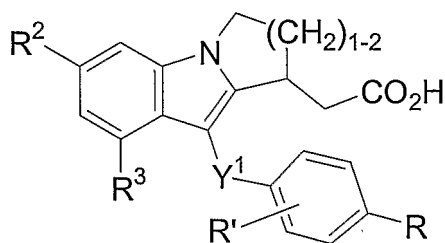
10

【0046】

式中、Ar および $R^1 \sim R^5$ は式 I 下で定義の通りであり； Y^1 は、O、S、C(O) または CH_2 である。1 小群において、 R^4 および R^5 はそれぞれ水素であり、 R^2 および R^3 は 1 個もしくは 2 個の非 H 置換基である。式 Ib の別の小群には、下記式 Ic の化合物がある。

【0047】

【化 9】



Ic

20

【0048】

式中、 Y^1 は C(O)、 CH_2 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、 C_{1-3} アルカノイルまたは CF_3 であり； R^2 および R^3 はそれぞれ、非水素置換基である。式 Ic の 1 小群において R^2 は、ハロゲン、 $S(O)_n C_{1-3}$ 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 - 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 C_{1-6} アルキルから選択される。式 Ic の別の小群において R^3 は、ハロゲン、 $S(O)_n C_{1-3}$ 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。式 Ic の別の小群において、 R^2 は F であり；R は Cl であり；R' は水素またはハロゲンである。式 Ic の別の小群には、 R^2 が F であり；R が Cl であり；R が水素であり； R^3 が、ハロゲン、 $S(O)_n C_{1-3}$ 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

30

40

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。そう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 I a 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、ペタイン、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

【 0 0 5 7 】

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ことから、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 D 2 の拮抗薬である。

10

【 0 0 5 8 】

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 D 2 が介在するものである。

20

30

【 0 0 5 9 】

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。

【 0 0 6 0 】

本発明の別の実施形態には、プロスタグランジン D 2 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 D 2 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 D 2 介在疾患が鼻充血または喘息である方法がある。

40

【 0 0 6 1 】

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。

【 0 0 6 2 】

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。

【 0 0 6 3 】

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。

【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。

20

【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とすることができる。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る。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る。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る。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チ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。錠剤は未コーティングとすることができるか、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る。例えば

40

50

、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 4 2 5 6 1 0 8 号、同 4 1 6 6 4 5 2 号および同 4 2 6 5 8 7 4 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もできる。

【 0 0 6 9 】

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

【 0 0 7 0 】

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もできる。

20

【 0 0 7 1 】

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

【 0 0 7 2 】

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。

【 0 0 7 3 】

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もできる。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

【 0 0 7 4 】

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る。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、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコール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。それに関しては、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グリコール類がある。

【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_2 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)、برانلکاست (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、トリメブラジン、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、カルベタペ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 (rioprotil)、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 F₂ 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 (bucloxic acid)、カルプロフェン、フェンブフェン、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 (mioprofen)、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(tenoxican))、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(bezpiperilylon)、フェブラゾン、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IV型(PDE-IV)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レダクターゼ阻害薬(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)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M3拮抗薬; (18) ベクロメタゾン、メチルプレドニゾン、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) スミトリプタン(sumitriptan)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などのブラディキニン(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

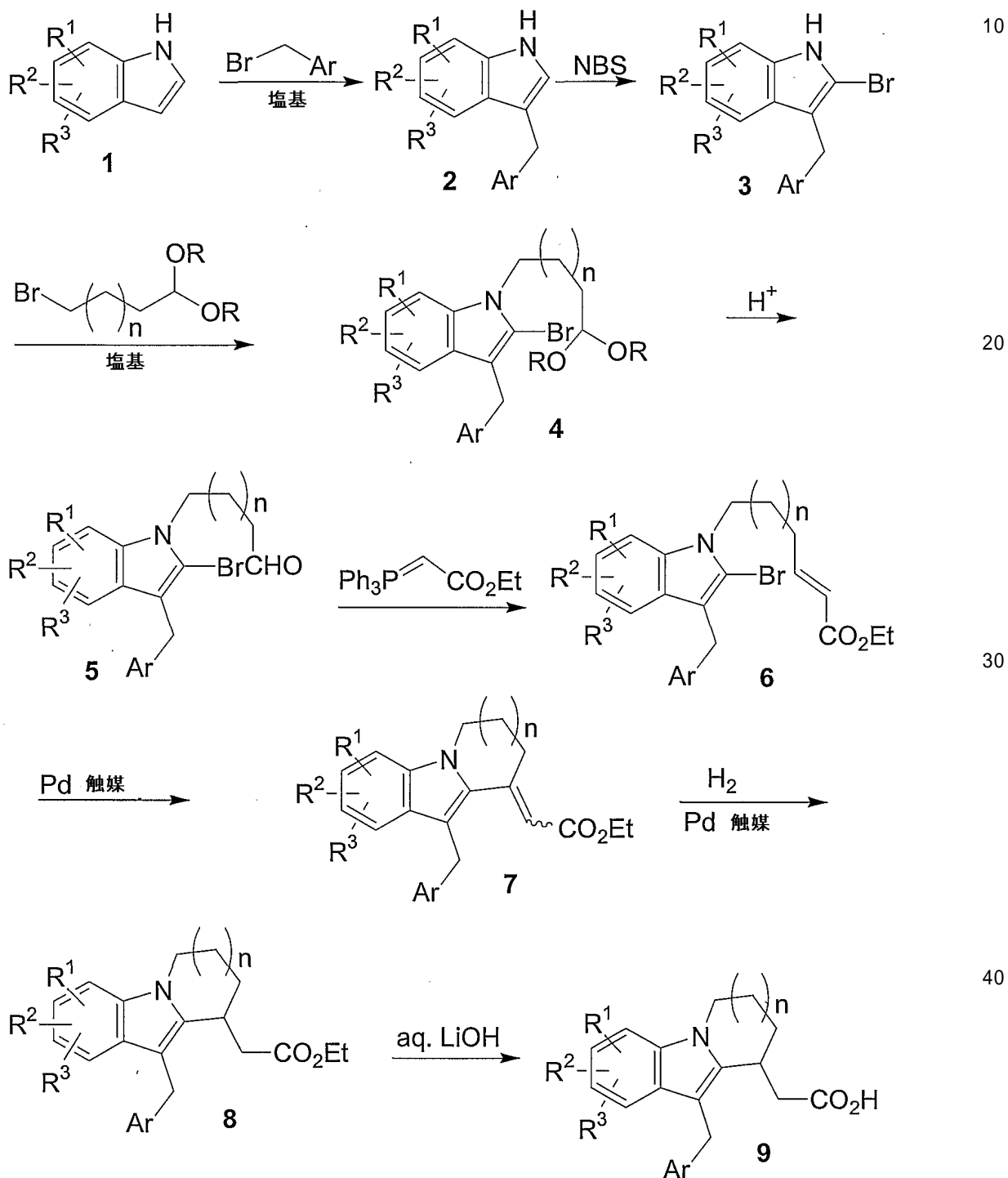
50

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。

【 0 0 8 0 】

【 化 1 0 】

図式 1



$n=0$ または 1 ; R は例えばアルキルである。

【 0 0 8 1 】

方法 2

10

20

30

40

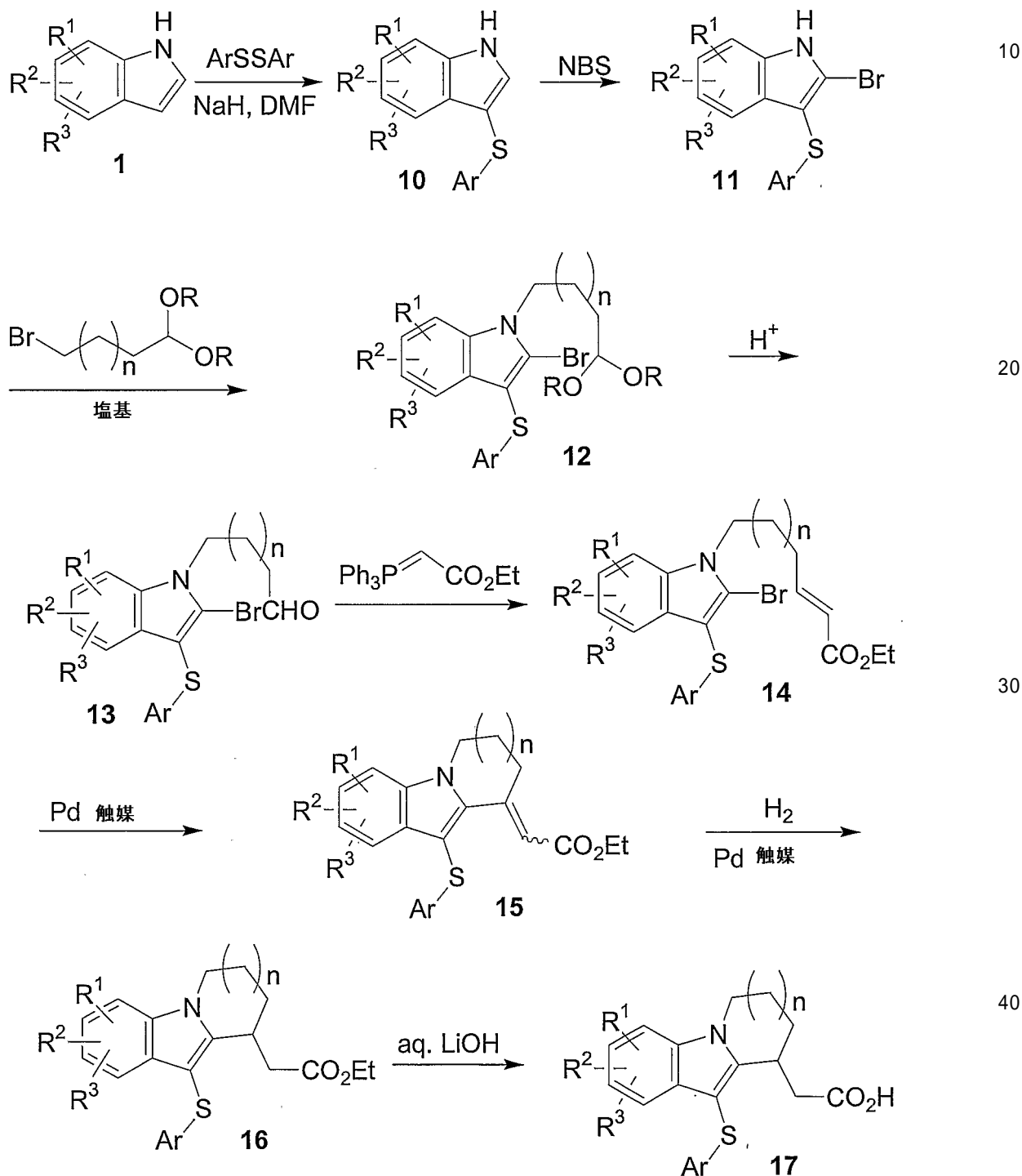
50

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。

【 0 0 8 2 】

【 化 1 1 】

図式 2



$n = 0$ または 1 ; R は例えばアルキルである。

【 0 0 8 3 】

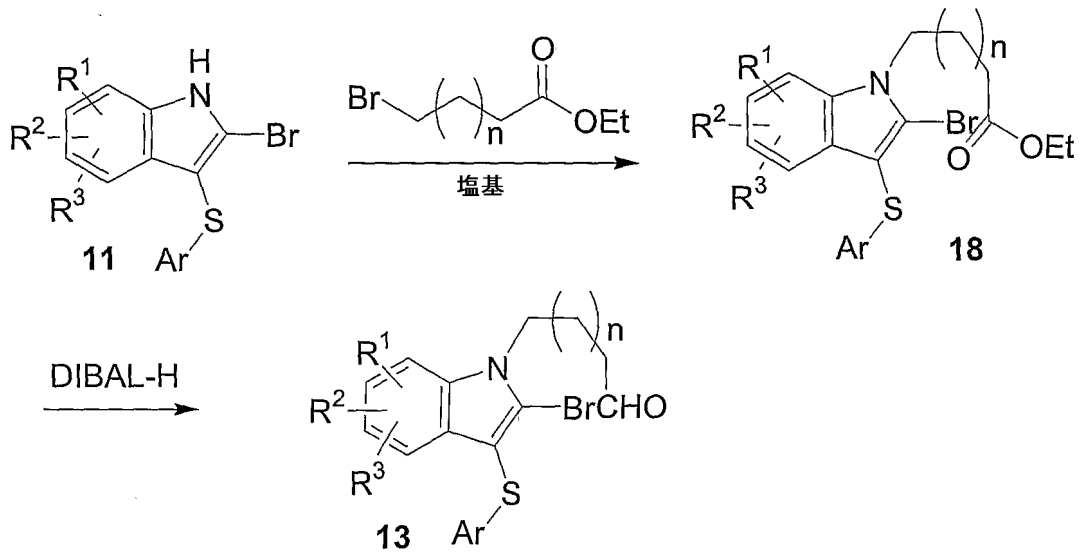
別法として、図式 3 に記載の方法によって、中間体アルデヒド 13 を製造することがで

きる。

【 0 0 8 4 】

【 化 1 2 】

図式 3



10

20

【 0 0 8 5 】

方法 3

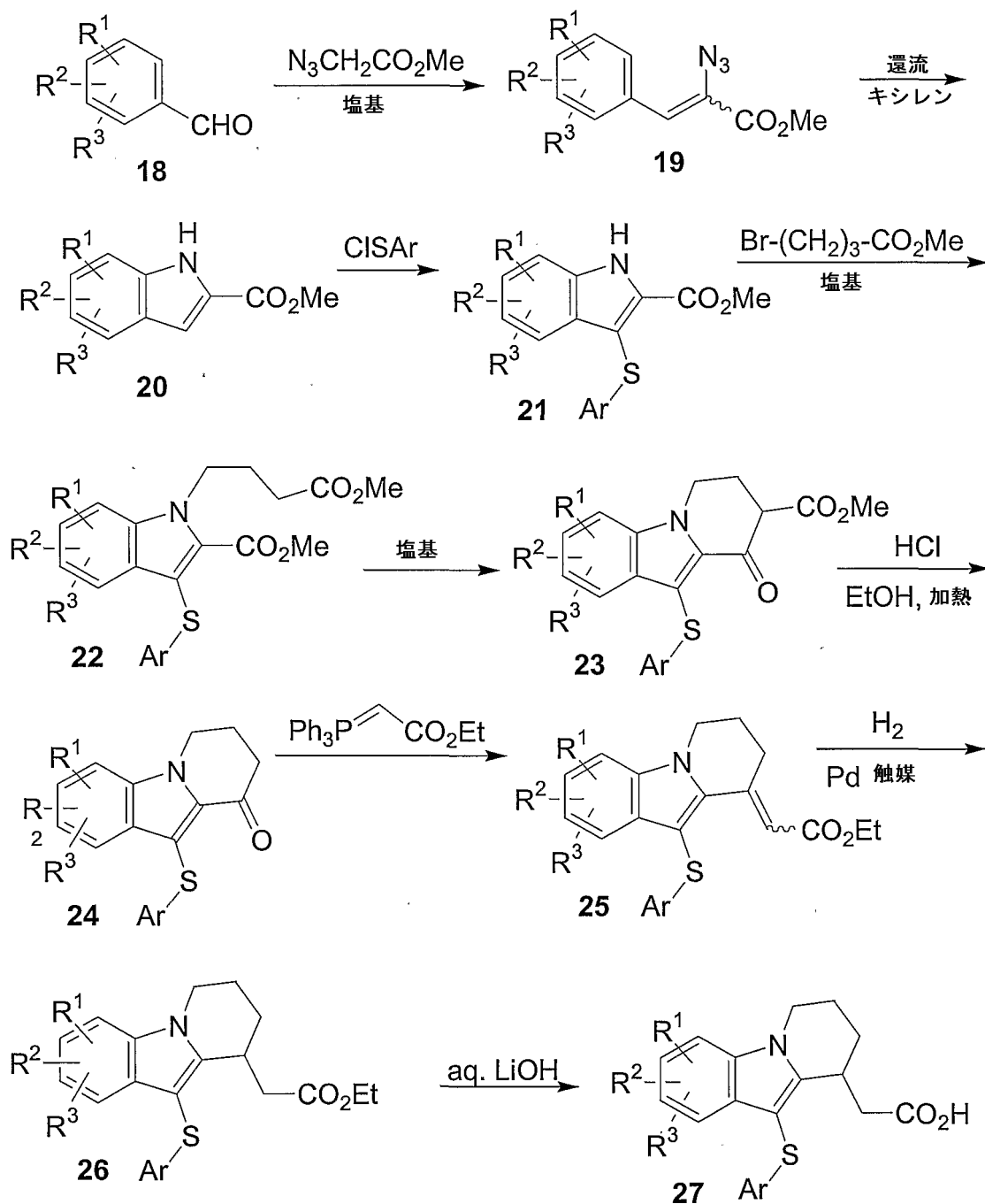
図式 4 に示した方法によって、中間体インドール 25 を製造することができる。ベンズアルデヒド 18 を、塩基性条件下で $N_3CH_2CO_2Me$ と縮合させてエステル 19 を得る。それを熱分解によってインドール 20 に変換することができる。インドール 20 の $CISAr$ によるスルフェニル化によって 21 を得て、それを次に適切なプロモ - エステルでアルキル化して、ジエステル 22 を得る。22 の塩基促進環化によってケト - エステル 23 を得て、それを脱炭酸することでケトン 24 を得る。24 のウィティッヒ反応とそれに続く水素化および加水分解によって、最終生成物 27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

30

【 0 0 8 6 】

【化 1 3】

図式 4



10

20

30

40

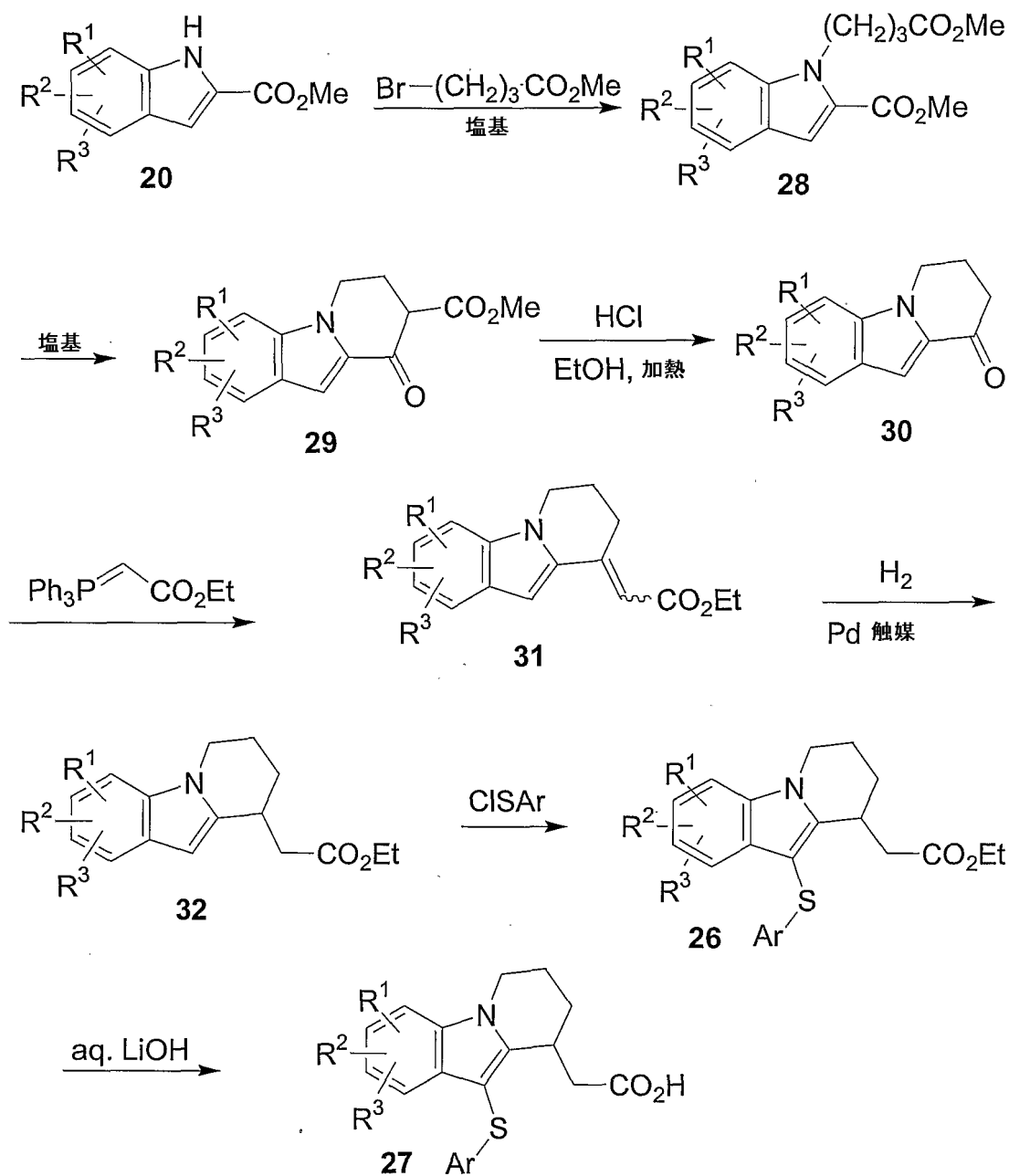
【0087】

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 に記載のものと同一条件下で化合物 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 1 4】

図式 5



【 0 0 8 9 】

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 についてのリフォー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 CISAryl 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。

【 0 0 9 0 】

10

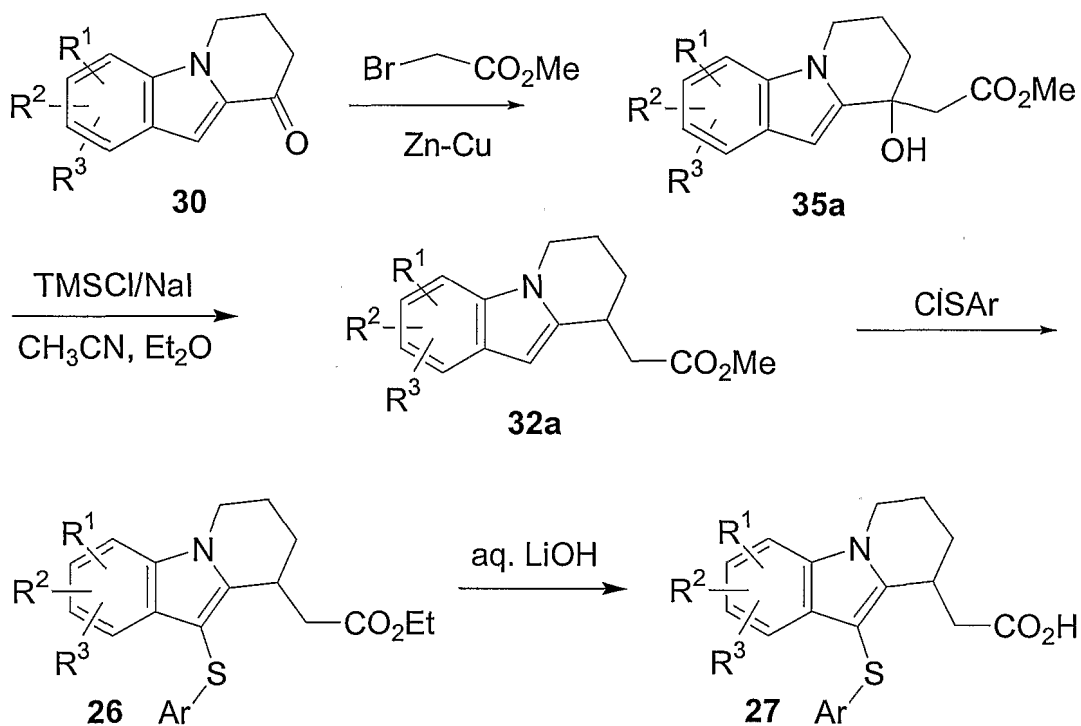
20

30

40

【化 1 5】

図式 6



10

20

【 0 0 9 1 】

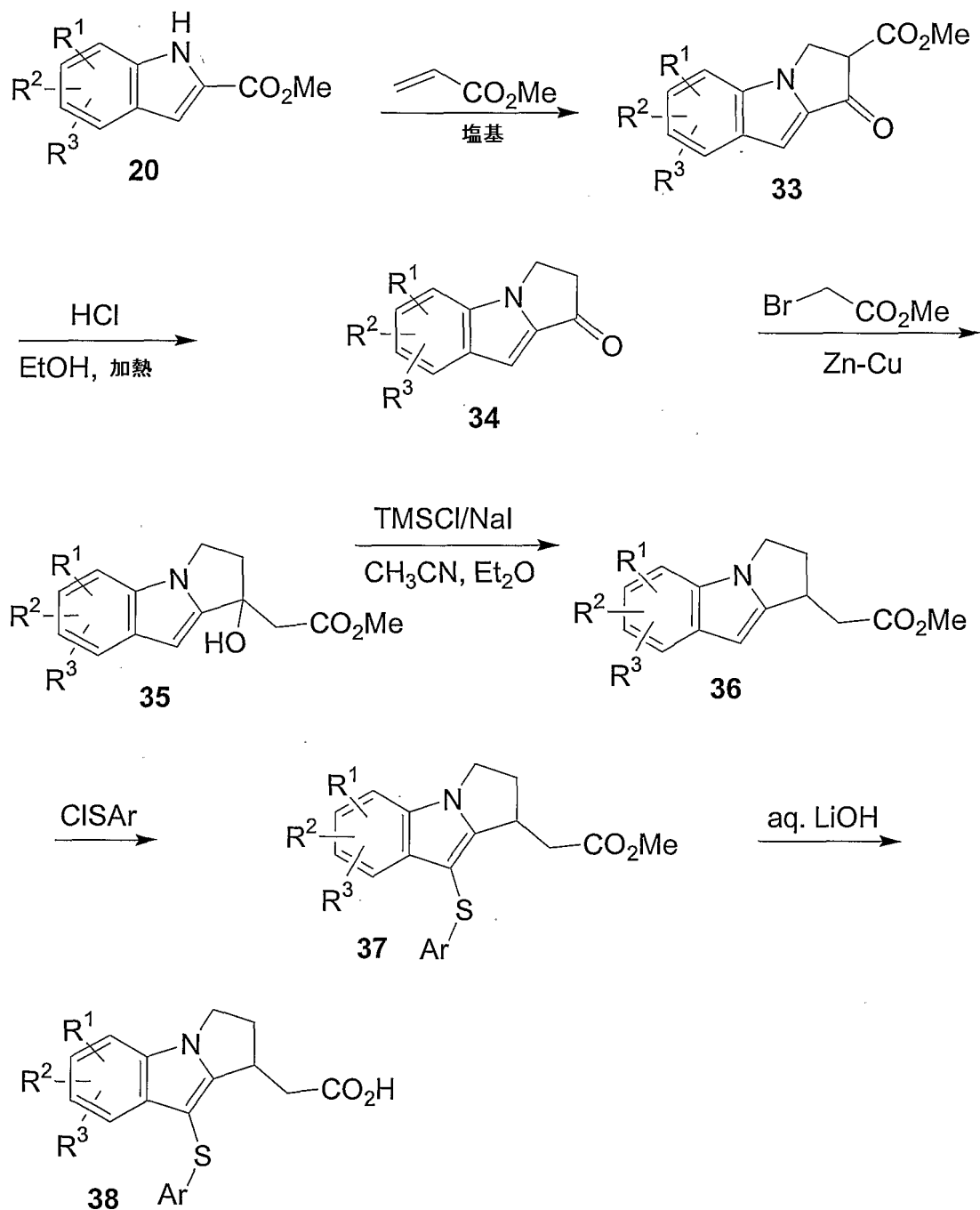
5員環を有する化合物は、インドール20から図式7に示した方法によって製造することができる。インドール20を、塩基性条件下でアクリル酸メチルと縮合させて、ケト-エステル33を得る。33の脱炭酸とそれに続くリフォーマトスキー反応によって、アルコール35を得る。35の脱酸素によってエステル36を得て、それを ClSAr でスルフェニル化することで37を得る。37の塩基性加水分解によって標的化合物38を得る。

30

【 0 0 9 2 】

【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】

10

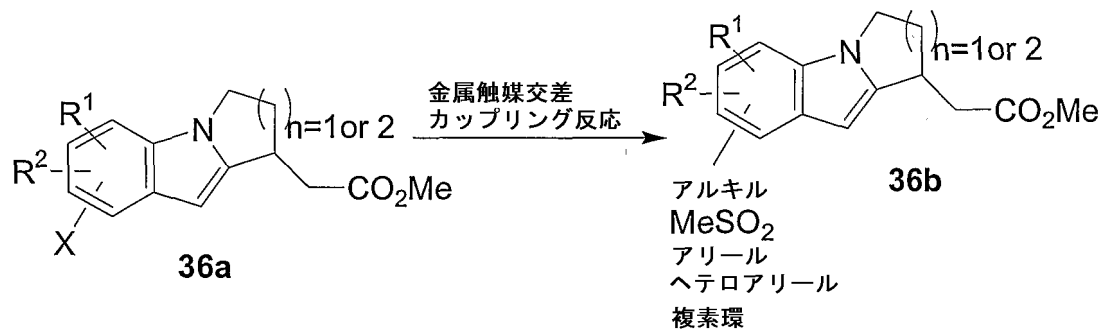
20

30

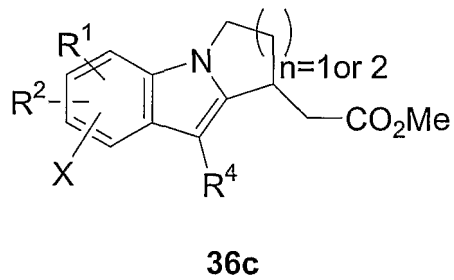
40

【化 17】

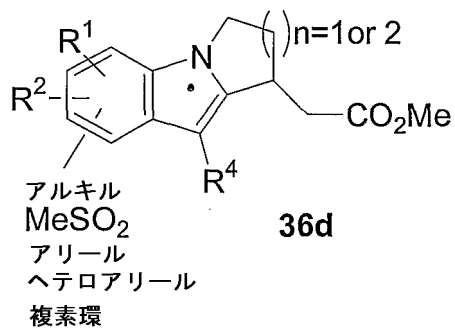
図式 8



10



20



30

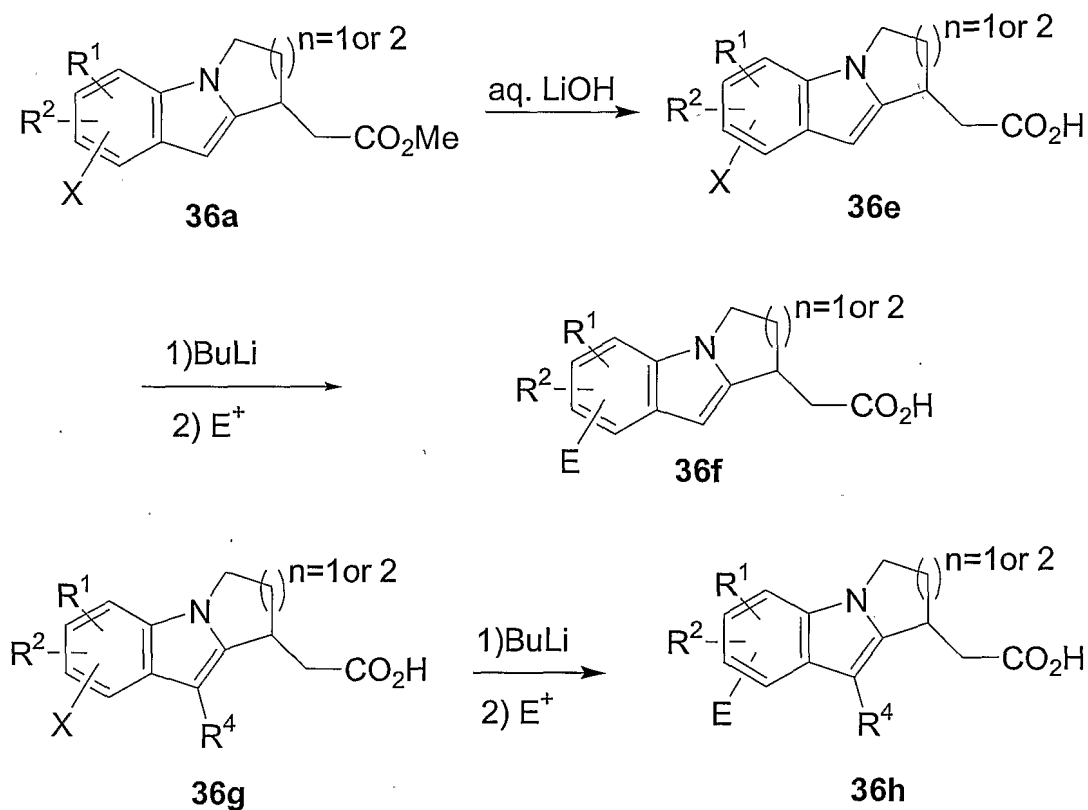
【0095】

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



10

20

【0097】

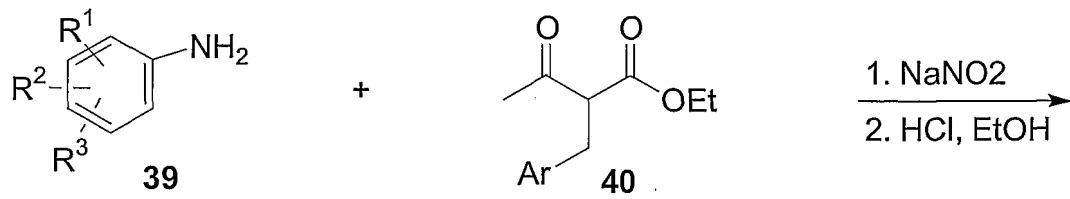
方法 4

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。

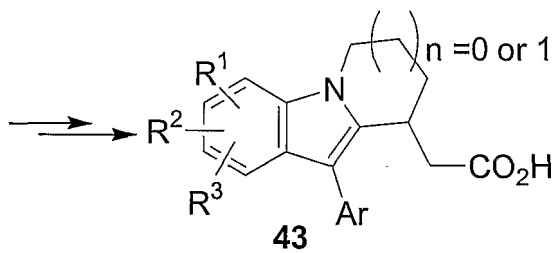
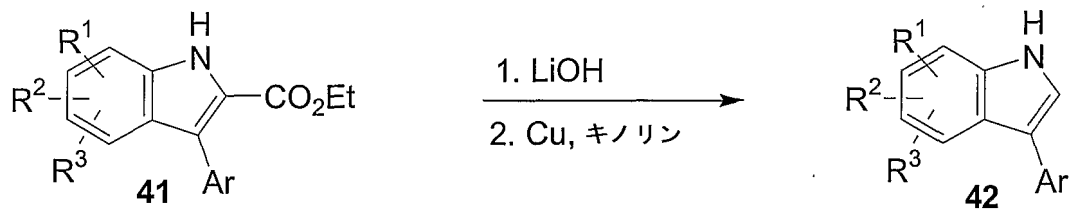
30

【0098】

【化 1 9】

図式 1 0

10



20

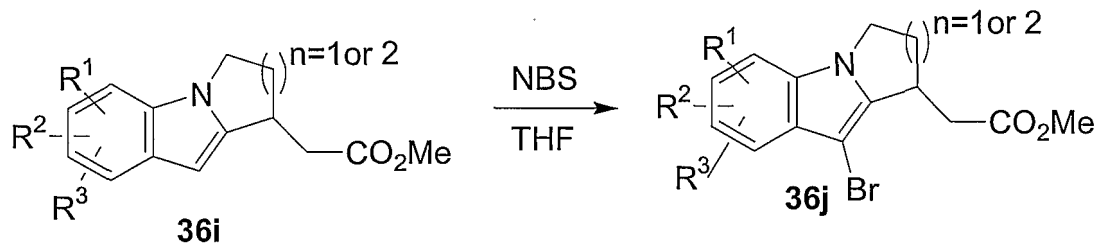
【0 0 9 9】

4 3 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 1 1 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 3 6 i を N B S で臭素化してプロモインドール 3 6 j 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 3 6 k を得ることができる。3 6 k の塩基性加水分解によって標的化合物 3 6 1 を得た。

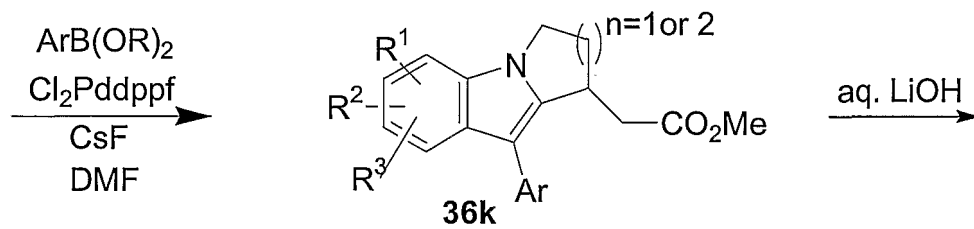
30

【0 1 0 0】

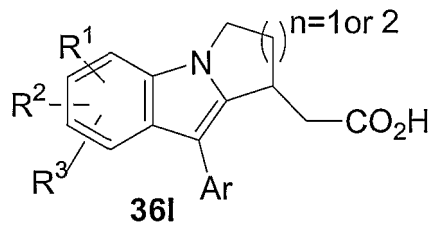
【化 2 0】

図式 1 1

10



20



【 0 1 0 1】

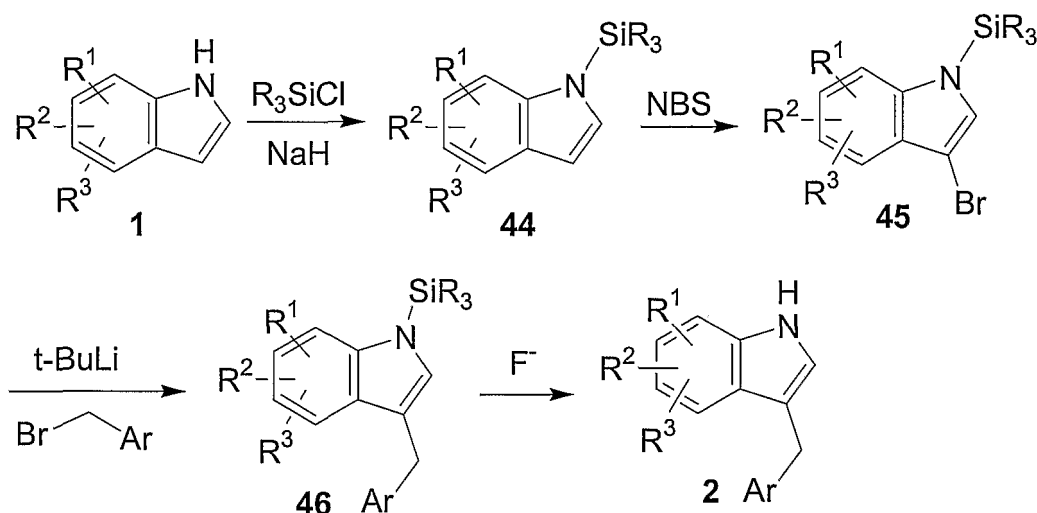
方法 5

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 2 1】

図式 1 2

10

【 0 1 0 3 】

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 1 3 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 4 7 は、方法 3 に記載の方法によって製造することができる。4 7 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 4 8 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 4 9 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 5 0 を得ることができる。

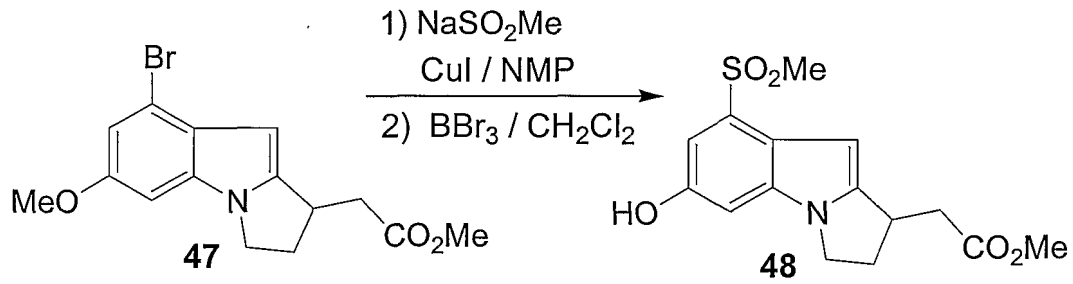
【 0 1 0 4 】

20

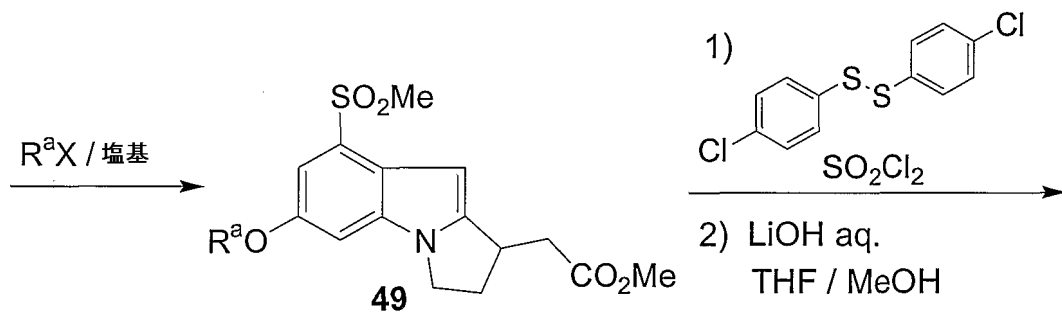
30

【化 2 2】

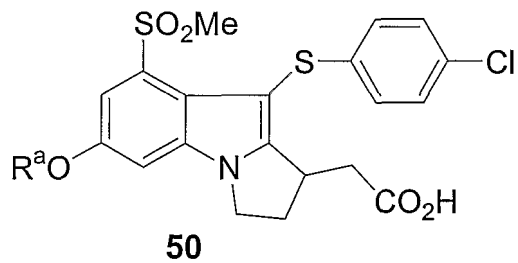
図式 1 3



10



20

 R^a はH以外である。

30

【0105】

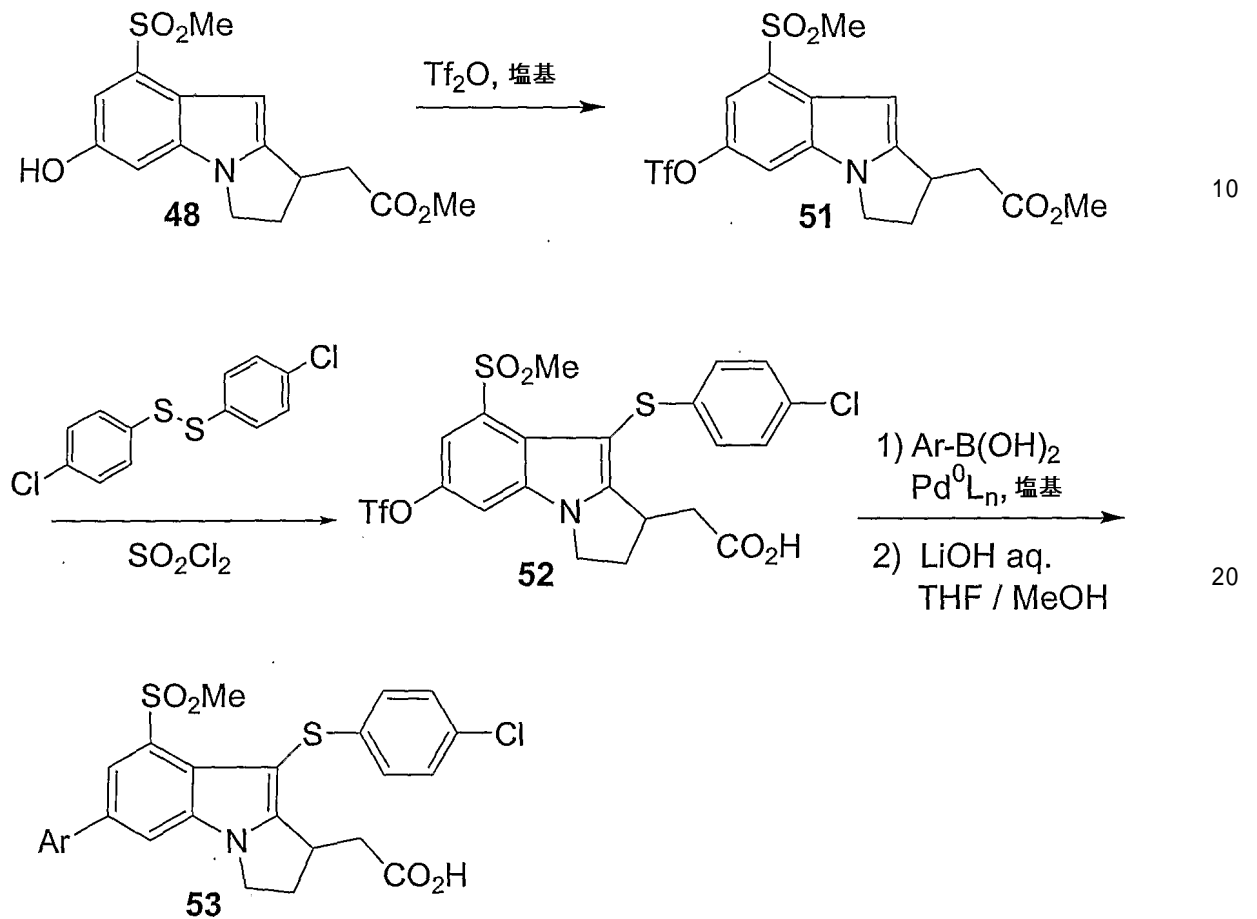
方法 7

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 2 3】

図式 1 4



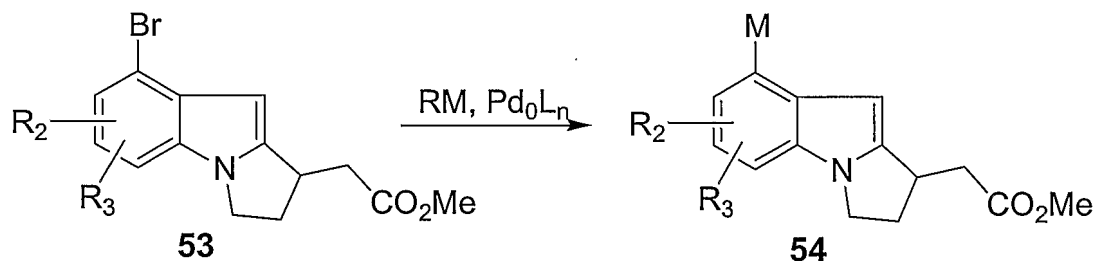
【 0 1 0 7 】

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アルで置換された化合物を、図式 1 5 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 5 4 は、方法 3 に記載の方法によって製造することができる。5 4 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アルであり、 $M = -B(OH)_2$ 、 $SnBu_3$ 、 $-ZnCl$ 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 5 5 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。

【 0 1 0 8 】

【化 2 4】

図式 1 5

10

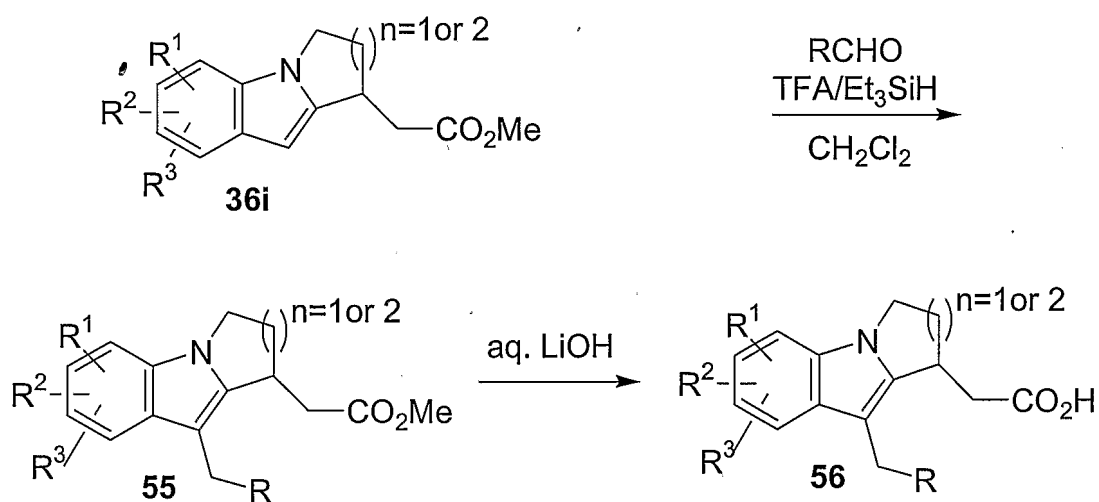
【0109】

方法 9

3 - 置換メチレンインドールを、図式 1 6 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 3 6 i を酸性条件下でアルキル化して 3 - 置換インドール 5 5 を得て、それを塩基性条件下で加水分解して 5 6 を得る。

【0110】

【化 2 5】

図式 1 6

20

30

【0111】

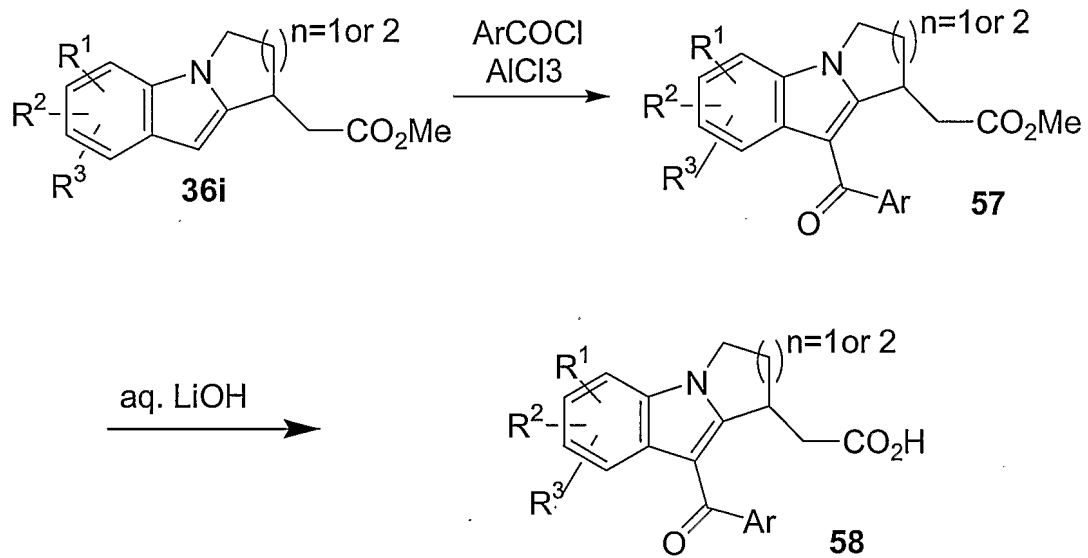
方法 1 0

3 - カルボニルインドールを、図式 1 7 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 3 6 i 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 5 7 を得て、それを塩基性条件下で加水分解して 5 8 を得る。

40

【0112】

【化 2 6】

図式 1 7

10

20

【 0 1 1 3】

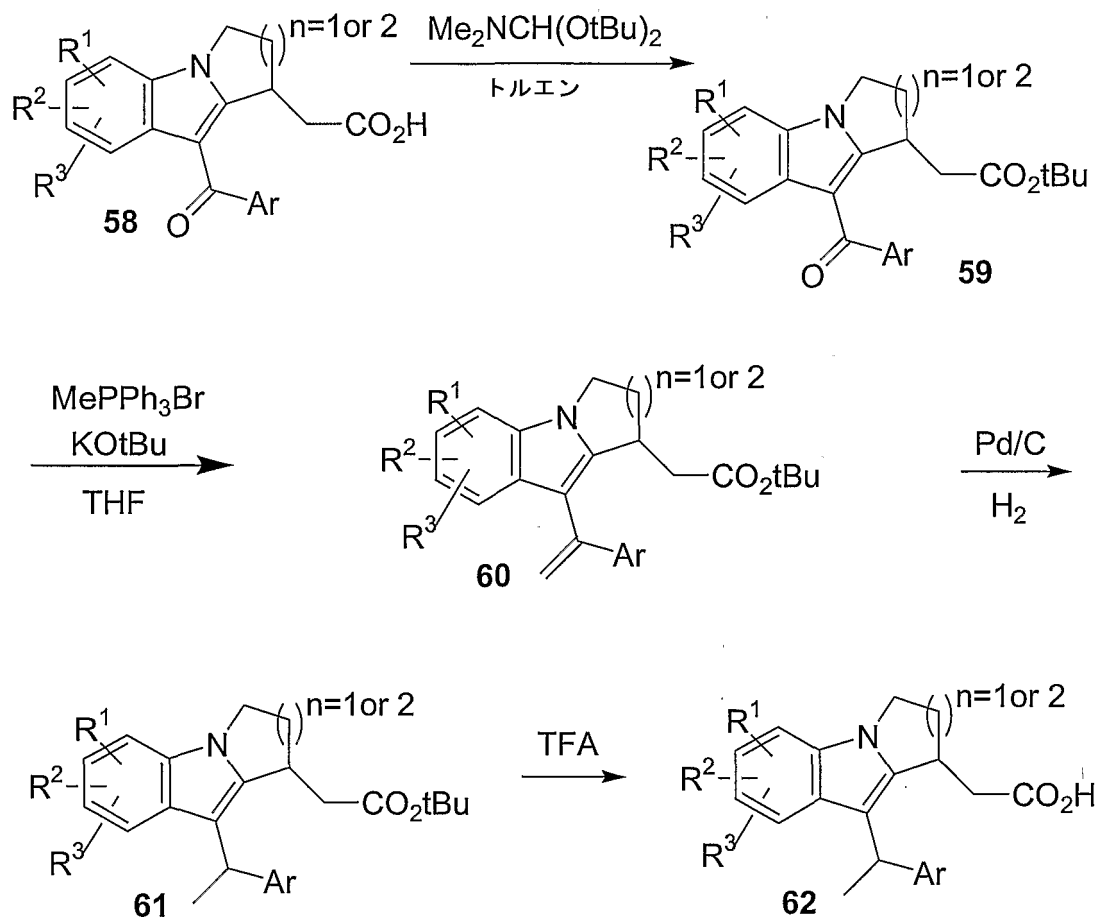
方法 1 1

3 - メチルインドールを、図式 1 8 に記載の手順を用いることで製造することができる。酸 5 8 をエステル化して *t* - ブチルエステル 5 9 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 6 0 を得る。インドール 6 0 のビニル基を Pd / C で水素化することで還元して 6 1 を得て、それを TFA を用いる酸性条件下で加水分解して 6 2 を得る。

【 0 1 1 4】

【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 D I B A L 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ィ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 C I S A r 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】

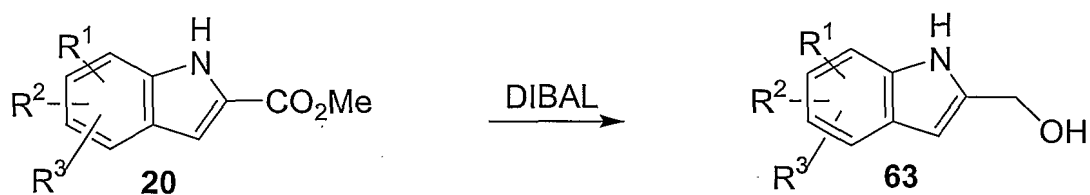
10

20

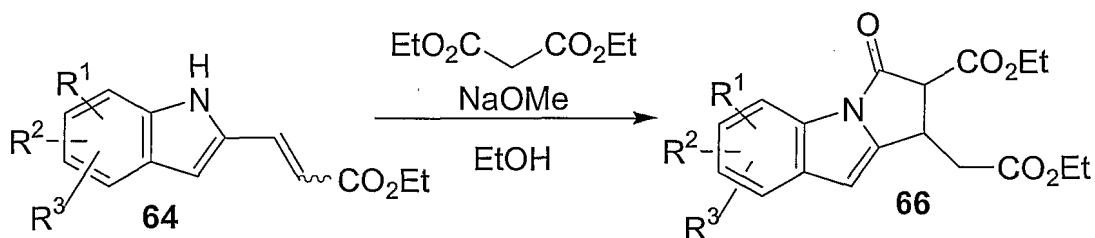
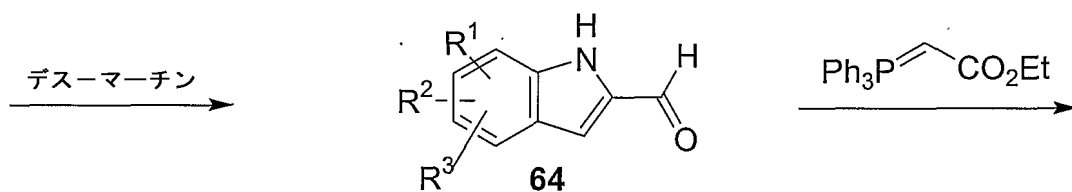
30

【化 28】

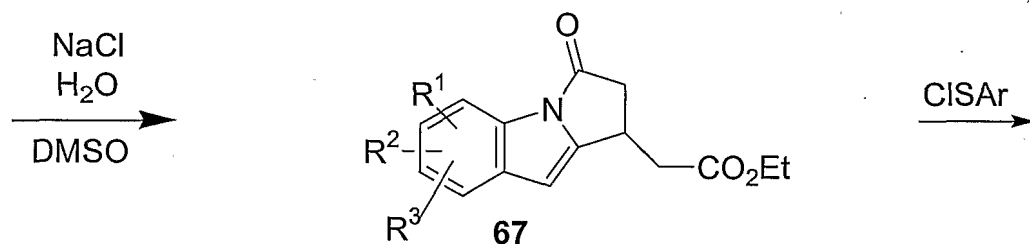
図式 19



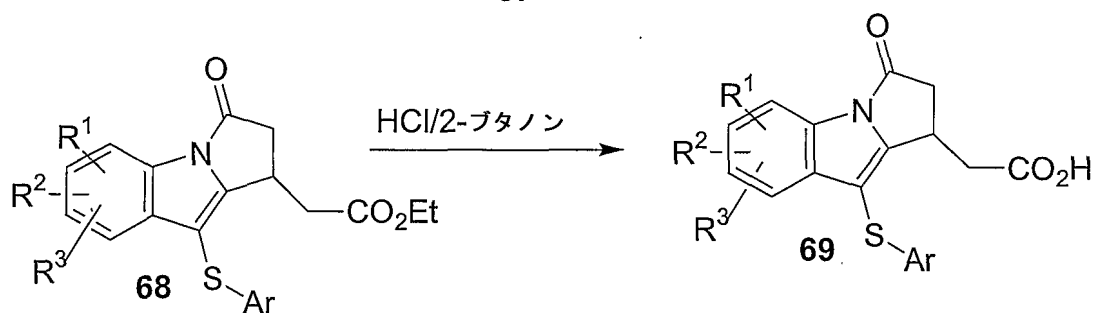
10



20



30



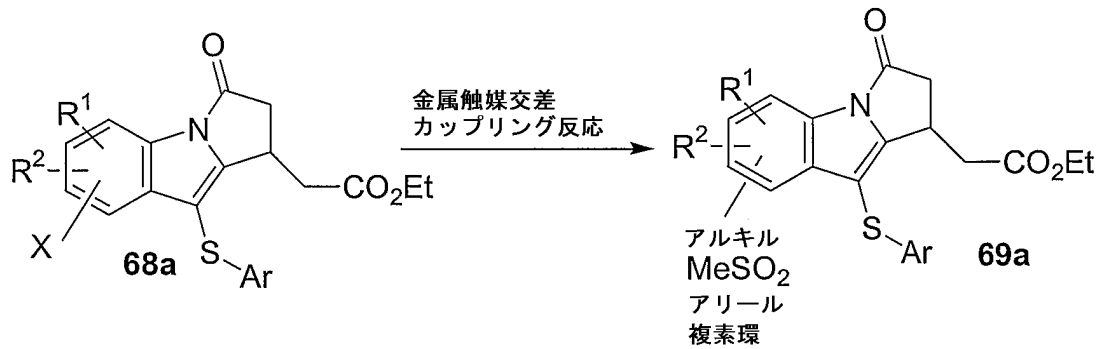
40

【0117】

$\text{R}^3 = \text{X}$ (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、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 2 9】

図式 2 0

10

【 0 1 1 9】

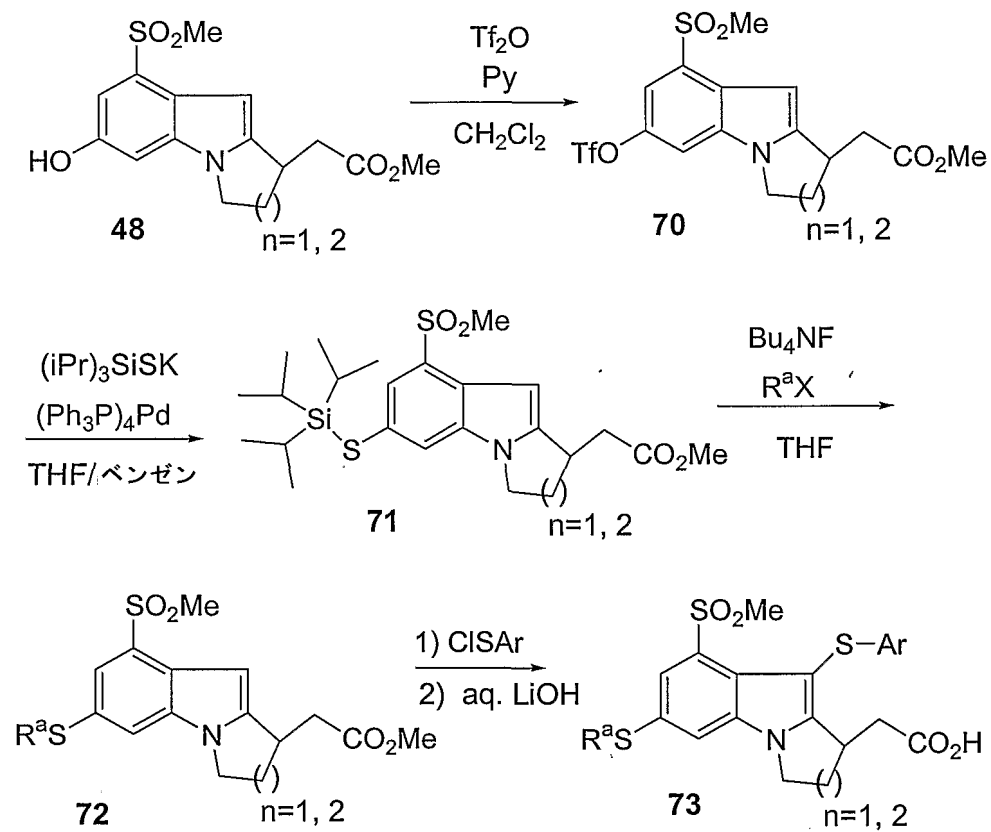
方法 1 3

6 - ヒドロキシインドール誘導体 4 8 をトリフレート 7 0 に変換することができ、それについて $i\text{-Pr}_3\text{SiSK}$ との遷移金属触媒カップリング反応を行って 7 1 を得る。7 1 の脱シリル化とそれに続く R a X でのアルキル化によって、7 2 を得ることができる。

20

【 0 1 2 0】

【化 3 0】

図式 2 1 R^a は水素以外である。

【 0 1 2 1】

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。

【 0 1 2 2】

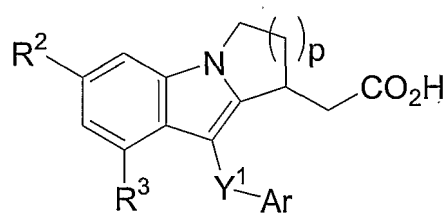
10

20

30

【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-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

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- t° 四リル	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-t° 四リル	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-t° ラゾ° リル	S	4-Cl-Ph	1
44	F	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1
45	F	1-シクロヘンテニル	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	シクロヘンチル	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	シクロプロピル	1-CH ₃ -2-t° 四リル	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- t° Pr	S	4-Cl-Ph	1
58	2-CH ₃ -5-Tz	Ph	S	4-Cl-Ph	1
59	F	シクロ° Pr	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- t° Pr	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° Pr	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- フェニル	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- t° 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- フリル	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- ヘ'ソ'チ'ア'ソ'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- ヘ'ソ'チ'ア'ソ'リル	1
94	F	CH ₃ S(O) ₂	S	2- ヘ'ソ'チ'ア'ソ'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'リミシ'ニル	1
101	F	CH ₃ S(O) ₂	S	2-ヒ'リミシ'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-ヘ'ソ'チ'ア'ソ'リル	S	4-Cl-Ph	1
111	F	3,5-diCH ₃ -4-イソオキサリル	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'ラ'ソ'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-フェニル	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-tert'ピリル	S	4-Cl-Ph	1
134	F	3-tert'ピリル	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。

P_yrはピリジルである。

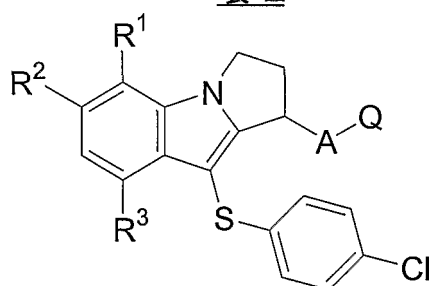
* 実施例 37 の3-オキソ類縁体。

** Y¹-Ar = -C(O)-CH₂-(4-Cl-Ph)

【 0 1 2 3 】

【 表 2 】

表 II



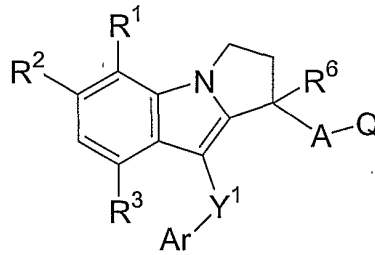
実施例	R ¹	R ²	R ³	A-Q
135	F	F	1-CH ₃ -2- ヒモリル	CH ₂ CO ₂ H
136	F	F	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂ CO ₂ H
137	F	F	S-(4-Cl-Ph)	CH ₂ CO ₂ H
138	CH ₃ S(O) ₂	F	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂ CO ₂ H
139	CH ₃ S(O) ₂	CH ₃ O	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂ CO ₂ H
140	F	H	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂ CO ₂ H
141	H	F	Br	CF ₂ CO ₂ H
142*	H	F	Br	CF ₂ CO ₂ H
143	H	F	CH ₃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

* 実施例 141 のスルホキシド。

【 0 1 2 4 】

【表 3】

表 III



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	CH ₂	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	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	O	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-イル	CH ₂ CO ₂ H	S	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	S	4-Cl-phe
H/Br	H	CH ₂ CO ₂ H	S	4-Cl-phe
H/CN	C(O)CH ₃	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
H/CN	H	CH ₂ CO ₂ H	O	4-Cl-phe
H/5-メチル -1,2,4- オキサジ アゾ-ル -3-イル	H	CH ₂ CO ₂ H	CO	2,4-Cl ₂ -phe
H/3-メチル -1,2,4- オキサジ アゾ-ル -3-イル	H	CH ₂ CO ₂ H	CO	3,4-Cl ₂ -phe
H/2-メチル -2H- テトラゾ-ル -5-イル	H	CH ₂ CO ₂ H	CO	4-Cl-phe
H/5- (トリフルオロメチル)- 1,2,4-オキサジ アゾ-ル- 3-イル	H	CH ₂ CO ₂ H	O	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

R ¹ /R ²	R ³	A-Q/R ⁶	Y ¹	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- チアゾール-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-Cl-4-F-phe
H/4-メチル-1,3- チアゾール-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-Cl-4-CN-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-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- ヒミダゾール-2-yl	CH ₂ CO ₂ H	S	2-Cl-4-CF ₃ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	S	3-Cl-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-Cl-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	S	3-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	CH ₂ Et	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

R ¹ /R ²	R ³	A-Q/R ⁶	Y ¹	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/C(OH)(CH ₂) ₂	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/(α -フェニル-2-イル)	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/(α -フェニル-2-イル)	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/(α -フェニル-2-イル)	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/(α -フェニル-2-イル)	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/(α -フェニル-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/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
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

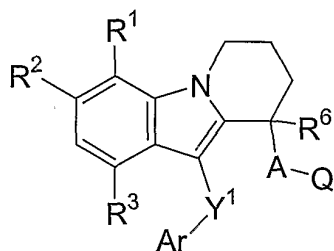
10

【 0 1 2 5 】

【 表 4 】

表 IV

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-イル)	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 -ph
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 -ph
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

R1/R2	R3	A-Q/R6	Y1	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

R ¹ /R ²	R ³	A-Q/R ⁶	Y ¹	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/(フェニル -2- 位)	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/(フェニル -2- 位)	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/(フェニル -2- 位)	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/(α -フェニル-2-イル)	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/(α -フェニル-2-イル)	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-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

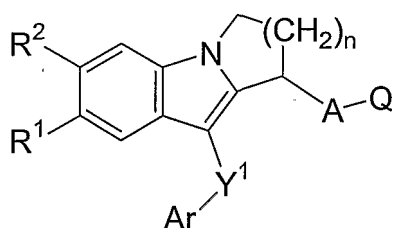
10

20

【 0 1 2 6 】

【 表 5 】

表 V



30

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

40

【 0 1 2 7 】

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、D P、E P₁、E P₂、E

50

P₃、EP₄、FP、IPおよびTP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、HEK 293 (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 HEK 293 (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】

プロスタノイド受容体結合アッセイ

HEK 293 (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、1 mM EDTA、10 mM 二価カチオンおよび適切な放射性リガンドを含む 10 mM MES / KOH (pH 6.0) (EP 類、FP および TP の場合) または 10 mM 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に加え、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。1 μM 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 °C 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。

【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 (HEK 293 (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、25 mM 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 100 μM 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、15 μM 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 °C 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に加え、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。

【0131】

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：健康な成体ヒツジ (18 ~ 50 kg) 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】

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

10

20

30

40

50

(NAR)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、NAR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。NAR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：健康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。生命徴候(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。

【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。

【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、65HG、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)超音波ネブライザーを用いる。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希釈液のエアロゾル投与を行う前の5分~4時間で変える。

【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).)。

【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希釈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

10

20

30

40

50

9-44 (1983)) という基準を満足するものである。

【 0 1 3 8 】

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して進み、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（D P 4 5 ; 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 P D P - 1 1 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（D R - 1 2 型 ; Electronics for Medicine, White Plains, NY）で記録する。息 1 0 ~ 1 5 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_{tg} ）を測定して、比肺抵抗（ $SR_L = R_L \cdot V_{tg}$ ）を得る。

10

【 0 1 3 9 】

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って分析した。

【 0 1 4 0 】

2 . 中間体は、NMR および TLC によって分析した。

【 0 1 4 1 】

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（溶媒中での懸濁とそれに続く固体の濾過）によって精製を行った。

【 0 1 4 2 】

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。

30

【 0 1 4 3 】

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 x 4 . 6 mm を用いる順相 HPLC で測定した。

【 0 1 4 4 】

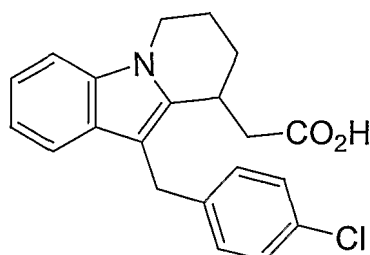
（実施例 1）

(+ / -) - [1 0 - (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

【 0 1 4 5 】

40

【 化 3 1 】



50

【 0 1 4 6 】

段階 1 : 3 - (4 - クロロベンジル) - 1 H - インドール

3 M MeMgBr のエーテル溶液 30 mL を高撹拌しながら、それにインドール 10 g のエーテル (100 mL) 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 22 g をで処理した。反応混合物を 3 時間還流し、NH₄Cl の飽和水溶液 50 mL で反応停止し、エーテル 200 mL 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 6 g をベージュ固体として得た。

【 0 1 4 7 】

【 化 3 2 】

¹H NMR (γ -H₂O -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).

【 0 1 4 8 】

段階 2 : 2 - ブロモ - 3 - (4 - クロロベンジル) - 1 H - インドール

3 - (4 - クロロベンジル) - 1 H - インドール 2 g の CCl₄ (50 mL) 溶液に、NBS 1.8 g を加えた。反応混合物を室温で 1 時間撹拌し、5 : 1 ヘキサン / EtOAc 50 mL 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。

【 0 1 4 9 】

【 化 3 3 】

¹H NMR (γ -H₂O -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)

【 0 1 5 0 】

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

段階 2 からの生成物 0.32 g の DMF (5 mL) 溶液を高撹拌しながら、それに NaH (鉱油中 60 % 品) 0.045 g、4 - ブロモ酪酸エチル 0.2 mL および n - Bu₄NI 0.02 g の順で加えた。混合物を室温で 45 分間撹拌し、飽和 NH₄Cl 水溶液 5 mL および水 5 mL で反応停止し、1 : 1 ヘキサン / EtOAc 40 mL 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 0.3 g を油状物として得た。

【 0 1 5 1 】

【 化 3 4 】

¹H NMR (γ -H₂O -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).

【 0 1 5 2 】

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

段階 3 からの生成物 0.3 g の THF (5 mL) 溶液を - 78 ° で高撹拌しながら、それに水素化ジイソブチルアルミニウム溶液 (4 mL、1 M ヘキサン溶液) を滴下した。- 78 ° で 30 分間撹拌後、アセトン 1 mL と次に酒石酸カリウムナトリウム 20 % 水溶液 10 mL で反応停止した。混合物を 1 : 1 ヘキサン / EtOAc 20 mL 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 0.19 g を

10

20

30

40

50

油状物として得た。

【 0 1 5 3 】

【 化 3 5 】

$^1\text{H NMR}$ (アセトン-d_6) 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).

【 0 1 5 4 】

段階 5 : (E) - 6 - [2 - ブロモ - 3 - (4 - クロロベンジル) - 1 H - 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 (8 mL) 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 0.3 g 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 20 mL 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 0.2 g を油状物として得た。

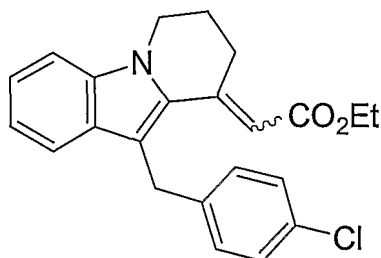
【 0 1 5 5 】

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

【 0 1 5 6 】

【 化 3 6 】

20



【 0 1 5 7 】

30

段階 5 からの生成物 0.13 g の DMF (4 mL) 溶液を N_2 雰囲気下に高攪拌しながら、それに $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ 0.75 g、 Et_3N 0.1 mL および $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ 0.022 g 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 0.07 g と次に移動性が低い方の異性体 0.06 g を得た。

【 0 1 5 8 】

【 化 3 7 】

$^1\text{H NMR}$ (アセトン-d_6) (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

$^1\text{H NMR}$ (アセトン-d_6) (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).

【 0 1 5 9 】

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。

【 0 1 6 0 】

【 化 3 8 】

¹H NMR (γ -butyrolactone-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).

10

【 0 1 6 1 】

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 1 N 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。

20

【 0 1 6 2 】

【 化 3 9 】

¹H NMR (γ -butyrolactone-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)⁺.

【 0 1 6 3 】

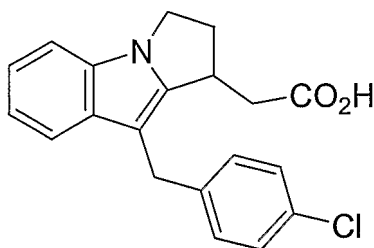
30

(実施例 2)

(+ / -) - [9 - (4 - クロロベンジル) - 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 1 6 4 】

【 化 4 0 】



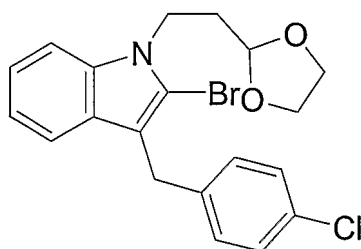
40

【 0 1 6 5 】

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

【 0 1 6 6 】

【化 4 1】



【 0 1 6 7 】

10

実施例 1 の段階 2 からの生成物 0.32 g の DMF (5 mL) 溶液を高撹拌しながら、それに NaH (鋇油中 60% 品) 0.055 g、2-(2-ブロモエチル)-1,3-ジオキサラン 0.27 mL および n-Bu₄NI 0.01 g をその順に加えた。混合物を室温で 3 時間撹拌し、飽和 NH₄Cl 水溶液 5 mL および水 5 mL で反応停止し、1:1 ヘキサン/EtOAc 50 mL 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 0.3 g を油状物として得た。

【 0 1 6 8 】

【化 4 2】

20

¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) 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).

【 0 1 6 9 】

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 0.3 g の AcOH (8 mL) および水 (2 mL) 溶液を 45 °C で 3 日間撹拌した。混合物をトルエン 20 mL と 2 回共留去することで濃縮し、残留物を THF 10 mL 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 0.35 g で処理した。反応混合物を 50 °C で 2 時間撹拌し、5:1 ヘキサン/EtOAc 50 mL 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 0.3 g を油状物として得た。

30

【 0 1 7 0 】

【化 4 3】

¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) 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

【 0 1 7 1 】

段階 3 : (+/-)-[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

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、標題化合物をベージュ固体として製造した。

【 0 1 7 2 】

【化 4 4】

^1H NMR ($\text{7}\epsilon\text{ト}$ $-\text{d}_6$) 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) $^+$.

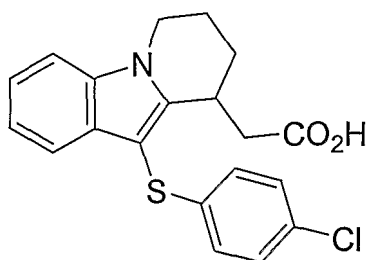
【 0 1 7 3】

(実施例 3)

(+ / -) - [1 0 - [(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

【 0 1 7 4】

【化 4 5】



【 0 1 7 5】

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 DMF (1 0 0 m L) 溶液を高撹拌しながら、それに NaH (鋇油中 6 0 % 品) 2 . 9 g を加えた。15 分間撹拌後、ビス (4 - クロロフェニル) ジスルフィド 1 4 . 4 g を加えた。得られた混合物を 1 4 時間撹拌し、AcOH 1 5 m L で反応停止し、減圧下に濃縮した。残留物を 1 : 1 ヘキサン / EtOAc 2 0 0 m L 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 1 0 : 1 ヘキサン / EtOAc 5 0 m L から洗って、標題化合物 8 . 5 g を白色固体として得た。

【 0 1 7 6】

【化 4 6】

^1H NMR ($\text{7}\epsilon\text{ト}$ $-\text{d}_6$) 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).

【 0 1 7 7】

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

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。

【 0 1 7 8】

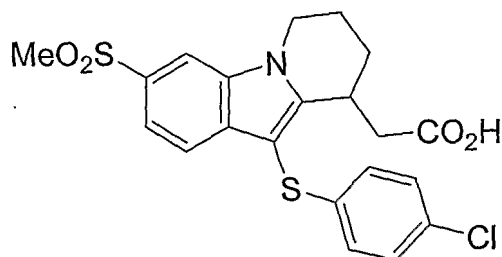
【化 4 7】

^1H NMR ($\text{7}\epsilon\text{ト}$ $-\text{d}_6$) 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).

【 0 1 7 9】

(実施例 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
【0180】
【化48】



10

【0181】

段階1: 6 - (メチルスルファニル) - 1H - 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 - 1H - 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。

【0182】

20

【化49】

$^1\text{H NMR}$ (7 ϵ ト ν -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).

【0183】

段階2: 1H - 6 - インドリルメチルスルフィド

6 - (メチルスルファニル) - 1H - 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

【0184】

【化50】

$^1\text{H NMR}$ (7 ϵ ト ν -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).

【0185】

段階3: 1H - 6 - インドリルメチルスルホン

1H - 6 - インドリルメチルスルフィド 0.1 g の 2 : 1 CH₂Cl₂ / MeOH (5 mL) 溶液を冷却して 0 とし、それに MMP 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 Na₂CO₃ 水溶液 5 mL およびブライン 5 mL で反応停止した。混合物を 1 : 2 ヘキサン / EtOAc 40 mL で抽出し、抽出液を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を 1 : 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 0.08 g を白色固体として得た。

40

【0186】

【化51】

$^1\text{H NMR}$ (7 ϵ ト ν -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

【 0 1 8 7 】

段階 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

1 H - 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。

【 0 1 8 8 】

【 化 5 2 】

$^1\text{H NMR}$ (γ トン - d_6) 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

【 0 1 8 9 】

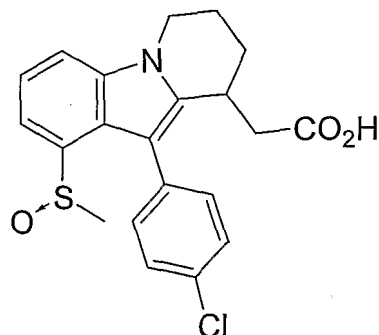
(実施例 5)

(+ / -) - [1 0 - (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

【 0 1 9 0 】

【 化 5 3 】

20



30

【 0 1 9 1 】

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

NaH (1 . 6 g , 4 0 m m o l) の DMF (6 0 m L) 懸濁液に 0 で、アセト酢酸
エチル (5 . 7 g , 4 4 m m o l) を加えた。混合物を 3 0 分間攪拌し、 p - クロロ臭化
ベンジル (8 . 2 g , 4 0 m m o l) 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、 Na
 $_2\text{SO}_4$ 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。

【 0 1 9 2 】

【 化 5 4 】

40

$^1\text{H NMR}$ (γ トン - d_6) 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).

【 0 1 9 3 】

段階 2 : 2 , 4 - ジブプロモ - 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 , 2 9 m m o l) の 5 : 1 THF / ピリジン混合液
(1 5 0 m L) 中溶液に 0 で、 $\text{PyH} \cdot \text{Br}_3$ (1 8 . 4 g , 5 7 m m o l) 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 NaHSO_3 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】

$^1\text{H NMR}$ ($\gamma\text{-t}\text{Bu}$ - d_6) δ 7.47 (1H, s), 6.76 (1H, s), 5.13 (2H, br s), 2.38 (3H, s).

【0195】

段階3：5, 7 - ジブプロモ - 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 - 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°C で、 NaNO_2 溶液 (1.52g の水溶液 (水 3mL)) を加えた。混合物を 0°C で15分間攪拌し、 NaOAc を加えることで pH 3 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°C 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°C 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 MgSO_4 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°C 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 CH_2Cl_2 で抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 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。

20

【0196】

【化56】

$^1\text{H NMR}$ ($\gamma\text{-t}\text{Bu}$ - d_6) 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) - 1 H - 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 H_2 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) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

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 Na_2SO_4 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)。

40

【0199】

【化57】

$^1\text{H NMR}$ ($\gamma\text{-t}\text{Bu}$ - d_6) 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) - 1 H - インドール - 4 - イルメチルスルフィド

50

段階5の酸1.4gのキノリン(10mL)溶液に、銅粉末100mgを加えた。反応混合物を加熱還流させ、2時間撹拌した。銅粉末を濾過によって除去し、6N HClを濾液に加えた。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750mgを橙赤色固体泡状物として得た。

【0201】

【化58】

¹H NMR (7H₂O -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

【0202】

段階7: 2 - ブロモ - 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

段階6のインドール(650mg、2.4mmol)のCCl₄(15mL)溶液に、NBS(465mg、2.6mmol)を加えた。反応混合物を加熱して50℃とし、15分間撹拌した。得られた懸濁液を50% EtOAc / 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、そのまま用いた。

【0203】

段階8: 4 - [2 - ブロモ - 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 - 1 - イル] ブタン酸エチル

段階7のインドール(525mg、1.5mmol)のDMF(5mL)溶液に、0℃でNaH(72mg、1.8mmol、オイル中60%品)を加えた。反応混合物を0℃で15分間撹拌し、テトラ - n - ブチルアンモニウムヨード(180mg)を加え、次に4 - ブロモ酪酸エチル(406mg、2.1mmol)を加えた。得られた混合物を室温で1時間30分間撹拌し、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330mgを淡黄色油状物として得た。

【0204】

【化59】

¹H NMR (7H₂O -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).

【0205】

段階9: 4 - [2 - ブロモ - 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 - イル] ブタナール

段階8のエステル(330mg、0.7mmol)のEt₂O(5mL)溶液に - 78℃で、DIHAL(2mL、1Mヘキサン溶液)を加えた。反応混合物を - 78℃で30分間撹拌し、アセトン0.5mLで反応停止した。1N HClを加え、分液を行い、水層をEt₂Oで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、濃縮した。残留物を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270mgを淡黄色固体として得た。

【0206】

20

30

40

50

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 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。

【0213】

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] 酢酸エチル

段階 12 のスルフィド (110 mg , 0.1 mmol) の CH₂Cl₂ / MeOH (10 : 1) (8 mL) 溶液に 0 で、MMP (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 NaHCO₃ 水溶液で反応停止し、EtOAc で抽出した。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、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。

【0214】

極性が低い方のジアステレオマー

【0215】

【化63】

¹H NMR (γ -H₂O -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).

極性が高い方のジアステレオマー

【0216】

【化64】

¹H NMR (γ -H₂O -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).

【0217】

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 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 (0.5 mL) およびブライン (5 mL) 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。

【0218】

段階 13 の極性が低い方のジアステレオマーから

【0219】

【化65】

¹H NMR (γ -H₂O -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

10

20

30

40

50

【 0 2 2 0 】

【 化 6 6 】

$^1\text{H NMR}$ (メタノール- d_4) 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)-.

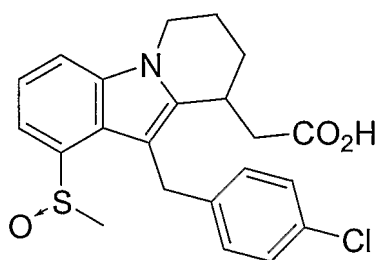
【 0 2 2 1 】

(実施例 6)

(+ / -) - [1 0 - (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

【 0 2 2 2 】

【 化 6 7 】



【 0 2 2 3 】

段階 1 : 4 - ブロモ - 1 H - インドール

2 - ブロモ - 6 - ニトロトルエン (3 . 2 g 、 1 5 m m o l) 、 N , N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (5 . 4 g 、 4 5 m m o l) およびピロリジン (1 . 1 g 、 1 5 m m o l) DMF 3 0 m L 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 (8 0 m L) に溶かし、加熱して75 とした。次に、Zn粉末 (8 . 5 g 、 1 3 0 m m o l) 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 2 g を緑色様油状物として得た。それをそのまま用いた。

【 0 2 2 4 】

段階 2 : 4 - ブロモ - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - インドール

段階 1 のインドール (8 . 9 g 、 4 5 m m o l) のDMF (1 5 0 m L) 溶液に0 で、NaH (2 . 2 g 、 5 5 m m o l 、 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 (1 0 . 5 g 、 5 5 m m o l) を加えた。反応混合物を30分間攪拌し、Et₂O 4 0 0 m L 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 1 6 g を白色固体として得た。

【 0 2 2 5 】

【化 6 8】

$^1\text{H NMR}$ (7t ソ - d_6) 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).

【 0 2 2 6】

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) - 1 H - イン
ドール

段階 2 のインドール (2 . 9 g、8 mmol) の Et_2O (50 mL) 溶液に - 7 8
で、 t-BuLi (11 mL、18 mmol) を加えた。反応混合物を - 7 8 で 10 分
間攪拌し、ジメチルジスルフィド (2 . 3 g、25 mmol) を加えた。反応混合物を 3
0 分間攪拌し、水で反応停止した。分液を行い、水層を Et_2O で抽出した。合わせた有
機層を Na_2SO_4 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 . 5 g を無色油状物と
して得た。

【 0 2 2 7】

【化 6 9】

$^1\text{H NMR}$ (7t ソ - d_6) δ 7.43-7.36 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.97 (1H, d), 6.68 (1 H, d),
2.53 (3H, s), 1.82-1.73 (3H, m), 1.14 (18H, d).

【 0 2 2 8】

段階 4 : 3 - ブロモ - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - 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 (500 mg、1 . 6 mmol) の THF (10 mL) 溶液に - 7
8 で、 NBS (280 mg、1 . 6 mmol) 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 540 mg を淡黄色油状物として
得た。

【 0 2 2 9】

【化 7 0】

$^1\text{H NMR}$ (7t ソ - d_6) 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).

【 0 2 3 0】

段階 5 : 3 - (4 - クロロベンジル) - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - 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 . 4 g、6 mmol) の Et_2O (50 mL) 溶液に - 7 8
で、 t-BuLi (7 mL、12 mmol) を加えた。反応混合物を - 7 8 で 10 分間
攪拌し、 p -クロロ臭化ベンジル (3 . 6 g、18 mmol) を加えた。反応混合物を室
温で 2 時間攪拌し、飽和水溶液 NH_4Cl で反応停止した。分液を行い、水層を Et_2O
で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 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 . 9 g を淡黄色油状物として得た。それをそのまま用いた。

【 0 2 3 1】

段階 6 : 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

段階 5 のインドール (1 . 9 g、4 . 3 mmol) の THF (20 mL) 溶液に 0 で
、1 M TBAF (7 mL、6 mmol) 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 Et_2O で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 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700mgを淡黄色油状物として得た。

【0232】

【化71】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{アセトン}-d_6$) 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 - ブロモ - 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(700mg、2.4mmol)の CCl_4 (15mL)溶液に、 NBS (475mg、2.7mmol)を加えた。反応混合物を加熱して50℃とし、20分間撹拌した。得られた懸濁液を50% EtOAc / ヘキサンで溶離を行う SiO_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、それをそのまま用いた。

【0234】

段階8: 4 - [2 - ブロモ - 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

20

段階7のインドール(800mg、2.4mmol)のDMF(15mL)溶液に、 NaH (136mg、3.4mmol、オイル中60%品)を0℃に加えた。反応混合物を0℃で15分間撹拌し、テトラ - n - ブチルアンモニウムヨード(300mg)を加え、次に4 - ブロモ酪酸エチル(663mg、3.3mmol)を加えた。得られた混合物を室温で2時間撹拌し、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690mgを褐色油状物として得た。

【0235】

【化72】

30

$^1\text{H NMR}$ ($\text{アセトン}-d_6$) 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 - ブロモ - 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(685mg、1.4mmol)の Et_2O (15mL)溶液に、78℃で、 DIBAL (2.5mL、1Mヘキサン溶液)を加えた。反応混合物を78℃で30分間撹拌し、アセトン0.5mLで反応停止し、1N HCl を加えた。分液を行い、水層を Et_2O で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で脱水し、濃縮して所望の化合物575mgを褐色様固体として得た。それをそのまま用いた。

40

【0237】

段階10: (2 E , Z) - 6 - [2 - ブロモ - 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(575mg、1.3mmol)のTHF(15mL)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(920mg、2.6mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌し、30% EtOAc / ヘキサンで溶離を行う SiO_2 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520mgを褐色様シロップとして得た。それをそのまま用いた。

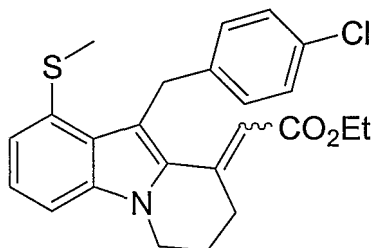
50

【 0 2 3 8 】

段階 1 1 : (2 E , Z) - (1 0 - (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 (6 H) - イリデン) エタン酸エチル

【 0 2 3 9 】

【 化 7 3 】



10

【 0 2 4 0 】

段階 1 0 のインドール (5 2 0 m g 、 1 m m o l) の D M F (1 2 m L) 溶液に室温で、テトラ - n - ブチルアンモニウムヨージド (3 0 0 m g 、 1 m m o l) 、酢酸パラジウム (I I) (1 0 0 m g) およびトリエチルアミン 4 0 0 μ L を加えた。反応混合物を加熱して 7 5 $^{\circ}$ とし、2 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、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。残留物を、2 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 4 2 0 m g を淡黄色固体として得た。

20

【 0 2 4 1 】

段階 1 2 : (+ / -) - [1 0 - (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 1 1 のインドール (4 2 0 m g) の E t O A c (2 0 m L) 溶液に、5 % パラジウム / 炭素 (1 5 0 m g) を加えた。混合物を H₂ 雰囲気 (約 0 . 3 4 M P a (5 0 p s i)) 下に 4 日間振盪し、E t O A c で溶離を行うシリカゲル層で濾過し、濃縮した。残留物を、2 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 5 m g を淡黄色シロップとして得た。

30

【 0 2 4 2 】

【 化 7 4 】

¹H NMR (γ -H₂O -d₆) δ 7.28-7.06 (6 H , m) , 6.91 (1 H , d) , 4.43 (2 H , dd) , 4.33-4.28 (1 H , m) , 4.06 (2 H , q) , 3.77 (1 H , td) , 3.65-3.61 (1 H , m) , 2.59 (1 H , dd) , 2.35 (3 H , s) , 2.40-2.02 (3 H , m) , 1.97-1.85 (2 H , m) , 1.18 (3 H , t) .

【 0 2 4 3 】

段階 1 3 : (+ / -) - [1 0 - (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

40

段階 1 2 のスルフィド (2 7 0 m g 、 0 . 6 m m o l) の C H ₂ C l ₂ / M e O H (1 0 : 1) 混合物 (3 0 m L) 中溶液に 0 $^{\circ}$ で、M M P P (3 1 2 m g 、 0 . 6 m m o l) を加えた。反応混合物を 0 $^{\circ}$ で 3 0 分間攪拌し、飽和 N a H C O ₃ 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 a ₂ S O ₄ で脱水し、濃縮した。残留物を、7 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、2 1 0 m g を白色固体として得た。

【 0 2 4 4 】

50

(ジアステレオマー混合物)

【0245】

【化75】

$^1\text{H NMR}$ (7 ϵ ト N - d_6) 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

段階13のエステル(70 mg)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 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物をEtOAc/MeOHで洗って、所望の酸35 mg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】

$^1\text{H NMR}$ (7 ϵ ト N - d_6) 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).
MS (-APCI) m/z 414.1 (M-H) $^-$.

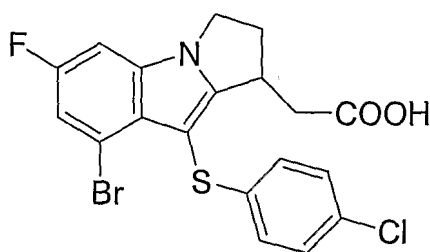
【0249】

(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】

【化77】



【0251】

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(50 g、265 mmol)の CCl_4 (1リットル)溶液に、NBS(52 g、291 mmol)および過酸化ベンゾイル300 mgを加えた。混合物を加熱還流し、太陽光下にて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 SiO_2 層で濾過した。濾液を濃縮して、標題化合物70 g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(59 g、220 mmol)のジオキサン(500 mL)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(89 g、660 mmol)を

10

20

30

40

50

加えた。反応混合物を70℃で1時間攪拌し、飽和NH₄Cl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、Na₂SO₄で脱水し、濃縮して標題化合物44g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 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - プロペン酸メチル

NaOMe (36 mL、25% MeOH溶液) およびMeOH (60 mL) の混合物に10℃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 (18.4 g、160 mmol) のMeOH (15 mL) 中混合物をゆっくり加えた (10分間かけて)。混合物を0℃で12時間攪拌し、氷120 gに投入した。沈殿を濾過し、高真空下に乾燥して (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。

10

【0254】

段階4：4 - ブロモ - 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160 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】

20

【化78】

¹H NMR (70℃, CDCl₃) δ 11.41 (1H, br s), 7.31 (1H, dd), 7.28 (1H, dd), 7.15 (1H, s), 3.93 (3H, s).

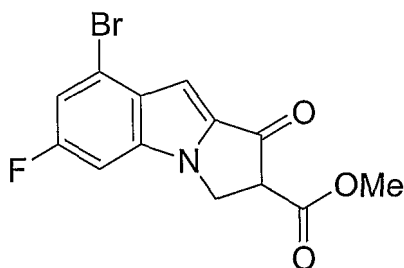
【0256】

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

【0257】

【化79】

30



【0258】

40

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-ブトキシド (1M 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pH3の酸性とし、反応混合物をEtOAc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4gを淡黄色固体として得た。

【0259】

【化 8 0】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{アセトン}-d_6$) 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 - 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 - 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 HCl 40 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 CH_2Cl_2 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】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{アセトン}-d_6$) 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】

段階 7 : (+ / -) - (8 - ブロモ - 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

20

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 NH_4Cl 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、 Na_2SO_4 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】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{アセトン}-d_6$) 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 - 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

40

脱水 CH_3CN (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 Et_2O (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 NaHCO_3 水溶液 / 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 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 Et_2O 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。所望の化合物を褐色固体 (1 . 3 g) として得た。

【 0 2 6 5】

【化 8 3】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{アセトン}-d_6$) 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).

【 0 2 6 6 】

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 - 1 H - 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 . 3 8 g 、 4 . 8 m m o l) の 1 , 2 - ジクロロエタン (2 5 m L) 溶液に 0 で、塩化スルフリル (5 3 6 m g 、 4 m m o l) 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 . 3 g 、 4 m m o l) の D M F (2 5 m L) 溶液に室温で加えた。反応混合物を 1 0 分間攪拌し、飽和 NaHCO_3 水溶液を加えた。水層を E t O A c で抽出し、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 % 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 1 . 2 g を淡黄色泡状物として得た。

【 0 2 6 7 】

【化 8 4】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{アセトン}-d_6$) 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).

【 0 2 6 8 】

段階 1 0 : (+ / -) - [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 - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

段階 9 のエステル (8 0 m g) の T H F / M e O H の 3 : 1 混合物 (3 m L) 中溶液に室温で、1 N LiOH (1 m L 、水溶液) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、 AcOH (0 . 5 m L) およびブライン (5 m L) を加えた。水層を E t O A c で抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、1 % AcOH 含有 40 % 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 0 m g を淡黄色固体として得た。

【 0 2 6 9 】

【化 8 5】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{アセトン}-d_6$) 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) $^-$.

【 0 2 7 0 】

(実施例 7 A)

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

(+/-) - (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 (11 g) の THF / MeOH (3 : 1) 混合物中の溶液に室温で、1N LiOH (50 mL、水溶液) を加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌し、AcOH (5 mL) およびブライン (100 mL) 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 (770 MHz, -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

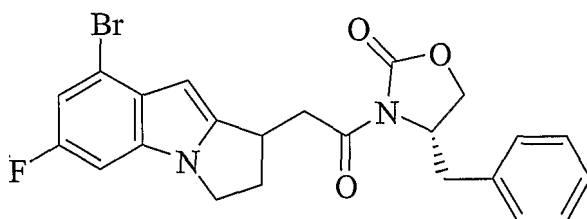
【0272】

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 (7.8 g、43.8 mmol) の THF (300 mL) 溶液に -78 °C で、1.6 M n - ブチルリチウム (27.3 mL、43.8 mmol) をゆっくり加えた。混合物を -78 °C で30分間攪拌し、段階1の化合物 (10.5 g、33.7 mmol) および1, 1 - カルボニルジイミダゾール (6 g、37 mmol) の THF (100 mL) 中混合物を加えた。混合物を -78 °C で30分間攪拌し、昇温させて -30 °C 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

40

【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】

50

【化 8 9】

^1H NMR (DMSO- d_6) 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). $[\alpha]_D = +101^\circ$, $c = 0.1$ in acetone.

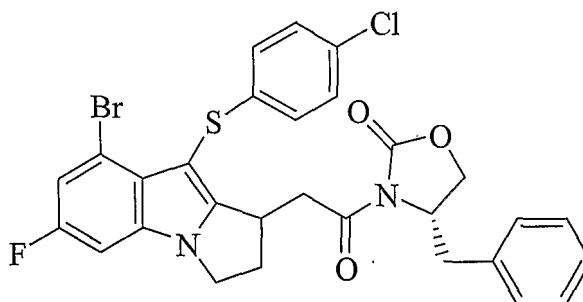
【 0 2 7 8 】

段階 3 : (4 S) - 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 - 1 H - 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

【 0 2 7 9 】

【化 9 0】



20

【 0 2 8 0 】

段階 2 で得た異性体 B (極性が高い方の異性体) (5 . 0 g 、 1 0 . 6 m m o l) 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。

【 0 2 8 1 】

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 - 1 H - 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 . 1 g) の THF (1 2 0 m L) 溶液に 0 で、LiOH (H₂O 3 0 m L 中 6 0 0 m g) および H₂O₂ 3 0 % (6 m L) を加えた。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、反応を 1 M Na₂SO₃ で停止した。混合物を 1 M NaHSO₄ で pH 4 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 (3 0 : 7 0 : 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 = + 8 7 °、 $c = 0.1$ (MeOH 中)。

【 0 2 8 2 】

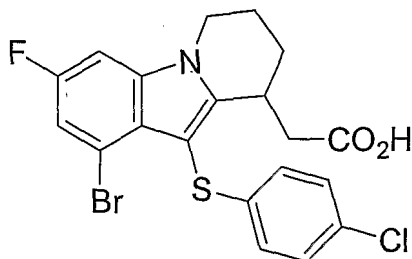
(実施例 8)

(+ / -) - [1 - ブロモ - 1 0 - [(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

【 0 2 8 3 】

【化 9 1】



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 NaHCO₃ 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ンで洗浄し、Na₂SO₄ 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 9 2】

¹H NMR (7 ϵ トソ -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 NH₄Cl 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、標題化合物 500 mg を固体として得た。

30

【0287】

【化 9 3】

¹H NMR (7 ϵ トソ -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).

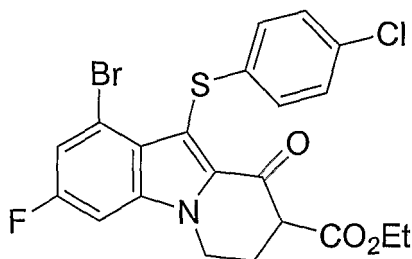
40

【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 9 4】



【 0 2 9 0 】

10

段階 2 のインドール (460 mg、0.9 mmol) の THF (100 mL) 溶液に 0 で、カリウム *t*-ブトキシド (1M THF 溶液 1.2 mL) 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 400 mg を得た。それをそのまま用いた。

【 0 2 9 1 】

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 (6 H) - オン

段階 3 のケトエステル (400 mg) の EtOH (10 mL) 溶液に室温で、濃 HCl 3 mL 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 220 mg を黄色固体として得た。

20

【 0 2 9 2 】

【化 9 5】

¹H NMR (CDCl_3 -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)⁺.

【 0 2 9 3 】

30

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 300 mg の THF (4 mL) 中懸濁液を沸騰させながら、それにブromo酢酸メチル (720 mg、4.7 mmol) を滴下した。懸濁液を 30 分間還流攪拌し、段階 4 のケトン (200 mg、0.5 mmol) の THF (1 mL) 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 106 mg を淡褐色固体として得た。

40

【 0 2 9 4 】

【化 9 6】

¹H NMR (CDCl_3 -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).

【 0 2 9 5 】

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

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 CH_2Cl_2 (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 時間撹拌した。水を加え、分液を行い、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 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 】

$^1\text{H NMR}$ ($\gamma\text{-H}_2\text{O}$ - d_6) 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 - 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

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、1 N LiOH (水溶液) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間撹拌し、AcOH を加えた。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 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 】

$^1\text{H NMR}$ ($\gamma\text{-H}_2\text{O}$ - d_6) 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

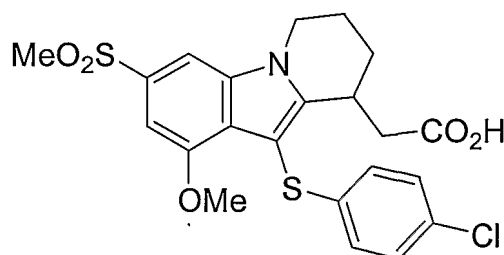
【 0299 】

(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 ° で高撹拌しながら、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5 mLを加え、次に1 N HCl 150 mLを加えることで反応停止した。混合物をエーテル150 mL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】

オキサリクロライド13.7 gのCH₂Cl₂ (250 mL) 溶液を冷却して-78 とし、それにDMSO 16.9 g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 (50 mL) 溶液を加え、混合物を-60 で30分間攪拌し、次にEt₃N 54 gで処理した。混合物を昇温させて室温とし、10分間攪拌し、1 N HCl 100 mLで反応停止した。生成物をCH₂Cl₂ 200 mL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9 gを黄色固体として得た。

10

【0303】

【化100】

¹H NMR (7 ϵ ト₂ -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).

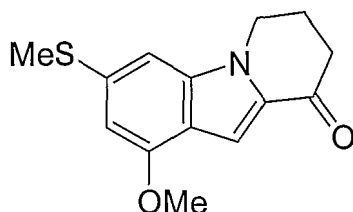
【0304】

20

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】



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 (7 ϵ ト₂ -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0.2 g、H₂O₂ 1 mLおよびNa₂WO₄ (2水和物) 0.05 gのEtOH (5 mL) 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15 mLとEtOAc 60 mL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0.18 gを白色固体として得た。

【0309】

50

【化 1 0 3】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{アセトン}-d_6$) 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).

【 0 3 1 0】

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 m L の D M F (3 . 5 m L) 溶液に、N a H (鉱油中 6 0 % 品) 0 . 1 g を加えた。1 0 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 N H ₄ C l 水溶液 2 0 m L に投入し、E t O A c 2 0 m L で 2 回抽出した。残留物を、3 : 2 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 . 1 4 g を得た。

10

【 0 3 1 1】

【化 1 0 4】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{アセトン}-d_6$) 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).

【 0 3 1 2】

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。

【 0 3 1 3】

【化 1 0 5】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{アセトン}-d_6$) 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

【 0 3 1 4】

段階 6 : (+ / -) [1 0 - [(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 ~ 1 0 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【 0 3 1 5】

【化 1 0 6】

40

$^1\text{H NMR}$ ($\text{アセトン}-d_6$) 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).

【 0 3 1 6】

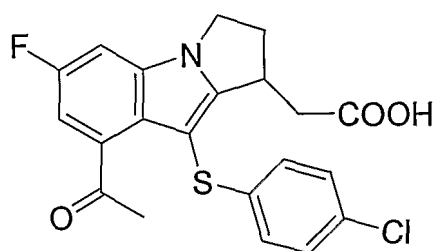
(実施例 1 0)

(+ / -) [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

50

【 0 3 1 7 】

【 化 1 0 7 】



10

【 0 3 1 8 】

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 (I I) (4 5 m g 、 0 . 2 m m o l) およびトリフェニルアルシン (1 2 2 m g 、 0 . 4 m m o l) の D M F (0 . 5 m L) 中混合物を 1 0 分間超音波処理し、次に脱気した。 (+ / -) [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 - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル] 酢酸メチル (実施例 7 、 2 3 5 m g 、 0 . 5 m m o l) の D M F (2 m L) 溶液および 1 - エトキシビニルトリ - n - ブチルスズ (4 5 1 m g 、 1 . 3 m m o l) を加え、混合物を脱気した。反応混合物を 9 0 ° で 1 2 時間攪拌し、1 N H C l (4 m L) を加えた。混合物を 9 0 ° で 2 時間攪拌し、E t O A c で抽出した。合わせた有機層を 1 N H C l 、ブラインおよび水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、濃縮した。残留物を、2 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 1 0 0 m g (純度 7 0 %) を淡黄色油状物として得た。それをそのまま用いた。

20

【 0 3 1 9 】

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 (1 0 0 m g) の T H F / M e O H (3 : 1) 混合液中の溶液に室温で、1 N 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 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 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 / A c O H (2 0 : 3 0 : 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 5 5 m g を淡黄色固体として得た。

30

【 0 3 2 0 】

【 化 1 0 8 】

¹H NMR (γ -ブチロラクトン -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

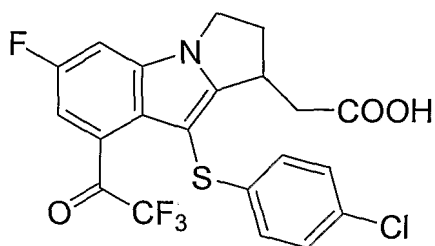
【 0 3 2 1 】

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

【 0 3 2 2 】

【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 - 1 H - 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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル] 酢酸 (実施例 7、250 mg、0.6 mmol) の THF (8 mL) 溶液に - 78 で、3 M MeMgBr (0.7 mmol) と次に sec-BuLi (0.8 mmol、1.3 M 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 (352 mg、2.8 mmol) 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 150 mg を白色固体として得た。

20

【0324】

【化 110】

¹H NMR (7 ϵ トソ -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

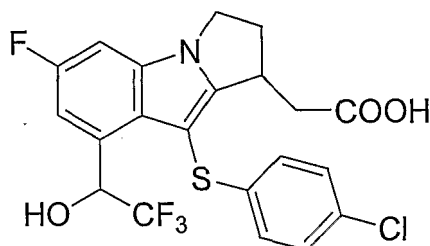
【0325】

(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 - 1 H - 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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸 (実施例 11、78 mg) の MeOH (5 mL) 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、1 N 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 60 mg 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 (7 ϵ トソ -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】

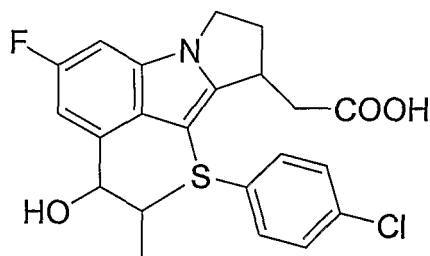
(実施例13)

(+/-) [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】

20

【化113】



30

【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、100 mg、0.22 mmol) の THF (4 mL) 溶液に -78 ϵ で、3 M MeMgBr (0.26 mmol) と次に 1.3 M sec-BuLi (0.31 mmol) を加えた。反応混合物を -78 ϵ 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 ϵ 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ボックス (Zorbax) カラムを用いる分取 HPLC によって精製

40

【0333】

(ジアステレオマーの混合物)

【0334】

【化 1 1 4】

$^1\text{H NMR}$ (7 β ト β - d_6) 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) $^-$.

【 0 3 3 5】

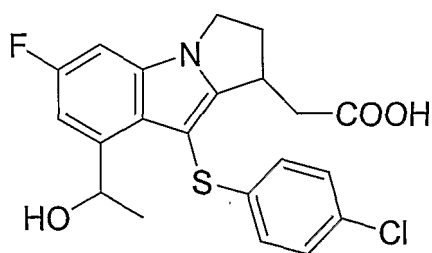
10

(実施例 1 4)

(+ / -) [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

【 0 3 3 6】

【化 1 1 5】



20

【 0 3 3 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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル] 酢酸 (実施例 7、100 mg、0.22 mmol) の THF (4 mL) 溶液に - 78 で、3 M MeMgBr (0.26 mmol) と次に 1.3 M sec-BuLi (0.31 mmol) 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 NH_4Cl 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 Na_2SO_4 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 65 mg を白色固体として得た。

30

【 0 3 3 8】

(ジアステレオマーの混合物)

【 0 3 3 9】

【化 1 1 6】

$^1\text{H NMR}$ (7 β ト β - d_6) 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

【 0 3 4 0】

(実施例 1 5)

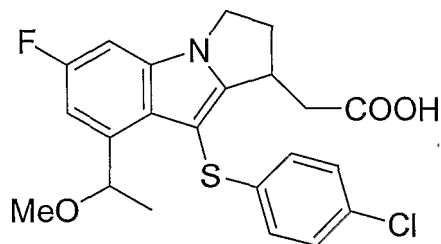
(+ / -) [9 - [(4 - クロロフェニル) スルファニル] - 6 - フルオロ - 8 - (1 - メトキシ - エチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1

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 (実施例 1 4 、 1 0 0 m g) を、 E t ₂ O 中にて過剰の C H ₂ N ₂ 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 (1 0 5 m g 、 0 . 2 5 m m o l) の D M F (5 m L) 溶液に 0 で、 N a H (1 1 m g 、 0 . 3 m m o l) を加えた。反応混合物を 0 で 2 0 分間攪拌し、 M e I (5 1 m g 、 0 . 4 m m o l) を加えた。反応液を 0 で 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、 3 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 9 0 m g 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 (7 ϵ T ρ -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 1 0 段階 2 に記載の手順を用いて段階 2 のエステル (8 0 m g) を加水分解して、標題の酸 7 0 m g 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

【 0 3 4 8 】

【 化 1 1 9 】

$^1\text{H NMR}$ (メタノール - d_4) 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

【 0 3 4 9 】

(実施例 1 5 A)

[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 (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 - 1 H - 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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸 (実施例 7 A) を原料として、実施例 1 4 に記載の手順に従って標題化合物を製造した。

20

【 0 3 5 0 】

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

段階 1 の生成物を原料とし、実施例 1 5 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 % i P r O H / ヘキサン + 0 . 2 % A c O H 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 H P L C 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 > 9 5 % で白色固体として得た。

30

【 0 3 5 1 】

異性体 A (極性が低い方の異性体)

【 0 3 5 2 】

【 化 1 2 0 】

$^1\text{H NMR}$ (アセトン - d_6) 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) $^-$. $[\alpha]_D^{+151} = +151^\circ$, $c = 0.1$
(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)

【 0 3 5 3 】

【化 1 2 1】

$^1\text{H NMR}$ ($\gamma\text{H}_2\text{O}$ - d_6) 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) $^+$. $[\alpha]_D = -5^\circ$, $c = 0.1$
 (アセトン中のナトリウム塩)

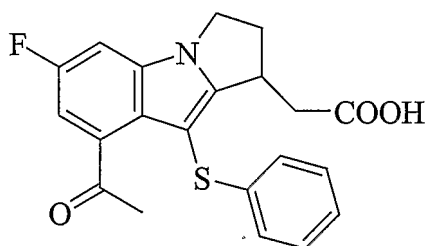
【 0 3 5 4】

(実施例 1 6)

(+ / -) - [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 - イル] 酢酸

【 0 3 5 5】

【化 1 2 2】



【 0 3 5 6】

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 (2 8 1 m g、0 . 3 m m o l) およ
 びトリフェニルアルシン (3 6 7 m g、1 . 2 m m o l) の D M F (4 m L) 中混合物を
 1 0 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、2 0 0 m g、0 . 6 m m o l) の D M F (3 m L) 溶液および 1 - エトキシビ
 ニルトリ - n - ブチルスズ (6 5 0 m g、1 . 8 m m o l) を加え、混合物を脱気した。
 反応混合物を 9 0 で 1 2 時間攪拌し、1 N H C l (4 m L) を加えた。混合物を 9 0
 で 1 2 時間攪拌し、E t O A c で抽出した。合わせた有機層を 1 N H C l、ブライン
 および水で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、2 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 (純度
 7 0 %) を淡黄色油状物として得た。それをそのまま用いた。

【 0 3 5 7】

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

ジフェニルジスルフィド (9 3 m g、0 . 4 3 m m o l) および段階 1 のエステル (5
 0 m g、0 . 1 7 m m o l) 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。

【 0 3 5 8】

【化 1 2 3】

$^1\text{H NMR}$ ($\gamma\text{H}_2\text{O}$ - d_6) 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).

10

20

30

40

50

【 0 3 5 9 】

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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] - 1 - イル酢酸

段階 2 のエステル (2 5 m g) を、実施例 1 0 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。

【 0 3 6 0 】

【 化 1 2 4 】

$^1\text{H NMR}$ (γ -ブチロ - d_6) 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

【 0 3 6 1 】

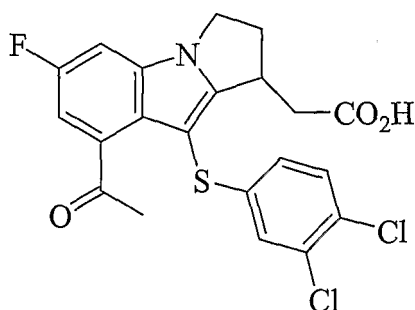
(実施例 1 7)

(+ / -) - [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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【 0 3 6 2 】

【 化 1 2 5 】

20



30

【 0 3 6 3 】

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 - 1 H - 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 (1 5 3 m g 、 0 . 4 3 m m o l) および (+ / -) - (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 (実施例 1 6 段階 1 、 5 0 m g 、 0 . 1 7 m m o l) 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

【 0 3 6 4 】

【 化 1 2 6 】

$^1\text{H NMR}$ (γ -ブチロ - d_6) 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).

【 0 3 6 5 】

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 - 1 H - 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 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 - d_6) 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

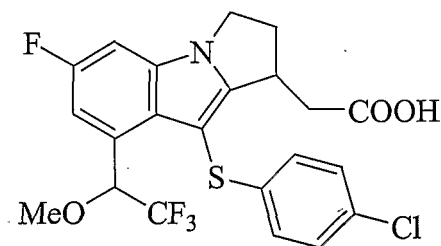
【 0367 】

(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 で、NaH (24 mg、0.6 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、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 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。

【 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 1 2 9】

$^1\text{H NMR}$ (7 ϵ ト ϵ - d_6) 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) $^-$.

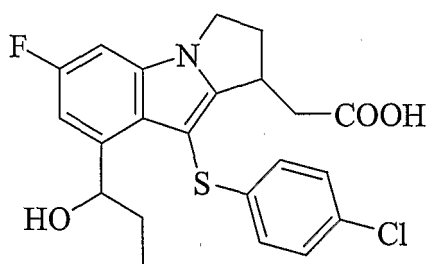
【 0 3 7 3 】

(実施例 1 9)

[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

【 0 3 7 4 】

【化 1 3 0】



【 0 3 7 5 】

(+) - [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 - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸 (実施例 7 A、700 mg、1.5 mmol) の THF (15 mL) 溶液に - 7 8 で、3 M MeMgBr の THF 溶液 (1.9 mmol) と次に 1.6 M nBuLi のヘキサン溶液 (3.1 mmol) を加えた。反応混合物を 7 8 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 - 7 8 で 1 5 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。

【 0 3 7 6 】

(2 つのジアステレオマーの混合物)

【 0 3 7 7 】

【化 1 3 1】

$^1\text{H NMR}$ (7 ϵ ト ϵ - d_6) 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) $^-$.

【 0 3 7 8 】

(実施例 2 0)

10

20

30

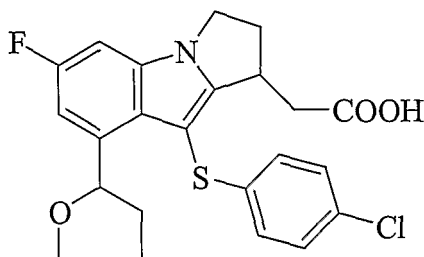
40

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 1 9 , 2 つのジアステレオマーの混合物、5 2 5 m g、1 . 2 m m o l) の D M F (2 0 m L) 溶液に 0 で、Na H (4 8 0 m g、1 2 m m o l) を加えた。反応混合物を 0 で 1 5 分間攪拌し、ヨウ化メチル (1 . 0 2 g、7 . 2 m m o l) を加えた。反応混合物を 1 5 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 (3 0 : 7 0) 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。

20

【 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 】

30

¹H NMR (7 t o n - d ₆) 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).

【 0 3 8 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

40

段階 1 のエステル (5 4 0 m g) を実施例 1 0 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

【 0 3 8 5 】

【 化 1 3 4 】

$^1\text{H NMR}$ (γ - CDCl_3 - d_6) 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). $[\alpha]_D^{+148^\circ}$, $c = 0.1$ (MeOH中のナトリウム塩)

異性体 B

【 0 3 8 6 】

【 化 1 3 5 】

$^1\text{H NMR}$ (γ - CDCl_3 - d_6) 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). $[\alpha]_D^{-5^\circ}$, $c = 0.1$ (MeOH中のナトリウム塩)

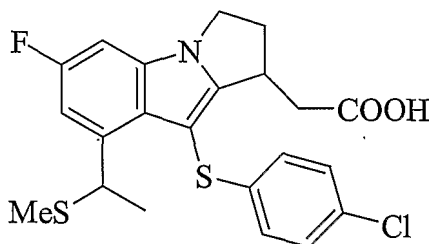
【 0 3 8 7 】

(実施例 2 1)

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

【 0 3 8 8 】

【 化 1 3 6 】



【 0 3 8 9 】

【 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 (実施例 1 5 A 段階 1、48 mg、0.1 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に 0 でメタンチオールを吹き込み、ヨウ化亜鉛 (5 mg、0.015 mmol) を加えた。反応混合物を 0 で 15 分間攪拌し、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 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、5% iPrOH / ヘキサン + 0.2% AcOH の混合物を溶離液として用いる C18 ゴー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。

【 0 3 9 0 】

ジアステレオマーの混合物

【 0 3 9 1 】

10

20

30

40

【化 1 3 7】

$^1\text{H NMR}$ (7 ϵ トシ - d_6) 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) $^-$.

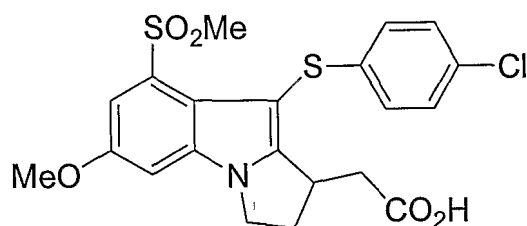
【 0 3 9 2 】

(実施例 2 2)

(+ / -) - 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

【 0 3 9 3 】

【化 1 3 8】



【 0 3 9 4 】

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 (50 g、246 mmol) の MeOH (500 mL) 溶液に、25% NaOMe / MeOH 溶液 (88 mL) 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 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{H}_2\text{O}$ に取った。 H_2O で洗浄後、有機相を脱水し (MgSO_4)、濾過し、溶媒留去してオフホワイト固体を得た (52.2 g)。

【 0 3 9 5 】

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

段階 1 からのアルデヒド (25 g、116 mmol) の MeOH (200 mL) および THF (20 mL) 溶液を調製し、アジド酢酸メチル (53 g) (Synth. Commun. 675 (1991)) を加えた。得られた溶液を、30 分間かけて - 10 $^{\circ}\text{C}$ (内部プローブ) とした 25% (重量基準) NaOMe の MeOH 溶液 (100 mL) に加えた。次に、混合物を 0 $^{\circ}\text{C}$ 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 NH_4Cl の混合物に投入し、生成物を EtOAc で抽出した。有機相を飽和 NH_4Cl およびブラインで洗浄し、脱水し (Na_2SO_4)、濾過し、溶媒留去した。粗取得物を CH_2Cl_2 に溶かし、シリカゲル層で濾過した。留去後、溶媒を 1 : 5 Et $_2$ O / ヘキサンで攪拌して、濾過後に黄色固体 25.3 g を得た。

【 0 3 9 6 】

段階 3 : 4 - ブロモ - 6 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メチル

還流キシレン (10 mL) に対して、段階 2 のアジド化合物 (1.0 g、3.2 mmol) のキシレン (10 mL) 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 $^{\circ}\text{C}$ とし 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 (0.8 g) を得た。

【 0 3 9 7 】

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 . 5 g 、 1 . 7 6 m m o l) のトルエン (7 m L) および T H F (1 m L) 溶液に室温で、 1 M カリウム t - ブトキシド (1 . 7 6 m L 、 1 . 7 6 m m o l) を加えた。 1 5 分後、アクリル酸メチル (0 . 3 2 m L 、 3 . 5 m m o l) を加え、混合物を 1 . 5 時間還流させた。飽和 N H ₄ C l 水溶液を加えることで反応停止し、生成物を E t O A c / T H F で抽出した。有機層を H₂ O およびブラインで洗浄し、脱水し (M g S O₄) 、濾過し、溶媒留去した。中間体を E t O H (1 0 m L) に懸濁させ、濃縮し、H C l (2 m L) を加えた。 2 時間加熱還流後、混合物を冷却し、H₂ O (3 0 m L) で希釈した。生成物を C H₂ C l₂ で抽出し、有機相を H₂ O で洗浄してから、脱水させた (M g S O₄) 。濾過および減圧下での溶媒除去した後に、生成物を 1 : 2 E t O A c : ヘキサンとともに撹拌して、黄褐色固体 (0 . 4 g) を得た。

10

【 0 3 9 8 】

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 . 4 g 、 1 . 4 3 m m o l) 、ブロモ酢酸メチル (0 . 7 m L 、 7 . 1 m m o l) および Z n / C u カップル (0 . 4 6 g 、 7 . 1 m m o l) の T H F (6 m L) 中混合物を、超音波浴中で 4 5 分間懸濁させた。飽和 N H₄ C l 水溶液および E t O A c を加え、懸濁液をセライト層で濾過した。有機相を H₂ O およびブラインで洗浄し、脱水し (M g S O₄) 、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 : 1 E t O A c / ヘキサン) によって精製し、得られた中間体を C H₃ C N (1 0 m L) に溶かした。その溶液を、室温の H₂ O 浴に入った T M S C l (0 . 8 m L 、 6 . 4 m m o l) および N a I (0 . 9 5 g 、 6 . 4 m m o l) の C H₃ C N (4 m L) 中混合物を撹拌したものに加えた。飽和 N a H C O₃ 溶液および亜硫酸ナトリウムを加え、生成物を E t O A c で抽出した。有機層を H₂ O およびブラインで洗浄し、脱水し (M g S O₄) 、濾過し、溶媒留去して淡黄色固体 (0 . 4 0 g) を得た。

20

【 0 3 9 9 】

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

ビス (4 - クロロフェニル) ジスルフィド (0 . 5 9 g 、 2 . 0 7 m m o l) のジクロロエタン (1 0 m L) 溶液に室温で、S O₂ C l₂ (0 . 1 2 m L 、 1 . 5 5 m m o l) を加えた。室温で 2 5 分間撹拌後、その黄色溶液の 8 0 % を、段階 5 からのインドール (0 . 3 5 g 、 1 . 0 3 m m o l) の D M F (1 0 m L) 溶液に加えた。飽和 N a H C O₃ 溶液を加え、生成物を 1 : 1 E t₂ O / E t O A c で抽出した。有機相を H₂ O およびブラインで洗浄し、脱水し (M g S O₄) 、濾過し、溶媒留去した。粗生成物を、1 : 5 E t O A c : 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 . 3 7 g) 。

30

【 0 4 0 0 】

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

段階 6 からの生成物 (0 . 1 5 g 、 0 . 3 2 m m o l) 、N a S O₂ M e (0 . 3 0 g 、 1 . 6 m m o l) および C u I (0 . 1 6 g 、 1 . 6 m m o l) の N M P (4 m L) 中脱気懸濁液を、1 3 0 °C で終夜撹拌した。E t O A c を加え、混合物をシリカゲル層で濾過した。濾液を H₂ O およびブラインで洗浄し、脱水し (M g S O₄) 、濾過し、溶媒留去した。残留物を、1 : 2 および 1 : 1 E t O A c : 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 (2 3 m g) を得た。

40

【 0 4 0 1 】

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 - 1H - ピロロ[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 (7% Me₂SO - 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】

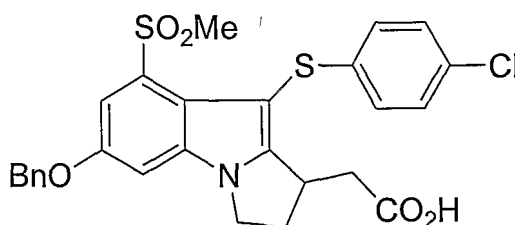
(実施例 23)

(+/-) - [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 - 1H - ピロロ[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 - 1H - 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 7 と同様にして、標題化合物を実施例 2 2 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 - 1H - ピ
ロロ[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 -
1H - ピロロ[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 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

10

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】

20

^1H NMR (7 τ d_6) 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】

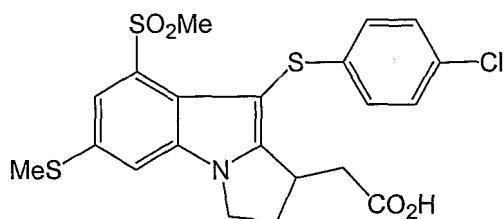
(実施例 2 4)

(+ / -) - [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

30

【0412】

【化 142】



40

【0413】

段階 1 : 2 - ブロモ - 4 - (メチルチオ) ベンズアルデヒド

2 - ブロモ - 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 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

50

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

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22段階2~8の手順に従って標題化合物を得た。

【0415】

【化143】

$^1\text{H NMR}$ (7 τ 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

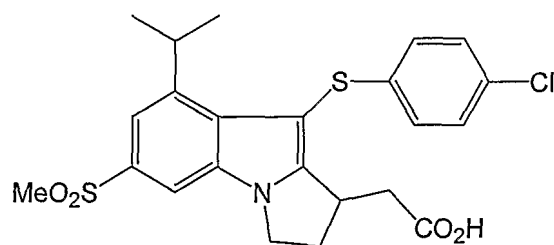
【0416】

(実施例25)

(+/-)-[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-ピロロ[1,2-a]インドール-1-イル]酢酸

【0417】

【化144】



20

【0418】

段階1: [8-ブロモ-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

[8-ブロモ-6-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ(1,2-a)インドール-1-イル]酢酸メチル(実施例22段階5の手順に従って製造、500mg、1.48mmol)のMeOH(25mL)溶液に、 Na_2WO_4 (260mg、0.79mmol)と次に H_2O_2 30%(1.6mL)をゆっくり加えた。5分後、 H_2O を加えることで反応停止し、EtOAcで抽出した。有機層を Na_2SO_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EtOAcとともに攪拌して、濾過後に標題化合物(300mg)を得た。

30

【0419】

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

55での発熱を維持するように、Mg(126mg、5.2mmol)(THF4mL中)および微量のヨウ素に-ブロモプロペン(514 μL 、5.2mmol)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 ZnBr_2 (1.16g、5.2mmol)のTHF(4mL)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) CH_2Cl_2 (19mg)を加え、さらに5分後にCuI(7mg)を加えた。段階1の生成物(200mg、0.52mmol)のTHF(3mL)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 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(130mg)を得た。

40

50

【 0 4 2 0 】

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

段階 2 の生成物 (1 3 0 m g 、 0 . 3 9 m m o l) の E t O H (3 m L) 溶液に、P d / C 1 0 % (4 0 m g) を加えた。混合物をパール水素化装置で約 0 . 3 4 M P a (5 0 p s i) にて 4 5 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。

【 0 4 2 1 】

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 - 1 H - ピロロ [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 (1 2 0 m g 、 0 . 4 2 m m o l) の 1 , 2 - ジクロロエタン (4 m L) 溶液に、S O ₂ C l ₂ (2 5 μ L 、 0 . 3 1 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 2 5 分間攪拌し、その黄色溶液を段階 3 の生成物 (1 4 0 m g 、 0 . 4 2 m m o l) の D M F (4 m L) 溶液に室温で加えた。反応混合物を 1 時間攪拌し、飽和 N a H C O ₃ 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 4 0 m g) を得た。

【 0 4 2 2 】

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

段階 4 のエステル (1 4 0 m g) の T H F / M e O H (3 / 1) 混合液中の溶液に室温で、1 M 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 を加え、溶媒を留去した。残留物を E t O A c / H ₂ O に取り、有機相をブラインで洗浄し、脱水し (M g S O ₄) 、濾過し、溶媒留去した。残留物を、1 % A c O H / 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 1 0 0 m g を得た。

【 0 4 2 3 】

【 化 1 4 5 】

¹H NMR (⁷H₂O 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, 1H).

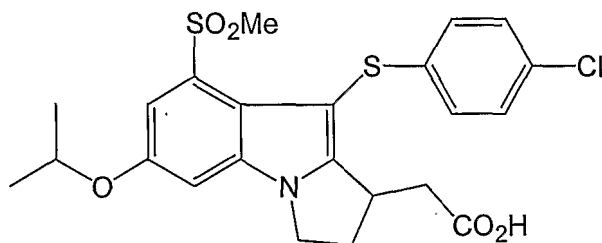
【 0 4 2 4 】

(実施例 2 6)

(+ / -) - [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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イ
ル] 酢酸

【 0 4 2 5 】

【 化 1 4 6 】



10

20

30

40

50

【 0 4 2 6 】

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 - 1 H -
ピロロ [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 - 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 3 段階 2、130 mg、0.4 mmol) の DMF (1.5 mL) 溶液に室温で、2 - ヨードプロパン (300 μ L、3 mmol) および Cs_2CO_3 (300 mg、0.92 mmol) を加えた。反応混合物を 15 分間攪拌し、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 Na_2SO_4 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 (100 mg) を得た。

10

【 0 4 2 7 】

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 - 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 (80 mg、0.23 mmol) の DMF (2 mL) 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 (70 mg) を得た。

【 0 4 2 8 】

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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢
酸

20

段階 2 のエステル (70 mg) の THF / MeOH (3 : 1) 混合液中溶液に室温で、1 M LiOH 水溶液 (1 mL) 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 Na_2SO_4 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 60 mg を得た。

【 0 4 2 9 】

【 化 1 4 7 】

^1H NMR (CDCl_3) 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

【 0 4 3 0 】

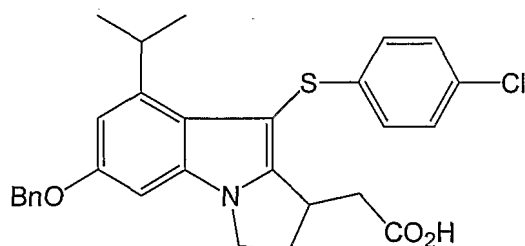
(実施例 2 7)

(+ / -) - { 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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル]
酢酸

【 0 4 3 1 】

【 化 1 4 8 】

40



【 0 4 3 2 】

段階 1 : (8 - イソプロペニル - 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

50

微量の I_2 を加えた THF (4 mL) 中の Mg (143 mg、5.8 mmol) に、
 - ブロモプロペン (583 μ L) を、60 の発熱を維持するように加えた。30 分後、
 $ZnBr_2$ (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)) CH_2Cl_2 (50
 mg) を加え、次に CuI (18.5 mg) を加えた。5 分後、(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 2 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 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 CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に 0
 で、 BBr_3 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、 CH_2Cl_2 で抽出し、 $NaHCO_3$
 の飽和水溶液で洗浄した。合わせた有機層を Na_2SO_4 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 Cs_2CO_3 (300 mg、0.92 mmol) を加
 えた。反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。飽和 NH_4Cl 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 Na_2SO_4 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 2 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、L
 iOH 水溶液 1.01 mL を加えた。反応混合物を室温で 1 時間撹拌し、AcOH を加え
 、溶媒を留去した。残留物を EtOAc / H_2O に取り、有機相をブラインで洗浄し、脱
 水し ($MgSO_4$)、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 1 4 9】

^1H NMR (7 ϵ トソ 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).

【 0 4 3 9】

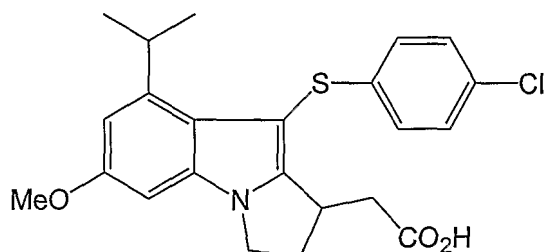
(実施例 2 8)

(+ / -) - { 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

【 0 4 4 0】

【化 1 5 0】



20

【 0 4 4 1】

実施例 2 段階 5 の生成物を用い、実施例 2 7 段階 1、2、5 および 6 の手順に従って、
標題化合物を得た。

【 0 4 4 2】

【化 1 5 1】

^1H NMR (7 ϵ トソ 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

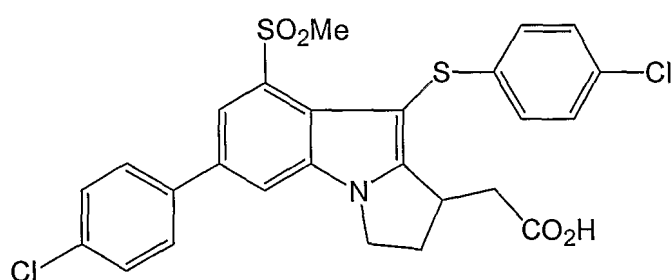
【 0 4 4 3】

(実施例 2 9)

(+ / -) - [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

【 0 4 4 4】

【化 1 5 2】



40

【 0 4 4 5】

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 - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル (実施例 2 3 段階 2、74 mg、0.28 mmol) の CH_2Cl_2 (3 mL) 溶液に 0 で、ピリジン (28 μL 、0.36 mmol) と次に Tf_2O (77 μL 、0.46 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 水溶液で反応停止し、 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 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 (63 mg) 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 - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル

段階 1 の化合物 (63 mg、0.14 mmol) の DMF (1 mL) 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 (53 mg) 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 - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル

段階 2 の化合物 (53 mg、0.089 mmol) のトルエン / EtOH 3 : 1 混合液 (4 mL) 溶液に、4 - クロロフェニルボロン酸 (28 mg、0.18 mmol)、 K_2CO_3 (18 mg、0.13 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (5.1 mg、0.04 mmol) を加えた。反応混合物を 80 で終夜攪拌した。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 (40 mg) 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 - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

段階 3 の生成物 (40 mg、0.07 mmol) 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 (35 mg) を合成した。

【 0 4 4 9 】

【 化 1 5 3 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 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 - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

【 0 4 5 1 】

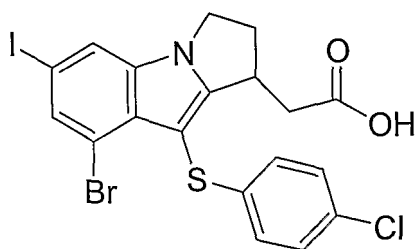
10

20

30

40

【化 1 5 4】



【0 4 5 2】

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 H_2O (900 mL) の混合物を 0 で高撹拌しながら、それに $NaNO_2$ 溶液 (H_2O 80 mL 中 16.6 g、240 mmol) を滴下した。混合物を 0 で 1 時間撹拌し、ヨウ化カリウム溶液 (H_2O 160 mL 中 64 g、387 mmol) を加えた。反応液を室温で 8 時間撹拌した。水層を Et_2O で抽出し、合わせた有機層を 10% $Na_2S_2O_3$ 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 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。

【0 4 5 3】

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 - 1 H - 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。

【0 4 5 4】

$MS (-APCI) m/z 560.1 (M-H)^+$ 。

【0 4 5 5】

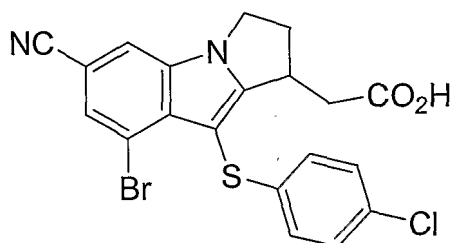
(実施例 3 1)

(+ / -) - { 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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

30

【0 4 5 6】

【化 1 5 5】



40

【0 4 5 7】

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 - 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、2.5 g、4.3 mmol) の DMF (40 mL) 溶液に、シアン化亜鉛 (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) (197 mg、0.21 mmol)、 H_2O (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、 N_2 を混合物に 2 分間吹き込んだ。反応混合物を室温で 10 時間撹拌し、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1.6 gを得た。

【0458】

MS (+APCI) m/z 476.9 (M+H)⁺。

【0459】

段階2: (+/-) - { 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 - 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て、標題化合物を得た。

10

【0460】

MS (-APCI) m/z 460.4 (M-H)⁻。

【0461】

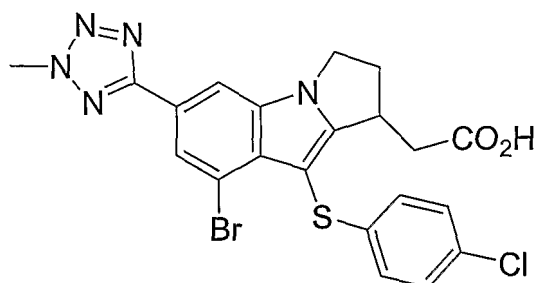
(実施例 3 2)

(+/-) - [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

【0462】

【化156】

20



【0463】

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

30

(+/-) - { 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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸メチル (実施例 3 1 段階 1 , 200 mg , 0.42 mmol) のトルエン (3 mL) 溶液に、アジドトリブチルスズ (279 mg , 0.84 mmol) を加えた。反応混合物を90℃で16時間攪拌し、AcOH (1 mL) 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 160 mg 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 - 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

段階1の生成物 (160 mg) のTHF (5 mL) 溶液を、0℃で過剰の CH_2N_2 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 130 mg 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

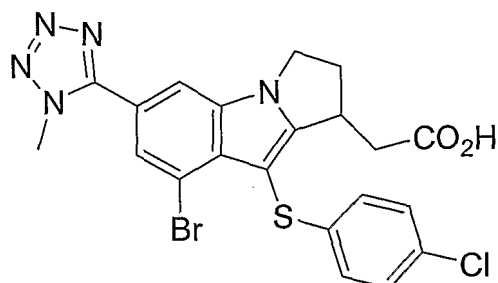
【 0 4 6 6 】

(実施例 3 3)

(+ / -) - [8 - ブロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 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

【 0 4 6 7 】

【 化 1 5 7 】



10

【 0 4 6 8 】

実施例 3 2 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 - 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] 酢酸メチルを白色固体として単離し、実施例 7 段階 1 0 に記載の手順に従って加水分解した。

20

【 0 4 6 9 】

MS (- A P C I) m / z 5 1 8 . 0 (M - H) ⁻。

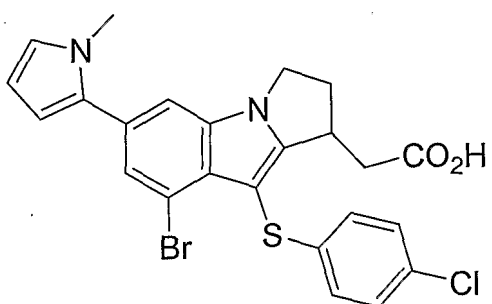
【 0 4 7 0 】

(実施例 3 4)

(+ / -) - [8 - ブロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - (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 4 7 1 】

【 化 1 5 8 】



30

【 0 4 7 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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル (実施例 3 0 参照、1 4 5 m g、0 . 2 5 m m o l) の DMF (3 m L) 溶液に、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (2 3 m g、0 . 0 2 5 m m o l)、トリフェニルアルシン (3 1 m g、0 . 1 m m o l) および 1 - メチル - 2 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - ピロール (1 1 1 m g、0 . 3 m m o l) 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 1 N H C l に投入し、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、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、1 5 % E t O A c / 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

40

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。

【 0 4 7 3 】

MS (- APCI) m / z 513 . 5 (M - H)⁻。

【 0 4 7 4 】

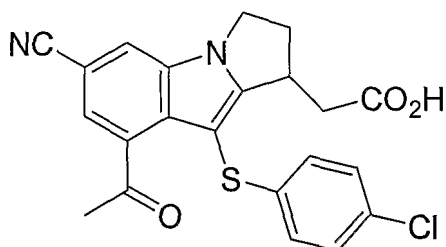
(実施例 3 5)

(+ / -) - { 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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

【 0 4 7 5 】

【 化 1 5 9 】

10



【 0 4 7 6 】

(+ / -) - { 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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸メチル (実施例 3 1 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

【 0 4 7 7 】

MS (- APCI) m / z 423 . 5 (M - H)⁻。

【 0 4 7 8 】

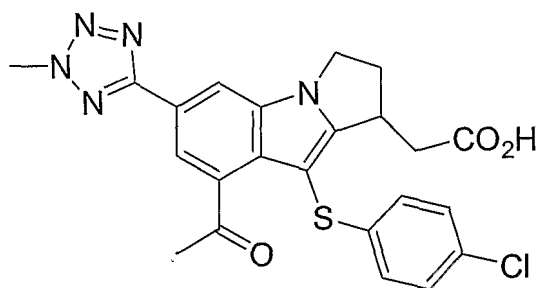
(実施例 3 6)

(+ / -) - [8 - アセチル - 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

30

【 0 4 7 9 】

【 化 1 6 0 】



40

【 0 4 8 0 】

段階 1 : (+ / -) - [8 - アセチル - 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

(+ / -) - { 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 3 2) 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。

【 0 4 8 1 】

50

MS (- APCI) m / z 479 . 9 (M - H) ⁻。

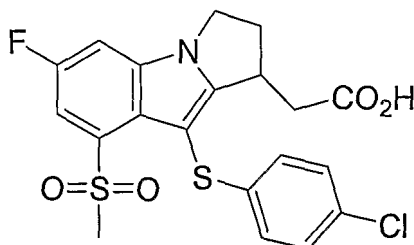
【 0 4 8 2 】

(実施例 3 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) - 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 (実施例 7 A 段階 1、400 mg、1.3 mmol) 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。

20

【 0 4 8 5 】

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、タング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。

30

【 0 4 8 6 】

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。

40

【 0 4 8 7 】

MS (- APCI) m / z 451 . 9 (M - H) ⁻。

【 0 4 8 8 】

(実施例 3 7 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 : [(1R) - 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

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。

【0489】

MS (- APCI) m / z 451 . 9 (M - H) ⁻。

10

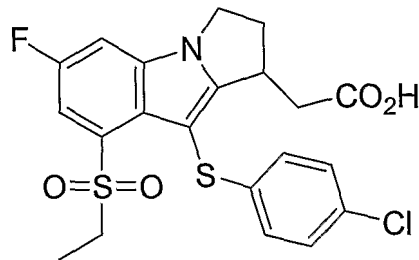
【0490】

(実施例 38)

(+ / -) - [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

【0491】

【化162】



20

【0492】

段階 1 : (+ / -) - [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

【0493】

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。

【0494】

MS (- APCI) m / z 465 . 9 (M - H) ⁻。

【0495】

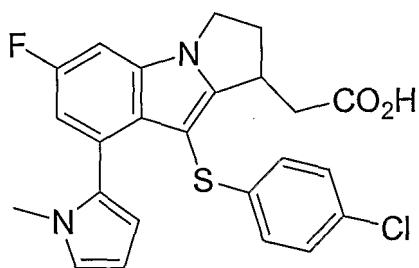
(実施例 39)

[(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

【0496】

【化 1 6 3】



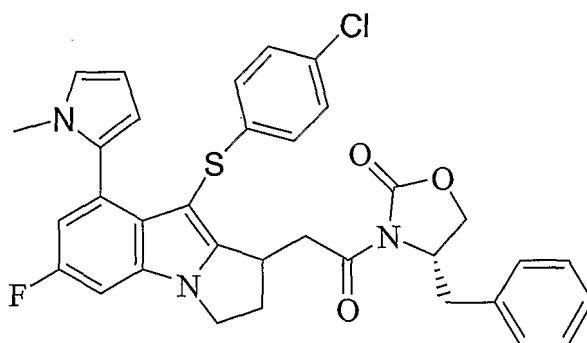
10

【 0 4 9 7】

段階 1 : (4 S) - 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 - 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] アセチル } - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【 0 4 9 8】

【化 1 6 4】



20

【 0 4 9 9】

(4 S) - 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 - 1 H - 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 7 A 段階 3、230 mg、0.38 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジ巴拉ジウム (37 mg、0.04 mmol)、トリフェニルアルシン (49 mg、0.16 mmol) および 1 - メチル - 2 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - ピロール (211 mg、0.57 mmol) を加えた。混合物を脱気し、90 で 4 時間攪拌した。反応液を 1 N 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 / 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 240 mg を橙赤色油状物として得た。

30

【 0 5 0 0】

段階 2 : [(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] インドール - 1 - イル] 酢酸

40

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

【 0 5 0 1】

MS (- APCI) m / z 453.2 (M - H)⁻。

【 0 5 0 2】

(実施例 40)

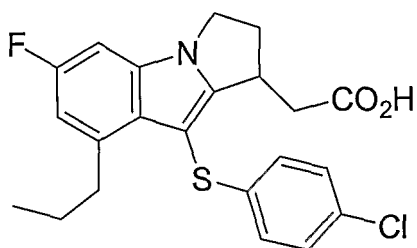
{ 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - プロピル - 2 , 3 - ジヒ

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 CH_2Cl_2 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 】

MS (- APCI) m/z 416.1 (M - H)⁻。

20

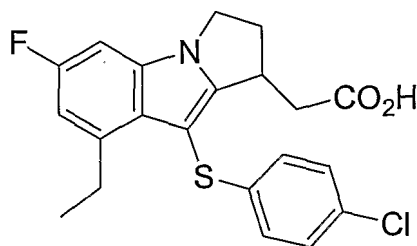
【 0 5 0 6 】

(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 で、過剰の CH_2N_2 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 CH_2Cl_2 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 70 mg 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】

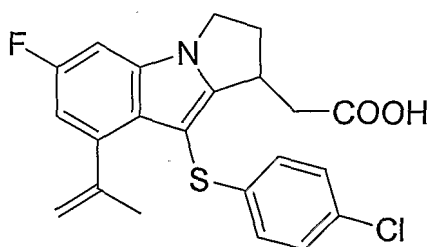
(実施例 42)

(+ / -) - { 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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

【0512】

【化167】

10



【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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸メチル (200 mg 、 0.43 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (37 mg 、 0.04 mmol) 、トリフェニルアルシン (49 mg 、 0.16 mmol) およびトリブチル (イソプロペニル) スタンナン (285 mg 、 0.86 mmol) を加えた。混合物を脱気し、90 ° で 4 時間攪拌した。反応液を 1 N 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 - 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。

20

30

【0514】

MS (- APCI) m / z 414.3 (M - H)⁻。

【0515】

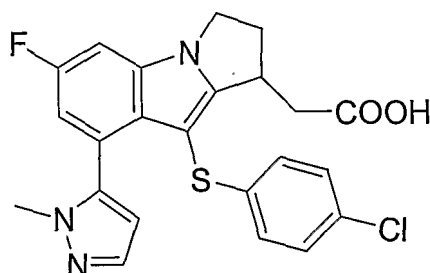
(実施例 43)

(+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 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

【0516】

【化168】

40



50

【 0 5 1 7 】

(+ / -) - { 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 (実施例 7 段階 9、200 mg、0.43 mmol) および 1 - メチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - ピラゾール (239 mg、0.64 mmol) を原料として、実施例 4 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 5 1 8 】

MS (- APCI) m / z 454.2 (M - H)⁻。

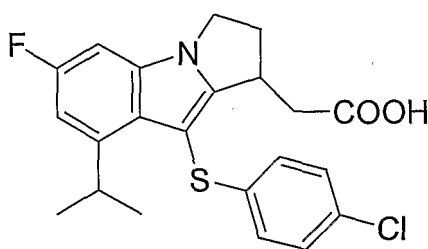
【 0 5 1 9 】

(実施例 4 4)

(+ / -) - { 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

【 0 5 2 0 】

【 化 1 6 9 】



【 0 5 2 1 】

段階 1 : (+ / -) - (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

ブロモ (イソプロピル) マグネシウム (21.5 mmol、4.2 M THF 溶液) に、THF (15 mL) に溶かした臭化亜鉛 (4.84 g、21.5 mmol) 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 (112 mg、0.15 mmol) およびヨウ化銅 (41 mg、0.21 mmol) 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 - 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 g、3.1 mmol の THF (5 mL) 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、1 N 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 600 mg を淡黄色油状物として得た。

【 0 5 2 2 】

段階 2 : (+ / -) - (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

段階 1 の化合物 (600 mg) および Pd / C (10 重量 %) 100 mg の EtOH (7 mL) 中混合物を、約 0.34 MPa (50 psi) 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 600 mg を淡黄色油状物として得た。

【 0 5 2 3 】

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 - 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 5 2 4 】

MS (- A P C I) m / z 4 1 6 . 2 (M - H) ⁻。

【 0 5 2 5 】

(実施例 4 4 A)

{ (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 6 2 A 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 4 4 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

【 0 5 2 6 】

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 1 0 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【 0 5 2 7 】

MS (- A P C I) m / z 4 1 6 . 2 (M - H) ⁻。

20

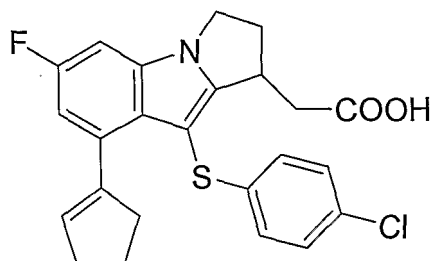
【 0 5 2 8 】

(実施例 4 5)

(+ / -) - { 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

【 0 5 2 9 】

【 化 1 7 0 】



30

【 0 5 3 0 】

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 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。

【 0 5 3 1 】

MS (- A P C I) m / z 4 4 0 . 2 (M - H) ⁻。

40

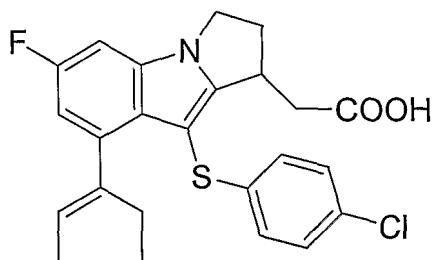
【 0 5 3 2 】

(実施例 4 6)

(+ / -) - (Z / E) - { 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 8 - [1 - エチルプロプ - 1 - エニル] - 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

【 0 5 3 3 】

【化 1 7 1】



10

【0 5 3 4】

(+/-) - { 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 (300 mg、0.64 mmol) および (Z / E) - トリブチル [1 - エチルプロピル - 1 - エニル] スタンナン (300 mg、0.84 mmol) 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。

【0 5 3 5】

MS (- APCI) m / z 442.3 (M - H)⁻。

【0 5 3 6】

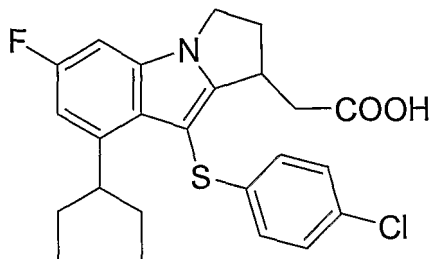
(実施例 4 7)

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

【0 5 3 7】

【化 1 7 2】



30

【0 5 3 8】

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 7 A 段階 1、500 mg、1.6 mmol) の THF (10 mL) 溶液に - 78 で、3 M MeMgBr (1.9 mmol) を加え、次に n - BuLi (4.8 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 3 - ペンタノン (700 mg) を加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、15 分間攪拌した。1 N 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 480 mg を得た。それをそのまま用いた。

40

【0 5 3 9】

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

50

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 (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。

【 0541 】

MS (- APCI) m/z 444.3 (M - H)⁻。

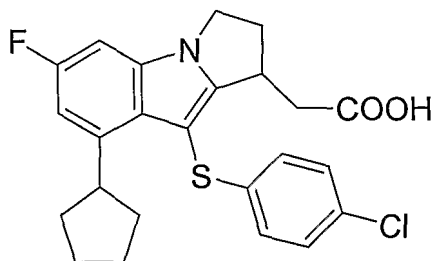
【 0542 】

(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 - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

【 0543 】

【 化 173 】



【 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) 酢酸メチル (実施例 7 段階 8、300 mg、0.92 mmol) 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。

【 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 - ピロロ [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 H_2 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。

【 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。

【 0547 】

10

20

30

40

50

MS (- APCI) m / z 442 . 2 (M - H) ⁻。

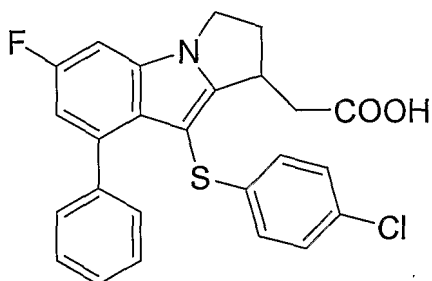
【 0548 】

(実施例 49)

(+ / -) - { 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

【 0549 】

【 化 174 】



10

【 0550 】

(+ / -) - { 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 (200 mg、0 . 43 mmol) 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。

20

【 0551 】

MS (- APCI) m / z 450 . 0 (M - H) ⁻。

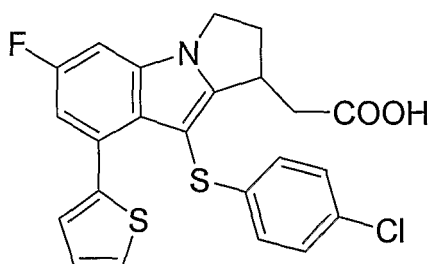
【 0552 】

(実施例 50)

(+ / -) - { 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

【 0553 】

【 化 175 】



30

【 0554 】

(+ / -) - { 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。

40

【 0555 】

MS (- APCI) m / z 456 . 1 (M - H) ⁻。

【 0556 】

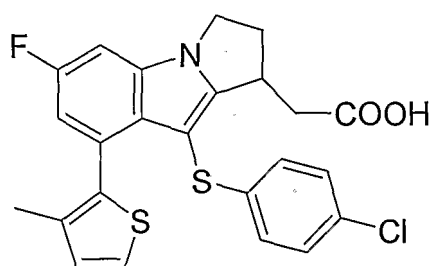
(実施例 51)

(+ / -) - [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

【 0 5 5 7 】

【 化 1 7 6 】



10

【 0 5 5 8 】

(+/-) - { 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 } 酢酸メチルおよびトリブチル (3 - メチルチエン - 2 - イル) スタンナンを原料として、実施例 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。

【 0 5 5 9 】

MS (- APCI) m / z 470 . 0 (M - H) ⁻。

【 0 5 6 0 】

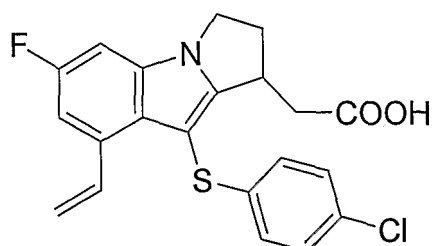
(実施例 5 2)

(+/-) - { 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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

20

【 0 5 6 1 】

【 化 1 7 7 】



30

【 0 5 6 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 } 酢酸メチルおよびトリブチル (ビニル) 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。

【 0 5 6 3 】

【 化 1 7 8 】

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).

40

【 0 5 6 4 】

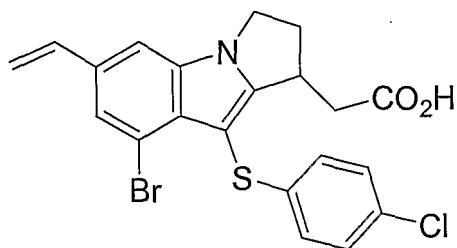
(実施例 5 3)

(+/-) - { 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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

【 0 5 6 5 】

50

【化 179】



【0566】

10

{ 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 参照、200 mg、0.35 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (32 mg、0.035 mmol)、トリフェニルアルシン (43 mg、0.14 mmol) およびトリブチル (ビニル) スタンナン (166 mg、0.53 mmol) 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 1 N 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、(+ / -) - { 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 - 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。

20

【0567】

MS (- APCI) m/z 460.3 (M - H)⁻。

【0568】

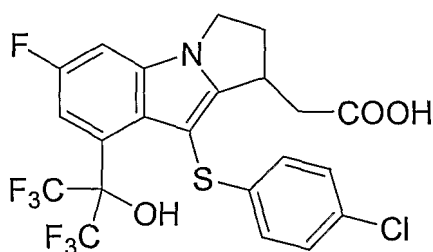
(実施例 54)

(+ / -) - { 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 - 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

【0569】

30

【化 180】



【0570】

40

段階 1 : (+ / -) - { 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

(+ / -) - (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 (300 mg、1 mmol) の THF (7 mL) 溶液に - 78 で、3 M MeMgBr (1.2 mmol) を加え、次に n - BuLi (3 mmol、1.6 M 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 (700 mg) を加えた。反応液を昇温させて - 40 とし、15 分間攪拌した。1 N 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

50

、溶液を冷却して0とし、過剰のCH₂N₂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180mg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/z540.3(M-H)⁻。

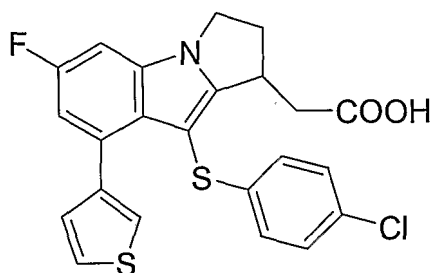
【0573】

(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-ブromo-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/z455.9(M-H)⁻。

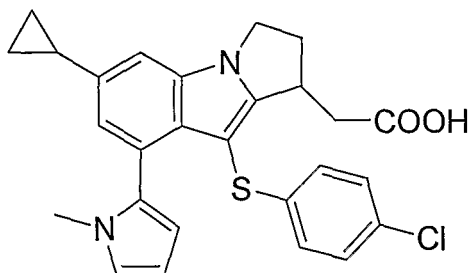
【0577】

(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-ブromo-9-[(4-クロロフェニル)チオ]-6-シク

ロブロピル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

(+ / -) - { 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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸メチル (実施例 53、100mg) の THF (3 mL) 溶液に、 CH_2N_2 (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 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 (- AP CI) m/z 475 . 1 (M - H) ⁻。

【0582】

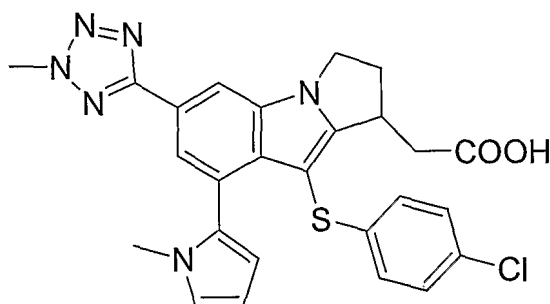
(実施例 57)

(+ / -) - [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 - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

20

【0583】

【化 183】



30

【0584】

(+ / -) - [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) および 1 - メチル - 2 - (トリブチルスチル) - 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 (- AP CI) m/z 517 . 0 (M - H) ⁻。

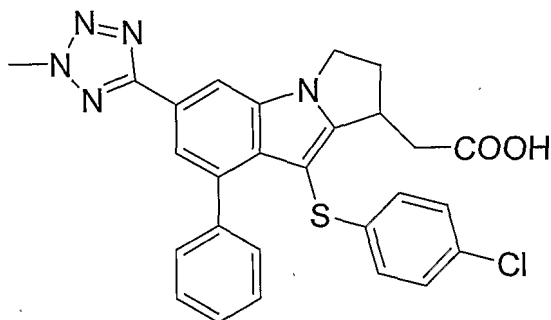
【0586】

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

【0587】

【化 1 8 4】



10

【0 5 8 8】

(+/-) - [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。

【0 5 8 9】

MS (- APCI) m / z 514 . 0 (M - H) ⁻。

【0 5 9 0】

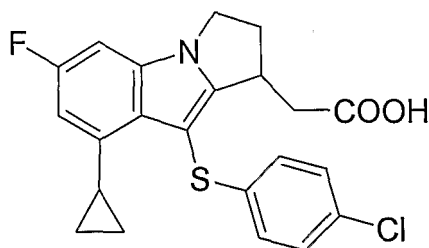
(実施例 5 9)

(+/-) - { 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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

20

【0 5 9 1】

【化 1 8 5】



30

【0 5 9 2】

段階 1 : (+ / -) - (6 - フルオロ - 8 - ビニル - 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 - 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 、 330 mg 、 1 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (92 mg 、 0 . 1 mmol) 、トリフェニルアルシン (122 mg 、 0 . 4 mmol) およびトリブチル (ビニル) スタンナン (475 mg 、 1 . 5 mmol) を加えた。混合物を脱気し、60 で 12 時間撹拌した。反応液を 1 N 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 200 mg を黄色油状物として得た。

40

【0 5 9 3】

段階 2 : (+ / -) - (8 - 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) 酢酸メチル

段階 1 の化合物 (100 mg) を原料として、実施例 5 6 段階 1 に記載の手順に従って、標題化合物 (70 mg 、 無色油状物) を合成した。

【0 5 9 4】

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 - 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 5 9 5 】

MS (- A P C I) m / z 4 1 4 . 0 (M - H) ⁻。

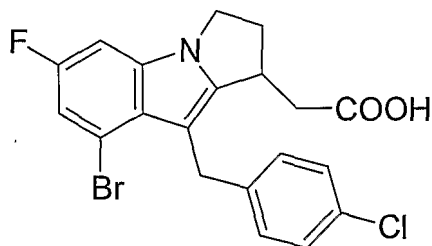
【 0 5 9 6 】

(実施例 6 0)

(+ / -) - [8 - ブロモ - 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

【 0 5 9 7 】

【 化 1 8 6 】



【 0 5 9 8 】

段階 1 : (+ / -) - [8 - ブロモ - 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

トリフルオロ酢酸 (7 9 m g 、 0 . 7 m m o l) およびトリエチルシラン (1 6 1 m g 、 1 . 3 8 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (1 m L) 中混合物に 0 で、(+ / -) - (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 0 m g 、 0 . 4 6 m m o l) および 4 - クロロベンズアルデヒド (7 1 m g 、 0 . 5 1 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (3 m L) 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 % E t O A c / 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 5 m g を得た。

【 0 5 9 9 】

段階 2 : (+ / -) - [8 - ブロモ - 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

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。

【 0 6 0 0 】

MS (- A P C I) m / z 4 3 6 . 0 (M - H) ⁻。

【 0 6 0 1 】

(実施例 6 1)

(+ / -) - [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

【 0 6 0 2 】

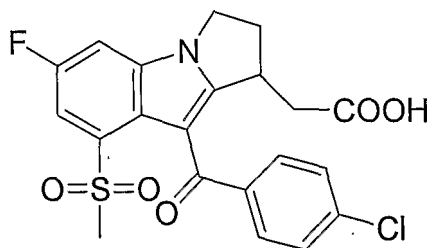
10

20

30

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 - 1H - 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 - 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、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℃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 1N 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 - 1H - 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℃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 - 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。

30

【0605】

MS (-APCI) m/z 448.0 (M-H)⁻。

【0606】

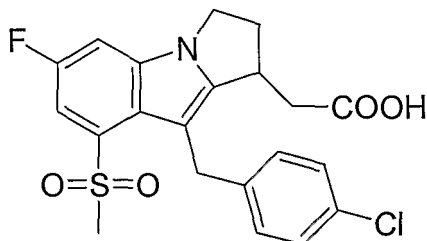
(実施例62)

(+/-) - [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 - 1H - ピロロ[1, 2-a]インドール - 1 - イル] 酢酸

40

【0607】

【化 188】



50

【 0 6 0 8 】

(+ / -) - [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 3 7 段階 2) を原料として、実施例 6 0 段階 1 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 6 0 9 】

MS (- APCI) m / z 434 . 0 (M - H) ⁻。

【 0 6 1 0 】

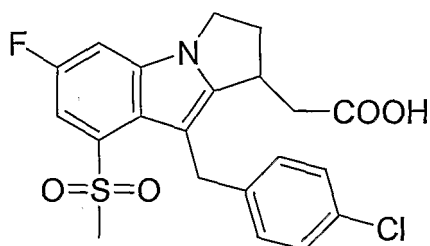
(実施例 6 2 A)

[(1 R) - 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

10

【 0 6 1 1 】

【 化 1 8 9 】



20

【 0 6 1 2 】

段階 1 : [(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

(+ / -) - (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 7 A 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、[(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] 酢酸と同定された。

30

【 0 6 1 3 】

段階 2 : [(1 R) - 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 の化合物を原料として、実施例 3 7 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。

【 0 6 1 4 】

段階 3 : [(1 R) - 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

段階 2 の化合物を原料として、実施例 6 0 段階 1 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 6 1 5 】

MS (- APCI) m / z 434 . 1 (M - H) ⁻。

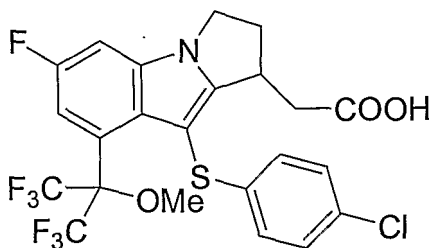
【 0 6 1 6 】

(実施例 6 3)

(+ / -) - { 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

【 0 6 1 7 】

【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 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

20

標題化合物 100 mg を得た。それをそのまま用いた。

【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。

【0620】

MS (- APCI) m / z 554 . 2 (M - H) ⁻。

【0621】

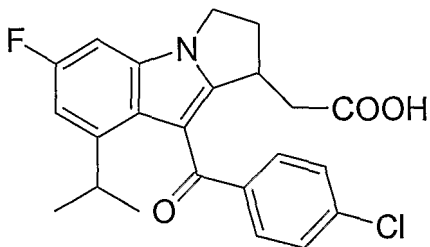
(実施例 64)

(+ / -) - [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

30

【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

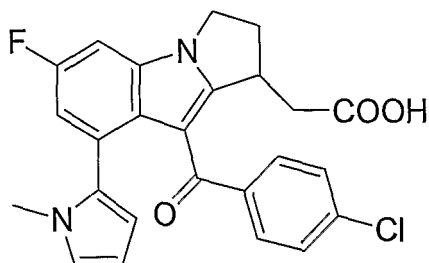
【 0 6 2 5 】

(実施例 6 5)

(+ / -) - [9 - (4 - クロロベンゾイル) - 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

【 0 6 2 6 】

【 化 1 9 2 】



10

【 0 6 2 7 】

(+ / -) - [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 (実施例 6 9) 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 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 6 2 8 】

MS (- APCI) m / z 449 . 1 (M - H) ⁻。

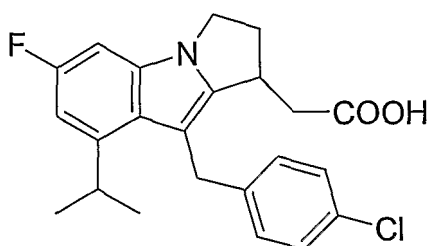
【 0 6 2 9 】

(実施例 6 6)

(+ / -) - [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

【 0 6 3 0 】

【 化 1 9 3 】



30

【 0 6 3 1 】

(+ / -) - (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 2) を原料として、実施例 6 0 段階 1 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 6 3 2 】

MS (- APCI) m / z 398 . 0 (M - H) ⁻。

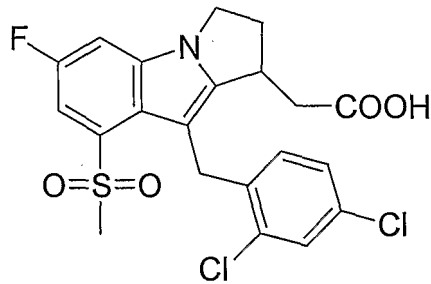
【 0 6 3 3 】

(実施例 6 7)

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

【 0 6 3 4 】

【化 1 9 4】



10

【0 6 3 5】

[(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、120mg、0.37mmol)および2,4-ジクロロベンズアルデヒド(71mg、0.51mmol)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。

【0 6 3 6】

MS(-APCI)m/z 469.9(M-H)⁻。

【0 6 3 7】

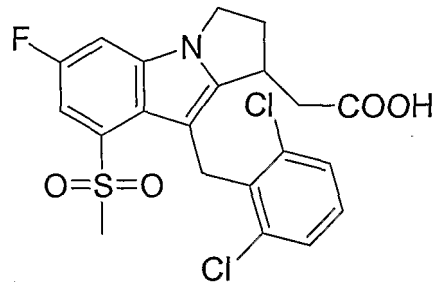
(実施例68)

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

【0 6 3 8】

【化 1 9 5】



30

【0 6 3 9】

[(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、64mg、0.2mmol)および2,6-ジクロロベンズアルデヒド(39mg、0.22mmol)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。

【0 6 4 0】

MS(-APCI)m/z 470.0(M-H)⁻。

40

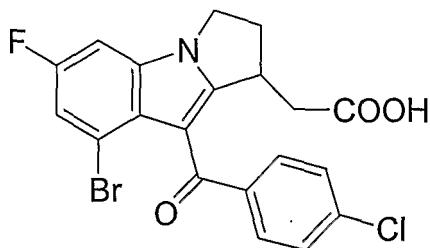
【0 6 4 1】

(実施例69)

(+/-)-[8-ブromo-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

【0 6 4 2】

【化 1 9 6】



【 0 6 4 3】

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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル (実施例 6 1 段階 1) を原料として、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 6 4 4】

MS (- APCI) m / z 449 . 9 (M - H) ⁻。

【 0 6 4 5】

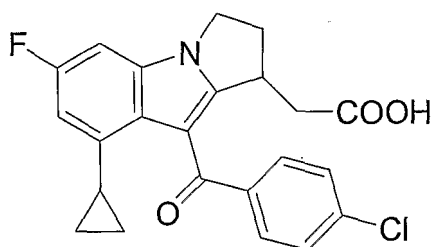
(実施例 7 0)

(+/-) - [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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

20

【 0 6 4 6】

【化 1 9 7】



30

【 0 6 4 7】

(+/-) - [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 (実施例 6 1 段階 1) を原料として、実施例 5 9 段階 1 および 2 ならびに実施例 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 6 4 8】

【化 1 9 8】

¹H NMR (7 ϵ トソ -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

【 0 6 4 9】

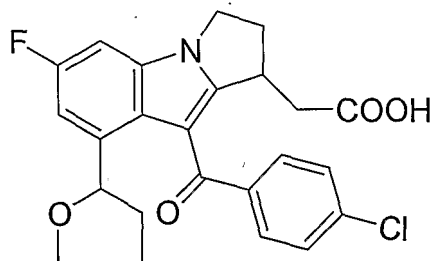
(実施例 7 1)

(+/-) - [9 - (4 - クロロベンゾイル) - 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 6 5 0】

50

【化 1 9 9】



【 0 6 5 1】

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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸 (実施例 6 9) を原料として、実施例 1 9 段階 1、実施例 2 0 段階 1 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 6 5 2】

MS (- APCI) m / z 442 . 1 (M - H) ⁻。

【 0 6 5 3】

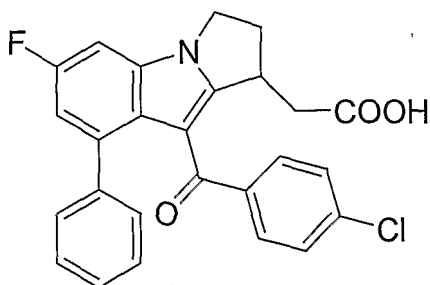
(実施例 7 2)

(+/-) - [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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

20

【 0 6 5 4】

【化 2 0 0】



30

【 0 6 5 5】

(+/-) - [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 (実施例 6 1 段階 1、100 mg、0.22 mmol) およびトリブチル (フェニル) スタンナン (121 mg、0.33 mmol) 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。

【 0 6 5 6】

MS (- APCI) m / z 446 . 0 (M - H) ⁻。

【 0 6 5 7】

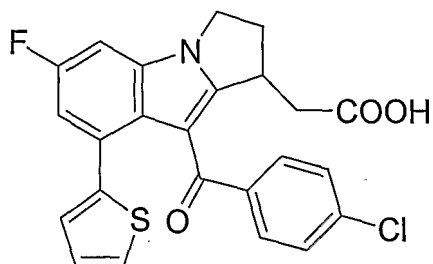
40

(実施例 7 3)

(+/-) - [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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【 0 6 5 8】

【化 2 0 1】



【 0 6 5 9 】

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 - 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。

【 0 6 6 0 】

MS (- APCI) m / z 4 5 2 . 2 (M - H) ⁻ .

【 0 6 6 1 】

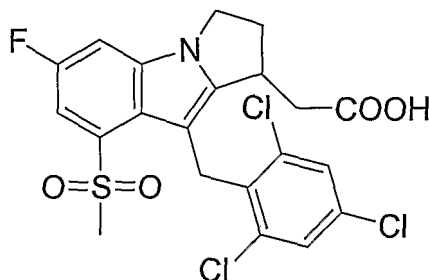
(実施例 7 4)

(+/-) - [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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

20

【 0 6 6 2 】

【化 2 0 2】



30

【 0 6 6 3 】

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 - 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) 酢酸メチル (実施例 7 段階 8 、 3 2 6 m g 、 1 m m o l) および 2 , 4 , 6 - トリクロロベンズアルデヒド (2 5 0 m g 、 1 . 2 m m o l) を原料として、実施例 6 0 段階 1 に記載の手順に従って、標題化合物 (3 5 0 m g) を合成した。

40

【 0 6 6 4 】

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 - 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 6 1 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 6 6 5 】

MS (- APCI) m / z 5 0 4 . 2 (M - H) ⁻ .

【 0 6 6 6 】

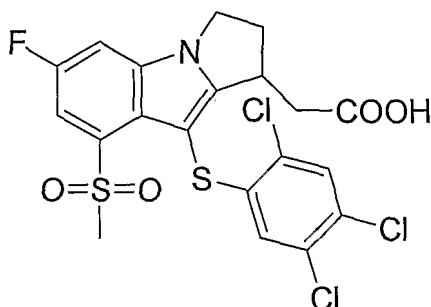
50

(実施例 75)

(+/-) - { 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 - 1H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

【0667】

【化203】



10

【0668】

段階 1 : (+/-) - { 8 - ブロモ - 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 - 1H - 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 - 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、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。

【0669】

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 - 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 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。

30

【0670】

【化204】

$^1\text{H NMR}$ (メタノール- d_6) 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).

【0671】

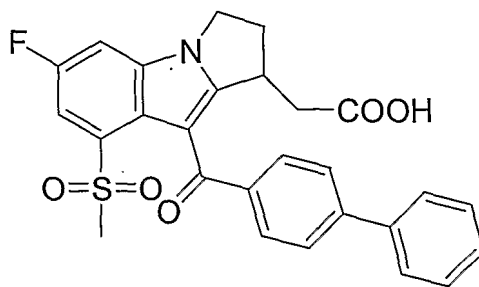
(実施例 76)

(+/-) - { 9 - (1, 1 - ビフェニル - 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 - 1H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

【0672】

40

【化 2 0 5】



10

【 0 6 7 3】

4 - ビフェニルカルボニルクロライド (72 mg、0.33 mmol) 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 (35 mg、0.11 mmol) を原料として、実施例 6 1 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 6 7 4】

MS (-APCI) m/z 490.2 (M-H)⁻。

【 0 6 7 5】

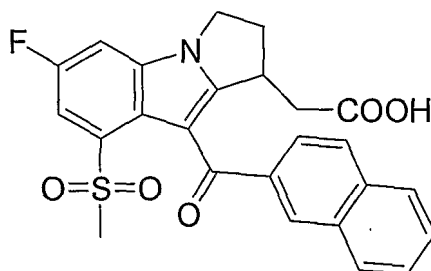
(実施例 7 7)

(+/-) - [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

20

【 0 6 7 6】

【化 2 0 6】



30

【 0 6 7 7】

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 (343 mg、1.8 mmol) 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、200 mg、0.6 mmol) を原料として、実施例 6 1 段階 1 に記載の手順に従って、標題化合物 (250 mg、淡黄色固体) を合成した。

40

【 0 6 7 8】

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 (190 mg、0.4 mmol) を原料として、実施例 6 1 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 6 7 9】

MS (-APCI) m/z 464.1 (M-H)⁻。

【 0 6 8 0】

(実施例 7 8)

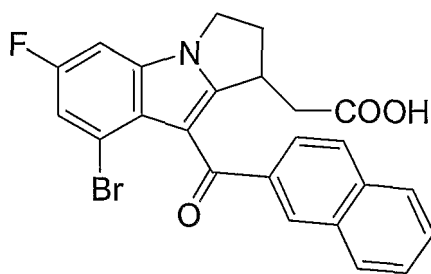
(+/-) - [8 - ブロモ - 6 - フルオロ - 9 - (2 - ナフトイル) - 2, 3 - ジヒド

50

ロ - 1 H - ピロロ [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 - ピロロ [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 1 0 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【 0 6 8 3 】

MS (- APCI) m / z 464 . 0 (M - H) ⁻。

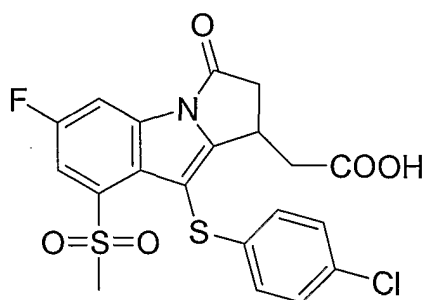
【 0 6 8 4 】

(実施例 7 9)

(+ / -) - [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 - ピロロ [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、11 mmol) の THF (50 mL) 溶液に - 30 で、水素化アルミニウムジイソブチル (33 mmol、1.5 M トルエン溶液) を加えた。混合物を - 30 で 1 時間攪拌し、1 N HCl 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 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。

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、11 mmol) の CH₂Cl₂ (100 mL) 溶液に室温で、デス - マーチンペルヨージナン (6.4 g、15 mmol) を加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌し、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加えた。混合物をセライト層で濾過し、濾液を 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 30 % 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 2 g を得た。

50

【 0 6 8 8 】

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

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 (1 . 8 g、7 . 4 m m o l) の T H F (1 0 0 m L) 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 (5 g、1 4 m m o l) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、混合物を 4 0 % E t O A c 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 2 0 % E t O A c 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 . 6 g を得た。

【 0 6 8 9 】

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 - 1 H - 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 . 6 7 g、1 0 . 4 m m o l) の E t O H (3 0 m L) 溶液に室温で、ナトリウムメトキシド (2 . 2 6 m L、2 5 % M e O H 溶液) を加えた。混合物を 5 分間攪拌し、段階 3 の化合物 (1 . 3 g、4 . 2 m m o l) の E t O H (1 0 m L) 溶液を加えた。混合物を 7 5 で 1 2 時間攪拌し、飽和 N H ₄ C l 水溶液を加え、水層を 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 2 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 1 . 6 g を得た。

【 0 6 9 0 】

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

段階 4 の化合物 (1 g、2 . 4 m m o l) の D M S O (2 0 m L) 溶液に室温で、塩化ナトリウム (4 2 0 m g、7 . 2 m m o l) および H ₂ O (2 6 0 m g、1 4 . 4 m m o l) を加えた。混合物を 1 2 0 で 3 時間攪拌し、H ₂ O と C H ₂ C l ₂ との間で分液を行った。水層を C H ₂ C l ₂ で抽出し、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、濃縮して標題化合物 9 0 0 m g を得た。

【 0 6 9 1 】

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 - 1 H - 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 . 2 m m o l) 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 (5 0 0 m g、純度 6 0 % の黄色油状物として) を合成した。

【 0 6 9 2 】

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 - 1 H - 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 (5 0 0 m g、1 . 0 6 m m o l) を原料として、実施例 6 1 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 4 0 % E t O A c / 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 0 0 m g を得た。

【 0 6 9 3 】

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

段階 7 の化合物 (4 0 m g) の 2 - ブタノン (4 m L) 溶液に、6 N H C l (0 . 5 m L) を加えた。混合物を 8 0 で 3 時間攪拌し、冷却して室温とし、H ₂ O で希釈し、水層を 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

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】

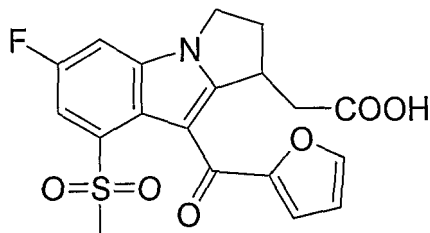
(実施例 80)

(+ / -) - [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 - 1 H - 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 - 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 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】

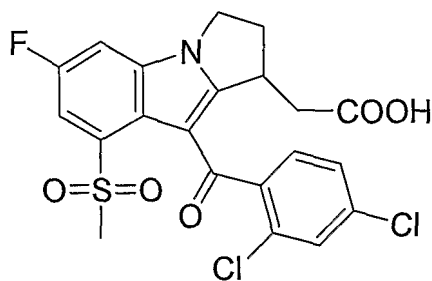
(実施例 81)

(+ / -) - [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 - 1 H - 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 - 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 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)

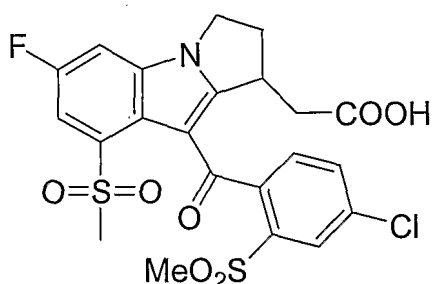
(+ / -) - [9 - [4 - クロロ - 2 - (メチルスルホニル) ベンゾイル] - 6 - フル

50

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

【0704】

【化211】



10

【0705】

(+/-) - (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 - 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。

【0706】

MS (-APCI) m/z 526.1 (M-H)⁻。

20

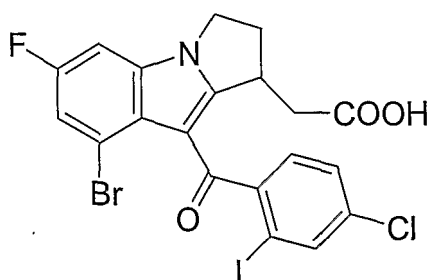
【0707】

(実施例 83)

(+/-) - [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

【0708】

【化212】



30

【0709】

(+/-) - (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 - 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

【0710】

MS (-APCI) m/z 576.0 (M-H)⁻。

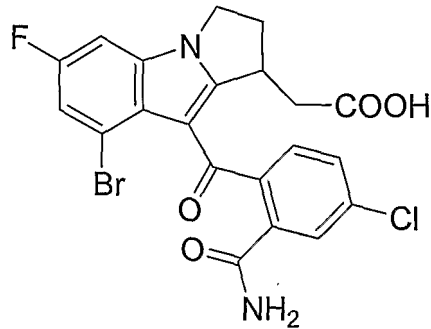
【0711】

(実施例 84)

(+/-) - {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

【0712】

【化 2 1 3】



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 - 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 - 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] 酢酸メチル (実施例 8 3 参照、150 mg、0.25 mmol) を原料として、実施例 3 1 段階 1 に記載の方法に従って、標題化合物 (100 mg、褐色様固体) を合成した。

【0714】

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 - 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 (30 mg) の THF / MeOH 3 / 1 混合液 (3 mL) 溶液に、1 N LiOH (1 mL、水溶液) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、AcOH (0.5 mL) およびブライン (5 mL) 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 18 mg を白色固体として得た。

【0715】

MS (- APCI) m / z 491.0 (M - H)⁻。

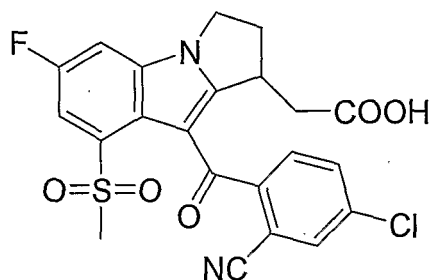
【0716】

(実施例 8 5)

(+ / -) - [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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【0717】

【化 2 1 4】



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 - 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 4 段階 1) を原料として、実施例 6 1 段階 2 および実施例 7 段階 1 0 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) ⁻。

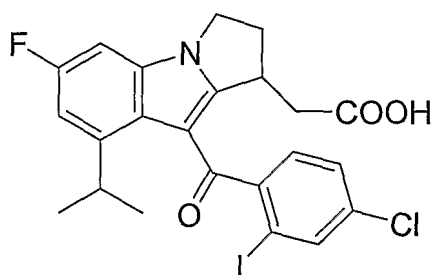
【0720】

(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

【0721】

【化215】



10

【0722】

4 - クロロ - 2 - ヨードベンゾイルクロライド (542 mg、1 . 8 mmol) および [(1R) - 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、173 mg、0 . 6 mmol) 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】

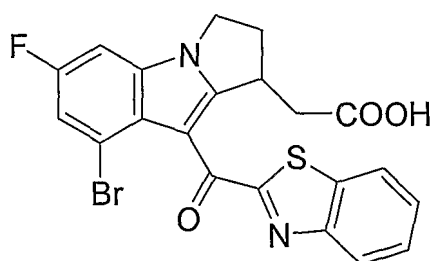
(実施例 87)

(+ / -) - [9 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イルカルボニル) - 8 - 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

30

【0725】

【化216】



40

【0726】

(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) 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】

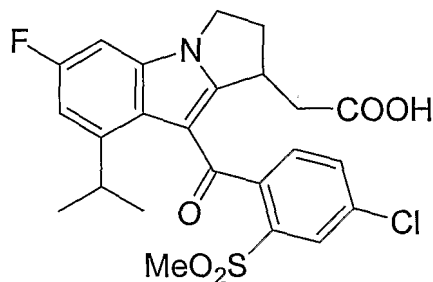
50

(実施例 88)

{ (1R) - 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 】

[(1R) - 9 - (4 - クロロ - 2 - ヨードベンゾイル) - 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] 酢酸メ
チル (実施例 86 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 1 0 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 (- APCI) m / z 490 . 3 (M - H) ⁻。

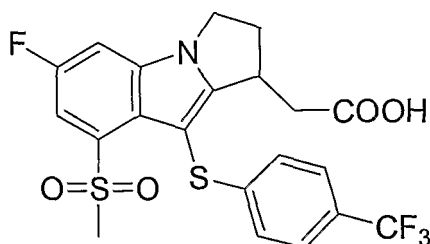
【 0 7 3 2 】

(実施例 89)

((1R) - 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 : ((1R) - 8 - ブロモ - 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 m g 、 1 . 28 m
m o l) および [(1R) - 8 - ブロモ - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ

50

口 [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル) 酢酸メチル (実施例 6 2 A 、 2 0 0 m g 、 0 . 6 4 m m o l) 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 (2 8 0 m g 、 純度 7 0 %) を合成した。

【 0 7 3 6 】

段階 3 : ((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

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 1 0 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【 0 7 3 7 】

MS (- A P C I) m / z 4 8 6 . 3 (M - H) ⁻。

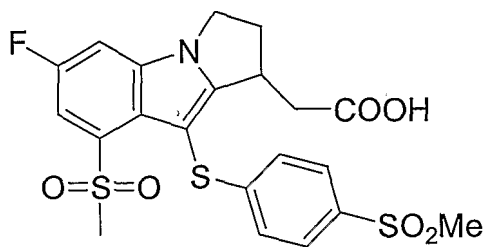
【 0 7 3 8 】

(実施例 9 0)

((1 R) - 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 9 - { [4 - (メチルスルホニル) 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 9 】

【 化 2 1 9 】



【 0 7 4 0 】

段階 1 : 1 - ブロモ - 4 - [(4 - ブロモフェニル) ジチオ] ベンゼン

4 - ブ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。

【 0 7 4 1 】

段階 2 : { (1 R) - 8 - ブロモ - 9 - [(4 - ブロモフェニル) 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

1 - ブロモ - 4 - [(4 - ブロモフェニル) ジチオ] ベンゼンおよび (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 (実施例 6 2 A) を原料として、実施例 7 段階 9 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【 0 7 4 2 】

段階 3 : ((1 R) - 6 - フルオロ - 8 - (メチルスルホニル) - 9 - { [4 - (メチルスルホニル) 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

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 1 0 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【 0 7 4 3 】

MS (- A P C I) m / z 4 9 6 . 3 (M - H) ⁻。

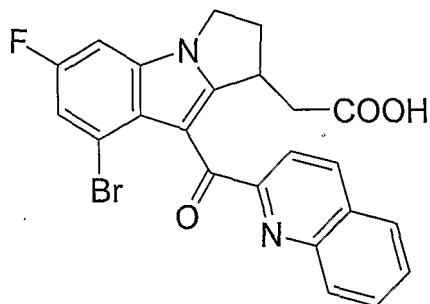
【 0 7 4 4 】

(実施例 9 1)

(+ / -) - [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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【 0 7 4 5 】

【化 2 2 0】



10

【0 7 4 6】

(+/-) - (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) 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 1 0 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0 7 4 7】

MS (- APCI) m / z 465 . 2 (M - H) ⁻。

【0 7 4 8】

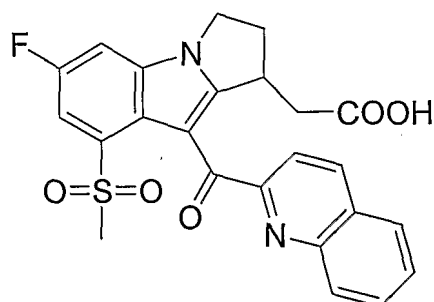
(実施例 9 2)

(+/-) - [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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

20

【0 7 4 9】

【化 2 2 1】



30

【0 7 5 0】

[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 - 1 H - 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 1 0 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【0 7 5 1】

MS (- APCI) m / z 465 . 2 (M - H) ⁻。

【0 7 5 2】

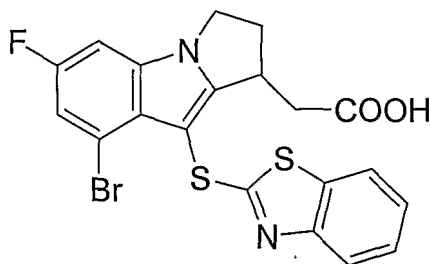
(実施例 9 3)

(+/-) - [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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

40

【0 7 5 3】

【化 2 2 2】



【 0 7 5 4】

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。

【 0 7 5 5】

段階 2 : (+ / -) - [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 - 1 H - 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 - 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) を原料として、実施例 7 段階 9 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 7 5 6】

MS (- A P C I) m / z 4 7 6 . 9 (M - H) ⁻。

【 0 7 5 7】

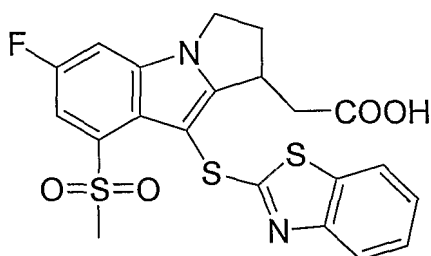
(実施例 9 4)

(+ / -) - [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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【 0 7 5 8】

30

【化 2 2 3】



【 0 7 5 9】

40

[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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル (実施例 9 3 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 1 0 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【 0 7 6 0】

MS (- A P C I) m / z 4 7 5 . 0 (M - H) ⁻。

【 0 7 6 1】

(実施例 9 5)

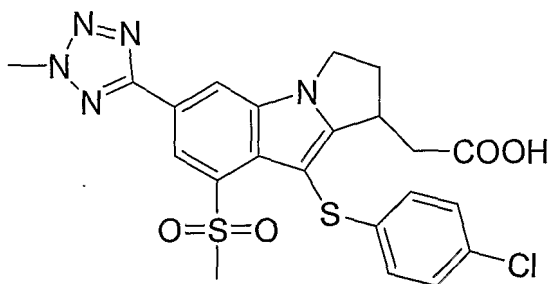
(+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 8 - (メチルスルホニル) - 6 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a]

50

1, 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【 0 7 6 2 】

【 化 2 2 4 】



10

【 0 7 6 3 】

(+ / -) - [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 3 2 参照、70 mg、0.13 mmol) を原料として、実施例 6 1 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 7 6 4 】

MS (- APCI) m / z 516.1 (M - H)⁻。

20

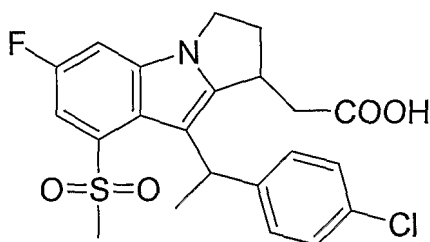
【 0 7 6 5 】

(実施例 9 6)

(+ / -) - [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

【 0 7 6 6 】

【 化 2 2 5 】



30

【 0 7 6 7 】

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 tert - 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 6 9、500 mg) のトルエン (10 mL) 溶液に 100 で、1, 1 - ジtert - ブトキシ - N , N - ジメチルメタンアミン (0.7 mL) をゆっくり加えた。混合物を 110 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、標題化合物 410 mg を得た。

40

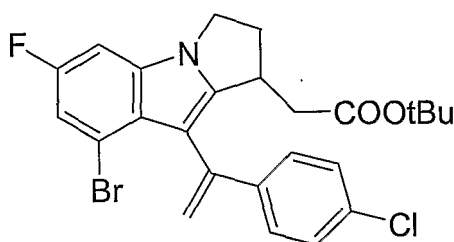
【 0 7 6 8 】

段階 2 : (+ / -) - { 8 - ブロモ - 9 - [1 - (4 - クロロフェニル) ピニル] - 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 tert - ブチル

50

【 0 7 6 9 】

【 化 2 2 6 】



10

【 0 7 7 0 】

メチルトリフェニルホスホニウムブロマイド (536 mg、1.5 mmol) の THF (7 mL) 懸濁液に室温で、カリウム *tert*-ブトキシド (1.5 mL、1 M 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 (190 mg、0.38 mmol) の THF (7 mL) 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 150 mg を得た。

【 0 7 7 1 】

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 - 1 H - 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 (108 mg、0.21 mmol) を原料として、加水分解を行わなかった以外は実施例 6 1 段階 2 に記載の方法に従って、標題化合物 (80 mg) を合成した。

【 0 7 7 2 】

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 - 1 H - 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 (78 mg) および Pd / C (10 重量%) 20 mg の EtOH (3 mL) 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 75 mg を得た。それをそのまま用いた。

【 0 7 7 3 】

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 - 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 (75 mg) およびトリフルオロ酢酸 (0.9 mL) の CH₂Cl₂ (3 mL) 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、

40

標題化合物 35 mg を得た。

【 0 7 7 4 】

MS (- APCI) m / z 448 . 2 (M - H)⁻。

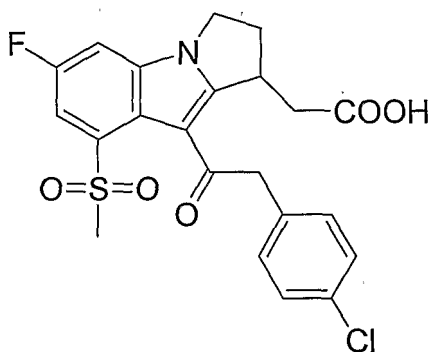
【 0 7 7 5 】

(実施例 9 7)

(+ / -) - [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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【 0 7 7 6 】

【化 2 2 7】



10

【0 7 7 7】

(+/-)-(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)アセチルクロライドを原料として、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。

【0 7 7 8】

MS(-APCI)m/z 462.1(M-H)⁻。

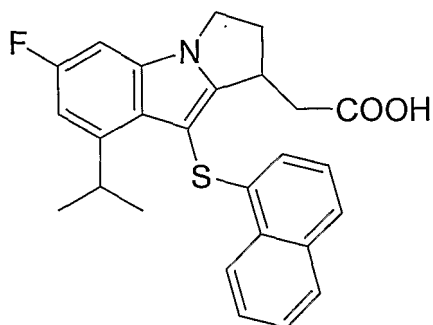
【0 7 7 9】

(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

【0 7 8 0】

【化 2 2 8】



30

【0 7 8 1】

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。

【0 7 8 2】

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。

【0 7 8 3】

MS(-APCI)m/z 432.0(M-H)⁻。

【0 7 8 4】

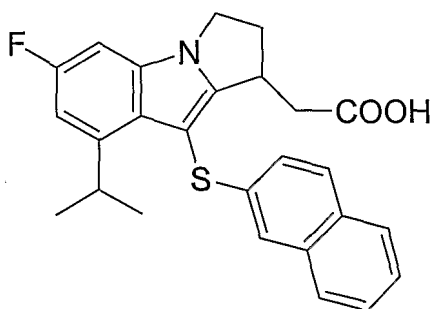
(実施例99)

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-1H-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89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-1H-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-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。

【0788】

MS(-APCI)m/z 432.0 (M-H)⁻。

【0789】

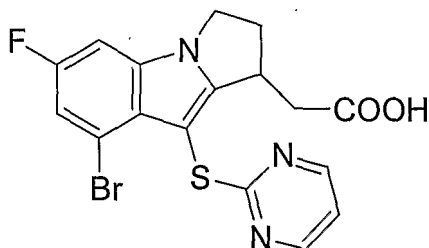
(実施例100)

(+/-) - [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

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89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-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

2-(ピリミジン-2-イルジチオ)ピリミジンおよび(+/-) - (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。

【 0 7 9 3 】

MS (- A P C I) m / z 4 2 0 . 0 (M - H) ⁻。

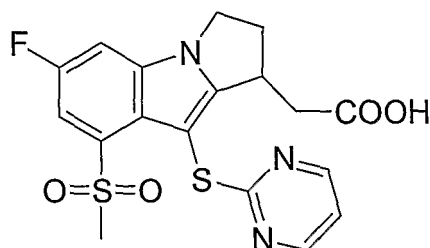
【 0 7 9 4 】

(実施例 1 0 1)

(+ / -) - [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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【 0 7 9 5 】

【 化 2 3 1 】



10

【 0 7 9 6 】

[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
- 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 0 0 参照)
を原料として、実施例 6 1 段階 2 ならびに実施例 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 7 9 7 】

MS (- A P C I) m / z 4 2 0 . 0 (M - H) ⁻。

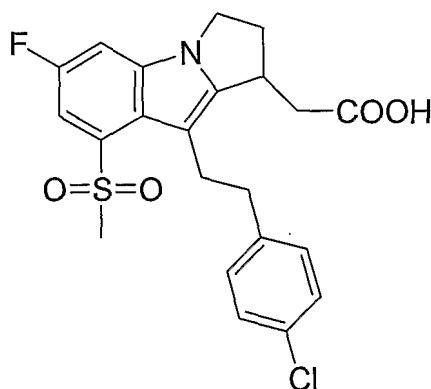
【 0 7 9 8 】

(実施例 1 0 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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イ
ル] 酢酸

【 0 7 9 9 】

【 化 2 3 2 】



30

40

【 0 8 0 0 】

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 - 1 H - 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 (7 9 m g 、 0 . 7 m m o l) およびトリエチルシラン (1 6 1 m g
、 1 . 3 8 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (1 m L) 中混合物に 0 で、 (+ / -) - (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 0 m g 、 0 . 4 6 m m o l) および (4 - ク

50

ロクロフェニル)アセトアルデヒド(85mg、0.55mmol)の CH_2Cl_2 (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)⁻。

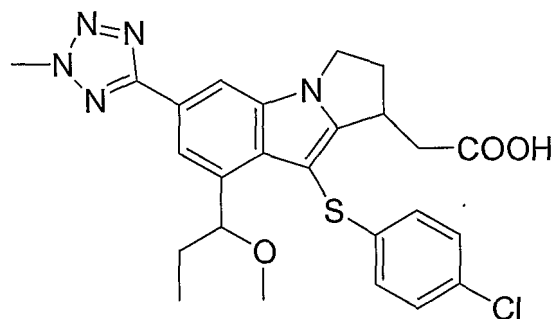
【0803】

(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】



20

【0805】

(+/-) - [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。

30

【0806】

MS(-APCI)m/z 510.1 (M-H)⁻。

【0807】

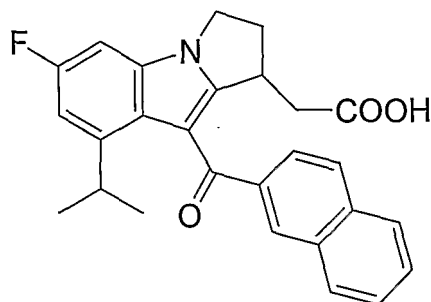
(実施例104)

[(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 2 3 4】



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】

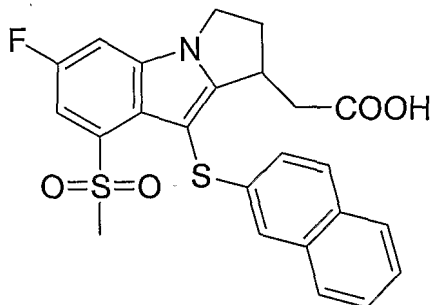
(実施例105)

(+/-)-[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 2 3 5】



30

【0813】

2-(2-ナフチルジチオ)ナフタレンおよび(+/-)-(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。

【0814】

MS(-APCI)m/z 468.1 (M-H)⁻。

40

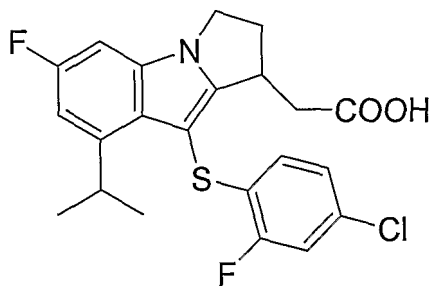
【0815】

(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 2 3 6】



10

【 0 8 1 7 】

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 9 段階 1 に記載の手順に従って標題化合物を合成した。

【 0 8 1 8 】

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 - 1 H - 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 - 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 A 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

【 0 8 1 9 】

MS (- APCI) m / z 434 . 1 (M - H) ⁻。

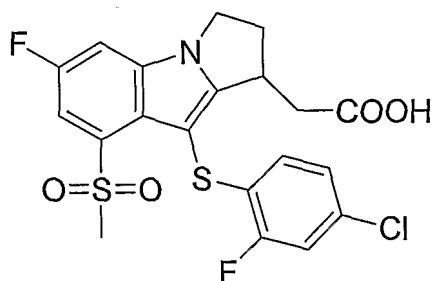
【 0 8 2 0 】

(実施例 1 0 7)

(+ / -) - [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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【 0 8 2 1 】

【化 2 3 7】



30

40

【 0 8 2 2 】

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 - 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、実施例 6 1 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。

【 0 8 2 3 】

MS (- APCI) m / z 470 . 0 (M - H) ⁻。

【 0 8 2 4 】

(実施例 1 0 8)

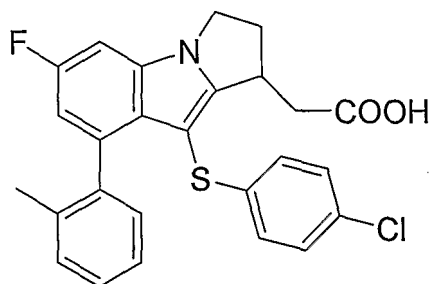
(+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - (2 - メチ

50

ルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル] 酢酸

【0825】

【化238】



10

【0826】

(+/-) - [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、100mg、0.21mmol) の1 - プロパノール (2mL) 溶液に、2 - メチルフェニルボロン酸 (57mg、0.42mmol)、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 (11mg) および2M炭酸カリウム水溶液 (0.3mL) を加えた。混合物を脱気し、80℃で6時間攪拌し、反応混合物を冷却して室温とした。THF (3mL) および1N LiOHを加え、混合物を室温で2時間攪拌した。AcOH (0.5mL) 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90mgを得た。

20

【0827】

MS (-APCI) m/z 464.0 (M - H)⁻。

【0828】

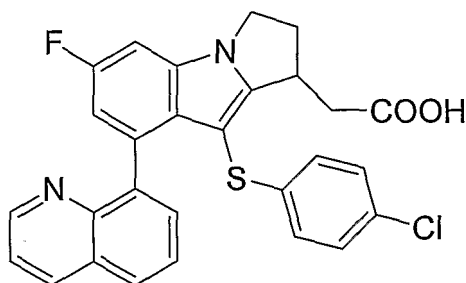
(実施例109)

(+/-) - {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 - 1H - ピロロ[1, 2 - a]インドール - 1 - イル} 酢酸

30

【0829】

【化239】



40

【0830】

(+/-) - [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 - 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。

【0831】

MS (-APCI) m/z 501.3 (M - H)⁻。

50

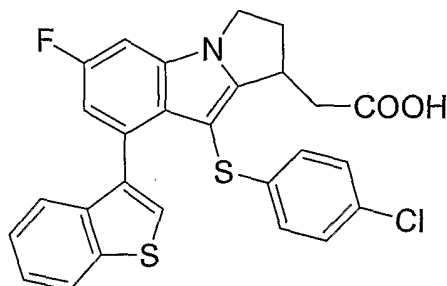
【 0 8 3 2 】

(実施例 1 1 0)

(+ / -) - { 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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1
- イル } 酢酸

【 0 8 3 3 】

【 化 2 4 0 】



10

【 0 8 3 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 - 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 1 - ベンゾチエン - 3 - イルボロン酸を原料として、実施例
1 0 8 に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

20

【 0 8 3 5 】

MS (- A P C I) m / z 5 0 6 . 1 (M - H) ⁻。

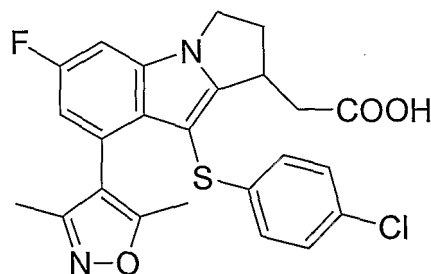
【 0 8 3 6 】

(実施例 1 1 1)

(+ / -) - [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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a
] インドール - 1 - イル] 酢酸

【 0 8 3 7 】

【 化 2 4 1 】



30

【 0 8 3 8 】

(+ / -) - [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 1 0 8 に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

40

【 0 8 3 9 】

MS (- A P C I) m / z 4 6 9 . 0 (M - H) ⁻。

【 0 8 4 0 】

(実施例 1 1 2)

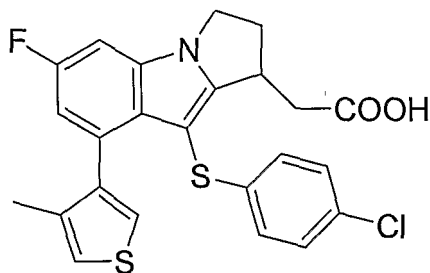
(+ / -) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - (4 - メチ
ルチエン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1

50

- イル] 酢酸

【 0 8 4 1 】

【 化 2 4 2 】



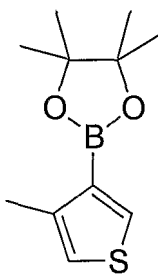
10

【 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 (6 0 0 m g 、 3 . 4 m m o l) の D M F (1 2 m L) 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 (9 0 8 m g 、 3 . 6 m m o l) 、 酢酸カリウム (1 g 、 1 0 . 2 m m o l) 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 (I I) 塩化メチレン付加物 (7 3 m g 、 0 . 1 m m o l) を加えた。反応混合物を脱気し、8 0 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、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を 1 0 % 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 5 0 0 m g 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 1 0 8 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 4 7 0 . 0 (M - H)⁻。

【 0 8 4 7 】

(実施例 1 1 3)

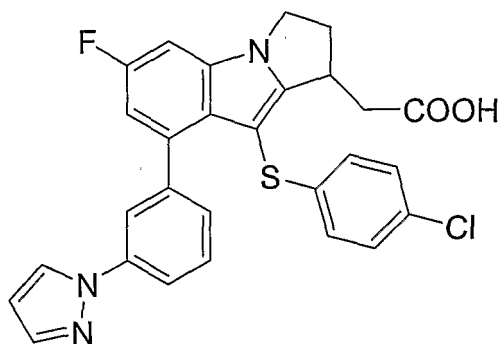
(+ / -) - { 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 6 - フルオロ - 8 - [3 - (1

50

H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル} 酢酸

【 0 8 4 8 】

【 化 2 4 4 】



10

【 0 8 4 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 - 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 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 1 0 8 に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

20

【 0 8 5 0 】

MS (- APCI) m / z 516 . 3 (M - H) ⁻。

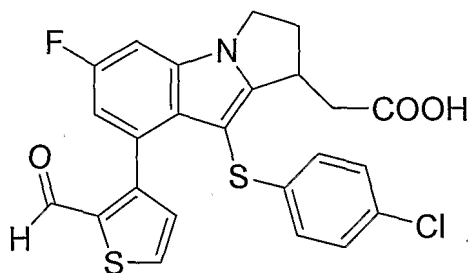
【 0 8 5 1 】

(実施例 1 1 4)

(+ / -) - [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 - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【 0 8 5 2 】

【 化 2 4 5 】



30

【 0 8 5 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 - 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 2 - ホルミルチエン - 3 - イルボロン酸を原料として、実施例 1 0 8 に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

40

【 0 8 5 4 】

MS (- APCI) m / z 484 . 2 (M - H) ⁻。

【 0 8 5 5 】

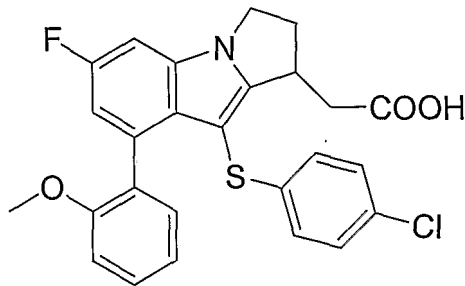
(実施例 1 1 5)

(+ / -) - [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 - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

50

【 0 8 5 6 】

【 化 2 4 6 】



10

【 0 8 5 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 - 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 2 - メトキシフェニルボロン酸を原料として、実施例 1 0 8 に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

【 0 8 5 8 】

MS (- APCI) m / z 480 . 1 (M - H) ⁻。

【 0 8 5 9 】

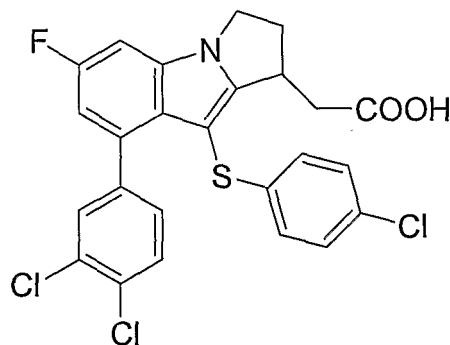
(実施例 1 1 6)

(+/-) - [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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

20

【 0 8 6 0 】

【 化 2 4 7 】



30

【 0 8 6 1 】

(+/-) - [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 1 0 8 に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

40

【 0 8 6 2 】

MS (- APCI) m / z 518 . 1 (M - H) ⁻。

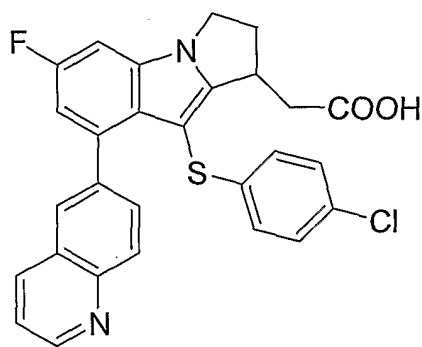
【 0 8 6 3 】

(実施例 1 1 7)

(+/-) - { 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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

【 0 8 6 4 】

【化 2 4 8】



10

【0 8 6 5】

(+/-) - [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 1 0 8 に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

【0 8 6 6】

MS (- APCI) m / z 501 . 1 (M - H) ⁻。

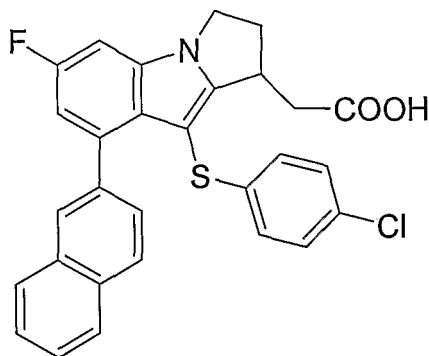
【0 8 6 7】

(実施例 1 1 8)

(+/-) - [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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【0 8 6 8】

【化 2 4 9】



30

【0 8 6 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 - 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 2 - ナフチルボロン酸を原料として、実施例 1 0 8 に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

【0 8 7 0】

MS (- APCI) m / z 500 . 2 (M - H) ⁻。

【0 8 7 1】

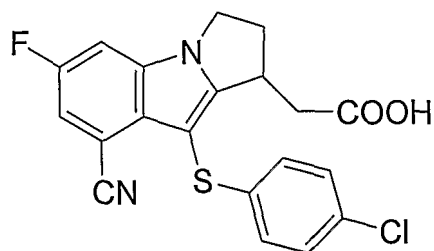
(実施例 1 1 9)

(+/-) - { 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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

【0 8 7 2】

40

【化 2 5 0】



【 0 8 7 3 】

10

反応を 9 0 で 1 2 時間行った以外は実施例 3 1 の段階 1 と実施例 7 段階 1 0 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 - 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、5 0 0 m g、1 . 0 7 m m o l) から標題化合物を合成した。

【 0 8 7 4 】

MS (- A P C I) m / z 3 9 9 . 0 (M - H) ⁻。

【 0 8 7 5 】

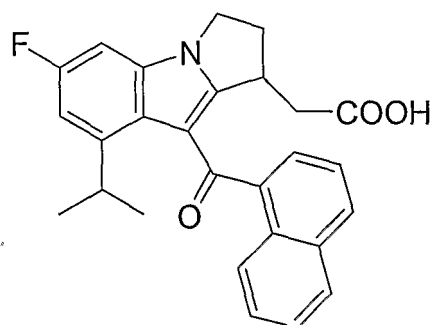
(実施例 1 2 0)

(+ / -) - [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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

20

【 0 8 7 6 】

【化 2 5 1】



30

【 0 8 7 7 】

(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 2) および 1 - ナフトイ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 1 0 に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

【 0 8 7 8 】

MS (- A P C I) m / z 4 2 8 . 1 (M - H) ⁻。

【 0 8 7 9 】

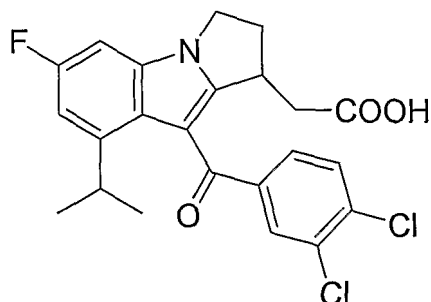
40

(実施例 1 2 1)

(+ / -) - [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 - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【 0 8 8 0 】

【化 2 5 2】



10

【0 8 8 1】

(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 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 6 1 段階 1 および実施例 7 段階 1 0 に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

【0 8 8 2】

MS (- APCI) m / z 446 . 1 (M - H) ⁺ .

【0 8 8 3】

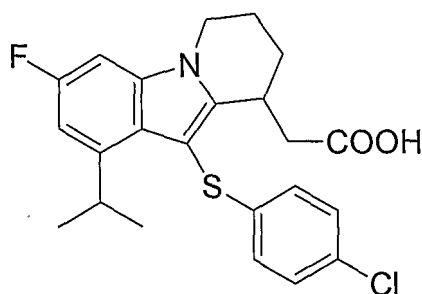
(実施例 1 2 2)

(+ / -) - { 1 0 - [(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

【0 8 8 4】

【化 2 5 3】



30

【0 8 8 5】

段階 1 : 4 - ブロモ - 1 - (4 - エトキシ - 4 - オキシブチル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メチル

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 (10 g、36 . 8 mmol) の DMF (100 mL) 溶液に 0 で、NaH (1 . 8 g、44 . 2 mmol、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 (500 mg) を加え、次に 4 - ブロモ酪酸エチル (10 . 1 g、51 . 5 mmol) 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 . 2 g を得た。

40

【0 8 8 6】

段階 2 : (+ / -) - ブロモ - 3 - フルオロ - 9 - オキシ - 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 . 2 g、34 . 1 mmol) の THF (100 mL) 溶液に 0 で、カリウム t - ブトキシド (34 . 1 mmol、1 M THF 溶液) を加えた。混合物を 0 で 2 時間攪拌し、1 N 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 - 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

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】

$\text{MS} (-\text{APCI}) m/z 430.0 (\text{M} - \text{H})^-$ 。

20

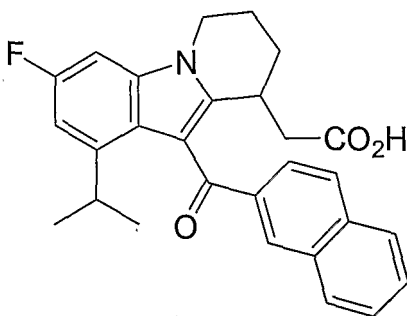
【0891】

(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】

$\text{MS} (-\text{APCI}) m/z 442.2 (\text{M} - \text{H})^-$ 。

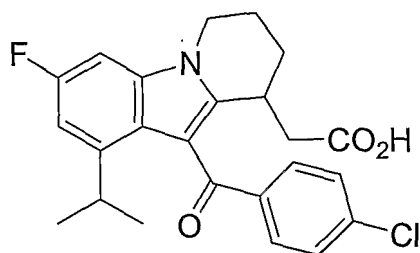
【0895】

(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 2 5 5】



10

【0 8 9 7】

(+/-) - (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 1 2 2 段階 4) および 4 -
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 および実施例 7 段階 1 0 に
記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

【0 8 9 8】

MS (- APCI) m / z 4 2 6 . 0 (M - H) ⁻。

【0 8 9 9】

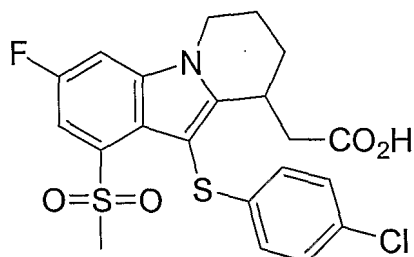
(実施例 1 2 5)

(+/-) - [1 0 - [(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

【0 9 0 0】

【化 2 5 6】



30

【0 9 0 1】

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 1 2 2 段階 3) を原料として、実施例 7 段階 9 、実施例 6 1 段階 2 および
実施例 7 段階 1 0 に記載の方法に従って、標題化合物を合成した。

【0 9 0 2】

MS (- APCI) m / z 4 6 6 . 0 (M - H) ⁻。

40

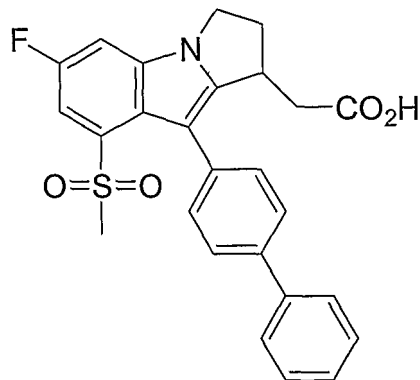
【0 9 0 3】

(実施例 1 2 6)

(+/-) - [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

【0 9 0 4】

【化 2 5 7】



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 3 7 段階 2 、 2 5 6 m g 、 0 . 7 9 m m o l) の T H F (5 m L) 溶液に 0 で、 N B S (1 6 9 m g 、 0 . 9 5 m m o l) を加えた。混合物を 0 で 1 0 分間攪拌し、 1 0 % チオ硫酸ナトリウム水溶液に投入した。水層を E t O A c で抽出した。合わせた有機層を飽和 N a H C O ₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、 N a ₂ S O ₄ で脱水し、濃縮して、標題化合物 3 2 0 m g 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 (6 0 m g 、 0 . 1 5 m m o l) の D M F (3 m L) 溶液に室温で、 1 , 1 - ビフェニル - 4 - イルボロン酸 (6 0 m g 、 0 . 3 m m o l) 、 フッ化セシウム (6 8 m g 、 0 . 4 5 m m o l) 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 (I I) ジクロロメタン付加物 (1 1 m g 、 0 . 0 1 5 m m o l) を加えた。混合物を脱気し、 8 0 で 1 2 時間攪拌し、冷却して室温とし、 1 N H C l を加えた。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 4 0 % 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、標題化合物のメチルエステル 4 0 m g を得た。それを実施例 7 段階 1 0 に記載の手順に従って加水分解した。

30

【0907】

M S (- A P C I) m / z 4 6 2 . 2 (M - H) ⁻。

【0908】

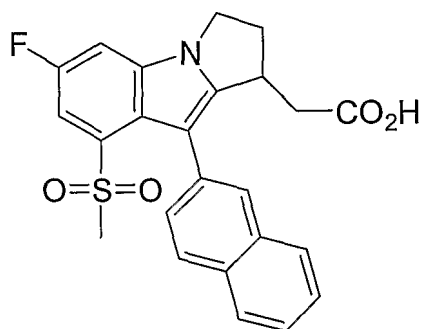
(実施例 1 2 7)

(+ / -) - [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 - 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 (実施例 1 2 6 段階 1) を原料として、実施例 1 2 6 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 1】

MS (- APCI) m / z 436 . 1 (M - H) ⁻。

【0 9 1 2】

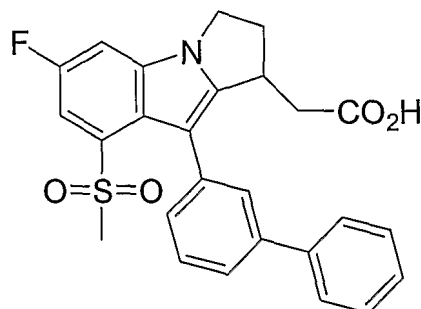
(実施例 1 2 8)

20

(+/-) - [9 - (1 , 1 - ビフェニル - 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】

【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 - 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 (実施例 1 2 6 段階 1) を原料として、実施例 1 2 6 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】

MS (- APCI) m / z 462 . 2 (M - H) ⁻。

40

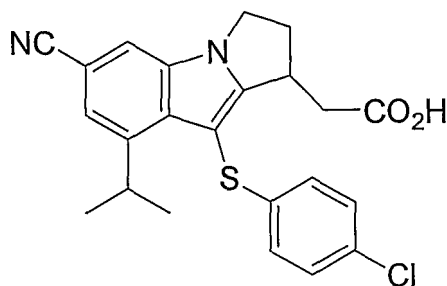
【0 9 1 6】

(実施例 1 2 9)

(+/-) - { 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 - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル } 酢酸

【0 9 1 7】

【化 2 6 0】



10

【0918】

段階1：(+ / -) - (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) 酢酸メチル

(+ / -) - (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 (実施例 2 2 段階 5 、 1 g 、 2 . 9 6 m m o l の T H F (5 m L) 溶液) を原料とし、実施例 4 4 段階 1 および 2 に記載の手順を用いて、標題化合物 (8 0 0 m g) 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 - 1 H - 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 (8 0 0 m g 、 2 . 6 5 m m o l) の CH_2Cl_2 (1 0 m L) 溶液に、三臭化ホウ素 (1 3 . 3 m m o l 、 1 M CH_2Cl_2 溶液) を加えた。混合物を 0 で 5 分間攪拌し、冷却して - 7 8 とし、MeOH (2 m L) を加えた。混合物を飽和 $NaHCO_3$ 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、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を 4 0 % 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 5 2 5 m g 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 - 1 H - 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 (5 1 0 m g 、 1 . 7 8 m m o l) の CH_2Cl_2 (1 0 m L) 溶液に 0 で、ピリジン (2 1 1 m g 、 2 . 6 m m o l) および無水トリフ酸 (6 0 4 m g 、 2 . 1 4 m m o l) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、飽和 $NaHCO_3$ 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、 Na_2SO_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。

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

反応を 8 0 で 2 時間行った以外は実施例 3 1 段階 1 および実施例 7 段階 1 0 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 (- A P C I) m / z 4 2 3 . 1 (M - H) ⁻。

【0924】

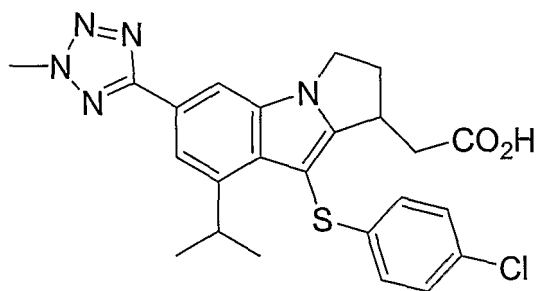
(実施例 1 3 0)

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 - ピロロ [1 , 2 -
a] インドール - 1 - イル] 酢酸

【 0 9 2 5 】

【 化 2 6 1 】



10

【 0 9 2 6 】

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 - シアノ - 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 1 2 9 、 4 0 0 m g 、 0 . 9 1 m m o l) のトルエン (5 m L) 溶液に、アジトリ
 ブチルスズ (6 0 4 m g 、 1 . 8 2 m m o l) を加えた。反応液を 1 1 0 で 2 4 時間
 攪拌した。A c O H (2 m L) 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

【 0 9 2 7 】

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

段階 1 の化合物の T H F (1 0 m L) 溶液を、0 で過剰の C H ₂ N ₂ 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 5 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、(+ / -) - [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 - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸
 メチル 6 5 m g 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
 - ピロロ [1 , 2 - a] インドール - 1 - イル] 酢酸メチル 1 5 0 m g を得た。

30

【 0 9 2 8 】

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 - ピロロ [
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 1 0 に記載の手順に従って、標題化合物を
 合成した。

【 0 9 2 9 】

M S (- A P C I) m / z 4 8 0 . 1 (M - H) ⁻。

【 0 9 3 0 】

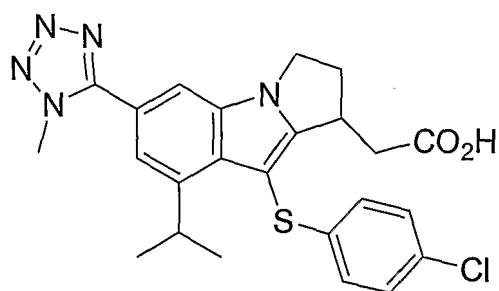
(実施例 1 3 1)

(+ / -) - [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

50

【 0 9 3 1 】

【 化 2 6 2 】



10

【 0 9 3 2 】

(+/-) - [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 1 3 0 段階 2) を原料として、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 3 3 】

MS (- APCI) m / z 480 . 1 (M - H) ⁻。

【 0 9 3 4 】

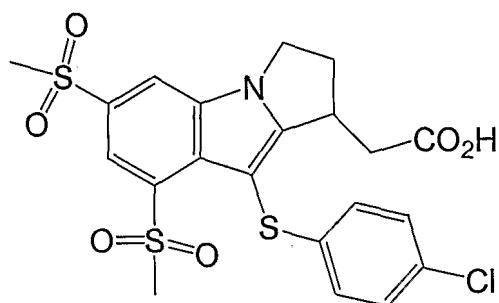
20

(実施例 1 3 2)

(+/-) - [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

【 0 9 3 5 】

【 化 2 6 3 】



30

【 0 9 3 6 】

(+/-) - { 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 3 0 段階 2 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 1 0 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【 0 9 3 7 】

40

MS (- APCI) m / z 512 . 0 (M - H) ⁻。

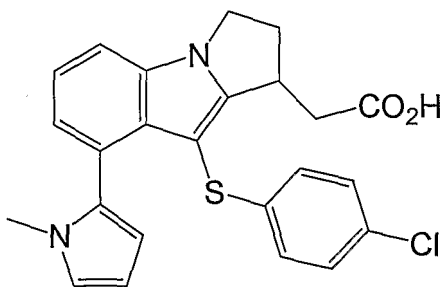
【 0 9 3 8 】

(実施例 1 3 3)

(+/-) - [9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピロロ - 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 3 9 】

【化 2 6 4】



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、125 mg) および Pd / C (10 重量 %) 10 mg の EtOAc (3 mL) および MeOH (7 mL) 中混合物を、約 0.21 MPa (30 psi) 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 66 mg 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)⁻。

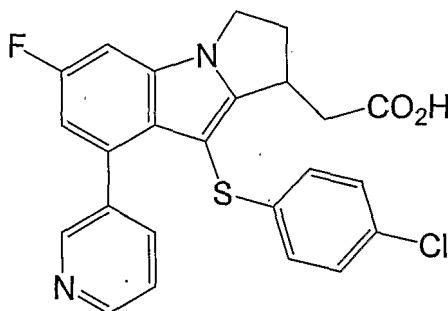
【0944】

(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 2 6 5】



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。

【0947】

MS (- APCI) m/z 451.0 (M - H)⁻、 m/z 453.0 (M + H)⁺。

【0948】

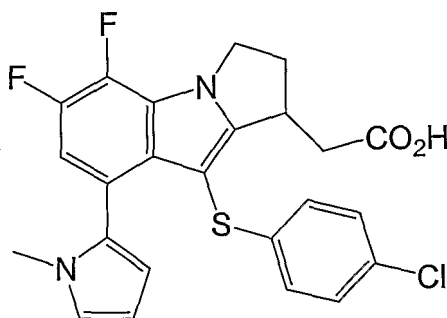
(実施例 135)

(+ / -) - [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

【0949】

【化266】

10



20

【0950】

段階 1 : 2 - ブロモ - 4 , 5 - ジフルオロ安息香酸

CuBr₂ (7.4 g、33.2 mmol) の CH₃CN (150 mL) 中スラリーに 0 で、tert - BuONO (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 時間撹拌した。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 HCl で反応停止し、i - Pr₂O で抽出した (30 mL で 3 回) 。合わせた有機層を 1 N NaOH で抽出した (30 mL で 3 回) 。その水相を過剰の 1 N HCl で酸性とし、i - Pr₂O 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、MgSO₄ で脱水し、減圧下に濃縮して粗ブロモ酸 (6.5 g) を得た。それをそれ以上精製せずに用いた。

30

【0951】

段階 2 : 2 - ブロモ - 4 , 5 - ジフルオロベンズアルデヒド

粗 2 - ブロモ - 4 , 5 - ジフルオロ安息香酸 (6.5 g) の THF (20 mL) 溶液を 0 とし、それに BH₃ · THF (35.6 mmol) をゆっくり加えた。溶液を + 4 で終夜撹拌した。過剰の K₂CO₃ 水溶液を加え、混合物を Et₂O で抽出した (40 mL で 2 回) 。合わせた有機層を H₂O、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 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 EtOAc (40 mL) 中で MnO₂ (13.2 g、152 mmol) で終夜処理した。追加の MnO₂ 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 % Et₂O / 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。

40

【0952】

段階 3 : (+ / -) - { 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

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。

50

【 0 9 5 3 】

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。

【 0 9 5 4 】

MS (- A P C I) m / z 4 7 1 . 2 (M - H) ⁻。

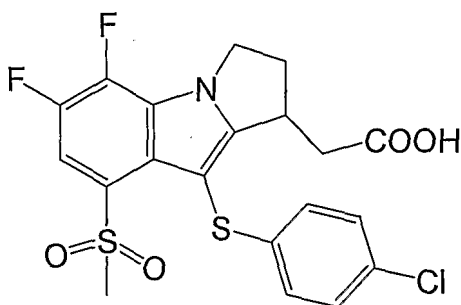
【 0 9 5 5 】

(実施例 1 3 6)

(+ / -) - [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

【 0 9 5 6 】

【 化 2 6 7 】



【 0 9 5 7 】

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 1 3 5 段階 3、3 0 0 m g、0 . 6 2 m m o l) の 1 - メチル - 2 - ピロリジノン (6 m L) 溶液に、メタンスルフィン酸ナトリウムエン (3 1 5 m g、3 . 1 m m o l) およびヨウ化銅 (5 8 7 m g、3 . 1 m m o l) を加えた。混合物を窒素でパージし、1 4 0 で 4 . 5 時間攪拌し、冷却して室温とし、過剰の E t O A c で希釈し、E t O A c 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、M g S O ₄ で脱水し、濃縮して油状残留物を得た。2 5 % から 6 0 % E t O A c / 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 (9 0 m g) を得た。

【 0 9 5 8 】

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 6 0 m g 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 8 0 m g も単離された。

【 0 9 5 9 】

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 1 0 に記載の手順に従って加水分解した。

【 0 9 6 0 】

MS (- APCI) m / z 469 . 9 (M - H) ⁻。

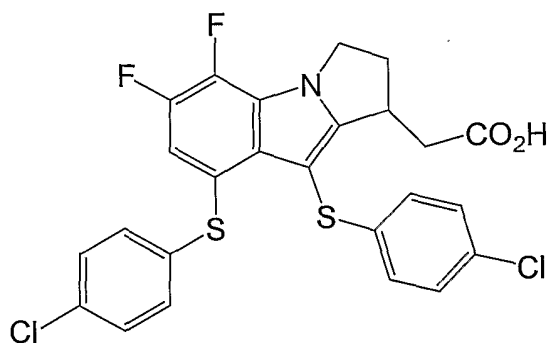
【 0 9 6 1 】

(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 に記載の手順に従って加水分解して、標題化合物を得た。

20

【 0 9 6 4 】

MS (- APCI) m / z 533 . 8 (M - H) ⁻。

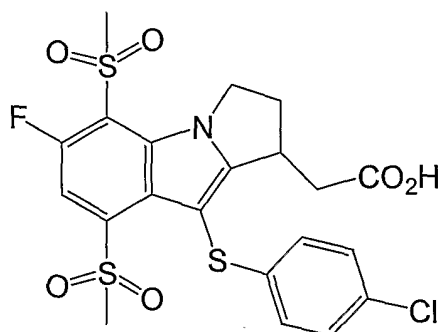
【 0 9 6 5 】

(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、20 mg) を、THF (1 mL) および 1 , 4 - ジオキサン (1 mL) の混合液中 1 N LiOH 水溶液 (0 . 5 mL) 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 (15 mL 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 30 分間攪拌し、濾過して、標題化合物 (9 mg) を白色固体として

50

得た。

【0968】

MS (- APCI) m / z 530 . 0 (M - H) ⁻。

【0969】

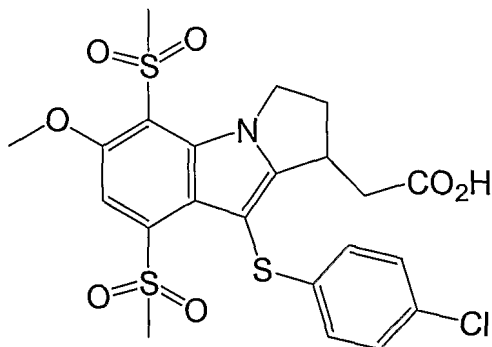
(実施例 139)

(+ / -) - [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 - 1 H - 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 - 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 - 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 136 段階 1 からの副生成物として単離、60 mg) を、0 . 1 N MeONa の MeOH 溶液 (2 mL) および 1 , 4 - ジオキサン (2 mL) 中 60 で 1 時間撹拌した。過剰の 1 N 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 (39 mg) 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 - 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 MeOH (2 mL) および 1 , 4 - ジオキサン (2 mL) に溶かし、室温で 2 時間にわたって 1 N LiOH で処理した。1 N NaH₂PO₄ (3 mL) および 1 N HCl (0 . 4 mL) 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 14 mg を白色固体として得た。

40

【0973】

MS (- APCI) m / z 541 . 8 (M - H) ⁻。

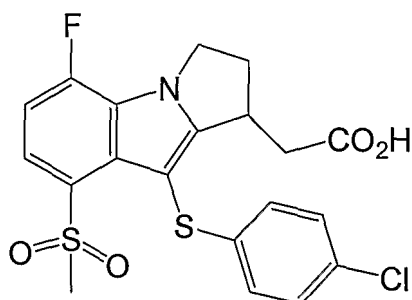
【0974】

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

【0975】

【化 2 7 1】



10

【0 9 7 6】

段階 1 : (+ / -) - { 8 - ブロモ - 9 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 5 - 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 - ブロモ - 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。

【0 9 7 7】

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 - 1 H - 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 1 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 7 8】

MS (- APCI) m / z 452 . 0 (M - H) ⁻。

【0 9 7 9】

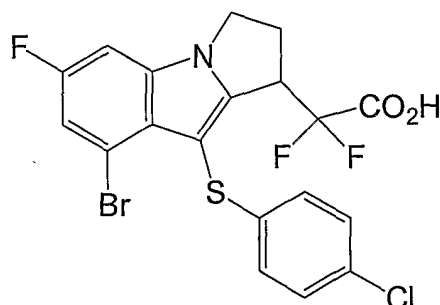
(実施例 1 4 1)

(+ / -) - { 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

30

【0 9 8 0】

【化 2 7 2】



40

【0 9 8 1】

段階 1 : (+ / -) - { 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) 酢酸エチル

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 - オン (実施例 7 段階 6) およびブロモ (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。

【0 9 8 2】

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 時間撹拌した。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)⁻。

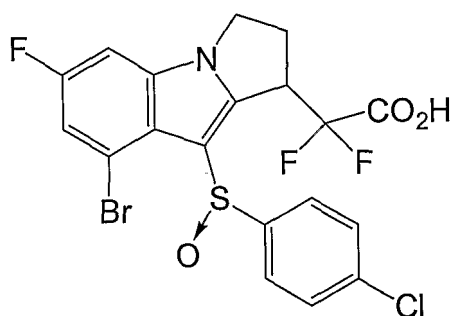
【 0984 】

(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)⁻。

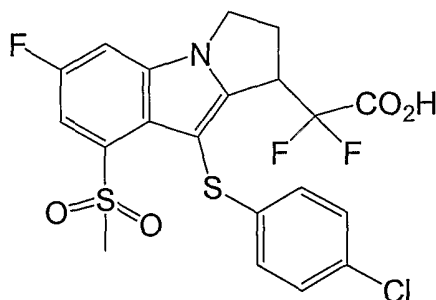
【 0988 】

(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 】

(+/-) - { 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) 酢酸エチル (実施例 1 4 1 段階 1) を原料として、実施例 6 1 段階 2 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【 0 9 9 1 】

MS (- APCI) m / z 488 . 0 (M - H) ⁻。

【 0 9 9 2 】

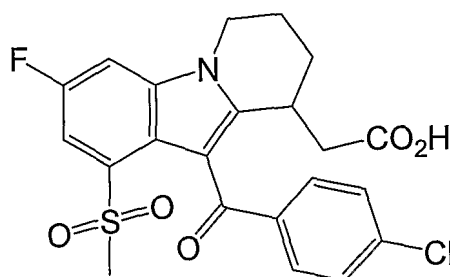
(実施例 1 4 4)

(+/-) - [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

10

【 0 9 9 3 】

【 化 2 7 5 】



20

【 0 9 9 4 】

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 1 2 2 段階 3) を原料として、実施例 1 3 6 段階 1 に記載の手順に従って、標題化合物を合成した。

【 0 9 9 5 】

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 6 1 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。

【 0 9 9 6 】

MS (- APCI) m / z 462 . 1 (M - H) ⁻。

【 0 9 9 7 】

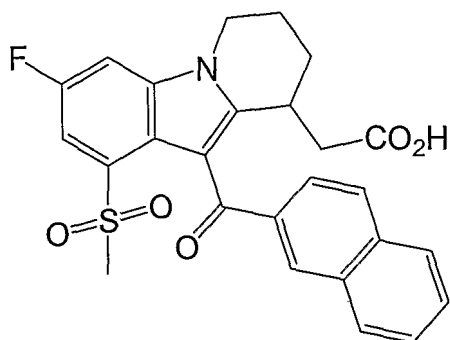
(実施例 1 4 5)

(+/-) - [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

【 0 9 9 8 】

40

【化 2 7 6】



10

【0 9 9 9】

(+/-) - [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 1 4 4 段階 1) を原料として、実施例 6 1 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 1 0 に記載の方法に従って加水分解した。

【1 0 0 0】

MS (- APCI) m / z 4 7 8 . 1 (M - H) ⁻。

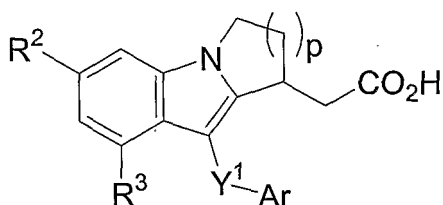
【1 0 0 1】

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

【1 0 0 2】

【表 6】



30

実施例	R ²	R ³	Y ¹	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

* MS (-APCI) m/z (M-H)⁻

40

フロントページの続き

- (72)発明者 ボーリユー, 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、カークランド、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、カークランド、トランス - カナダ・ハイウエイ・16711
- (72)発明者 ドユフレーヌ, クロード
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ・3・エル・1、カークランド、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、カークランド、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、カークランド、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)