

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-535958

(P2018-535958A)

(43) 公表日 平成30年12月6日(2018.12.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 231/56 (2006.01)	C07D 231/56	CSPA 4C050
A61P 37/06 (2006.01)	A61P 37/06	4C063
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 29/00	4C086
A61P 19/02 (2006.01)	A61P 29/00	101
A61P 17/06 (2006.01)	A61P 19/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 191 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-521300 (P2018-521300)
 (86) (22) 出願日 平成28年10月27日 (2016.10.27)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年6月21日 (2018.6.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/059063
 (87) 国際公開番号 W02017/075182
 (87) 国際公開日 平成29年5月4日 (2017.5.4)
 (31) 優先権主張番号 62/246, 921
 (32) 優先日 平成27年10月27日 (2015.10.27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/372, 544
 (32) 優先日 平成28年8月9日 (2016.8.9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 596129215
 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション
 Merck Sharp & Dohme Corp.
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907 ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 U. S. A.
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠

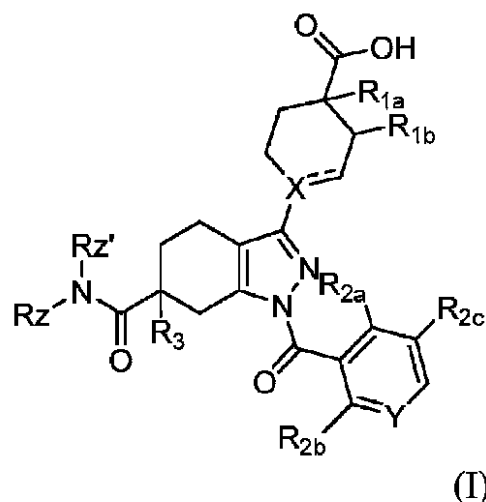
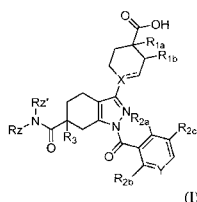
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ROR γ T阻害薬としての置換インダゾール化合物及びその使用

(57) 【要約】

本発明は、式(I)

【化1】



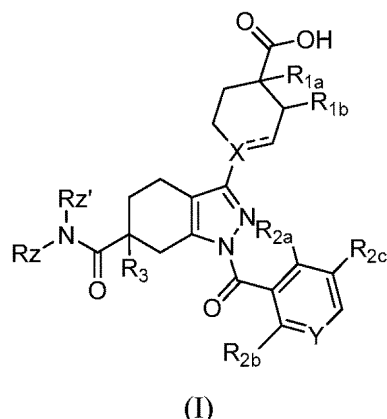
に係る化合物及びその薬学的に許容可能な塩に関する。
 かかる化合物は、ROR γ T媒介性疾患又は症状の治療
 に使用され得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

(式中：

R_z 及び R_z' は、H、(C₁~4)アルキル、O(C₁~4)アルキル、(C=O)O(C₁~4)アルキル、ハロゲン、OH、オキソ、シクロアルキル、-(C₁~4)アルキレン)-シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、NH₂、N(R_b)₂、S(O)₂-Z、CF₃、CHF₂ 及び CN から独立して選択され、前記 N(R_b)₂、アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、OH、オキソ、CN、ハロゲン、NH₂、(C₁~4)アルキル、O(C₁~4)アルキル、ヘテロシクリル及び N(R_b)₂ によって任意選択で置換されており、及び前記アルキル及びフェニルは、ハロゲン、O(C₁~4)アルキル及び N(R_b)₂ によって任意選択で置換されているか；又は

20

R_z 及び R_z' は、それらが結合している窒素と一緒に、そして C、O、N 及び S から選択される 3~9 個の原子を含有する環式、二環式又はスピロ環式部分を形成することができ、前記環式、二環式又はスピロ環式部分は、H、(C₁~4)アルキル、O(C₁~4)アルキル、(C=O)O(C₁~4)アルキル、ハロゲン、OH、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、NH₂、N(R_b)₂、S(O)₂-Z、CF₃、CHF₂ 及び CN から独立して選択される 1~3 個の置換基によって任意選択で置換されており、前記 N(R_b)₂、アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、OH、オキソ、ハロゲン、NH₂、(C₁~4)アルキル、O(C₁~4)アルキル及び N(R_b)₂ によって任意選択で置換されており、及び前記アルキルは、ハロゲン、O(C₁~4)アルキル及び N(R_b)₂ によって任意選択で置換されており；

30

Z は、(C₁~4)アルキルであり；

X は、N 又は C であり、X が N であるとき、破線は、存在せず、及び X が C であるとき、前記破線は、二重結合を表し；

Y は、N 又は CH であり；

R_{1a} は、H 又は (C₁~4)アルキルであり；

40

R_{1b} は、H、OH 又は (C₁~4)アルキルであり；

R_{2a} は、Cl 又は (C₁~4)アルキルであり；

R_{2b} は、それぞれ (C₁~4)アルキル、F、CF₃、CHF₂ 又は CN によって任意選択で置換されているシクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル又はアゼチジニルであり；

R_{2c} は、H 又は F であり；

R_b は、H 及び (C₁~4)アルキルから選択され；及び

R₃ は、H 又は (C₁~4)アルキルである)に係る化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

50

【請求項 2】

R_z 及び R_z' は、それらが結合している窒素と一緒に、そして C、O、N 及び S から選択される 3 ~ 9 個の原子を含有する環式、二環式又はスピロ環式部分を形成し、前記環式、二環式又はスピロ環式部分は、H、(C₁₋₄) アルキル、O(C₁₋₄) アルキル、(C=O) O(C₁₋₄) アルキル、ハロゲン、OH、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、NH₂、N(R_b)₂、S(O)₂-Z、CF₃、CHF₂ 及び CN から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基によって任意選択で置換されており、前記 N(R_b)₂、アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、OH、オキソ、ハロゲン、NH₂、(C₁₋₄) アルキル、O(C₁₋₄) アルキル及び N(R_b)₂ によって任意選択で置換されており、及び前記アルキルは、ハロゲン、O(C₁₋₄) アルキル及び N(R_b)₂ によって任意選択で置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 3】

R_z 及び R_z' は、それらが結合している窒素と一緒に、そして C、O、及び N から選択される 3 ~ 9 個の原子を含有する環式、二環式又はスピロ環式部分を形成し、前記環式、二環式又はスピロ環式部分は、H、(C₁₋₄) アルキル、O(C₁₋₄) アルキル、ハロゲン、及び OH から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって任意選択で置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R_z 及び R_z' は、それらが結合している窒素と一緒に、そして C、O、及び N から選択される 7 ~ 9 個の原子を含有するスピロ環式部分を形成し、前記スピロ環式部分は、H、(C₁₋₄) アルキル、O(C₁₋₄) アルキル、ハロゲン、及び OH から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって任意選択で置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 5】

X は、C である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

Y は、CH である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R_{1a} は、H である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R_{1b} は、H である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 9】

R_{2a} は、Cl である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R_{2b} は、CF₃ によって任意選択で置換されているシクロプロピルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

R_{2c} は、H である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R₃ は、H である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

R_z 及び R_z' は、H、(C₁₋₄) アルキル、O(C₁₋₄) アルキル、(C=O) O(C₁₋₄) アルキル、ハロゲン、OH、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、NH₂、N(R_b)₂、S(O)₂-Z、CF₃、CHF₂ 及び CN から独立して選択され、前記 N(R_b)₂、アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、OH、オキソ、CN、ハロゲン、NH₂、(C₁₋₄) アルキル、O(C₁₋₄) アルキル、ヘテロシクリル及び N(R_b)₂ によって任意選択で置換されており、及び前記アルキルは、ハロゲン、O(C₁₋₄) アルキル及び N(R_b)₂ によって任意選択で置換されているか；又は

40

R_z 及び R_z' は、それらが結合している窒素と一緒に、そして C、O、N 及び S から選択される 3 ~ 9 個の原子を含有する環式、二環式又はスピロ環式部分を形成すること

50

ができ、前記環式、二環式又はスピロ環式部分は、H、(C₁₋₄)アルキル、O(C₁₋₄)アルキル、(C=O)O(C₁₋₄)アルキル、ハロゲン、OH、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、NH₂、N(R_b)₂、S(O)₂-Z、CF₃、CHF₂及びCNから独立して選択される1~3個の置換基によって任意選択で置換されており、前記N(R_b)₂、アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、OH、オキソ、ハロゲン、NH₂、(C₁₋₄)アルキル、O(C₁₋₄)アルキル及びN(R_b)₂によって任意選択で置換されており、及び前記アルキルは、ハロゲン、O(C₁₋₄)アルキル及びN(R_b)₂によって任意選択で置換されており；

Zは、(C₁₋₄)アルキルであり；

Xは、N又はCであり、XがNであるとき、前記破線は、存在せず、及びXがCであるとき、前記破線は、二重結合を表し；

Yは、N又はCHであり；

R_{1a}は、H又はメチルであり；

R_{1b}は、H、OH又はメチルであり；

R_{2a}は、Cl又はメチルであり；

R_{2b}は、それぞれメチル、F、CF₃、CHF₂及びCNによって任意選択で置換されているシクロプロピル、シクロブチル、オキセタンル又はアゼチジニルであり；

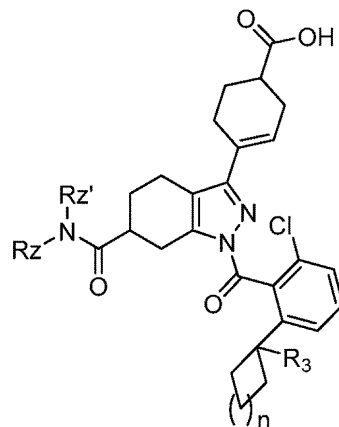
R_{2c}は、H又はFであり；及び

R₃は、Hである、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項14】

式II：

【化2】



(II)

(式中：

R_Z及びR_Z'は、H、(C₁₋₄)アルキル、O(C₁₋₄)アルキル、(C=O)O(C₁₋₄)アルキル、ハロゲン、OH、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、NH₂、N(R_b)₂、S(O)₂-Z、CF₃、CHF₂及びCNから独立して選択され、前記N(R_b)₂、アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、OH、オキソ、CN、ハロゲン、NH₂、(C₁₋₄)アルキル、O(C₁₋₄)アルキル、ヘテロシクリル及びN(R_b)₂によって任意選択で置換されており、及び前記アルキルは、ハロゲン、O(C₁₋₄)アルキル及びN(R_b)₂によって任意選択で置換されているか；又は

R_Z及びR_Z'は、それらが結合している窒素と一緒に、そしてC、O、N及びSから選択される3~9個の原子を含有する環式、二環式又はスピロ環式部分を形成することができる、前記環式、二環式又はスピロ環式部分は、H、(C₁₋₄)アルキル、O(C₁₋₄)アルキル、(C=O)O(C₁₋₄)アルキル、ハロゲン、OH、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、NH₂、N(R_b)₂、S(O)₂-Z、CF₃、CHF₂

及びCNから独立して選択される1～3個の置換基によって任意選択で置換されており、前記N(R_b)₂、アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、OH、オキソ、ハロゲン、NH₂、(C₁₋₄)アルキル、O(C₁₋₄)アルキル及びN(R_b)₂によって任意選択で置換されており、及び前記アルキルは、ハロゲン、O(C₁₋₄)アルキル及びN(R_b)₂によって任意選択で置換されており；

Zは、(C₁₋₄)アルキルであり；

nは、0又は1であり；

R_bは、H及び(C₁₋₄)アルキルから選択され；及び

R₃は、メチル、F、CF₃、CHF₂又はCNである)によって表される、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項15】

遊離酸の形態である、請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項16】

4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸；

4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸；

4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (6 - メチル - 2, 6 - ジアザスピロ[3.3]ヘプタン - 2 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸；

20

4 - ((R又はS) - 6 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸；

4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸；

4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸；

30

4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸；

4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - シクロプロピル - 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸；

4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル)アゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸；

40

4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸；

4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸；

4 - ((R又はS) - 6 - (3 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4, 5, 6, 7 - テト

50

- ラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 4 - ((R 又は S) - 6 - (3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)アゼチジン - 1 - カ
 ルボニル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テ
 トラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸
 ;
- 4 - ((R 又は S) - 6 - (3 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル)アゼチ
 ジン - 1 - カルボニル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 , 5
 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1
 - カルボン酸 ;
- 4 - ((R 又は S) - 6 - (3 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル)アゼチ 10
 ジン - 1 - カルボニル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 , 5
 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1
 - カルボン酸 ;
- 4 - ((R 又は S) - 6 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - (2 - クロ
 ロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾ
 ール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
- 4 - ((R 又は S) - 6 - (3 - (アミノメチル) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボ
 ニル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラ
 ヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
- 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - 20
 (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)アゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7
 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボ
 ン酸 ;
- 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 -
 (ジメチルアミノ)アゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1
 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
- 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (5 -
 メチル - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7
 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボ
 ン酸 ;
- 4 - ((R 又は S) - 6 - (アゼチジン - 3 - イル(メチル)カルバモイル) - 1 - (2
 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - イン
 ダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
- 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 -
 (ジフルオロメチル)アゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ -
 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
- 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 -
 シアノ - 3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ -
 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
- 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - ((S
) - 2 - (ヒドロキシメチル)アゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラ
 ヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
- 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (1 -
 オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テト
 ラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
- 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (5 -
 オキサ - 2 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テト
 ラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
- 4 - ((6 R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (1
 - メチルオクタヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピロール - 5 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 50

- オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((6 R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (2 - オキサ - 7 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((6 R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (ヘキサヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピロール - 5 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

10

4 - ((6 R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (1 - オキサ - 7 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - フルオロ - [1 , 3 ' - ピアゼチジン] - 1 ' - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

20

4 - ((6 R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (1 - メチル - 1 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - ((3 a R , 6 a S) - ヘキサヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピロール - 5 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - [(6 R 又は S) - 1 - [(2 - クロロ - 6 - シクロプロピルフェニル) カルボニル] - 6 - { [6 - (1 - メチルエチル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタ - 2 - イル] カルボニル } - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル] シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

30

4 - { (6 R 又は S) - 1 - [(2 - クロロ - 6 - シクロプロピルフェニル) カルボニル] - 6 - [(6 - ピリミジン - 2 - イル - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタ - 2 - イル) カルボニル] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル } シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - { (6 R 又は S) - 6 - { [6 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタ - 2 - イル] カルボニル } - 1 - [(2 - クロロ - 6 - シクロプロピルフェニル) カルボニル] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル } シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

40

4 - ((6 R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (4 - メチル - 3 - オキサピペラジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - (メチルスルホニル) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テト

50

- ラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 -
 (メチルスルホニル) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ -
 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (4 -
 メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1
 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (2 -
 オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テト
 ラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ; 10
 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピル - 3 - フルオロベンゾイル
) - 6 - ((R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6
 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カ
 ルボン酸 ;
 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピル - 3 - フルオロベンゾイル
) - 6 - (3 - フルオロ - [1 , 3 ' - ピアゼチジン] - 1 ' - カルボニル) - 4 , 5 ,
 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 -
 カルボン酸 ;
 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピル - 3 - フルオロベンゾイル
) - 6 - (6 - オキサ - 2 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 4 , 5 20
 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1
 - カルボン酸 ;
 4 - ((6 R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピル - 3 - フルオロベンゾイ
 ル) - 6 - (1 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - カルボニル) - 4 , 5 , 6
 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カ
 ルボン酸 ;
 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピル - 3 - フルオロベンゾイル
) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ
 - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピル - 3 - フルオロベンゾイル 30
) - 6 - (5 - オキサ - 2 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 4 , 5
 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1
 - カルボン酸 ;
 (R 又は S) - 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチ
 ル) シクロプロピル) ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル)
 - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 -
 エン - 1 - カルボン酸 ;
 (R 又は S) - 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチ
 ル) シクロプロピル) ベンゾイル) - 6 - (((1 R , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロペ
 ンチル) カルバモイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イ 40
 ル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 (R 又は S) - 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチ
 ル) シクロプロピル) ベンゾイル) - 6 - (((1 S , 2 R) - 2 - フルオロシクロペ
 ンチル) カルバモイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イ
 ル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 (R 又は S) - 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチ
 ル) シクロプロピル) ベンゾイル) - 6 - (((1 R , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロペ
 ンチル) カルバモイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イ
 ル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 (R 又は S) - 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチ 50
 ル) シクロプロピル) ベンゾイル) - 6 - (((1 R , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロペ
 ンチル) カルバモイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イ
 ル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

- ル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - ((R) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (メチル((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メチル)カルバモイル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ[3, 4 - c]ピラゾール - 5 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ[3.4]オクタン - 6 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - ((R) - 3 - シアノピロリジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (5 - オキサ - 2 - アザスピロ[3.4]オクタン - 2 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - ((R) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (メチル((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メチル)カルバモイル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ[3, 4 - c]ピラゾール - 5 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - ((3S, 4S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - イ

- ンダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - ((3 S , 4 R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 (1 R又はS) - 4 - ((6 R又はS) - 6 - (3 - (アゼチジン - 1 - イル)ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 (1 R又はS) - 4 - ((6 R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) - 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (メチル(ピラジン - 2 - イルメチル)カルバモイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - ((3 S , 4 R) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - フルオロ - [1 , 3 ' - ピアゼチジン] - 1 ' - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (5 - オキサ - 2 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 1 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - フルオロ - [1 , 3 ' - ピアゼチジン] - 1 ' - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

ル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - ((R) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 1 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

(R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 1 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

(R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 1 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

(R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 1 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

(R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (5 - オキサ - 2 - アザスピロ[3.4]オクタン - 2 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 1 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

(R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - ((R) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 1 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

(R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 1 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 6 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

4 - ((R又はS) - 1 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - メチルニコチノイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - フルオロシクロブチル)ベンゾイル) - 6 - ((R) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - フルオロシクロブチル)ベンゾイル) - 6 - ((R) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

4 - ((6R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

4 - ((6R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシ - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロ

10

20

30

40

50

ピル)ベンゾイル) - 6 - ((2 - メトキシエチル) (メチル)カルバモイル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル) (メチル)カルバモイル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)カルバモイル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

10

4 - ((6R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - フルオロシクロブチル)ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - フルオロシクロブチル)ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

20

(1R, 2S又は1S, 2R) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

(1R, 2S又は1S, 2R) - 4 - ((S又はR) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

(1R, 2S又は1S, 2R) - 4 - ((S又はR) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

30

(1R, 6S又は1S, 6R) - 4 - ((S又はR) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 6 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

(1R, 6S又は1S, 6R) - 4 - ((S又はR) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 6 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

40

(1R, 2S又は1S, 2R) - 4 - ((S又はR) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

(1R, 6S又は1S, 6R) - 4 - ((S又はR) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ[3.4]オクタン - 6 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 6 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

(1R, 6S又は1S, 6R) - 4 - ((S又はR) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (

50

トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 6 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

(R又はS) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 ; 及び

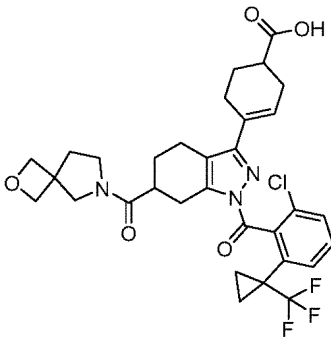
(R又はS) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)ピペリジン - 4 - カルボン酸

から選択される化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 17】

【化 3】

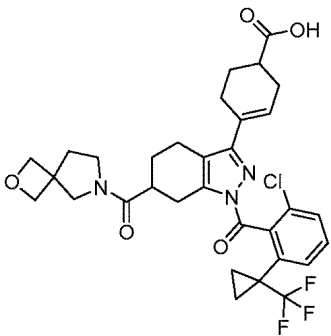


20

である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 18】

【化 4】

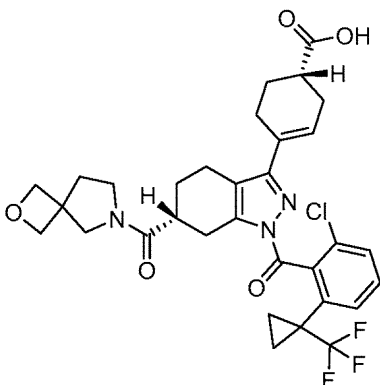


30

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

【化 5】



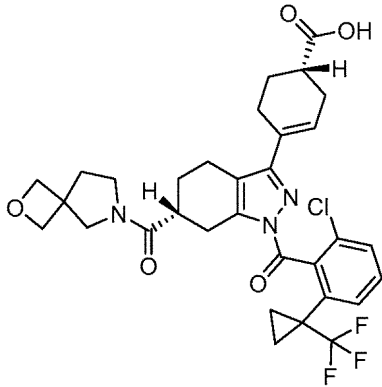
40

である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

50

【請求項 2 0】

【化 6】

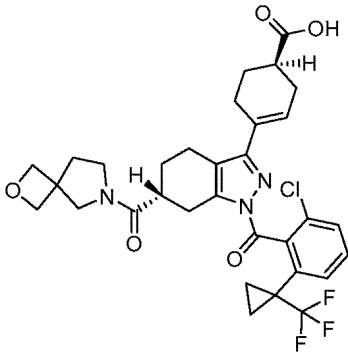


10

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

【化 7】

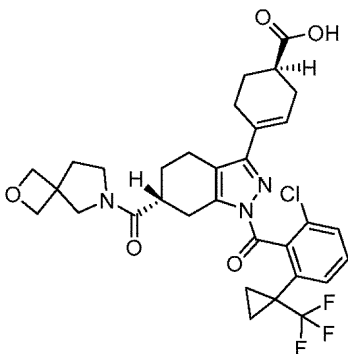


20

である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 2】

【化 8】



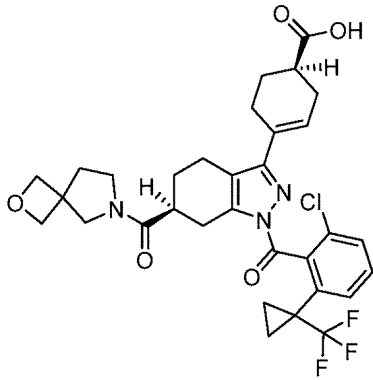
30

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

40

【化 9】

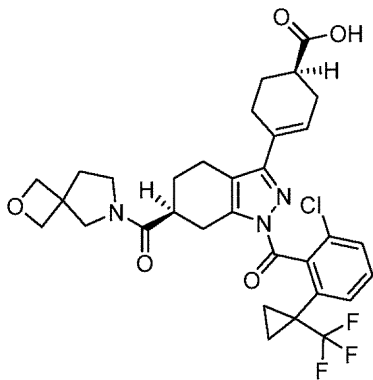


10

である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 4】

【化 1 0】

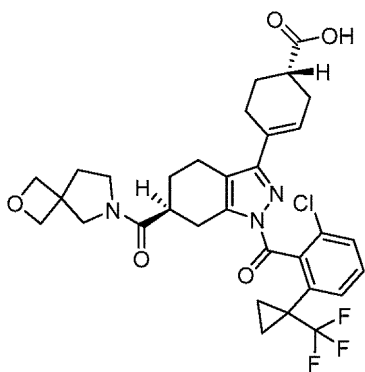


20

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

【化 1 1】



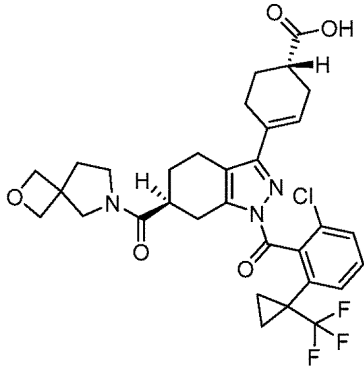
30

である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 6】

40

【化 1 2】



10

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物と、1 つ以上の薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

【請求項 2 8】

請求項 1 6 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、1 つ以上の薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

【請求項 2 9】

請求項 1 7 に記載の化合物と、1 つ以上の薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

20

【請求項 3 0】

請求項 1 9 に記載の化合物と、1 つ以上の薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

【請求項 3 1】

療法に用いられる、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 2】

療法に用いられる、請求項 1 6 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

自己免疫障害及び炎症性障害からなる群から選択される障害を治療する方法であって、それを必要としている対象に、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を投与して前記障害を治療することを含む方法。

30

【請求項 3 4】

前記障害は、自己免疫障害である、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記自己免疫障害は、関節リウマチ、乾癬、クローン病、炎症性腸疾患、多発性硬化症、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス、慢性移植片対宿主病、急性移植片対宿主病、セリアックスブルー、特発性血栓性血小板減少性紫斑病、重症筋無力症、シェーグレン症候群、強皮症、潰瘍性大腸炎、又は表皮過形成である、請求項 3 3 又は 3 4 に記載の方法。

40

【請求項 3 6】

前記自己免疫障害は、関節リウマチ、乾癬、クローン病、炎症性腸疾患、又は多発性硬化症である、請求項 3 3 又は 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記自己免疫障害は、乾癬である、請求項 3 3 又は 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記自己免疫障害は、強直性脊椎炎である、請求項 3 3 又は 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記障害は、炎症性障害である、請求項 3 3 に記載の方法。

50

【請求項 40】

前記炎症性障害は、呼吸器疾患又は骨関節炎である、請求項 33 又は 39 に記載の方法。

【請求項 41】

前記炎症性障害は、骨関節炎又は喘息である、請求項 33 又は 39 に記載の方法。

【請求項 42】

ROR の活性を阻害する方法であって、ROR を請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の化合物の有効量に曝露させて前記 ROR の活性を阻害することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2015年10月27日に出願された米国仮特許出願第62/246,921号明細書、及び2016年8月9日に出願された米国仮特許出願第62/372,544号明細書の利益及びそれに対する優先権を主張し、これらの仮特許出願の各々の内容は、参照により本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

ナイーブTヘルパー細胞は、抗原提示細胞によって活性化されるとクローン性増殖を起こし、最終的に分化してTh1及びTh2サブタイプなどのサイトカイン分泌エフェクターT細胞になる。第3の特徴的なエフェクターサブセットが同定されており、これは、粘膜表面での細菌及び真菌に対する免疫の付与において主要な役割を果たす(Kastelein et al., Annu. Rev. Immunol. 25:221-242, 2007)。このエフェクターTヘルパー細胞サブセットは、多量のIL-17/F、IL-21及びIL-22を産生するその能力に基づいて区別することができ、Th17と称される(Miossec et al., New Eng. J. Med. 2361:888-898, 2009)。

20

【0003】

種々のTヘルパーサブセットは、系統特異的主要転写因子の発現によって特徴付けられる。Th1及びTh2エフェクター細胞は、それぞれTbet及びGATA3を発現する。レチノイン酸受容体関連オーファン受容体(ROR)の胸腺細胞/T細胞特異的変異体であるROR^Tは、Th17細胞に高度に発現する(He et al., Immunity 9:797-806, 1998)。ROR^Tは、核ホルモン受容体スーパーファミリーに属する(Hirose et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 205:1976-1983, 1994)。ROR^Tは、トランケート型のRORであって、N末端の最初の21アミノ酸を欠き、複数の組織(心臓、脳、腎臓、肺、肝臓、及び筋肉)に発現するRORと対照的に、リンパ球系列の細胞及び胚性リンパ組織インデューサーにのみ発現する(Sun et al., Science 288:2369-2372, 2000; Eberl et al., Nat. Immunol. 5:64-73, 2004)。

30

40

【0004】

ROR^TオープンリーディングフレームをGFP(緑色蛍光タンパク質)に置き換えたヘテロ接合ノックインマウスを使用した研究から、Th17サイトカインIL-17/F及びIL-22を共発現する小腸粘膜固有層(LP)にあるCD4⁺T細胞の約10%がGFPを構成的に発現することが明らかになった(Ivanov et al., Cell 126:1121-1133, 2006)。ROR^T欠損マウスでは、LPにおけるTh17細胞の数が著しく減少し、及びTh17極性化条件下でCD4⁺T細胞をインビトロ刺激すると、IL-17発現の劇的な低下がもたらされた。これらの結果は、ナイーブCD4⁺T細胞におけるROR^Tの強制発現がIL-17/F及びIL-22の誘導をもたらしたことによって更に裏付けられた(Ivanov et al.,

50

Cell 126:1121-1133, 2006)。前述の研究は、Th17系統の分化及び安定化におけるROR Tの重要性を実証している。加えて、RORファミリーメンバーであるROR がTh17の分化及び安定化に関与することが実証されている (Yang et al., Immunity 28:29-39, 2008)。

【0005】

近年、ROR Tが非Th17リンパ系細胞において決定的な役割を果たすことが示された。これらの研究では、ROR Tは、Thy1、SCA-1、及びIL-23Rタンパク質を発現する自然リンパ系細胞において極めて重要であった。これらの自然リンパ系細胞に依存するマウス大腸炎モデルにおいてROR を遺伝子破壊すると、大腸炎の発生が予防された (Buonocore et al., Nature 464:1371-1375, 2010)。加えて、ROR Tは、マスト細胞など、他の非Th17細胞において決定的な役割を果たすことが示された (Hueber et al., J. Immunol. 184:3336-3340, 2010)。最後に、リンパ系組織インデューサー細胞、NK T細胞、NK細胞 (Eberl et al., Nat. Immunol. 5:64-73, 2004)、及び T細胞 (Sutton et al., Nat. Immunol. 31:331-341, 2009; Louten et al., J. Allergy Clin. Immunol. 123:1004-1011, 2009) についてTh17型のサイトカインのROR T発現及び分泌が報告されたことから、これらの細胞サブタイプにおけるROR Tの重要な機能が示唆される。

10

【0006】

IL-17産生細胞 (Th17又は非Th17細胞のいずれも) の役割に基づき、ROR Tは、幾つかの疾患の病因における主要なメディエーターとして同定されている (Louten et al., J. Allergy Clin. Immunol. 123:1004-1011, 2009; Annunziato et al., Nat. Rev. Rheumatol. 5:325-331, 2009)。これは、自己免疫疾患を代表する幾つかの疾患モデルを用いて確認された。マウスにおいてROR 遺伝子を遺伝子除去すると、実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) 及び大腸炎などの実験的自己免疫疾患の発生が予防された (Ivanov et al., Cell 126:1121-33, 2006; Buonocore et al., Nature 464:1371-1375, 2010)。

20

30

【0007】

ROR TがTh17細胞及び非Th17細胞における決定的なメディエーターであることに伴い、ROR Tの転写活性の拮抗作用は、限定はされないが、関節リウマチ、乾癬、多発性硬化症、炎症性腸疾患、クローン病、及び喘息などの自己免疫疾患に有益な効果があるものと予想される (Annunziato et al., Nat. Rev. Immunol. 5:325-331, 2009; Louten et al., J. Allergy Clin. Immunol. 123:1004-1011, 2009)。ROR Tの拮抗作用はまた、Th17細胞レベルの増加及び/又はIL-17、IL-22及びIL-23などのTh17ホールマークサイトカインレベルの上昇によって特徴付けられる他の疾患でも有益であり得る。かかる疾患の例は、川崎病 (Jia et al., Clin. Exp. Immunol. 162:131-137, 2010) 及び橋本甲状腺炎 (Figueroa-Vega et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 95:953-962, 2010) である。他の例としては、限定はされないが、粘膜リーシュマニア症などの種々の感染症が挙げられる (Boaventura et al., Eur. J. Immunol. 40:2830-2836, 2010)。上記の例の各々において、ROR の同時阻害によって阻害が増進され得る。

40

【0008】

ROR Tを調節する化合物が報告されている。アゴニストの例としては、SR1078が挙げられる (Wang et al., ACS Chem. Biol. 5:1029-1034, 2010)。加えて、T0901317及び7-酸化ステロール (Wang

50

et al., J. Biol. Chem. 285: 5013 - 5025, 2009) 及び欧州特許出願公開第2181710 A1号明細書に記載される化合物などのアンタゴニストが報告されている。

【0009】

世界中で何百万人もの患者が多く免疫障害及び炎症性障害に罹患し続けている。これらの障害の治療は大幅に進歩してきたが、現行の治療法は、例えば有害な副作用又は不十分な有効性に起因して、あらゆる患者に満足いく結果をもたらすものではない。より優れた治療法が必要な1つの例示的免疫障害は、乾癬である。乾癬を治療しようと様々な療法薬が開発されている。しかしながら、従来の乾癬治療法には毒性有害作用があることが多い。より優れた治療が必要な例示的炎症性障害は、関節リウマチである。この障害を治療しようと多くの療法薬が開発されている。しかしながら、一部の患者は、現行の治療法に抵抗性を生じる。より優れた治療法が必要な別の例示的障害は癌である。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

従って、免疫障害及び炎症性障害に対する改良された治療が必要とされている。本発明は、この必要に対処し、他の関連する利点を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、ROR Tとの共調節タンパク質の相互作用を変化させる（及びそれにより、核ホルモン受容体に一般に見られるとおり、ROR T媒介転写活性をアンタゴナイズする。例えば、“Differential Biochemical and Cellular Actions of Premarin Estrogens: Distinct Pharmacology of Bazedoxifene-Conjugate Estrogens Combination”. Berrodin, T. J., Chang, K. C. N., Komm, B. S., Freedman, L. P., Nagpal, S. Molecular Endocrinology, January 2009, 23(1): 74 - 85を参照）、且つROR T媒介性疾患又は症状、詳細には自己免疫疾患及び炎症性疾患の治療に有用な化合物、並びにかかる化合物と医薬担体とを含む医薬組成物を提供する。

20

30

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】実施例22に記載されるとおりのアッセイ結果を示す折れ線グラフである。

【図2】実施例23に記載されるとおりのアッセイ結果を示す折れ線グラフである。

【図3】実施例25に記載されるとおりのアッセイ結果を示す棒グラフである。

【図4】実施例26に記載されるとおりのアッセイ結果を示す折れ線グラフであり、ここで、略語「TC」は、試験化合物を指し、及び略語「JAKi」は、JAK阻害薬トファシチニブを用いて観察された結果を指す。

【図5】実施例27に記載されるとおりのアッセイ結果を示す折れ線グラフである。

40

【発明を実施するための形態】

【0013】

定義

本明細書において使用される用語は、その通常の意味を有し、かかる用語の意味はその出現毎に独立している。それにも関わらず、及び別途定められる場合を除き、以下の定義が本明細書及び特許請求の範囲全体を通じて適用される。同じ構造の記述に化学名、一般名、及び化学構造が同義的に用いられ得る。

【0014】

本明細書で使用されるとき、及び本開示全体を通じて、以下の用語は、特に指示されない限り、以下の意味を有するものと理解されなければならない。

【0015】

50

用語「アルキル」は、本明細書で使用されるとき、その水素原子の1つが特定の数の炭素原子を有する結合に置き換えられている脂肪族炭化水素基を指す。ある実施形態において、アルキル基は、例えば1～4個の炭素原子(C₁₋₄)のアルキルを含有する。アルキル基の非限定的な例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル及びtert-ブチルが挙げられる。一実施形態において、アルキル基は線状である。別の実施形態において、アルキル基は分枝状である。

【0016】

用語「シクロアルキル」は、本明細書で使用されるとき、それぞれC₁～C₆シクロアルキル及びC₁～C₄シクロアルキルと称される、1～6個の炭素原子又は1～4個の炭素原子などの特定の数の炭素原子を有する単環式飽和脂肪族炭化水素基を指す。例えば、「シクロアルキル」には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルが含まれる。一実施形態において、シクロアルキルはシクロプロピル又はシクロブチルである。

10

【0017】

用語「ヘテロシクリル」は、本明細書で使用されるとき、O、N及びSからなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する3～10員芳香族又は非芳香族複素環を指し、単環式基又は二環式基(縮合、架橋又はスピロ環)を含む。従って、「複素環」には、ヘテロアリアル類、並びにそのジヒドロ及びテトラヒドロ類似体が含まれる。「複素環」の更なる例としては、限定はされないが、以下が挙げられる：ベンゾイミダゾリル、ベンゾイミダゾロニル(benzimidazolonyl)、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフエニル、ベンズオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル(indolazinyl)、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフタピリジニル(naphthopyridinyl)、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリン、イソキサゾリン、オキセタニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラヒドロピラニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジン-2-オニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフエニル、ジヒドロベンズオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロチエニル、及びこれらのN-酸化物。

20

30

【0018】

一実施形態において、複素環は、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイミダゾロニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフエニル、ベンズオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフタピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリン、イソキサゾリン、オキセタニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラヒドロピラニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピ

40

50

ニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジン - 2 - オニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロチエニル、及びこれらの N - 酸化物から選択される。

10

【0019】

別の実施形態において、複素環は、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイミダゾロニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフタピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリン、イソキサゾリン、オキセタニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラヒドロピラニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1, 4 - ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジン - 2 - オニル、ピロリジニル、モルホリニル及びチオモルホリニルから選択される。

20

【0020】

別の実施形態において、複素環は、オキサゾリン、オキセタニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、テトラゾリル、チアアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、及びモルホリニルから選択される。

【0021】

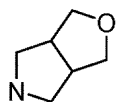
別の実施形態において、複素環は、アゼチジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、チオモルホリニル、及びモルホリニルから選択される。

30

【0022】

用語「二環式」は、本明細書で使用されるとき、2つの環が2つの隣接環炭素原子にかけて縮合した縮合環系を指す。二環式部分の例は、

【化1】



である。

40

【0023】

用語「スピロ環式」は、本明細書で使用されるとき、2つの環が共通の環炭素原子によってつなぎ合わされた二環式環であるスピロ環系を指す。スピロ環式部分の非限定的な例としては、アザスピロ[4.4]ノナン、アザスピロ[3.4]オクタンなどが挙げられる。

【0024】

用語「ハロゲン」(又は「ハロ」)は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素(或いはフルオロ(F)、クロロ(Cl)、プロモ(Br)、及びヨード(I)と称される)を指す。一実施形態において、ハロゲンはF又はClである。別の実施形態において、ハロゲンはFである。

50

【0025】

本発明の化合物を記述及び説明する任意の構成物又は任意の式に任意の可変基が2回以上出現するとき、その定義は出現毎に他のあらゆる出現におけるその定義から独立している。また、置換基及び/又は可変基の組み合わせは、かかる組み合わせが安定化合物をもたらす場合に限り許容される。

【0026】

用語「置換されている」は、1つ又は複数の指定原子上の1つ以上の水素が指示される基からの選択枝に置き換えられていることを意味し、但し、既存の状況下における指定原子の通常の価数を超えないこと、及びその置換が安定化合物をもたらすことを条件とする。置換基及び/又は可変基の組み合わせは、かかる組み合わせが安定化合物をもたらす場合に限り許容される。「安定化合物」又は「安定構造」は、反応混合物からの有用な程度の純度に至るまでの分離、及び有効な治療剤への製剤化に耐えるのに十分にロバストな化合物又は構造として定義される。

10

【0027】

用語「任意選択で置換されている」は、指定される基に対して指定される基、ラジカル、又は部分による置換が行われても、又は行われなくてもよいことを意味する。

【0028】

任意の構成物又は式(I~II)の化合物に任意の置換基又は可変基が2回以上出現するとき、特に指示されない限り、その定義は、出現毎に他のあらゆる出現におけるその定義から独立している。

20

【0029】

用語「精製されている」は、本明細書で使用される時、合成プロセスを通じて(例えば、反応混合物から)、天然の供給源から、又はこれらの組み合わせで化合物を分離した後の化合物の物理的状態を指す。用語「精製されている」はまた、本明細書に記載される又は当業者に周知の1つ又は複数の精製プロセス(例えば、クロマトグラフィー、再結晶など)から、本明細書に記載される又は当業者に周知の標準的な分析技法によって特徴付けることが可能な十分な純度で化合物を得た後の化合物の物理的状態も指す。

【0030】

用語「量」又は「有効量」は、本明細書で使用される時、式(I~II)の化合物及び/又は追加の治療剤、又はその組成物が、ROR T媒介性疾患又は障害に罹患している対象に投与したときに所望の治療的な、改善につながる、阻害性の又は予防的な効果を生じさせるのに有効である量を指す。本発明の併用療法において、有効量とは、各個別の薬剤又は全体としての組み合わせを指すことができ、ここで、投与される全ての薬剤の量は一緒になって有効であるが、その組み合わせ中の構成薬剤は、個別には有効量で存在しないこともある。

30

【0031】

「対象」はヒト又は非ヒト哺乳類である。一実施形態において、対象はヒトである。

【0032】

本明細書における本文、スキーム、例及び表中の不十分な原子価の任意の炭素並びにヘテロ原子は、その原子価を満たすのに十分な数の水素原子を有するものと仮定されることに留意しなければならない。

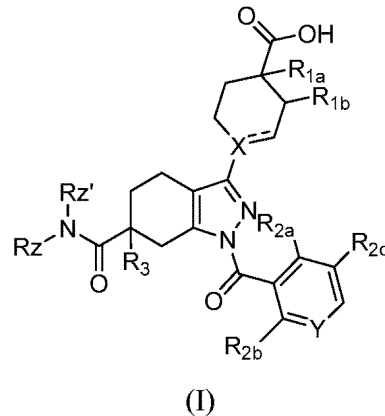
40

【0033】

本発明の化合物

本発明は、式I:

【化2】



10

(式中：

R_Z 及び R_Z' は、H、(C₁~4)アルキル、O(C₁~4)アルキル、(C=O)O(C₁~4)アルキル、ハロゲン、OH、オキソ、シクロアルキル、-(C₁~4)アルキレン)-シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、NH₂、N(R_b)₂、S(O)₂-Z、CF₃、CHF₂ 及び CN から独立して選択され、前記 N(R_b)₂、アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、OH、オキソ、CN、ハロゲン、NH₂、(C₁~4)アルキル、O(C₁~4)アルキル、ヘテロシクリル及び N(R_b)₂ によって任意選択で置換されており、及び前記アルキル及びフェニルは、ハロゲン、O(C₁~4)アルキル及び N(R_b)₂ によって任意選択で置換されているか；又は

20

R_Z 及び R_Z' は、それらが結合している窒素と一緒に、且つ C、O、N 及び S から選択される 3~9 個の原子を含有する環式、二環式又はスピロ環式部分を形成することができ、前記環式、二環式又はスピロ環式部分は、H、(C₁~4)アルキル、O(C₁~4)アルキル、(C=O)O(C₁~4)アルキル、ハロゲン、OH、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、NH₂、N(R_b)₂、S(O)₂-Z、CF₃、CHF₂ 及び CN から独立して選択される 1~3 個の置換基によって任意選択で置換されており、前記 N(R_b)₂、アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、OH、オキソ、ハロゲン、NH₂、(C₁~4)アルキル、O(C₁~4)アルキル及び N(R_b)₂ によって任意選択で置換されており、及び前記アルキルは、ハロゲン、O(C₁~4)アルキル及び N(R_b)₂ によって任意選択で置換されており；

30

Z は、(C₁~4)アルキルであり；

X は、N 又は C であり、X が N であるとき、破線は、存在せず、及び X が C であるとき、破線は、二重結合を表し；

Y は、N 又は CH であり；

R_{1a} は、H 又は (C₁~4)アルキルであり；

R_{1b} は、H、OH 又は (C₁~4)アルキルであり；

R_{2a} は、Cl 又は (C₁~4)アルキルであり；

R_{2b} は、それぞれ (C₁~4)アルキル、F、CF₃、CHF₂ 又は CN によって任意選択で置換されているシクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル又はアゼチジニルであり；

40

R_{2c} は、H 又は F であり；

R_b は、H 及び (C₁~4)アルキルから選択され；及び

R₃ は、H 又は (C₁~4)アルキルである)に係る化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0034】

より具体的な化合物コレクションは、式 I の特定の可変基について以下の定義に従って記載され得る。特定の実施形態において、R_Z 及び R_Z' は、それらが結合している窒素と一緒に、且つ C、O、N 及び S から選択される 3~9 個の原子を含有する環式、二

50

環式又はスピロ環式部分を形成し、前記環式、二環式又はスピロ環式部分は、H、(C₁ - 4)アルキル、O(C₁ - 4)アルキル、(C=O)O(C₁ - 4)アルキル、ハロゲン、OH、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、NH₂、N(R_b)₂、S(O)₂-Z、CF₃、CHF₂及びCNから独立して選択される1~3個の置換基によって任意選択で置換されており、前記N(R_b)₂、アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、OH、オキソ、ハロゲン、NH₂、(C₁ - 4)アルキル、O(C₁ - 4)アルキル及びN(R_b)₂によって任意選択で置換されており、及び前記アルキルは、ハロゲン、O(C₁ - 4)アルキル及びN(R_b)₂によって任意選択で置換されている。特定の実施形態において、R_z及びR_z'は、それらが結合している窒素と一緒に、且つC、O、及びNから選択される3~9個の原子を含有する環式、二環式又はスピロ環式部分を形成し、前記環式、二環式又はスピロ環式部分は、H、(C₁ - 4)アルキル、O(C₁ - 4)アルキル、ハロゲン、及びOHから独立して選択される1~2個の置換基によって任意選択で置換されている。特定の実施形態において、R_z及びR_z'は、それらが結合している窒素と一緒に、且つC、O、及びNから選択される7~9個の原子を含有するスピロ環式部分を形成し、前記スピロ環式部分は、H、(C₁ - 4)アルキル、O(C₁ - 4)アルキル、ハロゲン、及びOHから独立して選択される1~2個の置換基によって任意選択で置換されている。特定の実施形態において、Xは、Cである。特定の実施形態において、Yは、CHである。特定の実施形態において、R_{1a}は、Hである。特定の実施形態において、R_{1b}は、Hである。特定の実施形態において、R_{2a}は、Clである。特定の実施形態において、R_{2b}は、CF₃によって任意選択で置換されているシクロプロピルである。特定の実施形態において、R_{2c}は、Hである。特定の実施形態において、R₃は、Hである。特定の実施形態において、R₃は、(C₁ - 4)アルキルである。特定の実施形態において、本化合物は、遊離酸の形態である。本発明は、かかる実施形態のあらゆる組み合わせを包含する。

10

20

30

40

50

【0035】

別の実施形態において、本発明は、式I(式中:

R_z及びR_z'は、H、(C₁ - 4)アルキル、O(C₁ - 4)アルキル、(C=O)O(C₁ - 4)アルキル、ハロゲン、OH、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、NH₂、N(R_b)₂、S(O)₂-Z、CF₃、CHF₂及びCNから独立して選択され、前記N(R_b)₂、アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、OH、オキソ、CN、ハロゲン、NH₂、(C₁ - 4)アルキル、O(C₁ - 4)アルキル、ヘテロシクリル及びN(R_b)₂によって任意選択で置換されており、及び前記アルキルは、ハロゲン、O(C₁ - 4)アルキル及びN(R_b)₂によって任意選択で置換されているか;又は

R_z及びR_z'は、それらが結合している窒素と一緒に、且つC、O、N及びSから選択される3~9個の原子を含有する環式、二環式又はスピロ環式部分を形成することができ、前記環式、二環式又はスピロ環式部分は、H、(C₁ - 4)アルキル、O(C₁ - 4)アルキル、(C=O)O(C₁ - 4)アルキル、ハロゲン、OH、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、NH₂、N(R_b)₂、S(O)₂-Z、CF₃、CHF₂及びCNから独立して選択される1~3個の置換基によって任意選択で置換されており、前記N(R_b)₂、アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、OH、オキソ、ハロゲン、NH₂、(C₁ - 4)アルキル、O(C₁ - 4)アルキル及びN(R_b)₂によって任意選択で置換されており、及び前記アルキルは、ハロゲン、O(C₁ - 4)アルキル及びN(R_b)₂によって任意選択で置換されており;

Zは、(C₁ - 4)アルキルであり;

Xは、N又はCであり、XがNであるとき、破線は、存在せず、及びXがCであるとき、破線は、二重結合を表し;

Yは、N又はCHであり;

R_{1a}は、H又はメチルであり;

R_{1b}は、H、OH又はメチルであり;

R_{2a} は、Cl 又はメチルであり；

R_{2b} は、それぞれメチル、F、 CF_3 、 CHF_2 及びCNによって任意選択で置換されているシクロプロピル、シクロブチル、オキサタニル又はアゼチジニルであり；

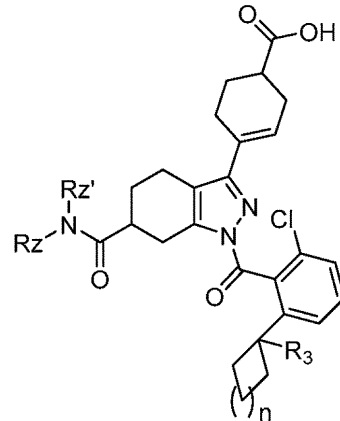
R_{2c} は、H 又はFであり；及び

R_3 は、H である) に係る化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0036】

別の実施形態において、本発明は、式II：

【化3】



(II)

(式中：

R_Z 及び $R_{Z'}$ は、H、 (C_{1-4}) アルキル、 $O(C_{1-4})$ アルキル、 $(C=O)O(C_{1-4})$ アルキル、ハロゲン、OH、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 NH_2 、 $N(R_b)_2$ 、 $S(O)_2-Z$ 、 CF_3 、 CHF_2 及びCNから独立して選択され、前記 $N(R_b)_2$ 、アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、OH、オキソ、CN、ハロゲン、 NH_2 、 (C_{1-4}) アルキル、 $O(C_{1-4})$ アルキル、ヘテロシクリル及び $N(R_b)_2$ によって任意選択で置換されており、前記アルキルは、ハロゲン、 $O(C_{1-4})$ アルキル及び $N(R_b)_2$ によって任意選択で置換されているか；又は R_Z 及び $R_{Z'}$ は、それらが結合している窒素と一緒に、且つC、O、N及びSから選択される3~9個の原子を含有する環式、二環式又はスピロ環式部分を形成することができ、前記環式、二環式又はスピロ環式部分は、H、 (C_{1-4}) アルキル、 $O(C_{1-4})$ アルキル、 $(C=O)O(C_{1-4})$ アルキル、ハロゲン、OH、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 NH_2 、 $N(R_b)_2$ 、 $S(O)_2-Z$ 、 CF_3 、 CHF_2 及びCNから独立して選択される1~3個の置換基によって任意選択で置換されており、前記 $N(R_b)_2$ 、アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、OH、オキソ、ハロゲン、 NH_2 、 (C_{1-4}) アルキル、 $O(C_{1-4})$ アルキル及び $N(R_b)_2$ によって任意選択で置換されており、及び前記アルキルは、ハロゲン、 $O(C_{1-4})$ アルキル及び $N(R_b)_2$ によって任意選択で置換されており；

Zは、 (C_{1-4}) アルキルであり；

nは、0 又は1であり；

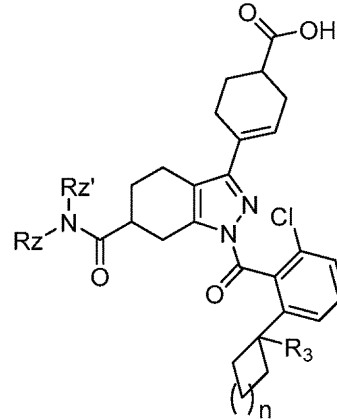
R_b は、H 及び (C_{1-4}) アルキルから選択され；及び

R_3 は、メチル、F、 CF_3 、 CHF_2 又はCNである) に係る化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0037】

別の実施形態において、本発明は、式II-A：

【化4】



(II-A)

10

(式中：

R_z 及び R_z' は、それらが結合している窒素と一緒に、且つ C、O、及び N から選択される 7 ~ 9 個の原子を含有するスピロ環式部分を形成し、前記スピロ環式部分は、(C₁ ~ 4) アルキル、O(C₁ ~ 4) アルキル、(C=O)O(C₁ ~ 4) アルキル、ハロゲン、及び OH から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基によって任意選択で置換されており；

20

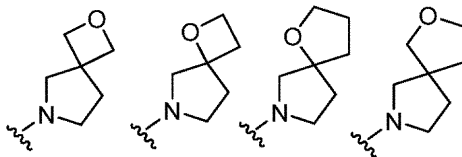
n は、0 又は 1 であり；及び

R₃ は、メチル、F、CF₃、CHF₂ である) に係る化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0038】

特定の実施形態において、本化合物は、式 II - A の化合物であって、式中、R_z 及び R_z' は、それらが結合している窒素と一緒に、且つ以下：

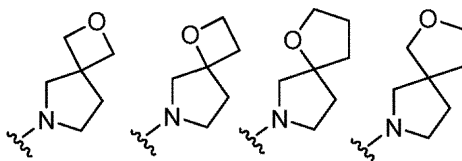
【化5】



30

の 1 つであるスピロ環式部分を形成する化合物であり、これらの各々は、(C₁ ~ 4) アルキル又は O(C₁ ~ 4) アルキルによって任意選択で置換されている。特定の実施形態において、本化合物は、式 II - A の化合物であって、式中、R_z 及び R_z' は、それらが結合している窒素と一緒に、且つ以下：

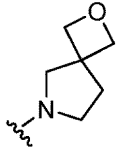
【化6】



40

の 1 つであるスピロ環式部分を形成する化合物である。特定の実施形態において、本化合物は、式 II - A の化合物であって、式中、R_z 及び R_z' は、それらが結合している窒素と一緒に、且つ

【化 7】



であるスピロ環式部分を形成する化合物である。

【 0 0 3 9】

本発明に係る例示的な具体的化合物としては、例えば：

- 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - 10
 メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダ
 ゴール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
- 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 -
 メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダ
 ゴール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
- 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (6 -
 メチル - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7
 - テトラヒドロ - 1 H - インダゴール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボ
 ン酸 ;
- 4 - ((R 又は S) - 6 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シ
 クロプロピルベンゾイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゴール - 3 - 20
 イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
- 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 -
 フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダ
 ゴール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
- 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 ,
 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H -
 インダゴール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
- 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 -
 ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - イン
 ダゴール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ; 30
- 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 -
 シクロプロピル - 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テト
 ラヒドロ - 1 H - インダゴール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
- 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 -
 ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 ,
 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゴール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カル
 ボン酸 ;
- 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 -
 ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ 40
 - 1 H - インダゴール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
- 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 -
 メトキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ -
 1 H - インダゴール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
- 4 - ((R 又は S) - 6 - (3 - (1 H - ピラゴール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カル
 ボニル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テト
 ラヒドロ - 1 H - インダゴール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
- 4 - ((R 又は S) - 6 - (3 - (1 H - イミダゴール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カ
 ルボニル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テ
 トラヒドロ - 1 H - インダゴール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 50

;

4 - ((R 又は S) - 6 - (3 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((R 又は S) - 6 - (3 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((R 又は S) - 6 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

10

4 - ((R 又は S) - 6 - (3 - (アミノメチル) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - (ジメチルアミノ) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

20

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (5 - メチル - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((R 又は S) - 6 - (アゼチジン - 3 - イル (メチル) カルバモイル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - (ジフルオロメチル) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

30

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - シアノ - 3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - ((S) - 2 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (1 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

40

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (5 - オキサ - 2 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((6 R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (1 - メチルオクタヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピロール - 5 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - ((R) - 2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒ

50

ドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 4 - ((6 R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (2
 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピロリジン - 1 - カルボ
 ニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ
 - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 4 - ((6 R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (2
 - ((メチルアミノ) メチル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラ
 ヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - ((S
) - 2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒ
 ドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - ((S
) - 2 - (フルオロメチル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒ
 ドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - ((R
) - 2 - (フルオロメチル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒ
 ドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - ((S
) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラ
 ヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - ((R
) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラ
 ヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - ((R
) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H
 - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - ((S
) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H
 - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 4 - ((6 R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3
 - ヒドロキシ - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒド
 ロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (5 -
 メチル - 2 - オキサ - 5 , 8 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 8 - カルボニル) - 4 ,
 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン -
 1 - カルボン酸 ;
 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - ((S
) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒ
 ドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - ((R
) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒ
 ドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (6 -
 オキサ - 2 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テト
 ラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 4 - ((6 R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (1
 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テ
 トラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸
 ;
 4 - ((6 R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (2

10

20

30

40

50

- オキサ - 7 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;
 4 - ((6 R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (ヘキサヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピロール - 5 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((6 R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (1 - オキサ - 7 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - フルオロ - [1 , 3 ' - ピアゼチジン] - 1 ' - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((6 R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (1 - メチル - 1 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - ((3 a R , 6 a S) - ヘキサヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピロール - 5 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - [(6 R 又は S) - 1 - [(2 - クロロ - 6 - シクロプロピルフェニル) カルボニル] - 6 - { [6 - (1 - メチルエチル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタ - 2 - イル] カルボニル } - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル] シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - { (6 R 又は S) - 1 - [(2 - クロロ - 6 - シクロプロピルフェニル) カルボニル] - 6 - [(6 - ピリミジン - 2 - イル - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタ - 2 - イル) カルボニル] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル } シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - { (6 R 又は S) - 6 - { [6 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタ - 2 - イル] カルボニル } - 1 - [(2 - クロロ - 6 - シクロプロピルフェニル) カルボニル] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル } シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((6 R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (4 - メチル - 3 - オキサピペラジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - (メチルスルホニル) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - (メチルスルホニル) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

10

20

30

40

50

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (4 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピル - 3 - フルオロベンゾイル) - 6 - ((R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピル - 3 - フルオロベンゾイル) - 6 - (3 - フルオロ - [1 , 3 ' - ピアゼチジン] - 1 ' - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピル - 3 - フルオロベンゾイル) - 6 - (6 - オキサ - 2 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((6 R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピル - 3 - フルオロベンゾイル) - 6 - (1 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピル - 3 - フルオロベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピル - 3 - フルオロベンゾイル) - 6 - (5 - オキサ - 2 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

(R 又は S) - 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

(R 又は S) - 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンゾイル) - 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) カルバモイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

(R 又は S) - 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンゾイル) - 6 - ((1 S , 2 R) - 2 - フルオロシクロペンチル) カルバモイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

(R 又は S) - 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンゾイル) - 6 - ((1 R , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) カルバモイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

(R 又は S) - 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンゾイル) - 6 - ((1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) カルバモイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

(R 又は S) - 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンゾイル) - 6 - ((1 R , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) カルバモイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 ;

10

20

30

40

50

- ル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - ((3R, 4S) - 4 - フルオロピロリジン - 3 - イル)カルバモイル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - ((3S, 4S) - 4 - フルオロピロリジン - 3 - イル)カルバモイル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - ((3R, 4R) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル)カルバモイル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - ((3S, 4R) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル)カルバモイル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - ((3 - フルオロアゼチジン - 3 - イル)メチル)カルバモイル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - ((4 - フルオロピペリジン - 4 - イル)メチル)カルバモイル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (1R又はS) - 4 - ((6R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - ((3, 3 - ジフルオロピペリジン - 4 - イル)カルバモイル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - ((S) - 3 - フルオロピペリジン - 3 - イル)メチル)カルバモイル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - ((3 - (ジメチルアミノ) - 2, 2 - ジフルオロプロピル)カルバモイル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (1R又はS) - 4 - ((6R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - ((2, 2 - ジフルオロシクロプロピル)カルバモイル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - ((1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)カルバモイル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - ((2 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル)カルバモイル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘ

)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸;

(R又はS)-4-(R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(メチル(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)カルバモイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸;

(R又はS)-4-(R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸;

(R又はS)-4-(R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸;

4-(R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(R)-3-シアノピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸;

(R又はS)-4-(R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸;

(R又はS)-4-(R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(5-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸;

(R又はS)-4-(R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸;

(R又はS)-4-(R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸;

(R又はS)-4-(R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(メチル(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)カルバモイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸;

(R又はS)-4-(R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸;

(R又はS)-4-(R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(3S,4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸;

(R又はS)-4-(R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロ

10

20

30

40

50

ル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 1 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

(R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 1 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

(R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 1 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

(R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (5 - オキサ - 2 - アザスピロ [3.4] オクタン - 2 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 1 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

(R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - ((R) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 1 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

(R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 1 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 6 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

4 - ((R又はS) - 1 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - メチルニコチノイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - フルオロシクロブチル)ベンゾイル) - 6 - ((R) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - フルオロシクロブチル)ベンゾイル) - 6 - ((R) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

4 - ((6 R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

4 - ((6 R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシ - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - ((2 - メトキシエチル)(メチル)カルバモイル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;

4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロ

10

20

30

40

50

- ピル)ベンゾイル) - 6 - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)(メチル)カルバモイル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)カルバモイル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- 4 - ((6R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸; 10
- 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - フルオロシクロブチル)ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - フルオロシクロブチル)ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (1R, 2S又は1S, 2R) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸; 20
- (1R, 2S又は1S, 2R) - 4 - ((S又はR) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (1R, 2S又は1S, 2R) - 4 - ((S又はR) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (1R, 6S又は1S, 6R) - 4 - ((S又はR) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 6 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸; 30
- (1R, 6S又は1S, 6R) - 4 - ((S又はR) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 6 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (1R, 2S又は1S, 2R) - 4 - ((S又はR) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸; 40
- (1R, 6S又は1S, 6R) - 4 - ((S又はR) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ[3.4]オクタン - 6 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 6 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (1R, 6S又は1S, 6R) - 4 - ((S又はR) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 6 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸;
- (R又はS) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 -
- 50

メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ; 及び

(R又はS) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

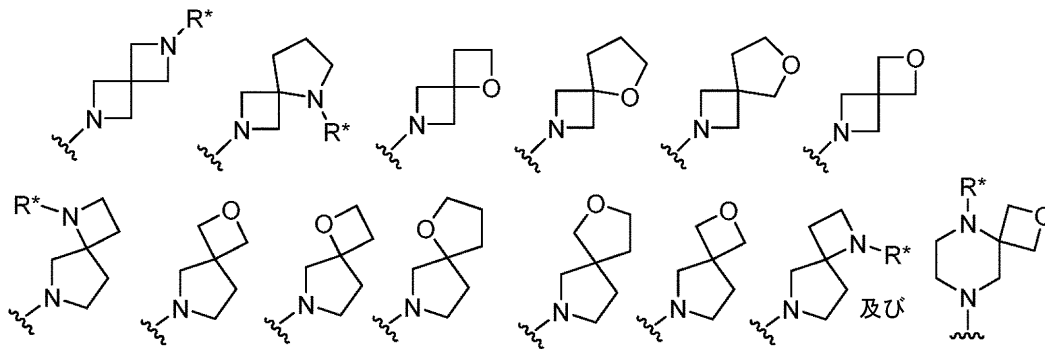
又はその薬学的に許容可能な塩が挙げられる。

【0040】

式I及びIIによって定義される化合物のコレクションは、より具体的には、可変基R_z及びR_z'について特定の定義を定める以下の実施形態に従って記載され得る。ある実施形態において、R_z及びR_z'が、それらが結合している窒素原子と一緒になってスピロ環式部分を形成するとき、前記スピロ環式部分は、

10

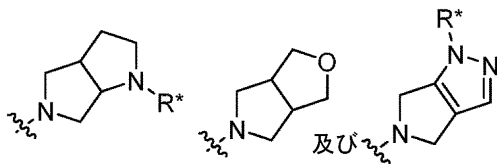
【化8】



20

(式中、R*は、水素又はC₁~C₄アルキルである)から選択される。ある実施形態において、R_z及びR_z'が、それらが結合している窒素原子と一緒になって二環式部分を形成するとき、前記二環式部分は、

【化9】



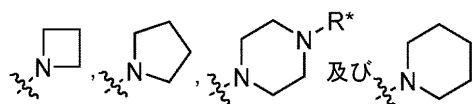
30

(式中、R*は、水素又はC₁~C₄アルキルである)から選択される。

【0041】

ある実施形態において、R_z及びR_z'が、それらが結合している窒素原子と一緒になって環式部分を形成するとき、前記環式部分は、

【化10】



40

(式中、R*は、水素又はC₁~C₄アルキルである)から選択される。

【0042】

ある実施形態において、ヘテロシクリルは、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、アゼチジン、ピリミジン、ピロリジン、フラン、ピペリジン、ピリジン及びピラジンから選択される。

【0043】

ある実施形態において、ヘテロシクリルは、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、アゼチジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、フラニル、ピペリジニル、ピリジニル及びピラジニルから選択される。

【0044】

50

ある実施形態において、スピロ環式部分、二環式部分、ヘテロシクリル及びシクロアルキルは、(C₁~4)アルキル、O(C₁~4)アルキル、(C=O)O(C₁~4)アルキル、F、OH、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、NH₂、N(R_b)₂、S(O)₂、CF₃、CHF₂及びCNから独立して選択される1又は2個の置換基によって任意選択でそれぞれ置換されている。

【0045】

本発明はまた、精製形態の式I~IIの化合物又はその薬学的に許容可能な塩も提供する。

【0046】

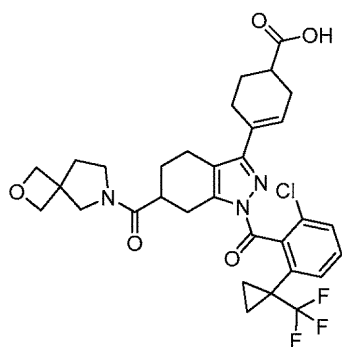
特定の実施形態において、式I又はIIの化合物は、遊離塩基又は遊離酸の形態で(即ち塩形態でなく)提供される。

10

【0047】

特定の実施形態において、本化合物は、

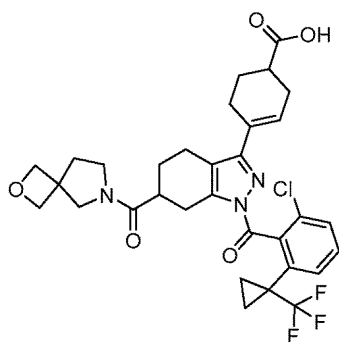
【化11】



20

又はその薬学的に許容可能な塩である。特定の実施形態において、本化合物は、

【化12】



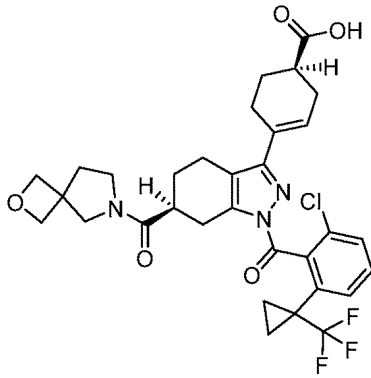
30

である。

【0048】

更に他の実施形態において、本化合物は、

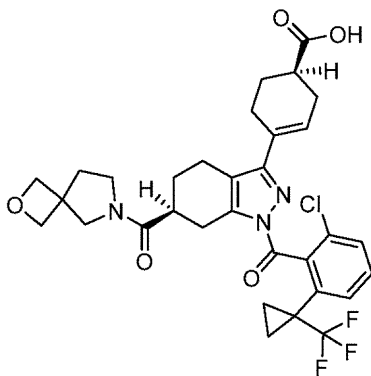
【化 1 3】



10

又はその薬学的に許容可能な塩である。更に他の実施形態において、本化合物は、

【化 1 4】



20

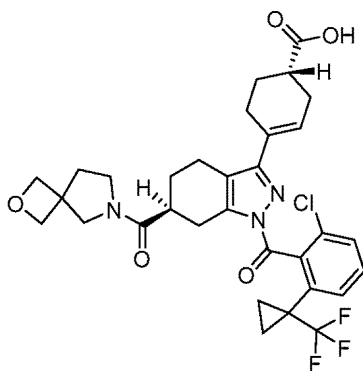
である。特定の実施形態において、前述の化合物は、少なくとも 90% のジアステレオマー過剰率など、立体化学的純度によって更に特徴付けられる。特定の実施形態において、前述の化合物は、少なくとも 95%、97%、又は 99% のジアステレオマー過剰率など、立体化学的純度によって更に特徴付けられる。

【0049】

30

更に他の実施形態において、本化合物は、

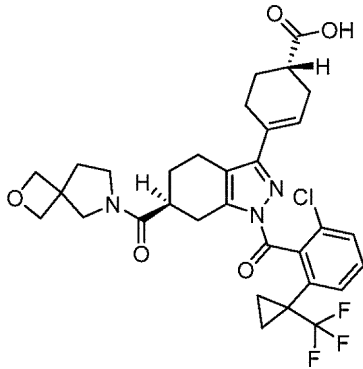
【化 1 5】



40

又はその薬学的に許容可能な塩である。更に他の実施形態において、本化合物は、

【化 1 6】



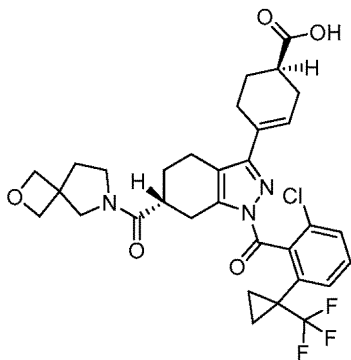
10

である。特定の実施形態において、前述の化合物は、少なくとも 90% のジアステレオマー過剰率など、立体化学的純度によって更に特徴付けられる。特定の実施形態において、前述の化合物は、少なくとも 95%、97%、又は 99% のジアステレオマー過剰率など、立体化学的純度によって更に特徴付けられる。

【0050】

更に他の実施形態において、本化合物は、

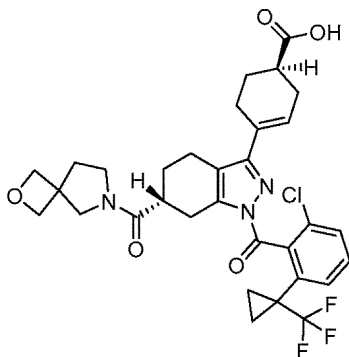
【化 1 7】



20

又はその薬学的に許容可能な塩である。更に他の実施形態において、本化合物は、

【化 1 8】



30

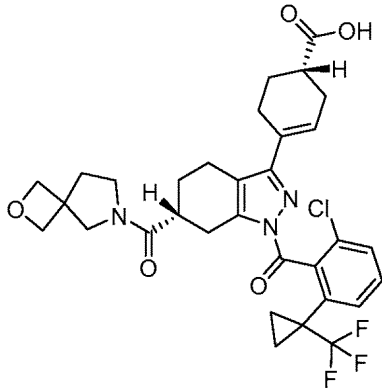
40

である。特定の実施形態において、前述の化合物は、少なくとも 90% のジアステレオマー過剰率など、立体化学的純度によって更に特徴付けられる。特定の実施形態において、前述の化合物は、少なくとも 95%、97%、又は 99% のジアステレオマー過剰率など、立体化学的純度によって更に特徴付けられる。

【0051】

更に他の実施形態において、本化合物は、

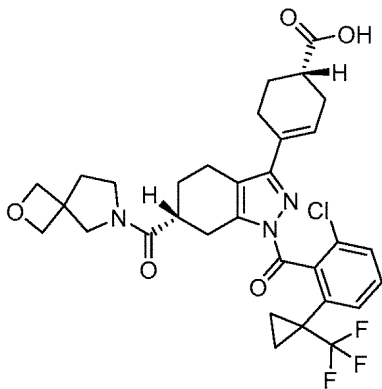
【化 19】



10

又はその薬学的に許容可能な塩である。更に他の実施形態において、本化合物は、

【化 20】



20

である。特定の実施形態において、前述の化合物は、少なくとも 90% のジアステレオマー過剰率など、立体化学的純度によって更に特徴付けられる。特定の実施形態において、前述の化合物は、少なくとも 95%、97%、又は 99% のジアステレオマー過剰率など、立体化学的純度によって更に特徴付けられる。

【0052】

30

特定の実施形態において、本化合物は、表 7 ~ 表 16 のいずれか 1 つにある化合物又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0053】

本発明は、本明細書に記載される化合物のプロドラッグ、水和物又は溶媒和物を含む。用語「プロドラッグ」、「水和物」、「塩」、「溶媒和物」、「エステル」などの使用は、本発明の化合物の鏡像異性体、立体異性体、回転異性体、互変異性体、位置異性体、ラセミ化合物、又はプロドラッグの塩、溶媒和物、エステル、及びプロドラッグにも同様に適用されることが意図される。

【0054】

光学異性体 - ジアステレオマー - 幾何異性体 - 互変異性体

40

式 (I ~ II) の化合物は、不斉中心又はキラル中心を含むことができ、従って異なる立体異性体形態で存在し得る。式 (I ~ II) の化合物のあらゆる立体異性体形態並びにそれらの混合物が、ラセミ混合物を含め、本発明の一部を成すことが意図される。加えて、本発明は、あらゆる幾何異性体及び位置異性体を包含する。例えば、式 (I ~ II) の化合物が二重結合又は縮合環を組み込む場合、シス型及びトランス型の両方並びに混合物が本発明の範囲内に包含される。

【0055】

本明細書に記載される化合物は、不斉中心を含むことができ、従って鏡像異性体として存在し得る。本発明に係る化合物が 2 つ以上の不斉中心を有する場合、それらは、ジアステレオマーとして更に存在し得る。本発明は、実質的に純粋な分割された鏡像異性体、そ

50

これらのラセミ混合物、並びにジアステレオマーの混合物としてかかる可能な立体異性体の全てを含む。上記の式 (I ~ I I) は、特定の位置における確定的な立体化学なしに示される。本発明は、式 (I ~ I I) の全ての立体異性体及びその薬学的に許容可能な塩を含む。

【 0 0 5 6 】

鏡像異性体のジアステレオマー対は、例えば好適な溶媒からの分別晶出によって分離することができ、及びこのように得られた鏡像異性体の対は、従来手段により、例えば分割剤としての光学活性酸又は塩基の使用によるか、又はキラル H P L C カラム上で個々の立体異性体に分離することができる。更に、既知の配置の光学的に純粋な出発物質又は試薬を使用した立体特異的合成により、一般式 (I ~ I I) の化合物の任意の鏡像異性体又はジアステレオマーを得ることができる。

10

【 0 0 5 7 】

本明細書に記載される化合物がオレフィン二重結合を含むとき、特に指定のない限り、かかる二重結合には E 型及び Z 型の両方の幾何異性体が含まれることが意図される。

【 0 0 5 8 】

本明細書に記載される化合物の一部は、異なる水素結合点を有して存在し得る。かかる化合物は互変異性体と称される。例えば、カルボニル - C H ₂ C (O) - 基 (ケト型) を含む化合物は互変異性を起こしてヒドロキシル - C H = C (O H) - 基 (エノール型) を形成し得る。個々にケト型及びエノール型の両方並びにこれらの混合物は、本発明の範囲内に含まれる。式 I ~ I I の化合物は、異なる互変異性型で存在することができ、かかる形態の全てが本発明の範囲内に包含される。また、例えば、イミン - エナミン型の化合物も本発明に含まれる。

20

【 0 0 5 9 】

ジアステレオマー混合物は、例えばクロマトグラフィー及び / 又は分別晶出によるなど、当業者に周知の方法によってその物理化学的差異に基づいてその個々のジアステレオマーに分離することができる。鏡像異性体は、適切な光学活性化合物 (例えば、キラルアルコール又はモッシャー酸塩化物などのキラル補助剤) との反応によって鏡像異性体混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、及び個々のジアステレオマーを対応する純粋鏡像異性体に変換 (例えば、加水分解) することによって分離し得る。また、式 (I ~ I I) の化合物の一部はアトロプ異性体 (例えば、置換ビアリアル) であってもよく、これは本発明の一部と見なされる。鏡像異性体はまた、キラル H P L C カラムを使用することによっても分離し得る。

30

【 0 0 6 0 】

本化合物 (本化合物の塩、溶媒和物、エステル、及びプロドラッグ並びにプロドラッグの塩、溶媒和物、及びエステルを含む) の全ての立体異性体 (例えば、幾何異性体、光学異性体など) 、例えば、鏡像異性体型 (これは、不斉炭素が存在しない場合であっても存在し得る) 、回転異性体型、アトロプ異性体、及びジアステレオマー型を含めた、様々な置換基上の不斉炭素に起因して存在し得るものなどが、位置異性体と同様に本発明の範囲内で企図される。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば実質的に他の異性体を含まないものであってよく、又は例えばラセミ化合物として、又は他の全ての若しくは他の特定の立体異性体と共に混合されてもよい。本発明のキラル中心は、 I U P A C 1 9 7 4 年勧告により定義されるとおりの S 又は R 配置を有し得る。

40

【 0 0 6 1 】

塩

用語「薬学的に許容可能な塩」は、薬学的に許容可能な非毒性の塩基又は酸から調製される塩を指す。本発明の化合物が酸性である場合、その対応する塩は、好都合には、無機塩基及び有機塩基を含め、薬学的に許容可能な非毒性塩基から調製され得る。かかる無機塩基から誘導される塩としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅塩 (I I 及び I) 、鉄 (I I I) 、鉄 (I I) 、リチウム、マグネシウム、マンガン (I I I 及び I I) 、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩が挙げられる。アンモニウム塩、カルシウ

50

ム塩、マグネシウム塩、カリウム塩及びナトリウム塩が好ましい。薬学的に許容可能な有機非毒性塩基から調製される塩としては、天然に存在する供給源及び合成供給源の両方から誘導される第一級、第二級、及び第三級アミンの塩が挙げられる。塩を形成し得る薬学的に許容可能な有機非毒性塩基としては、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N' - ジベンジル - エチレン - ジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチル - アミノ - エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチル - モルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、ジシクロヘキシルアミン、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、プロカイン、プリン類、テオプロミン、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、トロメタミンなどが挙げられる。

10

【0062】

本発明の化合物が塩基性である場合、その対応する塩は、好都合には、薬学的に許容可能な非毒性無機酸及び有機酸から調製され得る。かかる酸としては、例えば、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、パモン酸、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挙げられる。クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、及び酒石酸が好ましい。

20

【0063】

式 I ~ II の化合物は、同様に本発明の範囲内にある塩を形成することができる。本明細書における式 I ~ II の化合物への言及は、特に指示されない限りその塩への言及を含むものと理解される。

【0064】

用語の薬学的に許容可能な塩とは、医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激作用、アレルギー反応などなしにヒト及び下等動物の組織への接触に用いるのに好適であり、且つ妥当なリスク対効果比に見合う塩を表す。薬学的に許容可能な塩は当該技術分野において周知である。塩は、本発明の化合物の最終的な分離及び精製中、又は別途、遊離塩基官能基を好適な鉱酸、例えば塩酸、リン酸、又は硫酸など、又は有機酸、例えばアスコルビン酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、マレイン酸、マロン酸、フマル酸、グリコール酸、コハク酸、プロピオン酸、酢酸、メタンスルホン酸などと反応させることにより得ることができる。酸性官能基を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸カルシウム、水酸化アンモニウム（例えば、ジエチルアミン）又はリチウムなどの有機塩基又は鉱塩基と反応させてもよい。

30

【0065】**溶媒和物**

本発明は、その範囲内に式 (I ~ II) の化合物の溶媒和物を含む。本明細書で使用时、用語「溶媒和物」は、溶質（即ち式 (I ~ II) の化合物）又はその薬学的に許容可能な塩と、溶質の生物学的活性を妨げない溶媒とによって形成される可変化学量論の複合体を指す。溶媒の例としては、限定はされないが、水、エタノール、及び酢酸が挙げられる。溶媒が水であるとき、溶媒和物は水和物として知られる。水和物には、限定はされないが、半水和物、一水和物、セスキ水和物、二水和物及び三水和物が含まれる。

40

【0066】

本発明の化合物は、水和物又は溶媒和物を形成し得る。当業者には、荷電化合物が水と共に凍結乾燥されると水和種を形成し、又は適切な有機溶媒と共に溶液中で濃縮されると溶媒和種を形成することが公知である。本発明の1つ以上の化合物は、非溶媒和形態、及び水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒による溶媒和形態で存在してもよく、本発明は、溶媒和形態及び非溶媒和形態の両方を包含することが意図される。「溶媒和物」はまた、本発明の化合物と1つ以上の溶媒分子との物理的会合も意味し得る。この物理的会合は、様々な程度のイオン結合及び水素結合を含めた共有結合を伴う。特定の例では、

50

溶媒和物は、例えば結晶性固体の結晶格子に1つ以上の溶媒分子が取り込まれたときに分離する能力を有し得る。「溶媒和物」は、溶液相の溶媒和物及び分離可能な溶媒和物の両方を包含する。好適な溶媒和物の非限定的な例としては、エタノール付加物、メタノール付加物などが挙げられる。「水和物」は、溶媒分子が H_2O である溶媒和物である。

【0067】

プロドラッグ

本発明は、その範囲内に本発明の化合物のプロドラッグの使用を含む。一般に、かかるプロドラッグは、生体内で所要化合物に容易に変換可能な本発明の化合物の機能性誘導体であり得る。従って、本発明の治療方法において、用語「投与する」は、式I~IIの化合物、又は式I~IIの化合物ではないこともあるが、患者への投与後に生体内で式I~IIの化合物に変換される化合物による、記載される様々な症状の治療を包含するものとする。好適なプロドラッグ誘導体を選択及び調製する従来の手順は、例えば、“Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985に記載されている。

10

【0068】

用語「プロドラッグ」は、生体内で転換して式I~IIの化合物又はこの化合物の薬学的に許容可能な塩、水和物又は溶媒和物を生じる化合物(例えば、薬物前駆体)を意味する。転換は、例えば血中での加水分解によるなど、様々な機構によって(例えば、代謝的又は化学的プロセスによって)起こり得る。プロドラッグ及びプロドラッグの使用に関する考察は、T. Higuchi and W. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, 1987; 及びBioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987によって提供される。

20

【0069】

同位体

一般式(I~II)の化合物において、原子はその天然同位体存在度を呈してもよく、又は原子の1つ以上について、同じ原子番号を有するが原子質量又は質量数が天然に優勢に見られる原子質量又は質量数と異なる特定の同位体が人工的に濃縮されてもよい。本発明は、一般式I~IIの化合物のあらゆる好適な同位体変種を含むことが意図される。例えば、水素(H)の異なる同位体形態には、プロチウム(1H)と重水素(2H)とが含まれる。プロチウムは、天然に見られる優勢な水素同位体である。重水素の濃縮により、生体内半減期の増加又は必要投薬量の低減など、ある種の治療上の利点をもたらされ得るか、又は生体試料を特徴付ける際の標準として有用な化合物が提供され得る。本開示を踏まえて、一般式(I~II)の範囲内の同位体濃縮化合物は、当業者に周知の従来技術によるか、又は適切な同位体濃縮試薬及び/又は中間体を用いる本明細書におけるスキーム及び実施例に記載されるものと同様のプロセスにより、過度の実験を行うことなく調製することができる。

30

【0070】

有用性

本発明の化合物はレチノイン酸受容体関連オーファン受容体 t (ROR $_T$)との共調節タンパク質の相互作用を変化させて、それによりROR $_T$ 媒介転写活性をアンタゴナイズするものであり、従って、自己免疫性及び炎症性疾患及び障害など、ROR $_T$ の阻害が望ましい疾患及び症状の治療において有用である。

40

【0071】

従って、本発明の別の実施形態は、対象におけるROR $_T$ によって媒介される疾患又は症状を治療する方法であって、対象におけるROR $_T$ によって媒介される疾患又は症状を治療するのに有効な量の式I~IIを有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを含む方法を提供する。

50

【0072】

本発明に係る化合物は、治療法に使用することができる。

【0073】

本発明の更なる態様は、ROR T 媒介性疾患又はROR T 媒介性症状の治療への、本発明に係る化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用にある。

【0074】

本発明の別の態様は、自己免疫疾患、詳細にはTh17ホールマークサイトカインを発現するTh17細胞及び非Th17細胞が顕著な役割を果たす疾患の治療への、一般式(I~II)を有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用にある。これらとしては、限定はされないが、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、強直性脊椎炎及び多発性硬化症の治療が挙げられる。

10

【0075】

別の態様において、一般式(I~II)を有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、限定はされないが、呼吸器疾患、骨関節炎及び喘息など、Th17ホールマークサイトカインを発現するTh17細胞及び/又は非Th17細胞が顕著な役割を果たす炎症性疾患の治療に使用することができる。また、一般式(I~II)を有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、限定はされないが、粘膜リーシュマニア症など、Th17ホールマークサイトカインを発現するTh17細胞及び/又は非Th17細胞が顕著な役割を果たす感染症の治療にも使用することができる。

【0076】

従って、特定の実施形態において、本発明は、自己免疫障害及び炎症性障害からなる群から選択される障害を治療する方法を提供し、この方法は、それを必要としている対象に、本明細書に記載される化合物(例えば、式I又はIIの化合物)の治療有効量を投与してその障害を治療することを含む。特定の実施形態において、障害は自己免疫障害である。特定の実施形態において、自己免疫障害は、関節リウマチ、乾癬、クローン病、炎症性腸疾患、多発性硬化症、乾癬、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス、慢性移植片対宿主病、急性移植片対宿主病、セリアックスブルー、特発性血栓性血小板減少性紫斑病、重症筋無力症、シェーグレン症候群、強皮症、潰瘍性大腸炎、又は表皮過形成である。特定の他の実施形態において、自己免疫障害は、関節リウマチ、乾癬、クローン病、炎症性腸疾患、多発性硬化症、又は乾癬である。特定の実施形態において、障害は炎症性障害である。特定の実施形態において、炎症性障害は呼吸器疾患又は骨関節炎である。特定の他の実施形態において、炎症性障害は骨関節炎又は喘息である。特定の実施形態において、治療される障害は乾癬である。特定の実施形態において、治療される障害は強直性脊椎炎である。

20

30

【0077】

一般式(I~II)を有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩はまた、限定はされないが、川崎病及び橋本甲状腺炎など、Th17ホールマークサイトカインを発現するTh17細胞及び/又は非Th17細胞が顕著な役割を果たす他の疾患の治療にも使用することができる。

【0078】

一態様において、疾患又は症状は自己免疫疾患又は炎症性疾患である。疾患又は症状には、限定はされないが、多発性硬化症、炎症性腸疾患、クローン病、強直性脊椎炎、乾癬、関節リウマチ、喘息、骨関節炎、川崎病、橋本甲状腺炎又は粘膜リーシュマニア症が含まれる。

40

【0079】

別の態様において、本発明に係る化合物は、多発性硬化症、炎症性腸疾患、クローン病、乾癬、関節リウマチ、喘息、骨関節炎、川崎病、橋本甲状腺炎及び粘膜リーシュマニア症を治療又は予防する治療法に使用することができる。

【0080】

別の態様において、本発明に係る化合物は、乾癬の治療又は予防に使用することができ

50

る。

【0081】

別の態様において、本発明に係る化合物は、強直性脊椎炎の治療又は予防に使用することができる。

【0082】

更に別の態様において、本発明に係る化合物は、炎症性腸疾患の治療に使用することができる。

【0083】

更に他の実施形態において、本発明は、強直性脊椎炎、乾癬、喘息、糖尿病性腎症、アトピー性皮膚炎、嚢胞性線維症、1型糖尿病、虚血再灌流傷害、ループス腎炎、クローン病、シェーグレン症候群、乾癬性関節炎、白斑、全身性エリテマトーデス、巨細胞性動脈炎、潰瘍性大腸炎、原発性胆汁性肝硬変、ベーチェット病、リウマチ性多発筋痛症、非アルコール性脂肪性肝炎、移植片対宿主病（例えば、急性移植片対宿主病及び慢性移植片対宿主病）、関節リウマチ、グレーブス病、慢性閉塞性肺疾患、セリアック病、ブドウ膜炎、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症、円形脱毛症、重症筋無力症、橋本病、及び常染色体優性多発性嚢胞腎疾患（ADPKD）からなる群から選択される障害を治療する方法を提供し、この方法は、本明細書に記載される化合物（例えば、式I又はIIの化合物）の治療有効量を、それを必要としている対象に投与してその障害を治療することを含む。

10

【0084】

更に別の態様において、本発明に係る化合物は、癌の治療に使用することができる。用語の癌には、限定はされないが、結腸直腸癌、肺癌、及び膀胱癌が含まれる。治療が企図される更なる例示的癌としては、例えば、卵巣癌、黒色腫、乳癌、前立腺癌、腎細胞癌、精巣癌、子宮癌、脳癌、膀胱癌、白血病、B細胞リンパ腫、及び非ホジキンリンパ腫が挙げられる。

20

【0085】

更に他の実施形態において、治療される癌は固形腫瘍又は白血病である。特定の他の実施形態において、癌は、結腸癌、膀胱癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、肺癌、白血病、膀胱癌、胃癌、子宮頸癌、精巣癌、皮膚癌、直腸癌、甲状腺癌、腎癌、子宮癌、食道癌、肝癌、聴神経腫、乏突起膠腫、髄膜腫、神経芽細胞腫、又は網膜芽細胞腫である。特定の他の実施形態において、癌は、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、黒色腫、中枢神経系組織癌、脳癌、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、皮膚B細胞リンパ腫、又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫である。特定の他の実施形態において、癌は、乳癌、結腸癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、腎癌、卵巣癌、白血病、黒色腫、又は中枢神経系組織癌である。特定の他の実施形態において、癌は、結腸癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、腎癌、卵巣癌、腎癌、又は黒色腫である。

30

【0086】

更なる例示的癌としては、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌、絨毛癌、セミノーマ、胚性癌腫、ウィルムス腫瘍、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、及び血管芽細胞腫が挙げられる。

40

【0087】

特定の実施形態において、癌は、神経芽細胞腫、髄膜腫、血管外皮細胞腫、多発性脳転移、多形性膠芽腫、膠芽腫、脳幹神経膠腫、予後不良の悪性脳腫瘍、悪性神経膠腫、未分化星状細胞腫、退形成乏突起膠腫、神経内分泌腫瘍、直腸腺癌、デュークスC及びD結腸直腸癌、切除不能結腸直腸癌、転移性肝細胞癌、カポジ肉腫、核型急性骨髄芽球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、皮膚B細胞リンパ腫、

50

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、低悪性度濾胞性リンパ腫、転移性黒色腫、限局性黒色腫、悪性中皮腫、悪性胸水中皮腫症候群、腹膜癌、漿液性乳頭癌、婦人科肉腫、軟部組織肉腫、強皮症、皮膚血管炎、ランゲルハンス細胞組織球症、平滑筋肉腫、進行性骨化性線維異形成症、ホルモン不応性前立腺癌、切除高リスク軟部組織肉腫、切除不能肝細胞癌、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、くすぶり型骨髄腫、無痛性骨髄腫、卵管癌、アンドロゲン非依存性前立腺癌、アンドロゲン依存性ステージIV非転移性前立腺癌、ホルモン非感受性前立腺癌、化学療法非感受性前立腺癌、甲状腺乳頭癌、濾胞性甲状腺癌、甲状腺髄様癌、又は平滑筋腫である。

【0088】

別の態様において、本発明に係る化合物は、結腸直腸癌の治療に使用することができる

10

【0089】

別の態様において、本発明に係る化合物は、肺癌の治療に使用することができる。

【0090】

別の態様において、本発明に係る化合物は、膀胱癌の治療に使用することができる。

【0091】

本発明の別の態様は、RORの活性を阻害する方法を提供する。本方法は、本明細書に記載される化合物(例えば、式I又はIIの化合物)の有効量にRORを曝露して前記RORの活性を阻害することを含む。

【0092】

本発明の別の態様は、ROR Tによって媒介される疾患又は症状の治療用医薬の製造における式I~IIの化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用を更に含む。

20

【0093】

投与経路/投薬量

本発明の化合物は、本発明に係る苦痛、疾患及び病気の治療又は予防のため、温血動物の生体における作用部位との活性成分化合物の接触を生じさせる任意の手段によって投与することができる。例えば、投与は、経口、局所、例えば、経皮、眼内、頬側、鼻腔内、吸入、腔内、直腸、大槽内及び非経口であってもよい。用語「非経口」は、本明細書で使用されるとき、皮下、静脈内、筋肉内、関節内注射又は注入、胸骨内及び腹腔内を含む投与様式を指す。本開示の目的上、温血動物とは、恒常性維持機構を持っている動物界のメンバーであり、哺乳類及び鳥類が含まれる。

30

【0094】

化合物は、個々の治療剤としても又は治療剤の組み合わせでも、医薬品と併せて用いられる利用可能な任意の従来手段によって投与することができる。化合物は、単独で投与され得るが、概して、選択の投与経路及び標準的な医薬実践に基づいて選択される医薬担体と共に投与される。

【0095】

投与される投薬量は、被投与者の年齢、健康及び体重、疾患の程度、存在する場合に併用治療の種類、治療頻度及び所望の効果の性質に依存することになる。通常、活性成分化合物の1日投薬量は1日約1.0~2000ミリグラムであり得る。通常、所望の結果を達成するのに1つ以上の適用において1日10~500ミリグラムが有効である。これらの投薬量は、上記に記載される苦痛、疾患及び病気、例えば自己免疫性及び炎症性疾患及び障害の治療及び予防に有効な量である。

40

【0096】

組成物には、いずれも投与用の単位剤形の、例えば経口、舌下、皮下、静脈内、筋肉内、経鼻、局所、又は直腸投与などに好適なものが含まれる。

【0097】

経口投与のために、活性成分は、錠剤、カプセル、散剤、顆粒、溶液、懸濁液など、個別の単位として提供され得る。非経口投与のために、本発明の医薬組成物は、例えば密封されたバイアル及びアンプル内にある例えば所定量の注射液で単位用量又は複数回用量容

50

器に提供されてもよく、また、使用前に滅菌液体担体、例えば水を添加するのみでよいフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存されてもよい。

【0098】

活性薬剤は、例えば標準的な文献、Gennaro, A. R. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2000、特にPart 5: Pharmaceutical Manufacturingを参照)に記載されるとおり、かかる薬学的に許容可能な助剤と混合されると、圧縮されて丸薬、錠剤などの固形投薬量単位にされ得るか、又はカプセル若しくは坐薬に加工され得る。活性薬剤は、薬学的に許容可能な液体を用いることにより、溶液、懸濁液、エマルションの形態の液体組成物、例えば注射製剤として、又はスプレー、例えば鼻腔内スプレーとして適用することができる。

10

【0099】

固形投薬量単位の作製には、充填剤、着色料、ポリマー結合剤などの従来の添加剤の使用が企図される。一般に、活性化合物の機能を妨げない任意の薬学的に許容可能な添加剤を使用することができる。本発明の活性薬剤を固形組成物として共に投与し得る好適な担体としては、好適な量で使用されるラクトース、デンプン、セルロース誘導体など、又はこれらの混合物が挙げられる。非経口投与には、プロピレングリコール又はブチレングリコールなどの薬学的に許容可能な分散剤及び/又は湿潤剤を含有する水性懸濁液、等張生理食塩水及び滅菌注射用溶液を使用し得る。

20

【0100】

医薬組成物

本発明の別の態様は、式I~IIの化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤又は担体とを含む医薬組成物を提供する。より具体的な実施形態において、本発明は、本明細書に記載される化合物（例えば、実施例5HHなど、本実施例の1つで調製される化合物）又はその薬学的に許容可能な塩と、1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤又は担体とを含む医薬組成物を提供する。用語「賦形剤」及び「担体」は同義的に用いられ得る。医薬組成物にあるような用語「組成物」は、1つ又は複数の活性成分と、担体を構成する1つ又は複数の不活性成分（薬学的に許容可能な賦形剤）とを含む生成物、並びに成分の任意の2つ以上の組み合わせ、複合体形成又は凝集から、又は成分の1つ以上の解離から、又は成分の1つ以上の他のタイプの反応又は相互作用から直接又は間接的に生じる生成物を包含することが意図される。従って、本発明の医薬組成物は、式I~IIの化合物、追加の1つ又は複数の活性成分、及び薬学的に許容可能な賦形剤を混合することにより作製される任意の組成物を包含する。

30

【0101】

一実施形態において、本発明の医薬組成物は、活性成分としての式I~IIによって表される化合物（又はその薬学的に許容可能な塩）と、薬学的に許容可能な担体と、任意選択で他の治療成分又は補助剤とを含む。本組成物は、経口、直腸、局所、及び非経口（皮下、筋肉内、及び静脈内を含む）投与に好適な組成物を含むが、いかなる場合にも最も好適な経路は、詳細な宿主、並びに活性成分が投与される目的の症状の性質及び重症度に依存することになる。本医薬組成物は、好都合には単位剤形で提供され、製薬技術分野において周知の方法のいずれかによって調製され得る。

40

【0102】

活性成分は、カプセル、錠剤、トローチ、糖衣錠、顆粒剤及び散剤などの固形剤形、又はエリキシル剤、シロップ剤、乳剤、分散液、及び懸濁液などの液体剤形で経口投与することができる。活性成分はまた、分散液、懸濁液又は溶液などの滅菌液体剤形で非経口投与することもできる。局所投与用の軟膏、クリーム、滴剤、経皮パッチ又は散剤として、眼球投与用の眼科用液剤又は懸濁液形態、即ち点眼薬として、吸入又は鼻腔内投与用のエアロゾルスプレー又は粉末組成物として、又は直腸又は腔内投与用のクリーム、軟膏、スプレー又は坐薬として活性成分の投与に用いることのできる他の剤形である。

50

【0103】

ゼラチンカプセルは、活性成分と、粉末状担体、例えばラクトース、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などを含有する。同様の希釈剤を用いて圧縮錠剤を作製することができる。錠剤及びカプセルは両方とも、数時間にわたる薬物の連続的放出をもたらす徐放製剤として製造することができる。圧縮錠剤は、任意の不快な味をマスクし、且つ錠剤を大気から保護するための糖衣コーティング又はフィルムコーティング、又は胃腸管内で選択的に崩壊させるための腸溶コーティングで覆うことができる。

【0104】

経口投与用の液体剤形は、患者の受容度を高めるため着色料及び香味料を含有し得る。

10

【0105】

一般に、水、好適な油、生理食塩水、デキストロース（グルコース）水溶液、並びに関連する糖液及びプロピレングリコール又はポリエチレングリコールなどのグリコールは、非経口溶液に好適な担体である。非経口投与用の溶液は、好ましくは活性成分の水溶性塩と、好適な安定化剤と、必要に応じて緩衝物質とを含有する。亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、又はアスコルビン酸などの抗酸化剤は、単独又は組み合わせのいずれでも好適な安定化剤である。また、クエン酸及びその塩並びにEDTAナトリウムも使用される。加えて、非経口溶液は、塩化ベンザルコニウム、メチル-又はプロピルパラベン、及びクロロブタノールなどの保存剤を含有し得る。

【0106】

20

好適な医薬担体は、この分野の標準的な参考テキストであるRemington's Pharmaceutical Sciences, A. Osolに記載されている。

【0107】

吸入による投与には、本発明の化合物は、好都合には、加圧バック又はネブライザーからのエアロゾルスプレーの体裁の形態で送達され得る。本化合物はまた、製剤化されていてもよい粉末として送達されてもよく、この粉末組成物はインサレーション粉末吸入装置を用いて吸入され得る。吸入に好ましい送達システムは定量吸入（MDI）エアロゾルであり、これはフルオロカーボン又は炭化水素などの好適な噴射剤中にある式I~IIの化合物の懸濁液又は溶液として製剤化され得る。

【0108】

30

眼球投与には、本化合物が化合物を眼の角膜及び内部領域に浸透させるのに十分な時間にわたって眼表面と接触して保たれるように、適切な眼科用媒体中に式I~IIの化合物の適切な重量パーセント溶液又は懸濁液で眼科用製剤を製剤化し得る。

【0109】

本発明の化合物の投与に有用な医薬剤形としては、限定はされないが、ハード及びソフトゼラチンカプセル、錠剤、非経口注射剤、及び経口懸濁液が挙げられる。

【0110】

標準的な2ピースハードゼラチンカプセルに各々100ミリグラムの粉末状活性成分、150ミリグラムのラクトース、50ミリグラムのセルロース、及び6ミリグラムのステアリン酸マグネシウムを充填することにより、多数の単位カプセルを調製し得る。

40

【0111】

ダイズ油、綿実油又はオリーブ油などの可消化油中の活性成分の混合物を調製して容積式ポンプでゼラチンに注入することにより、100ミリグラムの活性成分を含有するソフトゼラチンカプセルを形成し得る。カプセルは洗浄して乾燥させてもよい。

【0112】

従来手順により、投薬量単位が100ミリグラムの活性成分、0.2ミリグラムのコロイド状二酸化ケイ素、5ミリグラムのステアリン酸マグネシウム、275ミリグラムの微結晶性セルロース、11ミリグラムのデンプン及び98.8ミリグラムのラクトースとなるように多数の錠剤を調製し得る。適切なコーティングを適用して美味性を高め、又は吸収を遅延させ得る。

50

【0113】

注射による投与に好適な非経口組成物は、10重量%のプロピレングリコール中に1.5重量%の活性成分を撹拌することにより調製し得る。この溶液は、注射用水で所定容積にして滅菌し得る。

【0114】

各5ミリリットルが100ミリグラムの微粉活性成分、100ミリグラムのカルボキシメチルセルロースナトリウム、5ミリグラムの安息香酸ナトリウム、1.0グラムのソルビトール溶液、U.S.P.、及び0.025ミリリットルのバニリンを含有するように水性懸濁液を経口投与用に調製し得る。

【0115】

本発明の化合物が段階的に又は別の治療剤と併せて投与されるとき、概して同じ剤形が用いられ得る。薬物が物理的な組み合わせで投与されるとき、剤形及び投与経路は、組み合わせる薬物の適合性に依じて選択されなければならない。従って、用語の共投与は、2つの薬剤の同時の又は逐次的な投与、或いは2つの活性成分の多剤混合薬としての投与を含むものと理解される。

【0116】

本発明はまた、一般式I~IIを有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩を薬学的に許容可能な助剤及び任意選択で他の治療剤との混合で含む医薬組成物にも関する。助剤は、組成物の他の成分と適合性があり、且つその被投与者に有害でないという意味で「許容可能」でなければならない。

【0117】

本発明は、以上に記載したとおりの医薬組成物を前記組成物に好適な包装材料との組み合わせで更に含み、前記包装材料は、以上に記載したとおりの使用に関する組成物の使用説明書を含む。

【0118】

活性成分又はその医薬組成物の投与の正確な用量及びレジメンは、詳細な化合物、投与経路、及び医薬が投与される個々の対象の年齢及び状態に応じて変わり得る。

【0119】

一般に非経口投与は、吸収への依存がより大きい他の投与方法よりも低い投薬量で済む。しかしながら、ヒトに対する投薬量は、好ましくは0.0001~100mg/kg体重を含有する。所望の用量は、1用量として、又は1日を通じて適切な間隔で投与される複数のサブ用量として提供され得る。投薬量並びに投与レジメンは、女性被投与者と男性被投与者との間で異なり得る。

【0120】

併用療法

本発明の化合物、及びその塩及び溶媒和物、及びその生理学的に機能性の誘導体は、単独で又は不適切なIL-17経路活性に関連する疾患及び症状の治療用の他の治療剤と併用して用いられ得る。従って、本発明に係る併用療法は、式(I~II)の少なくとも1つの化合物又はその薬学的に許容可能な塩、又はその生理学的に機能性の誘導体の投与、及び少なくとも1つの他の薬学的に活性な薬剤の使用を含む。式(I~II)の1つ又は複数の化合物及び1つ又は複数の他の薬学的に活性な薬剤は、一緒に投与されても又は別個に投与されてもよく、及び別個に投与されるとき、これは同時に又は任意の順序で逐次的に行われ得る。式(I~II)の1つ又は複数の化合物及び1つ又は複数の他の薬学的に活性な薬剤の量及び投与の相対的なタイミングは、所望の併用治療効果を実現するように選択されることになる。炎症性疾患及び自己免疫疾患、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、強直性脊椎炎、SLE、ブドウ膜炎、アトピー性皮膚炎、COPD、喘息及びアレルギー性鼻炎の治療には、式(I~II)の化合物が、(1)TNF- α 阻害薬；(2)非選択的COX-1/COX-2阻害薬；(3)COX-2阻害薬；(4)グルココルチコイド類、メトトレキサート、レフルノミド、スルファサラジン、アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス、ペニシラミン、プシラミン、アクタリット、ミゾリピン、ロ

10

20

30

40

50

ベンザリット、シクレソニド、ヒドロキシクロロキン、d - ペニシラミン、金チオリンゴ酸、オーラノフィン又は非経口若しくは経口金、シクロホスファミド、L y m p h o s t a t - B、B A F F / A P R I L 阻害薬及びC T L A - 4 - I g 又はその模倣体を含めた、炎症性疾患及び自己免疫疾患の治療用の他の薬剤；(5)ロイコトリエン合成阻害薬、5 - リボキシゲナーゼ(5 - L O) 阻害薬又は5 - リボキシゲナーゼ活性化タンパク質(F L A P) アンタゴニスト；(6) L T D 4 受容体拮抗薬；(7) P D E 4 阻害薬；(8) 抗ヒスタミン薬H I 受容体拮抗薬；(9) a 1 - 及びa 2 - アドレナリン受容体作動薬；(10) 抗コリン剤；(11) - アドレナリン受容体作動薬；(12) インスリン様成長因子I 型(I G F - 1) 模倣体；(13) 糖質コルチコステロイド；(14) キナーゼ阻害薬、例えば、ヤヌスキナーゼ(J A K 1 及び/又はJ A K 2 及び/又はJ A K 3 及び/又はT Y K 2)、p 3 8 M A P K 及びI K K 2 の阻害薬；(15) リツキシマブなどのB 細胞ターゲティング生物学的製剤；(16) アパタセプトなどの選択的共刺激調節因子；(17) I L - 1 阻害薬アナキンラ、I L - 6 阻害薬トシリズマブ、及びI L 1 2 / I L - 2 3 阻害薬ウステキヌマブなどのインターロイキン阻害薬などの1 つ以上の他の活性薬剤と併用され得る。また、炎症性疾患及び自己免疫疾患の治療に対する相加的/相乗的応答を得るため抗I L 1 7 抗体と併用することもできる。

【0121】

本発明の化合物、及びその塩及び溶媒和物、及びその生理学的に機能性の誘導体は、単独で又は癌の治療用の他の抗癌剤と併用して用いられ得る。

【0122】

当業者には、適切な場合、1 つ又は複数の他の治療成分を塩の形態で、例えばアルカリ金属塩若しくはアミン塩として、又は酸付加塩、又はプロドラッグとして、又はエステル、例えば低級アルキルエステルとして、又は溶媒和物、例えば水和物として使用してもよく、それによりその治療成分の活性及び/又は安定性及び/又は物理的特徴、例えば溶解度などを最適化し得ることが明らかであろう。また、適切な場合、治療成分は光学的に純粋な形態で使用し得ることも明らかであろう。

【0123】

上記で言及する併用は、好都合には医薬組成物の形態で用いられるように提供されてもよく、従って上記に定義するとおりの組み合わせを薬学的に許容可能な希釈剤又は担体と一緒に含む医薬組成物が、本発明の更なる態様に相当する。これらの組み合わせは呼吸器疾患において特に興味深く、好都合には吸入又は鼻腔内送達に適合される。

【0124】

かかる組み合わせの個々の化合物は、別個の又は組み合わせた医薬組成物で逐次的にも又は同時に投与され得る。好ましくは、個々の化合物は組み合わせた医薬組成物で同時に投与されることになる。公知の治療剤の適切な用量は当業者によって容易に理解されるであろう。

【0125】

従って、本発明の医薬組成物は、式I ~ II の化合物に加え、少なくとも1 つの追加の治療上活性な薬剤も含むものを含む。

【0126】

本発明は、1 つ以上の他の薬物と組み合わせた式I ~ II の化合物を更に含む。

【0127】

式(I ~ II) の化合物の調製方法

本発明の化合物の調製方法を以下のスキーム及び例に示す。当業者には、本開示を踏まえて他の合成プロトコルが容易に明らかであろう。これらの例は、式(I ~ II) の化合物の調製を例示するものであり、従って本明細書に添付される特許請求の範囲に示される本発明を限定するものと解釈されてはならない。特に指示されない限り、全ての可変基は以上に定義したとおりである。

【0128】

式(I ~ II) の最終生成物は、全てN M R 及び/又はL C M S によって分析した。中

10

20

30

40

50

間体はNMR及び/又はTLC及び/又はLCMSによって分析した。ほとんどの化合物は、逆相HPLC、シリカゲルによるMPLC、再結晶化及び/又はスウィッシュ(swish)(溶媒中への懸濁と、続く固形物のろ過)によって精製した。反応過程に続き、薄層クロマトグラフィー(TLC)及び/又はLCMS及び/又はNMRが行われ、及び反応時間はあくまでも例示として提供されるに過ぎない。

【0129】

本明細書で用いる略語は以下のとおりである：EtOAc：酢酸エチル；PE：石油エーテル；EA：酢酸エチル；DCM：ジクロロメタン；Dppf：1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン；AcOH：酢酸；DMAC：N,N-ジメチルアセトアミド；Pd(PPh₃)₄：テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)；Pd(dppf)Cl₂：[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)；Ac₂O：無水酢酸；LiHMDS：リチウムビス(トリメチルシリル)アミド；PhNTf₂：N-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)；S-Phos：2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシピフェニル；X-Phos：2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル；CPME：シクロペンチルメチルエーテル；DMAp：4-ジメチルアミノピリジン；TEA：トリエチルアミン；THF：テトラヒドロフラン；PYAOP：(7-アザベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート。

10

【0130】

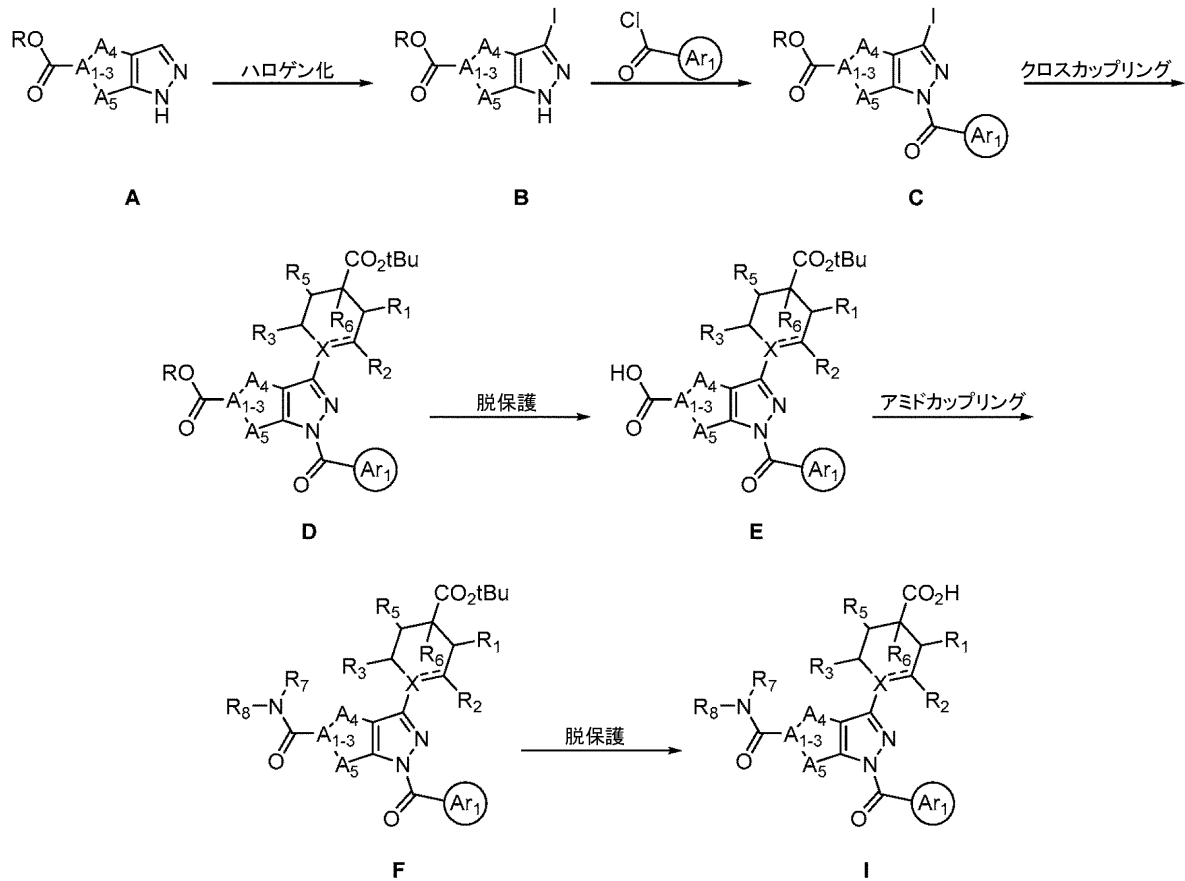
20

スキーム

スキーム1は、本発明の化合物の調製に向けた一般的方法を例示する。化合物Aの八口ゲン化から開始し、続いて塩基の存在下でカルボン酸又は酸塩化物のいずれかによってN-アシル化すると、化合物Cの形成がもたらされた。その後のクロスカップリングと、続くエステル加水分解により、化合物Eが得られた。標準的なアミドカップリングによって中間体Fが提供された。エステル脱保護によって最終生成物Iの形成がもたらされた。

【化 2 1】

スキーム1



10

20

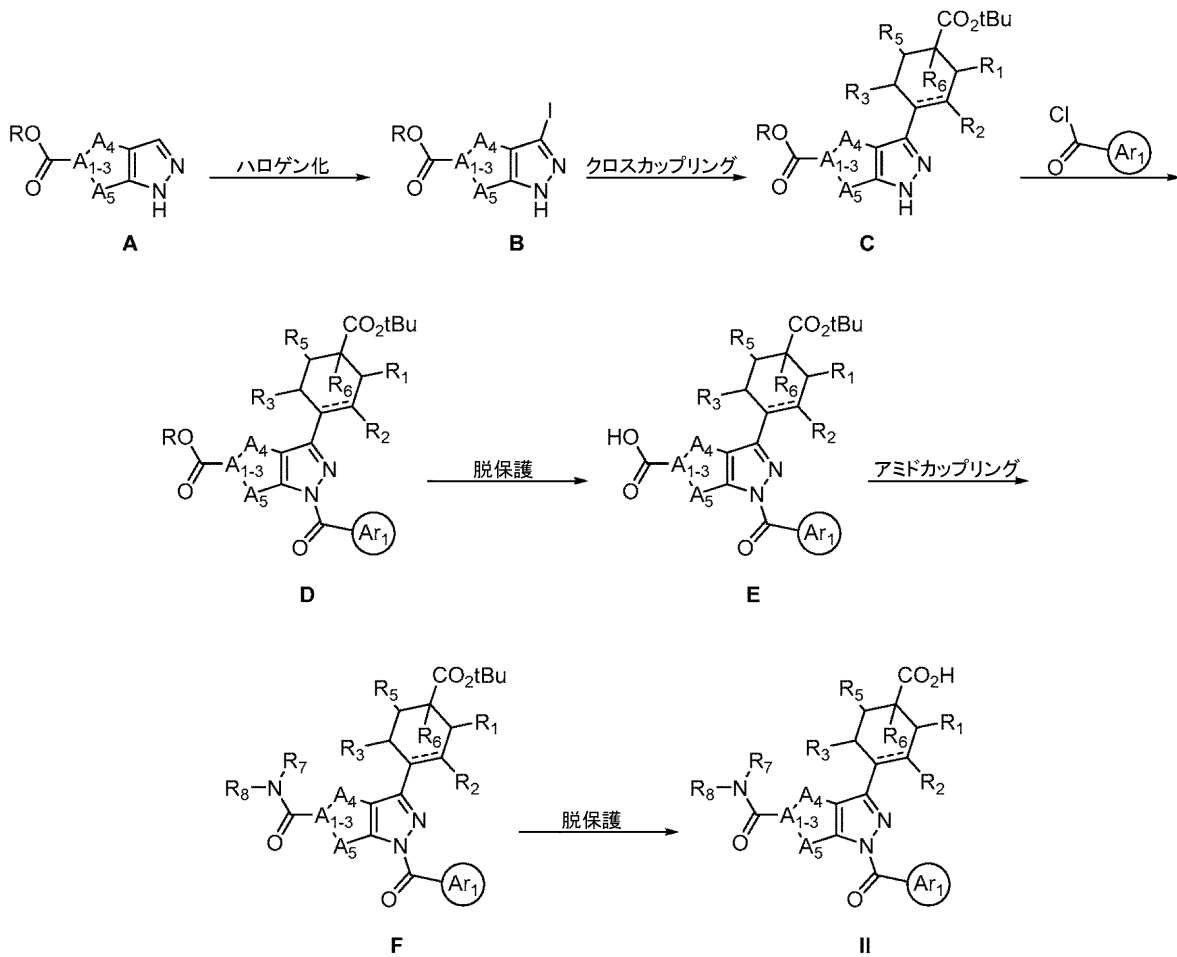
【0131】

スキーム2は、本発明の化合物の調製に向けた一般的方法を例示する。化合物Aのハロゲン化から開始し、続いて鈴木クロスカップリングすると、化合物Cが生じた。塩基の存在下でカルボン酸又は酸塩化物のいずれかによってN-アシル化すると、化合物Dの形成がもたらされた。エステル加水分解によって化合物Eがもたらされ、これを標準的なアミドカップリングに供すると、化合物Fが得られた。エステル脱保護によって最終生成物Iの形成がもたらされた。

30

【化 2 2】

スキーム2



10

20

30

【 0 1 3 2】

市販の / 従来記載されている材料

以下の表は、中間体の合成、及び本発明の例で利用される化学的材料の商業的供給元、及び従来開示されている合成経路を挙げる。このリストは、決して包括的、排他的、又は限定的であることを意図するものではない。

【 0 1 3 3】

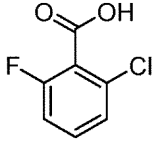
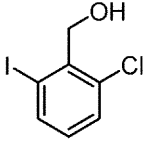
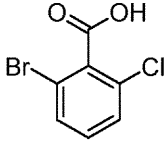
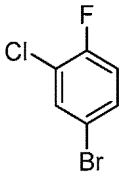
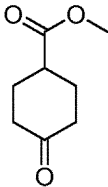
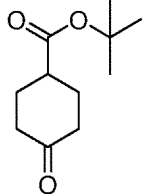
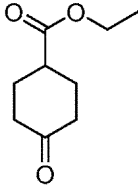
【表 1】

構造	供給元
	Matrix Scientific

40

【 0 1 3 4】

【表 2】

構造	供給元
	Sigma Aldrich
	Spectra Group Limited Inc
	Sigma Aldrich
	Sigma Aldrich
	Matrix Scientific
	Astatech Inc
	Sigma Aldrich

10

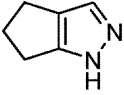
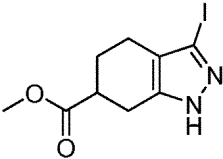
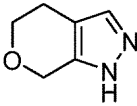
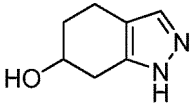
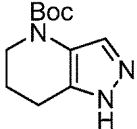
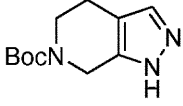
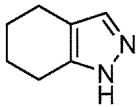
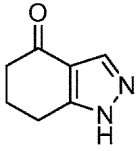
20

30

40

【 0 1 3 5 】

【表 3】

構造	供給元
	Matrix Scientific
	Enamine
	Anichem Inc
	Enamine
	Combi-Blocks Inc
	Enovation Chemicals Llc
	Sigma Aldrich
	Chembridge Corporation

10

20

30

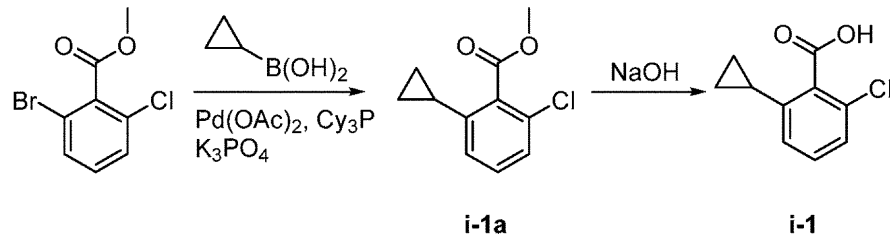
40

【 0 1 3 6 】

中間体：

中間体 i - 1

【化23】

2-クロロ-6-シクロプロピル安息香酸

10

ステップ1．メチル2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾエート(i-1a)の調製

メチル2-ブロモ-6-クロロベンゾエート(1.0g、4.0mmol)、シクロプロピルボロン酸(516mg、6.0mmol)、Pd(OAc)₂(90mg、0.4mmol)、Cy₃P(224mg、0.8mmol)及びK₃PO₄(2.5g、12.0mmol)をトルエン(20mL)及びH₂O(2.5mL)中に混合した。この混合物をN₂雰囲気下において100℃で14時間撹拌した。この混合物を冷却し、水中に注入した。この混合物をEtOAcで抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させて濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(石油/EtOAc 15/1)によって精製すると、表題化合物が得られた。MS: 211(M+1)。

【0137】

20

ステップ2．2-クロロ-6-シクロプロピル安息香酸(i-1)の調製

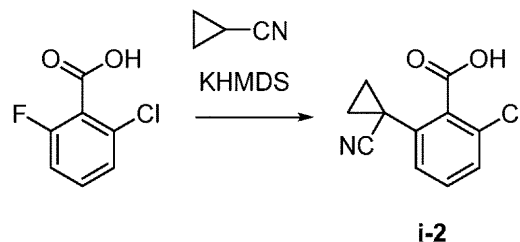
NaOH(380mg、9.5mmol)をEtOH(15mL)及びH₂O(6mL)中のメチル2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾエート(200mg、0.95mmol)の溶液に加えた。得られた溶液を80℃で一晩撹拌した。この混合物を冷却し、2N HClでpH=2~3に酸性化した。次に、この混合物をEtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させて濃縮して表題化合物を得た。MS: 197(M+1)。

【0138】

中間体 i-2

【化24】

30

2-クロロ-6-(1-シアノシクロプロピル)安息香酸

-40℃のTHF(5mL)中の2-クロロ-6-フルオロ安息香酸(5.00g、28.6mmol)及びシクロプロパンカルボニトリル(20.0g、298mmol)の溶液にKHMDS(75mL、THF中1.0M 75mmol)を滴下して加えた。この反応混合物を徐々に加温して70℃で16時間加熱し、次に室温に冷却した。この反応物を1N HClで酸性化し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣をクロマトグラフィー(0~80%酢酸エチル/ペンタン)によって精製し、分取HPLC(CH₃CN/H₂O+0.1%TFA)によって再度精製して、2-クロロ-6-(1-シアノシクロプロピル)安息香酸を得た。MS: 222(M+1)。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆): 12.9-13.1(brs, 1H), 7.53(dd, 1H, J=8.4, 1.2Hz), 7.48(dd, 1H, J=8.4, 1.2Hz), 7.45(t, 1H, J=8.4Hz), 1.60-1.63(m, 2H), 1.

40

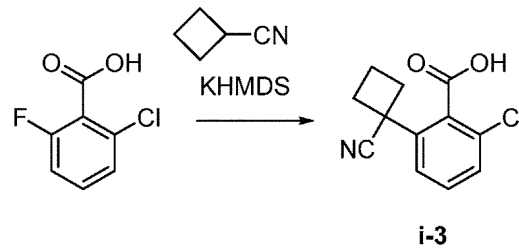
50

3 5 - 1 . 3 8 (m , 2 H) .

【 0 1 3 9 】

中間体 i - 3

【 化 2 5 】



10

2-クロロ-6-(1-シアノシクロプロチル)安息香酸

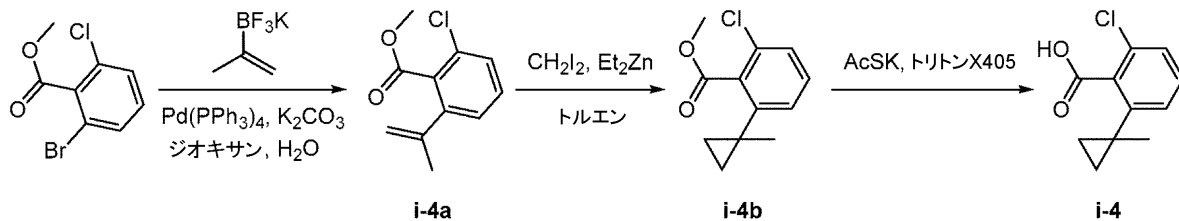
0 の THF (9 . 6 m L) 中のシクロブタンカルボニトリル (0 . 7 0 g 、 8 . 6 m m o l) 及び 2 - クロロ - 6 - フルオロ安息香酸 (0 . 5 g 、 2 . 9 m m o l) の混合物に KHMDS (トルエン中 0 . 5 M 、 1 2 . 6 m L 、 6 . 3 m m o l) を加えた。得られた混合物を 7 0 ° で 3 時間加熱し、次に冷却し、真空濃縮した。残渣を 2 0 m L H₂O 中に取り、Et₂O で 3 回抽出した。水層を 2 N HCl で酸性化し、CHCl₃ / i - PrOH (3 : 1) で抽出した。合わせた有機分を Na₂SO₄ で乾燥させて濃縮した。この粗残渣を直接使用した。MS : 236 (M + 1) . ¹H NMR (6 0 0 M H z , DMSO - d₆) : 12 . 9 - 13 . 1 (b r s , 1 H) , 7 . 5 1 (d d , 1 H , J = 8 . 4 , 1 . 2 H z) , 7 . 4 6 (t , 1 H , J = 8 . 4 H z) , 7 . 3 0 (d d , 1 H , J = 8 . 4 , 1 . 2 H z) , 2 . 5 6 - 2 . 6 8 (m , 4 H) , 2 . 2 2 - 2 . 3 2 (m , 1 H) , 1 . 8 4 - 1 . 9 0 (m , 1 H) .

20

【 0 1 4 0 】

中間体 i - 4

【 化 2 6 】



30

2-クロロ-6-(1-メチルシクロプロピル)安息香酸

ステップ 1 . 2 - クロロ - 6 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ベンゾエート (i - 4 a) の調製

N₂ 雰囲気下においてジオキサソ (3 0 m L) 及び水 (5 m L) 中のメチル 2 - プロモ - 6 - クロロベンゾエート (5 . 0 0 g 、 2 0 . 0 m m o l) 及びカリウムトリフルオロ (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ボレート (4 . 0 0 g 、 2 7 . 0 m m o l) の溶液に Pd (P P h₃)₄ (4 6 0 m g 、 0 . 4 0 m m o l) を加えた。得られた混合物を 1 0 0 ° で 1 6 時間攪拌し、次に室温に冷却し、ろ過し、DCM 及び水で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過して濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 5 % EtOAc) によって精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l₃) 7 . 2 5 - 7 . 3 1 (m , 2 H) , 7 . 1 1 - 7 . 1 7 (m , 1 H) , 5 . 1 3 (s , 1 H) , 4 . 9 5 (s , 1 H) , 3 . 8 5 (s , 3 H) , 2 . 0 4 (s , 3 H) .

40

【 0 1 4 1 】

50

ステップ2．メチル2-クロロ-6-(1-メチルシクロプロピル)ベンゾエート(i-4b)の調製

N₂雰囲気下において0 のトルエン(6 mL)中のメチル2-クロロ-6-(プロパ-1-エン-2-イル)ベンゾエート(2.00 g、9.50 mmol)の溶液にジヨードメタン(4.0 mL、47.5 mmol)を加え、続いて1.0 M Et₂Zn(47.4 mL、47.4 mmol)を加えた。この反応混合物を室温に加温し、1時間攪拌し、次に60 で2日間加熱した。次に、この反応混合物を0 に冷却し、N₂雰囲気下において更なるジヨードメタン(4.0 mL、47.5 mmol)を加え、続いてEt₂Zn(47.4 mL、47.4 mmol)を加えた。次に、この反応物を60 で一晩加熱した。この反応混合物を冷却し、NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過して濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル中0~10% EtOAc)によって精製して、幾らかの出発物質を含有する粗生成物を得た。この生成物をCH₃CN(10 mL)及び水(1 mL)中に溶解し、続いて0 でNMO(500 mg、4.27 mmol)及びオスミウム(vi)酸カリウム二水和物(20 mg、0.05 mmol)を加えた。得られた混合物を室温に加温し、24時間攪拌し、Na₂SO₃溶液でクエンチして、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過して濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル中0~10% EtOAc)、次に分取TLC(石油エーテル:EtOAc=20:1)によって精製すると、表題化合物が得られた。MS: 225 (M+1). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.23 - 7.28 (m, 2H), 7.08 - 7.15 (m, 1H), 3.90 (m, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.71 - 0.74 (m, 2H), 0.55 - 0.60 (m, 2H)

10

20

【0142】

ステップ3．2-クロロ-6-(1-メチルシクロプロピル)安息香酸(i-4)の調製

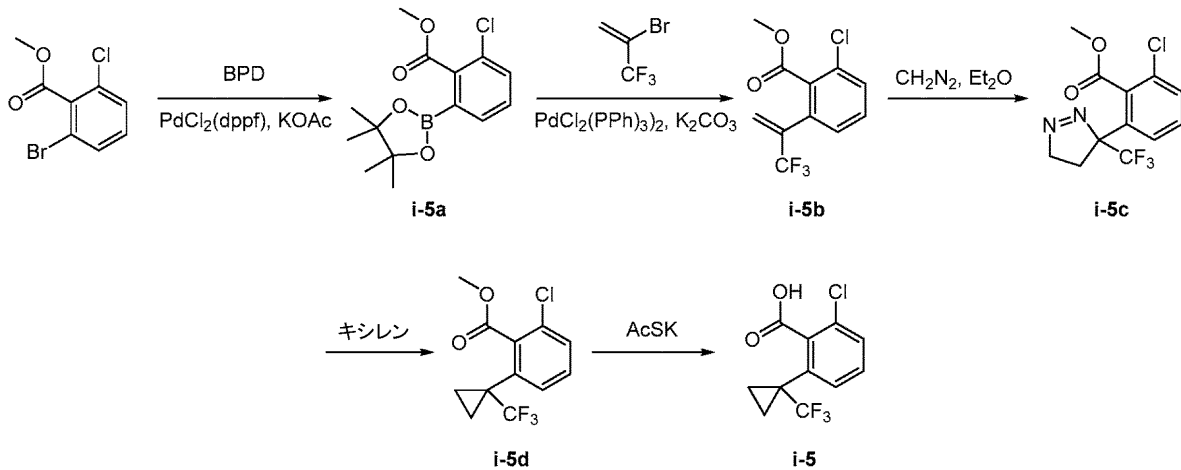
DMF(5 mL)中のメチル2-クロロ-6-(1-メチルシクロプロピル)ベンゾエート(320 mg、1.42 mmol)の溶液にチオ酢酸カリウム(651 mg、5.70 mmol)、続いてポリエチレングリコールtert-オクチルフェニルエーテル(73 mg、0.14 mmol)を加えた。得られた混合物を130 で5時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈して、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過して濃縮した。残渣を分取TLC(EtOAc:DCM=2:1)及び次に分取HPLCによって精製すると、表題化合物が得られた。MS: 211 (M+1). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.31 - 7.36 (m, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 0.85 - 0.90 (m, 2H), 0.67 - 0.74 (m, 2H).

30

【0143】

中間体 i - 5

【化 2 7】



10

2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)安息香酸

ステップ 1 . メチル 2 - クロロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾエート (i - 5 a) の調製

N_2 雰囲気下においてジオキサン (65 mL) 中のメチル 2 - ブロモ - 6 - クロロベンゾエート (7.50 g、30.1 mmol) の溶液にビス (ピナコラート) ジボロン (15.3 g、60.3 mmol)、AcOK (3.54 g、36.1 mmol) 及び $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.66 g、0.90 mmol) を加え、次に得られた混合物を 100 で 18 時間攪拌し、室温に冷却し、ろ過して濃縮し、残渣をクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 3 % EtOAc) によって精製すると、表題化合物が得られた。MS : 297 (M + 1) . ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) 7.67 (d , J = 7.4 Hz , 1 H) , 7.46 (d , J = 7.8 Hz , 1 H) , 7.29 - 7.39 (m , 1 H) , 3.92 (s , 3 H) , 1.32 (s , 12 H) .

20

【 0 1 4 4 】

ステップ 2 . メチル 2 - クロロ - 6 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパ - 1 - エン - 2 - イル) ベンゾエート (i - 5 b) の調製

ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (ii) ジクロリド (120 mg、0.171 mmol) を THF (25 mL) 及び水 (2 mL) 中のメチル 2 - クロロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾエート (2.00 g、6.74 mmol)、2 - ブロモ - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパ - 1 - エン (3.54 g、20.23 mmol) 及び K_2CO_3 (1.86 g、13.49 mmol) の溶液に加えた。得られた混合物を 70 で 5 時間攪拌した。この混合物を真空濃縮し、クロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 5 % EtOAc) によって精製すると、表題化合物が得られた。 ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) 7.43 - 7.49 (m , 1 H) , 7.37 (t , J = 7.8 Hz , 1 H) , 7.27 - 7.32 (m , 1 H) , 6.08 (s , 1 H) , 5.66 (s , 1 H) , 3.86 (s , 3 H) .

40

【 0 1 4 5 】

ステップ 3 . メチル 2 - クロロ - 6 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンゾエート (i - 5 c) の調製

ジアゾメタン (300 mL、 Et_2O 中 75.0 mmol) を DCM (10 mL) 中のメチル 2 - クロロ - 6 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパ - 1 - エン - 2 - イル) ベンゾエート (1.03 g、3.89 mmol) の溶液に加えた。得られた混合物を 0 で 24 時間攪拌して、AcOH (1 mL) でクエンチした。次に、この反応混合物を真空濃縮し、シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 10 % EtOAc) によって精製すると、表題化合物が得られた。MS : 307 (M + 1) . ^1H NMR

50

(400 MHz, CDCl₃) 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.52 (m, 1H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.83 - 4.96 (m, 1H), 4.63 (td, J = 17.8 Hz, 8.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 1.94 - 2.06 (m, 1H).

【0146】

ステップ4. メチル2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾエート(i-5d)の調製

キシレン(5.0 mL)中のメチル2-クロロ-6-(3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-イル)ベンゾエート(900 mg、2.93 mmol)の溶液を130 で6時間加熱し、次に室温に冷却し、シリカゲルによるクロマトグラフィー(石油エーテル: EtOAc = 10:1)によって精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.43 (m, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.33 - 1.40 (m, 2H), 1.11 - 1.19 (m, 2H).

10

【0147】

ステップ5. 2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)安息香酸(i-5)の調製

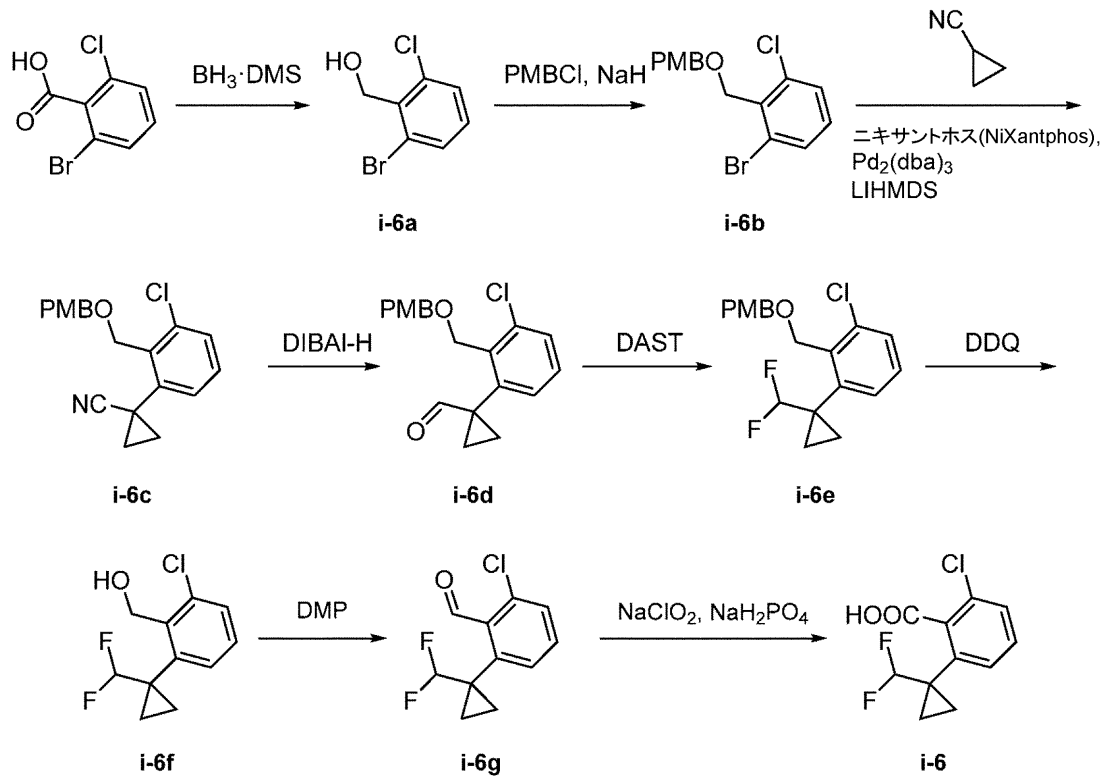
DMF(1 mL)中のメチル2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾエート(600 mg、2.15 mmol)の溶液にチオ酢酸カリウム(984 mg、8.61 mmol)、続いてポリエチレングリコール-tert-オクチルフェニルエーテル(111 mg、0.22 mmol)を加えた。得られた混合物を130 で2時間加熱し、次に室温に冷却した。この混合物を分取HPLCによって精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.36 - 7.48 (m, 2H), 7.28 - 7.36 (m, 1H), 1.32 - 1.41 (m, 2H), 1.15 - 1.19 (m, 2H).

20

【0148】

中間体 i - 6

【化 2 8】



10

20

2-クロロ-6-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)安息香酸

ステップ 1 . (2 - プロモ - 6 - クロロフェニル) メタノール (i - 6 a) の調製

THF (200 mL) 中の 2 - プロモ - 6 - クロロ安息香酸 (20 g 、 85 mmol) の溶液に 0 の $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (42.5 mL 、 425 mmol) を徐々に加えた。得られた溶液を 80 で 17 時間加熱した。この反応物を冷却し、MeOH (100 mL) 及び NaClO (水溶液、 100 mL) で慎重にクエンチし、次に THF 及び MeOH をほぼ減圧除去し、残った水相をろ過した。ろ液を EtOAc (4 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過して真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : EtOAc = 50 : 1 ~ 20 : 1) によって精製すると、表題化合物が得られた。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) 7.52 (d , $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H) , 7.38 (d , $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H) , 7.12 (t , $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H) , 4.99 (d , $J = 3.5 \text{ Hz}$, 2 H) , 2.08 - 2.29 (m , 1 H) .

30

【 0 1 4 9 】

ステップ 2 . 1 - プロモ - 3 - クロロ - 2 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) ベンゼン (i - 6 b) の調製

THF (200 mL) 中の (2 - プロモ - 6 - クロロフェニル) メタノール (18.41 g 、 83 mmol) の溶液に 0 で NaH (60% , 4.99 g 、 125 mmol) を加えた。この混合物を 0.5 時間攪拌した後、1 - (クロロメチル) - 4 - メトキシベンゼン (15.62 g 、 100 mmol) を加えた。この混合物を 0 で 3 時間、次に室温で 17 時間攪拌した。この混合物を H_2O (80 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過して真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : EtOAc = 100 : 1 ~ 50 : 1) によって精製すると、表題化合物が得られた。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) 7.51 (d , $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H) , 7.30 - 7.43 (m , 3 H) , 7.07 - 7.15 (m , 1 H) , 6.89 (d , $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2 H) , 4.80 (s , 2 H) , 4.58 (s , 2 H) , 3.8

40

50

1 (s, 3H) .

【0150】

ステップ3 . 1 - (3 - クロロ - 2 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) フェニル) - シクロプロパンカルボニトリル (i - 6c) の調製

4, 6 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 10H - フェノキサジン (1.94 g, 3.51 mmol) 及び Pd₂(dba)₃ (1.61 g, 1.76 mmol) を THF (100 mL) 中に溶解した。この混合物を N₂ 下において室温で 30 分間攪拌した。1 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) ベンゼン (12 g, 35.13 mmol) 及びシクロプロパンカルボニトリル (2.88 g, 42.85 mmol) を加えた。次に、LHMDS (52.8 mL, 52.8 mmol) (THF 中 1.0 M) を直ちに加えた。この混合物を N₂ 下において 80 °C で 18 時間攪拌した。混合物を冷却し、飽和 NH₄Cl (100 mL) でクエンチし、この混合物を酢酸エチル (4 × 60 mL) で抽出した。合わせた有機画分をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーによって EtOAc / 石油エーテル = 0 ~ 20 % で溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.35 - 7.42 (m, 3H), 7.27 - 7.32 (m, 1H), 7.21 - 7.26 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.80 - 4.91 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.77 - 3.91 (m, 3H), 1.57 - 1.60 (m, 2H), 1.38 - 1.45 (m, 2H) .

【0151】

ステップ4 . 1 - (3 - クロロ - 2 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) フェニル) - シクロプロパンカルバルデヒド (i - 6d) の調製

水素化ジイソブチルアルミニウム (55 mL, 55.0 mmol) (トルエン中 1.0 M) を室温のトルエン (60 mL) 中の 1 - (3 - クロロ - 2 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) フェニル) - シクロプロパンカルボニトリル (9 g, 27.5 mmol) の攪拌混合物に加え、この混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を 0 °C に冷却し、i - PrOH (12 mL) を加えた。0 °C で 30 分間攪拌した後、塩酸 (1 M, 60 mL) を加え、この混合物を酢酸エチル (4 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機画分をブライン (飽和、50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / 石油エーテル = 0 ~ 10 %) によって精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.16 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 - 7.22 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.58 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 1.38 - 1.47 (m, 2H) .

【0152】

ステップ5 . メチル 1 - クロロ - 3 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 2 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) ベンゼン (i - 6e) の調製

DAST (2.80 mL, 21.16 mmol) を室温の DCM (40 mL) 中の 1 - (3 - クロロ - 2 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) フェニル) シクロプロパンカルバルデヒド (3.5 g, 10.58 mmol) の攪拌混合物に加え、この混合物を 30 °C で 18 時間攪拌した。この混合物を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / 石油エーテル = 0 ~ 5 %) によって精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.29 - 7.40 (m, 4H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 6.89 - 6.93 (m, 2H), 5.57 - 5.91 (m, 1H), 4.71 - 4.82 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.17 (s, 2H), 1.04 (d, J = 2.3 Hz, 2H) .

【0153】

ステップ6．(2-クロロ-6-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)メタノール(i-6f)の調製

DDQ(1.930g、8.50mmol)を室温のDCM(12mL)及び水(2mL)中の1-クロロ-3-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-2-(4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)ベンゼン(2g、5.67mmol)の攪拌混合物に加え、この混合物を室温で18時間攪拌した。この混合物をろ過し、ろ過ケーキをジクロロメタン(30mL)で洗浄し、合わせた有機画分をNa₂SO₃(飽和、2×20mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。残渣をMeOH(10mL)中に溶解し、0 でNaBH₄(0.643g、17.01mmol)を加えた。この混合物を0 で2時間攪拌した後、水(5mL)を加えた。この混合物を真空濃縮してMeOHをほぼ除去し、次に酢酸エチル(3×15mL)で抽出した。合わせた有機画分をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/石油エーテル=0~15%)によって精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.38(dd, J=14.0Hz, 7.8Hz, 2H), 7.22-7.27(m, 1H), 5.52-5.87(m, 1H), 4.93-5.13(m, 2H), 2.10-2.21(m, 1H), 1.30(s, 2H), 1.09(brs, 2H)。

10

【0154】

ステップ7．2-クロロ-6-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)ベンズアルデヒド(i-6g)の調製

DMP(3.10g、7.31mmol)を室温のDCM(10mL)中の(2-クロロ-6-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)メタノール(0.85g、3.65mmol)の攪拌混合物に加え、この混合物を室温で5時間攪拌した。この混合物をDCM(20mL)で希釈し、ろ過し、ろ過ケーキをジクロロメタン(20mL)で洗浄した。ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/石油エーテル=0~10%)によって精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 10.61(s, 1H), 7.41-7.55(m, 3H), 5.97-6.28(m, 1H), 1.33-1.39(m, 2H), 0.80(brs, 2H)。

20

30

【0155】

ステップ8．2-クロロ-6-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)安息香酸(i-6)の調製

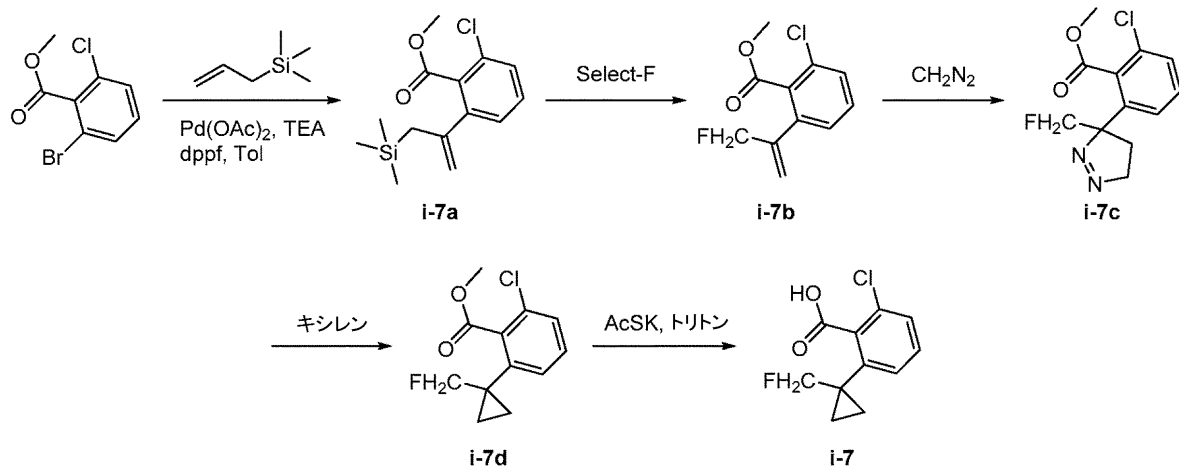
2-メチルブタ-2-エン(1.672g、23.85mmol)を室温のt-BuOH(10mL)中の2-クロロ-6-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)ベンズアルデヒド(0.55g、2.385mmol)の攪拌混合物に加えた。次に、H₂O(3mL)中のリン酸二水素ナトリウム(0.515g、4.29mmol)及びH₂O(2mL)中の亜塩素酸ナトリウム(0.324g、3.58mmol)を加えた。この混合物を室温で18時間攪拌し、酢酸エチル(20mL)及び塩酸(1M、3mL)で希釈した。この混合物を酢酸エチル(4×15mL)で抽出し、ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を分取HPLC(逆相C-18カラム)によってアセトニトリル/水+0.1% HCOOHで溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.29-7.72(m, 3H), 5.96-6.32(m, 1H), 1.30(brs, 2H), 1.02(brs, 2H)。

40

【0156】

中間体 i - 7

【化 2 9】



10

2-クロロ-6-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)安息香酸

ステップ 1 . メチル 2 - クロロ - 6 - (3 - (トリメチルシリル) プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ベンゾエート (i - 7 a) の調製

トルエン (150 mL) 中のメチル 2 - ブロモ - 6 - クロロベンゾエート (4 . 6 g 、 18 . 44 mmol) 、 TEA (7 . 71 mL 、 55 . 3 mmol) 及びアリルトリメチルシラン (2 . 74 g 、 23 . 97 mmol) の混合物に Pd (OAc)₂ (0 . 207 g 、 0 . 922 mmol) 及び DPPF (1 . 022 g 、 1 . 844 mmol) を加えた。この混合物を N₂ 下において 130 で 18 時間攪拌した。TLC は、出発物質のほとんどが残っていることを示した。アリルトリメチルシラン (2 . 74 g 、 23 . 97 mmol) 、 TEA (7 . 71 mL 、 55 . 3 mmol) 、 Pd (OAc)₂ (0 . 207 g 、 0 . 922 mmol) 及び DPPF (1 . 022 g 、 1 . 844 mmol) を加え、この混合物を更に 18 時間攪拌した。次に、更に 18 時間後に上記の操作を繰り返した。この混合物を冷却し、水 (100 mL) で希釈して、EtOAc (3 × 150 mL) で抽出した。有機層を真空濃縮した。残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーによって石油エーテルで溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) 7 . 30 (brs , 1H) , 7 . 22 (s , 1H) , 7 . 13 (d , J = 3 . 5 Hz , 1H) , 4 . 97 (d , J = 7 . 8 Hz , 2H) , 3 . 89 (s , 3H) , 1 . 90 (s , 2H) , - 0 . 07 (s , 9H) .

30

【 0 1 5 7 】

ステップ 2 . メチル 2 - クロロ - 6 - (3 - フルオロプロパ - 1 - エン - 2 - イル) ベンゾエート (i - 7 b) の調製

MeCN (100 mL) 中のメチル 2 - クロロ - 6 - (3 - (トリメチルシリル) プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ベンゾエート (4 . 5 g 、 15 . 91 mmol) の溶液にセレクトフルオル (Selectfluor) (14 . 09 g 、 39 . 8 mmol) を加えた。この混合物を室温で 24 時間攪拌した。この混合物を真空濃縮した。残渣をシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (100 % 石油エーテル) によって精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) 7 . 31 - 7 . 43 (m , 2H) , 7 . 20 (d , J = 7 . 4 Hz , 1H) , 5 . 52 (s , 1H) , 5 . 29 (s , 1H) , 5 . 09 (s , 1H) , 4 . 98 (s , 1H) , 3 . 81 - 3 . 92 (m , 3H) .

40

【 0 1 5 8 】

ステップ 3 . メチル 2 - クロロ - 6 - (3 - (フルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンゾエート (i - 7 c) の調製

Et₂O (10 mL) 中のメチル 2 - クロロ - 6 - (3 - フルオロプロパ - 1 - エン -

50

2 - イル)ベンゾエート(1 g、4.37 mmol)の溶液に0~5 でジアゾメタン(43.7 mL、21.87 mmol)(Et₂O中約0.5 M)を加えた。この混合物を室温で18時間静置し、次に混合物を真空濃縮した。残渣をシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc=4:1)によって精製すると、表題化合物が得られた。MS:271(M+1)。

【0159】

ステップ4.メチル2-クロロ-6-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾエート(i-7d)の調製

キシレン(50 mL)中のメチル2-クロロ-6-(3-(フルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-イル)ベンゾエート(700 mg、2.59 mmol)の溶液を150 で18時間撹拌した。この混合物を室温に冷却して真空濃縮した。残渣をシリカゲルによる分取TLC(石油エーテル:EtOAc=1:20)によって精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.39(d, J=6.6 Hz, 1H), 7.29-7.36(m, 2H), 4.45(s, 1H), 4.33(s, 1H), 3.95(s, 3H), 0.95(s, 4H)。

10

【0160】

ステップ5.2-クロロ-6-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)安息香酸(i-7)の調製

チオ酢酸カリウム(424 mg、3.71 mmol)をDMF(20 mL)中のメチル2-クロロ-6-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾエート(300 mg、1.236 mmol)及びTRITON(登録商標)X-114(63 mg、0.122 mmol)の撹拌混合物に加え、混合物を130 で2時間撹拌した。この混合物を冷却し、塩酸(1 M、8 mL)を加え、混合物を酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機分を減圧下で蒸発させ、分取HPLC(逆相C-18カラム)によってアセトニトリル/水+0.1% TFAで溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.44(d, J=6.8 Hz, 1H), 7.31-7.41(m, 2H), 4.50(s, 1H), 4.38(s, 1H), 1.04(d, J=7.3 Hz, 4H)。

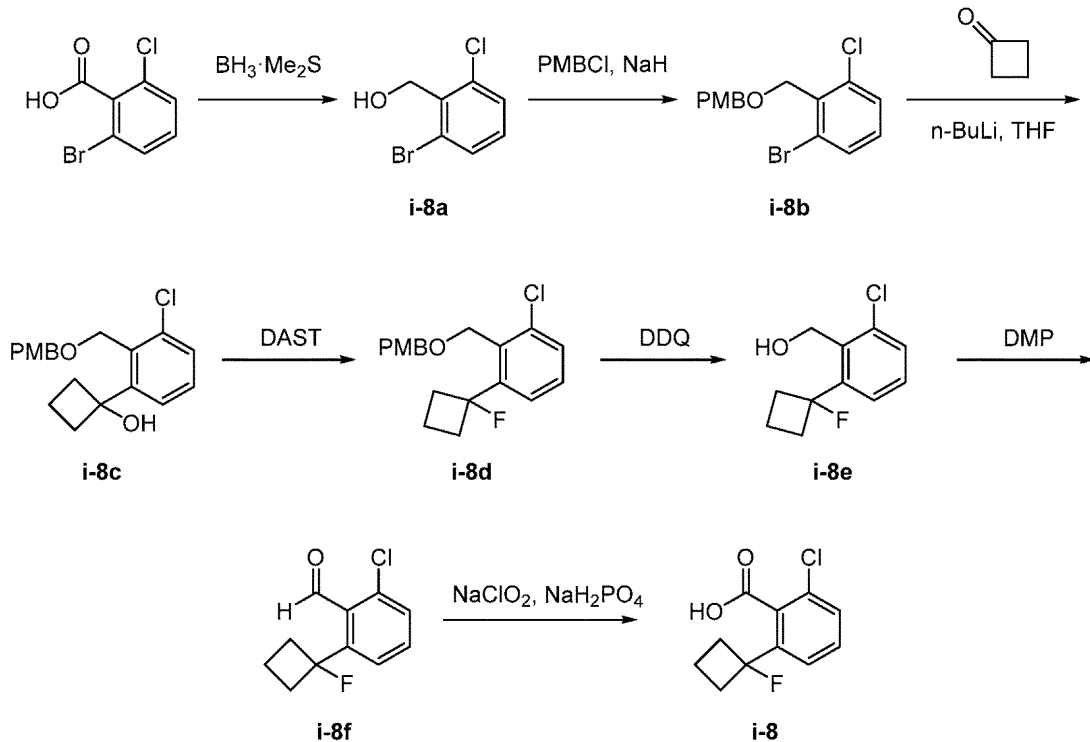
20

【0161】

中間体 i - 8

30

【化 3 0】



10

20

2-クロロ-6-(1-フルオロシクロプロチル)安息香酸

ステップ 1 . (2 - ブロモ - 6 - クロロフェニル) メタノール (i - 8 a) の調製

$\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (31.9 mL、10 mol/L) を 5 の無水 THF (60 mL) 中の 2 - ブロモ - 6 - クロロ安息香酸 (15.00 g、63.7 mmol) の攪拌溶液に滴下して加えた。得られた混合物を 5 で 2 時間攪拌し、徐々に加温し、70 で 16 時間攪拌した。この混合物を氷水浴で冷却し、飽和 NH_4Cl (50 mL) を徐々に滴下して加えることによりクエンチした。得られた懸濁液をろ過し、ろ過ケーキを EtOAc (100 mL) で洗浄した。ろ液を真空濃縮すると、表題化合物が得られた。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.56 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.44 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.23 - 7.17 (m, 1 H), 5.19 (br s, 1 H), 4.67 (s, 2 H).

30

【 0 1 6 2 】

ステップ 2 . 1 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) ベンゼン (i - 8 b) の調製

水素化ナトリウム (60%、3.29 g、82 mmol) を 5 の無水 DMF (140 mL) 中の (2 - ブロモ - 6 - クロロフェニル) メタノール (14.00 g、63.2 mmol) の攪拌溶液に少量ずつ加えた。30 分間攪拌した後、1 - (クロロメチル) - 4 - メトキシベンゼン (10.3 mL、76 mmol) を滴下して加えた。得られた混合物を 5 で 30 分間攪拌し、次に加温して室温で 2 時間攪拌した。この混合物を 5 に冷却し、飽和 NH_4Cl 水溶液 (150 mL) を徐々に加えることによりクエンチした。この混合物を EtOAc (200 mL \times 3) で抽出し、合わせた有機相をブライン (100 mL \times 4) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過して濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 EtOAc : 0 ~ 10%) によって精製すると、表題化合物が得られた。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.50 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1 H), 7.29 - 7.38 (m, 3 H), 7.05 - 7.13 (m, 1 H), 6.88 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2 H), 4.79 (s, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H).

40

【 0 1 6 3 】

50

ステップ 3 . 1 - (3 - クロロ - 2 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) フェニル) シクロブタノール (i - 8 c) の調製

窒素雰囲気下において n - ブチルリチウム (9 . 2 mL、23 . 00 mmol) (ヘキサン中 2 . 5 M) を - 65 の無水 THF (40 mL) 中の 1 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) ベンゼン (6 . 00 g、17 . 56 mmol) の攪拌溶液に滴下して加えた。- 65 で 1 時間攪拌した後、シクロブタノン (2 . 0 mL、26 . 8 mmol) を滴下して加えた。得られた混合物を - 65 で更に 2 時間攪拌し、次に徐々に加温し、室温で 15 時間攪拌した。この混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、飽和 NH₄Cl (30 mL) 及びブライン (30 mL) を徐々に加えることによりクエンチした。有機相を分離し、水相を EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過して濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 EtOAc : 0 ~ 15 %) によって精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7 . 31 - 7 . 33 (m, 1 H), 7 . 22 - 7 . 29 (m, 4 H), 6 . 86 (d, J = 8 . 2 Hz, 2 H), 4 . 85 (s, 2 H), 4 . 49 - 4 . 56 (m, 2 H), 4 . 43 (br s, 1 H), 3 . 78 (s, 3 H), 2 . 50 - 2 . 61 (m, 2 H), 2 . 33 - 2 . 43 (m, 2 H), 2 . 15 - 2 . 27 (m, 1 H), 1 . 67 - 1 . 75 (m, 1 H) .

10

【 0164 】

ステップ 4 . 1 - クロロ - 3 - (1 - フルオロシクロブチル) - 2 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - ベンゼン (i - 8 d) の調製

N₂ 下において DAST (0 . 50 mL、3 . 78 mmol) を 5 の無水 DCM (20 mL) 中の 1 - (3 - クロロ - 2 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) フェニル) シクロブタノール (1 . 00 g、3 . 00 mmol) の攪拌溶液に少量ずつ滴下して加えた。得られた混合物を 5 で 1 時間攪拌した。この反応物を激しく攪拌しながら飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) を滴下して加えることによりクエンチした。有機相を分離して濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 EtOAc : 0 ~ 6 %) によって精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7 . 34 (d, J = 7 . 5 Hz, 1 H), 7 . 20 - 7 . 28 (m, 3 H), 7 . 14 - 7 . 19 (m, 1 H), 6 . 80 (d, J = 8 . 5 Hz, 2 H), 4 . 56 (s, 2 H), 4 . 49 (s, 2 H), 3 . 73 (s, 3 H), 2 . 65 - 2 . 79 (m, 2 H), 2 . 47 - 2 . 62 (m, 2 H), 1 . 95 - 2 . 08 (m, 1 H), 1 . 53 - 1 . 63 (m, 1 H) .

20

30

【 0165 】

ステップ 5 . (2 - クロロ - 6 - (1 - フルオロシクロブチル) フェニル) メタノール (i - 8 e) の調製

DCM (10 mL) 及び水 (1 mL) 中の 1 - クロロ - 3 - (1 - フルオロシクロブチル) - 2 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) ベンゼン (1 . 25 g、3 . 73 mmol) 及び 4, 5 - ジクロロ - 3, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1, 4 - ジエン - 1, 2 - ジカルボニトリル (1 . 70 g、7 . 49 mmol) の混合物を室温で 3 時間攪拌した。懸濁液をろ過し、DCM (10 mL) で洗浄した。ろ液を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) で洗浄し、次に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 EtOAc : 0 ~ 20 %) によって精製すると、(2 - クロロ - 6 - (1 - フルオロシクロブチル) フェニル) メタノールと 4 - メトキシベンズアルデヒドとの混合物が得られた。この混合物を MeOH (5 mL) 中に溶解し、NaBH₄ (130 mg、3 . 44 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。この混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 EtOAc : 0 ~ 35 %) によって精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7 . 43 (d, J = 7 . 8 Hz, 1 H), 7 . 30 - 7 . 36 (m, 1 H), 7 . 22 - 7 . 30 (m, 1 H), 4 . 83 (d, J = 5 . 9 Hz, 2 H), 2 . 63 - 2 . 81 (m, 4

40

50

H), 2.28 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.05 - 2.15 (m, 1H), 1.62 - 1.72 (m, 1H).

【0166】

ステップ6. 2-クロロ-6-(1-フルオロシクロプロピル)ベンズアルデヒド(i-8f)の調製

DCM (5 mL) 中の(2-クロロ-6-(1-フルオロシクロプロピル)フェニル)メタノール(200 mg、0.932 mmol)及びデス-マーチンペルヨージナン(593 mg、1.40 mmol)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応懸濁液をろ過し、ろ過ケーキをDCM (5 mL)で洗浄し、ろ液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中EtOAc: 0~15%)によって精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.47 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.48 (m, 3H), 2.60 - 2.74 (m, 4H), 2.05 - 2.15 (m, 1H), 1.67 - 1.78 (m, 1H).

10

【0167】

ステップ7. 2-クロロ-6-(1-フルオロシクロプロピル)安息香酸(i-8)の調製

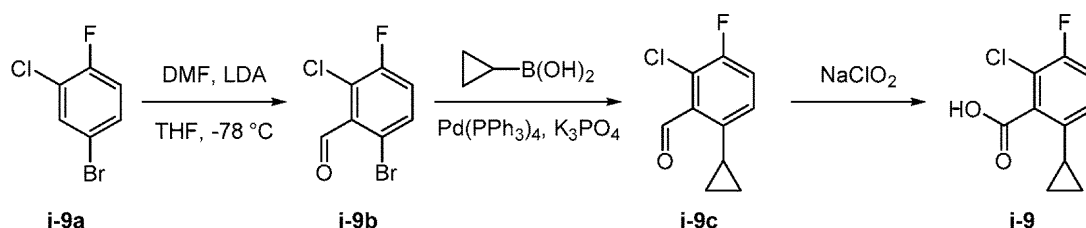
t-BuOH (5 mL) 中の2-クロロ-6-(1-フルオロシクロプロピル)ベンズアルデヒド(200 mg、0.941 mmol)、リン酸二水素ナトリウム(226 mg、1.881 mmol)、2-メチルブタ-2-エン(1.0 mL、9.44 mmol)の混合物を室温で30分間攪拌した。水(1 mL)中の亜塩素酸ナトリウム(128 mg、1.411 mmol)の溶液を5で滴下して加え、次にこの反応混合物を室温で16時間攪拌した。この混合物を濃縮し、水(5 mL)で希釈し、EtOAc (10 mL x 5)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過して濃縮すると、表題化合物が得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.32 - 7.46 (m, 3H), 4.87 (brs, 1H), 2.60 - 2.78 (m, 4H), 2.08 - 2.19 (m, 1H), 1.73 - 1.84 (m, 1H).

20

【0168】

中間体 i-9

【化31】



30

2-クロロ-6-シクロプロピル-3-フルオロ安息香酸

ステップ1. 6-ブromo-2-クロロ-3-フルオロベンズアルデヒド(i-9b)の調製

THF (40 mL) 中の4-ブromo-2-クロロ-1-フルオロベンゼン(5.00 g、23.9 mmol)の溶液にリチウムジイソプロピルアミド(14.3 mL、28.6 mmol)を-78で滴下して加えた。得られた混合物を-78で2時間攪拌し、次にDMF (2.70 mL、35.8 mmol)を加えた。この反応混合物を室温に加熱し、NH₄Cl水溶液でクエンチし、EtOAc (3 x 100 mL)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、クロマトグラフィー(石油エーテル中0~10% EtOAc)によって精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.27 - 10.33 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 8.6 Hz, 4.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.26 (m, 1H).

40

【0169】

ステップ2. 2-クロロ-6-シクロプロピル-3-フルオロベンズアルデヒド(i-9)

50

c) の調製

トルエン (20 mL) 及び水 (2 mL) 中の 6 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - フルオロベンズアルデヒド (2.00 g、8.42 mmol) 及びシクロプロピルボロン酸 (1.09 g、12.7 mmol) の混合物に K_3PO_4 (3.58 g、16.8 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.97 g、0.84 mmol) を加えた。得られた混合物を N_2 下において 100 で 3 時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、真空濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 10% EtOAc) によって精製すると、表題化合物が得られた。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 10.63 - 10.74 (m, 1H), 7.23 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.6$ Hz, 4.7 Hz, 1H), 2.53 - 2.65 (m, 1H), 1.02 - 1.09 (m, 3H), 0.66 (q, $J = 5.5$ Hz, 3H) .

10

【0170】

ステップ 3 . 2 - クロロ - 6 - シクロプロピル - 3 - フルオロ安息香酸 (i - 9) の調製

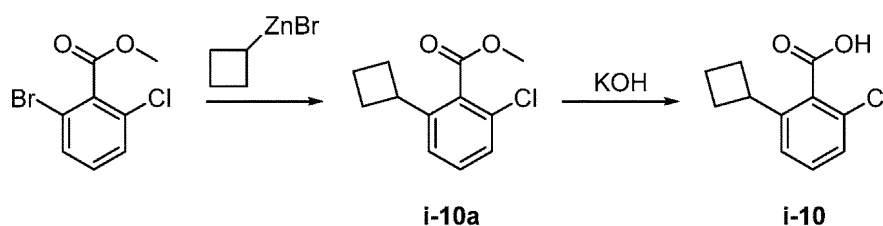
2 - メチルブタ - 2 - エン (2.54 g、36.2 mmol) を t - BuOH (3 mL) 中の 2 - クロロ - 6 - シクロプロピル - 3 - フルオロベンズアルデヒド (800 mg、4.03 mmol) の溶液に加えた。次に、亜塩素酸ナトリウム (474 mg、5.24 mmol) 及びリン酸二水素ナトリウム (628 mg、5.24 mmol) の水溶液を反応混合物に徐々に加えた。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。この溶液を真空濃縮し、1 M HCl 水溶液で pH 2 に酸性化し、EtOAc (3 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を濃縮すると、表題化合物が得られた。 1H NMR (400 MHz, MeOD) 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.6$ Hz, 4.7 Hz, 1H), 1.89 - 1.96 (m, 1H), 0.91 - 0.97 (m, 2H), 0.68 (q, $J = 5.2$ Hz, 2H) .

20

【0171】

中間体 i - 10

【化32】



30

ステップ 1 . メチル 2 - クロロ - 6 - シクロブチルベンゾエート (i - 10a) の調製

メチル 2 - ブロモ - 6 - クロロベンゾエート (750 mg、3 mmol)、 $(PPh_3)_4Pd$ (345 mg、0.3 mmol) 及びシクロブチル亜鉛ブロミド (THF 中 0.5 M、12 mL) の混合物を N_2 保護下で混合した。この混合物を N_2 下において 70 で 12 時間攪拌した。この混合物を EtOAc 及び水で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過して濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 50 : 1) で精製すると、表題化合物が得られた。MS : 225 ($M + 1$) .

40

【0172】

ステップ 2 . 2 - クロロ - 6 - シクロブチル安息香酸 (i - 10) の調製

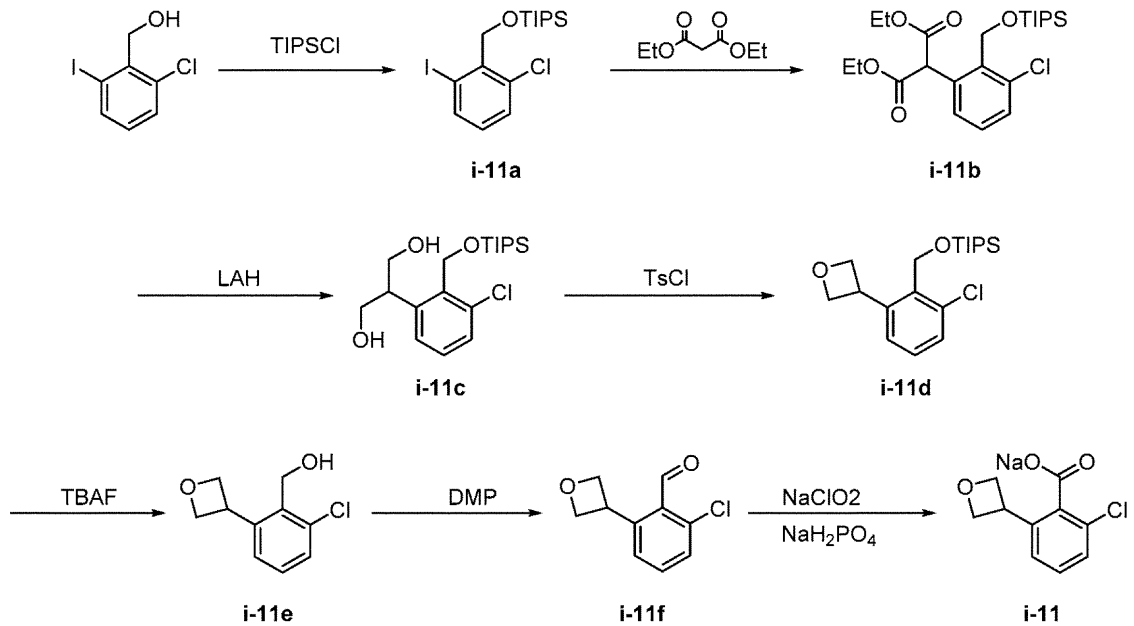
EtOH (2 mL) 中のメチル 2 - クロロ - 6 - シクロブチルベンゾエート (350 mg、1 mmol) の溶液に 0.2 M KOH (1.5 mL、3 mmol) を加えた。この混合物を 100 で 12 時間攪拌し、3 N HCl で酸性化し、EtOAc で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過して濃縮した。残渣を分取 HPLC (ACN : H_2O) で精製すると、表題化合物が得られた。MS : 211 ($M + 1$) .

50

【 0 1 7 3 】

中間体 i - 1 1

【 化 3 3 】



10

20

ナトリウム2-クロロ-6-(オキシetan-3-イル)ベンゾエート

ステップ 1 . ((2 - クロロ - 6 - ヨードベンジル) オキシ) トリイソプロピルシラン (i - 1 1 a) の調製

10 L フラスコに (2 - クロロ - 6 - ヨードフェニル) メタノール (6 1 0 g 、 2 2 7 2 m m o l) 、 1 H - イミダゾール (3 5 1 g 、 5 1 5 6 m m o l) 及び DMF (3 0 5 0 m L) を入れた。クロロトリイソプロピルシラン (4 9 8 g 、 2 5 8 3 m m o l) を室温で 1 時間かけて滴下して加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。T L C は、反応が完了したことを示した。水 (7 0 0 0 m L) を加えた。この溶液を E A (5 L × 3) 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 で乾燥し、ろ過し、濃縮して表題化合物を得た。

30

【 0 1 7 4 】

ステップ 2 . ジエチル 2 - (3 - クロロ - 2 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) フェニル) マロネート (i - 1 1 b) の調製

20 L フラスコに ((2 - クロロ - 6 - ヨードベンジル) オキシ) トリイソプロピルシラン (1 0 0 0 g 、 2 3 5 4 m m o l) 、 マロン酸ジエチル (7 5 4 g 、 4 7 0 8 m m o l) 、 炭酸セシウム (1 1 5 3 g 、 3 5 3 9 m m o l) 及び THF (5 L) を入れた。この混合物を 1 5 分間脱気した。ヨウ化銅 (I) (6 8 g 、 3 5 7 m m o l) 及び [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - オール (8 0 g 、 4 7 1 m m o l) を加えた。得られた混合物を一晩加熱還流した。L C M S は反応の完了を示した。この懸濁液を室温に冷却した。H ₂ O (1 0 L) を加えた。この混合物を E A (3 0 0 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルで 1 0 0 : 0 ~ 3 0 : 1 の P E / E A グラジエントで溶出させて精製して、表題化合物を得た。

40

【 0 1 7 5 】

ステップ 3 . 2 - (3 - クロロ - 2 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) フェニル) プロパン - 1 , 3 - ジオール (i - 1 1 c) の調製

- 1 0 の THF (1 5 0 0 m L) 中の LAH (5 6 . 1 g 、 1 4 7 7 m m o l) の溶液に THF (1 5 0 0 m L) 中のジエチル 2 - (3 - クロロ - 2 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) フェニル) マロネート (3 0 0 g 、 4 9 2 m m o l) を滴下

50

して加えた。この混合物を室温で3時間攪拌し、次に水(500 mL)を-10 で滴下し、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過して濃縮した。残渣を酢酸エチル/石油エーテル(1:1)のシリカゲルカラムに流すと、表題化合物が得られた。

【0176】

ステップ4 . (2 - クロロ - 6 - (オキセタン - 3 - イル)ベンジル)オキシ)トリイソプロピルシラン(i - 11 d)の調製

10 Lフラスコに2 - (3 - クロロ - 2 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)フェニル)プロパン - 1 , 3 - ジオール(190 g、509 mmol)、THF(1900 mL)を入れた。この溶液を-78 に冷却し、ブチルリチウム(224 mL、560 mmol)を-78 で15分かけて滴下して加えた。この溶液を10 に徐々に加温し、30分間攪拌した。この混合物を-20 に冷却し、THF(200 mL)中の4 - メチルベンゼン - 1 - スルホニルクロリド(97 g、509 mmol)の溶液を1バッチずつ0 で5分かけて加えた。この溶液を0 で更に30分間攪拌した。LCMSは、反応が変換を完了したことを示した。この溶液を-60 に冷却し、他のブチルリチウム(224 mL、560 mmol)を加えた。この反応混合物を35 に30分間加温した。NH₄Cl(1000 mL)を0 で徐々に加えた。この混合物をEA(1000 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層をラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルでPE/EA(50:1~20:1)で溶出させて精製して、表題化合物を得た。

【0177】

ステップ5 . (2 - クロロ - 6 - (オキセタン - 3 - イル)フェニル)メタノール(i - 11 e)の調製

25 のTHF(360 mL)中の((2 - クロロ - 6 - (オキセタン - 3 - イル)ベンジル)オキシ)トリイソプロピルシラン(36 g、101 mmol)が入ったフラスコにフッ化テトラブチルアンモニウム(29.2 g、112 mmol)を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。TLCは反応の完了を示した。この混合物を飽和NaHCO₃で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、ラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。残渣は精製なしに次のステップに使用した。

【0178】

ステップ6 . 2 - クロロ - 6 - (オキセタン - 3 - イル)ベンズアルデヒド(i - 11 f)の調製

15 のCH₂Cl₂(350 mL)中の(2 - クロロ - 6 - (オキセタン - 3 - イル)フェニル)メタノール(35 g、88 mmol、粗製)の溶液に重炭酸ナトリウム(22.20 g、264 mmol)及びデス - マーチンペルヨージナン(74.7 g、176 mmol)を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。TLCは、SMが残っていないことを示した。この混合物を飽和NaHCO₃で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させて濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0~30% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、表題化合物を得た。

【0179】

ステップ7 . ナトリウム2 - クロロ - 6 - (オキセタン - 3 - イル)ベンゾエート(i - 11)の調製

室温のt - ブタノール(200 mL)中の2 - クロロ - 6 - (オキセタン - 3 - イル)ベンズアルデヒド(20 g、102 mmol)の溶液に2 - メチルブタ - 2 - エン(35.7 g、509 mmol)を加えた。続いて、これに、水(100 mL)中の亜塩素酸ナトリウム(18.40 g、203 mmol)とリン酸二水素ナトリウム(24.41 g、203 mmol)との予め混合した溶液を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。LCMSは、主要なものとして生成物が形成され、SMが残っていないことを示した。この混合物を4N HClでPH = 1~2に酸性化し、MTBEで抽出した。次に、合わせた有機層を10% Na₂CO₃(100 mL)の溶液で再抽出した。水層を凍結乾燥する

10

20

30

40

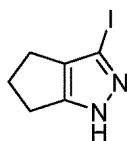
50

と、ナトリウム 2 - クロロ - 6 - (オキセタン - 3 - イル) ベンゾエートが得られた。MS : 213 (M + 1) . ¹H NMR (400 MHz , D₂O) 7 . 54 (1 H , d) , 7 . 36 (2 H , m) , 5 . 10 (2 H , m) , 4 . 77 (2 H , m) , 4 . 28 (1 H , m) .

【 0180 】

中間体 i - 12 a

【 化 34 】



10

3-ヨード-1,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール

DMF (2 . 3 mL) 中の 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール (200 mg 、 1 . 85 mmol) とNIS (416 mg 、 1 . 85 mmol) との混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を水及びEtOAcで希釈した。有機層を分離し、NaHCO₃水溶液で2回及びブラインで1回洗浄した。水層をEtOAcで1回逆抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン 25 ~ 90 %) によって精製して、表題化合物を得た。MS : 235 (M + 1) .

20

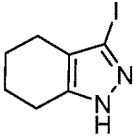
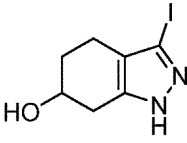
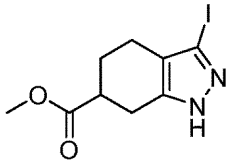
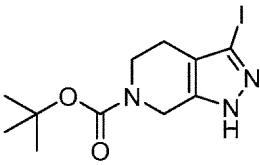
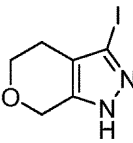
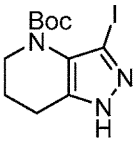
【 0181 】

以下の表1に示す例は、記載される同様の手順に従って調製したものであり、有機合成の技術分野の当業者によって実現され得る。

【 0182 】

【表4】

表1

中間体	構造	IUPAC名	MS (M+1)
i-12b		3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール	249
i-12c		3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-オール	264
i-12d		メチル 3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート	307
i-12e		tert-ブチル 3-ヨード-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート	350
i-12f		3-ヨード-1,4,5,7-テトラヒドロピラゾ[3,4-c]ピラゾール	251
i-12g		tert-ブチル 3-ヨード-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-4-カルボキシレート	350

10

20

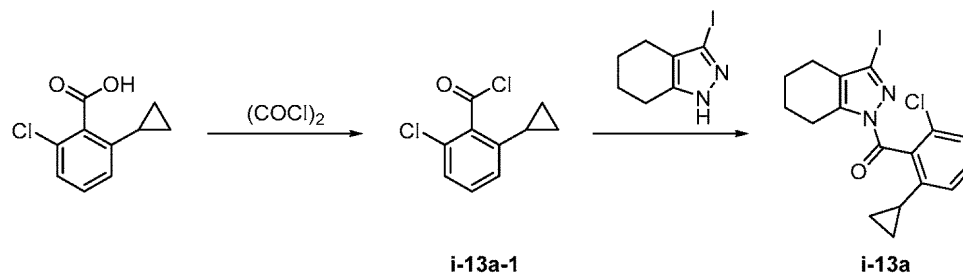
30

40

【0183】

中間体 i - 13 a

【化 3 5】

(2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル)(3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)メタン

10

ステップ 1：2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイルクロリド (i-13a-1)

DCM (10.2 mL) 中の 2-クロロ-6-シクロプロピル安息香酸 (1.0 g 5.1 mmol)、塩化オキサリル (1.1 mL、12.7 mmol) 及び DMF (0.039 mL、0.51 mmol) の混合物を室温で 30 分間撹拌させた。この混合物を真空濃縮すると粗製表題化合物が得られ、これを更なる精製なしに次のステップに直接使用した。

【0184】

ステップ 2：(2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル)(3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)メタン (i-13a)

DMF (5 mL) 中の 3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール (950 mg、3.83 mmol)、DMA P (468 mg、3.83 mmol) 及び TEA (5.3 mL、38.3 mmol) の撹拌溶液に 2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイルクロリド (1318 mg、6.13 mmol) を滴下して加えた。この溶液を室温で一晩撹拌させた。この反応混合物を酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回及びブラインで 1 回洗浄した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン 5 ~ 50%) によって精製して、表題化合物を得た。MS : 427 (M + 1)。

20

【0185】

以下の表 2 に示す例は、記載される同様の手順に従って調製したものであり、有機合成の技術分野の当業者によって実現され得る。

30

【0186】

【表5】

表2

中間体	構造	IUPAC名	MS (M+1)
i-13b		(2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル)(3-ヨード-4,7-ジヒドロピラノ[3,4-c]ピラゾール-1(5H)-イル)メタン	429
i-13c		(2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル)(3-ヨード-5,6-ジヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-1(4H)-イル)メタン	412.9
i-13g		メチル 1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート	485
i-13h		tert-ブチル 1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-3-ヨード-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-4-カルボキシレート	528
i-13j		(2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル)(6-ヒドロキシ-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)メタン	443

10

20

30

40

【 0 1 8 7 】

【表 6】

中間体	構造	IUPAC名	MS (M+1)
i-13k		メチル 1-(2-クロロ-6-シクロプロピル-3-フルオロベンゾイル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート	503
i-13l		(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)(3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)メタノン	447

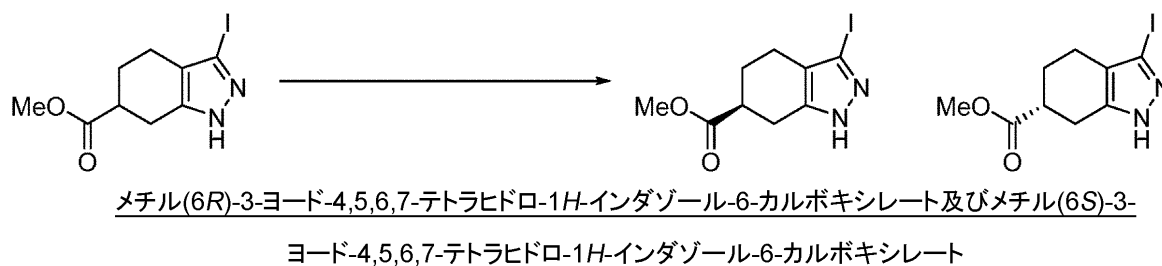
10

【0188】

20

中間体 i - 14 A 及び i - 14 B

【化 36】



30

これらの2つの立体異性体の混合物をキラルSFC(AD-Hカラム、30%/70%メタノール/CO₂)によって精製して、i-14A(速い溶出):MS:307(M+1)、i-14B(遅い溶出):MS:307(M+1)を得た。

【0189】

以下の表3に示す例は、i-14Aを使用して、及びi-13aに記載した同様の手順に従って調製したものであり、有機合成の技術分野の当業者によって実現され得る。

【0190】

【表7】

表3

中間体	構造	IUPAC名	MS (M+1)
i-15A		メチル (R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート	485
i-16A		メチル (R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート	553

10

20

【0191】

以下の表4に示す例は、i-14Bを使用して、及びi-13aに記載した同様の手順に従って調製したものであり、有機合成の技術分野の当業者によって実現され得る。

【0192】

【表8】

表4

中間体	構造	IUPAC名	スペクトルデータ
i-15B		メチル(R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート	MS: 485 (M+1)
i-19B		メチル(R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-フルオロシクロブチル)ベンゾイル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.35-7.48 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.50-3.61 (m, 1H), 3.24-3.36 (m, 1H), 2.79-2.89 (m, 1H), 2.52-2.70 (m, 4H), 2.35-2.49 (m, 3H), 2.20-2.29 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 1H).

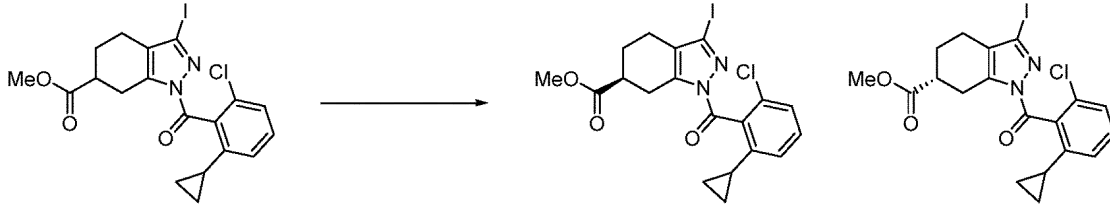
30

40

【0193】

中間体 i-20A 及び i-20B

【化37】



メチル(S)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-

インダゾール-6-カルボキシレート及びメチル(R)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-

1H-インダゾール-6-カルボキシレート

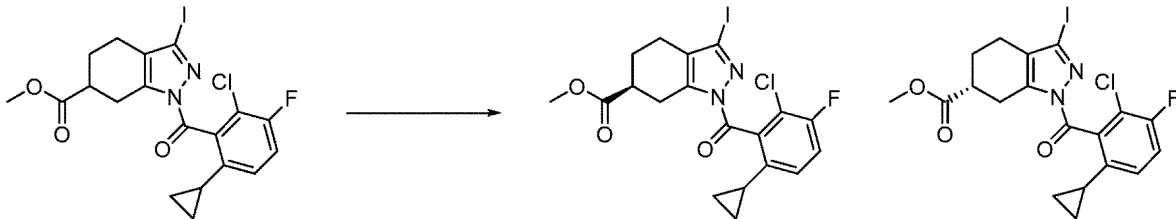
10

これらの2つの立体異性体の混合物をキラルSFC(OJ-Hカラム、20%/80%メタノール、0.25%DME/CO₂含有)によって精製して、i-20A(速い溶出):MS:485(M+1)、i-20B(遅い溶出):MS:485(M+1)を得た。

【0194】

中間体 i-21A 及び i-21B

【化38】



メチル(R)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピル-3-フルオロベンゾイル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-

インダゾール-6-カルボキシレート及びメチル(S)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピル-3-フルオロベンゾイル)-3-ヨード-4,5,6,7-

テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート

20

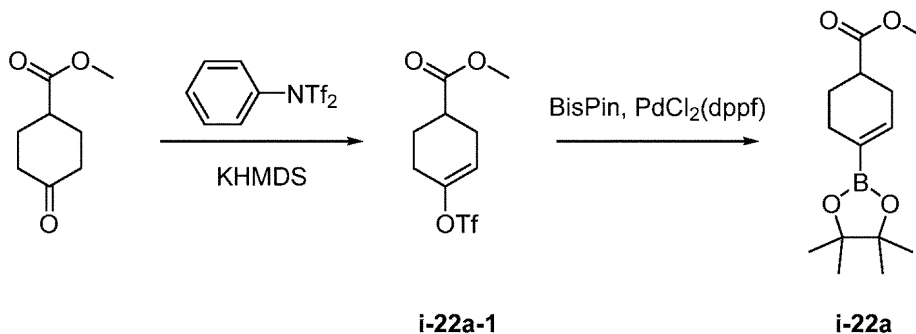
30

これらの2つの立体異性体の混合物をキラルSFC(OJ-Hカラム、15%/85%メタノール、0.25%DMEA/CO₂含有)によって精製して、i-21A(速い溶出):MS:503(M+1)、i-21B(遅い溶出):MS:503(M+1)を得た。

【0195】

中間体 i-22a

【化39】



40

メチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート

ステップ1. メチル4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ

50

- 3 - エン - 1 - カルボキシレート (i - 2 2 a - 1) の調製

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した 100 mL 三口丸底フラスコに KHMDS (9.1 g、21%) を入れ、続いて THF (10 mL) 中のメチル 4 - オキソシクロヘキサンカルボキシレート (1 g、6.40 mmol、1.00 当量) の溶液を - 70 ~ - 80 の温度に冷却する間に攪拌しながら滴下して加えた。得られた溶液を - 70 ~ - 78 で 2 時間攪拌し、次に THF (10 mL) 中の PhN (Tf)₂ (2.75 g、7.70 mmol、1.20 当量) の溶液を - 70 ~ - 80 で攪拌しながら滴下して加えた。得られた溶液を - 70 ~ - 78 で 2 時間攪拌した。この反応の進行は TLC (EtOAc / PE = 1 : 2) によってモニタした。次に、10 mL の H₂O を加えることにより反応混合物をクエンチし、続いて 50 mL の EtOAc で 3 回抽出した。有機層を合わせて、50 mL の 10% NaHCO₃ 溶液で 3 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥して真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって 1 : 100 EtOAc / PE 溶媒系で溶出することにより精製して、メチル 4 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ)シクロヘキサ - 3 - エンカルボキシレートを得た。

10

【 0 1 9 6 】

ステップ 1 . メチル 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート (i - 2 2 a) の調製

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した 1000 mL 三口丸底フラスコに 1 , 4 - ジオキサン (800 mL) 中のメチル 4 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ)シクロヘキサ - 3 - エンカルボキシレート (76.3 g、264.93 mmol、1.00 当量)、4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (74 g、308.46 mmol、1.10 当量)、PdCl₂ (dppf) (8.5 g、10.41 mmol、0.04 当量) 及び AcOK (76.3 g、777.46 mmol、3.00 当量) の溶液を入れた。得られた溶液を油浴中において 80 ~ 90 で一晩攪拌した。この反応の進行は TLC (EtOAc / PE = 1 : 5) によってモニタした。室温に冷却した後、反応混合物をろ過した。ろ液を 800 mL の水で希釈し、次に 800 mL の EtOAc で 3 回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥して真空濃縮した。これにより、36 g (51%) のメチル 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) シクロヘキサ - 3 - エンカルボキシレートがもたら

20

30

された。MS : 267 (M + 1) . ¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) 1.41 (12 H , m) , 1.58 (1 H , m) , 2.04 (1 H , m) , 2.14 (1 H , m) , 2.30 (3 H , m) , 2.53 (1 H , m) , 3.68 (3 H , s) , 6.5 (1 H , s)

【 0 1 9 7 】

以下の表 5 に示す例は、記載される同様の手順に従って調製したものであり、有機合成の技術分野の当業者によって実現され得る。

【 0 1 9 8 】

【表 9】

表5

中間体	構造	IUPAC名	NMR
i-22b		エチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサスピロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート	^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm): δ 6.55-6.56 (1H, s), 4.18-4.16 (2H, m), 2.49-2.54 (1H, s), 2.26-2.37 (3H, m), 2.01-2.17 (2H, m), 1.59-1.67 (1H, m), 1.25-1.29 (15H, m).
i-22c		tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサスピロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート	^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm): δ 6.56 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.28 (m, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.45(s, 9H), 1.25 (s, 12H).

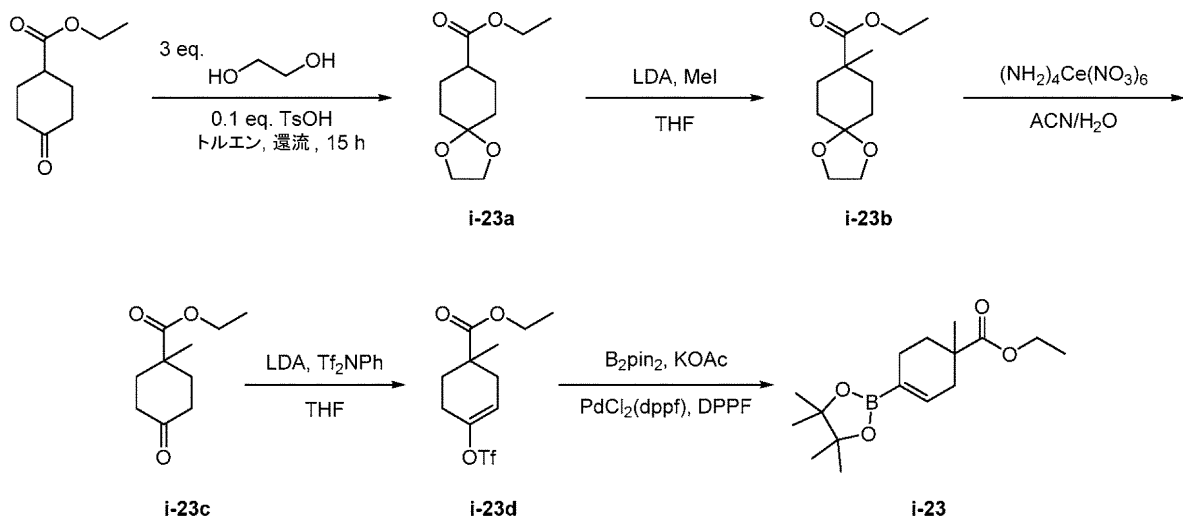
10

20

【 0 1 9 9 】

中間体 i - 2 3

【化 4 0】



30

40

エチル1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート

ステップ 1 . エチル 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボキシレート (i - 2 3 a) の調製

トルエン (3 0 0 m L) 中のエチル 4 - オキシシクロヘキサノールカルボキシレート (2 5 g 、 1 4 7 m m o l) の溶液に p - トルエンスルホン酸 (2 . 5 3 g 、 1 4 . 6 9 m m o l) 及びエチレングリコール (2 7 . 3 g 、 4 4 1 m m o l) を加えた。この混合物を 1 2 0 で攪拌し、ウォーターノックアウトトラップで 1 6 時間還流した。この反応混合物を減圧濃縮し、残渣を E t O A c (1 0 0 m L) で希釈し、 N a H C O ₃ (水溶液) (2

50

00 mL) 及びブライン (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 100:1~50:1) によって精製して、表題化合物を得た。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.92 (s, 4H), 2.23 - 2.35 (m, 1H), 1.89 - 1.93 (m, 2H), 1.70 - 1.84 (m, 4H), 1.47 - 1.58 (m, 2H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0200】

ステップ2. エチル 8 - メチル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボキシレート (i - 23b) の調製

10

- 78 に冷却した THF (200 mL) 中のエチル 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボキシレート (11 g, 51.3 mmol) の溶液に LDA (38.5 mL, THF 中 2.0 M, 77 mmol) を滴下して加えた。得られた黄色の混合物を - 78 で 20 分間攪拌した。この温度で MeI (9.6 mL, 154 mmol) を加えた。この混合物を - 78 で 2 時間攪拌した。この混合物を NH_4Cl (水溶液) (50 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL x 3) で抽出し、ブライン (100 mL x 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 100:1~50:1) によって精製して、表題化合物を得た。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.93 (s, 4H), 2.13 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.58 - 1.64 (m, 4H), 1.45 - 1.54 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.18 (s, 3H)。

20

【0201】

ステップ3. エチル 1 - メチル - 4 - オキシシクロヘキサカルボキシレート (i - 23c) の調製

MeCN (50 mL) 及び水 (50 mL) 中のエチル 8 - メチル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボキシレート (7.3 g, 32.0 mmol) の溶液に硝酸セリウムアンモニウム (2.11 g, 3.85 mmol) を加えた。この混合物を 70 に加熱し、2 時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、水 (50 mL) と EtOAc (50 mL) との間で分配した。水層を EtOAc (50 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL x 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して表題化合物 (5 g, 85%) を黄色の油として得て、これを更なる精製なしに次のステップに使用した。

30

【0202】

ステップ4. エチル 1 - メチル - 4 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシシクロヘキサ - 3 - エンカルボキシレート (i - 23d) の調製

- 78 に冷却した THF (30 mL) 中の LDA (20.4 mL, THF 中 2.0 M, 40.8 mmol) の溶液に THF (10 mL) 中のエチル 1 - メチル - 4 - オキシシクロヘキサカルボキシレート (5.00 g, 27.1 mmol) を滴下して加えた。この温度で 30 分間攪拌した後、THF (20 mL) 中の N, N - ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アニリン (10.67 g, 29.9 mmol) を加えた。混合物を室温に加温し、16 時間攪拌した。この混合物を NH_4Cl (水溶液) (30 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (40 mL x 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 100:1~50:1) によって精製して、表題化合物を得た。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) 5.71 (s, 1H), 4.04 - 4.21 (m, 2H), 2.62 - 2.75 (m, 1H), 2.27 - 2.48 (m, 2H), 2.01 - 2.19 (m, 2H), 1.68 - 1.75 (m, 1H), 1.14 - 1.25 (m, 6H)。

40

【0203】

50

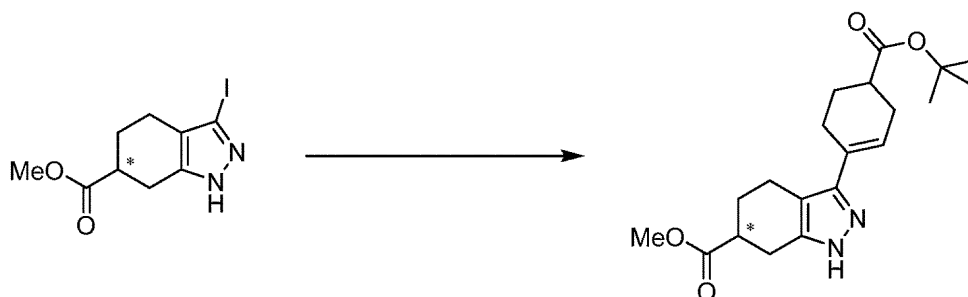
ステップ5．エチル1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(i-23)の調製

ジオキサン(40 mL)中のエチル1-メチル-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(3.6 g、11.38 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(3.47 g、13.66 mmol)、酢酸カリウム(3.35 g、34.1 mmol)の溶液にDPPF(0.631 g、1.138 mmol)及びPdCl₂(dppf)(0.833 g、1.138 mmol)を加えた。この混合物をN₂下において80 で18時間攪拌し、室温に冷却し、水(20 mL)で希釈し、EtOAc(20 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc=100:1~30:1)によって精製して、表題化合物を得た。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) 6.47-6.55(m, 1H), 4.08-4.15(m, 2H), 2.59-2.65(m, 1H), 2.14-2.19(m, 2H), 1.95-2.00(m, 1H), 1.86-1.92(m, 1H), 1.53-1.58(m, 1H), 1.21-1.26(m, 15H), 1.18(s, 3H). MS: 295 (M+1).

【0204】

中間体 i-24 A

【化41】



メチル(6R又はS)-3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート

ステップ1．メチル(6R又はS)-3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート(i-24 A)の調製

ジオキサン(16.33 mL)中のtert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(6.04 g、19.60 mmol)、(R又はS)-メチル3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレートi-14 A(3 g、9.80 mmol)、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)ジクロリドジクロロメタン錯体(1.601 g、1.960 mmol)、及び酢酸カリウム(2.89 g、29.4 mmol)の混合物をアルゴンで完全に脱気した。次に、水(3.27 mL)を加え、反応混合物を90 で一晩攪拌した。この反応物を冷却し、EtOAcで希釈した。有機層をNaHCO₃水溶液で2回及びブラインで1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過して減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0~100% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、表題化合物を得た。MS: 361 (M+1).

【0205】

中間体 i-24 B

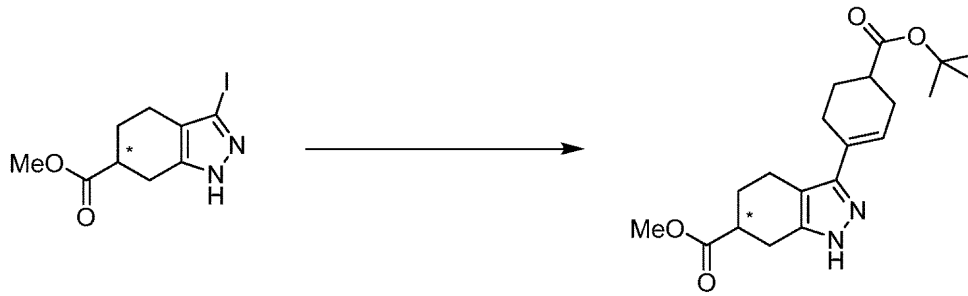
10

20

30

40

【化 4 2】



メチル(6R又はS)-3-(4-(*tert*-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-
インダゾール-6-カルボキシレート

10

ステップ1．メチル(6R又はS)-3-(4-(*tert*-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート(i-24B)の調製

ジオキサ(907 μ L)及び水(181 μ L)中の*tert*-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(201 mg、0.653 mmol)、(R又はS)-メチル3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート i-14B (100 mg、0.33 mmol)、炭酸カリウム(135 mg、0.980 mmol)、及び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)ジクロリドジクロロメタン錯体(40.0 mg、0.049 mmol)の混合物をアルゴン下で完全に脱気した。この反応混合物を90℃で一晩撹拌した。この反応物を冷却し、EtOAcで希釈した。有機層をNaHCO₃水溶液で2回及びブラインで1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過して減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0~100% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、表題化合物を得た。MS: 361 (M+1)。

20

【0206】

以下の表6に示す例は、記載される同様の手順に従って調製したものであり、有機合成の技術分野の当業者によって実現され得る。

30

【0207】

【表 10】

表6

中間体	構造	IUPAC名	MS (M+1)
i-25A		メチル(6 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-3-(4-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-4-メチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -インダゾール-6-カルボキシレート	375
i-25B		メチル(6 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-3-(4-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-4-メチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -インダゾール-6-カルボキシレート	375

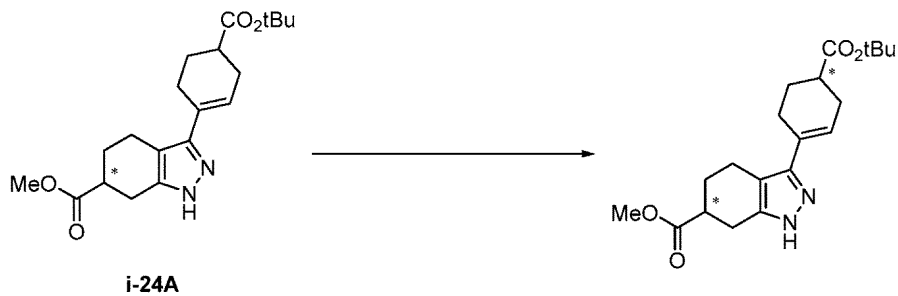
10

20

【 0 2 0 8 】

中間体 i - 2 6 A 及び i - 2 6 B

【 化 4 3 】



30

メチル(*R*又は*S*)-3-((*R*又は*S*)-4-(*tert*-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インダゾール-6-カルボキシレート及びメチル(*R*又は*S*)-3-((*R*又は*S*)-4-(*tert*-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インダゾール-6-カルボキシレート

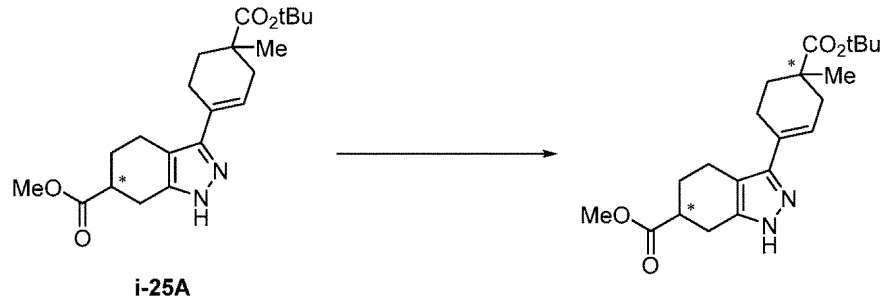
40

i - 2 4 A の 2 つ の 立 体 異 性 体 の 混 合 物 を キ ラ ル S F C (A D - H カ ラ ム 、 4 0 % / 6 0 % E t O H + D E A / C O ₂) に よ っ て 精 製 し て 、 i - 2 6 A (速 い 溶 出) : M S : 3 6 1 (M + 1) 、 i - 2 6 B (遅 い 溶 出) : M S : 3 6 1 (M + 1) を 得 た 。

【 0 2 0 9 】

中間体 i - 2 7 A 及び i - 2 7 B

【化44】



メチル(R又はS)-3-((R又はS)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート及びメチル(R又はS)-3-((R又はS)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート

10

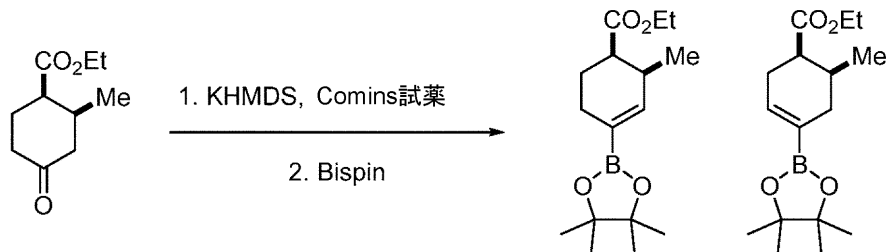
i - 25 A の 2 つ の 立 体 異 性 体 の 混 合 物 を キ ラ ル S F C (O J - H カ ラ ム 、 7 . 5 % / 9 2 . 5 % M e O H + 0 . 2 5 % D M E A / C O ₂) に よ っ て 精 製 し て 、 i - 2 7 A (速 い 溶 出) : M S : 3 7 5 (M + 1) 、 i - 2 7 B (遅 い 溶 出) : M S : 3 7 5 (M + 1) を 得 た 。

【0210】

20

中間体 i - 2 8

【化45】



ラセミエチル(シス)-2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート及びラセミエチル(シス)-6-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート

30

ステップ1. ラセミ体のエチル(cis)-2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート及びラセミエチル(cis)-6-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

- 7 8 の T H F (1 1 m L) 中 の ラ セ ミ エ チ ル (c i s) - 2 - メ チ ル - 4 - オ キ ソ シ ク ロ ヘ キ サ ン - 1 - カ ル ボ キ シ レ ー ト (1 g 、 5 . 4 3 m m o l) の 溶 液 に K H M D S (6 . 5 m L 、 T H F 中 1 . 0 M 、 6 . 5 m m o l) を 加 え た 。 こ の 混 合 物 を 1 5 分 間 攪 拌 し 、 続 い て 2 - [N , N - ビ ス (ト リ フ ル オ ロ メ タ ン ス ル ホ ニ ル) ア ミ ノ] - 5 - ク ロ ロ ピ リ ジ ン (2 . 3 5 g 、 5 . 9 7 m m o l) (3 m L T H F 中 に 溶 解 し た) を 加 え た 。 こ の 混 合 物 を - 7 8 で 3 0 分 間 攪 拌 さ せ て お き 、 次 に 加 温 し て 室 温 で 2 時 間 攪 拌 し た 。 こ の 混 合 物 を H ₂ O で ク エ ン チ し 、 E t O A c で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 分 を プ ラ イ ン で 洗 浄 し 、 N a ₂ S O ₄ で 乾 燥 し 、 ろ 過 し て 真 空 濃 縮 し た 。 残 渣 を フ ラ ッ シ ュ ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (0 ~ 4 0 % E t O A c / ヘ キ サ ン) に よ っ て 精 製 す る と 、 所 望 の ビ ニ ル ト リ フ レ ー ト が 2 つ の 二 重 結 合 位 置 異 性 体 (比 約 1 : 1) の 混 合 物 と し て 得 ら れ た 。

40

【0211】

50

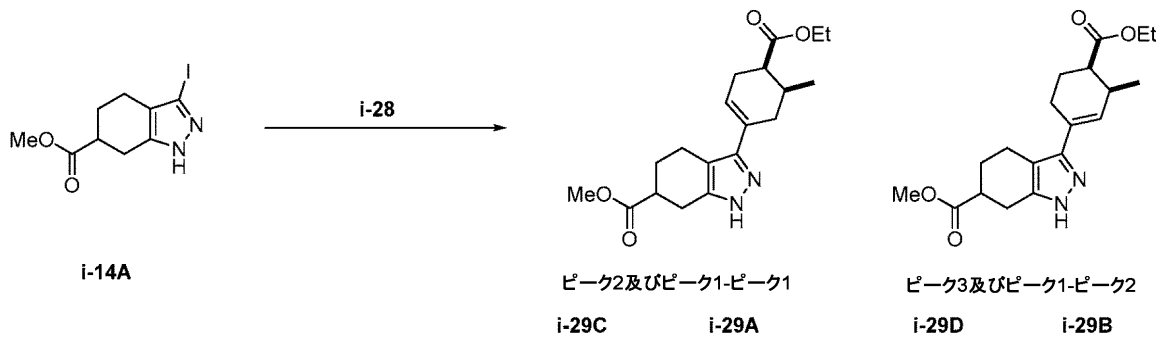
ジオキサン(16 mL)中の前のステップからのトリフレート(2つの位置異性体の混合物)の溶液にビス(ピナコラート)ジボロン(1.51 g、5.9 mmol)、酢酸カリウム(1.16 g、11.9 mmol)を加えた。この混合物を5分間脱気し、続いてクロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)(0.16 g、0.20 mmol)を加えた。この混合物を90で14時間加熱し、冷却し、セライトでろ過して濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0~40% EtOAc/ヘキサン)によって精製すると、2つの分離できない位置異性体、エチル(1R,2S又は1S,2R)-2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート及びエチル(1R,6S又は1S,6R)-6-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの混合物として最終生成物が得られた。MS:295(M+1)

10

【0212】

中間体 i-29A、i-29B、i-29C、及び i-29D

【化46】



20

ステップ1.メチル(R又はS)-3-(3S,4R又は3R,4S)-4-(エトキシカルボニル)-3-メチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート i-29D(ピーク3)/i-29B(ピーク1-ピーク2)及びメチル(R又はS)-3-(4R,5S又は4S,5R)-4-(エトキシカルボニル)-5-メチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート i-29C(ピーク2)/i-29A(ピーク1-ピーク1)の調製

30

メチルエチル(cis)-2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート及びエチル(cis)-6-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(i-28)(1.48 g、5.03 mmol)の約1:1混合物が入ったマイクロ波反応バイアルにメチル(R又はS)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート i-14A(1.4 g、4.57 mmol)、ジオキサン(15 mL)、及び炭酸ナトリウム(3.43 mL、6.86 mmol)を加えた。この混合物を5分間脱気し、続いて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)ジクロリドジクロロメタン錯体(0.37 g、0.46 mmol)を加えた。このバイアルを密封し、90で14時間加熱した。この反応混合物を冷却し、H₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥して濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(50~100% EtOAc/ヘキサン)によって精製すると、4つのジアステレオマーの混合物として1.1 gの最終化合物が得られた。

40

【0213】

この異性体の混合物をキラルSFC(OJ-Hカラム、10%/90%メタノール+0

50

・ 25%ジメチルエチルアミン/CO₂) によって精製して、3つの別個のピークを得た。ピーク2及び3はそれぞれシングルジアステレオマーを含み、ピーク2が*i*-29Cを生じ、及びピーク3が*i*-29Dを生じた。第1のピークは2つのジアステレオマーを含み、キラルSFC (Phenomenex、Lux-2カラム、25%/75%メタノール+0.25%ジメチルエチルアミン/CO₂) に再度かけて、*i*-29A (速い溶出ピーク) 及び*i*-29B (遅い溶出ピーク) を得た。

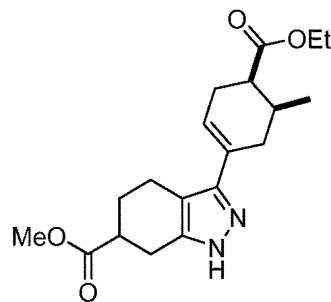
【0214】

NMRにより、*i*-29D (ピーク3) 及び*i*-29B (ピーク1 - ピーク2) がシクロヘキセニル部分について同じ位置化学 (アリル位のメチル) を有し、一方、*i*-29C (ピーク2) 及び*i*-29A (ピーク1 - ピーク1) もシクロヘキセニル部分について同じ位置化学 (ホモアリル位のメチル) を有することが確認された。

10

【0215】

【化47】

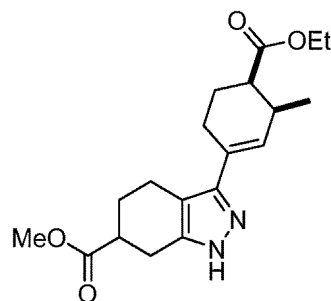


20

i-29A (ピーク1 - ピーク1) : ¹H NMR (CDCl₃ , 600 MHz)
 5.99 (brs , 1H) , 4.08 - 4.28 (m , 2H) , 3.70 (s , 3H) ,
 2.80 - 2.98 (m , 2H) , 2.62 - 2.76 (m , 4H) , 2.42 - 2.60 (m , 3H) ,
 2.32 - 2.39 (m , 1H) , 2.26 - 2.32 (m , 1H) , 2.14 - 2.22 (m , 1H) ,
 1.76 - 1.84 (m , 1H) , 1.24 (t , J = 7.2 Hz , 3H) , 0.94 (d , J = 7.2 Hz , 3H) . MS : 347 (M + 1) .

【0216】

【化48】

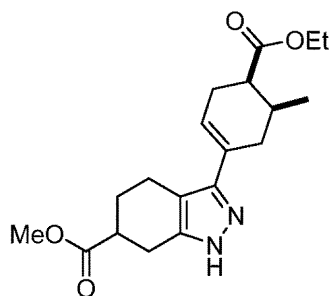


40

i-29B (ピーク1 - ピーク2) : ¹H NMR (CDCl₃ , 600 MHz)
 5.94 - 5.98 (m , 1H) , 4.08 - 4.22 (m , 2H) , 3.73 (s , 3H) ,
 2.90 - 2.96 (m , 1H) , 2.77 - 2.87 (m , 2H) , 2.66 - 2.76 (m , 3H) ,
 2.54 - 2.64 (m , 2H) , 2.26 - 2.33 (m , 1H) , 2.16 - 2.22 (m , 1H) ,
 1.94 - 1.99 (m , 1H) , 1.76 - 1.88 (m , 2H) , 1.26 (t , J = 7.2 Hz , 3H) , 0.95 (d , J = 7.2 Hz , 3H) . MS : 347 (M + 1) .

【0217】

【化 4 9】

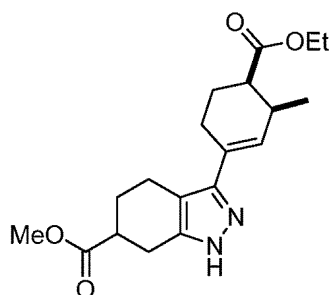


10

i - 29 C (ピーク 2) : ^1H NMR (CDCl₃, 600 MHz) 5.98 (brs, 1H), 4.04 - 4.28 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.86 - 2.94 (m, 1H), 2.62 - 2.84 (m, 5H), 2.42 - 2.60 (m, 2H), 2.30 - 2.40 (m, 1H), 2.14 - 2.20 (m, 1H), 1.90 - 2.00 (m, 1H), 1.74 - 1.86 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS : 347 (M + 1).

【0218】

【化 5 0】



20

i - 29 D (ピーク 3) : ^1H NMR (CDCl₃, 600 MHz) 5.97 (brs, 1H), 4.04 - 4.20 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.86 - 2.94 (m, 2H), 2.62 - 2.84 (m, 3H), 2.30 - 2.60 (m, 6H), 2.10 - 2.20 (m, 1H), 1.70 - 1.84 (m, 1H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS : 347 (M + 1).

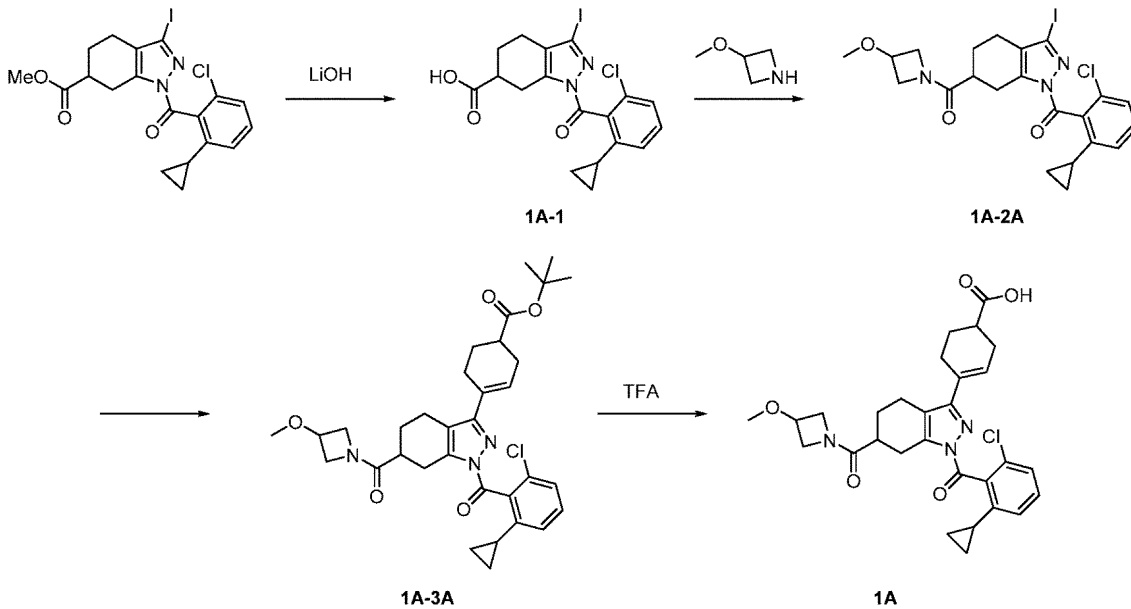
30

【実施例】

【0219】

実施例 1 A

【化51】



10

4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)-
4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸

20

ステップ1. 1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボン酸(1A-1)の調製

N_2 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付き丸底フラスコにラセミ体のメチル1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート(600mg、1.24mmol、1当量)、THF(7.2mL、0.1M)、及び H_2O (7.2mL)を加えた。この反応混合物を室温で5分間攪拌した後、水酸化リチウム(89mg、3.7mmol、3当量)を加えた。この反応物を室温で6時間攪拌し、次に飽和 NH_4Cl でクエンチし、EtOAc(25mL)で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc(3×25mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して真空濃縮して表題化合物を得た。MS: 471(M+1)。

30

【0220】

ステップ2. (R又はS)-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-イル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(1A-2A)の調製

N_2 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付き丸底フラスコに1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボン酸(200mg、0.425mmol、1当量)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU; 242mg、0.64mmol、1.5当量)、エチルジイソプロピルアミン(297 μL 、1.7mmol、4当量)、及びDMF(1.4mL、0.3M)を加えた。この反応物を室温で15分間攪拌し、続いて3-メトキシアゼチジン-1-イウムクロリド(79mg、0.64mmol、1.5当量)を加えた。この反応混合物を室温で30分間攪拌し、次に SiO_2 ゲルクロマトグラフィーを用いて精製すると、ラセミ体-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-イル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(1A-2)が生じた。MS: 540(M+1)。

40

【0221】

この鏡像異性体の混合物をキラルSFC(OJ-Hカラム、20%/80%MeOH+

50

0.25% DEA / CO₂) によって精製して、1A - 2A (速い溶出) : MS : 540 (M + 1)、1A - 2B (遅い溶出) : MS : 540 (M + 1) を得た。

【0222】

ステップ3. tert - ブチル 4 - ((S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート (1 A - 3 A) の調製

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに (R 又は S) - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 3 - ヨード - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - イル) (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メタノン 1 A - 2 A (30 mg、0.06 mmol、1 当量)、第 2 世代 Sphos プレ触媒 (4 mg、5.56 μmol、0.1 当量)、ラセミ体の tert - ブチル 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) シクロヘキサ - 3 - エンカルボキシレート (25 mg、0.08 mmol、1.5 当量)、及びジオキサン (278 μL、0.2 M)、続いて三塩基性リン酸カリウム (167 μL、1 M、3 当量) を加えた。この反応混合物を 80 で 24 時間加熱し、次に室温に冷却した。この粗製反応混合物を、SiO₂ ゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS : 594 (M + 1) .

10

【0223】

ステップ4. 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 (1 A) の調製

20

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに tert - ブチル 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート (22 mg、0.04 mmol、1 当量)、及び DCM (550 μL、0.1 M)、続いてトリフルオロ酢酸 (125 μL、0.1 M) を加えた。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に真空濃縮した。得られた油をマスダイレクテッド (mass directed) 逆相クロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS : 538 (M + 1) .

30

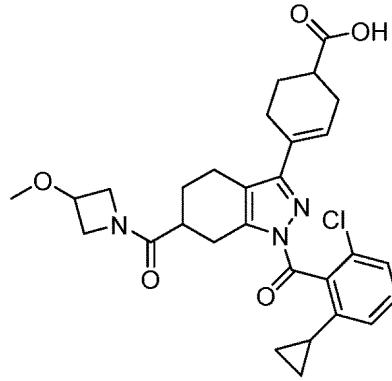
¹H NMR (DMSO - d₆) (ppm) : 7.36 - 7.31 (m , 2 H) , 6.99 (m , 1 H) , 6.15 (m , 1 H) , 4.40 (m , 1 H) , 4.33 (m , 1 H) , 4.19 (m , 1 H) , 4.05 (m , 1 H) , 4.00 (m , 1 H) , 3.66 (m , 1 H) , 3.19 (s , 3 H) , 3.00 (m , 1 H) , 2.72 (m , 1 H) , 2.59 - 2.53 (m , 2 H) , 2.45 - 2.41 (m , 3 H) , 2.34 (m , 1 H) , 2.26 (m , 1 H) , 2.12 (m , 1 H) , 1.89 (m , 1 H) , 1.59 - 1.55 (m , 2 H) , 1.49 (m , 1 H) , 0.81 (m , 1 H) , 0.70 (m , 1 H) , 0.62 (m , 1 H) , 0.54 (m , 1 H) .

40

【0224】

実施例 1 B

【化52】



4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-
テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸

10

ステップ1．調製 tert - ブチル 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート (1 B - 3 B)

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに (R 又は S) - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 3 - ヨード - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - イル) (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メタノン 1 A - 2 B (30 mg 、 0.06 mmol 、 1 当量) 、 第 2 世代 Sphos プレ触媒 (4 mg 、 5.56 μmol 、 0.1 当量) 、 ラセミ体の tert - ブチル 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) シクロヘキサ - 3 - エンカルボキシレート (25 mg 、 0.08 mmol 、 1.5 当量) 、 及びジオキサン (278 μL 、 0.2 M) 、 続いて三塩基性リン酸カリウム (167 μL 、 1 M 、 3 当量) を加えた。この反応混合物を 80 で 24 時間加熱し、次に室温に冷却した。この粗製反応混合物を、SiO₂ ゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS : 594 (M + 1) .

20

30

【0225】

ステップ2．調製 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 (1 B)

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに tert - ブチル 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート (22 mg 、 0.04 mmol 、 1 当量) 、 及び DCM (550 μL 、 0.1 M) 、 続いてトリフルオロ酢酸 (125 μL 、 0.1 M) を加えた。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に真空濃縮した。得られた油を、マシダイレクテッド逆相クロマトグラフィーを用いて精製して、所望の生成物を得た。MS : 538 (M + 1) . ¹H NMR (DMSO - d₆) (ppm) : 7.36 - 7.31 (m , 2 H) , 6.99 (m , 1 H) , 6.15 (m , 1 H) , 4.40 (m , 1 H) , 4.33 (m , 1 H) , 4.19 (m , 1 H) , 4.05 (m , 1 H) , 4.00 (m , 1 H) , 3.66 (m , 1 H) , 3.19 (s , 3 H) , 3.00 (m , 1 H) , 2.72 (m , 1 H) , 2.59 - 2.53 (m , 2 H) , 2.45 - 2.41 (m , 3 H) , 2.34 (m , 1 H) , 2.26 (m , 1 H) , 2.12 (m , 1 H) , 1.89 (m , 1 H) , 1.59 - 1.55 (m , 2 H) , 1.49 (m , 1 H) , 0.81 (m , 1 H) , 0.70 (m , 1 H) , 0.62 (m , 1 H) , 0.54 (m , 1 H) .

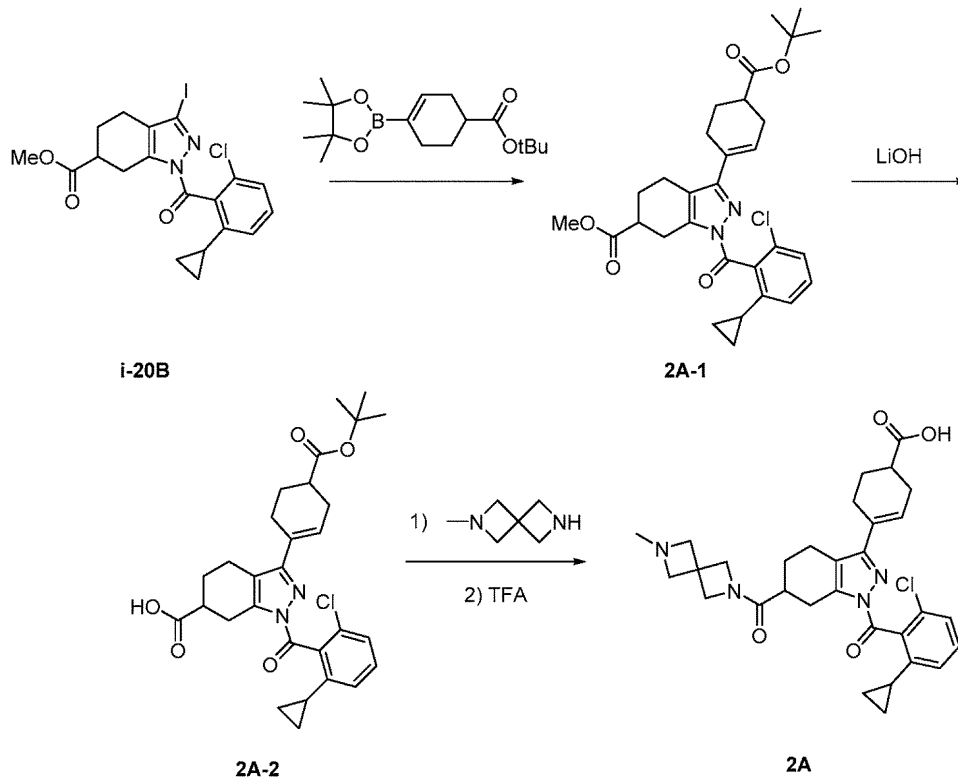
40

50

【 0 2 2 6 】

実施例 2 A

【 化 5 3 】



10

20

4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸

ステップ 1 . メチル (6 R 又は S) - 3 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (2 A - 1) の調製

30

メチル (R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 3 - ヨード - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート i - 20 B (1 . 0 4 g 、 2 . 1 4 6 m m o l) 、 tert - ブチル 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) シクロヘキサ - 3 - エンカルボキシレート (1 . 0 5 8 g 、 3 . 4 3 m m o l) 、 PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ (0 . 3 5 0 g 、 0 . 4 2 9 m m o l) 、 酢酸カリウム (0 . 6 3 2 g 、 6 . 4 4 m m o l) 、 及び THF (8 . 5 8 m L) の混合物をアルゴンで 5 分間、完全に脱気した。次に、水 (2 . 1 4 6 m L) を加え、反応物を 8 0 ° で一晩加熱した。この反応物を冷却し、EtOAc で希釈した。有機層を分離し、NaHCO₃ 水溶液で 2 回及びブラインで 1 回洗浄した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 1 0 0 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、表題化合物を得た。MS : 539 (M + 1) .

40

【 0 2 2 7 】

ステップ 2 . (6 R 又は S) - 3 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボン酸 (2 A - 2) の調製

THF (4 6 1 9 μ L) 及び水 (2 3 1 0 μ L) 中のメチル 3 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カ

50

ルボキシレート (747 mg、1.386 mmol) 及び LiOH (498 mg、20.79 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。この反応物を EtOAc で希釈し、有機層を飽和塩化アンモニウムで2回洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。このように得られた粗生成物を更なる精製なしに次のステップに使用した。
MS: 525 (M+1) .

【0228】

ステップ 3.4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (6 - メチル - 2, 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 (2A) の調製

3 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 6 - カルボン酸 (70 mg、0.133 mmol)、HATU (71.0 mg、0.187 mmol)、ヒューニツヒ塩基 (116 µL、0.667 mmol) 及び DCM (1333 µL) の混合物に 2 - メチル - 2, 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタンジヒドロクロリド (34.5 mg、0.187 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で3時間攪拌した。

【0229】

この反応物を濃縮し、残渣を DCM (1333 µL) 及び TFA (205 µL、2.67 mmol) で希釈した。得られた溶液を室温で一晩攪拌させた。

【0230】

この反応物を濃縮し、残渣をジメチルスルホキシドと合わせた。この混合物をろ過し、マストリガー逆相 HPLC (ACN / 水、0.1% TFA 調整剤含有) によって精製して、表題化合物を得た。MS: 563 (M+1) . ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) 12.18 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.11 - 6.92 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.47 - 4.26 (m, 4H), 4.13 - 3.95 (m, 4H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.70 - 2.51 (m, 3H), 2.44 - 2.19 (m, 3H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 2H), 1.63 - 1.43 (m, 3H), 0.80 (s, 1H), 0.74 - 0.48 (m, 3H) .

【0231】

以下の表7に示す例は、上記に記載した同様の手順に従って調製した。

【0232】

10

20

30

【表 1 1】

表7

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
2B		4-((R又はS)-6-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	508
2C		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	526
2D		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	544

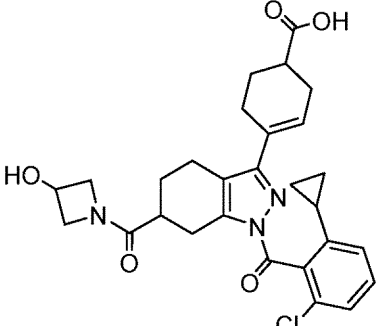
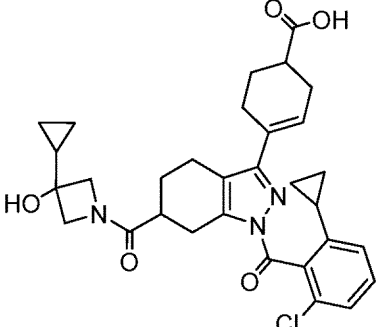
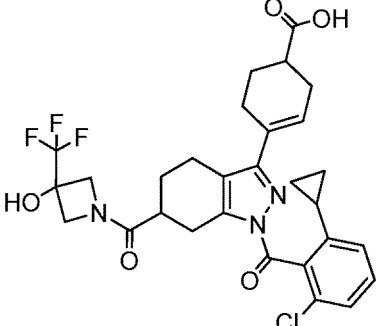
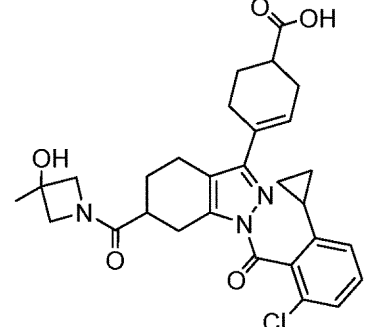
10

20

30

【 0 2 3 3 】

【表 1 2】

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
2E		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	524
2F		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	564
2G		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	592
2H		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	538

10

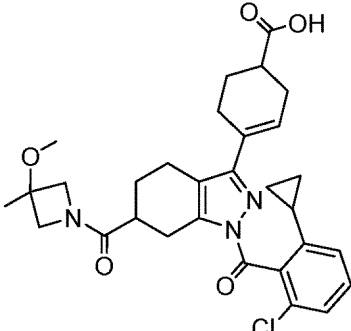
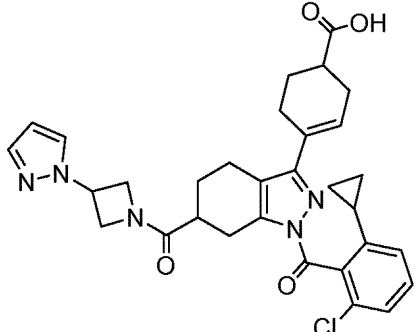
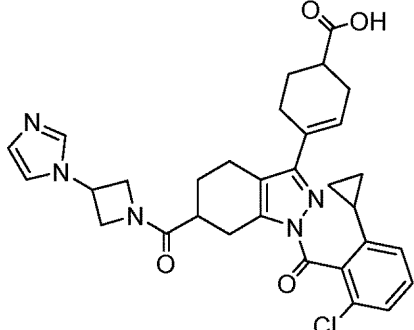
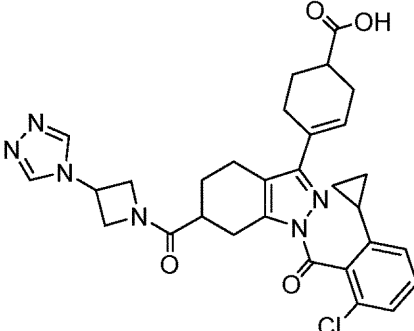
20

30

40

【 0 2 3 4 】

【表 1 3】

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
2I		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	552
2J		4-((R又はS)-6-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	574
2K		4-((R又はS)-6-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	574
2L		4-((R又はS)-6-(3-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)アゼチジン-1-カルボニル)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	575

10

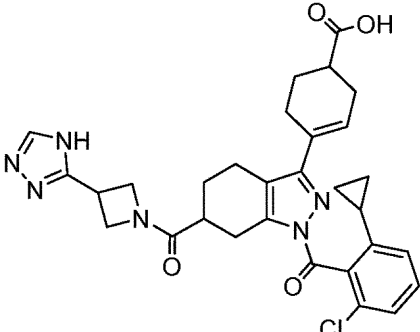
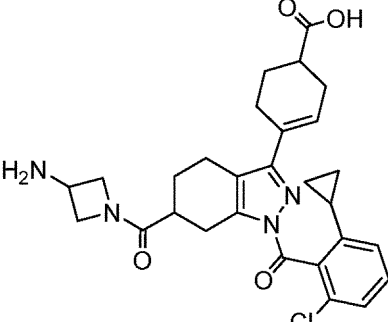
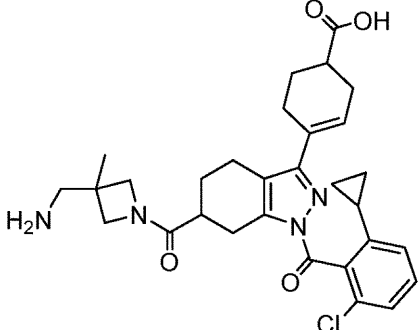
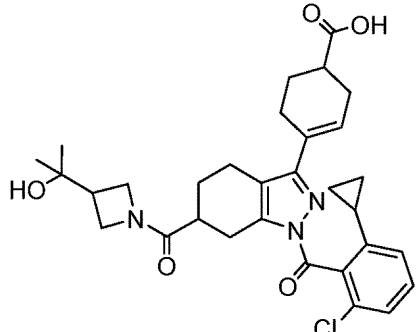
20

30

40

【 0 2 3 5 】

【表 1 4】

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
2M		4-((R又はS)-6-(3-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボニル)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	575
2N		4-((R又はS)-6-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	523
2O		4-((R又はS)-6-(3-(アミノメチル)-3-メチルアゼチジン-1-カルボニル)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	551
2P		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	566

10

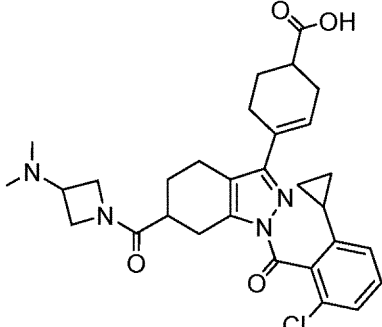
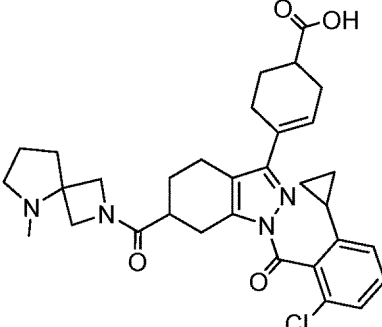
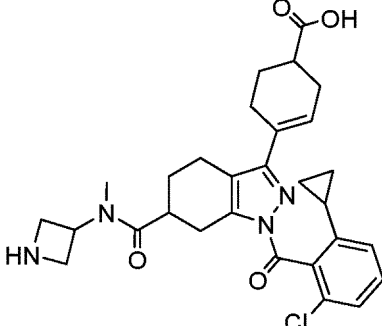
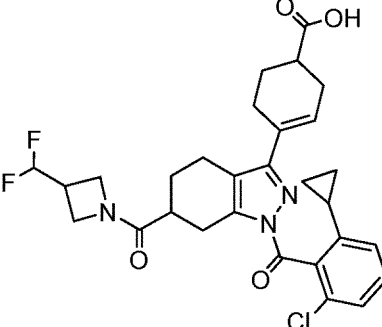
20

30

40

【 0 2 3 6 】

【表 15】

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
2Q		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	551
2R		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(5-メチル-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	577
2S		4-((R又はS)-6-(アゼチジン-3-イル(メチル)カルバモイル)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	537
2T		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(3-(ジフルオロメチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	558

10

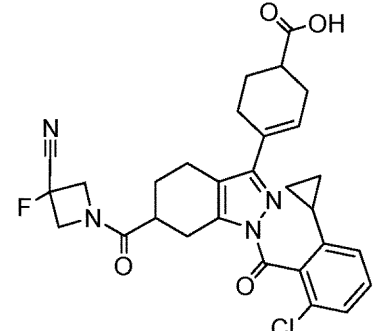
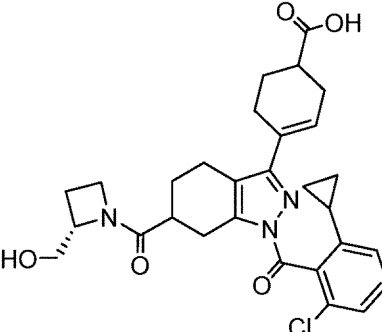
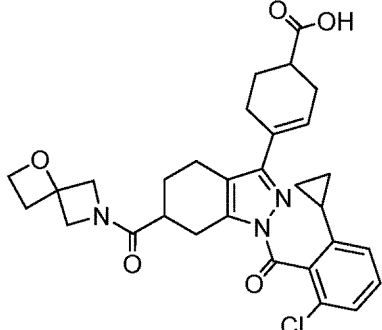
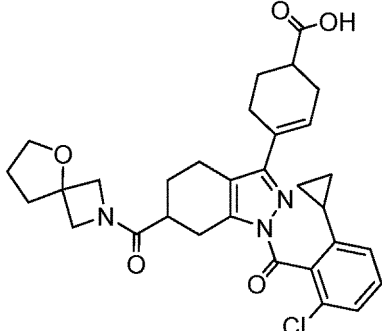
20

30

40

【 0 2 3 7 】

【表 16】

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
2U		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(3-シアノ-3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	551
2V		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-((S)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	538
2W		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	550
2X		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(5-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	564

10

20

30

40

【 0 2 3 8 】

【表 17】

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
2Y		4-((6R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(1-メチルオクタヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-5-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	577
2Z		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	566
2AA		4-((6R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(2-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	603
2BB		4-((6R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(2-(メチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	565

10

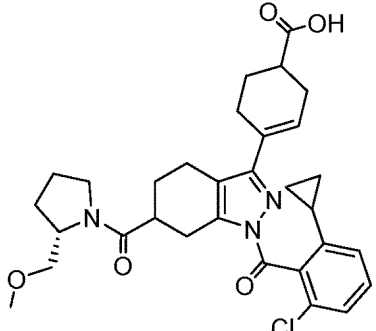
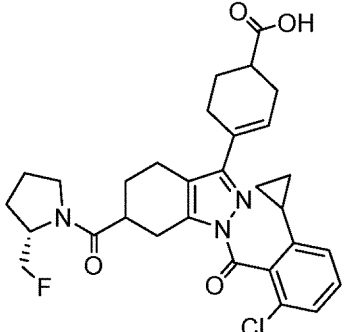
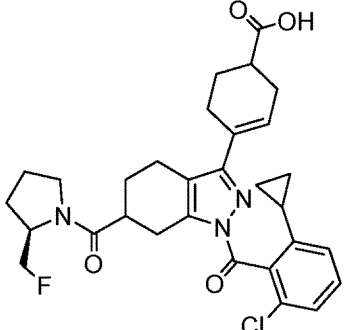
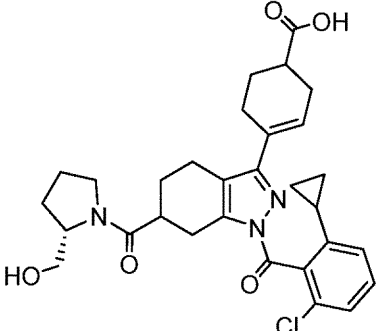
20

30

40

【 0 2 3 9 】

【表 18】

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
2CC		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-((S)-2-(メキシメチル)ピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	566
2DD		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-((S)-2-(フルオロメチル)ピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	554
2EE		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-((R)-2-(フルオロメチル)ピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	554
2FF		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-((S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	552

10

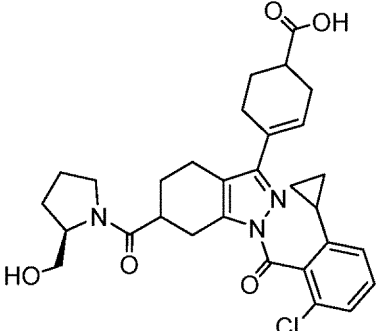
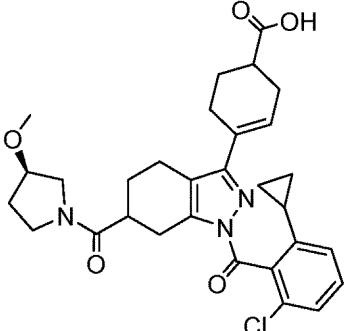
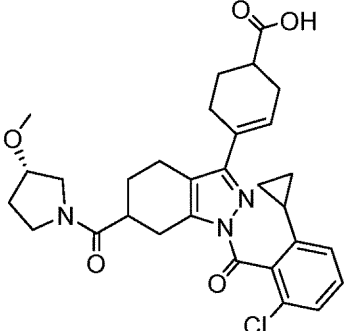
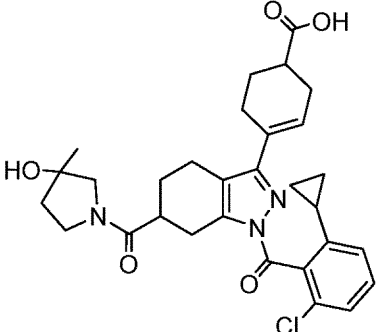
20

30

40

【 0 2 4 0 】

【表 19】

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 <u>[M+H]⁺</u>
2GG		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-((R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	552
2HH		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-((R)-3-メキシピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	552
2II		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-((S)-3-メキシピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	552
2JJ		4-((6R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	552

10

20

30

40

【 0 2 4 1 】

【表 20】

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
2KK		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(5-メチル-2-オキサ-5,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	593
2LL		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	565
2MM		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	565
2NN		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	564

10

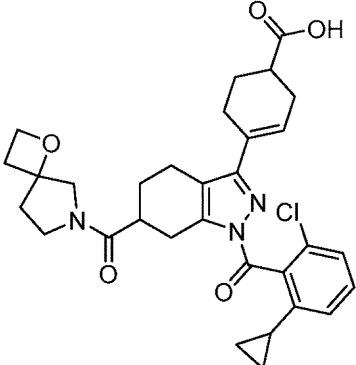
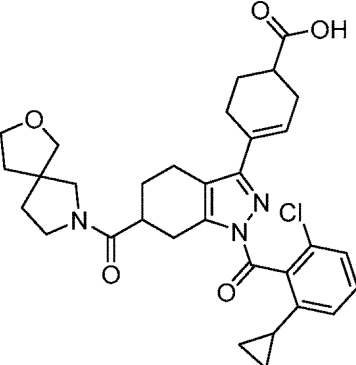
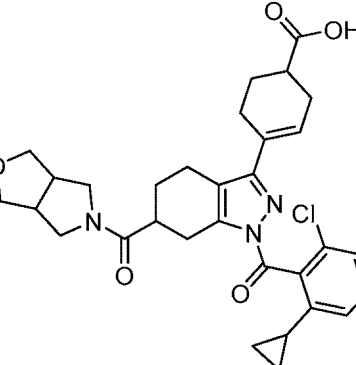
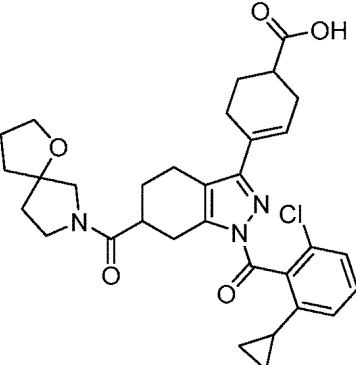
20

30

40

【 0 2 4 2 】

【表 2 1】

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
200		4-((6 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(1-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	564
2PP		4-((6 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(2-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	578
2QQ		4-((6 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(ヘキサヒドロ-1 <i>H</i> -フロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-5-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	564
2RR		4-((6 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	578

10

20

30

40

【表 2 2】

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
2SS		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(3-フルオロ-[1,3'-ビアゼチジン]-1'-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	581
2TT		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	564
2UU		4-((6R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(1-メチル-1,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	577
2VV		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-((3aR,6aS)-ヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	564

10

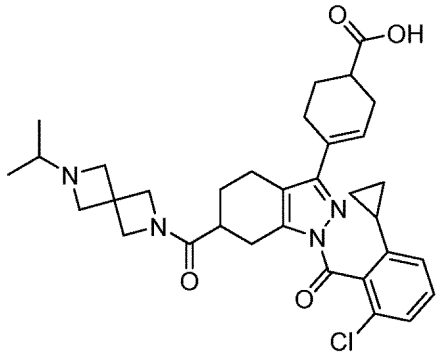
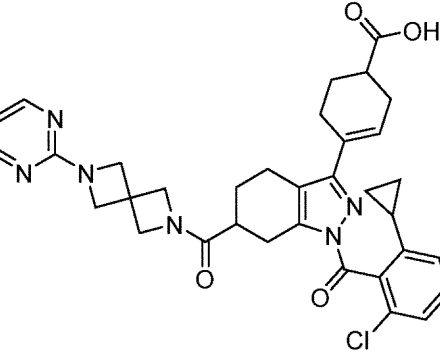
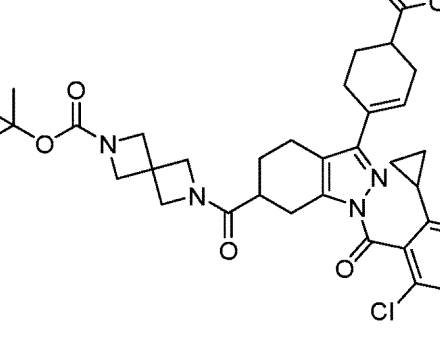
20

30

40

【 0 2 4 4 】

【表 2 3】

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
2WW		4-[(6R又はS)-1-[(2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル)カルボニル]-6-{{6-(1-メチルエチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタ-2-イル}カルボニル}-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル}シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	591
2XX		4-[(6R又はS)-1-[(2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル)カルボニル]-6-{{6-(6-ピリミジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタ-2-イル}カルボニル}-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル}シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	627
2YY		4-[(6R又はS)-6-{{6-(tert-ブトキシカルボニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタ-2-イル}カルボニル}-1-[(2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル)カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル}シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	649

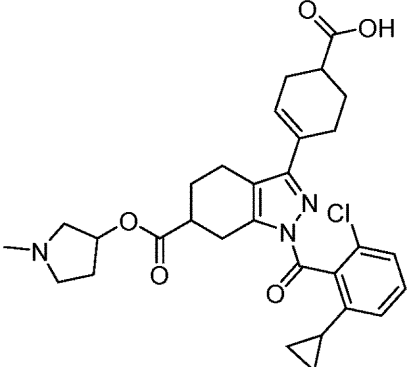
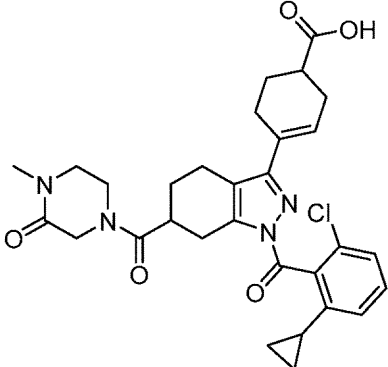
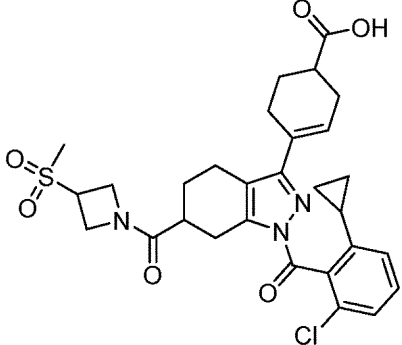
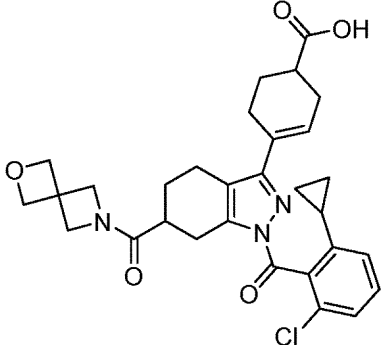
10

20

30

【 0 2 4 5 】

【表 2 4】

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 <u>[M+H]⁺</u>
2ZZ		4-((6 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(((1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	552
2AAA		4-((<i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	565
2BBB		4-((<i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	586
2CCC		4-((<i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	550

10

20

30

40

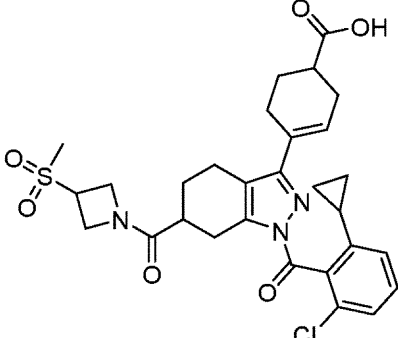
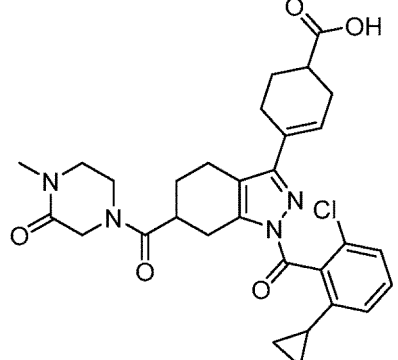
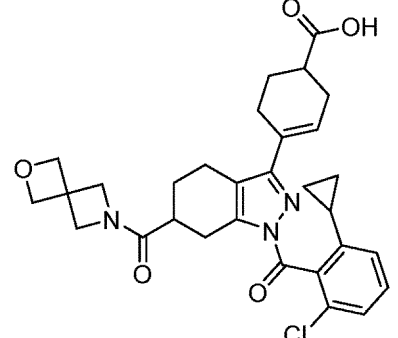
【0246】

以下の表 8 に示す例は、i - 20A を使用して、上記の実施例 2 に記載した同様の手順に従って調製した。

【0247】

【表 2 5】

表8

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
3A		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	586
3B		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	565
3C		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	550

10

20

30

【 0 2 4 8 】

以下の表 9 に示す例は、i - 2 1 B を使用して、上記の実施例 2 に記載した同様の手順に従って調製した。

【 0 2 4 9 】

【表 2 6】

表9

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
4A		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピル-3-フルオロベンゾイル)-6-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	583
4B		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピル-3-フルオロベンゾイル)-6-(3-フルオロ-[1,3'-ピアゼチジン]-1'-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	599
4C		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピル-3-フルオロベンゾイル)-6-(6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	582
4D		4-((6R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピル-3-フルオロベンゾイル)-6-(1,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	581

10

20

30

40

【表 27】

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
4E		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピル-3-フルオロベンゾイル)-6-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	556
4F		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピル-3-フルオロベンゾイル)-6-(5-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	582

10

20

30

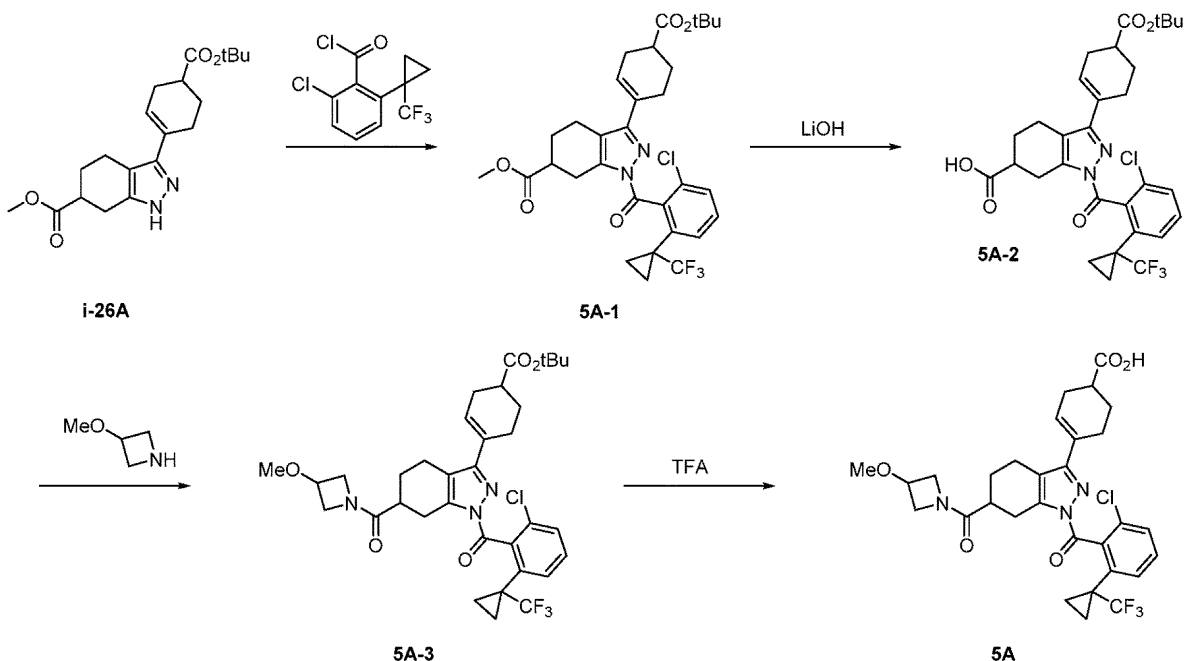
40

50

【 0 2 5 1 】

実施例 5 A

【 化 5 4 】



(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸

ステップ1．メチル(R又はS)-3-(R又はS)-4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート(5A-1)の調製

N₂雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルにメチル(R又はS)-3-(R又はS)-4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート i-26A (500 mg、1.39 mmol、1当量)、及びピリジン(3.47 mL、0.4 M)を加え、続いて2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイルクロリド(750 mg、2.65 mmol、1.9当量)を加えた。この反応混合物を70 で24時間攪拌した。得られた粗材料を室温に冷却し、DCM(3 mL)で希釈し、次にSiO₂ゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS: 607 (M+1)。

【0252】

ステップ2．(R又はS)-3-(R又はS)-4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボン酸(5A-2)の調製

N₂雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルにメチル(R又はS)-3-(R又はS)-4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート(145 mg、0.24 mmol、1当量)、THF(1.9 mL、0.1 M)、及び水(478 µL、0.1 M)を加え、続いて水酸化リチウム(17 mg、0.72 mmol、3.0当量)を加えた。この反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液(10 mL)でクエンチし、EtOAc(20 mL)で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(25 mL)で洗浄し、固体Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮して所望の生成物を得て、これを更なる精製なしに使用した。MS: 593 (M+1)。

【0253】

ステップ3．tert-ブチル(R又はS)-4-(R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(5A-3)の調製

N₂雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに(R又はS)-3-(R又はS)-4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボン酸5A-2(142 mg、0.24 mmol、1当量)、)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU; 137 mg、0.36 mmol、1.5当量)、エチルジイソプロピルアミン(167 µL、0.96 mmol、6当量)、及びDMF(1.2 mL、0.2 M)を加えた。この反応物を室温で15分間攪拌し、続いて3-メトキシアゼチジン-1-イウムクロリド(44.4 mg、0.36 mmol、1.5当量)を加えた。この反応混合物を室温で30分間攪拌し、次にSiO₂ゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、所望の生成物を得た。MS: 662 (M+1)。

【0254】

ステップ4．(R又はS)-4-(R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロ

10

20

30

40

50

ヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 (5 A) の調製

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに tert - ブチル (R 又は S) - 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート (90 mg 、 0 . 14 mmol 、 1 当量) 、 及び DCM (1 . 1 mL 、 0 . 1 M) を加え、続いてトリフルオロ酢酸 (272 μ L 、 0 . 1 M) を加えた。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に真空濃縮した。得られた油を、マ
 スダイレクテッド逆相クロマトグラフィーを用いて精製すると、(R 又は S) - 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベ
 ンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テ
 トラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸が
 生じた。MS : 606 (M + 1) . ¹H NMR (DMSO - d₆) (ppm) : 12 . 14 (s , 1 H) , 7 . 57 - 7 . 52 (m , 3 H) , 6 . 16 (d , J = 12 . 43 Hz , 1 H) , 4 . 37 (m , 1 H) , 4 . 19 (m , 1 H) , 4 . 04 - 4 . 00 (m , 2 H) , 3 . 66 (t , J = 12 . 35 Hz , 1 H) , 3 . 15 (m , 4 H) , 3 . 02 (m , 1 H) , 2 . 73 (m , 1 H) , 2 . 59 - 2 . 52 (m , 2 H) , 2 . 42 (m , 1 H) , 2 . 31 (m , 1 H) , 2 . 27 (m , 1 H) , 2 . 07 (m , 1 H) , 2 . 04 (m , 1 H) , 1 . 99 (m , 1 H) , 1 . 91 (m , 1 H) , 1 . 84 (m , 1 H) , 1 . 58 (m , 1 H) , 1 . 50 (m , 1 H) , 1 . 30 (m , 1 H) , 1 . 14 (m , 1 H) , 0 . 66 (m , 1 H) .

【 0 2 5 5 】

以下の表 10 に示す例は、上記に記載した同様の手順に従って調製した。

【 0 2 5 6 】

10

20

【表 2 8】

表10

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 <u>[M+H]⁺</u>
5B		<p>(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(((1R,2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)カルバモイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸</p>	620
5C		<p>(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(((1S,2R)-2-フルオロシクロペンチル)カルバモイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸</p>	622
5D		<p>(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル)カルバモイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸</p>	620

10

20

30

【表 2 9】

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
5E		<p>(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(((1S,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル)カルバモイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸</p>	620
5F		<p>(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(((3R,4S)-4-フルオロピロリジン-3-イル)カルバモイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸</p>	623
5G		<p>(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(((3S,4S)-4-フルオロピロリジン-3-イル)カルバモイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸</p>	623

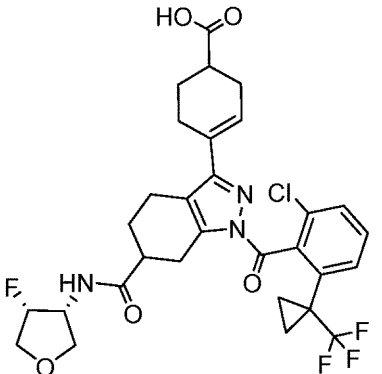
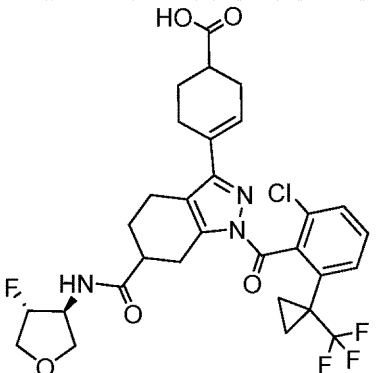
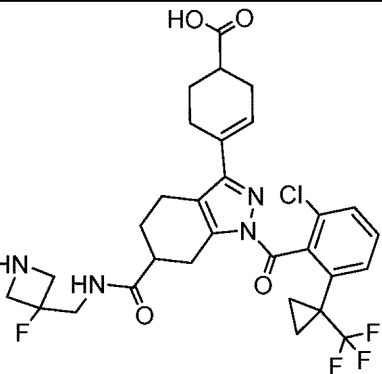
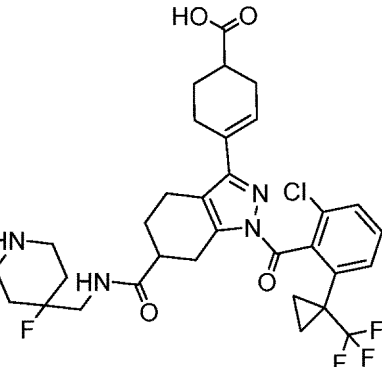
10

20

30

【 0 2 5 8 】

【表 30】

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 <u>[M+H]⁺</u>
5H		(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(((3R,4R)-4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル)カルバモイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	624
5I		(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(((3S,4R)-4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル)カルバモイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	624
5J		(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(((3-フルオロアゼチジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	623
5K		(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(((4-フルオロピペリジン-4-イル)メチル)カルバモイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	651

10

20

30

40

【表 3 1】

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 <u>[M+H]⁺</u>
5L		(1 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-4-((6 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-((3,3-ジフルオロピペリジン-4-イル)カルバモイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	655
5M		(R又は <i>S</i>)-4-((R又は <i>S</i>)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(((<i>S</i>)-3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	651
5N		(R又は <i>S</i>)-4-((R又は <i>S</i>)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-((3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジフルオロプロピル)カルバモイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	657

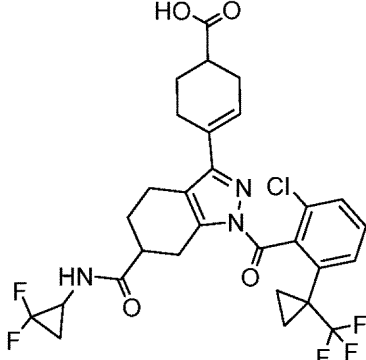
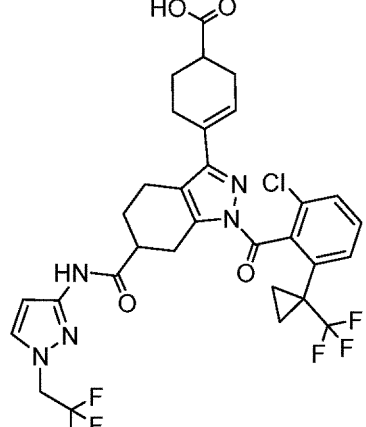
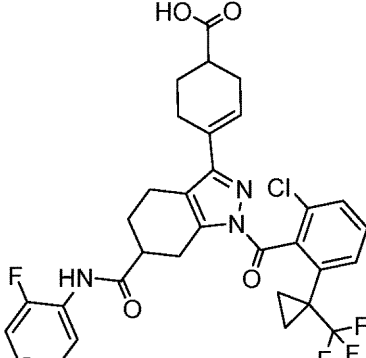
10

20

30

【 0 2 6 0 】

【表 3 2】

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
5O		(1R又はS)-4-((6R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)カルバモイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	612
5P		(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	684
5Q		(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-((2-フルオロフェニル)カルバモイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	630

10

20

30

【 0 2 6 1 】

【表 3 4】

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
5U		(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-((3S,4S)-3-ヒドロキシ-4-メトキシピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	636
5V		(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-((3S,4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	649
5W		(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-((3S,4R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	624

10

20

30

40

【 0 2 6 3 】

【表 3 5】

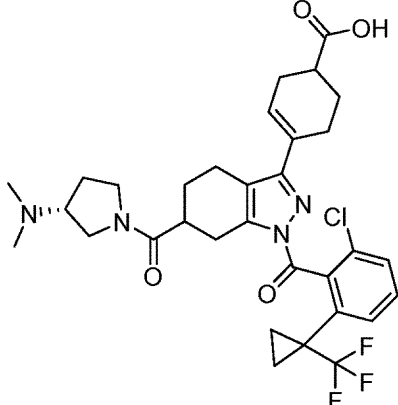
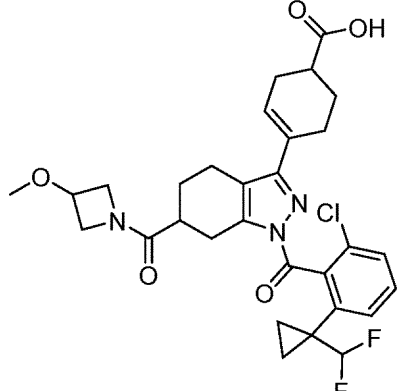
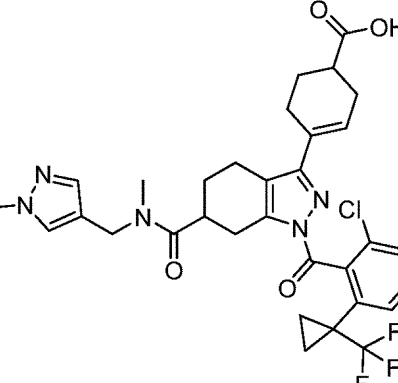
実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
5X		<p>(1<i>R</i>又は<i>S</i>)-4-((6<i>R</i>又は<i>S</i>)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(4-(ジメチルアミノ)-3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸</p>	669
5Y		<p>(1<i>R</i>又は<i>S</i>)-4-((6<i>R</i>又は<i>S</i>)-6-(3-(アゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸</p>	645
5Z		<p>(<i>R</i>又は<i>S</i>)-4-((<i>R</i>又は<i>S</i>)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸</p>	651

10

20

30

【表 3 7】

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 <u>[M+H]⁺</u>
5DD		<p>(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸</p>	633
5EE		<p>(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸</p>	588
5FF		<p>(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(メチル((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)カルバモイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸</p>	644

10

20

30

【表 40】

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
6D		(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	588
6E		(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(メチル((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)カルバモイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	644
6F		(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	642

10

20

30

【 0 2 7 0 】

【表 4 1】

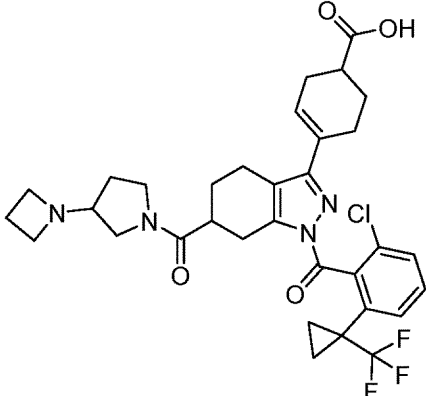
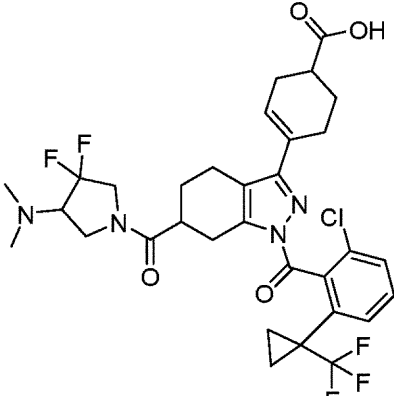
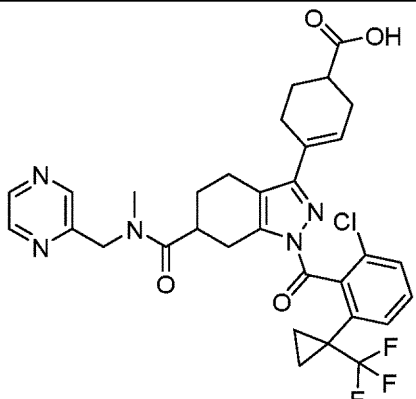
実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
6G		(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-((3S,4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	651
6H		(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	620
6I		(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-((3S,4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	651

10

20

30

【表 4 2】

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
6J		(1R又はS)-4-((6R又はS)-6-(3-(アゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	645
6K		(1R又はS)-4-((6R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(4-(ジメチルアミノ)-3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	669
6L		(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(メチル(ピラジン-2-イルメチル)カルバモイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	642

10

20

30

【 0 2 7 2 】

40

【表 4 4】

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
6P		(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-((3S,4R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	624
6Q		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	614
6R		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(3-フルオロ-[1,3'-ビアゼチジン]-1'-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	649

10

20

30

40

【0274】

以下の表 1 2 に示す例は、i - 27 A を使用して、上記の実施例 5 A に記載した同様の手順に従って調製した。

【0275】

【表 4 6】

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
7D		(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-1-メチルシクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	602

10

【 0 2 7 7 】

以下の表 1 3 に示す例は、i - 2 7 B を使用して、上記の実施例 5 A に記載した同様の手順に従って調製した。

【 0 2 7 8 】

20

【表 4 7】

表13

実施例番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
8A		(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-1-メチルシクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	620

30

【 0 2 7 9 】

40

【表 4 8】

実施例番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
8B		(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(5-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-1-メチルシクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	646
8C		(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-1-メチルシクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	647
8D		(R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-1-メチルシクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	602

10

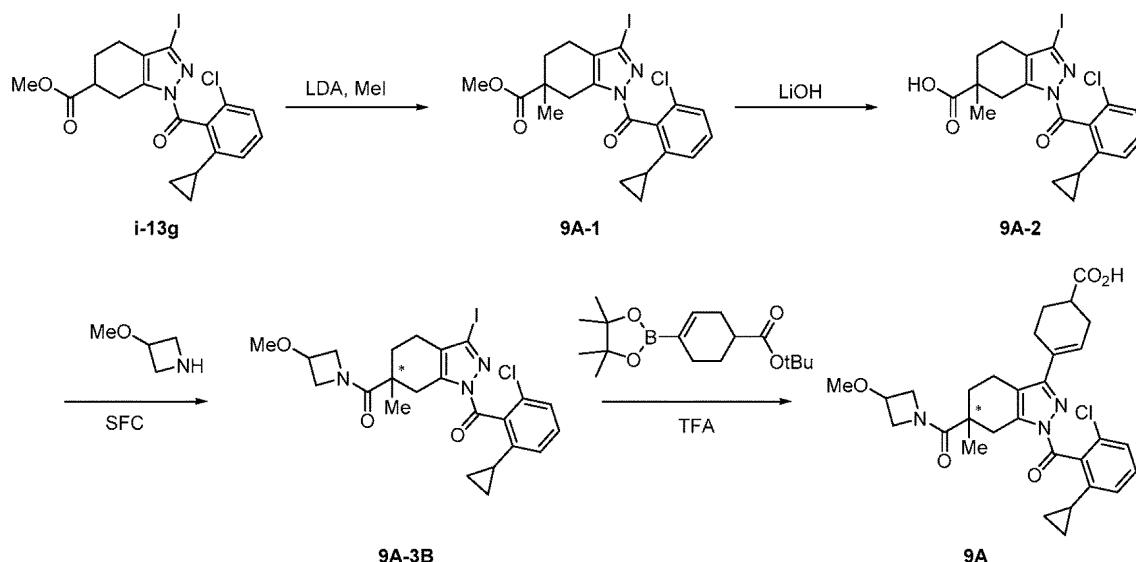
20

30

40

【 0 2 8 0 】
実施例 9 A

【化55】



10

4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸

ステップ1. メチル - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 3 - ヨード - 6 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (9 A - 1) の調製

N_2 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付き丸底フラスコにメチル 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 3 - ヨード - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (240 mg、0.495 mmol、1 当量)、及び THF (2.48 mL、0.2 M) を加えた。この反応フラスコを - 78 に冷却し、続いてリチウムジイソプロピルアミド (0.5 mL、THF 中 2 M、0.99 mmol、2.00 当量) を加えた。この反応混合物を 30 分間攪拌し、続いてヨウ化メチル (281 mg、1.98 mmol、4 当量) を加えた。この反応混合物を室温に 16 時間かけて徐々に加温し、次に飽和 NH_4Cl (25 mL) でクエンチし、EtOAc (25 mL) で希釈した。層を分離し、得られた水層を EtOAc (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して真空濃縮した。この粗製油を、 SiO_2 ゲルクロマトグラフィーを用いて精製すると、ラセミ体のメチル - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 3 - ヨード - 6 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレートが生じた。MS : 499 (M + 1) .

【0281】

ステップ2. 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 3 - ヨード - 6 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボン酸 (9 A - 2) の調製

N_2 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付き丸底フラスコにラセミ体のメチル - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 3 - ヨード - 6 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (240 mg、0.495 mmol、1 当量)、THF (2.5 mL)、及び H_2O (2.5 mL、合計 0.1 M) を加えた。この反応混合物を室温で 5 分間攪拌し、次に水酸化リチウム (36 mg、1.5 mmol、3 当量) を加えた。この反応物を室温で 12 時間攪拌し、次に飽和 NH_4Cl でクエンチし、EtOAc (25 mL) で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc (3 × 25 mL) で抽出し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して真空濃縮して表題化合物を得た。MS : 485 (M + 1) .

【0282】

20

30

40

50

ステップ 3 . (R 又は S) - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 3 - ヨード - 6 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - イル) (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メタノン (9 A - 3 B) の調製

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付き丸底フラスコにラセミ体の 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 3 - ヨード - 6 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボン酸 (240 mg、0.499 mmol、1 当量)、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (H A T U ; 380 mg、0.99 mmol、2 当量)、エチルジイソプロピルアミン (0.43 mL、2.47 mmol、5 当量)、及び DMF (1.6 mL、0.3 M) を加えた。この反応物を室温で 15 分間攪拌し、続いて 3 - メトキシアゼチジン - 1 - イウムクロリド (123 mg、1.0 mmol、2 当量) を加えた。この反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、次に SiO₂ ゲルクロマトグラフィーを用いて精製すると、ラセミ体の (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 3 - ヨード - 6 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - イル) (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メタノンが生じた。MS : 554 (M + 1) .

【 0283 】

立体異性体の混合物をキラル SFC (OJ - H カラム、20% / 80% MeOH + 0.25% DEA / CO₂) によって精製して、異性体 9A - 3A (速い溶出) : MS : 554 (M + 1)、異性体 9A - 3B (遅い溶出) : MS : 554 (M + 1) を得た。

【 0284 】

ステップ 4 . 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 6 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 (9A) の調製

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに (R 又は S) - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 3 - ヨード - 6 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - イル) (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メタノン異性体 9A - 3B (40 mg、0.07 mmol、1 当量)、第 2 世代 Sphos プレ触媒 (5.2 mg、7.22 μmol、0.1 当量)、ラセミ体の tert - ブチル 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) シクロヘキサ - 3 - エンカルボキシレート (44 mg、0.144 mmol、2 当量)、及びジオキサン (361 μL、0.2 M) を加え、続いて三塩基性リン酸カリウム (217 μL、1 M、3 当量) を加えた。この反応混合物を 80 °C で 24 時間加熱し、次に室温に冷却した。この粗製反応混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、セライトでろ過し、真空濃縮した。得られた油を DCM (1 mL)、及びトリフルオロ酢酸 (1 mL) に取った。室温で 3 時間攪拌した後、溶液を真空濃縮し、マスダイレクテッド逆相クロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS : 553 (M + 1) .

¹H NMR (DMSO - d₆) (ppm) : 12.15 (s , 1 H) , 7.36 - 7.32 (m , 1 H) , 7.03 - 6.98 (m , 2 H) , 6.20 (s , 1 H) , 4.57 (m , 1 H) , 4.13 (m , 1 H) , 3.97 (m , 1 H) , 3.71 (m , 1 H) , 3.59 (m , 1 H) , 3.17 (s , 3 H) , 2.70 (m , 1 H) , 2.62 - 2.46 (m , 3 H) 2.40 - 2.32 (m , 2 H) , 2.30 - 2.23 (m , 3 H) , 2.04 (m , 1 H) , 1.85 (m , 1 H) , 1.69 (m , 1 H) , 1.56 (m , 1 H) , 1.49 (m , 1 H) , 1.24 (s , 3 H) , 0.82 (m , 1 H) , 0.69 (m , 1 H) , 0.62 (m , 1 H) , 0.53 (m , 1 H) .

【 0285 】

実施例 10A

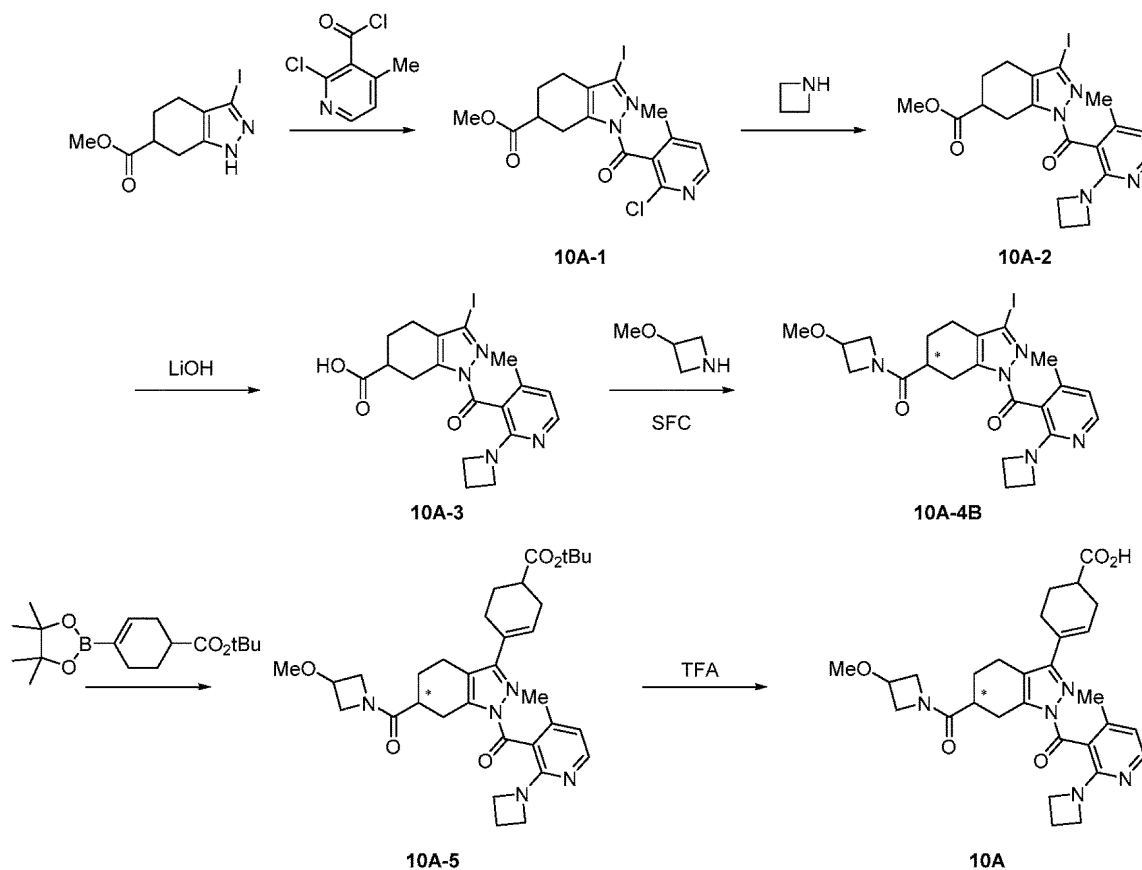
10

20

30

40

【化56】



10

20

4-((R又はS)-1-(2-(アゼチジン-1-イル)-4-メチルニコチノイル)-6-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)-
4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸

ステップ1．メチル1-(2-クロロ-4-メチルニコチノイル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート(10A-1)の調製

30

N_2 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付き丸底フラスコにラセミ体のメチル3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート(650mg、2.12mmol、1当量)、DCM(5.4mL、0.4M)、トリエチルアミン(1.77mL、12.74mmol、6当量)、及びDMAPI(259mg、2.12mmol、1.0当量)を加えた。この反応物を室温で5分間攪拌し、続いて2-クロロ-4-メチルニコチノイルクロリド(600mg、3.16mmol、1.5当量)を加えた。12時間後、反応物を真空濃縮し、 SiO_2 ゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS: 460(M+1)。

【0286】

40

ステップ2．メチル1-(2-(アゼチジン-1-イル)-4-メチルニコチノイル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート(10A-2)の調製

N_2 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付き丸底フラスコにラセミ体のメチル1-(2-クロロ-4-メチルニコチノイル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート(300mg、0.653mmol、1当量)、ジオキサン(2.18mL、0.3M)、エチルジイソプロピルアミン(800 μL 、4.57mmol、7当量)、及びアゼチジン(264 μL 、3.92mmol、6当量)を加えた。この反応混合物を110で4時間加熱し、次に室温に冷却した。粗材料を、 SiO_2 ゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS

50

: 481 (M + 1) .

【0287】

ステップ3 . 1 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - メチルニコチノイル) - 3 - ヨード - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボン酸 (10 A - 3) の調製

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付き丸底フラスコにラセミ体のメチル 1 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - メチルニコチノイル) - 3 - ヨード - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (286 mg、0 . 595 mmol、1 当量)、THF (2 . 38 mL、0 . 1 M)、及び水 (0 . 6 mL) を加え、続いて水酸化リチウム (42 . 8 mg、1 . 78 mmol、3 当量) を加えた。この反応混合物を室温で6時間攪拌し、次に飽和NH₄Cl (25 mL) でクエンチし、EtOAc (25 mL) で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc (3 × 25 mL) で抽出し、ブライン (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、真空濃縮して表題化合物を得た。MS : 467 (M + 1) .

【0288】

ステップ4 . (R 又は S) - (1 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - メチルニコチノイル) - 3 - ヨード - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - イル) (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メタノン (10 A - 4 B) の調製

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付き丸底フラスコにラセミ体の 1 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - メチルニコチノイル) - 3 - ヨード - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボン酸 (278 mg、0 . 596 mmol、1 当量)、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU ; 453 mg、1 . 192 mmol、2 当量)、エチルジイソプロピルアミン (0 . 625 mL、3 . 58 mmol、6 当量)、及びDMF (2 . 98 mL、0 . 3 M) を加えた。この反応物を室温で15分間攪拌し、続いて3 - メトキシアゼチジン - 1 - イウムクロリド (147 mg、1 . 192 mmol、2 当量) を加えた。この反応混合物を室温で30分間攪拌し、次にSiO₂ ゲルクロマトグラフィーを用いて精製すると、異性体の混合物が生じた。MS : 536 (M + 1) .

【0289】

立体異性体の混合物をキラルSFC (OJ - Hカラム、20% / 80% MeOH + 0 . 25% ジメチルエチルアミン / CO₂) によって精製して、異性体 10 A - 4 A (速い溶出) : MS : 536 (M + 1)、異性体 10 A - 4 B (遅い溶出) : MS : 536 (M + 1) を得た。

【0290】

ステップ5 . tert - ブチル 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - メチルニコチノイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート (10 A - 5) の調製

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに (R 又は S) - (1 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - メチルニコチノイル) - 3 - ヨード - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - イル) (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メタノン異性体 10 A - 4 B (45 mg、0 . 08 mmol、1 当量)、第2世代Sphosプレ触媒 (6 mg、8 . 41 μmol、0 . 1 当量)、ラセミ体の tert - ブチル 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) シクロヘキサ - 3 - エンカルボキシレート (52 mg、0 . 17 mmol、2 当量)、及びジオキサソ (420 μL、0 . 2 M) を加え、続いて三塩基性リン酸カリウム (252 μL、1 M、3 当量) を加えた。この反応混合物を80 °C で24時間加熱し、次に室温に冷却した。この粗製反応混合物をEtOAc (50 mL) で希釈し、セライトでろ過し、真空濃縮した。得られた油を、SiO₂ ゲルクロマトグラフィーを用いて精

10

20

30

40

50

製して、表題化合物を得た。MS : 590 (M + 1) .

【0291】

ステップ6 . 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - メチルニコチノイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 (10 A) の調製

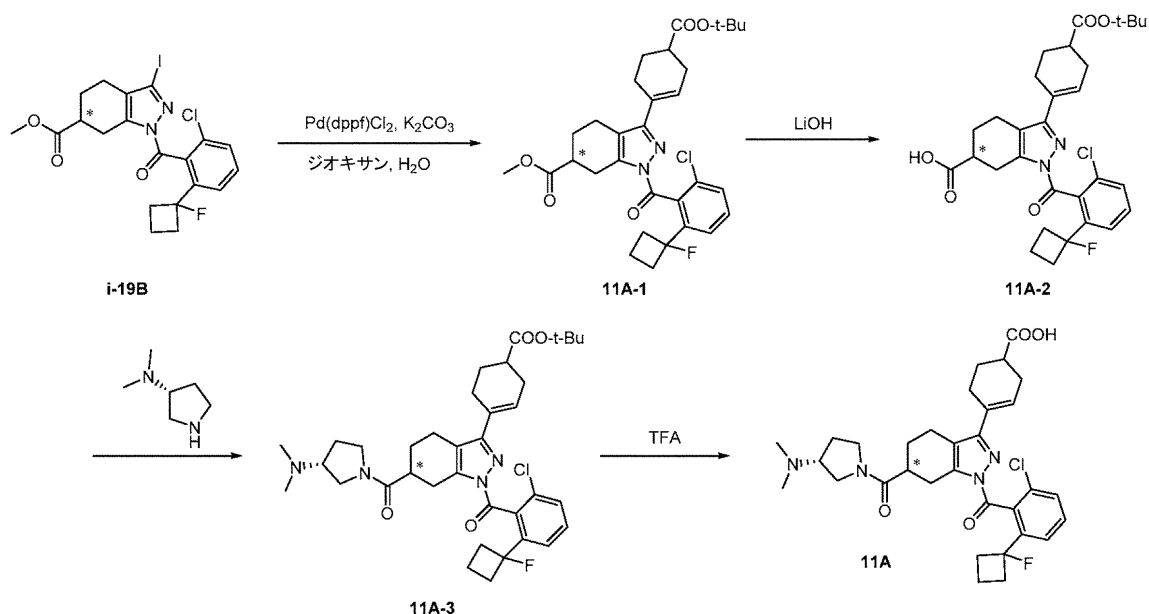
N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに tert - ブチル 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - メチルニコチノイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート (50 mg、0 . 085 mmol、1 当量、ジアステレオマーの 1 : 1 混合物)、及び DCM (636 μL、0 . 1 M) を加え、続いてトリフルオロ酢酸 (212 μL、0 . 1 M) を加えた。この反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、真空濃縮し、マズダイレクテッド逆相クロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS : 534 (M + 1) .

¹H NMR (DMSO - d₆) (ppm) : 7 . 99 (m , 1 H) , 6 . 70 (m , 1 H) , 6 . 20 (s , 1 H) , 4 . 36 (m , 1 H) , 4 . 18 (m , 1 H) , 4 . 06 - 3 . 93 (m , 3 H) , 3 . 74 - 3 . 60 (m , 3 H) , 3 . 21 - 3 . 10 (m , 5 H) , 3 . 01 (m , 1 H) , 2 . 69 (m , 1 H) , 2 . 63 - 2 . 52 (m , 2 H) , 2 . 49 - 2 . 40 (m , 4 H) , 2 . 23 - 2 . 18 (m , 2 H) , 2 . 04 (m , 4 H) , 1 . 93 - 1 . 85 (m , 2 H) , 1 . 57 - 1 . 51 (m , 2 H) .

【0292】

実施例 11 A

【化 57】



4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-フルオロシクロブチル)ベンゾイル)-6-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸

ステップ 1 . メチル (6 R 又は S) - 3 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - フルオロシクロブチル) ベンゾイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (11 A - 1) の調製

ジオキサソラン (10 mL) 及び水 (1 mL) 中の tert - ブチル 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) シクロヘキサ - 3 - エンカルボキシレート (73 mg、0 . 237 mmol)、メチル (R 又は S) - 1 - (2 - ク

口口 - 6 - (1 - フルオロシクロブチル) ベンゾイル) - 3 - ヨード - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート i - 19 B (110 mg、0.213 mmol)、及び K_2CO_3 (75 mg、0.543 mmol) の溶液に室温で $PdCl_2$ (dppf) (10 mg、0.014 mmol) を加えた。この反応混合物を N_2 下において 80 で 15 時間撹拌した。この混合物を冷却し、水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 8 mL) で抽出し、ブライン (飽和、15 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーによって EtOAc / 石油エーテル = 0 ~ 20 % で溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.33 - 7.44 (m, 3 H), 6.14 (br s, 1 H), 3.71 - 3.80 (m, 3 H), 3.59 (dt, $J = 11.5$ Hz, 5.1 Hz, 1 H), 3.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 2.84 (br s, 1 H), 2.56 - 2.67 (m, 4 H), 2.40 - 2.46 (m, 2 H), 1.92 - 1.99 (m, 1 H), 1.78 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 1.43 (s, 9 H) .

【 0293 】

ステップ 2 . (6 R 又は S) - 3 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - フルオロシクロブチル) ベンゾイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボン酸 (11 A - 2) の調製

THF (5 mL) 中のメチル (6 R 又は S) - 3 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - フルオロシクロブチル) ベンゾイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (90 mg、0.158 mmol) の溶液に室温の水 (1 mL) 中の $LiOH \cdot H_2O$ (14 mg、0.333 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 3 時間、次に 45 で 12 時間撹拌した。次に、 $LiOH \cdot H_2O$ (14 mg、0.333 mmol) を加え、この混合物を 55 で 12 時間撹拌した。この混合物を室温に冷却し、塩酸 (1 M、1 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (3 × 8 mL) で抽出した。合わせた有機画分をブライン (飽和、15 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を濃縮すると、粗製表題化合物が得られた。MS : 557 (M + 1) .

【 0294 】

ステップ 3 . tert - ブチル 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - フルオロシクロブチル) ベンゾイル) - 6 - ((R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート (11 A - 3) の調製

DMF (2 mL) 中の (R) - N, N - ジメチルピロリジン - 3 - アミンヒドロクロリド (10 mg、0.066 mmol)、(6 R 又は S) - 3 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - フルオロシクロブチル) ベンゾイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボン酸 (30 mg、0.054 mmol) の溶液に室温で Et_3N (30 μ L、0.215 mmol)、HATU (41 mg、0.108 mmol) を加えた。この反応混合物を 30 分間撹拌した。混合物を水 (15 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出し、ブライン (飽和、20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を濃縮すると、粗製表題化合物が得られた。MS : 675 (M + Na)⁺ .

【 0295 】

ステップ 4 . 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - フルオロシクロブチル) ベンゾイル) - 6 - ((R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 (11 A) の調製

10

20

30

40

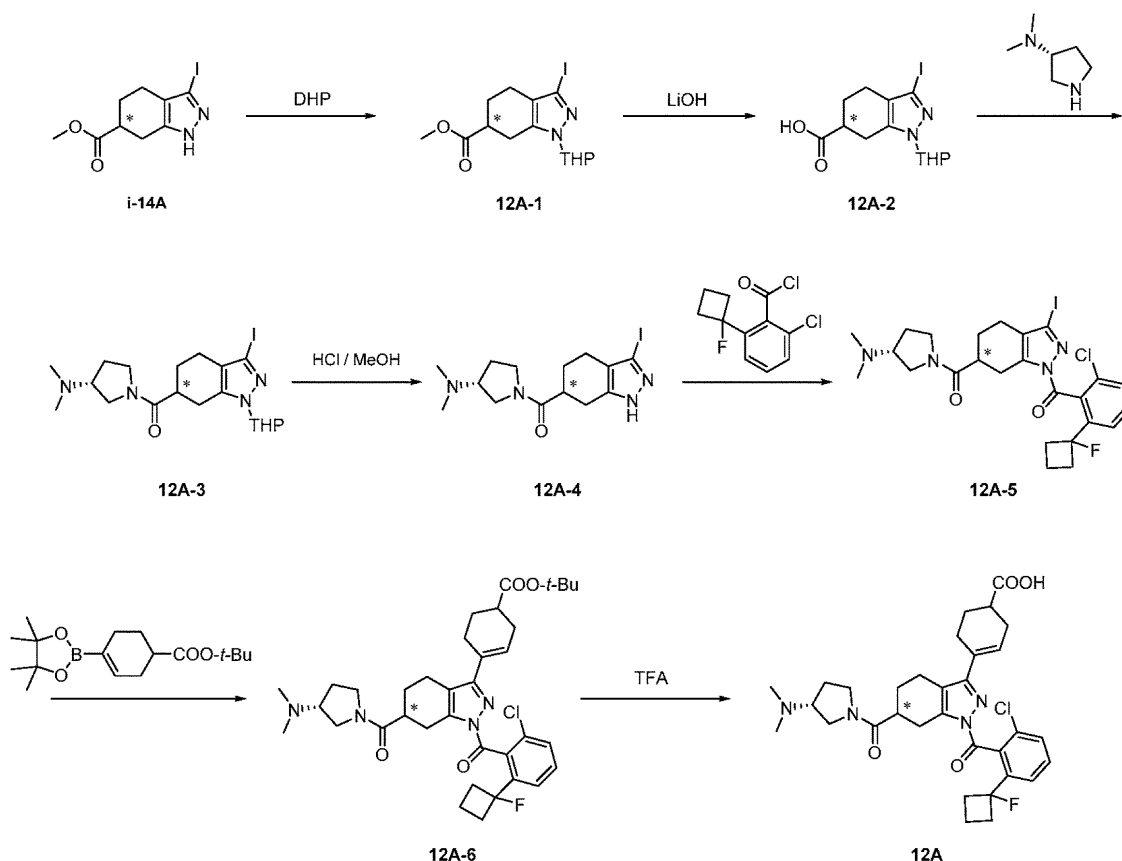
50

DCM (5 mL) 中の tert - ブチル 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - フルオロシクロブチル) ベンゾイル) - 6 - ((R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート (80 mg , 0 . 122 mmol) の溶液に室温で TFA (1 mL , 12 . 98 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。NaHCO₃ 水溶液 (飽和 , 5 mL) を加え、層を分離し、有機層を濃縮した。残渣を MeCN (3 mL) 中に溶解した。残渣を分取 HPLC によってアセトニトリル / 水 (0 . 1 % TFA 緩衝液) で溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。MS : 597 (M + 1) . ¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) 7 . 39 (brs , 3 H) , 6 . 14 (brs , 1 H) , 3 . 71 - 3 . 98 (m , 3 H) , 3 . 21 - 3 . 66 (m , 9 H) , 3 . 04 (brs , 1 H) , 2 . 70 - 2 . 88 (m , 3 H) , 2 . 46 - 2 . 66 (m , 6 H) , 2 . 35 - 2 . 44 (m , 6 H) , 2 . 33 (s , 2 H) , 1 . 59 - 1 . 96 (m , 3 H) .

【 0296 】

実施例 12A

【 化 58 】



4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-フルオロシクロブチル)ベンゾイル)-6-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸

ステップ 1 : メチル (6 R 又は S) - 3 - ヨード - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (12A - 1) の調製

DHP (0 . 72 mL , 7 . 87 mmol) を室温の THF (20 mL) 中のメチル 3 - ヨード - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート i - 14 A (0 . 8 g , 2 . 61 mmol) 及び 4 - メチルベンゼンスルホン酸 (0 . 14 g , 0 . 813 mmol) の攪拌混合物に加え、この混合物を 65 °C で 18 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、炭酸水素ナトリウム水溶液 (飽和 , 10 mL) を加え、この

混合物を酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機画分をブライン (飽和、20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーによって EtOAc / 石油エーテル = 0 ~ 25 % で溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。MS : 391 (M + 1)。

【0297】

ステップ2 : (6R 又は S) - 3 - ヨード - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 6 - カルボン酸 (12A - 2) の調製

水 (5 mL) 中の LiOH · H₂O (0.205 g、4.87 mmol) を室温の THF (10 mL) 中のメチル (6R 又は S) - 3 - ヨード - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (0.95 g、2.435 mmol) の攪拌混合物に加え、この混合物を室温で 18 時間攪拌した。混合物を濃縮して THF を除去し、次に塩酸 (2 M) を加えて pH = 4 ~ 6 にし、この混合物を酢酸エチル (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機画分をブライン (飽和、10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させると、表題化合物が得られた。MS : 377 (M + 1)。

10

【0298】

ステップ3 : ((R) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル) ((6R 又は S) - 3 - ヨード - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 6 - イル)メタノン (12A - 3) の調製

20

HATU (0.910 g、2.392 mmol) 及び Et₃N (0.7 mL、5.02 mmol) を室温の DMF (6 mL) 中の ((6R 又は S) - 3 - ヨード - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 6 - カルボン酸 (0.6 g、1.595 mmol) 及び (R) - N, N - ジメチルピロリジン - 3 - アミンヒドロクロリド (0.360 g、2.392 mmol) の攪拌混合物に加え、この混合物を 18 時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、酢酸エチル (30 mL) で希釈し、ブライン (飽和、2 × 15 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーによって MeOH / CH₂Cl₂ = 0 ~ 10 % で溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。MS : 495 (M + Na)⁺。

30

【0299】

ステップ4 : ((R) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル) ((R 又は S) - 3 - ヨード - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 6 - イル)メタノン (12A - 4) の調製

4.0 M HCl / MeOH (0.5 mL、2.00 mmol) を室温の MeOH (2 mL) 中の ((R) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル) ((6R 又は S) - 3 - ヨード - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 6 - イル)メタノン (200 mg、0.423 mmol) の攪拌混合物に加え、この混合物を 40 °C で 18 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、炭酸水素ナトリウム水溶液 (飽和、10 mL) を加え、この混合物を DCM (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機画分をブライン (飽和、10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーによって MeOH / Et₃N / CH₂Cl₂ = 1 : 1 : 10 で溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。MS : 389 (M + 1)。

40

【0300】

ステップ5 : ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - フルオロシクロブチル)ベンゾイル) - 3 - ヨード - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 6 - イル) ((R) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル)メタノン (12A - 5) の調製

50

Et₃N (0.3 mL、2.152 mmol) 及び DMAP (50 mg、0.409 mmol) を室温の THF (6 mL) 中の ((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)((R又はS)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-イル)メタノン (78 mg、0.201 mmol) 及び DCM (1 mL) 中の 2-クロロ-6-(1-フルオロシクロブチル)ベンゾイルクロリド (67 mg、0.271 mmol) の攪拌混合物に加えた。この混合物を 70 °C で 48 時間攪拌した。この混合物を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーによって MeOH/CH₂Cl₂ = 0~10% で溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。MS: 599 (M+1)。

【0301】

ステップ6: tert-ブチル4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-フルオロシクロブチル)ベンゾイル)-6-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (12A-6) の調製

K₂CO₃ (50 mg、0.362 mmol) を室温のジオキサン (12 mL) 及び水 (3 mL) 中の tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート (50 mg、0.162 mmol) 及び ((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-フルオロシクロブチル)ベンゾイル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-イル)((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メタノン (70 mg、0.117 mmol) の攪拌混合物に加えた。次に、Pd(dppf)Cl₂ (10 mg、0.014 mmol) を加えた。この混合物を N₂ 下において 80 °C で 12 時間攪拌した。この混合物を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーによって MeOH/CH₂Cl₂ = 0~20% で溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。MS: 653 (M+1)。

【0302】

ステップ7: 4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-フルオロシクロブチル)ベンゾイル)-6-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸 (12A) の調製

TFA (0.5 mL、6.49 mmol) を室温の DCM (3 mL) 中の tert-ブチル4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-フルオロシクロブチル)ベンゾイル)-6-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (40 mg、0.061 mmol) の攪拌混合物に加え、この混合物を 12 時間攪拌した。この混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液 (飽和) で pH = 7~8 にクエンチした。次に、この混合物を濃縮した。残渣を分取 HPLC によってアセトニトリル/水 (0.1% TFA 緩衝液) で溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。MS: 597 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.31-7.44 (m, 3H), 6.13 (brs, 1H), 3.71-3.94 (m, 3H), 3.38-3.65 (m, 4H), 3.19-3.33 (m, 1H), 3.04 (brs, 1H), 2.71-2.88 (m, 3H), 2.49-2.68 (m, 6H), 2.26-2.45 (m, 10H), 2.07 (brs, 2H), 1.85-1.98 (m, 1H), 1.79 (brs, 1H), 1.65 (brs, 1H)。

【0303】

実施例 13A

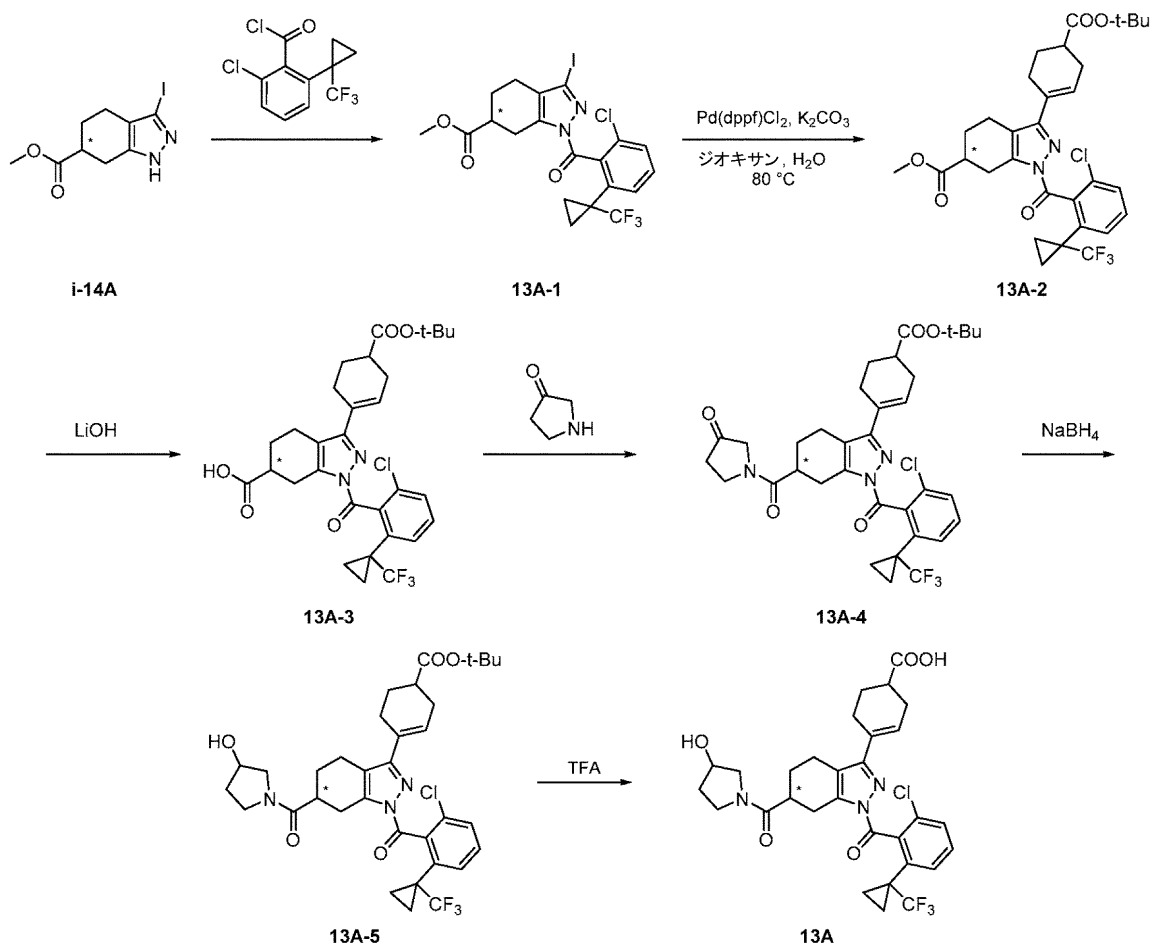
10

20

30

40

【化59】



10

20

4-((6R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸

30

ステップ1：メチル（R又はS）-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート（13A-1）の調製

2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイルクロリド（800mg、2.83mmol）を0のTHF（40mL）中のメチル3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレートi-14A（800mg、2.61mmol）の攪拌混合物に加え、この混合物を70で72時間攪拌した。この混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーによってEtOAc/石油エーテル=1:5で溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） 7.52（d, J=3.5Hz, 1H）, 7.38-7.43（m, 2H）, 7.26（s, 1H）, 4.12（q, J=7.1Hz, 1H）, 3.75（s, 3H）, 3.44-3.62（m, 1H）, 3.22-3.40（m, 1H）, 2.77-2.91（m, 1H）, 2.42（d, J=5.5Hz, 2H）, 2.16-2.30（m, 1H）, 1.88-2.01（m, 1H）, 1.13-1.21（m, 2H）, 0.75-0.86,（m, 2H）。

40

【0304】

ステップ2：メチル（6R又はS）-3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート（13A-2）の調製

N₂下においてPdCl₂(dppf)（0.119g、0.163mmol）を室温

50

のジオキサン (40 mL) 及び水 (4 mL) 中の K_2CO_3 (0.900 g、6.51 mmol)、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート (0.552 g、1.791 mmol) 及びメチル(R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート (0.9 g、1.628 mmol) の攪拌混合物に加え、この混合物を 80 で 18 時間攪拌した。この混合物を冷却し、EtOAc (50 mL) で希釈し、ブライン (飽和、2 x 20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって EtOAc / 石油エーテル = 1 : 10 で溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.50 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.15 (brs, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.61 - 2.78 (m, 2H), 2.37 (brs, 2H), 2.15 - 2.27 (m, 2H), 1.88 - 2.00 (m, 3H), 1.55 (s, 1H), 1.47 (s, 2H), 1.42 (d, J = 1.8 Hz, 9H), 1.26 (brs, 2H), 0.71 - 0.85 (m, 2H).

【0305】

ステップ 3 : (6R又はS)-3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボン酸 (13A-3) の調製

水酸化リチウム水和物 (111 mg、2.64 mmol) を 40 の THF (20 mL) 及び水 (4 mL) 中のメチル(6R又はS)-3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート (400 mg、0.659 mmol) の攪拌混合物に加え、この混合物を 40 で 6 時間攪拌した。この混合物を DCM (50 mL) で希釈し、ブライン (飽和、3 x 20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルによる分取 TLC によって EtOAc / 石油エーテル = 1 : 1 で溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) 7.33 - 7.77 (m, 3H), 6.16 (brs, 1H), 2.26 - 2.37 (m, 2H), 2.23 (brs, 1H), 1.94 - 2.12 (m, 3H), 1.70 - 1.89 (m, 2H), 1.48 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 1.40 (s, 2H), 1.35 (d, J = 3.3 Hz, 9H), 1.03 - 1.16 (m, 3H), 0.68 (brs, 1H).

【0306】

ステップ 4 : tert-ブチル 4-(R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(3-オキソピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (13A-4) の調製

ピロリジン-3-オンヒドロクロリド (20 mg、0.169 mmol) を室温の DMF (3 mL) 中の (6R又はS)-3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボン酸 (100 mg、0.169 mmol)、TEA (0.235 mL、1.686 mmol) 及び HATU (96 mg、0.253 mmol) の攪拌混合物に加え、この混合物を 40 で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって EtOAc / 石油エーテル = 1 : 1 で溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。MS : 660 (M + 1).

【0307】

ステップ5: tert-ブチル4-((6R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(13A-5)の調製

NaBH₄(2mg、0.053mmol)を-10のMeOH(5mL)中のtert-ブチル4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(3-オキソピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(20mg、0.030mmol)の攪拌混合物に加え、この混合物を-10で1時間攪拌した。1mLの水を加えた後にこの混合物を濃縮すると、粗製表題化合物が得られた。MS:662(M+1)。

【0308】

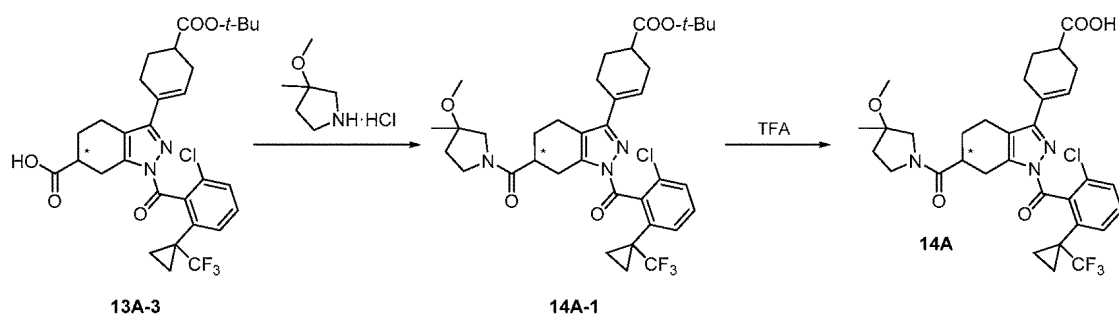
ステップ6: 4-((6R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸(13A)の調製

TFA(2mL、26.0mmol)を40のDCM(2mL)中のtert-ブチル4-((6R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(20mg、0.030mmol)の攪拌混合物に加え、この混合物を40で2時間攪拌した。この混合物を濃縮した。残渣を分取HPLCによってアセトニトリル/水+0.1%TFAで溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。MS:606(M+1)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.48(brs, 1H), 7.30-7.41(m, 2H), 6.13(brs, 1H), 3.53-3.81(m, 4H), 3.17-3.36(1H, m), 2.68-2.92(m, 2H), 2.57(brs, 2H), 2.42(brs, 1H), 2.25(brs, 6H), 1.92-2.09(m, 2H), 1.55-1.80(m, 1H), 1.04-1.31(m, 3H), 0.72-0.93(m, 1H)。

【0309】

実施例14A

【化60】



4-((6R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(3-メトキシ-3-メチルピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸

ステップ1: tert-ブチル4-((6R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(3-メトキシ-3-メチルピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(14A-1)の調製

TEA(0.2mL、1.435mmol)を室温のDMF(3mL)中のHATU(

61 mg、0.160 mmol)、(6R又はS)-3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボン酸(13A-3)(50 mg、0.084 mmol)及び3-メトキシ-3-メチルピロリジンヒドロクロリド(35 mg、0.231 mmol)の攪拌混合物に加え、この混合物を2時間攪拌した。この混合物を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーによってEtOAc/石油エーテル=20~80%で溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。MS:690(M+1)。

【0310】

ステップ2:4-(6R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(3-メトキシ-3-メチルピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸(14A)の調製

TFA(0.5 mL、6.49 mmol)を室温のDCM(3 mL)中のtert-ブチル4-(6R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(3-メトキシ-3-メチルピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(55 mg、0.080 mmol)の攪拌混合物に加え、この混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物を濃縮乾固した。残渣をCH₃CN(4 mL)で希釈し、分取HPLCによってアセトニトリル/水+0.1% HCOOHで溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。MS:634(M+1)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.51 (brs, 1H), 7.34 - 7.44 (m, 2H), 6.16 (brs, 1H), 3.83 - 3.93 (m, 1H), 3.62 - 3.74 (m, 2H), 3.43 - 3.52 (m, 1H), 3.25 - 3.29 (m, 3H), 3.17 - 3.24 (m, 1H), 2.75 - 2.89 (m, 2H), 2.61 (brs, 2H), 2.46 (brs, 2H), 2.20 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.06 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.86 - 1.99 (m, 2H), 1.63 - 1.80 (m, 2H), 1.40 (brs, 3H), 1.34 (brs, 1H), 1.17 (brs, 1H), 1.10 (brs, 1H), 0.89 (brs, 1H), 0.78 (brs, 1H)。

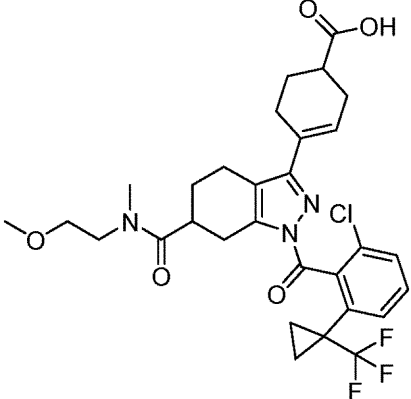
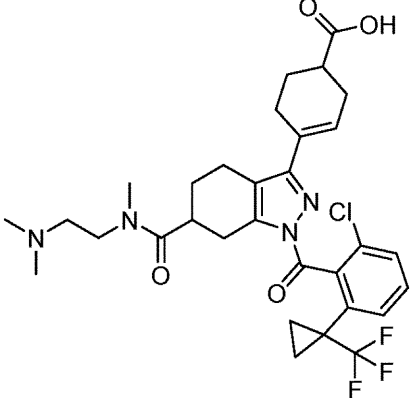
【0311】

以下の表14に示す例は、上記に記載した同様の手順に従って調製したものであり、有機合成の技術分野の当業者によって実現され得る。

【0312】

【表 4 9】

表14

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
14B		<p>4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(2-メトキシエチル)(メチル)カルバモイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸</p>	608
14C		<p>4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)カルバモイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸</p>	621

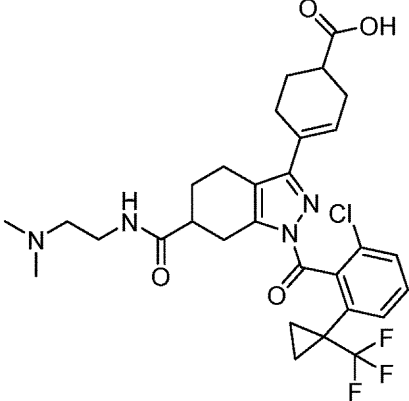
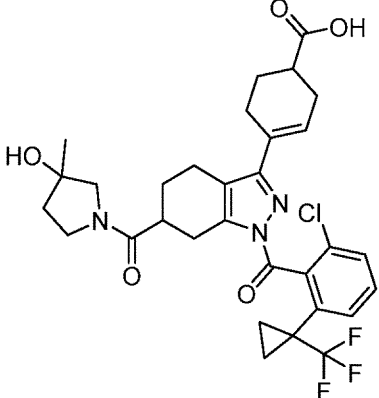
10

20

30

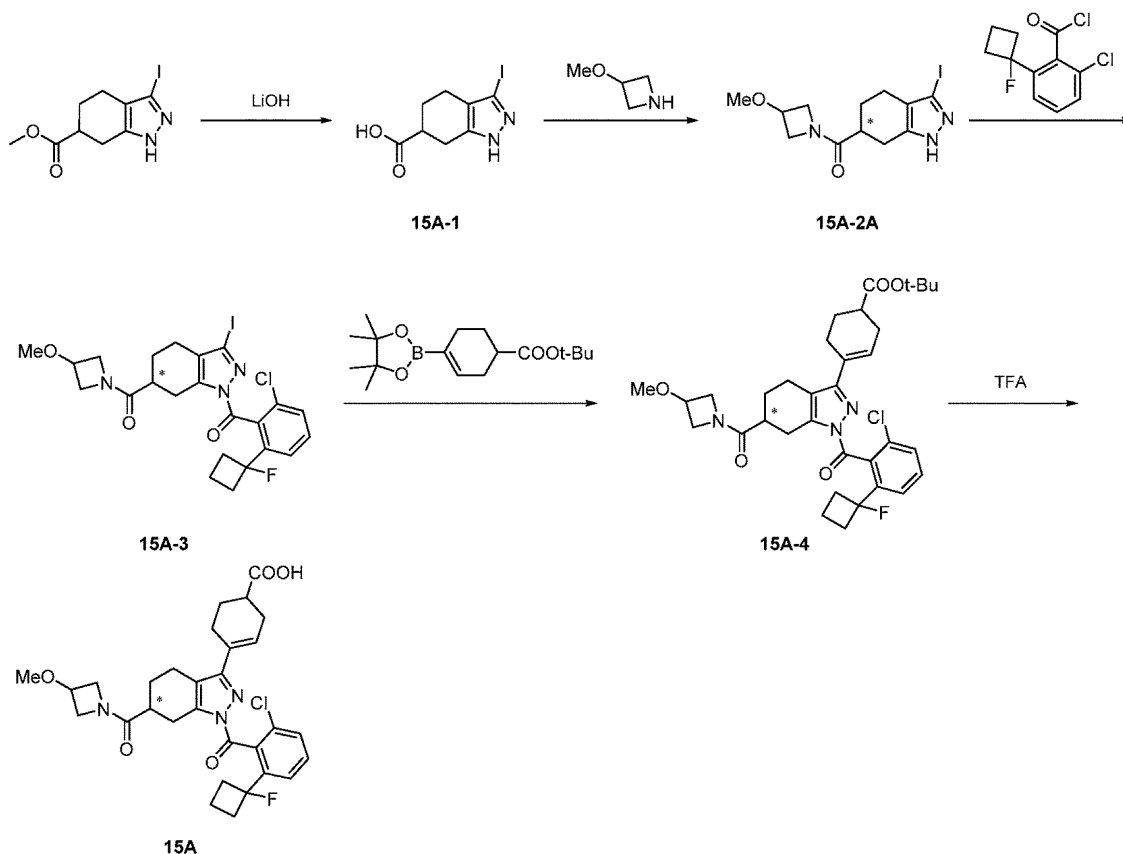
【 0 3 1 3 】

【表 5 0】

14D		<p>4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(2-(ジメチルアミノ)エチル)カルバモイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸</p>	607	10
14E		<p>4-((6R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸</p>	620	20

【 0 3 1 4 】
実施例 1 5 A

【化 6 1】



10

20

4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-フルオロシクロブチル)ベンゾイル)-6-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸

ステップ 1 : 3 - ヨード - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボン酸 (1 5 A - 1) の調製

水酸化リチウム水和物 (2 . 7 4 g 、 6 5 . 3 m m o l) を 4 0 の MeOH (5 0 m L) 及び水 (5 m L) 中のメチル 3 - ヨード - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (5 g 、 1 6 . 3 3 m m o l) の攪拌混合物に加え、この混合物を 4 0 で 1 2 時間攪拌した。この混合物をろ過し、ろ過ケーキを酢酸エチル (1 0 0 m L) で洗浄した。ろ液を濃縮すると、粗製表題化合物が黄色の油として得られた。

【 0 3 1 5 】

ステップ 2 : (R 又は S) - (3 - ヨード - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - イル) (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メタノン (1 5 A - 2 A) の調製

DMF (1 0 m L) 中の 3 - ヨード - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボン酸 (5 0 0 m g 、 1 . 7 1 2 m m o l) の溶液に室温で Et₃N (8 0 0 μ L 、 5 . 7 4 m m o l) 、 H A T U (9 7 6 m g 、 2 . 5 7 m m o l) 、 及び 3 - メトキシアゼチジンヒドロクロリド (2 3 3 m g 、 1 . 8 8 3 m m o l) を加えた。この反応混合物を 1 2 時間攪拌した。この混合物を冷却し、水 (1 0 m L) で希釈し、EtOAc (3 × 1 0 m L) で抽出し、ブライン (飽和、2 0 m L) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄) 、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーによって MeOH / DCM = 0 ~ 1 0 % で溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。MS : 3 6 2 (M + 1) .

【 0 3 1 6 】

立体異性体の混合物をキラル SFC (O J - 3 カラム、4 0 % / 6 0 % MeOH / 0 .

30

40

50

0.5% DEA / CO₂) によって精製して、異性体 15A - 2A (速い溶出) : MS : 362 (M + 1)、異性体 15A - 2B (遅い溶出) : MS : 362 (M + 1) を得た。

【0317】

ステップ3 : (R又はS) - (1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - フルオロシクロブチル) ベンゾイル) - 3 - ヨード - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 6 - イル) (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メタノン (15A - 3) の調製

THF (5 mL) 中の (R又はS) - (3 - ヨード - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 6 - イル) (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メタノン 15A - 2A (100 mg、0.277 mmol) の溶液に室温の DCM (1 mL) 中の 2 - クロロ - 6 - (1 - フルオロシクロブチル) ベンゾイルクロリド (76 mg、0.308 mmol) を加えた。この反応混合物を 70 °C で 24 時間攪拌した。この混合物を冷却し、水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出し、ブライン (飽和、10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーによって EtOAc / 石油エーテル = 0 ~ 100% で溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。MS : 572 (M + 1)

10

【0318】

ステップ4 : tert - ブチル 4 - ((S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - フルオロシクロブチル) ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート (15A - 4) の調製

THF (2 mL) / H₂O (0.5 mL) 中の (R又はS) - (1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - フルオロシクロブチル) ベンゾイル) - 3 - ヨード - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 6 - イル) (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メタノン (80 mg、0.140 mmol) の溶液に室温で PdCl₂ (dppf) (7 mg、9.57 μmol)、K₂CO₃ (40 mg、0.289 mmol) を加えた。この反応混合物をマイクロ波照射下に 80 °C で 30 分間攪拌した。この混合物を冷却し、水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出し、ブライン (飽和、15 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーによって EtOAc / 石油エーテル = 0 ~ 100% で溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.34 - 7.42 (m, 3H), 6.12 (brs, 1H), 4.32 - 4.44 (m, 1H), 4.17 - 4.28 (m, 2H), 4.04 - 4.15 (m, 2H), 3.88 - 3.97 (m, 1H), 3.34 (brs, 3H), 2.22 - 2.81 (m, 13H), 1.94 (brs, 1H), 1.77 (brs, 2H), 1.34 - 1.53 (m, 9H)。

20

30

【0319】

ステップ5 : 4 - ((R又はS) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - フルオロシクロブチル) ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 (15A) の調製

DCM (2.5 mL) 中の tert - ブチル 4 - ((S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - フルオロシクロブチル) ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート (80 mg、0.128 mmol) の溶液に室温で TFA (0.5 mL、6.49 mmol) を加えた。この反応混合物を 2 時間攪拌した。次に、この反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (3 mL) で中和し、pH を 8 に調整した。DCM をほぼ除去し、MeCN (2 mL) で希釈した。残渣を分取 HPLC によって アセトニトリル / 水 + 0.05% NH₄OH で溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。MS : 570 (M + 1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.32

40

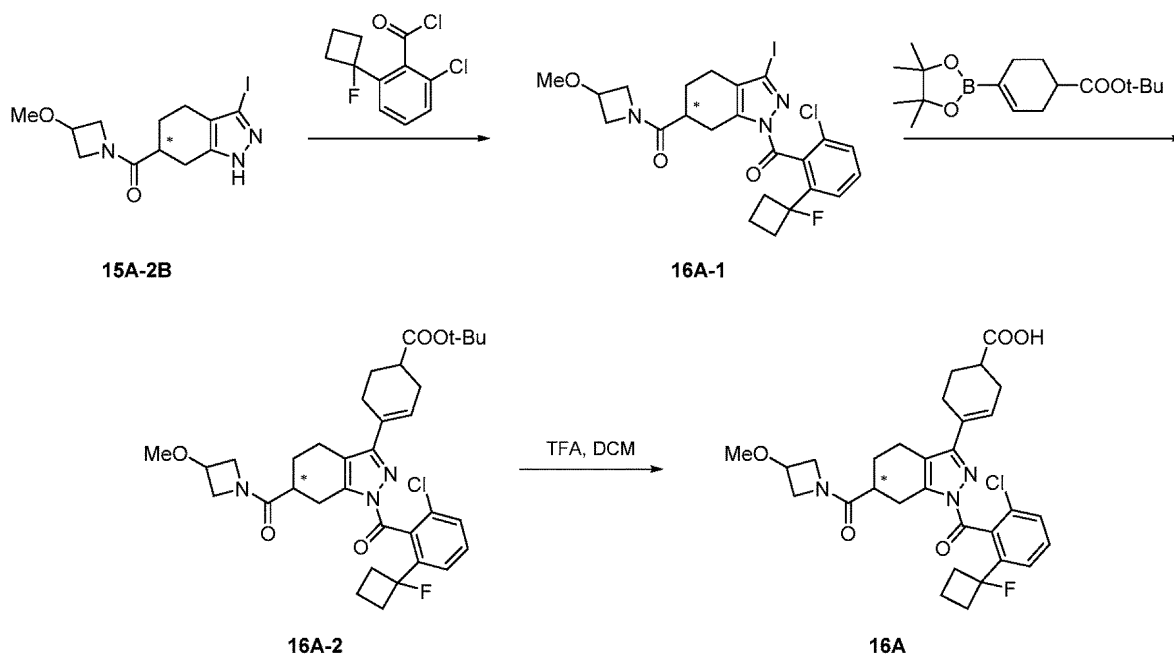
50

- 7.44 (m, 3H), 6.12 (brs, 1H), 4.33 - 4.43 (m, 1H), 4.19 - 4.28 (m, 2H), 4.11 (dd, J = 18.7 Hz, 7.9 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.39 - 3.49 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.22 (dd, J = 18.2 Hz, 8.7 Hz, 1H), 2.51 - 2.80 (m, 8H), 2.26 - 2.45 (m, 4H), 2.05 (brs, 1H), 1.63 - 1.94 (m, 3H).

【0320】

実施例16A

【化62】



10

20

4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-フルオロシクロプロチル)ベンゾイル)-6-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸

30

ステップ1：(R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-フルオロシクロプロチル)ベンゾイル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-イル(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(16A-1)の調製

THF(5 mL)中の(3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-イル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(キラルピーク2、100 mg、0.277 mmol)の溶液に室温のDCM(1 mL)中の2-クロロ-6-(1-フルオロシクロプロチル)ベンゾイルクロリド(76 mg、0.307 mmol)を加えた。この反応混合物を70℃で24時間撹拌した。この混合物を冷却し、酢酸エチル(10 mL)で希釈し、ブライン(飽和、2×8 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルによる分取TLCによってEtOAcで溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。MS: 572 (M+1)。

40

【0321】

ステップ2：tert-ブチル 4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-フルオロシクロプロチル)ベンゾイル)-6-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(16A-2)の調製

THF(2 mL)/H₂O(0.5 mL)中の(R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-フルオロシクロプロチル)ベンゾイル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-イル(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン

50

(50 mg、0.087 mmol) の溶液に室温で $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (4 mg、5.47 μmol)、 K_2CO_3 (30 mg、0.217 mmol) を加えた。この反応混合物をマイクロ波照射下に 80 で 30 分間攪拌した。この混合物を冷却し、酢酸エチル (5 mL) で希釈し、ブライン (飽和、10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィによって EtOAc で溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。MS: 626 (M+1)。

【0322】

ステップ 3: 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - フルオロシクロブチル) ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 (16A) の調製

DCM (2.5 mL) 中の tert - ブチル 4 - ((R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - フルオロシクロブチル) ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート (25 mg、0.040 mmol) の溶液に室温で TFA (0.5 mL、6.49 mmol) を加えた。この反応混合物を 2 時間攪拌した。次に、この反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (3 mL) で中和し、pH を 8 に調整した。DCM をほぼ除去し、MeCN (2 mL) で希釈した。残渣を分取 HPLC によってアセトニトリル / 水 + 0.05% NH_4OH で溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。MS: 570 (M+1)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.33 - 7.48 (m, 3H), 6.14 (brs, 1H), 4.32 - 4.46 (m, 1H), 4.17 - 4.31 (m, 2H), 4.05 - 4.16 (m, 1H), 3.95 (brs, 1H), 3.43 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.23 (brs, 1H), 2.70 - 2.83 (m, 2H), 2.61 (d, J = 9.0 Hz, 5H), 2.45 (brs, 3H), 2.04 (brs, 3H), 1.92 (brs, 1H), 1.77 (brs, 1H)。

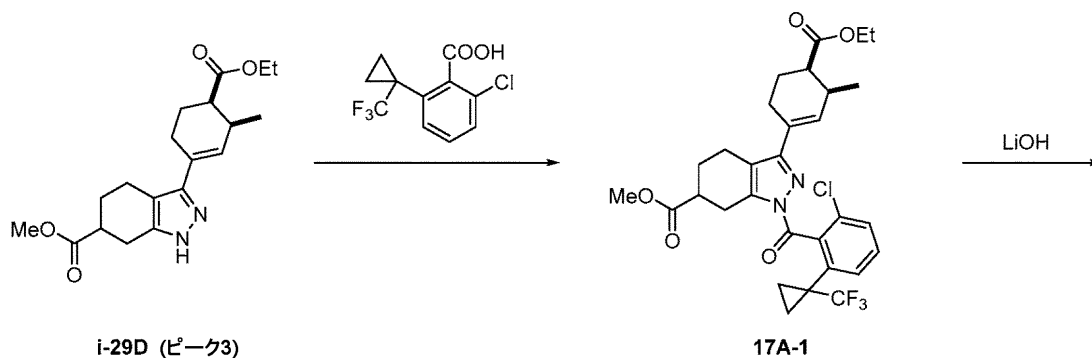
【0323】

実施例 17A

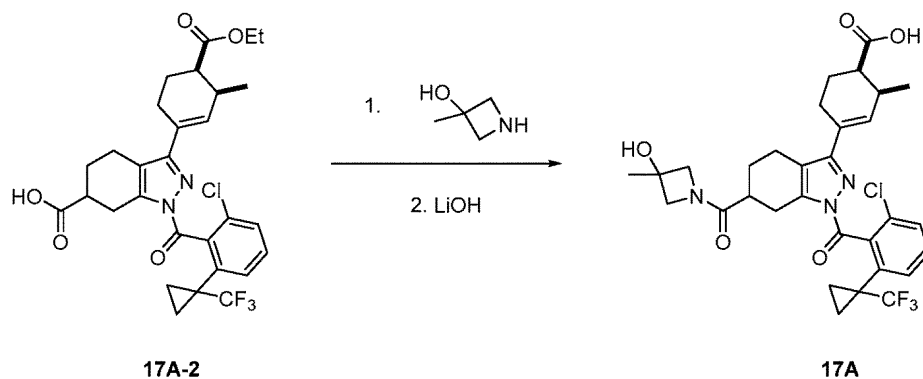
10

20

【化 6 3】



10



20

(1R,2S又は1S,2R)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(3-
 ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-
 メチルシクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸

ステップ 1 . メチル (R 又は S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンゾイル) - 3 - ((3 S , 4 R 又は 3 R , 4 S) - 4 - (エトキシカルボニル) - 3 - メチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (17 A - 1) の調製

30

室温のDCM (1 . 7 m L) 中の 2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) 安息香酸 (3 6 7 m g , 1 . 3 9 m m o l) が 入 っ た フラ ス コ に 触 媒 量 の D M F 及 び 塩 化 オ キ サ リ ル (3 5 2 u L , 2 . 7 7 m m o l) を 加 え た 。 こ の 混 合 物 を 室 温 で 1 時 間 攪 拌 し 、 次 に 濃 縮 し た 。 2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンゾイルクロリドを含有する得られた粗製物をピリジン (1 . 7 m L) に取り、続いて i - 2 9 D (ピーク 3) (2 4 0 m g , 0 . 7 9 m m o l) を 加 え た 。 こ の 混 合 物 を 7 0 ° C で 1 4 時 間 加 熱 し 、 冷 却 し 、 E t O A c で 希 釈 し 、 2 N H C l 、 飽 和 N a H C O ₃ 、 H ₂ O 及 び プ ラ イ ン で 洗 浄 し た 。 有 機 層 を 分 離 し 、 プ ラ イ ン で 洗 浄 し 、 M g S O ₄ で 乾 燥 し て 濃 縮 し た 。 残 渣 を フ ラ ッ シ ュ ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (0 ~ 6 0 % E t O A c / ヘキサン) に よ っ て 精 製 す る と 、 最 終 化 合 物 が 得 ら れ た 。 M S : 5 9 3 (M + 1)

40

【 0 3 2 4 】

ステップ 2 . (R , S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンゾイル) - 3 - ((3 S , 4 R 又は 3 R , 4 S) - 4 - (エトキシカルボニル) - 3 - メチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボン酸 (17 A - 2) の調製

THF (1 . 8 m L) 中の前のステップからのビスエステル (2 1 3 m g , 0 . 3 5 9 m m o l) の 溶 液 に L i O H (1 . 0 m L , 2 . 2 m m o l) を 加 え た 。 得 ら れ た 混 合 物 を 2 5 ° C で 4 時 間 攪 拌 し た 。 L C M S は 、 主 要 な も の と し て 所 望 の 生 成 物 の 形 成 を 示 し 、 幾 ら か の 微 量 の ビ ス 酸 副 生 成 物 を 伴 っ た 。 こ の 混 合 物 を 2 N H C l で 酸 性 化 し 、 E t O A c で 抽 出 し た 。 有 機 層 を 分 離 し 、 プ ラ イ ン で 洗 浄 し 、 M g S O ₄ で 乾 燥 し て 濃 縮 し た 。

50

粗生成物を次のステップで直接使用した。

【0325】

ステップ3．エチル(1R, 2S又は1S, 2R) - 4 - ((S又はR) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブタン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート(17A - 3)の調製

前のステップからの粗製酸のアリコート(70mg、0.12mmol)が入ったフラスコにDCM(300μL)中の3 - メチルアゼチジン - 3 - オールヒドロクロリド(27mg、0.22mmol)、ヒューニツヒ塩基(63μL、0.36mmol)、及びHOBt(33mg、0.22mmol)を加え、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドヒドロクロリド(42mg、0.22mmol)を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、次に濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(50 ~ 100% EtOAc / ヘキサン)に供して、所望の生成物を得た。MS : 648 (M + 1)

10

【0326】

ステップ4．(1R, 2S) - 4 - ((S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル) - 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブタン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - メチルシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸(17A)の調製

20

THF(0.5mL) / MeOH(0.5mL)中の前のステップからのエチルエステル(50mg、0.077mmol)の溶液にLiOH(386μL、0.77mmol)を加えた。この混合物を50℃で2時間加熱した。混合物を冷却し、2N HClで酸性化し、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、濃縮した。残渣を逆相HPLC(H₂O / CH₃CN、0.1% TFA含有)によって精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR(DMSO - d₆, 600MHz) 12.16(brs, 1H), 7.54 - 7.60(m, 3H), 6.11(brs, 1H), 5.60(brs, 1H), 3.94 - 4.10(m, 2H), 3.64 - 3.74(m, 2H), 3.12 - 3.22(m, 1H), 2.94 - 3.60(m, 1H), 2.66 - 2.76(m, 1H), 2.48 - 2.64(m, 3H), 2.10 - 2.30(m, 3H), 1.88 - 2.04(m, 2H), 1.52 - 1.62(m, 1H), 1.36(brs, 3H), 1.26 - 1.32(m, 1H), 0.62 - 1.16(m, 7H)。MS : 620 (M + 1)。

30

【0327】

以下の表15に示す例は、実施例17Aに記載した同様の手順に従って調製したものであり、有機合成の技術分野の当業者によって実現され得る。

【0328】

【表 5 1】

表15

実施例 番号	使用した 中間体	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
17B	i-29D (ピーク3)		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> 又は1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-4- ((<i>S</i> 又は <i>R</i>)-1-(2-クロロ- 6-(1- (トリフルオロメチル)シクロ プロピル)ベンゾイル)-6- (3-メトキシアゼチジン- 1-カルボニル)-4,5,6,7- テトラヒドロ-1 <i>H</i> - インダゾール-3-イル)-2- メチルシクロヘキサ-3- エン-1-カルボン酸	620
17C	i-29B (ピーク1- ピーク2)		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> 又は1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-4- ((<i>S</i> 又は <i>R</i>)-1-(2-クロロ- 6-(1- (トリフルオロメチル)シクロ プロピル)ベンゾイル)-6- (3-メトキシアゼチジン- 1-カルボニル)-4,5,6,7- テトラヒドロ-1 <i>H</i> - インダゾール-3- イル)-2-メチルシクロヘキサ-3- エン-1-カルボン酸	620

10

20

30

【 0 3 2 9 】

ル)メタノン1A-2(100mg、0.19mmol、1当量)、tert-ブチルピペリジン-4-カルボキシレート(45mg、0.24mmol、1.3当量)、Cs₂CO₃(241mg、0.74mmol、4当量)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)(RuPhos-Pd G2;13mg、0.02mmol、0.1当量)、及びジオキサン(0.93mL、0.2M)を加えた。この反応混合物を80で24時間攪拌し、次に真空濃縮した。得られた油を、SiO₂ゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS:597(M+1)。

【0332】

10

ステップ2.(R又はS)-1-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸(18A)の調製

N₂雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルにtert-ブチル(R又はS)-1-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート(90mg、0.15mmol、1当量)、及びDCM(1.1mL、0.1M)を加え、続いてトリフルオロ酢酸(377μL、0.1M)を加えた。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、次に真空濃縮した。得られた油を、マスマイレクテッド逆相クロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS:541(M+1)。¹H NMR(DMSO-d₆)(ppm):7.30(m,1H),7.27(d,J=8.29Hz,1H),6.94(m,1H),4.39(m,1H),4.33(m,1H),4.19(m,1H),4.04-3.96(m,2H),3.65(m,1H),3.42(m,1H),3.33(m,1H),3.19-3.14(m,4H),2.94(m,1H),2.70(m,1H),2.62-2.56(m,2H),2.48-2.43(m,2H),2.30(m,1H),1.87(m,1H),1.73-1.68(m,2H),1.55-1.50(m,2H),1.42(m,1H),0.81(m,1H),0.72(m,1H),0.63-0.58(m,2H)。

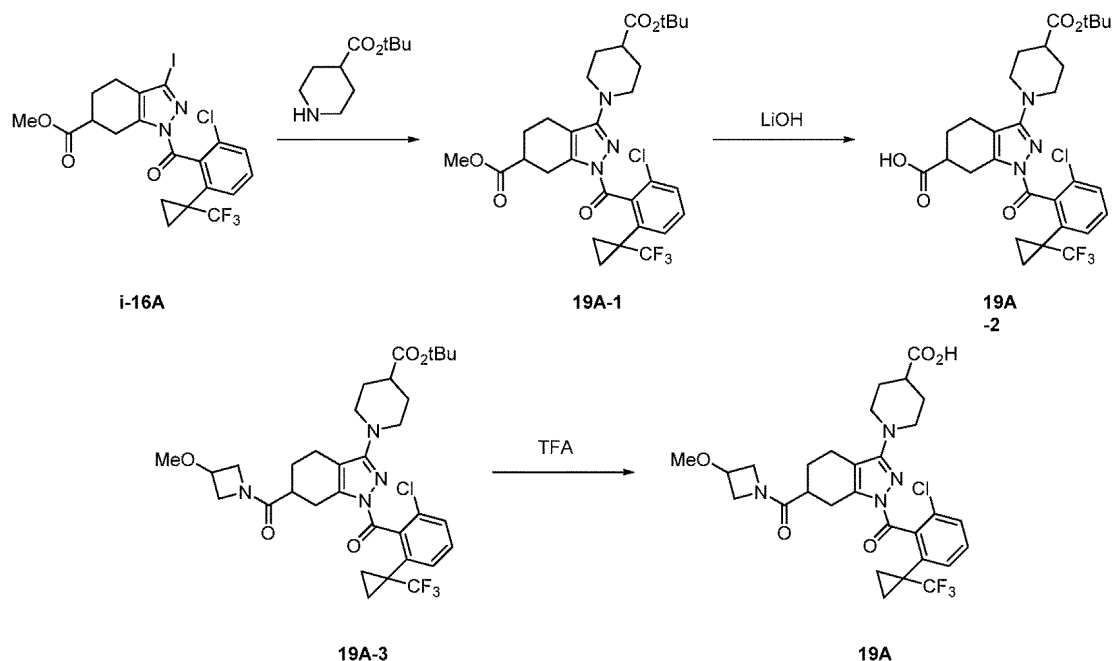
20

【0333】

30

実施例19A

【化 6 5】



10

(R又はS)-1-(1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(3-メキシアゼチジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸

20

ステップ 1 . メチル (R 又は S) - 3 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンゾイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (19 A - 1) の調製

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに (R 又は S) - メチル 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンゾイル) - 3 - ヨード - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート i - 16 A (200 mg 、 0.36 mmol 、 1.0 当量) 、 tert - ブチルピペリジン - 4 - カルボキシレート (100 mg 、 0.54 mmol 、 1.5 当量) 、 ヨウ化銅 (I) (27 mg 、 0.15 mmol 、 0.4 当量) 、 2 - ((2 , 6 - ジメトキシフェニル) アミノ) - 2 - オキソ酢酸 (65 mg 、 0.29 mmol 、 0.8 当量) 、 及び三塩基性リン酸カリウム (230 mg 、 1.1 mmol 、 3 当量) を加え、続いて DMSO (3.6 mL 、 0.1 M) を加えた。この反応混合物を 80 で 24 時間攪拌した。得られた溶液を、SiO₂ ゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS : 610 (M + 1) .

30

【 0 3 3 4 】

ステップ 2 . (R 又は S) - 3 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンゾイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボン酸 (19 A - 2) の調製

40

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルにメチル (R 又は S) - 3 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンゾイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (80 mg 、 0.13 mmol 、 1.0 当量) 、 THF (1 mL 、 0.1 M) 、 及び水 (262 μL 、 0.1 M) を加え、続いて水酸化リチウム (9.4 mg 、 0.4 mmol 、 3 当量) を加えた。この反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。この反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチし、EtOAc (20 mL) で希釈した。水層を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出

50

し、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、セライトでろ過し、及び真空濃縮すると、粗製表題化合物が生じた。MS : 596 (M + 1)、これを更なる精製なしに使用した。

【0335】

ステップ3. tert - ブチル (R 又は S) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート (19A - 3) の調製

N_2 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに粗製メチル (R 又は S) - 3 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンゾイル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (78 mg、0.13 mmol、1.0 当量)、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU; 75 mg、0.2 mmol、1.5 当量)、エチルジイソプロピルアミン (69 μL 、0.39 mmol、3 当量)、及び DMF (654 μL 、0.2 M) を加えた。この反応物を室温で15分間攪拌し、続いて3 - メトキシアゼチジン - 1 - イウムクロリド (24 mg、0.2 mmol、1.5 当量) を加えた。この反応混合物を室温で30分間攪拌し、次に SiO_2 ゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS : 665 (M + 1)。

【0336】

ステップ4. (R 又は S) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (19A) の調製

N_2 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに tert - ブチル (R 又は S) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート (55 mg、0.08 mmol、1 当量)、及び DCM (620 μL 、0.1 M) を加え、続いてトリフルオロ酢酸 (207 μL 、0.1 M) を加えた。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、次に真空濃縮した。得られた油を、マスダイレクテッド逆相クロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS : 609 (M + 1)。 ^1H NMR (DMSO - d_6) (ppm) : 7.53 - 7.46 (m, 3H), 4.37 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.69 - 1.63 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.11 (m, 1H), 1.03 (m, 1H), 0.80 (m, 1H), 0.70 (m, 1H)。

【0337】

実施例 20A

10

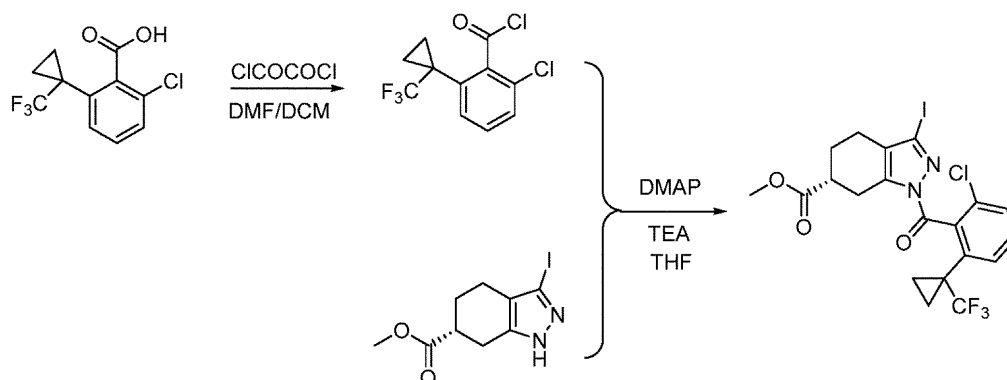
20

30

40

【化 6 6】

(S)-4-((R)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(2-オキサ-6-
アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-
カルボン酸



10

ステップ 1 . メチル (R) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル) シク
ロプロピル) ベンゾイル) - 3 - ヨード - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダ
ゾール - 6 - カルボキシレート の 調 製

2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) 安息香酸 (4 4 9 g
、 1 . 7 0 m o l) 、 D M F (2 . 6 m L) 及 び D C M (4 . 6 L) の 混 合 物 に 塩 化 オ キ
サ リ ル (1 7 5 m L 、 2 5 8 . 7 g 、 2 . 0 4 m o l) を 攪 拌 下 で 加 え た 。 こ の 混 合 物 を
室 温 で 2 . 5 時 間 攪 拌 し 、 次 に 溶 媒 を 蒸 発 さ せ た 。 得 ら れ た 残 渣 を D C M (2 × 4 . 5 L
) から 更 に 2 回 乾 燥 さ せ て 、 2 - クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロ
ピル) ベンゾイルクロリドを淡褐色の油として得た。この油をメチル (R) - 3 - ヨード
- 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (3 7 0
g 、 1 . 2 1 m o l) 、 T H F (4 L) 、 D M A P (1 5 . 6 7 g 、 1 2 8 m m o l) 及
び トリエチルアミン (2 7 5 m L 、 1 9 9 . 6 5 g 、 1 . 9 7 m o l) と 合 わ せ た 。 こ の
混 合 物 を 窒 素 で 保 護 し 、 4 0 ° C で 3 2 時 間 攪 拌 し た 。 次 に 、 反 応 混 合 物 を M T B E (1 0
L) 、 1 0 % クエン酸 (6 . 5 L) 及 び ブライン (6 . 5 L) で 希 釈 し た 。 有 機 層 を 分 離
し 、 ブライン (6 . 5 L) で 洗 浄 し 、 蒸 発 さ せ た 。 得 ら れ た 残 渣 を D C M (3 L) 中 に 溶
解 し 、 こ の 溶 液 を ヘプタン (3 L) で 希 釈 し た 。 こ の 溶 液 を 、 7 . 5 k g シリカゲルのス
ラリー及び 1 0 : 1 (v / v) ヘプタン / E t O A c が 予 め 充 填 さ れ た 6 インチガラスカ
ラムにロードした。カラムは T L C (8 : 1 ヘプタン / E t O A c) に よ っ て モ ニ タ し た
と き に 1 0 : 1 (v / v) ヘプタン / E t O A c (2 0 0 L) で 1 0 L 画 分 中 に 溶 出 し た
。 生 成 物 を 含 有 す る 画 分 (5 5 L) を 合 わ せ て 蒸 発 さ せ る と 、 メチル (R) - 1 - (2 -
クロロ - 6 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンゾイル) - 3 - ヨード
- 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレートが白色固
体として得られた (5 0 0 g 、 0 . 9 0 5 m o l 、 7 5 % 収 率) 。

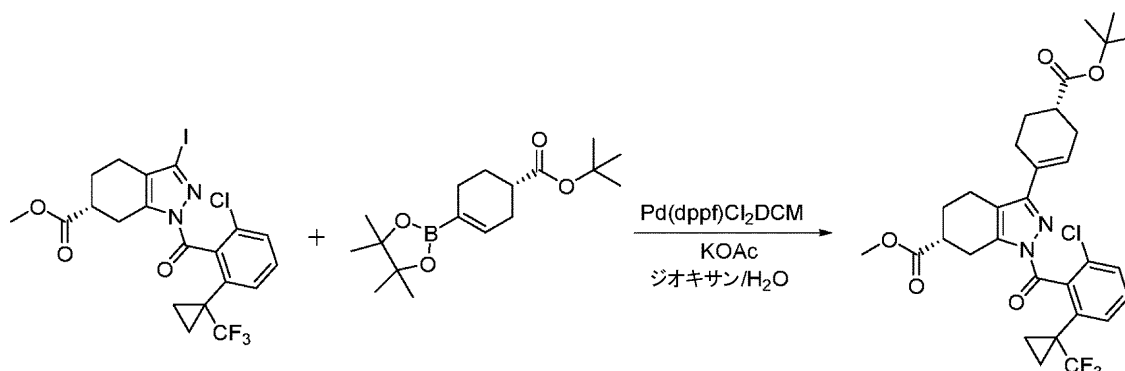
20

30

40

【 0 3 3 8 】

【化67】



10

ステップ2．メチル(R)-3-((S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレートの調製

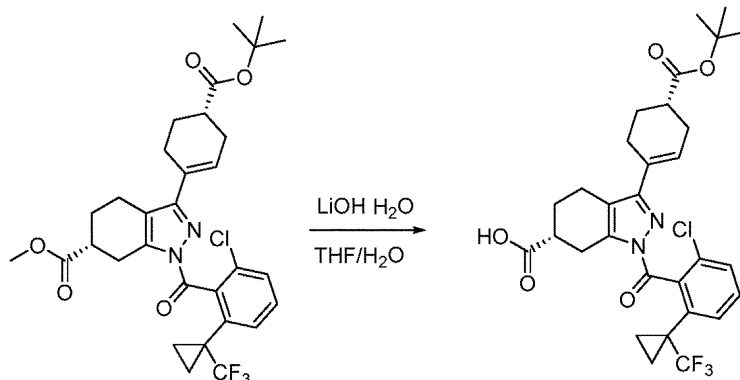
メチル(R)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート(490g、0.887mol)、tert-ブチル(S)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(328g、1.06mol)、Pd(dppf)Cl₂、DCM(97g、132mmol)、KOAc(259.7g、2.65mol)、1,4-ジオキサン(4.9L)及び水(0.98L)の混合物を攪拌下に窒素で20分間スパーキングした。次に、懸濁液を窒素ブランケット下に90℃で24時間攪拌した。この混合物を45℃に冷却し、次に4:1(v/v)ヘプタン/EtOAc(20L)及び水(20L)で希釈した。幾らかの褐色の脂ぎった残渣(触媒)がフラスコ壁に形成された。有機層を分離し、ストリッピングした。得られた残渣を45℃のトルエン(4L)中に溶解し、ヘプタン(4L)で更に希釈した。この溶液を7.5kgシリカゲルのスラリー及び10:1(v/v)ヘプタン/EtOAcが予め充填された6インチガラスカラムに通過させた。カラムはTLC(8:1ヘプタン/EtOAc)によってモニタしたときに10:1(v/v)ヘプタン/EtOAc(200L)で10L画分中に溶出した。生成物を含む画分(80L)を合わせて蒸発させると、メチル(R)-3-((S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレートが淡褐色のガラスとして得られた(457g、0.753mol、85%収率)。

20

30

【0339】

【化68】



40

ステップ3．(R)-3-((S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シク

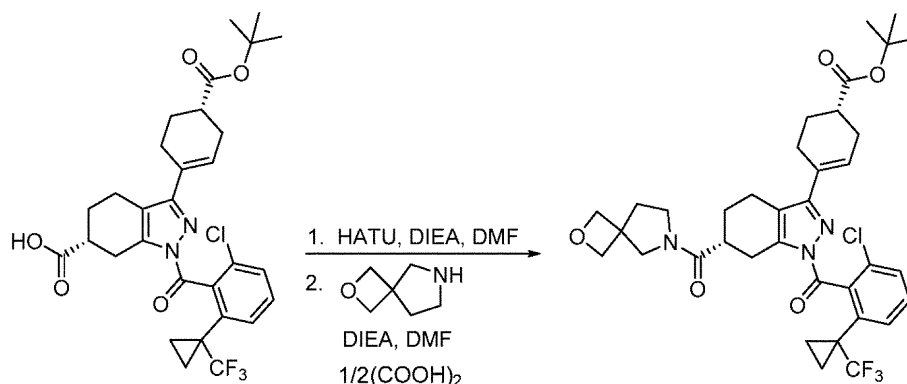
50

ロプロピル)ベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボン酸の調製

THF (2.74 L) 中のメチル(R)-3-(S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート(457 g、753 mmol)の溶液を窒素保護下において15 で攪拌した。そこに水(913 mL)中のLiOH・H₂O(94.7 g、2.26 mol)の溶液を攪拌しながら加えて内部温度を25 未満に維持した。加えた後、この混合物を窒素ブランケット下において室温で18時間攪拌した。この混合物をMTBE(9.15 L)及びブライン(4.6 L)で希釈し、10 で攪拌した。そこに窒素保護下で1N HCl水溶液を攪拌しながら加えて内部温度を25 未満に維持した。約2.5 Lの1N HClを加え、その時間でpHは水層で1.5、及び有機層で4.5~5に達した。有機層を分離し、ブライン(2×4.5 L)で洗浄し、MgSO₄(400 g)で一晩乾燥し、ろ過し、蒸発させると、(R)-3-(S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボン酸が白色の泡状の固体として得られた(437 g、737 mmol、98%粗収率、41% de)。

【0340】

【化69】



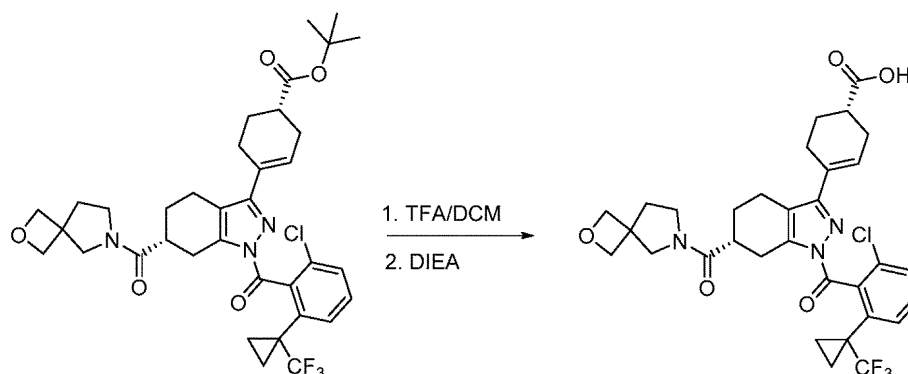
ステップ4. tert-ブチル(S)-4-(R)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

(R)-3-(S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボン酸(437 g、737 mmol)、HATU(420.6 g、1.11 mol)及びDMF(1.48 L)の混合物を水浴による冷却下で攪拌した。この混合物を十分な窒素流で10分間スパーキングした。そこにDIEA(514 mL、2.95 mol)を加えて内部温度を30 未満に(必要に応じて水浴中に氷を加えることにより)維持した。加え終わった後、この混合物を窒素で2分間スパーキングし、窒素ブランケット下に室温で18分間攪拌した。そこに窒素保護下で攪拌しながら2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタンヘミオキサレート(152 g、959 mmol)を少しずつ加えて内部温度を30 未満に維持すると共にガス発生速度を制御した。加え終わった後、この混合物を窒素ブランケット下に室温で30分間攪拌した。この反応混合物をMTBE(11 L)と水(11 L)とに分配した。有機層を分離し、2%ブライン(7 L)で洗浄した。この混合物に固体NaClを加えることにより20%ブライン濃度に至らせて相分離を補助した。有機層を分離し、20%ブライン(2×7 L)で洗浄し、MgSO₄(500 g)で一晩乾燥し、

ろ過した。ろ液を蒸発させると、tert-ブチル(S)-4-((R)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートが淡褐色の泡状固体として得られた(514g)。

【0341】

【化70】



10

ステップ5. (S)-4-((R)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

20

乾燥DCM(770mL)中のtert-ブチル(S)-4-((R)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(514g、737mmol)の溶液を水浴による冷却下で攪拌し、窒素で2分間スパージングした。そこに攪拌下で冷却しながらTFA(770mL)を加えて内部温度を25℃未満に維持した。加え終えた後、この混合物を室温で3時間攪拌した。次に、この混合物をヘプタン(1.5L)で希釈し、25℃で蒸発させた。得られた残渣を高真空下で更に蒸発させて残留TFAを除去した。残渣を乾燥DCM(2L)中に溶解し、この溶液を冷却下にDIEAでタイトレートしてpH3にした。合計618gのDIEAが消費された。得られたスラリーを28℃でストリッピングし、残渣をEtOAc(5L)に取った。このスラリーをポリプロピレンろ布でろ過し、ろ過ケーキをEtOAc(2×1L)でリンスした。合わせたろ液を水(2×5L)で洗浄し、無水MgSO₄(500g)で乾燥させてろ過した。ろ液を蒸発させると、粗生成物(342.6g)が得られた。この粗生成物を乾燥DCM(4L)中に溶解し、HOAc(10mL)で処理し、次に1:2ヘプタン-EtOAc中のシリカゲル(3.4kg)のスラリーが予め充填された4インチガラスカラムにロードした。カラムはTLC(EtOAc)によってモニタしたときに1:2ヘプタン-EtOAc(100L)で10L画分中に溶出し、続いてEtOAc(100L)で20L画分中に溶出した。生成物を含む画分をプールし(100L)、蒸発させた。残渣を高真空下で更に乾燥させて、粉碎すると、(S)-4-((R)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸がオフホワイトの固体として得られた(154g、244mmol、33%収率、91.3%化学的純度及びHPLCによるときに69%de)。MS:630.5(ネガティブモード)。¹H NMR(DMSO, 400MHz) 7.42-7.69(m), 6.18(br s), 4.51-4.74(m), 4.47(dt, J=5.7, 2.8Hz), 3.70-3.90(m), 3.44-3.69(m), 3.34-3.

30

40

50

4.4 (m), 3.14 - 3.27 (m), 3.06 (br d, J = 17.2 Hz), 2.80 - 2.98 (m), 2.52 - 2.78 (m), 2.14 - 2.26 (m), 2.10 (br t, J = 6.9 Hz), 1.84 - 2.03 (m), 1.76 (br d, J = 8.8 Hz), 1.46 - 1.69 (m), 1.22 - 1.43 (m), 1.00 - 1.22 (m), 0.72 ppm (br s). ¹⁹F NMR (DMSO, 376 MHz) 67.6.

【0342】

実施例 21 - ROR T 活性の生物学的アッセイ

本発明の化合物は ROR T 活性を阻害する。ROR T 活性の活性化は、例えば生化学的 TR - FRET アッセイを用いて計測することができる。かかるアッセイでは、補因子由来ペプチドとヒト ROR T リガンド結合ドメイン (LBD) との相互作用を計測することができる。TR - FRET 技法は、補因子由来ペプチドの存在下におけるリガンドと LBD との相互作用に関する情報を与える高感度の生化学的近接性アッセイである (Zhou et al., Methods 25: 54 - 61, 2001)。

【0343】

ROR T の新規アンタゴニストを同定するため、ROR T とそのコアクチベーターペプチド SRC1_2 との相互作用を用いるアッセイを開発した。このペプチドは、コアクチベーターのその LXXLL (例えば、NR ボックス) モチーフとの相互作用を介した ROR T への動員を模倣する (Xie et al., J. Immunol. 175: 3800 - 09, 2005; Kurebayashi et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 315: 919 - 27, 2004; Jin et al., Mol. Endocrinology 24: 923 - 29, 2010)。ROR リガンド結合ドメイン TR - FRET アッセイは以下のプロトコルに従って行った。

【0344】

HIS タグ付加 ROR - LBD タンパク質を大腸菌 (*Escherichia coli*) で組換え発現させた。ROR - LBD タンパク質を Ni²⁺ アフィニティ樹脂によって精製した。次に、精製タンパク質をアッセイ緩衝液 (50 mM トリス pH 7.0、50 mM KCl、1 mM EDTA、0.1 mM DTT、100 mg/ml ウシ血清アルブミン、脱脂済み) に 3 nM の ROR - LBD 最終濃度となるように希釈した。ユウロピウムタグ付加抗 HIS 抗体もこの溶液に加えた (1.25 nM)。別途、いかなる組換えタンパク質も発現しない SF9 細胞を溶解し (25 mM トリス、50 mM NaCl 中 32,000 細胞/ml)、予め凍結したライセートを希釈 ROR - LBD 溶液に 15 ml の希釈 ROR - LBD 当たり 0.75 ml SF9 ライセートの比率で加えた。

【0345】

試験する化合物を、Echo 550 液体ハンドラー (Labcyte, CA) による音響的液滴吐出 (Acoustic Droplet Ejection) 技術を用いて 384 ウェルアッセイプレートに注入した。

【0346】

コアクチベーター SRC1 からのビオチン化 LXXLL ペプチド (ビオチン - SPSS HSSLTERHKILHRL LQEGSP) (配列番号 1) のストック及び APC コンジュゲートストレプトアビジン (最終濃度それぞれ 100 nM 及び 8 nM) も各ウェルに加えた。

【0347】

最終的アッセイ混合物を 4 で一晩インキュベートし、室温に加温し、Envisio n プレートリーダーで蛍光シグナルを計測した: (励起フィルタ = 340 nm; APC 蛍光 = 665 nm; ユウロピウム蛍光 = 615 nm; ダイクロイックミラー = D400 / D630; 遅延時間 = 100 μs、積分時間 = 200 μs)。665 nm の蛍光シグナルを 615 nm の蛍光シグナルで除した商から試験化合物の IC₅₀ 値を計算した。

10

20

30

40

50

【 0 3 4 8 】

本発明の代表的な化合物の IC_{50} 値を以下の表 16 に記載する。

【 0 3 4 9 】

【 表 5 4 】

表 16.

実施例番号	Fret IC_{50} (nM)
1A	769
1B	2
2A	2
2B	2
2C	3
2D	3
2E	3
2F	5
2G	8
2H	4
2I	2
2J	2
2K	4
2L	2
2M	2
2N	8
2O	14
2P	7
2Q	19
2R	35
2S	18
2T	3
2U	3
2V	88

10

20

30

【 0 3 5 0 】

【表 5 5】

実施例番号	Fret IC ₅₀ (nM)
2W	3
2X	2
2Y	61
2Z	9
2AA	137
2BB	452
2CC	20
2DD	12
2EE	111
2FF	320
2GG	21
2HH	4
2II	2
2JJ	6
2KK	79
2LL	6
2MM	3
2NN	3
2OO	2
2PP	2
2QQ	1
2RR	1
2SS	6
2TT	3
2UU	27
2VV	5
2WW	6
2XX	2
2YY	3
2ZZ	525
2AAA	4
2BBB	5
2CCC	10
3A	61
3B	1036
3C	586
4A	4
4B	4
4C	2

10

20

30

40

【表 5 6】

実施例番号	Fret IC ₅₀ (nM)
4D	6
4E	2
4F	3
5A	1
5B	44
5C	20
5D	7
5E	13
5F	6
5G	4
5H	9
5I	6
5J	36
5K	65
5L	36
5M	56
5N	49
5O	5
5P	3
5Q	8
5R	4
5S	1
5T	2
5U	1
5V	1
5W	1
5X	1
5Y	4
5Z	2
5AA	1
5BB	1
5CC	1
5DD	2
5EE	1
5FF	4
5GG	1
5HH	2
5II	1
6A	1

10

20

30

40

【表 5 7】

実施例番号	Fret IC ₅₀ (nM)
6B	1
6C	1
6D	1
6E	4
6F	1
6G	1
6H	1
6I	1
6J	5
6K	1
6L	4
6M	2
6N	1
6O	2
6P	1
6Q	2
6R	2
7A	2
7B	6
7C	2
7D	1
8A	2
8B	2
8C	2
8D	1
9A	446
10A	508
11A	62
12A	3
13A	92
14A	50
14B	55
14C	357
14D	802
14E	45
15A	281
16A	2
17A	2
17B	1

10

20

30

40

【表 5 8】

実施例番号	FRET IC ₅₀ (nM)
17C	2
17D	1
17E	2
17F	2
17G	1
17H	2
18A	44
19A	20

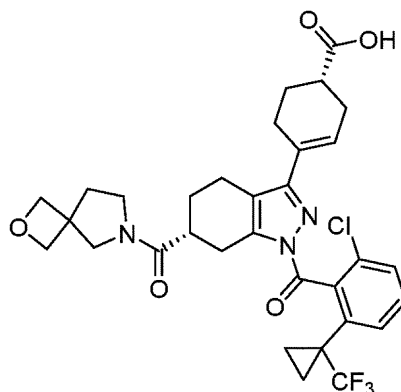
10

【0354】

実施例 22 - TR-FRET ROR Tコアクチベーター動員アッセイ

以下の式を有する化合物（以下「試験化合物」）について、TR-FRET ROR Tコアクチベーター動員アッセイにおけるROR に対する阻害活性を評価した。

【化 7 1】



20

【0355】

実験手順及び結果は以下に提供する。

30

【0356】

パート I - 手順

バキュロウイルス発現系を使用してSF9細胞において組換えHISタグ付加ROR-LBDタンパク質を発現させた。細胞を溶解させて、このライセートをアッセイのROR-LBDの供給源として使用した。アッセイ緩衝液（25mM HEPES pH7.0、100mM NaCl、0.01% Tween 20、0.1% BSA）中1:80希釈のROR-LBDライセートを調製し、5μLアリコートを各ウェルに加えた（ROR-LBD最終濃度3nM）。

【0357】

試験する化合物をDMSO中100倍の最終試験濃度となるように希釈し、更に4倍の最終試験濃度となるようにアッセイ緩衝液を用いて希釈して、試験化合物混合物を提供した。この試験化合物混合物のアリコート（5μL）を各ウェルに加えた。

40

【0358】

SRC1-2からのビオチン化LXXLLペプチド（ビオチン-CPSSHSSLTERHKILHRLLEGGSPS）の4倍ストックをアッセイ緩衝液中に調製し、5μLアリコートを各ウェルに加えた（450nM最終濃度）。

【0359】

ユウロピウムタグ付加抗HIS抗体（2nM最終濃度）及びAPCコンジュゲートストレプトアビジン（60nM最終濃度）の4倍溶液を調製し、この溶液の5μLアリコート

50

を各ウェルに加えた。

【0360】

最終アッセイ混合物を4で一晚インキュベートし、Envisionプレートリーダーで蛍光シグナルを計測した：(励起フィルタ=340nm; APC発光=665nm; ユウロピウム発光=615nm; ダイクロイックミラー=D400/D630; 遅延時間=100μs、積分時間=200μs)。GraphPad Prismソフトウェアを用いて665nmの蛍光シグナルを615nmの蛍光シグナルで除した商から試験化合物のIC₅₀値を計算した。

【0361】

パートII - 結果

10

この試験化合物のアッセイ結果は、この試験化合物についての1nMのIC₅₀を示す図1にグラフ形式で提供する。

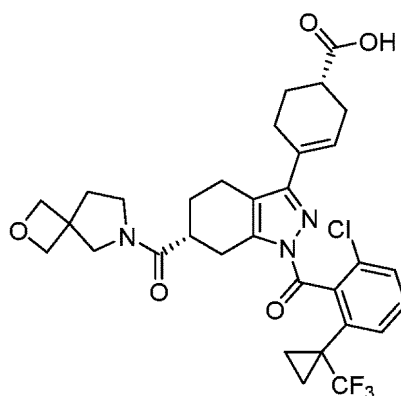
【0362】

実施例23 - HEK293細胞におけるGal4-RORルシフェラーゼレポーターアッセイ

以下の式を有する化合物(以下「試験化合物」)について、HEK293細胞でのGal4-RORルシフェラーゼレポーターアッセイにおけるRORに対する阻害活性を評価した。

【化72】

20



30

【0363】

実験手順及び結果は以下に提供する。

【0364】

パートI - 手順

標準的な組換えDNA方法を用いてROR_t DNA結合ドメイン(DBD)を異種酵母GAL4 DBDに置換した。得られたGAL4-ROR_t-LBD融合コンストラクトをCMVドライブ哺乳類発現ベクターpCDNA3.1+-(Promega Corporation, Madison, WI)にクローニングすることにより、それを構成的サイトメガロウイルス(CMV)プロモーターの制御下に置いた。

40

【0365】

HEK293細胞にGAL4-ROR_t-LBDコンストラクト(pCDNA3.1neo)及びpGL4.31 GAL4-ルシフェラーゼレポーターコンストラクト(Promega)をトランスフェクトした。トランスフェクションプロトコルはMirus Trans-IT 293試薬を使用した。室温のTrans-IT試薬の60μLアリコートに1.5mLのOptimem(Invitrogen)に滴下して加えた。得られた溶液を逆さにして混合し、室温で5~20分間インキュベートした。この試薬混合物を10μgのDNA(5μgの各発現ベクター)に加えた。得られたトランスフェクション混合物を逆さにして混合し、室温で20分間インキュベートした。

【0366】

50

トランスフェクション混合物をインキュベートしている間にHEK293細胞を回収し、トランスフェクション用に調製した。細胞が入ったフラスコから培地を吸引によって除去し、次にT75フラスコの底を覆うのに十分な量のTrypLE Express（安定トリプシン様試薬、Invitrogen）を加えた。フラスコ内の細胞が目に見えてほぐれるまでこの混合物を室温でインキュベートした（約2～5分）。等容積の完全成長培地（DMEM高グルコース/10%透析FBS/ペニシリン/ストレプトマイシン；Invitrogen）を加え、次に混合物をピペティングして単一細胞懸濁液を実現した。

【0367】

得られた懸濁液の一分量（ 1×10^7 細胞）をスピンドウンし、次に10mLの完全成長培地中に再懸濁した。これらの細胞及びトランスフェクション混合物をシングルT75フラスコに加えた。T75フラスコの内容物を混合し、37℃及び5%CO₂で一晩インキュベートした。

10

【0368】

16～24時間インキュベートした後、トランスフェクト細胞を回収して、試験化合物のスクリーニング用にプレATINGした。細胞を上記に（トランスフェクションの調製において）記載したとおり回収した。細胞をカウントし、適切な数の細胞をスピンドウンした。細胞を吸引し、次に完全成長培地中に 0.5×10^6 細胞/mLの濃度で再懸濁した。懸濁液のアリコート（20μL）を白色組織培養処理384ウェルプレートの各ウェルに加えた（10,000細胞/ウェル）。

20

【0369】

試験する化合物をDMSO中500倍の最終試験濃度に希釈し、完全成長培地で5倍の最終試験濃度に更に希釈して試験化合物溶液を提供した。細胞懸濁液を予めプレATINGした384ウェルプレートの各試験ウェルに試験化合物のアリコート（5μL）を加えた。プレートを短時間スピンドウンし、次に37℃及び5%CO₂で一晩インキュベートした。

【0370】

16～24時間インキュベートした後、ルシフェラーゼアッセイを実施した。プレート及びルシフェラーゼ試薬（例えば、One-Glo（登録商標）又はDual-Glo（登録商標）；Promega、Madison, WI）を室温に至らせた。ルシフェラーゼ試薬のアリコート（25μL）を各ウェルに加えた。プレートを短時間スピンドウンし、次に室温で10分間インキュベートした。超高感度ルミネセンスセッティングに設定したEnvisionプレートリーダー（Perkin Elmer）でルシフェラーゼシグナルを計測した。GraphPad Prismソフトウェアを用いてルシフェラーゼシグナルデータから試験化合物のIC₅₀値を計算した。

30

【0371】**パートII - 結果**

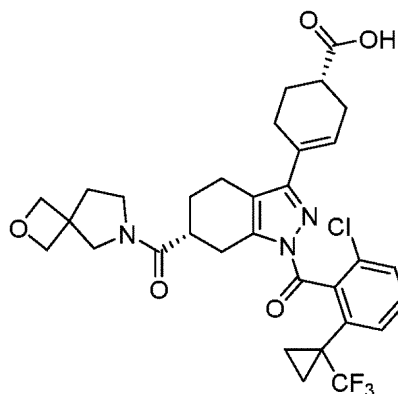
この試験化合物のアッセイ結果は、この試験化合物についての16nMのIC₅₀を示す図2にグラフ形式で提供する。

【0372】**実施例24 - 核ホルモン受容体選択性アッセイ**

40

以下の式を有する化合物（以下「試験化合物」）について、様々な核ホルモン受容体に対する活性を評価した。

【化 7 3】



10

【0373】

使用したアッセイシステムでは、活性化 GAL4 - 核ホルモン受容体 (NHR) 融合コンストラクトが上流活性化配列 (UAS) に結合してルシフェラーゼレポーター遺伝子をドライブする。選択性パネルにおいて、Gal4 DNA 結合ドメイン (DBD) は 18 個の異なる NHR のリガンド結合ドメイン (LBD) との融合タンパク質として発現し、試験化合物がこれらのタンパク質のリガンドとして働き且つルシフェラーゼの発現を調節する能力に関して分析することが可能である。実験手順及び結果は以下に提供する。

20

【0374】

パート I - 手順

HEK293 細胞に GAL4 - NHR - LBD コンストラクト (pcDNA3.1neo) 及び pGL4.31 GAL4 - ルシフェラーゼレポーターコンストラクト (Promega) をトランスフェクトし、37 及び 5% CO₂ で一晚インキュベートした。16 ~ 24 時間後、細胞を回収し、組織培養処理 384 ウェルプレートに 20 μL (10,000 細胞) / ウェルでプレATINGした。ジメチルスルホキシド (DMSO) 中の試験化合物の 10 mM ストック溶液を完全成長培地で 5 倍の最終試験濃度に段階希釈した。細胞懸濁液を予めプレATINGした 384 ウェルプレートの各試験ウェルに試験化合物溶液の 5 μL アリコートを加える。次に、プレートを短時間スピンドウし、37 及び 5% CO₂ で一晚インキュベートする。試験化合物はこれらの受容体に関してアゴニストモード及びアンタゴニストモードの両方で試験して、それがその転写活性をそれぞれ活性化又は阻害するかどうかを評価した。アゴニストモードでは、試験化合物を細胞と共に直接インキュベートした。構成的に活性でない受容体については、陽性対照として既知のアゴニストも試験する。アンタゴニストモードでは、試験化合物と共に既知の参照アゴニストをその EC₈₀ 濃度で加える。

30

【0375】

16 ~ 24 時間後、ルシフェラーゼ活性を計測した。プレート及びルシフェラーゼ試薬 (例えば、One-Glo (登録商標) 又は Dual-Glo (登録商標); Promega, Madison, WI) を室温に至らせた。次に、ルシフェラーゼ試薬の 25 μL アリコートを各ウェルに加えた。プレートを短時間スピンドウし、室温で 10 分間インキュベートした。超高感度ルミネセンスセッティングに設定した Envision プレートリーダー (Perkin Elmer) でルシフェラーゼシグナルを計測した。

40

【0376】

GraphPad Prism ソフトウェアを用いてルシフェラーゼシグナルデータから試験化合物の IC₅₀ 値を計算した。

【0377】

パート II - 結果

この試験化合物のアッセイ結果を以下の表 1 に提供し、ここで、略語 N/A はデータが利用可能でないことを意味する。

50

【 0 3 7 8 】

【 表 5 9 】

表1.

核ホルモン 受容体	アゴニストモード EC ₅₀ (μM)	アンタゴニストモード IC ₅₀ (μM)
RORγ	N/A	0.016
RORα	N/A	>10
RORβ	N/A	>10
TRα	>10	16
TRβ	>10	>10
RARα	>10	>10
RARβ	>10	>10
RARγ	>10	>10
PPARα	>10	>10
PPARβ	>10	>10
PPARγ	5.1 (部分アゴニスト)	>10
LXRα	>10	>10
LXRβ	>10	>10
FXR	>10	>10
VDR	>10	>10
PXR	8.2	N/A
RXRα	>10	>10
CAR	>10	>10

10

20

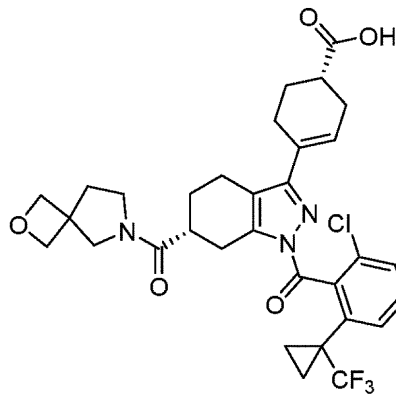
30

【 0 3 7 9 】

実施例 25 - マウス胸腺 Bcl x L 遺伝子発現アッセイ

以下の式を有する化合物（以下「試験化合物」）について、ROR の標的遺伝子である Bcl x L 遺伝子のマウス胸腺における発現を低下させる能力を評価した。

【 化 7 4 】



40

【 0 3 8 0 】

実験手順及び結果は以下に提供する。

50

【0381】

パートI - 手順

雌C57BL/6マウス(18~20g)を秤量し、次に媒体(1%Tween 80)又は漸増用量の試験化合物(0.1~30mg/kg)のいずれかを経口投与した。投与2時間後に動物を二酸化炭素(CO₂)で安楽死させ、胸腺を摘出して直ちに氷上に置いた後、処理した。Tween 80は、ポリソルベート80としても知られるポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエートである。

【0382】

48ウェル平底組織培養プレートにおいて胸腺組織試料をシリンジプランジャですり潰した。細胞を1mLリン酸緩衝生理食塩水(PBS)中に懸濁し、Falcon 70µMセルストレーナーに通して50mL遠心管に入れた。各試料からの細胞の200µLアリコート(96ウェル丸底プレート)に移した。このプレートを1200rpm及び4で遠心し、振って上清を除去し、細胞ペレットを更なる処理時まで-80で凍結した。

10

【0383】

最初の更なる処理は、リボ核酸(RNA)単離及び相補的デオキシリボ核酸(cDNA)合成からなつた。RNAはQiagen RNeasy Miniキットを使用して単離した。cDNAは、20µL反応物を用いてHigh-Capacity RNA-to-cDNAキット(Applied Biosystems)に指示されるとおり逆転写で合成した。各cDNA試料を30µLのRNアーゼフリー水で希釈した。

【0384】

StepOnePlusリアルタイムPCRシステム(Applied Biosystems)を使用したリアルタイム定量的ポリメラーゼ連鎖反応(qPCR)によって試料のBclxLの遺伝子発現を分析した。qPCRは20µL反応物で製造者のプロトコルに従い、4µLの各cDNA試料及びPower SYBRグリーンPCRマスターミックスを使用して以下のとおりの条件で実施した：変性及び活性化95で10分間、40サイクルの増幅(95で15秒間、60で1分間)、25で冷却。有意な増幅の閾値はStepOne v2.1ソフトウェアにおいて手動で設定した。BclxL遺伝子の閾値サイクル(C_t)は、ハウスキーピング遺伝子シクロフィリンAの発現に基づいてソフトウェアで自動的に計算された。目的の選択遺伝子の相対的定量化はC_t法を用いて計算した。

20

30

【0385】

パートII - 結果

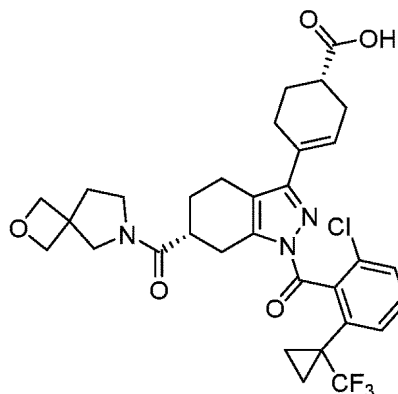
結果は図3にグラフ形式で提供し、この試験化合物がマウス胸腺におけるBclxLの発現の用量依存的な低下を実現することが実証される。

【0386】

実施例26 - マウスコラーゲン誘発関節炎モデル

以下の式を有する化合物(以下「試験化合物」)について、マウスコラーゲン誘発関節炎モデルにおいて総関節腫脹周径を低下させる能力を評価した。

【化 7 5】



10

【0387】

実験手順及び結果は以下に提供する。

【0388】

パート I - 手順

雌 DBA/1J マウス (Jackson Laboratories、7~8 週齢) を受け取り、約 1 週間順化させた。免疫当日、等容積の完全フロイントアジュバント (CF A、Chondrex #7001) 及びコラーゲン 2 型溶液 (ウシ供給源、Chondrex #20022) を、組織ホモジナイザーを使用して氷上でホモジナイズすることによりエマルジョンを新鮮に調製した。0.1 mL の容積のこのエマルジョンを、イソフルランで軽度麻酔した各マウスの尾基底部に皮下注射した。麻酔から覚醒したマウスは餌及び水を自由に摂取させた。

20

【0389】

免疫 18 日後、全ての動物で疾患の進行が同期するように促進するため、マウスに 0.2 mL 生理食塩水中 40 µg のリポ多糖 (LPS、Sigma #L4005) を腹腔内注射した。LPS 注射の 7 日後、膝関節腫脹に関して、デジタルノギスを使用して各膝関節を計測し、総関節周径を計算することによってマウスを評価した。次に、4 つの膝関節の総膝関節周径を用いてマウスを等しい平均周径の治療群に無作為化した。

30

【0390】

治療群に割り付けた後、マウスに媒体としての 1% Tween 80 又は 3、10、又は 30 mg/kg の試験化合物を経口投与 (10 mL/kg) した。試験期間にわたってこの投与を 1 日 2 回、8 時間及び 16 時間の間隔で継続した。陽性対照として、1 つのマウス群が 25 mg/kg の Jak 阻害薬 (Jak inhibitor) トファシチニブを 1 日 1 回受けた。関節は週 2~3 回計測した。

【0391】

パート II - 結果

結果は図 4 にグラフ形式で提供し、この試験化合物が総関節周径の用量依存的な低下をもたらしたことが実証される。

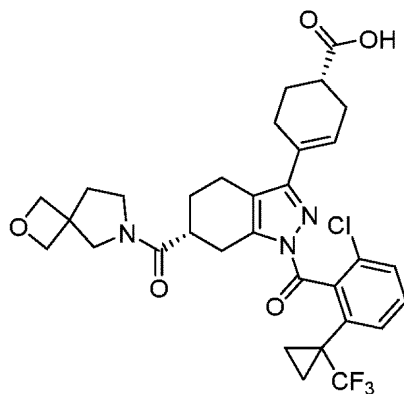
40

【0392】

実施例 27 - ヒトエキソピボ IL-17 発現アッセイ

以下の式を有する化合物 (以下「試験化合物」) について、ヒト全血試料中においてエキソピボでインターロイキン-17 (IL-17) の発現を阻害する能力を、qPCR を用いて評価した。

【化 7 6】



10

【0393】

実験手順及び結果は以下に提供する。

【0394】

パートI - 手順

ナトリウムヘパリンチューブにヒト全血を採取し、T細胞アクチベーター(0.5 μg/mL可溶性抗CD3/28、10 ng/mL IL-1、及び10 ng/mL IL-23 [R&D Systems])を加えた。血液の1.5 mLアリコートに試験化合物を加え、試料を37℃、5% CO₂で18~22時間インキュベートした。

20

【0395】

インキュベーション後、2 mL エッペンドルフチューブに全血試料を移し、6000 rpmで3分間スピンドウンした。上清を廃棄した後、各チューブに1.0 mLのTRI Sure (BioLine)を加え、内容物をボルテックスすることにより混合し、この試料を14000 rpmで4℃において10分間スピンドウンした。得られた上清を2 mL エッペンドルフチューブに移し、0.27 mLのクロロホルムを加え、この試料を室温に15分間維持した。12000 × gで4℃において10分間遠心した後、0.6 mLのRNA含有上相を新しいチューブに移した。イソプロパノール(100%、1 mL)を加え、チューブを氷上で15分間冷却してRNAを沈殿させた。12000 × gで4℃において10分間遠心した後、得られたRNAペレットを更なる処理時まで-20℃で保存した。

30

【0396】

更なる処理はRNA単離及びcDNA合成からなつた。RNAはQiagen RNeasy Miniキットを使用して単離及び精製した。cDNAは、20 μL反応物を用いてHigh-Capacity RNA-to-cDNAキット(Applied Biosystems)に指示されるとおり逆転写で合成した。各cDNA試料を30 μLの水で希釈した。

【0397】

StepOne PlusリアルタイムPCRシステム(Applied Biosystems)を使用したリアルタイムqPCRによって試料のIL-17の遺伝子発現を分析した。qPCRは20 μL反応物で製造者のプロトコルに従い、4 μLの各cDNA試料及びPower SYBRグリーンPCRマスターミックスを使用して以下のとおりの条件で実施した：変性及び活性化95℃で10分間、40サイクルの増幅(95℃で15秒間、60℃で1分間)、25℃で冷却。有意な増幅の閾値はStepOne v2.1ソフトウェアにおいて手動で設定した。各遺伝子の閾値サイクル(C_t)は、ハウスキピング遺伝子シクロフィリンAの発現に基づいてソフトウェアで自動的に計算された。目的の選択遺伝子の相対的定量化はC_t法を用いて計算した。

40

【0398】

パートII - 結果

結果は図5にグラフ形式で提供し、このアッセイでは試験化合物によるIL-17発現

50

の阻害に関して15 nMのIC₅₀が実証される。

【0399】

参照による援用

本明細書において参照される特許文献及び科学論文の各々の開示全体は、あらゆる目的のために参照によって援用される。

【0400】

均等物

本発明は、その趣旨又は本質的特徴から逸脱することなく他の特定の形態で具体化され得る。従って、前述の実施形態は、あらゆる点で本明細書に記載される本発明を限定するよりむしろ例示するものと見なされなければならない。従って、本発明の範囲は、前述の説明によるのではなく、添付の特許請求の範囲によって指示され、及び範囲内のあるあらゆる変更形態である。

10

【図1】

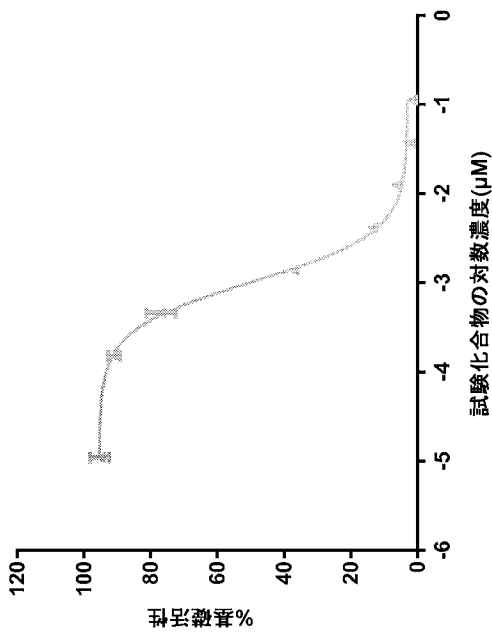


図1.

【図2】

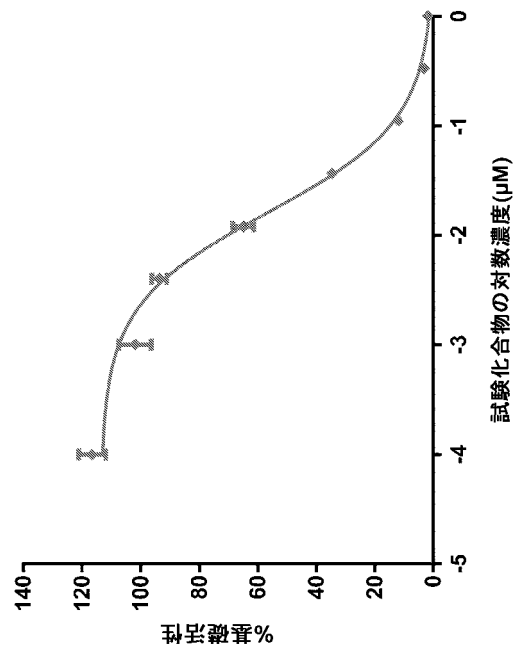


図2.

【 図 3 】

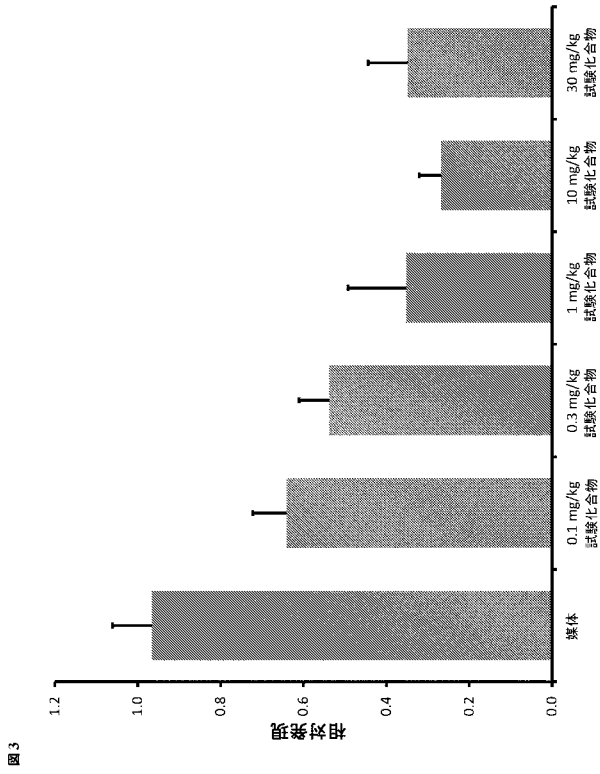


図 3

【 図 4 】

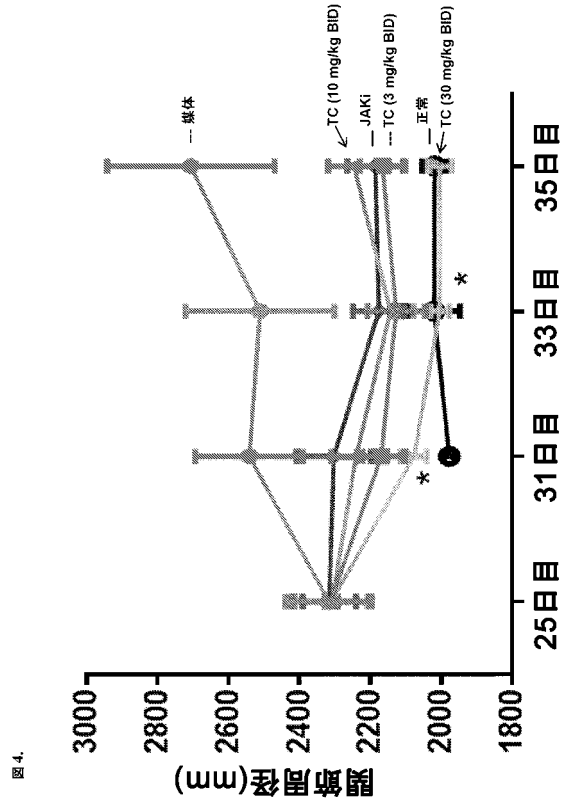


図 4

【 図 5 】

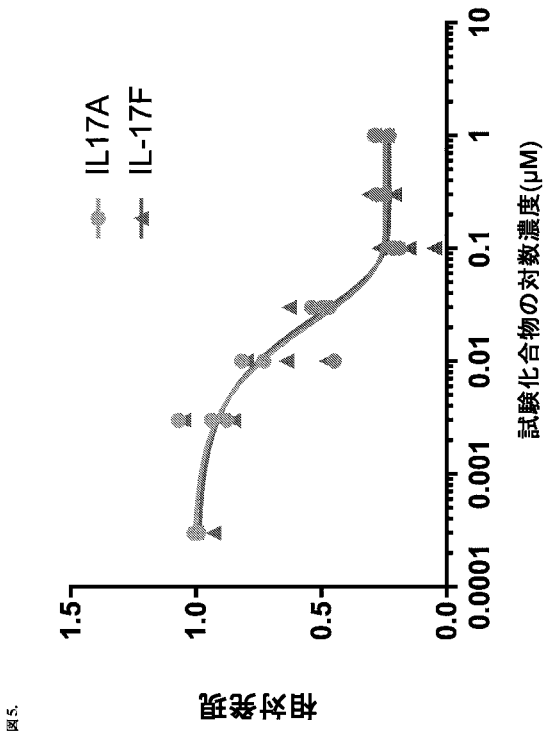


図 5

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2016/059063
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <p style="text-align: center;">[See Supplemental Sheet]</p>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
STN (Registry, CAPLUS): Sub-structure search based on Formula I as defined in claim 1		
Espacenet, Internal Databases: Applicant / inventor name search		
Keywords (google patents): ROR, gamma, bicyclic, indazole, pyrazole (and similar terms)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 20 January 2017	Date of mailing of the international search report 20 January 2017	
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustalia.gov.au	Authorised officer Philip Young AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61-2-6225-6160	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/US2016/059063
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014/026327 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 20 February 2014 Abstract; examples; and claims	1-42
A	WO 2014/028589 A2 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 20 February 2014 Abstract; examples; and claims	1-42
A	WO 2014/028597 A2 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 20 February 2014 Abstract; examples; and claims	1-42
A	WO 2012/106995 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP. et al.) 16 August 2012 Abstract; examples; and claims	1-42
P,A	WO 2016/130818 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 18 August 2016 Abstract; examples; and claims	1-42
P,A	WO 2016/128908 A1 (ADVINUS THERAPEUTICS LIMITED) 18 August 2016 Abstract; examples; and claims	1-42
P,A	JP 2016/141632 A (DAIICHI SANKYO CO.) 08 August 2016 Abstract; examples; and claims	1-42

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2016/059063
Supplemental Box – IPC Marks	
<p><i>C07D 487/10 (2006.01)</i></p> <p><i>C07D 403/06 (2006.01)</i></p> <p><i>C07D 403/14 (2006.01)</i></p> <p><i>C07D 403/12 (2006.01)</i></p> <p><i>C07D 491/107 (2006.01)</i></p> <p><i>C07D 487/04 (2006.01)</i></p> <p><i>C07D 491/048 (2006.01)</i></p> <p><i>C07D 231/56 (2006.01)</i></p> <p><i>C07D 405/12 (2006.01)</i></p> <p><i>A61K 31/416 (2006.01)</i></p> <p><i>A61K 31/495 (2006.01)</i></p> <p><i>A61K 31/506 (2006.01)</i></p> <p><i>A61K 31/454 (2006.01)</i></p> <p><i>A61K 31/4439 (2006.01)</i></p> <p><i>A61K 31/4162 (2006.01)</i></p> <p><i>A61K 31/445 (2006.01)</i></p> <p><i>A61P 29/00 (2006.01)</i></p> <p><i>A61P 37/00 (2006.01)</i></p> <p><i>A61P 19/02 (2006.01)</i></p> <p><i>A61P 11/06 (2006.01)</i></p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2016/059063	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2014/026327 A1	20 February 2014	WO 2014026327 A1	20 Feb 2014
		AU 2013302725 A1	05 Mar 2015
		CA 2881688 A1	20 Feb 2014
		CN 104853757 A	19 Aug 2015
		EP 2884981 A2	24 Jun 2015
		IN 1156DEN2015 A	26 Jun 2015
		JP 2015526441 A	10 Sep 2015
		KR 20150042266 A	20 Apr 2015
		MX 2015001941 A	14 Aug 2015
		RU 2015108894 A	10 Oct 2016
		US 2015218096 A1	06 Aug 2015
		WO 2014028589 A2	20 Feb 2014
		WO 2014/028589 A2	20 February 2014
AU 2013302725 A1	05 Mar 2015		
CA 2881688 A1	20 Feb 2014		
CN 104853757 A	19 Aug 2015		
EP 2884981 A2	24 Jun 2015		
IN 1156DEN2015 A	26 Jun 2015		
JP 2015526441 A	10 Sep 2015		
KR 20150042266 A	20 Apr 2015		
MX 2015001941 A	14 Aug 2015		
RU 2015108894 A	10 Oct 2016		
US 2015218096 A1	06 Aug 2015		
WO 2014026327 A1	20 Feb 2014		
WO 2014/028597 A2	20 February 2014		
		AU 2013302644 A1	05 Mar 2015
		CA 2881696 A1	20 Feb 2014
		CN 104822376 A	05 Aug 2015
		EP 2884976 A2	24 Jun 2015
		JP 2015526443 A	10 Sep 2015
		KR 20150041800 A	17 Apr 2015
		RU 2015108898 A	10 Oct 2016
		US 2015191434 A1	09 Jul 2015
		US 9487490 B2	08 Nov 2016
		WO 2014026328 A1	20 Feb 2014

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2016/059063	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2012/106995 A1	16 August 2012	WO 2012106995 A1	16 Aug 2012
		AU 2012214029 A1	29 Aug 2013
		CA 2828059 A1	16 Aug 2012
		CN 103748076 A	23 Apr 2014
		EP 2487159 A1	15 Aug 2012
		EP 2683693 A1	15 Jan 2014
		JP 2014509316 A	17 Apr 2014
		JP 5934721 B2	15 Jun 2016
		KR 20140044791 A	15 Apr 2014
		MX 2013009149 A	17 Feb 2014
		RU 2013141528 A	20 Mar 2015
		US 2014038942 A1	06 Feb 2014
		US 9095583 B2	04 Aug 2015
		US 2015297566 A1	22 Oct 2015
WO 2016/130818 A1	18 August 2016	WO 2016130818 A1	18 Aug 2016
WO 2016/128908 A1	18 August 2016	WO 2016128908 A1	18 Aug 2016
JP 2016/141632 A	08 August 2016	JP 2016141632 A	08 Aug 2016
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	1/14 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	7/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/14
A 6 1 P	21/04 (2006.01)	A 6 1 P	7/04
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/04
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
C 0 7 D	403/06 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 K	31/416 (2006.01)	C 0 7 D	403/06
C 0 7 D	487/10 (2006.01)	A 6 1 K	31/416
C 0 7 D	403/14 (2006.01)	C 0 7 D	487/10
A 6 1 K	31/4178 (2006.01)	C 0 7 D	403/14
A 6 1 K	31/4196 (2006.01)	A 6 1 K	31/4178
C 0 7 D	403/12 (2006.01)	A 6 1 K	31/4196
C 0 7 D	491/107 (2006.01)	C 0 7 D	403/12
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	491/107
A 6 1 K	31/499 (2006.01)	C 0 7 D	487/04 1 3 7
C 0 7 D	491/048 (2006.01)	A 6 1 K	31/499
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	C 0 7 D	491/048
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
C 0 7 D	405/12 (2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	C 0 7 D	405/12
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	A 6 1 K	31/454
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	C 0 7 D	401/12
A 6 1 K	31/4162 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K	31/497 (2006.01)	C 0 7 D	487/04 1 3 8
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	A 6 1 K	31/4162
C 0 7 D	401/06 (2006.01)	A 6 1 K	31/497
		C 0 7 D	401/14
		C 0 7 D	401/06

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

(特許庁注: 以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

- (74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
- (74)代理人 100129713
弁理士 重森 一輝
- (74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司
- (74)代理人 100143823
弁理士 市川 英彦
- (74)代理人 100151448
弁理士 青木 孝博
- (74)代理人 100196483
弁理士 川崎 洋祐
- (74)代理人 100203035
弁理士 五味淵 琢也
- (74)代理人 100185959
弁理士 今藤 敏和
- (74)代理人 100160749
弁理士 飯野 陽一
- (74)代理人 100160255
弁理士 市川 祐輔
- (74)代理人 100202267
弁理士 森山 正浩
- (74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和
- (74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文
- (72)発明者 ラポイント, プレア・ティー
アメリカ合衆国、0 2 1 1 5 ・マサチューセッツ、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・
3 3
- (72)発明者 フラー, ピーター・エイチ
アメリカ合衆国、0 2 1 1 5 ・マサチューセッツ、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・
3 3
- (72)発明者 ギュナイドゥン, ハカン
アメリカ合衆国、0 2 1 1 5 ・マサチューセッツ、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・
3 3
- (72)発明者 リュー, クン
アメリカ合衆国、0 2 1 1 5 ・マサチューセッツ、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・
3 3
- (72)発明者 スコット, マーク・イー
カナダ国、ティー6エイチ・4ピー6・アルバータ、エドモントン、1 4 2 ・ストリート・ノース
ウエスト・5 2 0 7
- (72)発明者 トロッター, ビー・ウェルズリー
アメリカ合衆国、0 2 1 1 5 ・マサチューセッツ、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・
3 3
- (72)発明者 ジャーン, ホンジュン
アメリカ合衆国、0 2 1 1 5 ・マサチューセッツ、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・
3 3

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA04 BB02 BB04 BB05 BB08 CC02 CC04 CC15 CC16
EE01 EE02 EE03 FF01 GG01 HH04
4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB02 BB04 BB08 BB09 CC22 CC25

	CC34	CC41	CC73	DD02	DD03	DD10	DD12	DD22	EE01	
4C086	AA01	AA02	AA03	BC37	BC38	BC48	BC50	BC60	CB02	CB03
	CB22	GA02	GA07	GA08	MA01	MA04	MA17	MA23	MA35	MA37
	MA41	MA43	MA52	MA55	MA63	MA66	NA14	ZA01	ZA51	ZA53
	ZA59	ZA62	ZA68	ZA69	ZA89	ZA94	ZA96	ZB07	ZB08	ZB11
	ZB15	ZC02	ZC41							