(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7641238号
(P7641238)

(45)発行日　令和7年3月6日(2025.3.6)

(24)登録日　令和7年2月26日(2025.2.26)

(51)国際特許分類

C07D 471/14 (2006.01)	C07D 471/14	102
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 487/04	138
A61K 31/416 (2006.01)	A61K 31/416	
A61K 31/4178 (2006.01)	A61K 31/4178	
A61K 31/4184 (2006.01)	A61K 31/4184	

FI

請求項の数　16　（全703頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-567819(P2021-567819)
(86)(22)出願日　令和2年5月14日(2020.5.14)
(65)公表番号　特表2022-532340(P2022-532340A)
(43)公表日　令和4年7月14日(2022.7.14)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/032832
(87)国際公開番号　WO2020/247160
(87)国際公開日　令和2年12月10日(2020.12.10)
審査請求日　令和5年5月2日(2023.5.2)
(31)優先権主張番号　62/847,562
(32)優先日　令和1年5月14日(2019.5.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/004,813
(32)優先日　令和2年4月3日(2020.4.3)
最終頁に続く

(73)特許権者　598032106
バーテックス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド
ＶＥＲＴＥＸ ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ ＩＮＣＯＲＰＯＲＡＴＥＤ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(72)発明者　バンダレージ， ユプル キールティ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニ
最終頁に続く

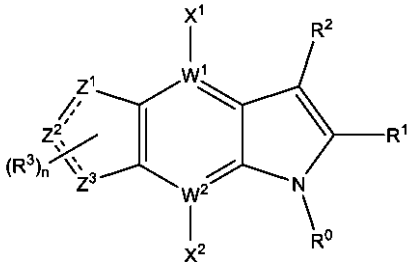
(54)【発明の名称】　α－１抗トリプシンモジュレーターとしての縮合三環系ピロール

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式（Ｉ）の化合物、

【化２６４】



（Ｉ）、

その互変異性体、上述のいずれかの薬学的に許容される塩、および／または上述のいずれかの重水素化誘導体であって、

式中、

（ｉ）R^0が、以下から選択され、

（ａ）C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、前記アルキル基が、１～４個のR^Aで任意に置換される、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに

（ｂ）１～４個のＲ^{A}で任意に置換された５～１４員の芳香族環であって、
各Ｒ^{A}が、独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、チオール、スルホン酸、スルホンアミド、スルフィンアミド、アミノ、アミド、カルボン酸、５～１０員の芳香族環、ならびにＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基から選択され、
Ｒ^{A}の前記アミド中のアミド窒素原子が、オキソで任意にさらに置換されたヘテロシクリル基で任意に置換され、
前記Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルスルフィンアミド、アミノアルキル、およびアルキルアミドから選択され、
前記５～１０員の芳香族環ならびにＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基が、ハロゲン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基ならびにメトキシから独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、
Ｒ^{A}基が、Ｒ^{2}基上のＲ^{B}基に任意に結合される、５～１４員の芳香族環、
（ｉｉ）Ｒ^{1}が、以下から選択され、
（ａ）水素、
（ｂ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、前記アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
シアノアルキル、
ヒドロキシ、
アルキルスルホニル、ならびに
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、前記Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル基およびアルキル基から独立して選択され、前記Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、
（ｃ）
ハロゲン、
シアノ、
シアノアルキル、
スルホン、
スルホンアミド、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンまたはアルコキシ基で任意に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基または環状チオアルキル基、
（ｄ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖または分枝鎖アルキル基で任意に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、
（ｅ）
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される１個または２個の置換基で任意に置換された、アミノスルホニル基、
（ｆ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニルアミノ基、ならびに
（ｇ）
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される１または２個の置換基で任意に置換された、ホスフィンオキシド基、
（ｈ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状トリアルキルシリル基、
（ｉ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルアミド、
（ｉｉｉ）Ｒ^{2}が、Ｏ、ＮおよびＳから独立して選択される０～４個のヘテロ原子を含む

５～６員の芳香族環から選択され、前記５員の芳香族環が、１～４個のＲ^{B}基で任意に置換され、前記６員の芳香族環が、１～５個のＲ^{B}基で任意に置換され、前記Ｒ^{B}基が、独立して、

アミドであって、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基（ヘテロアリールで任意に置換された）、４～６員ヘテロシクリル（オキソ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ヒドロキシアルキル、アミド、アルキルスルホニル、およびアセトアミドで任意に置換された）から独立して選択される１～３個の基で任意に置換されるか、または前記アミド窒素原子が、３～８員ヘテロシクリル環（アルキルスルホニルまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基で任意に置換された）の一部を形成する、アミド、

イミダゾリジン－２，４－ジオン、

ヘテロシクリルであって、オキソ、アシル、ならびにＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基（オキソ、ヒドロキシ、およびアシルから独立して選択される１～３個の基で任意にさらに置換された）から独立して選択される１個以上の基で任意に置換された、ヘテロシクリル、

Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、または環状アルキル基で任意にエステル化された亜リン酸、

ジ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルホスフィンオキシド、

Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、または環状アルキル基で任意にエステル化された（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルホスフィン酸、

ハロゲン、

シアノ、

ヒドロキシ、

ウロン酸またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、もしくは環状アルキル基で任意にエステル化されたカルボン酸、

オキソ、

ジヒドロキシルボリル、

Ｏ、Ｎ、およびＳから独立して選択される０～４個のヘテロ原子を含む５および６員の芳香族環であって、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１個または２個の置換基で任意に置換され、これらが、

ヒドロキシ、

カルボン酸、

ピロリジン－２－オン、

Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに

Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、ならびに

Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、５および６員の芳香族環、

スルホン酸、

アルキルスルホンアミド、

Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、

アミノスルホニル基であって、

Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される１個または２個の置換基で任意に置換された、アミノスルホニル基、

Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、

ハロゲン、

ヒドロキシ、

カルボン酸、

Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、

オキソで任意に置換されたヘテロシクリル、および

アミド、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、

C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基であって、
ハロゲン、
ヒドロキシ、
カルボン酸、
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、ならびに
テトラゾリル基であって、
ハロゲン、
ヒドロキシ、
カルボン酸、
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から選択される置換基で任意に置換された、テトラゾリル基、から選択され、
前記５員または６員の芳香族環上の２つの隣接する水素が、Ｏ、Ｎ、およびＳから独立して選択される０～４個のヘテロ原子を含む第２の５員または６員の芳香族環への結合によって置き換えられて、１～６個のR^B基で任意に置換された二環式R^2基を形成することができ、
（ｉｖ）X^1およびX^2が、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基から選択され、前記C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキル基から独立して選択され、前記C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、１～４個の独立して選択されるハロゲンによって任意に置換され、
（ｖ）W^1およびW^2の各々が、独立して、ＣおよびＮから選択され、
（ｖｉ）Z^2とZ^3との間の
【化２６５】

が、二重結合であり、そしてZ^1とZ^2との間の
【化２６６】

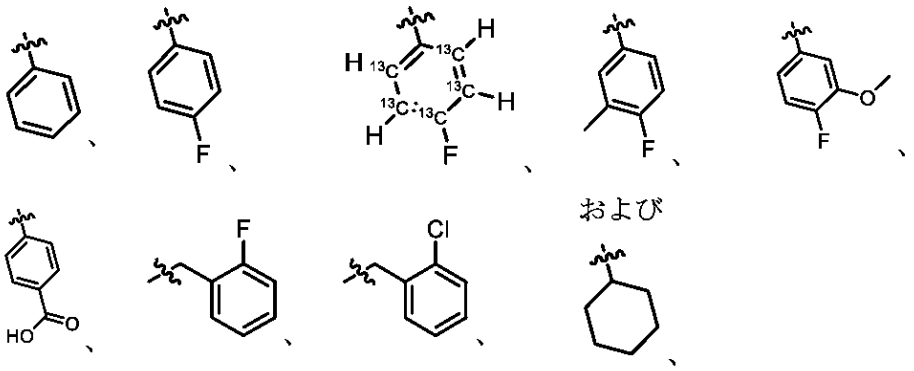
が単結合であり、
（ｖｉｉ）各R^3が、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびにC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から選択され、前記C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに前記C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基が、ハロゲン、ヒドロキシ基、およびカルボン酸から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、
（ｖｉｉｉ）ｎが、０、１、２、および３から選択される整数であり、
（ｉｘ）Z^1およびZ^2が窒素であり、そしてZ^3が、炭素および窒素から選択され、炭素または窒素の価電子が、水素原子、ハロゲン、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびにC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基で完了し、前記C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに前記C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基が、ハロゲン、ヒドロキシ基、およびカルボン酸から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、
式（Ｉ）の化合物、その互変異性体、上述のいずれかの薬学的に許容される塩、および／または上述のいずれかの重水素化誘導体。
【請求項２】
R^0が、アリール環、ヘテロアリール環、およびC_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状ア

ルキル基から選択され、これらの各々が、ハロゲン、カルボン酸、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、アリール環、ならびにヘテロアリール環から独立して選択される１～２個の置換基で任意に置換されている、請求項１に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。

【請求項３】

Ｒ^{0}が、

【化２６７】



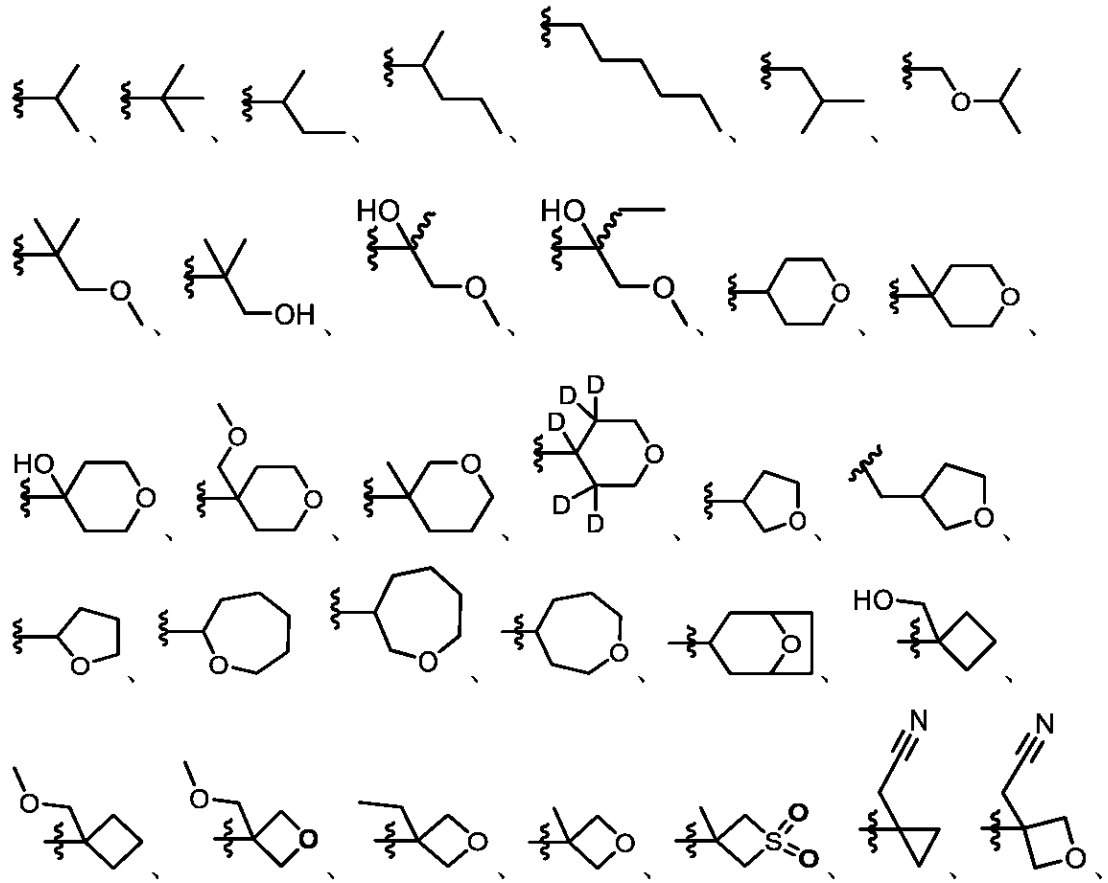
から選択される、請求項１または２に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。

【請求項４】

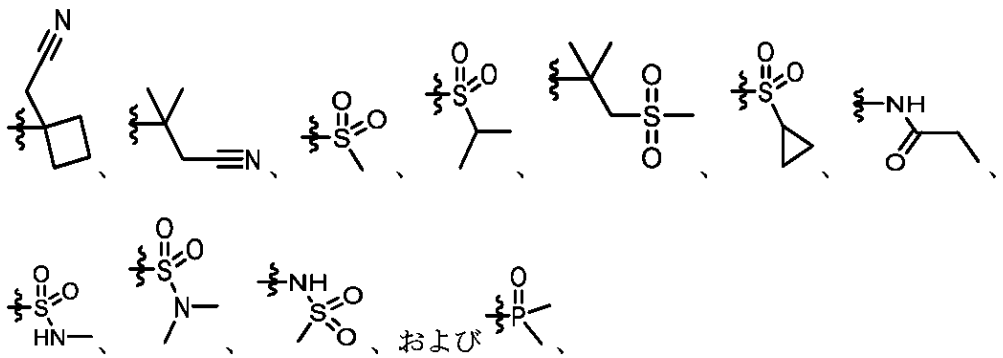
Ｒ^{1}が、

水素、メチル、トリメチルシリル、トリフルオロメチル、

【化２６８】



【化２６９】

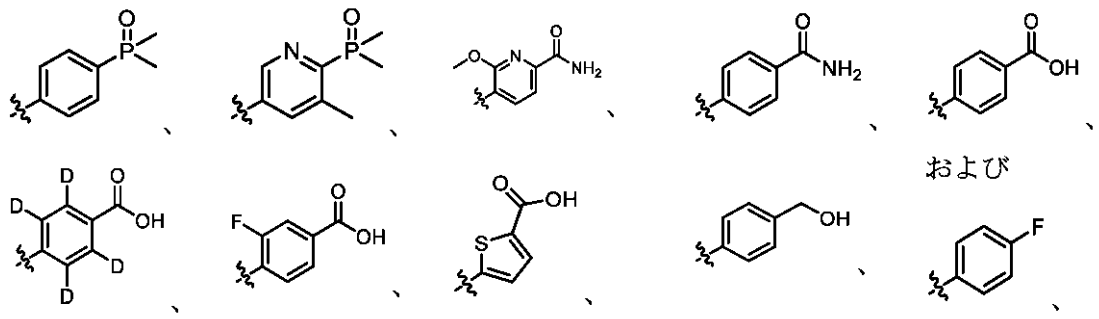


から選択される、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。

【請求項５】

Ｒ^{2}が、

【化２７０】



から選択される、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。

【請求項６】

各R^3が、独立して、水素、重水素、ハロゲン、C_1～C_6直鎖アルキル基、およびヘテロシクリル基から選択される、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。

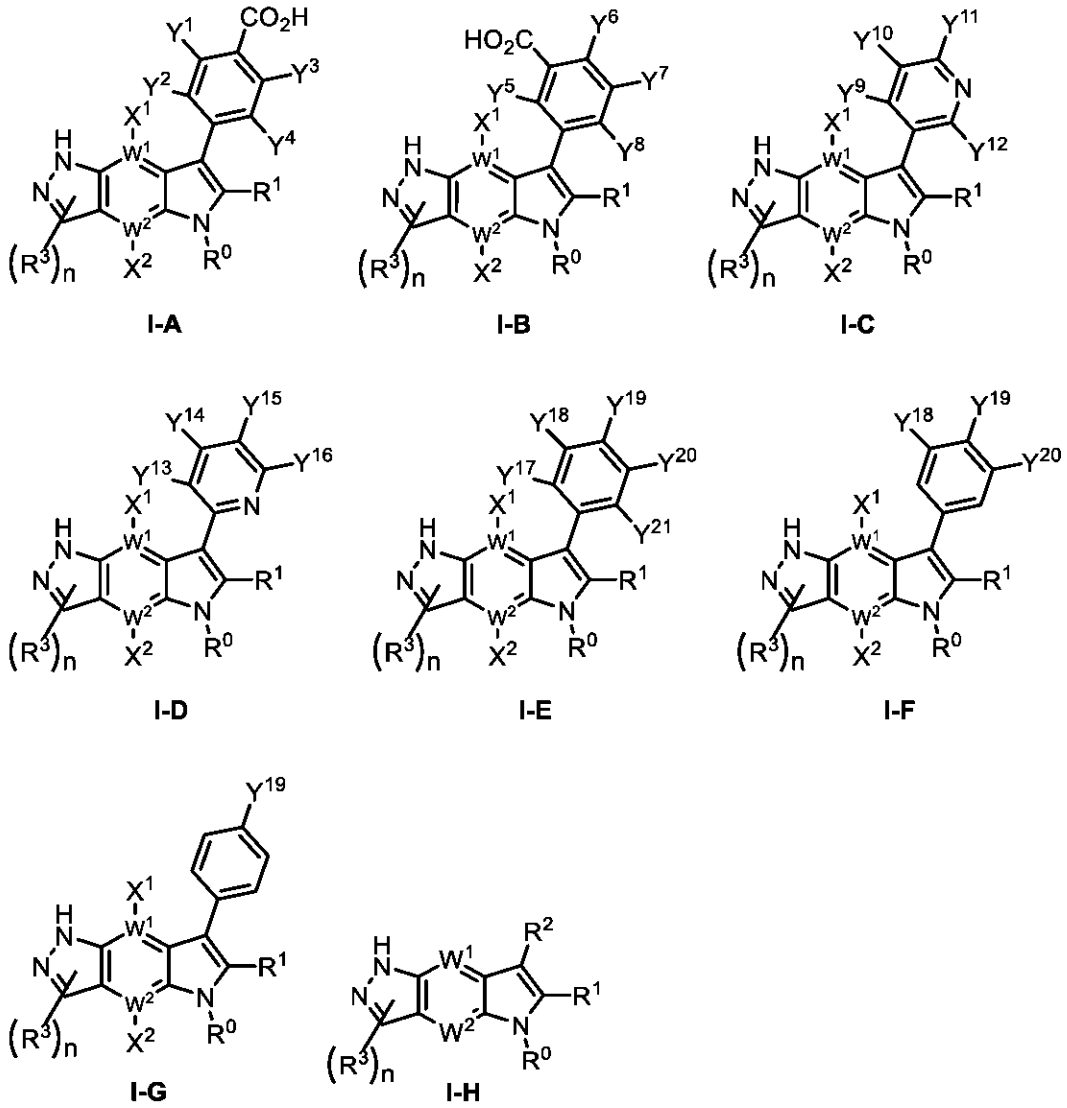
【請求項７】

X^1およびX^2が、独立して、水素およびハロゲンから選択される、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。

【請求項８】

式Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈの化合物から選択される、請求項１に記載の化合物、

【化２７１】



その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体であって、式中、

R^0、R^1、R^2、R^3、およびｎが、式（Ｉ）の化合物について定義され、

X^1およびX^2が、独立して、水素およびフッ素から選択されるか、またはX^1が、フッ素であり、X^2が、水素であるか、またはX^2が、フッ素であり、X^1が、水素であるか、またはX^1およびX^2が、各々水素であり、

W^1およびW^2の各々が、独立して、ＣおよびＮから選択され、

Y^1、Y^2、Y^3、およびY^4が、独立して、

水素、

シアノ、

ハロゲン基、

C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、

C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基であって、

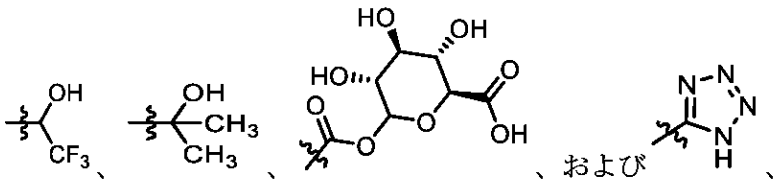
ヒドロキシ、

C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに

C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、

から選択され、
Y^5、Y^6、Y^7、およびY^8が、独立して、
水素、
ハロゲン基、
ヒドロキシ、
１～４個の独立して選択されるハロゲン置換基で任意に置換された、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から選択され、
Y^9、Y^{10}、Y^{11}、Y^{12}、Y^{13}、Y^{14}、Y^{15}、およびY^{16}が、独立して、
カルボン酸、
水素、
ハロゲン基、
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、
１～４個の独立して選択されるハロゲン置換基で任意に置換された、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から選択され、
Y^{17}、Y^{18}、Y^{19}、Y^{20}、およびY^{21}が、独立して、
水素、
カルボン酸、
ハロゲン基、
シアノ、
ヒドロキシ、
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、これらが、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
カルボン酸、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、
カルボン酸基で任意に置換されたC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、
ジヒドロキシボリル、
スルホン酸、
ウロン酸で任意にエステル化されたカルボン酸、
テトラゾリル基、
アミノスルホニル基であって、
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１個または２個の置換基で任意に置換された、アミノスルホニル基、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、から選択されるが、
但し、式Ｉ～Ｅにおいて、Y^{17}、Y^{18}、Y^{19}、Y^{20}、およびY^{21}のうちの少なくとも１つが、水素であることを条件とする、
式Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈの化合物から選択される、請求項１に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。
【請求項９】
Y^{17}、Y^{18}、Y^{19}、Y^{20}、およびY^{21}のうちの１つ以上が、メチル、メトキシ、シアノ、フッ素、ヒドロキシ、－CF_3、－$B(OH)_2$、－SO_2NHMe、－SO_2Me、－SO_2H、－CH_2CO_2H、

【化２７２】

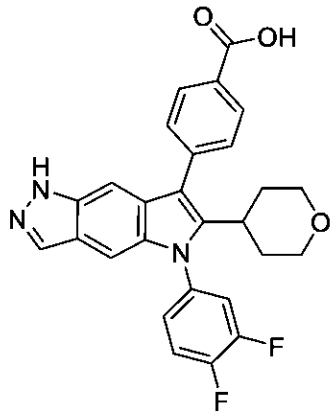
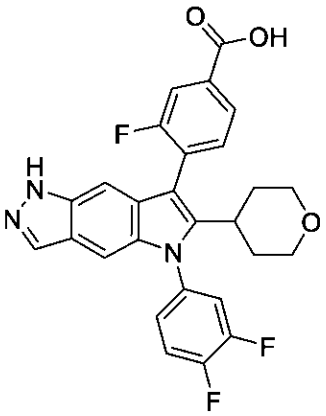
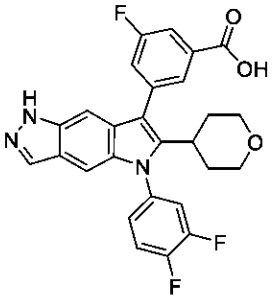
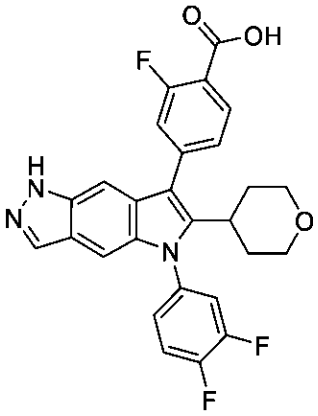
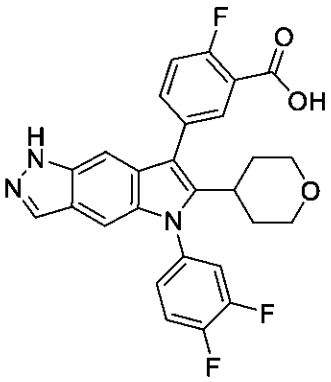
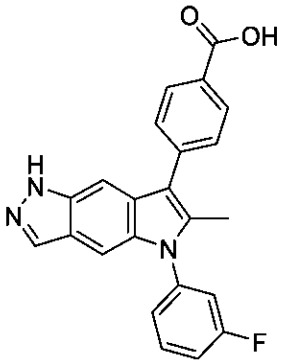
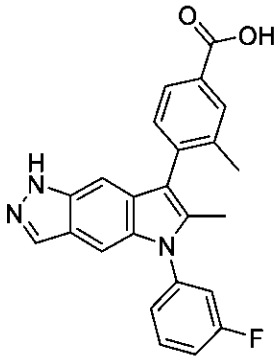
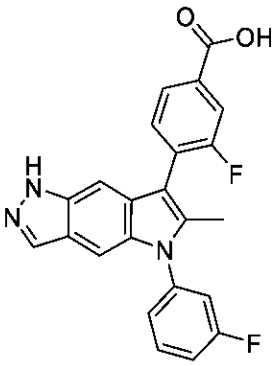
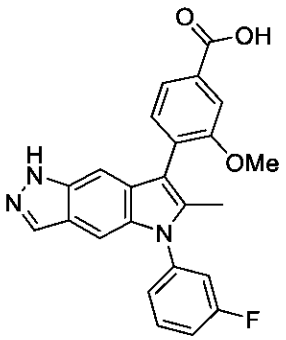


から選択される、請求項８に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。

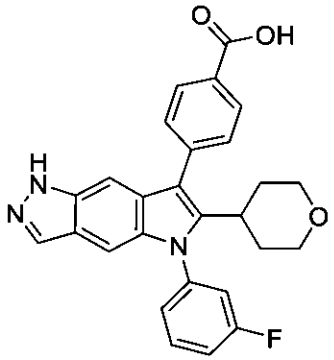
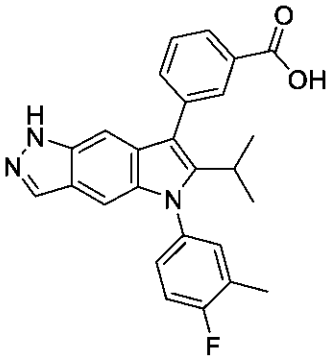
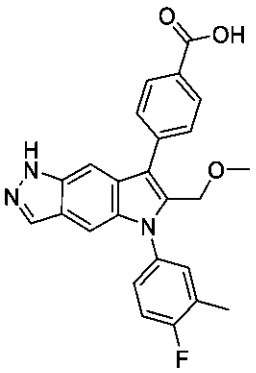
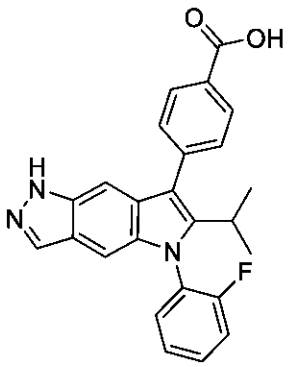
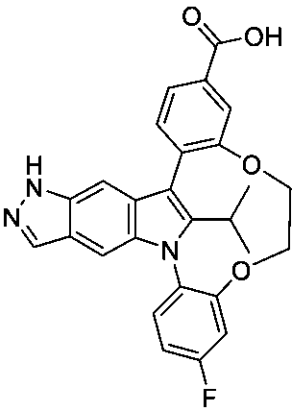
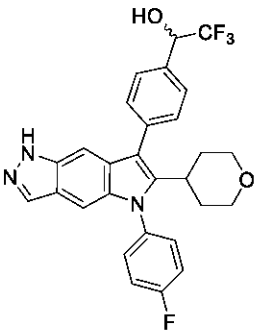
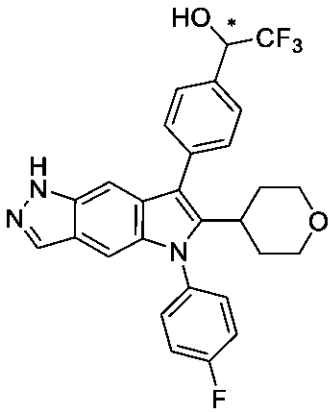
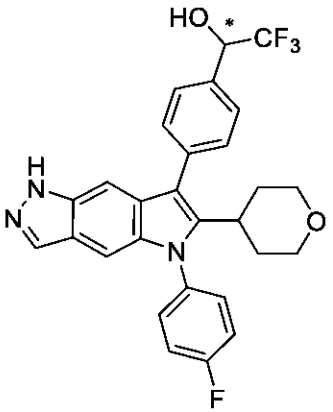
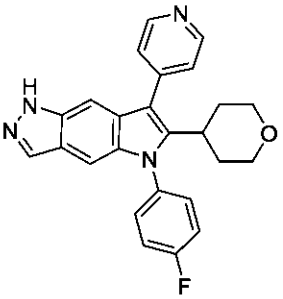
【請求項１０】

以下から選択される、化合物、

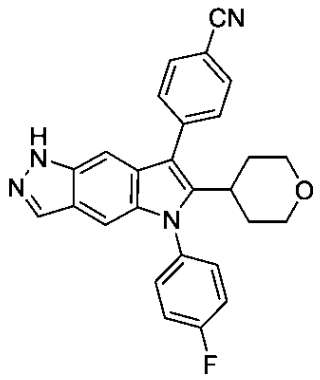
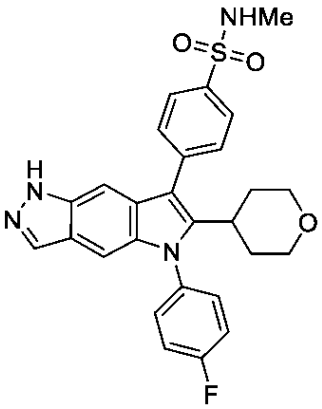
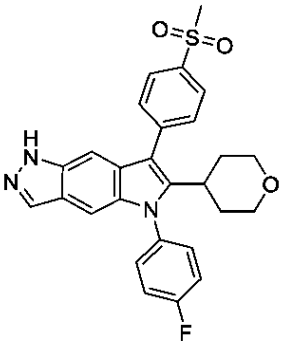
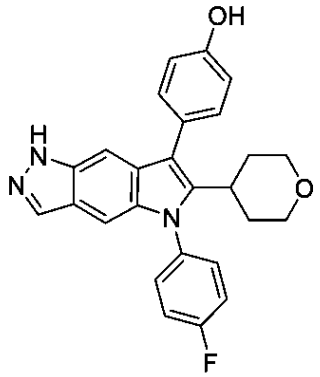
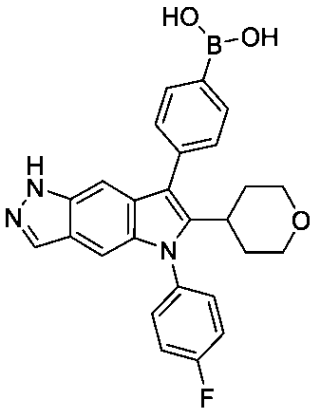
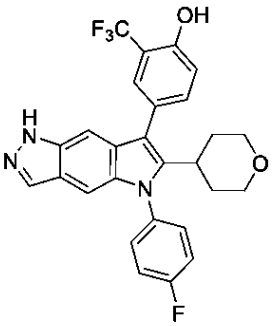
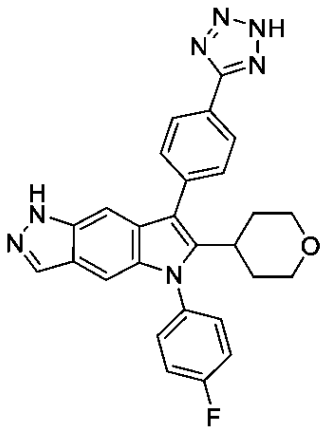
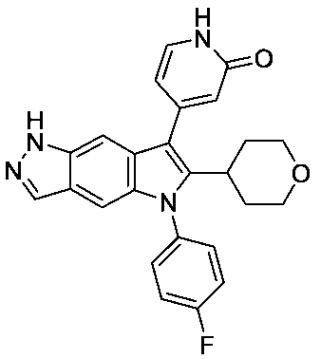
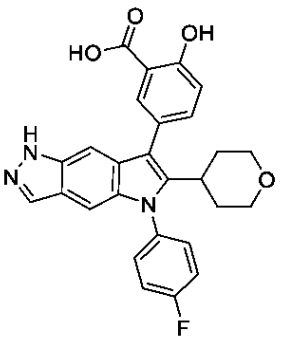
【化２７３】

1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		

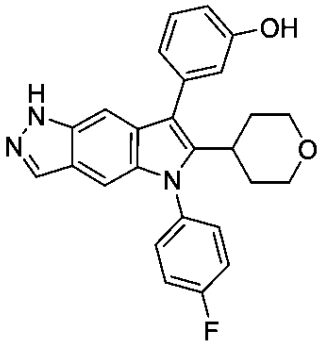
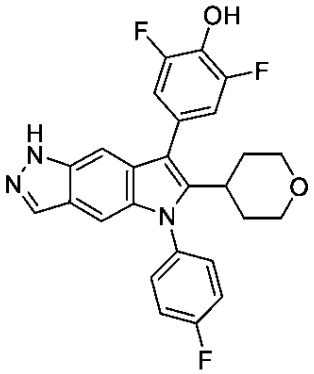
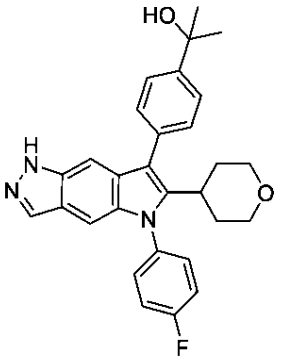
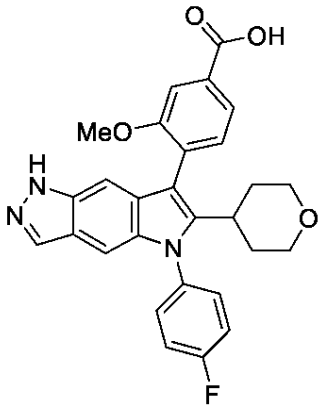
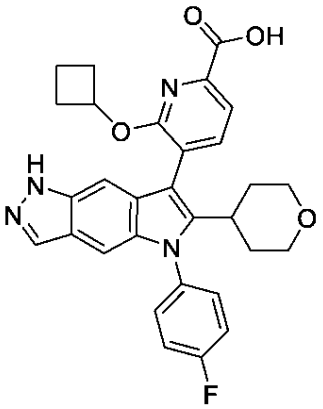
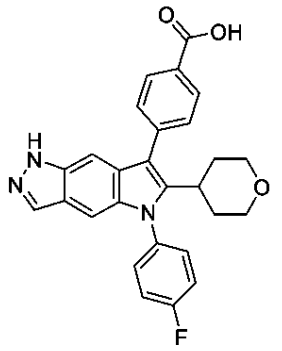
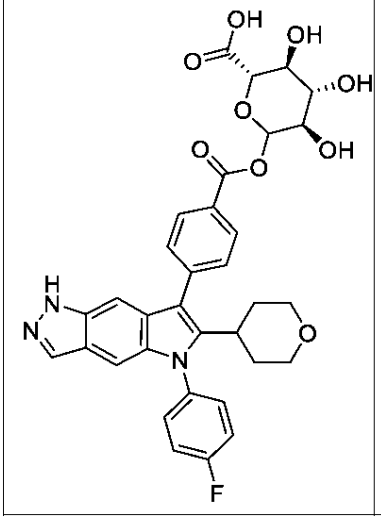
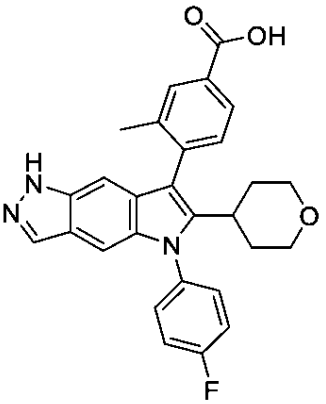
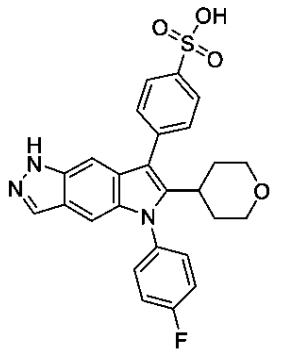
【化２７４】

１０	１１	１２
		
１３	１４	１５
		
１６	１７	１８
		

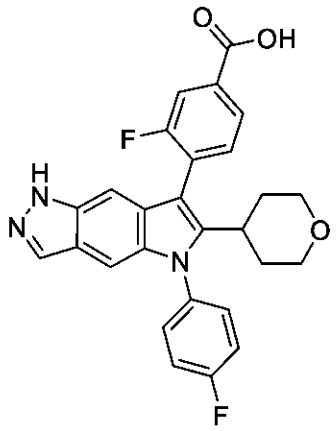
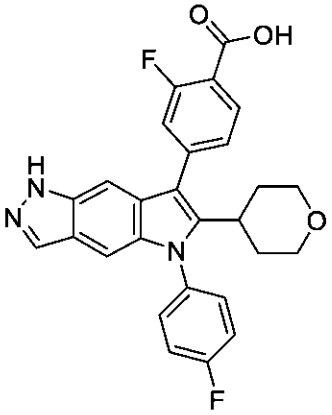
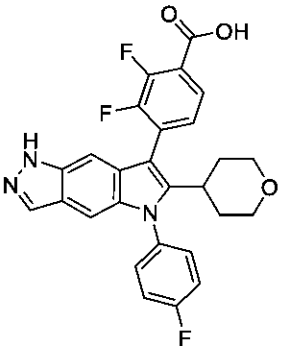
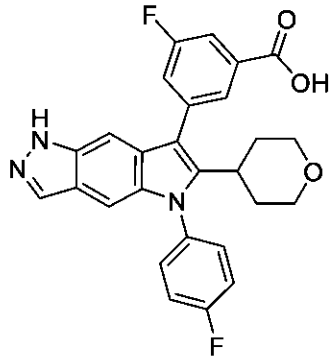
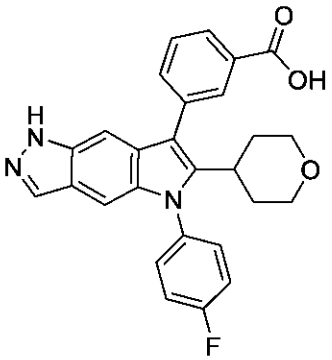
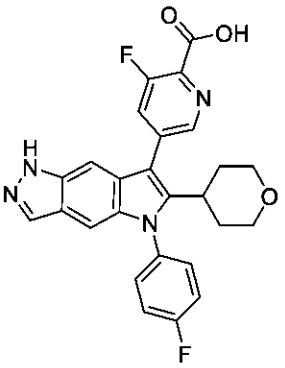
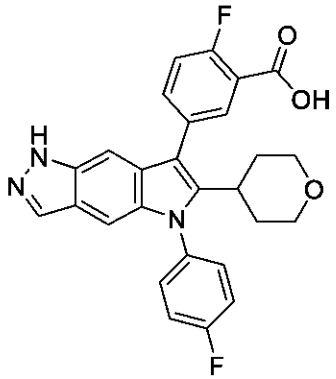
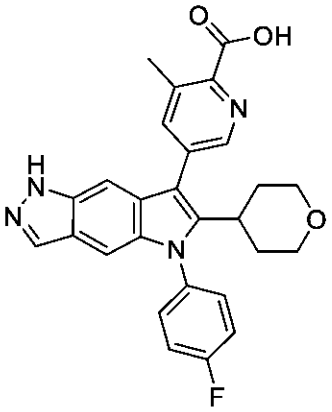
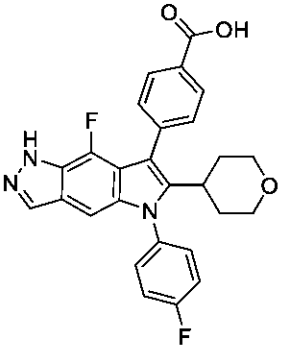
【化２７５】

１９	２０	２１
		
２２	２３	２４
		
２５	２６	２７
		

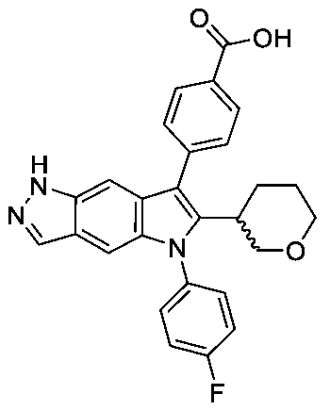
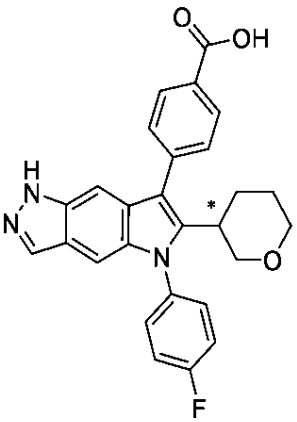
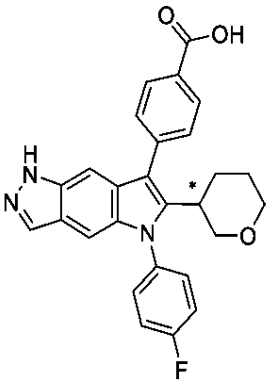
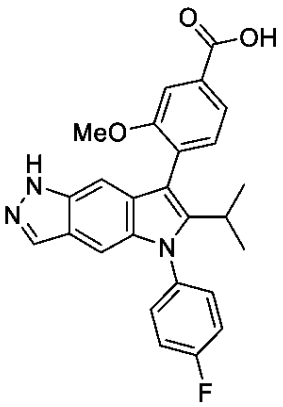
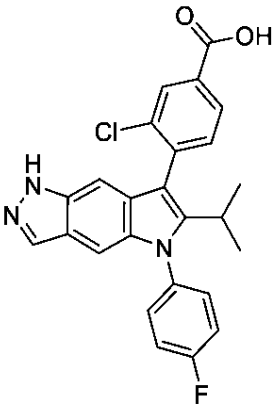
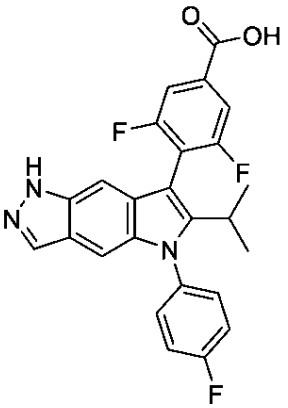
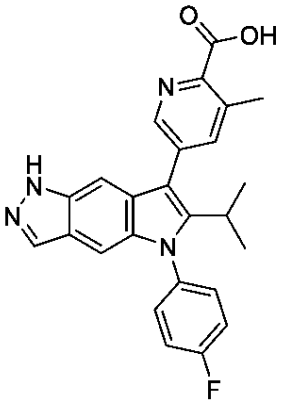
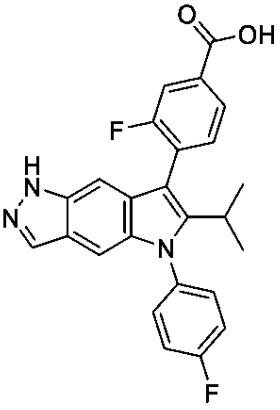
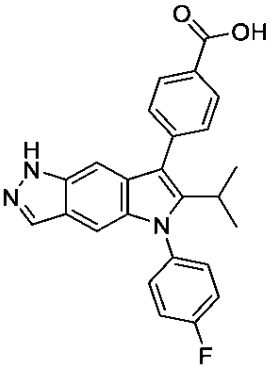
【化２７６】

２８	２９	３０
		
３１	３２	３３
		
３４	３５	３６
		

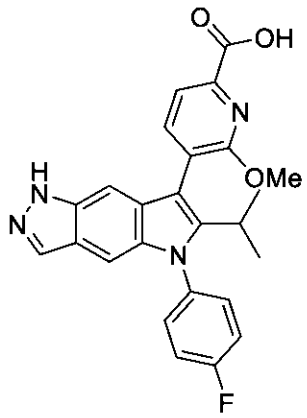
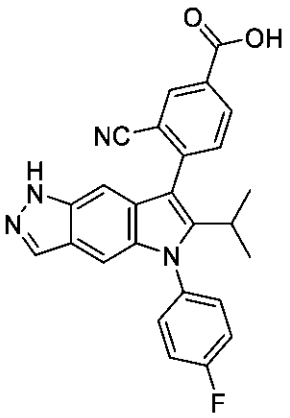
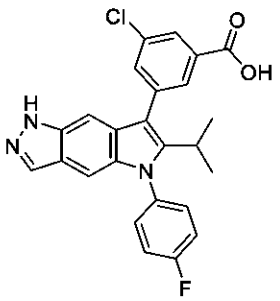
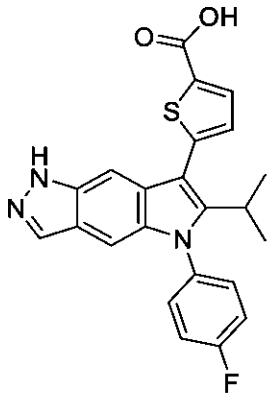
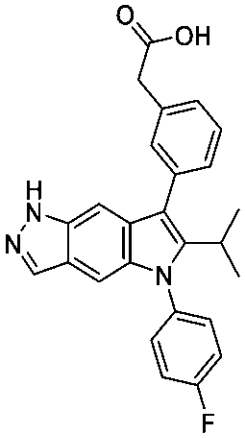
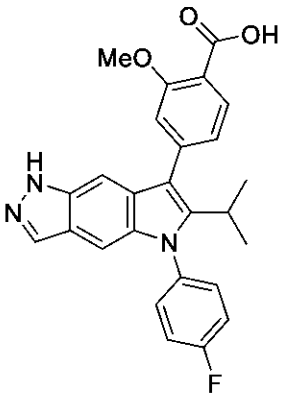
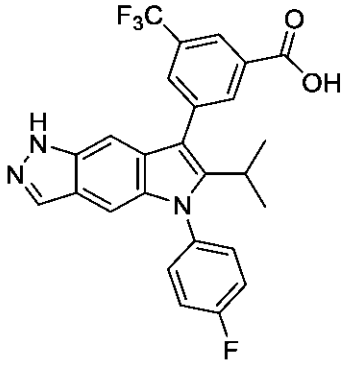
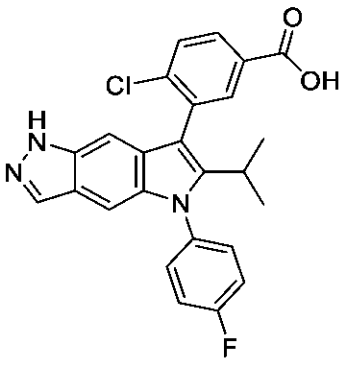
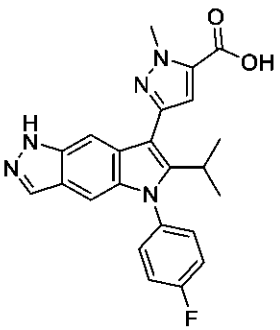
【化２７７】

３７	３８	３９
		
４０	４１	４２
		
４３	４４	４５
		

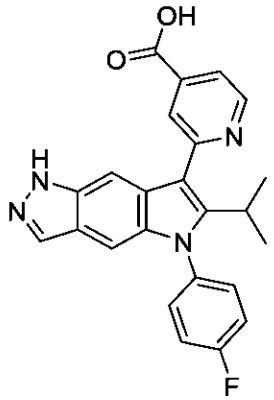
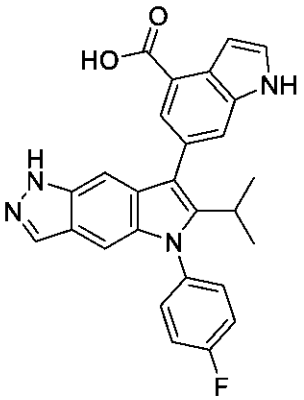
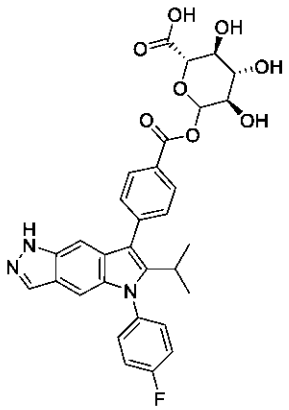
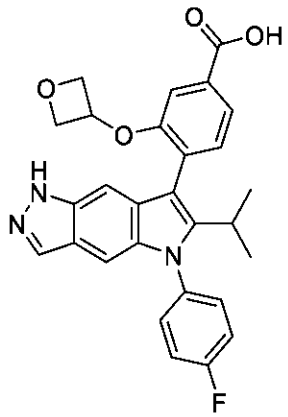
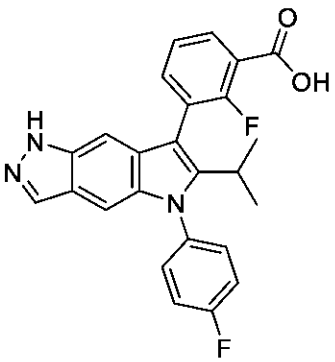
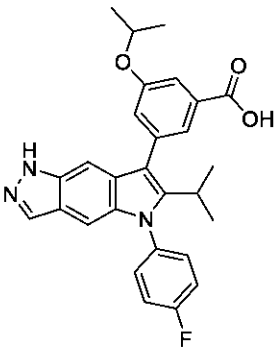
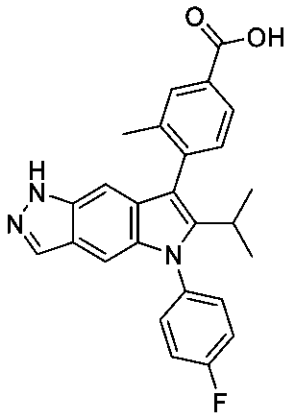
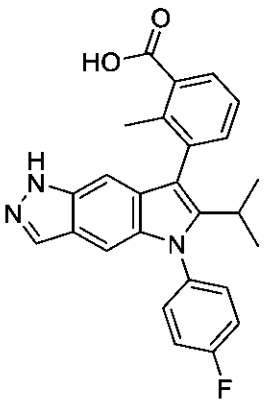
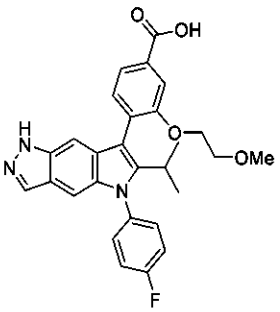
【化２７８】

４６	４７	４８
		
４９	５０	５１
		
５２	５３	５４
		

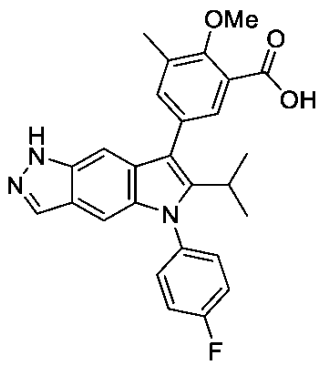
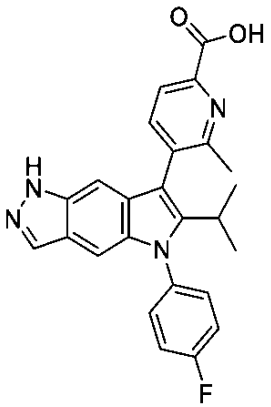
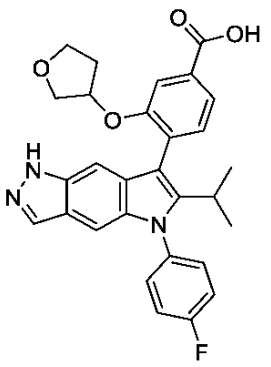
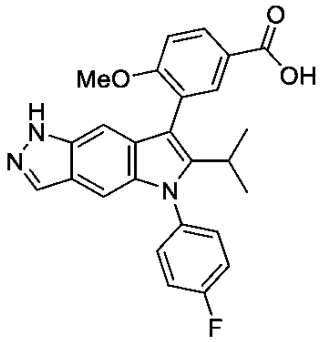
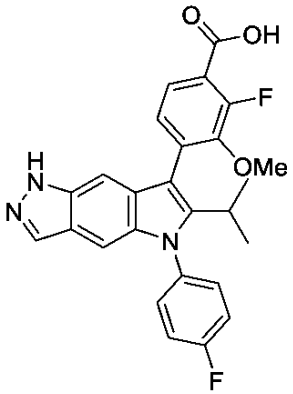
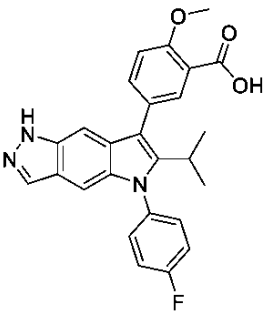
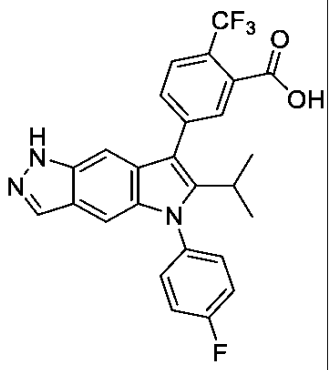
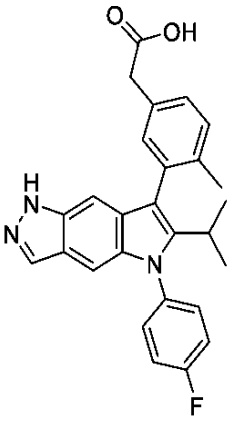
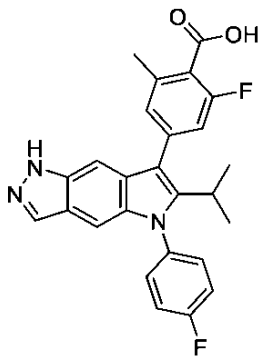
【化２７９】

５５	５６	５７
		
５８	５９	６０
		
６１	６２	６３
		

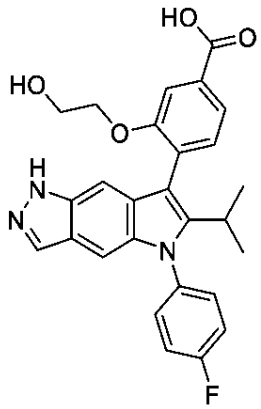
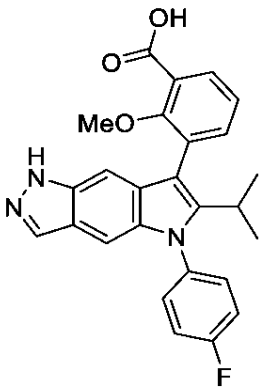
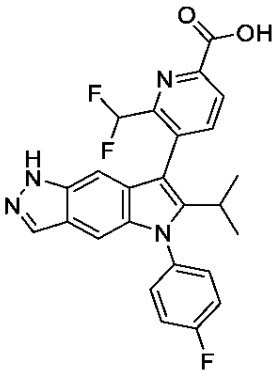
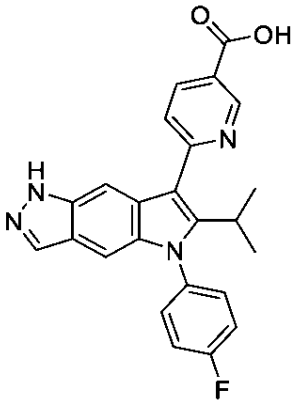
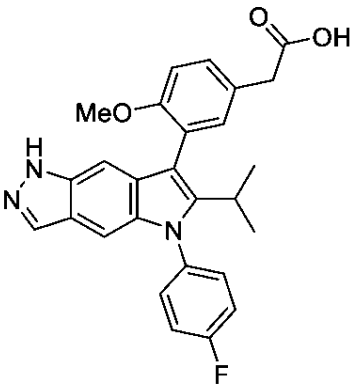
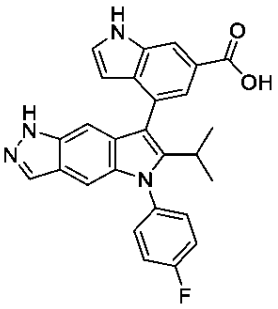
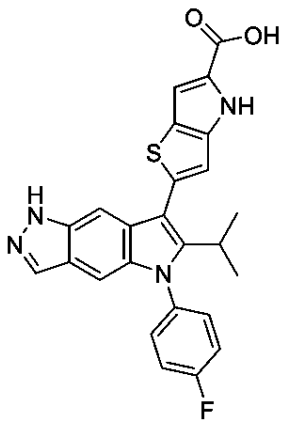
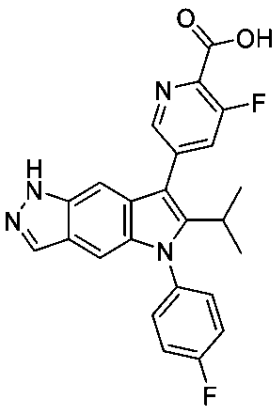
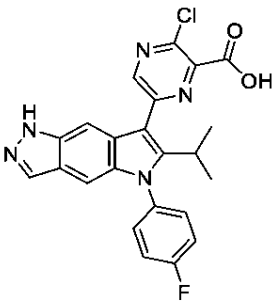
【化２８０】

６４	６５	６６
		
６７	６８	６９
		
７０	７１	７２
		

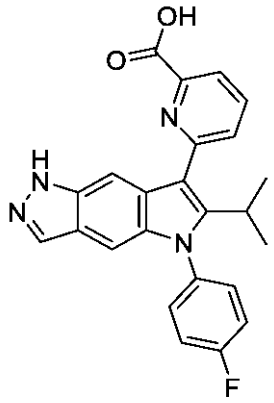
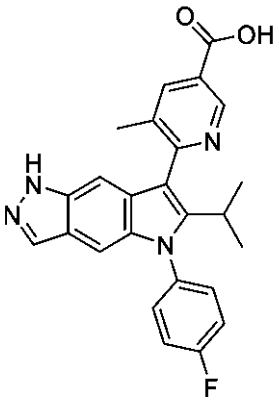
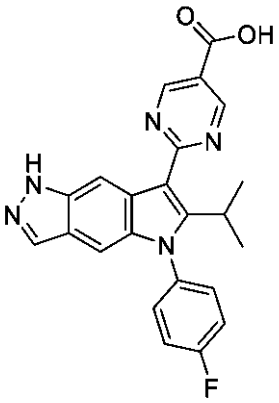
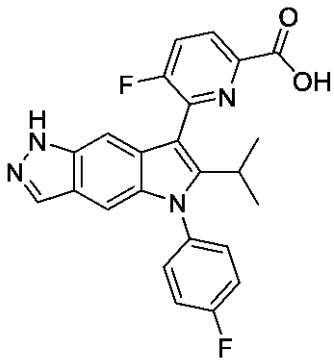
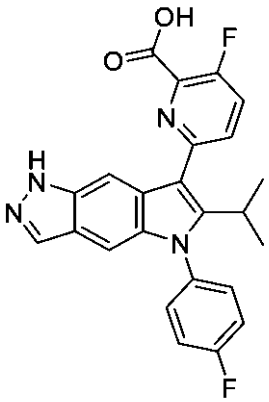
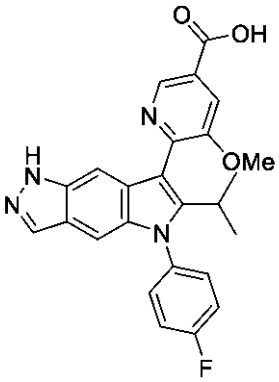
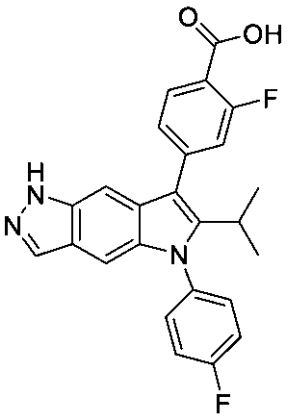
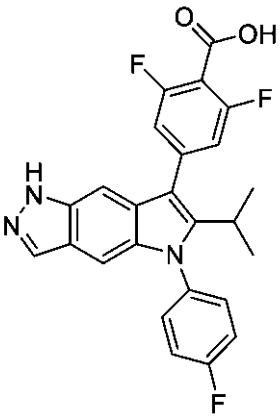
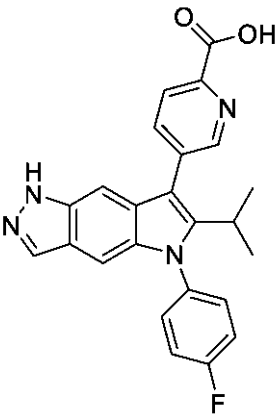
【化２８１】

７３	７４	７５
		
７６	７７	７８
		
７９	８０	８１
		

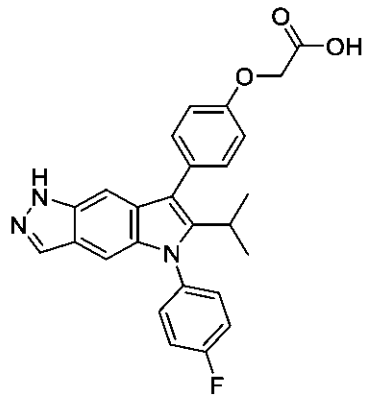
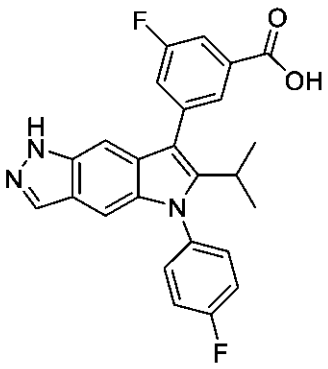
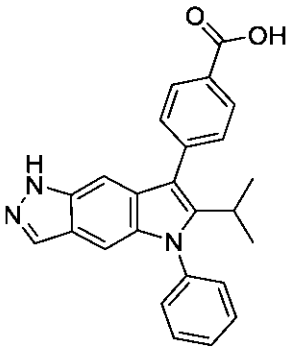
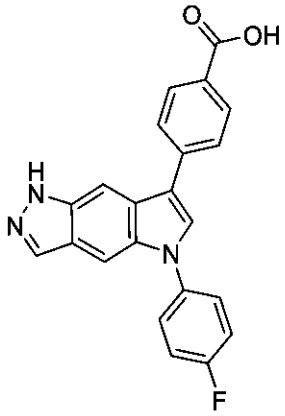
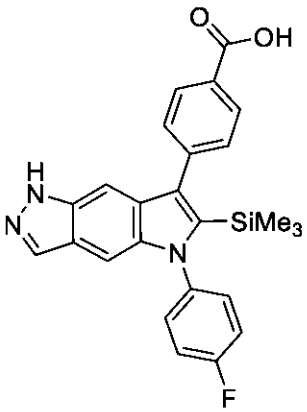
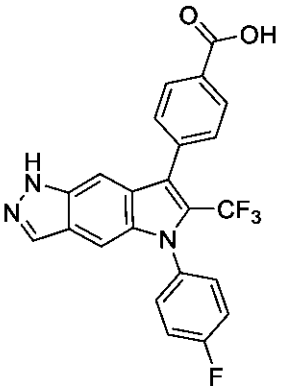
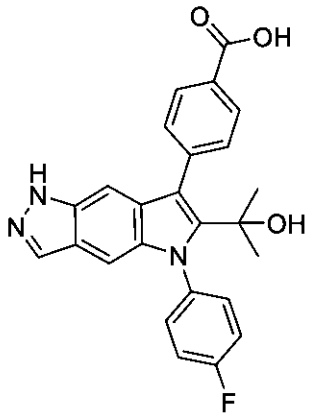
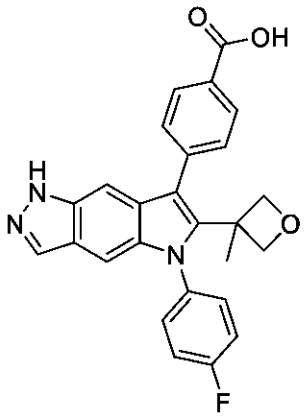
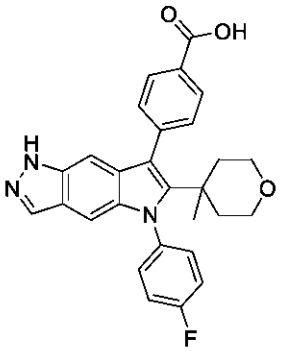
【化２８２】

８２	８３	８４
		
８５	８６	８７
		
８８	８９	９０
		

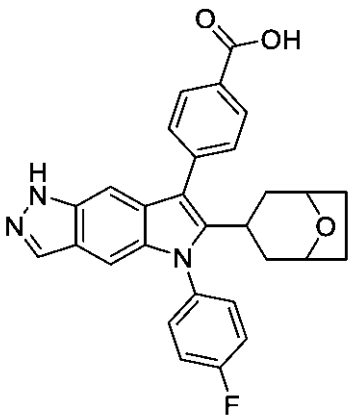
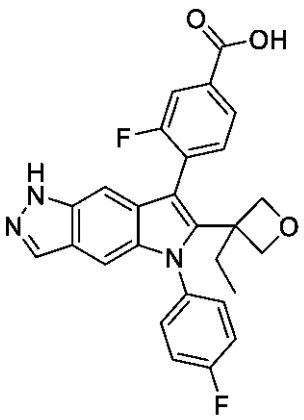
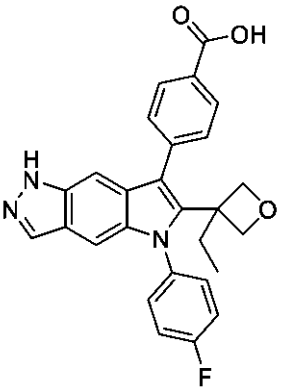
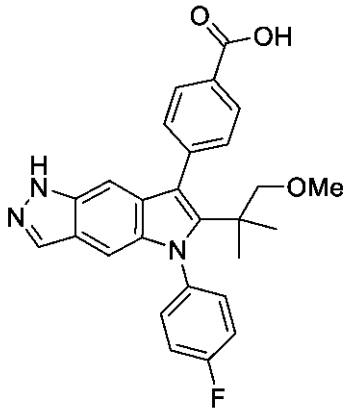
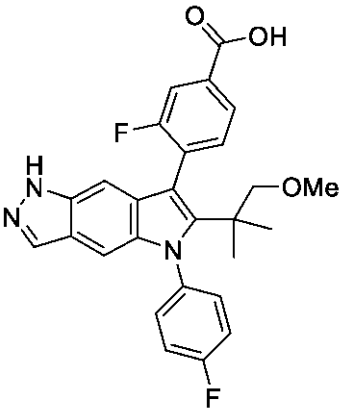
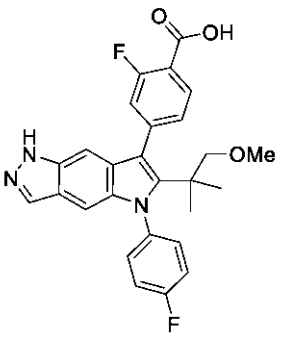
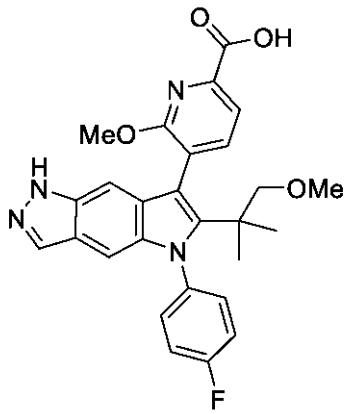
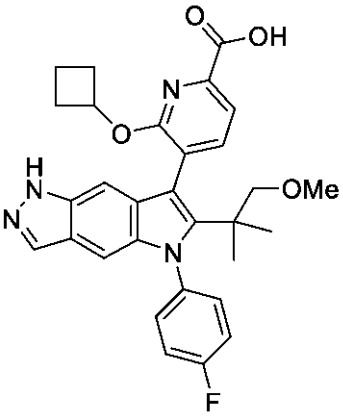
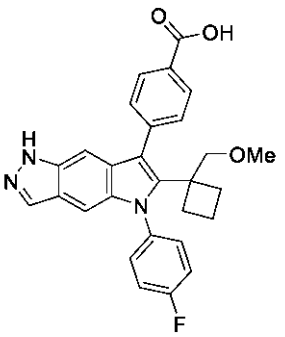
【化２８３】

９１	９２	９３
		
９４	９５	９６
		
９７	９８	９９
		

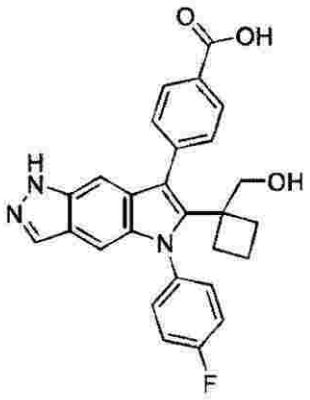
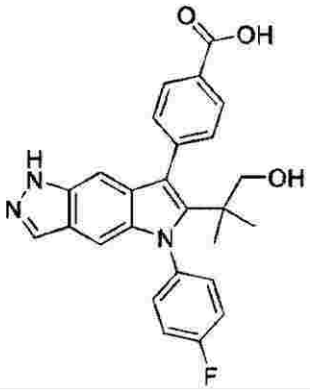
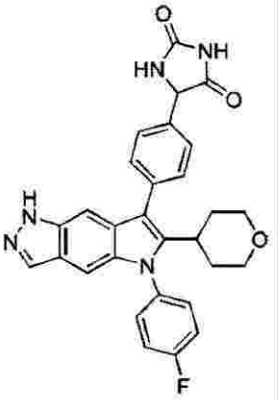
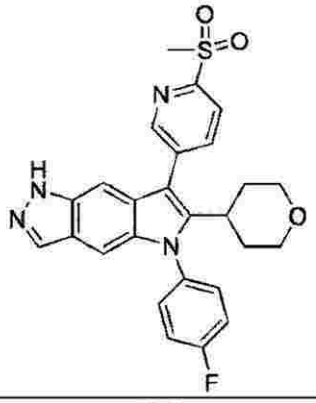
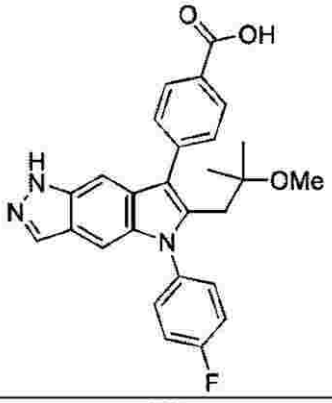
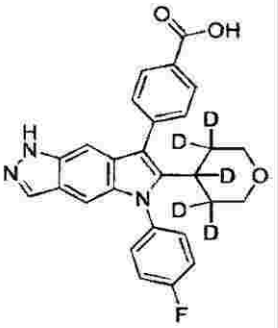
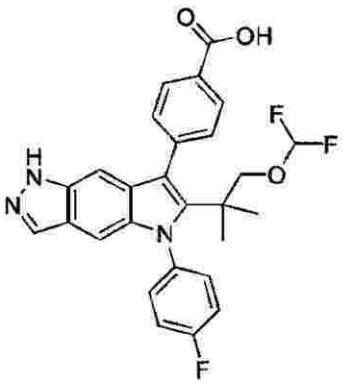
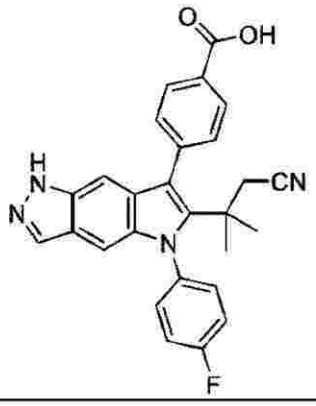
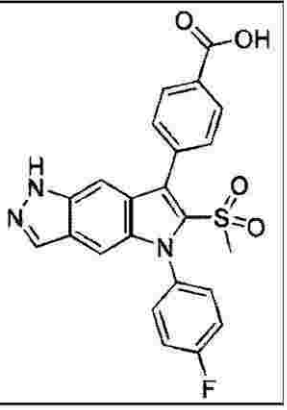
【化２８４】

１００	１０１	１０２
		
１０３	１０４	１０５
		
１０６	１０７	１０８
		

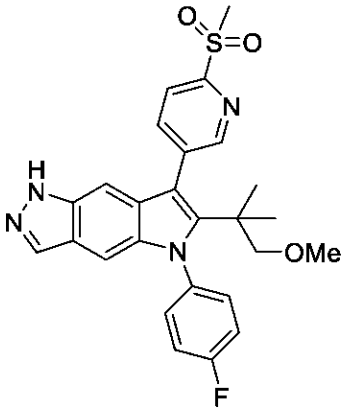
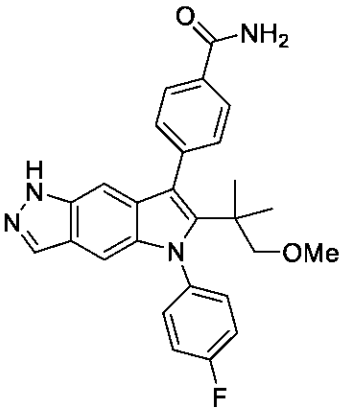
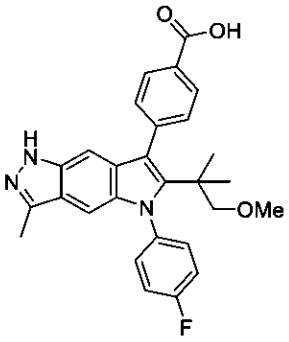
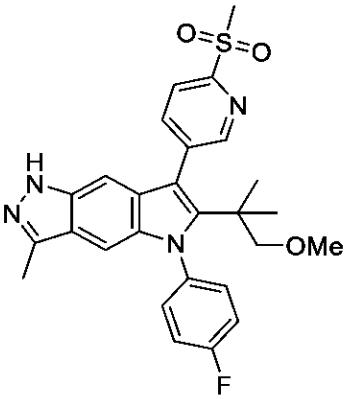
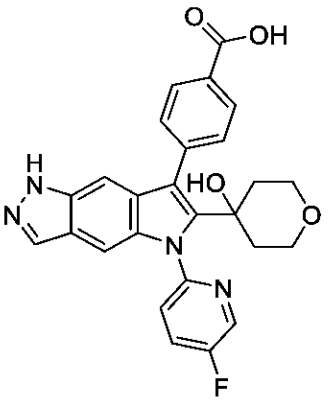
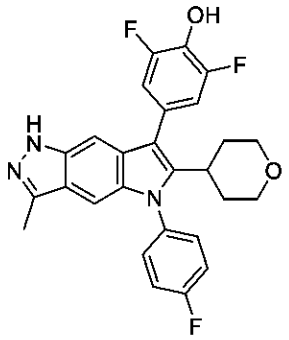
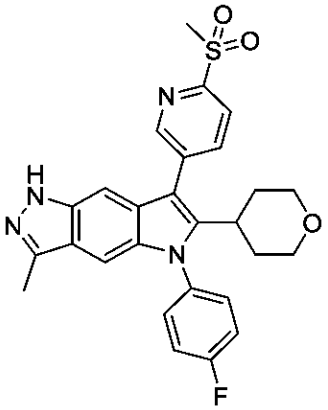
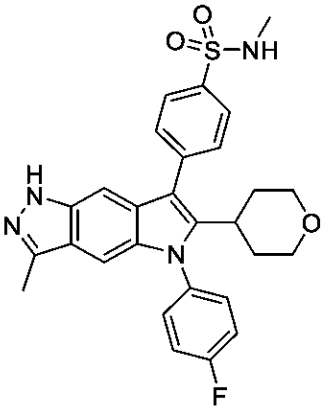
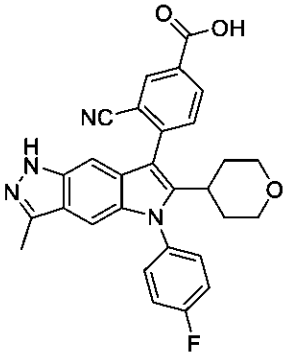
【化２８５】

１０９	１１０	１１１
		
１１２	１１３	１１４
		
１１５	１１６	１１７
		

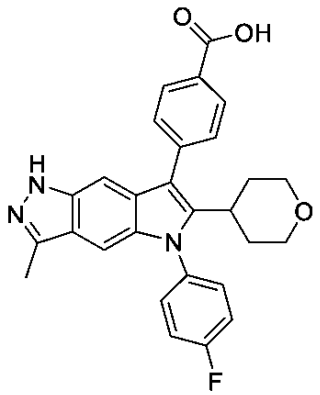
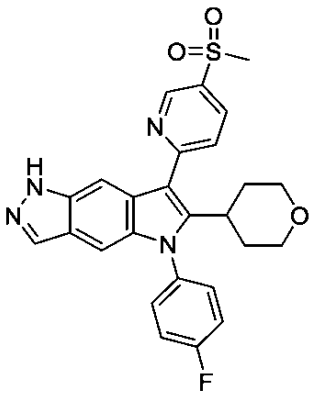
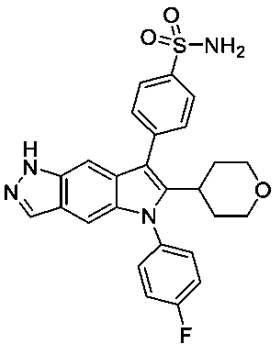
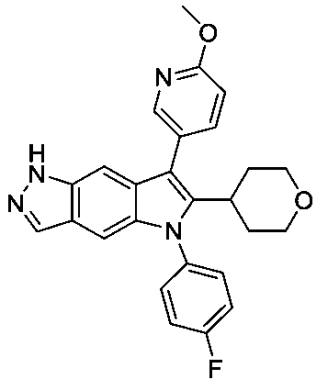
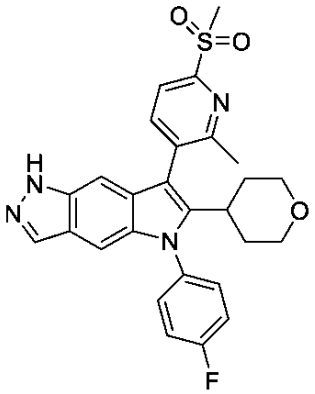
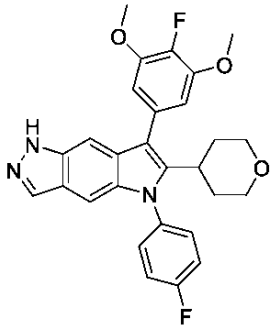
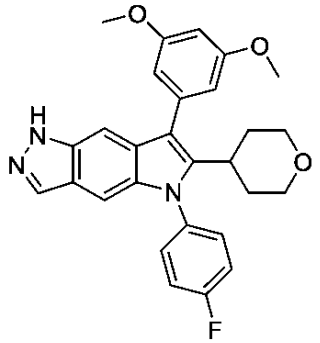
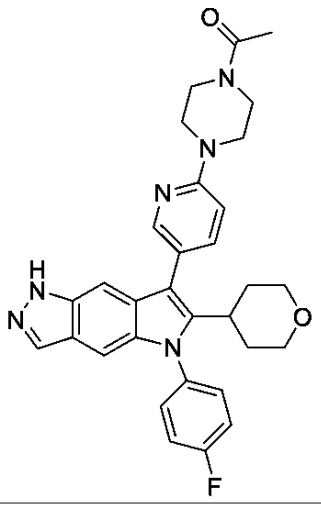
【化２８６】

118	119	120
		
121	**122**	**123**
		
124	**125**	**126**
		

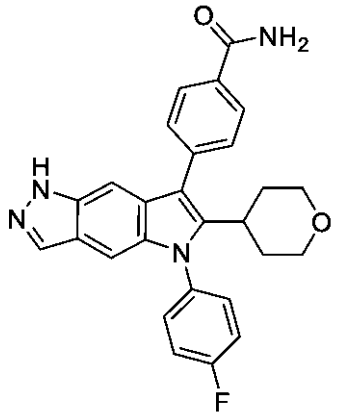
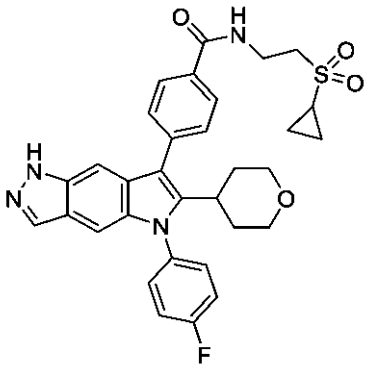
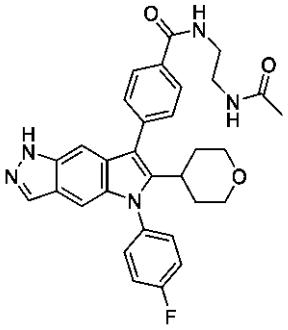
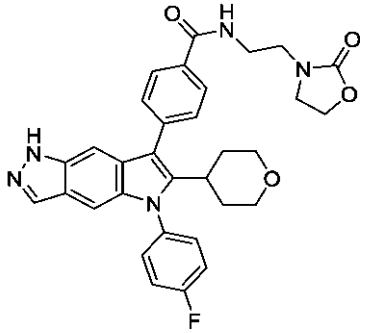
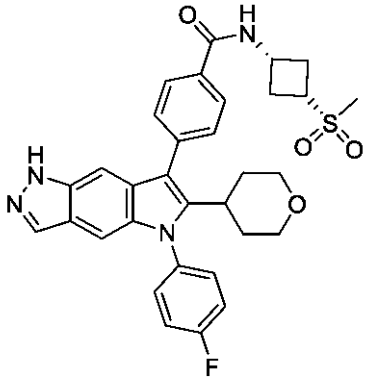
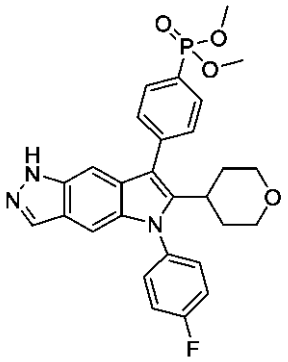
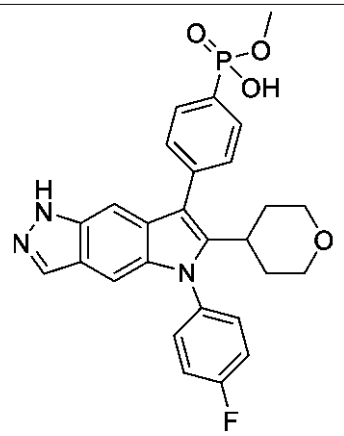
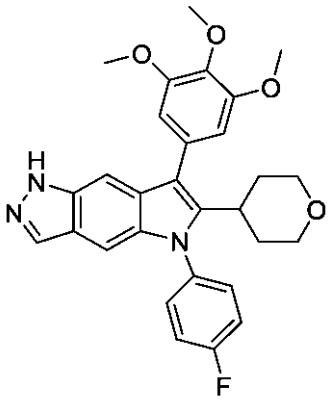
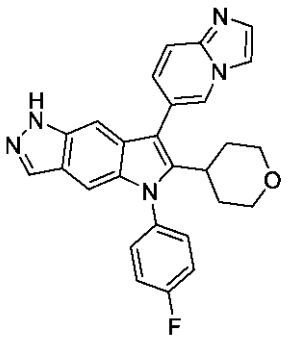
【化２８７】

１２７	１２８	１２９
		
１３０	１３１	１３２
		
１３３	１３４	１３５
		

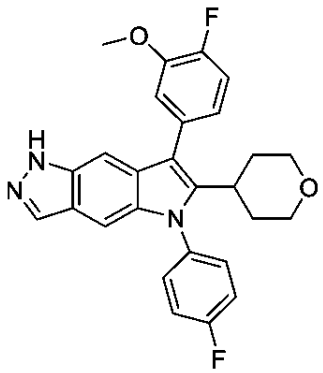
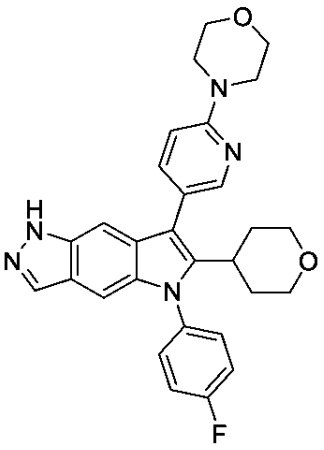
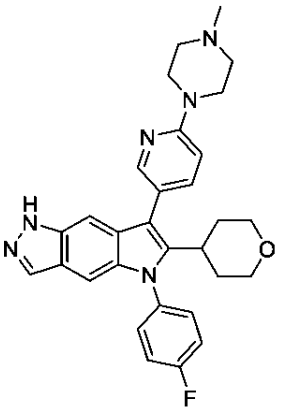
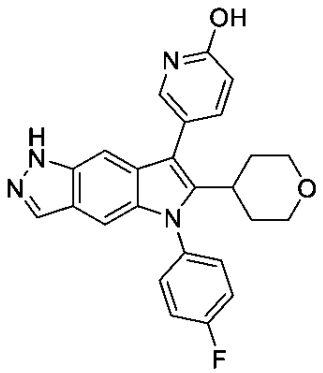
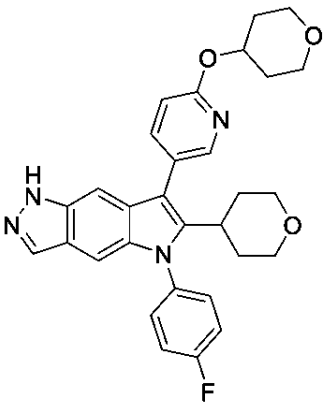
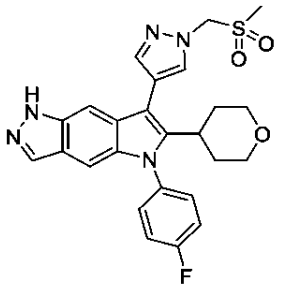
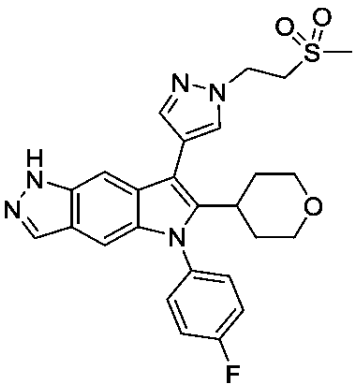
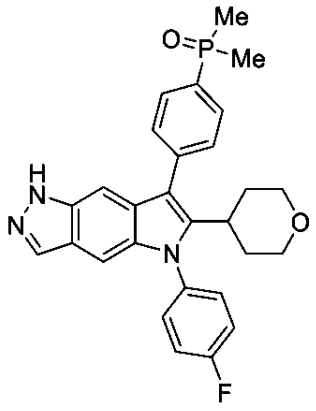
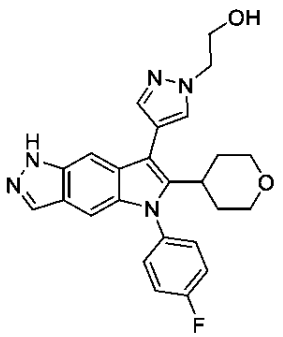
【化２８８】

１３６	１３７	１３８
		
１３９	１４０	１４１
		
１４２	１４３	
		

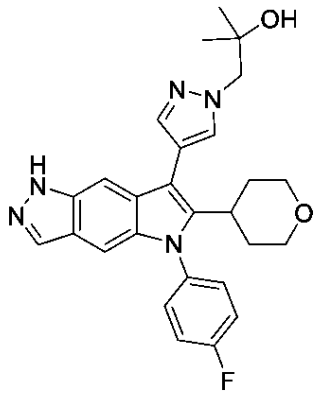
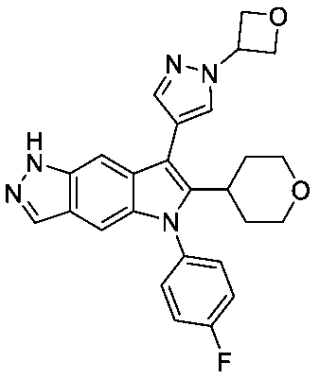
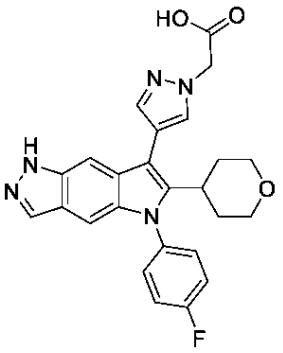
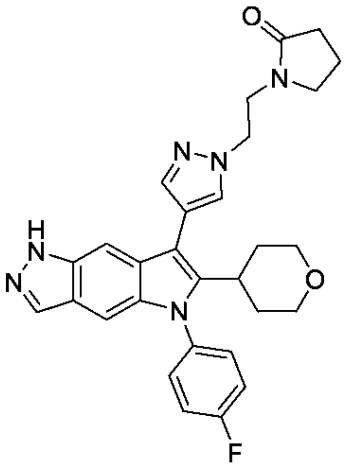
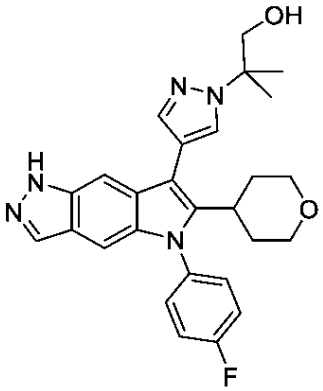
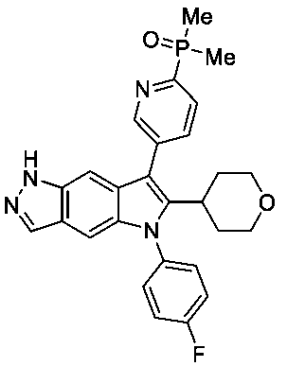
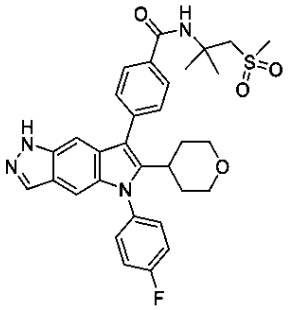
【化２８９】

１４５	１４６	１４７
		
１４８	１４９	１５０
		
１５１	１５２	１５３
		

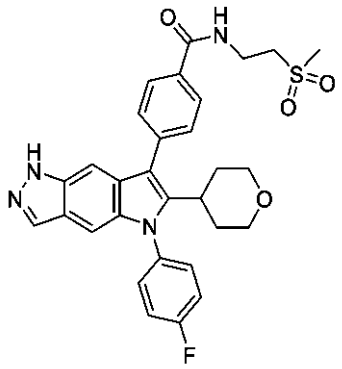
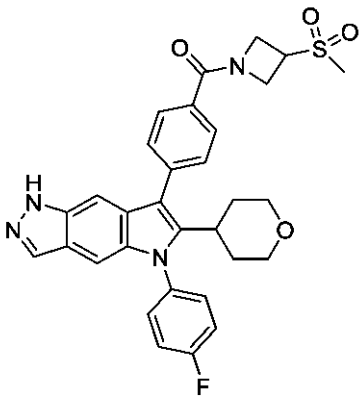
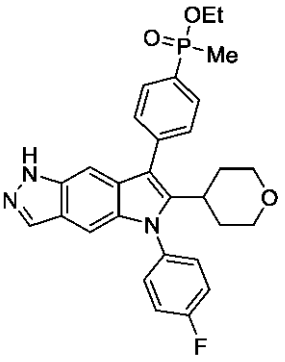
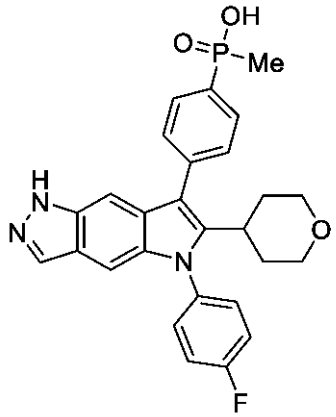
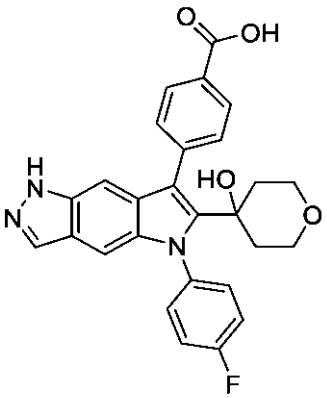
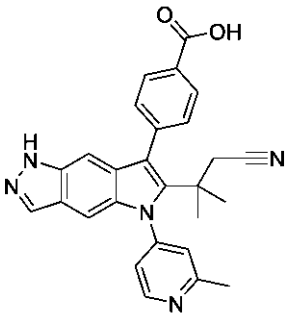
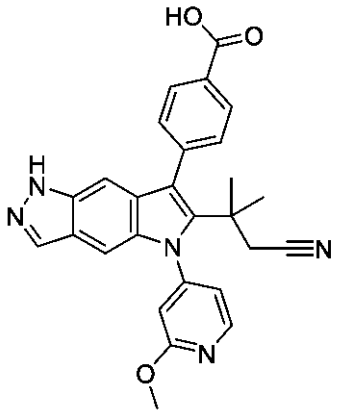
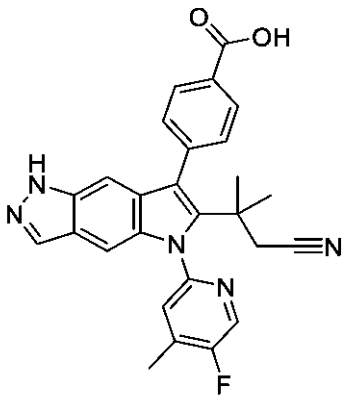
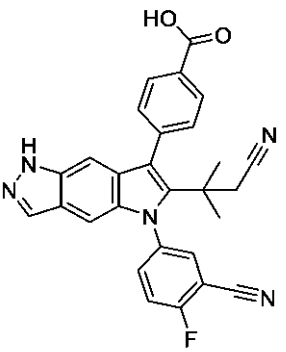
【化２９０】

１５４	１５５	１５６
		
１５７	１５８	１５９
		
１６０	１６１	１６２
		

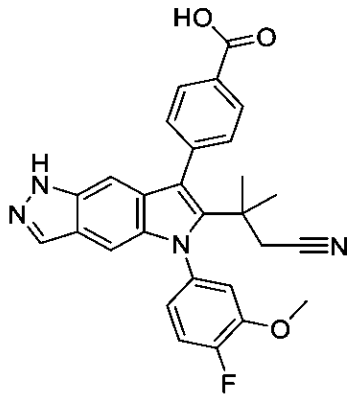
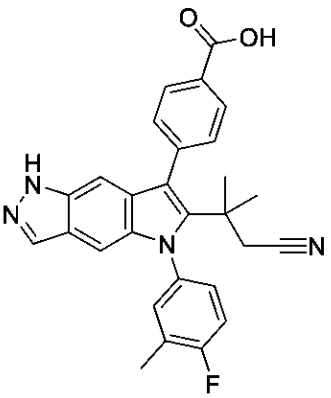
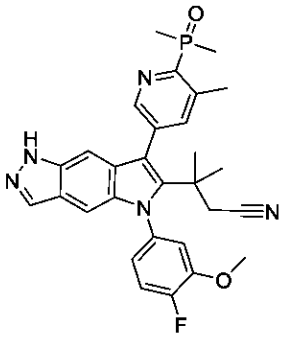
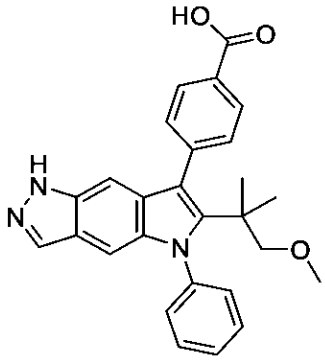
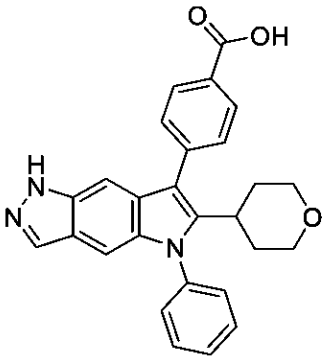
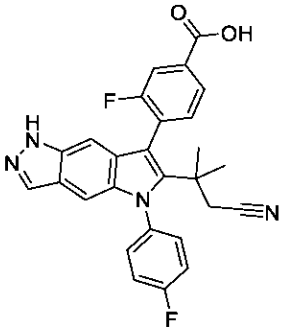
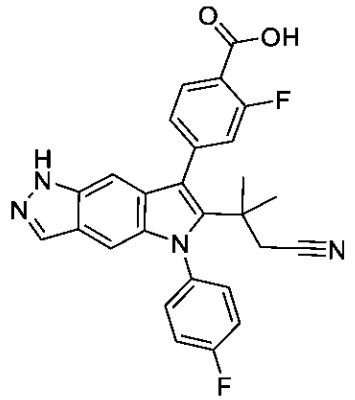
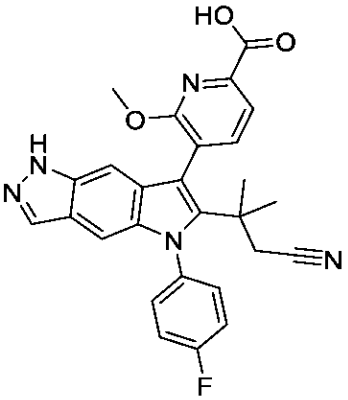
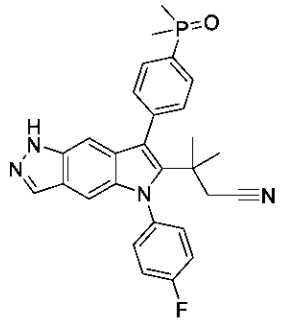
【化２９１】

１６３	１６４	１６５
		
１６６	１６７	１６８
		
		１７１
		

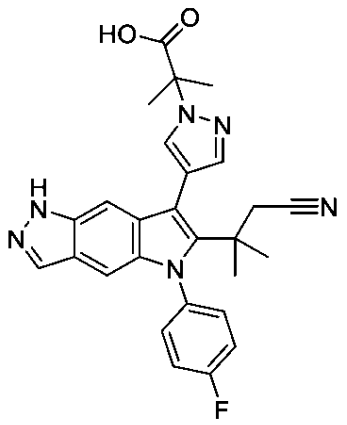
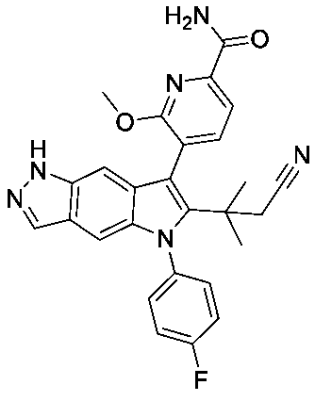
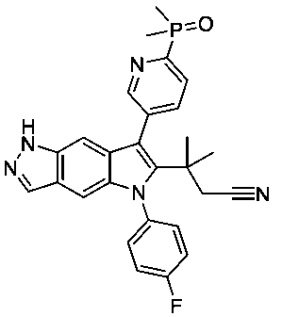
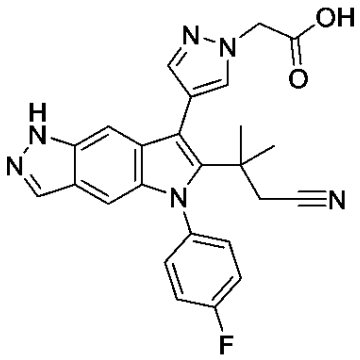
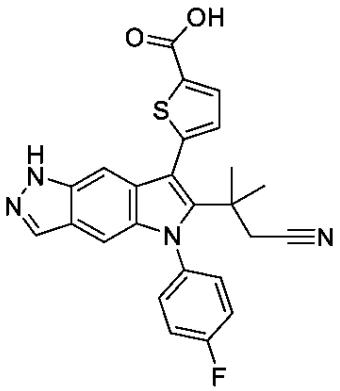
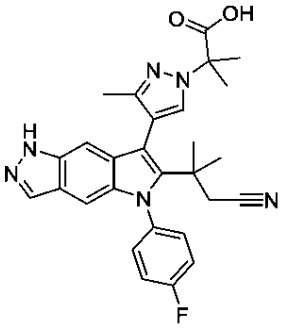
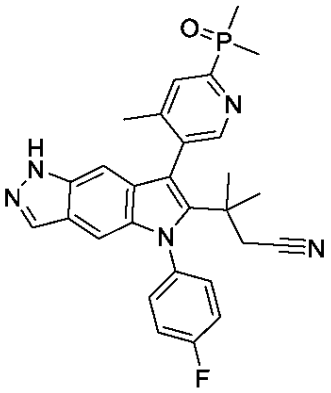
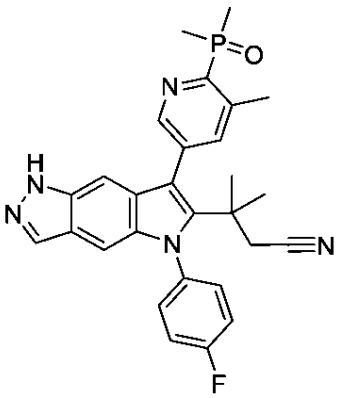
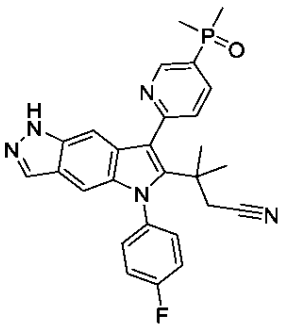
【化２９２】

１７２	１７３	１７４
		
１７５	１７６	１７７
		
１７８	１７９	１８０
		

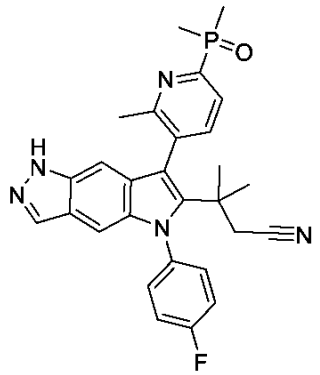
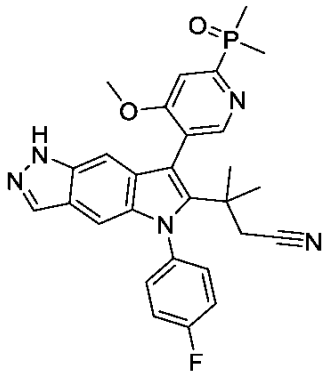
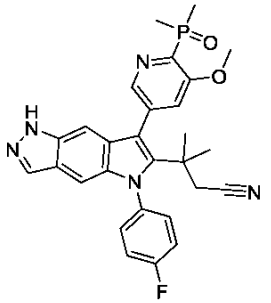
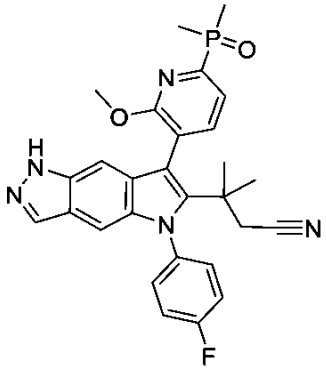
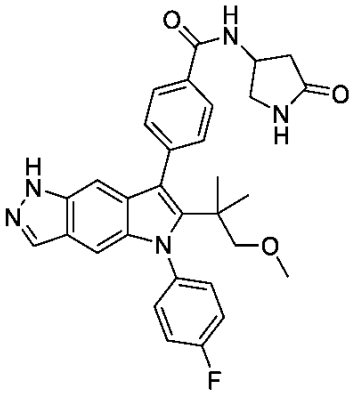
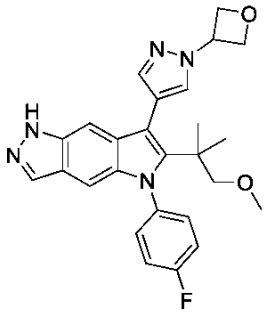
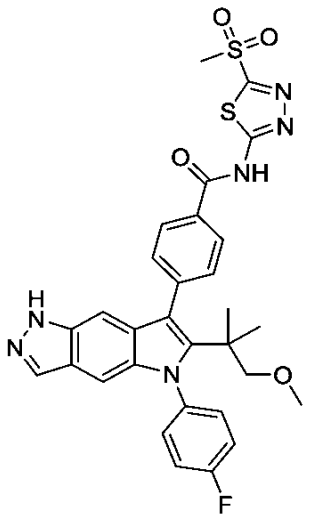
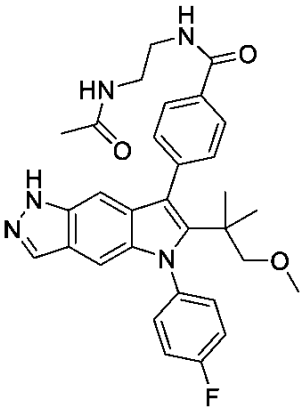
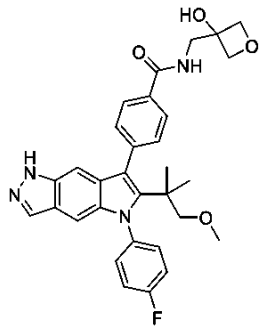
【化２９３】

１８１	１８２	１８３
		
１８４	１８５	１８６
		
１８７	１８８	１８９
		

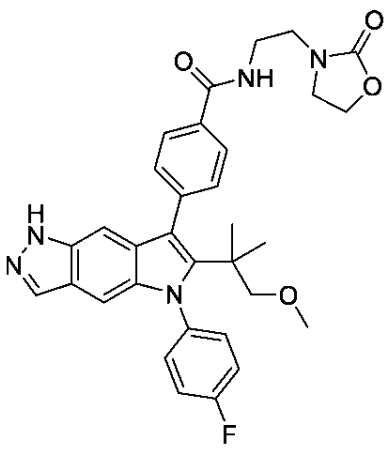
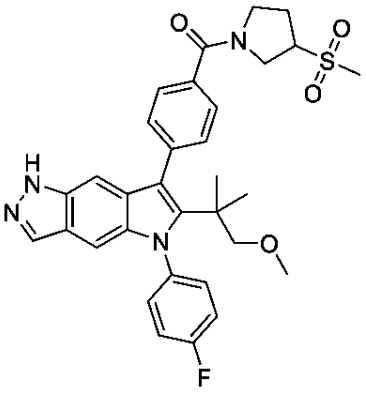
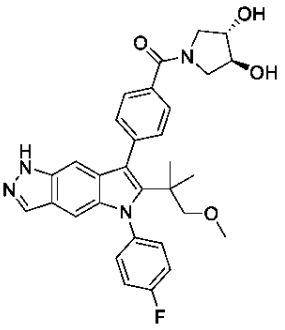
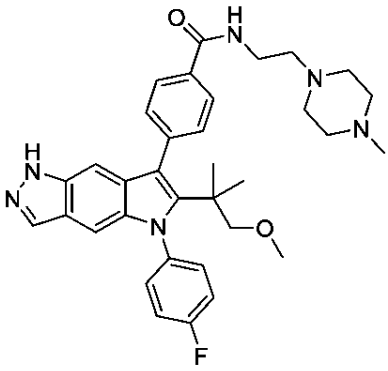
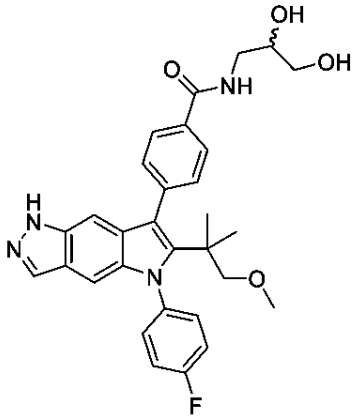
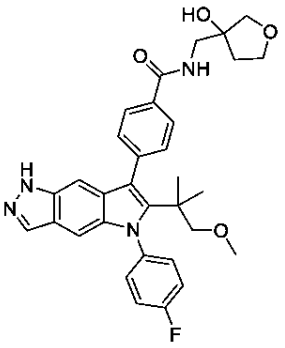
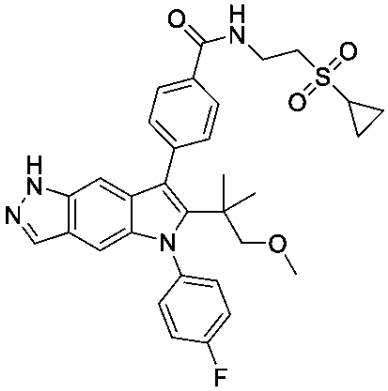
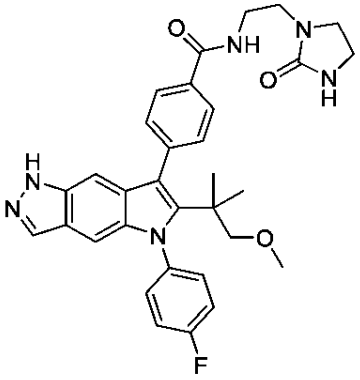
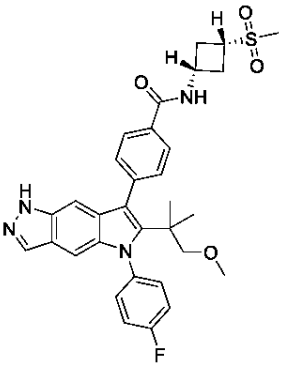
【化２９４】

１９０	１９１	１９２
		
１９３	１９４	１９５
		
１９６	１９７	１９８
		

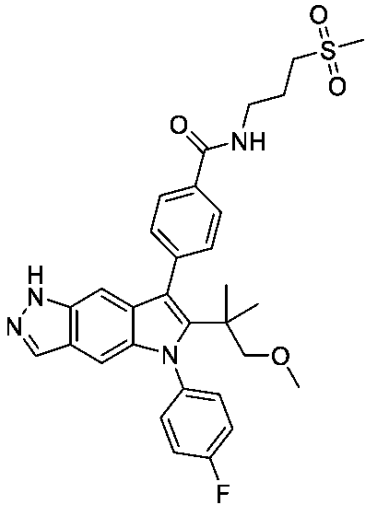
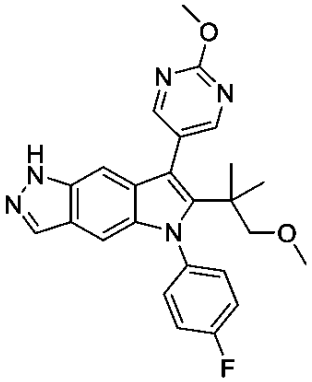
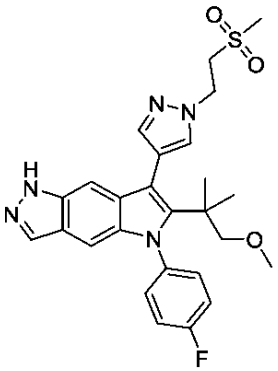
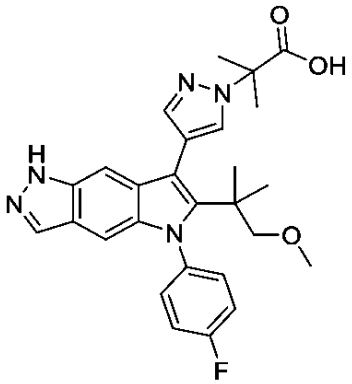
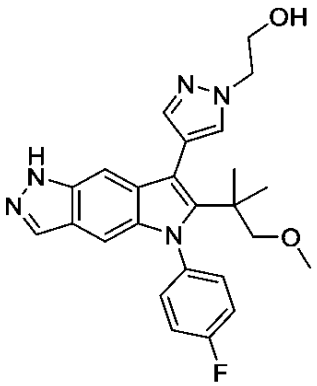
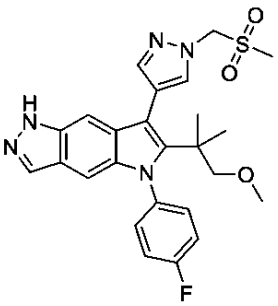
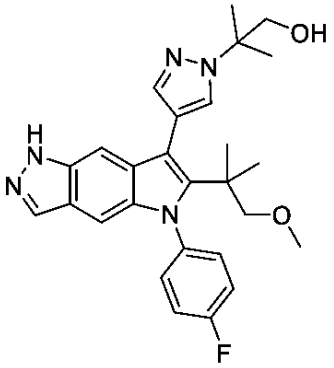
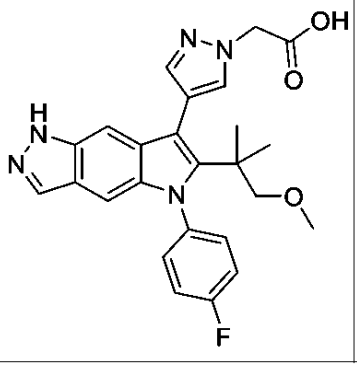
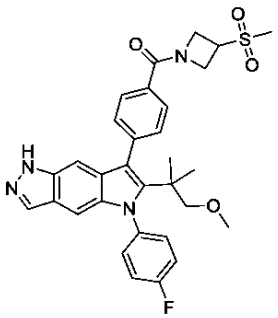
【化２９５】

１９９	２００	２０１
		
２０２	２０３	２０４
		
２０５	２０６	２０７
		

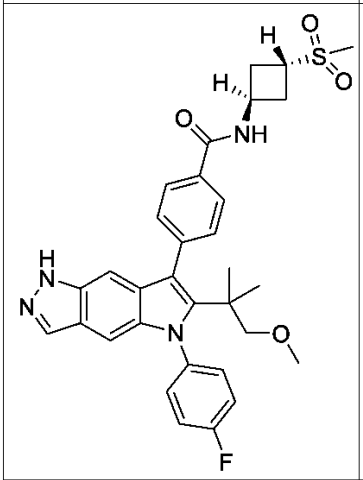
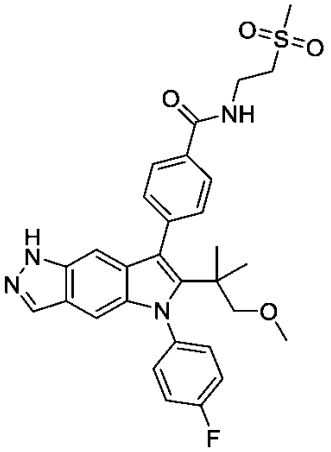
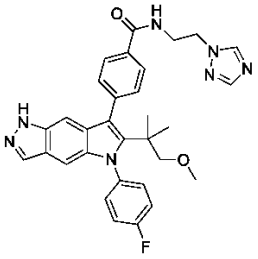
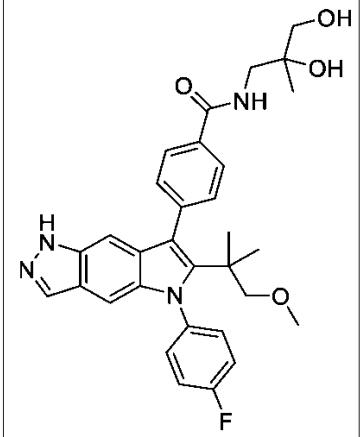
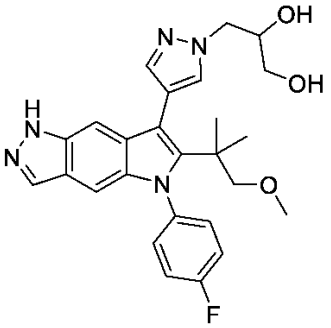
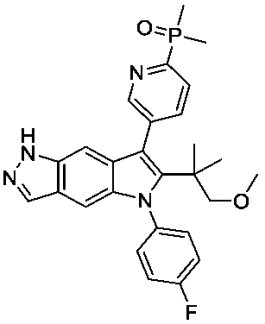
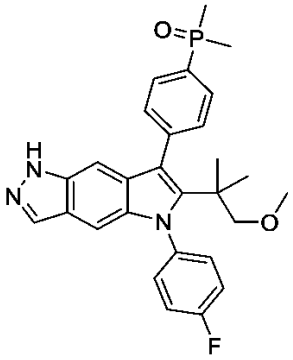
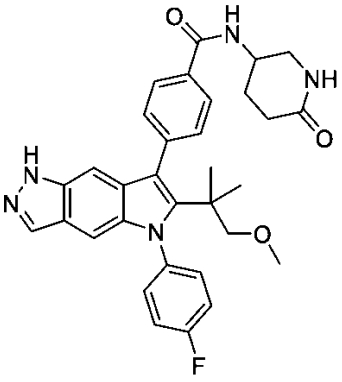
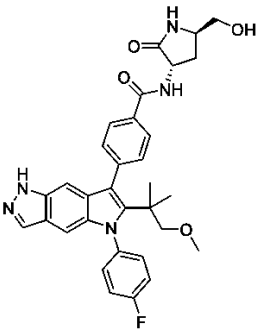
【化２９６】

２０８	２０９	２１０
		
２１１	２１２	２１３
		
２１４	２１５	２１６
		

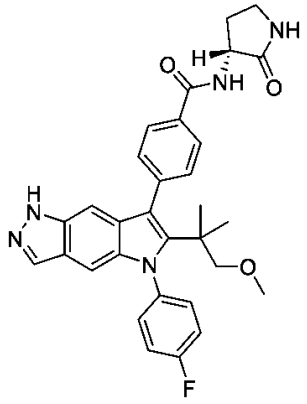
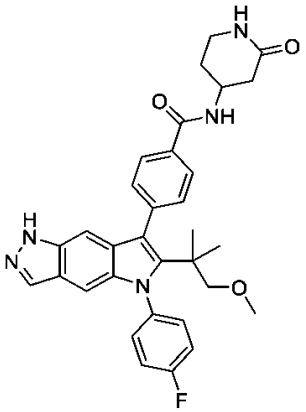
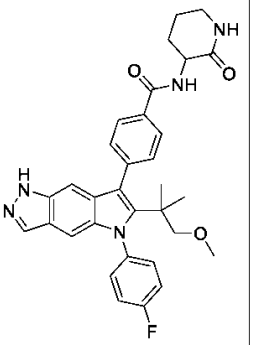
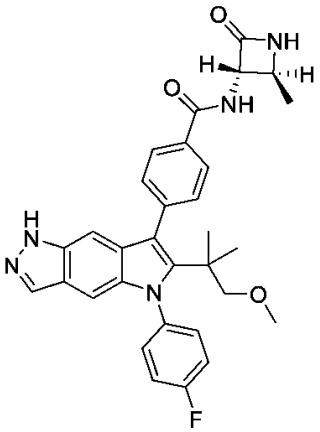
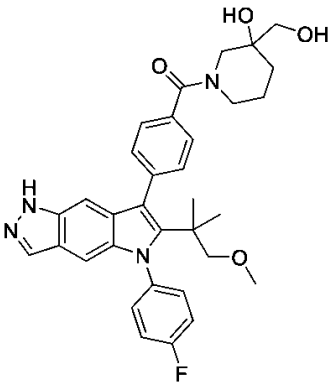
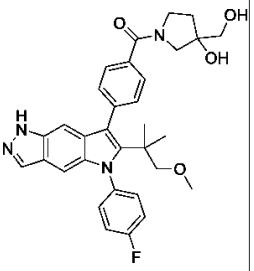
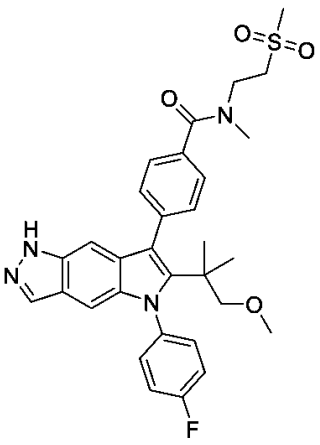
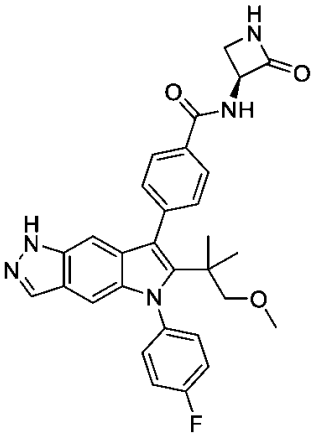
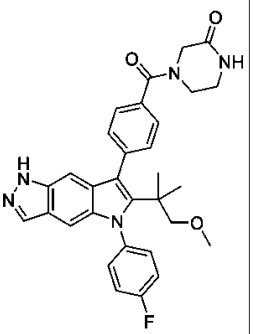
【化２９７】

２１７	２１８	２１９
		
２２０	２２１	２２２
		
２２３	２２４	２２５
		

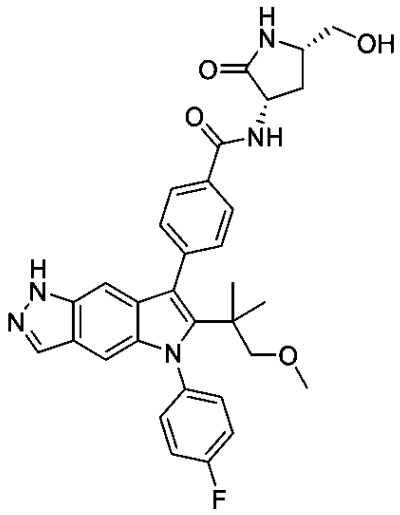
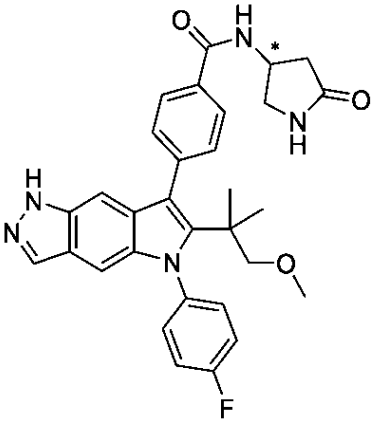
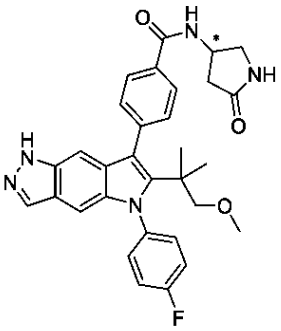
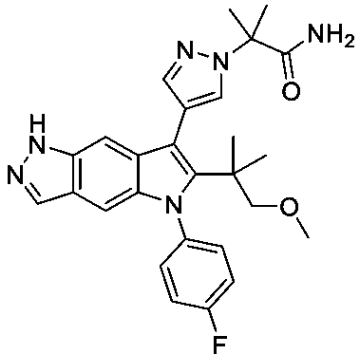
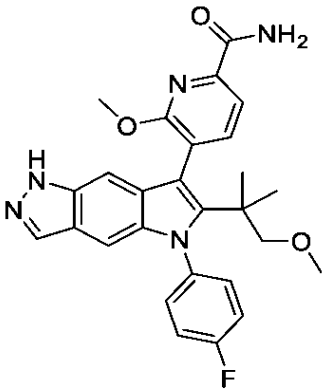
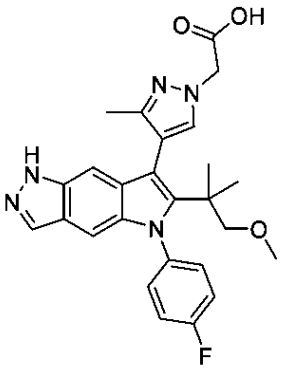
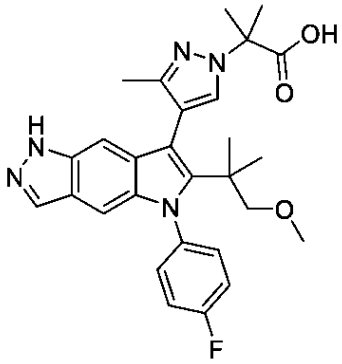
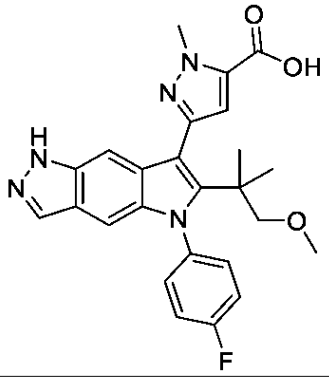
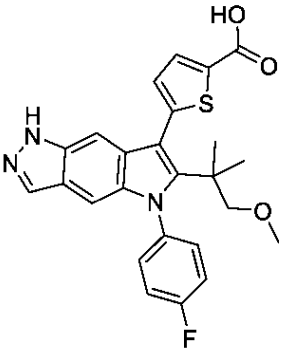
【化２９８】

２２６	２２７	２２８
		
２２９	２３０	２３１
		
２３２	２３３	２３４
		

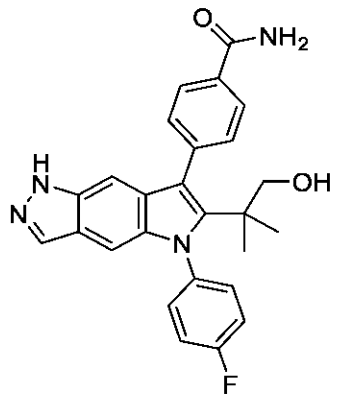
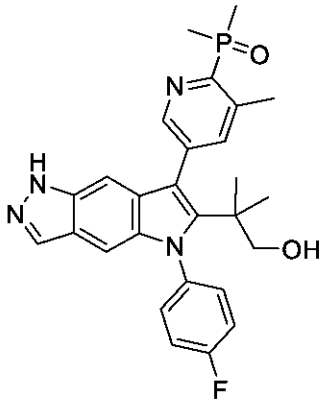
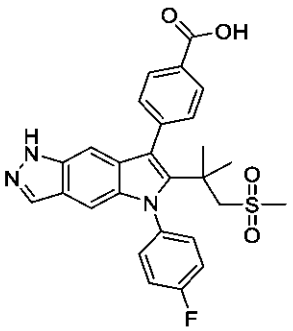
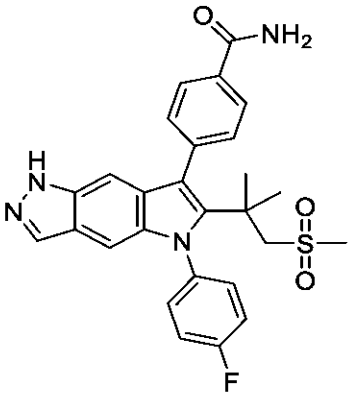
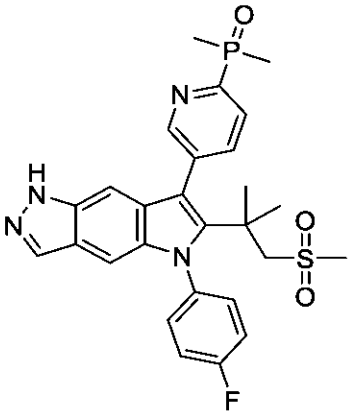
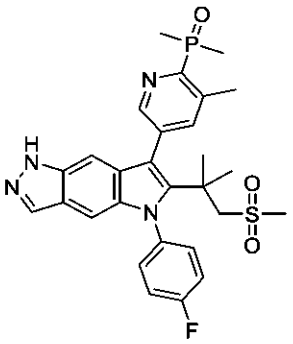
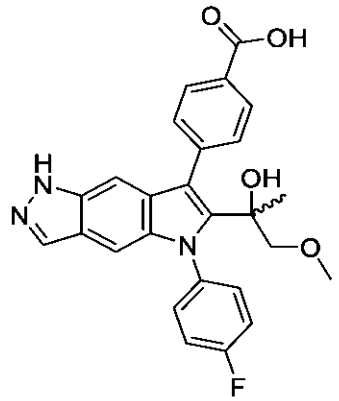
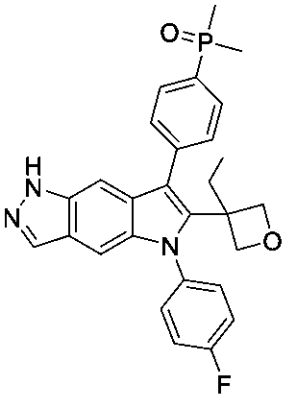
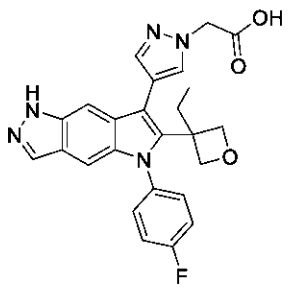
【化２９９】

２３５	２３６	２３７
		
２３８	２３９	２４０
		
２４１	２４２	２４３
		

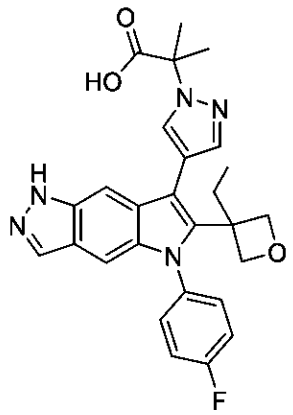
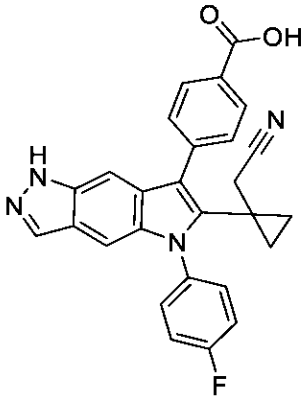
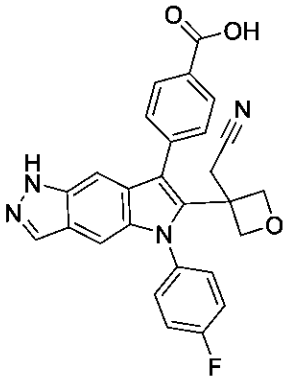
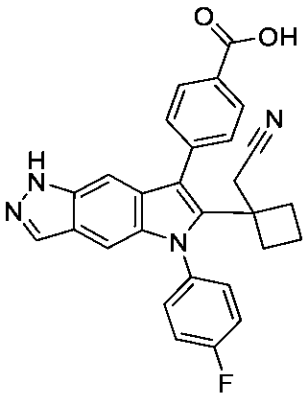
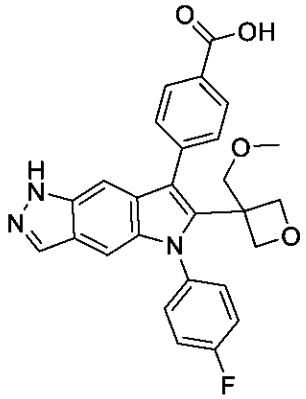
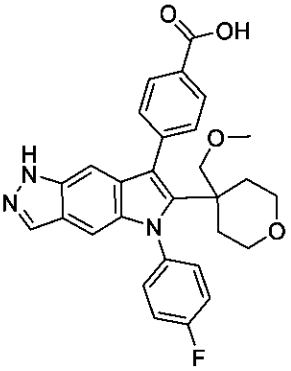
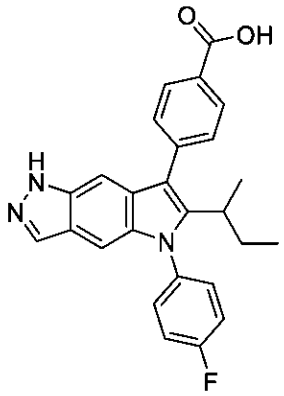
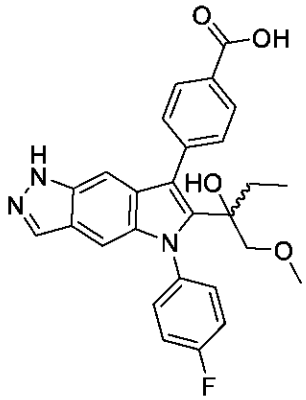
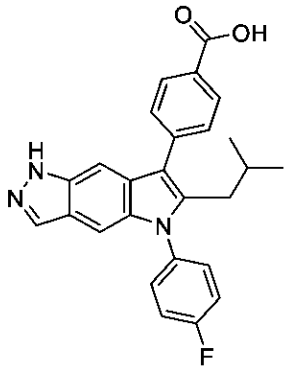
【化３００】

２４４	２４５	２４６
		
２４７	２４８	２４９
		
２５０	２５１	２５２
		

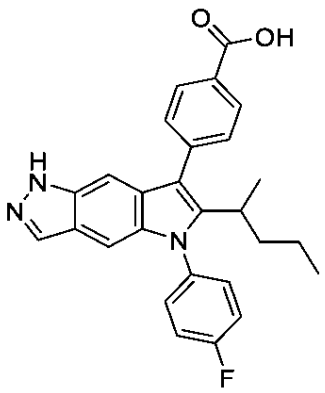
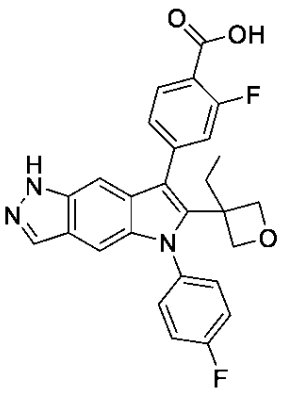
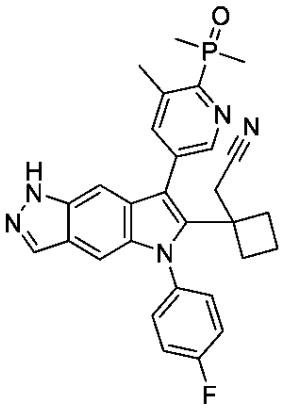
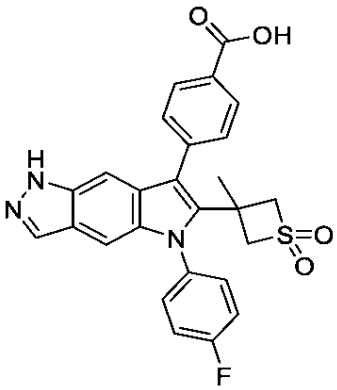
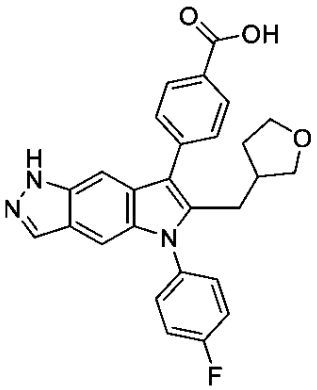
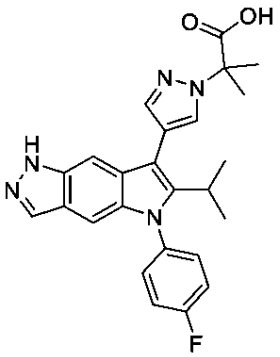
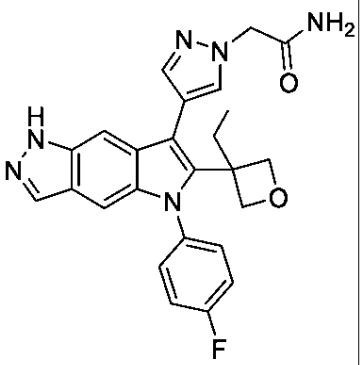
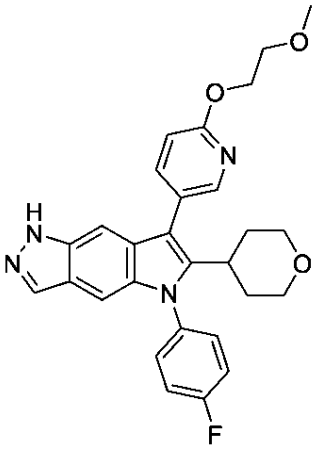
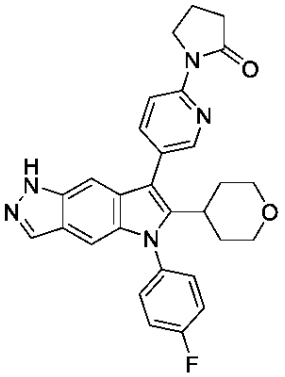
【化３０１】

２５３	２５４	２５５
		
２５６	２５７	２５８
		
２５９	２６０	２６１
		

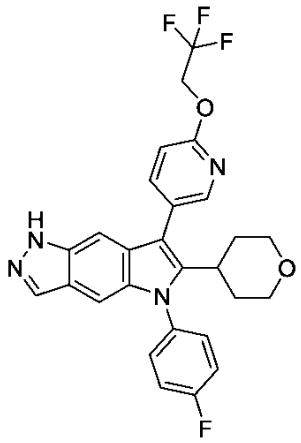
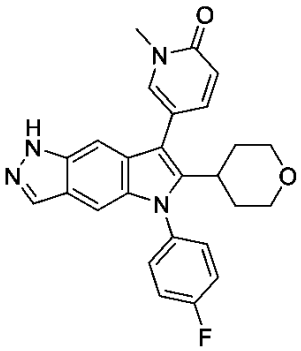
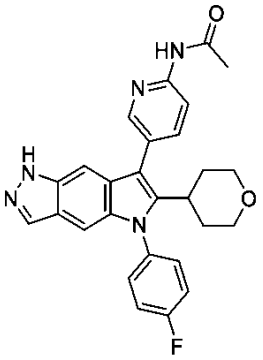
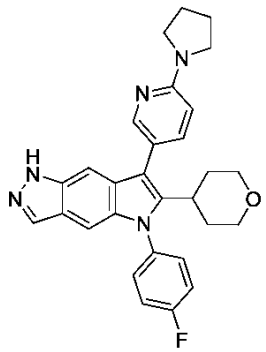
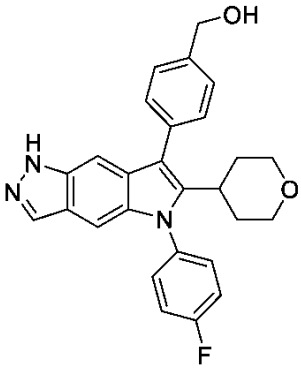
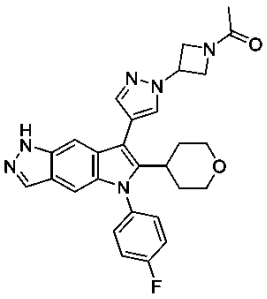
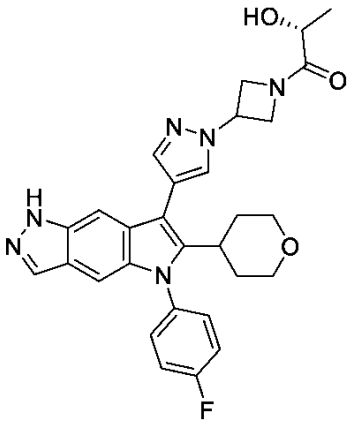
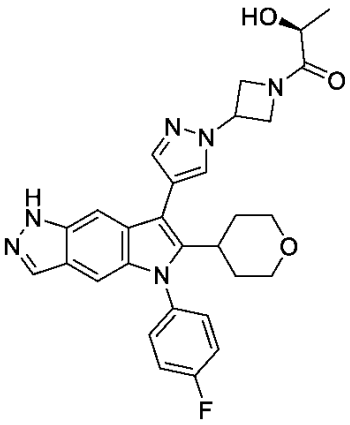
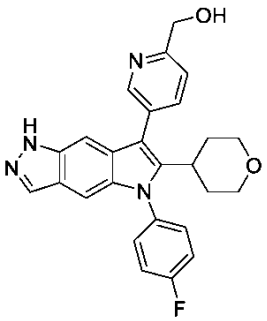
【化３０２】

２６２	２６３	２６４
		
２６５	２６６	２６７
		
２６８	２６９	２７０
		

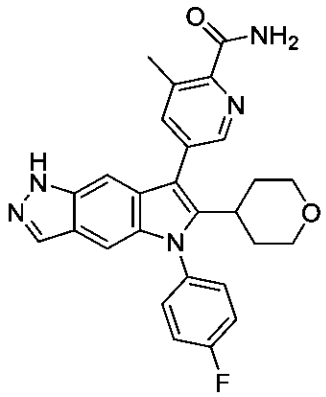
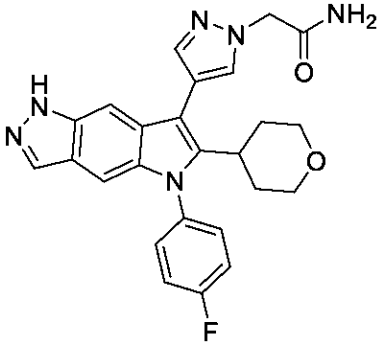
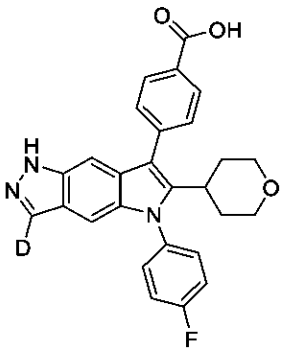
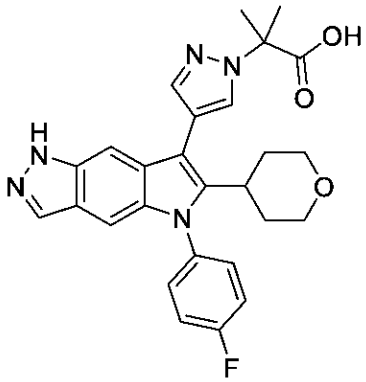
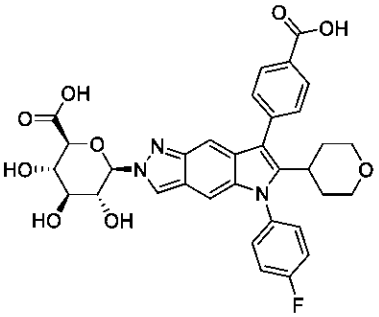
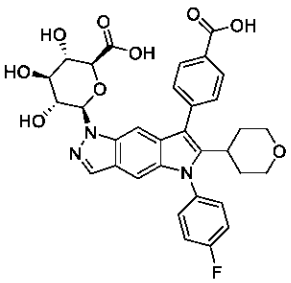
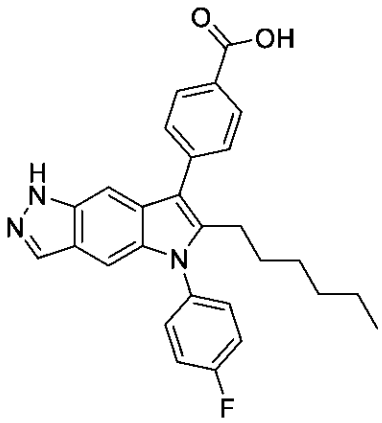
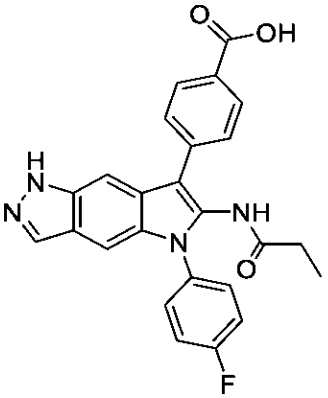
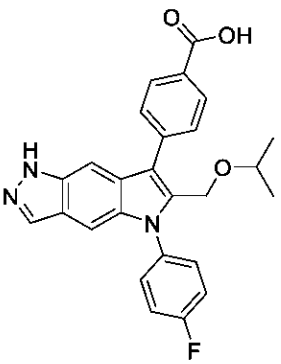
【化３０３】

２７１	２７２	２７３
		
２７４	２７５	２７６
		
２７７	２７８	２７９
		

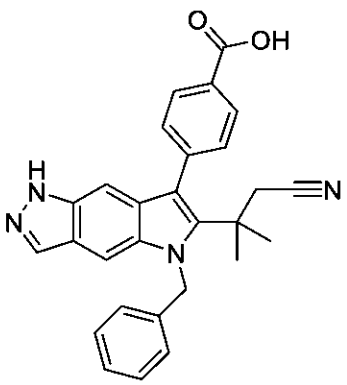
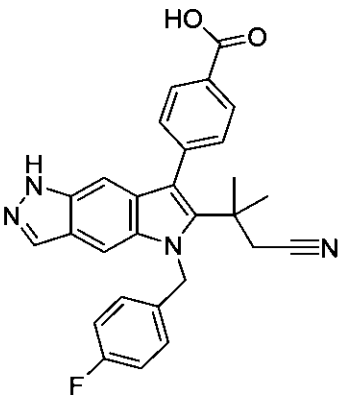
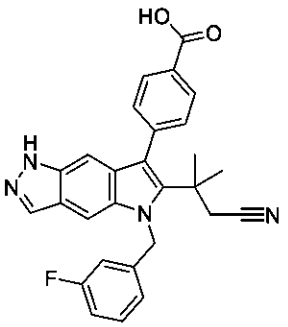
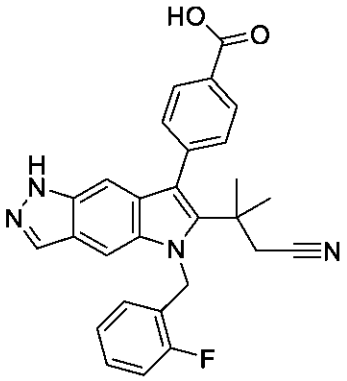
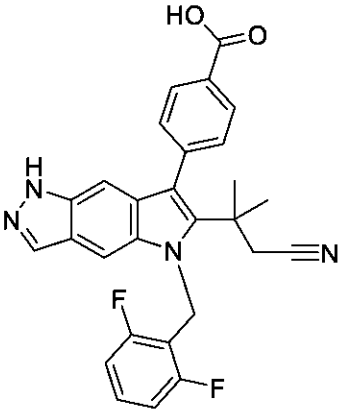
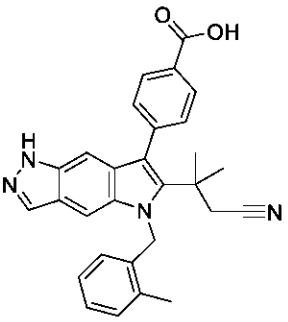
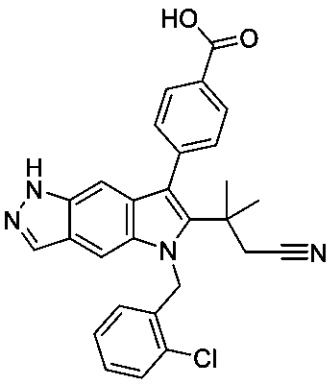
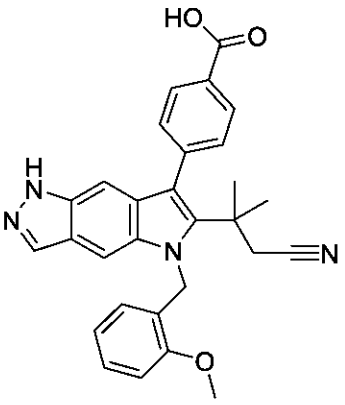
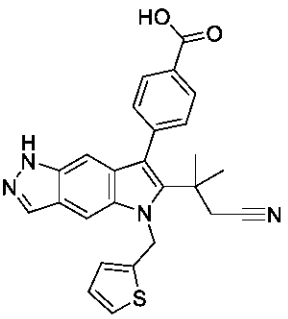
【化３０４】

２８０	２８１	２８２
		
２８３	２８４	２８５
		
２８６	２８７	２８８
		

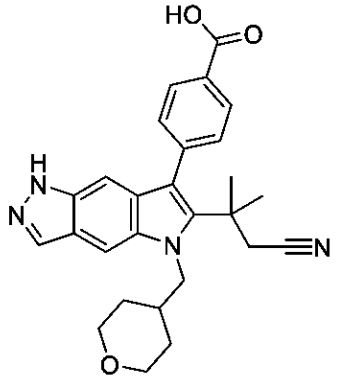
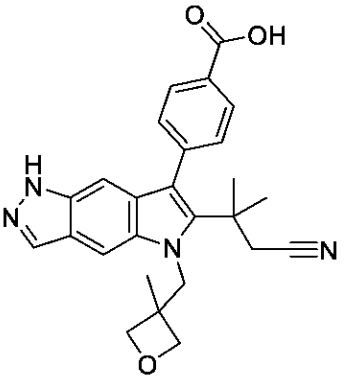
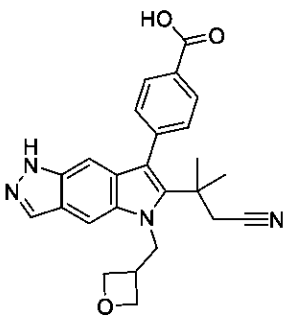
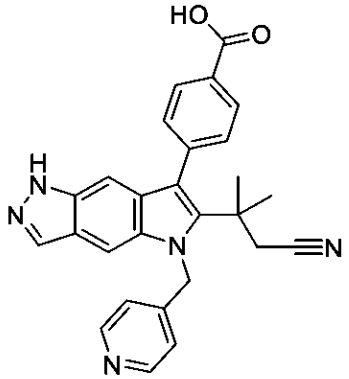
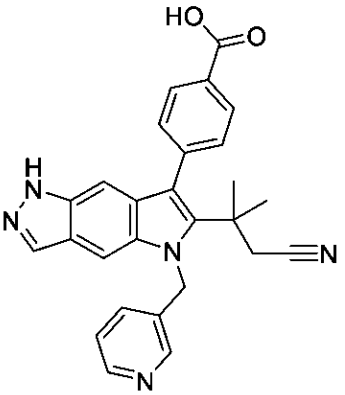
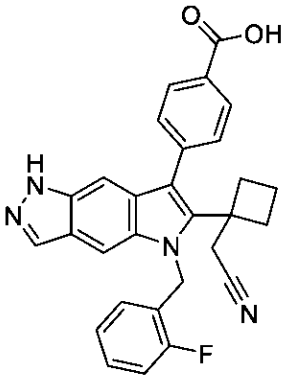
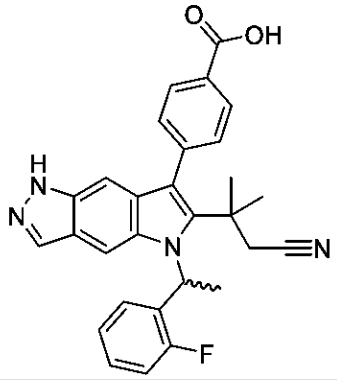
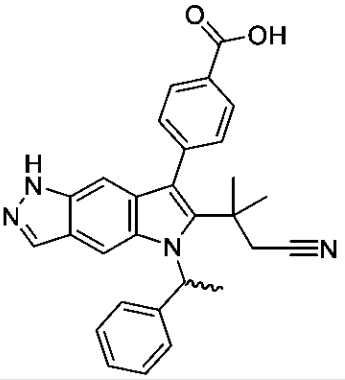
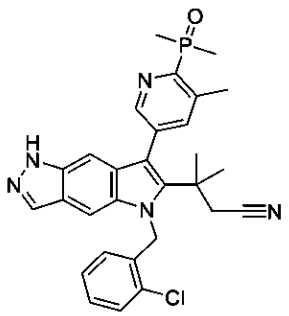
【化３０５】

２８９	２９０	２９１
		
２９２	２９３	２９４
		
２９５	２９６	２９７
		

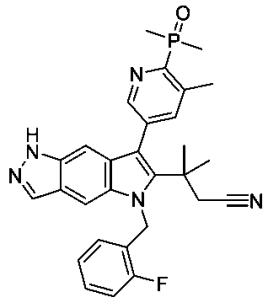
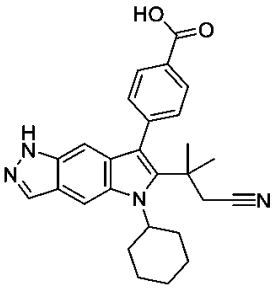
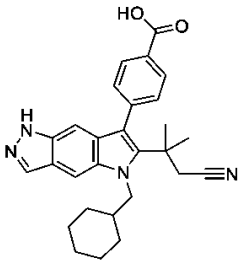
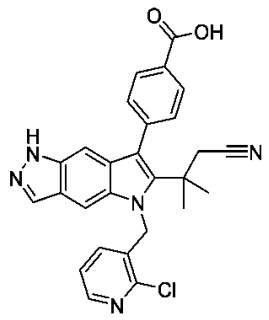
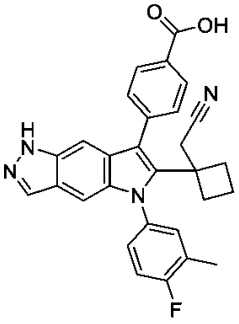
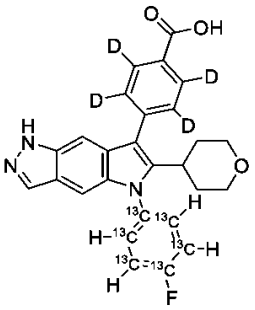
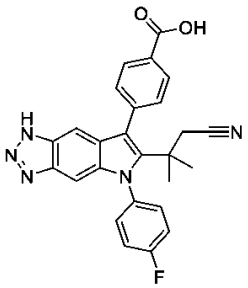
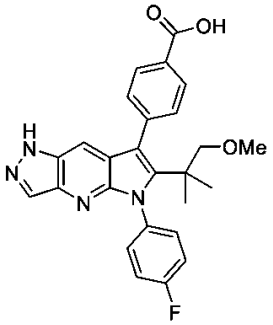
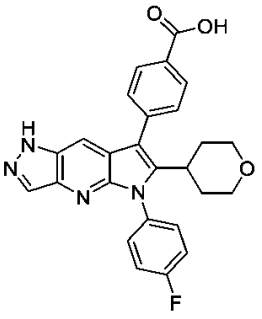
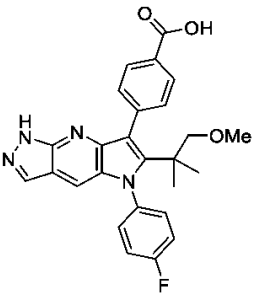
【化３０６】

２９８	２９９	３００
		
３０１	３０２	３０３
		
３０４	３０５	３０６
		

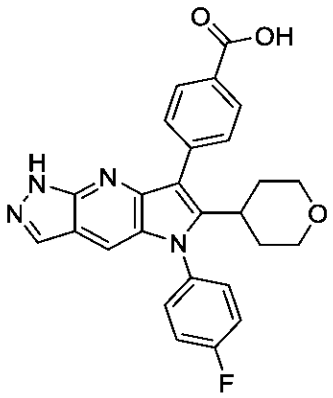
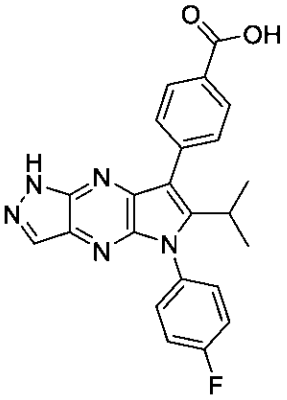
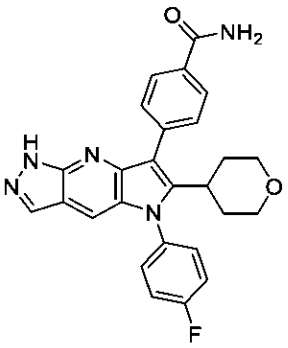
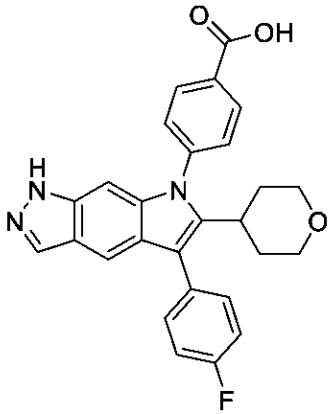
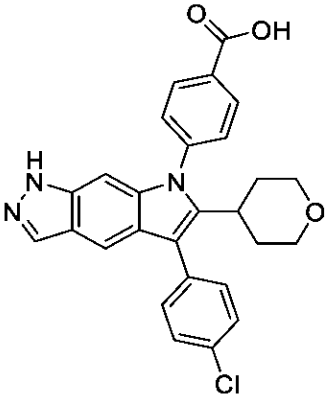
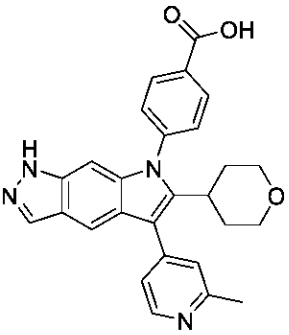
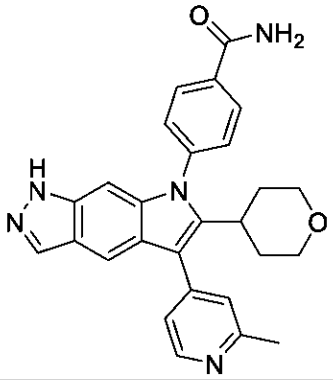
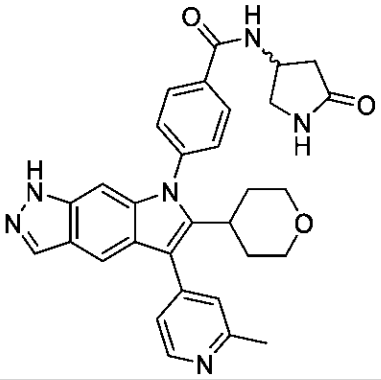
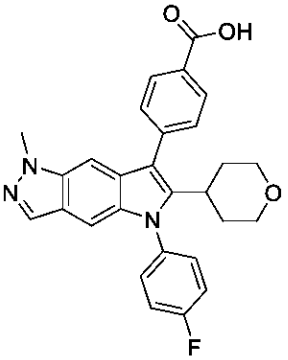
【化３０７】

３０７	３０８	３０９
		
３１０	３１１	３１２
		
３１３	３１４	３１５
		

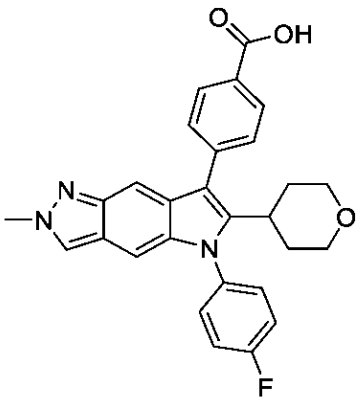
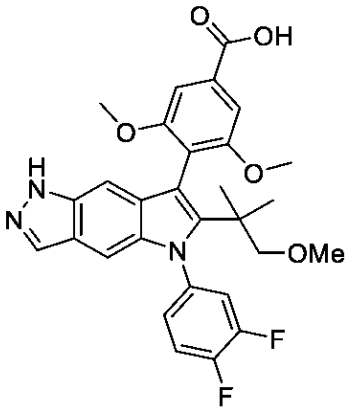
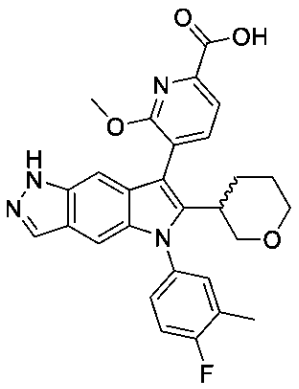
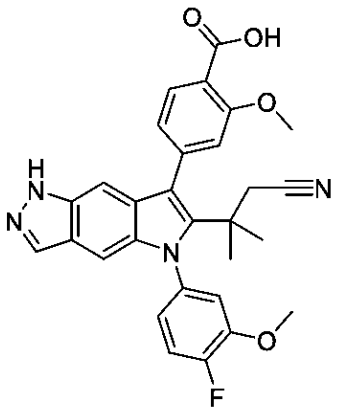
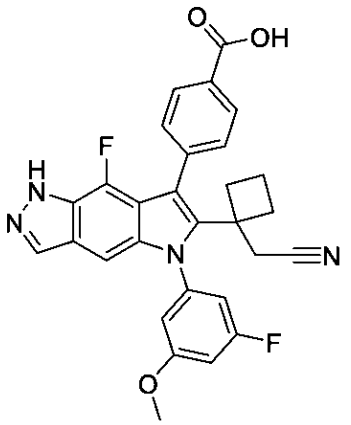
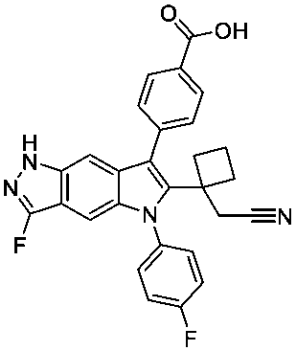
【化３０８】

３１６	３１７	３１８
		
３１９	３２０	３２１
		
３２２		
		
３２５	３２６	３２７
		

【化３０９】

３２８	３２９	３３０
		
３３１	３３２	３３３
		
３３４	３３５	３３６
		

【化３１０】

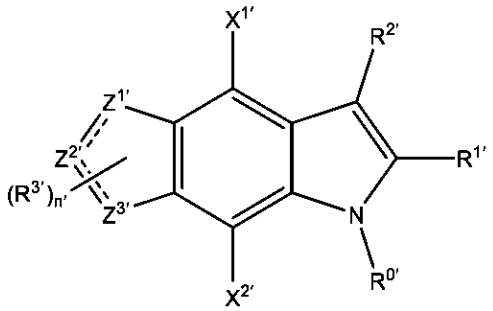
３３７	３３８	３３９
		
３４０	３４１	３４２
		

その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および前記塩の重水素化誘導体。

【請求項１１】

式（Ｉ’）の化合物、

【化３１１】



（Ｉ’）、

その互変異性体、上述のいずれかの薬学的に許容される塩、および／または上述のいずれかの重水素化誘導体であって、

式中、

（ｉ）$R^{0'}$が、以下から選択され、

（ａ）C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、前記アルキル基が、１～４個のR^Aで任意に置換された、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、

（ｂ）１～４個のＲ^{A}’で任意に置換された５～１４員の芳香族環であって、
各Ｒ^{A}’が、独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、チオール、スルホン酸、スルホンアミド、スルフィンアミド、アミノ、アミド、５～１０員の芳香族環、ならびにＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基から選択され、前記Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルスルフィンアミド、アミノアルキル、およびアルキルアミドから選択され、前記５～１０員の芳香族環、ならびにＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基が、ハロゲンおよびメトキシから独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、
Ｒ^{A}’基が、Ｒ^{2}’基上のＲ^{B}’基に任意に結合される、１～４個のＲ^{A}’で任意に置換された５～１４員の芳香族環、
（ｉｉ）Ｒ^{1}’が、以下から選択され、
（ａ）水素、
（ｂ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、前記アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、前記Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、前記Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、
（ｃ）
ハロゲン、
シアノ、
スルホン、
スルホンアミド、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基または環状チオアルキル基、
（ｄ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、
（ｅ）
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される１個または２個の置換基で任意に置換された、アミノスルホニル基、
（ｆ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニルアミノ基、ならびに
（ｇ）ホスフィンオキシド基であって、
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される１または２個の置換基で任意に置換された、ホスフィンオキシド基、
（ｈ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状トリアルキルシリル基、
（ｉｉｉ）Ｒ^{2}’が、Ｏ、Ｎ、およびＳから独立して選択される０～４個のヘテロ原子を含む５員および６員の芳香族環から選択され、前記５員環が、１～４個のＲ^{B}’基で任意に置換され、前記６員環が、１～５個のＲ^{B}’基で任意に置換され、前記Ｒ^{B}’基が、独立して、
任意に置換されたアミド、
イミダゾリジン－２，４－ジオン、
任意に置換されたヘテロシクリル、
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、または環状アルキル基で任意にエステル化された亜リン酸、
ジ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルホスフィンオキシド、

Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、または環状アルキル基で任意にエステル化された（Ｃ１～Ｃ６）アルキルホスフィン酸、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、
ウロン酸またはＣ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、もしくは環状アルキル基で任意にエステル化されたカルボン酸、
オキソ、
ジヒドロキシルボリル、
Ｏ、Ｎ、およびＳから独立して選択される０～４個のヘテロ原子を含む５および６員の芳香族環であって、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される１または２個の置換基で任意に置換され、これらが、
ヒドロキシ、
カルボン酸、
ピロリジン－２－オン、
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、５および６員の芳香族環、
スルホン酸、
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、
アミノスルホニル基であって、
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される１個または２個の置換基で任意に置換された、アミノスルホニル基、
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、
ハロゲン、
ヒドロキシ、
カルボン酸、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基であって、
ハロゲン、
ヒドロキシ、
カルボン酸、
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、ならびに
テトラゾリル基であって、
ハロゲン、
ヒドロキシ、
カルボン酸、
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から選択される置換基で任意に置換された、テトラゾリル基、から選択され、
前記５員または６員の芳香族環上の２つの隣接する水素が、Ｏ、Ｎ、およびＳから独立して選択される０～４個のヘテロ原子を含む第２の５員または６員の芳香族環への結合によって置き換えられて、１～６個のR^{B}’基で任意に置換された二環式R^{2}’基を形成することができ、
（ｉｖ）X^{1}’およびX^{2}’が、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、Ｃ１～Ｃ

$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基から選択され、前記C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキル基から選択され、前記C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、１～４個の独立して選択されるハロゲンによって任意に置換され、
（ｖ）$Z^{2'}$と$Z^{3'}$との間の
【化３１２】

が、二重結合であり、そして$Z^{1'}$と$Z^{2'}$との間の
【化３１３】

が単結合であり、
（ｖｉ）各R^3が、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびにC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から選択され、前記直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基およびアルコキシ基が、１～４個の独立して選択されるハロゲンで任意に置換され、
（ｖｉｉ）ｎ’が、０、１、２、および３から選択される整数であり、
（ｖｉｉｉ）Z^1およびZ^2が窒素であり、そしてZ^3が、炭素および窒素から選択され、炭素および窒素の価電子が、水素原子で完成する、
式（Ｉ’）の化合物、その互変異性体、上述のいずれかの薬学的に許容される塩、および／または上述のいずれかの重水素化誘導体。
【請求項１２】
請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、塩、もしくは重水素化誘導体と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。
【請求項１３】
α－１抗トリプシン欠損症の治療を必要とする患者において、α－１抗トリプシン欠損症を治療するための、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、薬学的に許容される塩、および重水素化誘導体から選択される少なくとも１つの化合物を含む薬学的組成物または請求項１２に記載の薬学的組成物。
【請求項１４】
前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異を有する、請求項１３に記載の薬学的組成物。
【請求項１５】
前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＳＺ変異を有する、請求項１３に記載の薬学的組成物。
【請求項１６】
前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異に対してホモ接合性である、請求項１３に記載の薬学的組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本出願は、２０１９年５月１４日に出願された米国特許出願第６２／８４７，５６２号および２０２０年４月３日に出願された米国特許出願第６３／００４，８１３号の利益を主張するものであり、これらの内容は、参照によりそれらの全体が組み込まれる。
【０００２】
本開示は、α－１抗トリプシン（ＡＡＴ）活性を調節することが可能である化合物、および１つ以上のかかる化合物を投与することによってα－１抗トリプシン欠損症（ＡＡＴＤ）を治療する方法を提供する。
【背景技術】

【０００３】
ＡＡＴＤは、ＡＡＴの低い循環レベルを特徴とする遺伝性疾患である。ＡＡＴＤに対する治療法は存在するが、現在、治癒法は存在しない。ＡＡＴは、主に肝細胞で産生され、血液中に分泌されるが、肺上皮細胞およびある特定の白血球を含む他の細胞型によっても作製される。ＡＡＴは、炎症細胞（最も注目すべきは、好中球エラスターゼ［ＮＥ］、プロテイナーゼ３、およびカテプシンＧ）によって分泌されるいくつかのセリンプロテアーゼを阻害し、したがって、特に炎症の期間中に、プロテアーゼによって誘導される損傷から肺などの臓器を保護する。
【０００４】
ＡＡＴＤに最も一般的に関連する変異は、ＡＡＴタンパク質をコードするＳＥＲＰＩＮＡ１遺伝子におけるグルタミン酸（Ｅ３４２Ｋ）に対するリジンの置換を伴う。Ｚ変異またはＺ対立遺伝子として知られるこの変異は、翻訳されたタンパク質のミスフォールディングをもたらし、したがって、それは血流中に分泌されず、産生細胞内で重合し得る。その結果、Ｚ対立遺伝子（ＰｉＺＺ）に対してホモ接合性の個人における循環ＡＡＴレベルは著しく低減し、変異型Ｚ－ＡＡＴタンパク質の約１５％のみが正しく折り畳まれ、細胞から分泌される。Ｚ変異のさらなる結果は、分泌されたＺ－ＡＡＴが、野生型タンパク質と比較して活性が低減し、正常な抗プロテアーゼ活性の４０％～８０％であることである（米国胸部学会／欧州呼吸器学会（American thoracic society／European respiratory society）、Am J Respir Crit Care Med．２００３；１６８（７）：８１８－９００およびOgushi et al．J Clin Invest．１９８７；８０（５）：１３６６－７４。
【０００５】
肝細胞内の重合Ｚ－ＡＡＴタンパク質の蓄積は、１２％の患者において、後年における肝硬変または肝癌、および新生児肝疾患をもたらし得る、機能獲得細胞傷害性をもたらす。この蓄積は、自然に寛解し得るが、少数の小児では致命的になり得る。循環ＡＡＴの欠損は、肺組織を経時的に分解する制御されていないプロテアーゼ活性をもたらし、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）の一形態である肺気腫をもたらす。この効果は、ＰｉＺＺ個人において深刻であり、典型的には、中年において現れ、生活の質の低下および寿命の短縮（平均６８歳）をもたらす（Tanash et al．Int J Chron Obstruct Pulm Dis．２０１６；１１：１６６３－９）。この効果は、喫煙するＰｉＺＺ個人でより顕著であり、寿命のなおもさらなる短縮（５８歳）をもたらす。Piitulainen and Tanash，COPD ２０１５；１２（１）：３６－４１。ＰｉＺＺ個人は、臨床的に関連するＡＡＴＤ肺疾患を有する者の大部分を占める。したがって、ＡＡＴＤのための追加のかつ効果的な治療の必要性が存在する。
【０００６】
ＡＡＴＤのより軽症な形態は、Ｚ対立遺伝子がＳ対立遺伝子と組み合わされるＳＺ遺伝子型と関連付けられる。Ｓ対立遺伝子は、循環ＡＡＴの多少低減したレベルと関連付けられるが、肝臓細胞に細胞毒性を引き起こさない。結果は、臨床的に有意な肺疾患であるが、肝疾患ではない。Fregonese and Stolk，Orphanet J Rare Dis．２００８；３３：１６。ＺＺ遺伝子型と同様に、ＳＺ遺伝子型を有する対象における循環ＡＡＴの欠損は、肺組織を経時的に分解する制御されていないプロテアーゼ活性をもたらし、特に喫煙者において肺気腫をもたらし得る。
著しい肺疾患もしくは肝疾患を発症しているか、または発症の兆候を示すＡＡＴ欠損個人に対する現在の標準治療は、増強療法またはタンパク質置換療法である。増強療法は、プールしたドナー血漿から精製したヒトＡＡＴタンパク質濃縮物を投与して、欠失したＡＡＴを増強することを含む。血漿タンパク質の注入は、生存率を改善するか、または肺気腫の進行速度を減速させることが示されているが、増強療法は、活動性肺感染症の間などの困難な条件下では十分でないことが多い。同様に、タンパク質置換療法は、疾患の進行を遅延させる有望性を示すが、増強は、患者におけるＡＡＴの正常な生理学的調節を回復させず、有効性を実証することは困難であった。加えて、増強療法は、治療のために毎週

の来院を必要とし、増強療法は、Ｚ対立遺伝子の毒性の機能獲得によって駆動される肝疾患に対処することができない。したがって、ＡＡＴＤのための新規かつより効果的な治療に対する継続的な必要性が存在する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００７】

【文献】Ａｍ Ｊ Ｒｅｓｐｉｒ Ｃｒｉｔ Ｃａｒｅ Ｍｅｄ．２００３；１６８（７）：８１８－９００

【文献】Ｏｇｕｓｈｉ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ．１９８７；８０（５）：１３６６－７４

【文献】Ｔａｎａｓｈ ｅｔ ａｌ．Ｉｎｔ Ｊ Ｃｈｒｏｎ Ｏｂｓｔｒｕｃｔ Ｐｕｌｍ Ｄｉｓ．２０１６；１１：１６６３－９

【文献】Ｐｉｉｔｕｌａｉｎｅｎ ａｎｄ Ｔａｎａｓｈ，ＣＯＰＤ ２０１５；１２（１）：３６－４１

【文献】Ｆｒｅｇｏｎｅｓｅ ａｎｄ Ｓｔｏｌｋ，Ｏｒｐｈａｎｅｔ Ｊ Ｒａｒｅ Ｄｉｓ．２００８；３３：１６

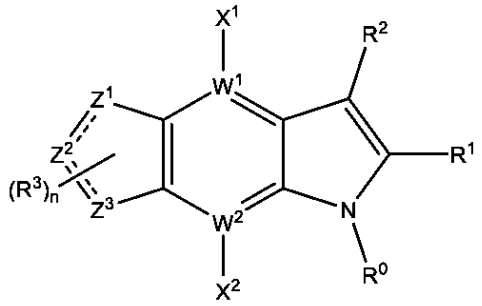
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００８】

本発明の一態様は、式Ｉ、Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈの化合物、ならびにそれらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、ならびにＡＡＴＤの治療に使用され得る上述のうちのいずれかの重水素化誘導体を提供する。例えば、式Ｉの化合物は、以下のように示すことができる：

【化１】



（Ｉ）、

式中、

（ｉ）R^0が、以下から選択され、

（ａ）C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状基であって、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状基が、１～４個のR^Aで任意に置換される、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状基、ならびに

（ｂ）１～４個のR^Aで任意に置換された５～１４員の芳香族環であって、

各R^Aが、独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、チオール、スルホン酸、スルホンアミド、スルフィンアミド、アミノ、アミド、カルボン酸、５～１０員の芳香族環、ならびにC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基から選択され、

R^Aのアミド中のアミド窒素原子が、オキソで任意にさらに置換されたヘテロシクリル基で任意に置換され、

C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルスルフィンアミド、アミノアルキル、およびアルキルアミドから選択され、

５～１０員の芳香族環、ならびにＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基、ならびにメトキシから１～４個の置換基で任意に置換され、

Ｒ^{A}基が、Ｒ^{2}基上のＲ^{B}基に任意に結合される、１～４個のＲ^{A}で任意に置換された５～１４員の芳香族環、

（ｉｉ）Ｒ^{1}が、以下から選択され、

（ａ）水素、

（ｂ）Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、

ハロゲン、

シアノ、

シアノアルキル、

ヒドロキシ、

アルキルスルホニル、ならびに

Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル基およびアルキル基から独立して選択され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、

ハロゲン、

ヒドロキシ、ならびに

Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、

（ｃ）

ハロゲン、

シアノ、

シアノアルキル、

スルホン、

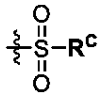
スルホンアミド、

ヒドロキシ、ならびに

１～４個のハロゲンまたはアルコキシ基で任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基または環状チオアルキル基、

（ｄ）

【化２】



基（Ｒ^{C}が、以下から選択され、

（ａａ）ヒドロキシ、

（ｂｂ）Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、

ハロゲン、

シアノ、

ヒドロキシ、ならびに

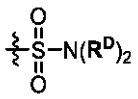
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、

ハロゲン、

ヒドロキシ、ならびに

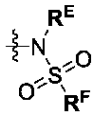
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに

（ｃｃ）
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基）、
（ｅ）
【化３】



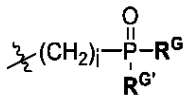
基（各Ｒ^{D}が、独立して、
（ａａ）水素、
（ｂｂ）Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
（ｃｃ）
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から選択されるか、
または２つのＲ^{D}基が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、４～８員環を形成してよく、それらが結合している窒素に加えて１個または２個のヘテロ原子を任意に含み、かつ当該環が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基であって、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている）、
（ｆ）

【化４】



基（R^Eが、以下から選択され、
（ａａ）水素、
（ｂｂ）Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基であって、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、
（ｃｃ）
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、
（ｄｄ）１～４個のR^Aで任意に置換された、５～１０員の芳香族環、ならびに
（ｅｅ）Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アミノアルキル基）、
かつ、R^Fが、以下から選択され、
（ａａ）ヒドロキシ、
（ｂｂ）Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基であって、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
（ｃｃ）
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直

鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基）、
（ｇ）
【化５】



基（ｉが、０～３の範囲の整数であり、R^Gおよび$R^{G'}$の各々が、独立して、
（ａａ）ヒドロキシ、
（ｂｂ）C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
（ｃｃ）
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたC_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、
（ｄｄ）アミノ基、
（ｅｅ）C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アミノアルキル基、から選択されるか、またはR^Gおよび$R^{G'}$が、それらが結合しているリン原子と共に、４～８員環を形成してよく、それらが結合している窒素に加えて１個または２個のヘテロ原子を任意に含み、かつ当該環が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して１～４個の置換基で任意に置換されている）、
（ｈ）
【化６】

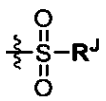


（R^Hの各々が、独立して、以下から選択され、
（ａａ）C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、

ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、および
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
（ｂｂ）
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたC_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基）、
（ｉ）C_1～C_6アルキルアミド、
（ｉｉｉ）R^2が、５員および６員の複素環（オキソならびに／またはC_1～C_6直鎖および分枝鎖アルキル基で任意に置換された）、ならびにＯ、Ｎ、およびＳから選択される０～４個のヘテロ原子を含む５～６員の芳香族環から選択され、５員の芳香族環が、１～４個のR^B基で任意に置換され、６員の芳香族環が、１～５個のR^B基で任意に置換され、R^B基が、独立して、以下から選択され、
（ａ）アミドであって、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基（ヘテロアリールで任意に置換された）、４～６員ヘテロシクリル（オキソ、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ヒドロキシアルキル、アミド、アルキルスルホニル、およびアセトアミドで任意に置換された）から選択される１～３個の基で任意に置換されるか、またはアミド窒素原子が、３～８員ヘテロシクリル環（アルキルスルホニルまたはC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基で任意に置換された）の一部を形成する、アミド、
（ｂ）イミダゾリジン－２，４－ジオン、
（ｃ）ヘテロシクリルであって、オキソ、アシル、ならびにC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基（オキソ、ヒドロキシ、およびアシルから独立して選択される１～３個の基で任意にさらに置換された）から独立して選択される１個以上の基で任意に置換された、ヘテロシクリル、
（ｄ）C_1～C_6直鎖、分枝鎖、または環状アルキル基で任意にエステル化された亜リン酸、
（ｅ）ジ（C_1～C_6）アルキルホスフィンオキシド、
（ｆ）C_1～C_6直鎖、分枝鎖、または環状アルキル基で任意にエステル化された（C_1～C_6）アルキルホスフィン酸、
（ｇ）ハロゲン、
（ｈ）シアノ、
（ｉ）ヒドロキシ、
（ｊ）ウロン酸またはC_1～C_6直鎖、分枝鎖、もしくは環状アルキル基で任意にエステル化されたカルボン酸、
（ｋ）オキソ、
（ｌ）－Ｂ（OR^I）$_2$基（各R^Iが、独立して、水素ならびにC_1～C_6直鎖、分枝状、および環状アルキル基から選択されるか、または２つのOR^I基が、それらが結合するホウ素原子と共に４～８員環を形成してよく、それらが結合する窒素に加えて１個または２個のヘテロ原子を任意に含み、かつ当該環が、

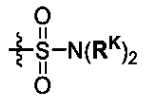
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている）、
（ｍ）Ｏ、Ｎ、およびＳから独立して選択される０～４個のヘテロ原子を含む５および６員の芳香族環であって、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される１または２個の置換基で任意に置換され、これらが、
ヒドロキシ、
カルボン酸、
ピロリジン－２－オン、
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、５および６員の芳香族環、
（ｎ）スルホン酸、
（ｏ）

【化７】

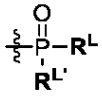


基（R^Jが、以下から選択され、
（ａａ）ヒドロキシ、
（ｂｂ）C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、
オキソで任意に置換されたヘテロシクリル、ならびに
アミドから独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、
（ｃｃ）
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、
（ｄｄ）１～４個のR^Aで任意に置換された、５～１０員の芳香族環、ならびに

（ｅｅ）Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アミノアルキル基）、
（ｐ）
【化８】



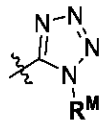
基（各Ｒ^{K}が、独立して、
（ａａ）水素、
（ｂｂ）Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
（ｃｃ）
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたＣ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から選択されるか、
または２つのＲ^{K}基が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、４～８員環を形成してよく、それらが結合している窒素に加えて１個または２個のヘテロ原子を任意に含み、かつ当該環が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている）、
（ｑ）
【化９】



基（Ｒ^{L}およびＲ$^{L'}$の各々が、独立して、以下から選択され、
（ａａ）ヒドロキシ、
（ｂｂ）Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、

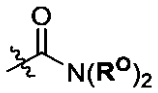
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
（ｃｃ）
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、
（ｄｄ）アミノ基、
（ｅｅ）C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アミノアルキル基、から選択されるか、またはR^Lおよび$R^{L'}$が、それらが結合しているリン原子と共に、４～８員環を形成してよく、それらが結合している窒素に加えて１個または２個のヘテロ原子を任意に含み、かつ当該環が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている）、
（ｒ）
ハロゲン、
ヒドロキシ、
カルボン酸、
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、
オキソで任意に置換されたヘテロシクリル、ならびに
アミド、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、
（ｓ）
ハロゲン、
ヒドロキシ、
カルボン酸、
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、ならびに
（ｔ）

【化１０】

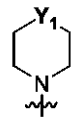


基（R^Mが、以下から選択され、
（ａａ）水素、
（ｂｂ）カルボン酸、
（ｃｃ）C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、
（ｄｄ）
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、
（ｅｅ）１～４個のR^Aで任意に置換された５～１０員の芳香族環、
（ｆｆ）ハロゲン、
（ｇｇ）ヒドロキシ）、
（ｕ）Ｏ－R^N（R^Nが、以下から選択され、
（ａａ）C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
（ｂｂ）
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたC_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基）、

（ｖ）
【化１１】



（各Ｒ^{O}が、独立して、水素ならびにＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から選択され、アルキル基が、独立して、以下から選択され、
アルキルスルホニル、
アルキルアミド、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されるか、
または２つのＲ^{O}基が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、４～８員環を形成してよく、それらが結合している窒素に加えて１個または２個のヘテロ原子を任意に含み、かつ当該環が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている）、
（ｗ）
【化１２】



（Ｙ$_{1}$が、酸素、Ｎ－Ｒ^{P}、および
【化１３】



から選択され、Ｒ^{P}が、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から選択され、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに

C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、

ハロゲン、

ヒドロキシ、ならびに

C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、

５員または６員の芳香族環上の２つの隣接する水素が、Ｏ、Ｎ、およびＳから独立して選択される０～４個のヘテロ原子を含む第２の５員または６員の芳香族環への結合によって置き換えられて、１～６個のR^B基で任意に置換された二環式R^2基を形成することができる）、

（ｉｖ）X^1およびX^2が、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基から選択され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキル基から独立して選択され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、１～４個の独立して選択されるハロゲンによって任意に置換され、

（ｖ）W^1およびW^2の各々が、独立して、ＣおよびＮから選択され、

（ｖｉ）各

【化１４】

が、単結合または二重結合を表すが、但し、１つの

【化１５】

のみが二重結合であることを条件とし、

（ｖｉｉ）各R^3が、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびにC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から選択され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびにC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基が、ハロゲン、ヒドロキシ基、およびカルボン酸から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、

（ｖｉｉｉ）ｎが、０、１、２、および３から選択される整数であり、

（ｉｘ）Z^1、Z^2、および／またはZ^3が、独立して、炭素、ホウ素、窒素、硫黄、および酸素から選択され、Z^1、Z^2、および／またはZ^3が、炭素または窒素である場合、炭素または窒素の価電子が、水素原子、ハロゲン、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびにC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基と共に完成し、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびにC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基が、ハロゲン、ヒドロキシ基、およびカルボン酸から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Z^1、Z^2、またはZ^3が、ホウ素である場合、ホウ素の価電子が、水素原子またはヒドロキシ基と共に完成される。

【０００９】

本発明の一態様では、式Ｉの化合物は、化合物１～３４２、ならびにそれらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、ならびにＡＡＴＤの治療に使用され得る上述のうちのいずれかの重水素化誘導体から選択される。

【００１０】

いくつかの実施形態において、本発明は、式Ｉ、Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈの化合物から選択される少なくとも１つの化合物およびそれらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、ならびに上述のうちのいずれかの重水素化誘導体を含む薬学的組成物を提供する。特定の実施形態において、薬学的組成物は、化合物１～３４２から選択される化

合物、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、ならびに上述のうちのいずれかの重水素化誘導体を含み得る。これらの組成物は、少なくとも１つの追加の活性薬学的成分および／または少なくとも１つの担体をさらに含み得る。

【００１１】

本発明の別の態様は、ＡＡＴＤを治療する方法であって、治療を必要とする対象に、式Ｉ、Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈの化合物から選択される少なくとも１つの化合物、ならびにそれらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、ならびに上述のうちのいずれかの重水素化誘導体、または少なくとも１つの化合物を含む薬学的組成物を投与することを含む、方法を提供する。特定の実施形態において、本方法は、化合物１～３４２から選択される化合物、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、ならびに上述のうちのいずれかの重水素化誘導体を投与することを含む。

【００１２】

いくつかの実施形態において、治療方法は、それらの化合物の式Ｉ、Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈの化合物から選択される少なくとも１つの化合物、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、ならびに上述のうちのいずれかの重水素化誘導体と同じ薬学的組成物中、または別の組成物中のいずれかにおいて、少なくとも１つの追加の活性剤を、それを必要とする対象に投与することを含む。特定の実施形態において、本方法は、化合物１～３４２から選択される化合物、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、ならびに上述のうちのいずれかの重水素化誘導体を、同じ薬学的組成物中または別の組成物中のいずれかにおいて、少なくとも１つの追加の活性剤と共に投与することを含む。いくつかの実施形態において、治療を必要とする対象は、ＺＺ変異を担持する。いくつかの実施形態において、治療を必要とする対象は、ＳＺ変異を担持する。

【００１３】

ＡＡＴを調節する方法であって、治療を必要とする対象に、式Ｉ、Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈの化合物から選択される少なくとも１つの化合物、ならびにそれらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、ならびに上述のうちのいずれかの重水素化誘導体、または少なくとも１つの化合物、互変異性体、塩、もしくは重水素化誘導体を含む薬学的組成物を投与することを含む、方法も提供される。特定の実施形態において、ＡＡＴを調節する方法は、化合物１～３４２から選択される少なくとも１つの化合物、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、ならびに上述のうちのいずれかの重水素化誘導体、または少なくとも１つの化合物、互変異性体、塩、もしくは重水素化誘導体を含む薬学的組成物を投与することを含む。

【図面の簡単な説明】

【００１４】

【図１Ａ】化合物３３の形態ＡのＸＲＰＤ回折図を示す。
【図１Ｂ】化合物３３の形態Ａの固体状態の^{13}Ｃ　ＮＭＲスペクトルを示す。
【図１Ｃ】化合物３３の形態Ａの固体状態の^{19}Ｆ　ＮＭＲスペクトルを示す。
【図１Ｄ】化合物３３の形態ＡのＴＧＡサーモグラムを示す。
【図１Ｅ】化合物３３の形態ＡのＤＳＣサーモグラムを示す。
【図１Ｆ】化合物３３の形態ＡのＩＲスペクトルを示す。
【図２Ａ】化合物３３の形態ＢのＸＲＰＤ回折図を示す。
【図２Ｂ】化合物３３の形態Ｂの固体状態の^{13}Ｃ　ＮＭＲスペクトルを示す。
【図２Ｃ】化合物３３の形態Ｂの固体状態の^{19}Ｆ　ＮＭＲスペクトルを示す。
【図２Ｄ】化合物３３の形態ＢのＴＧＡサーモグラムを示す。

【図２Ｅ】化合物３３の形態ＢのＤＳＣサーモグラムを示す。
【図３Ａ】化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態ＡのＸＲＰＤ回折図を示す。
【図３Ｂ】化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態ＡのＴＧＡサーモグラムを示す。
【図３Ｃ】化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態ＡのＤＳＣサーモグラムを示す。
【図４Ａ】化合物３３の水和物形態ＡのＸＲＰＤ回折図を示す。
【図４Ｂ】化合物３３の水和物形態Ａの固体状態の^{13}Ｃ　ＮＭＲスペクトルを示す。
【図４Ｃ】化合物３３の水和物形態Ａの固体状態の^{19}Ｆ　ＮＭＲスペクトルを示す。
【図４Ｄ】化合物３３の水和物形態ＡのＴＧＡサーモグラムを示す。
【図４Ｅ】化合物３３の水和物形態ＡのＤＳＣサーモグラムを示す。
【図５Ａ】化合物３３のＭｅＯＨ／H_2O溶媒和物／水和物形態ＡのＸＲＰＤ回折図を示す。
【図５Ｂ】化合物３３のＭｅＯＨ／H_2O溶媒和物／水和物形態ＡのＴＧＡサーモグラムを示す。
【図５Ｃ】化合物３３のＭｅＯＨ／H_2O溶媒和物／水和物形態ＡのＤＳＣサーモグラムを示す。
【図６Ａ】化合物３３の形態ＣのＸＲＰＤ回折図を示す。
【図７Ａ】化合物３３の形態ＤのＸＲＰＤ回折図を示す。
【図７Ｂ】化合物３３の形態ＤのＴＧＡサーモグラムを示す。
【図７Ｃ】化合物３３の形態ＤのＤＳＣサーモグラムを示す。
【図８Ａ】化合物３３の形態ＥのＸＲＰＤ回折図を示す。
【図９Ａ】化合物３３の形態ＦのＸＲＰＤ回折図を示す。
【図９Ｂ】化合物３３の形態ＦのＴＧＡサーモグラムを示す。
【図９Ｃ】化合物３３の形態ＦのＤＳＣサーモグラムを示す。
【図１０Ａ】化合物３３の形態ＧのＸＲＰＤ回折図を示す。
【図１０Ｂ】化合物３３の形態ＧのＴＧＡサーモグラムを示す。
【図１０Ｃ】化合物３３の形態ＧのＤＳＣサーモグラムを示す。
【図１１Ａ】化合物３３の形態ＨのＸＲＰＤ回折図を示す。
【図１１Ｂ】化合物３３の形態ＨのＴＧＡサーモグラムを示す。
【図１１Ｃ】化合物３３の形態ＨのＤＳＣサーモグラムを示す。
【図１２Ａ】ＥｔＯＨと最初に反応させた化合物３３のＸＲＰＤ回折図を示す。
【図１２Ｂ】ＥｔＯＨと一晩反応させた化合物３３のＸＲＰＤ回折図を示す。
【図１２Ｃ】化合物３３の形態ＩのＸＲＰＤ回折図を示す。
【図１２Ｄ】化合物３３の形態ＩのＴＧＡサーモグラムを示す。
【図１２Ｅ】化合物３３の形態ＩのＤＳＣサーモグラムを示す。
【図１３Ａ】化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態ＡのＸＲＰＤ回折図を示す。
【図１３Ｂ】化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａの固体状態の^{13}Ｃ　ＮＭＲスペクトルを示す。
【図１３Ｃ】化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａの固体状態の^{19}Ｆ　ＮＭＲスペクトルを示す。
【図１３Ｄ】化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態ＡのＴＧＡサーモグラムを示す。
【図１３Ｅ】化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態ＡのＤＳＣサーモグラムを示す。
【図１４Ａ】化合物３３の形態ＪのＸＲＰＤ回折図を示す。
【図１４Ｂ】化合物３３の形態ＪのＴＧＡサーモグラムを示す。
【図１５Ａ】化合物３３の形態ＫのＸＲＰＤ回折図を示す。
【図１５Ｂ】化合物３３の形態ＫのＴＧＡサーモグラムを示す。
【図１５Ｃ】化合物３３の形態ＫのＤＳＣサーモグラムを示す。
【図１６Ａ】化合物３３の２－ＭｅＴＨＦ溶媒和物形態ＡのＸＲＰＤ回折図を示す。
【図１６Ｂ】化合物３３の２－ＭｅＴＨＦ溶媒和物形態ＡのＴＧＡサーモグラムを示す。
【図１６Ｃ】化合物３３の２－ＭｅＴＨＦ溶媒和物形態ＡのＤＳＣサーモグラムを示す。
【図１７Ａ】化合物３３の形態ＬのＸＲＰＤ回折図を示す。

【図１７Ｂ】化合物３３の形態ＬのＴＧＡサーモグラムを示す。
【図１７Ｃ】化合物３３の形態ＬのＤＳＣサーモグラムを示す。
【図１８Ａ】化合物３３の形態ＭのＸＲＰＤ回折図を示す。
【図１８Ｂ】化合物３３の形態ＭのＴＧＡサーモグラムを示す。
【図１８Ｃ】化合物３３の形態ＭのＤＳＣサーモグラムを示す。
【図１９Ａ】化合物３３の形態ＮのＸＲＰＤ回折図を示す。
【図１９Ｂ】化合物３３の形態ＮのＴＧＡサーモグラムを示す。
【図１９Ｃ】化合物３３の形態ＮのＤＳＣサーモグラムを示す。
【図２０Ａ】化合物３３の形態ＯのＸＲＰＤ回折図を示す。
【図２０Ｂ】化合物３３の形態ＯのＴＧＡサーモグラムを示す。
【図２１Ａ】化合物３３のＫ塩形態ＡのＸＲＰＤ回折図を示す。
【図２１Ｂ】化合物３３のＫ塩形態ＡのＴＧＡサーモグラムを示す。
【図２１Ｃ】化合物３３のＫ塩形態ＡのＤＳＣサーモグラムを示す。
【図２２Ａ】化合物３３のＫ塩形態ＢのＸＲＰＤ回折図を示す。
【図２２Ｂ】化合物３３のＫ塩形態ＢのＴＧＡサーモグラムを示す。
【図２２Ｃ】化合物３３のＫ塩形態ＢのＤＳＣサーモグラムを示す。
【図２３Ａ】化合物３３のＫ塩形態ＣのＸＲＰＤ回折図を示す。
【図２３Ｂ】化合物３３のＫ塩形態ＣのＴＧＡサーモグラムを示す。
【図２３Ｃ】化合物３３のＫ塩形態ＣのＤＳＣサーモグラムを示す。
【図２４Ａ】化合物３３、５０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む１０％水］のＸＲＰＤ回折図を示す。
【図２４Ｂ】化合物３３、５０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む１０％水］のＤＳＣサーモグラムを示す。
【図２４Ｃ】化合物３３、５０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む１０％水］のＴＧＡサーモグラムを示す。
【図２５Ａ】化合物３３、５０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ＰＶＰＶＡを含む１０％水］のＸＲＰＤ回折図を示す。
【図２５Ｂ】化合物３３、５０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ＰＶＰＶＡを含む１０％水］のＤＳＣサーモグラムを示す。
【図２６Ａ】化合物３３、５０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣ　Ｅ１５を含む１０％水］のＸＲＰＤ回折図を示す。
【図２６Ｂ】化合物３３、５０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ＰＶＰＶＡを含む１０％水］のＤＳＣサーモグラムを示す。
【図２７Ａ】化合物３３、５０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む１％水］のＸＲＰＤ回折図を示す。
【図２７Ｂ】化合物３３、５０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む１％水］のＤＳＣサーモグラムを示す。
【図２７Ｃ】化合物３３、５０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む１％水］のＴＧＡサーモグラムを示す。
【図２８Ａ】化合物３３、５０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む１％水］のＸＲＰＤ回折図を示す。
【図２８Ｂ】化合物３３、５０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む１％水］のＤＳＣサーモグラムを示す。
【図２８Ｃ】化合物３３、５０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含むＤＣＭ／ＥｔＯＨ／１％水］のＴＧＡサーモグラムを示す。
【図２９Ａ】化合物３３、５０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む１％水］のＸＲＰＤ回折図を示す。
【図２９Ｂ】化合物３３、５０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む１％水］のＤＳＣサーモグラムを示す。
【図３０Ａ】化合物３３、５０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＴＨＦ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈ

を含む水］のＸＲＰＤ回折図を示す。
【図３０Ｂ】化合物３３、５０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＴＨＦ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む水］のＤＳＣサーモグラムを示す。
【図３０Ｃ】化合物３３、５０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＴＨＦ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む水］のＴＧＡサーモグラムを示す。
【図３０Ｄ】ＨＰＭＣＡＳを含む５０％化合物３３の噴霧乾燥分散体の固体状態の^{13}ＣＮＭＲスペクトルを示す。
【図３０Ｅ】ＨＰＭＣＡＳを含む５０％化合物３３の噴霧乾燥分散体の固体状態の^{19}ＦＮＭＲスペクトルを示す。
【図３１Ａ】化合物３３、５０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［２－ＭｅＴＨＦ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む水］のＸＲＰＤ回折図を示す。
【図３１Ｂ】化合物３３、５０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［２－ＭｅＴＨＦ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む水］のＤＳＣサーモグラムを示す。
【図３１Ｃ】化合物３３、５０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［２－ＭｅＴＨＦ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む水］のＴＧＡサーモグラムを示す。
【図３２Ａ】化合物３３、８０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む水］のＸＲＰＤ回折図を示す。
【図３２Ｂ】化合物３３、８０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む水］のＤＳＣサーモグラムを示す。
【図３２Ｃ】化合物３３、８０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む水］のＴＧＡサーモグラムを示す。
【図３３Ａ】化合物３３、８０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む水、ＴＨＦ溶媒和物ＤＳから開始］のＸＲＰＤ回折図を示す。
【図３３Ｂ】化合物３３、８０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む水、ＴＨＦ溶媒和物ＤＳから開始］のＤＳＣサーモグラムを示す。
【図３４Ａ】化合物３３、８０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＴＨＦ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む水］のＸＲＰＤ回折図を示す。
【図３４Ｂ】化合物３３、８０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＴＨＦ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む水］のＤＳＣサーモグラムを示す。
【図３４Ｃ】ＨＰＭＣＡＳを含む８０％化合物３３の噴霧乾燥分散体の固体状態の^{13}ＣＮＭＲスペクトルを示す。
【図３４Ｄ】ＨＰＭＣＡＳを含む８０％化合物３３の噴霧乾燥分散体の固体状態の^{19}ＦＮＭＲスペクトルを示す。
【図３５Ａ】化合物３３、８０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＴＨＦ／ＰＶＰＶＡを含む水］のＸＲＰＤ回折図を示す。
【図３５Ｂ】化合物３３、８０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＴＨＦ／ＰＶＰＶＡを含む水］のＤＳＣサーモグラムを示す。
【図３６Ａ】化合物３３、８０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＴＨＦ／ＨＰＭＣ　Ｅ１５を含む水］のＸＲＰＤ回折図を示す。
【図３６Ｂ】化合物３３、８０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＴＨＦ／ＨＰＭＣ　Ｅ１５を含む水］のＤＳＣサーモグラムを示す。
【図３７Ａ】化合物３３、８０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［２－ＭｅＴＨＦ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む水］のＸＲＰＤ回折図を示す。
【図３７Ｂ】化合物３３、８０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［２－ＭｅＴＨＦ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む水］のＤＳＣサーモグラムを示す。
【図３７Ｃ】化合物３３、８０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［２－ＭｅＴＨＦ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む水］のＴＧＡサーモグラムを示す。
【図３８Ａ】噴霧乾燥した純粋な非晶質化合物３３［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ポリマーを含まない水］のＸＲＰＤ回折図を示す。
【図３８Ｂ】噴霧乾燥した純粋な非晶質化合物３３［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ポリマーを含ま

ない水］のＤＳＣサーモグラムを示す。
【図３８Ｃ】純粋な非晶質化合物３３の固体状態の^{13}Ｃ　ＮＭＲスペクトルを示す。
【図３８Ｄ】純粋な非晶質化合物の固体状態の^{19}Ｆ　ＮＭＲスペクトルを示す。
【発明を実施するための形態】
【００１５】
Ｉ．定義
　本明細書で使用される「ＡＡＴ」という用語は、Ｚ変異などのＡＡＴ遺伝子変異が含まれるが、これらに限定されない、α－１抗トリプシンまたはその変異を意味する。本明細書で使用される場合、「Ｚ－ＡＡＴ」は、Ｚ変異を有するＡＡＴ変異体を意味する。
【００１６】
　本明細書で使用される「ＡＡＴＤ」という用語は、α－１抗トリプシン欠損症を意味し、これは、ＡＡＴの低い循環レベルを特徴とする遺伝性障害である。
【００１７】
　「化合物」という用語は、本開示の化合物に言及する場合、分子の構成原子間に同位体変動が存在し得ることを除いては、立体異性体の集合体（例えば、ラセミ化合物の集合体、シス／トランス立体異性体の集合体、または（Ｅ）および（Ｚ）立体異性体の集合体）として別途示されない限り、同一の化学構造を有する分子の集合を指す。したがって、示される重水素原子を含有する特定の化学構造によって表される化合物は、その構造における指定された重水素位置のうちの１つ以上において、水素原子を有するより少ない量のアイソトポログも含有することが、当業者には明らかであろう。本開示の化合物におけるこのようなアイソトポログの相対量は、化合物を作製するために使用される試薬の同位体純度、および化合物を調製するために使用される種々の合成ステップにおける同位体の組み込み効率を含む、多数の要因に依存する。しかしながら、上述したように、このようなアイソトポログの相対量は、全体として、化合物の４９．９％未満である。他の実施形態において、このようなアイソトポログの相対量は、全体として、化合物の４７．５％未満、４０％未満、３２．５％未満、２５％未満、１７．５％未満、１０％未満、５％未満、３％未満、１％未満、または０．５％未満となる。
【００１８】
　本発明の化合物は、１つ以上の置換基で任意に置換され得る。「任意に置換された」という句は、「置換または非置換」という句と互換的に使用されることを理解されたい。一般に、「置換された」という用語は、「任意に」という用語が先行するかどうかにかかわらず、所与の構造における水素ラジカルを指定された置換基のラジカルで置き換えることを指す。別途示されない限り、「任意に置換された」基は、基の各置換可能な位置に置換基を有し得、任意の所与の構造内の１つを超える位置が、指定された基から選択される１つを超える置換基で置換され得るとき、置換基は、すべての位置において同じであっても異なっていてもよい。本開示によって想定される置換基の組み合わせは、安定なまたは化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。
【００１９】
　「アイソトポログ」という用語は、化学構造が、同位体組成のみにおいて、本開示の特定の化合物とは異なる種を指す。加えて、別途明記されない限り、本明細書に示される構造はまた、１つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことを意味する。例えば、重水素もしくは三重水素による水素の置き換え、または^{13}Ｃもしくは^{14}Ｃによる炭素の置き換えを除いて、本発明の構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。
【００２０】
　別途示されない限り、本明細書に示される構造はまた、構造のすべての異性体形態、例えば、ラセミ混合物、アトロプ異性体、ジアステレオマー混合物、シス／トランス異性体、幾何（または立体配座）異性体、例えば、（Ｚ）および（Ｅ）二重結合異性体、ならびに（Ｚ）および（Ｅ）立体配座異性体を含むことを意味する。したがって、本化合物の幾何および立体配座混合物は、本開示の範囲内である。別途明記されない限り、本開示の化

合物のすべての互変異性体形態は、本開示の範囲内である。

【００２１】

本明細書で使用される「互変異性体」という用語は、平衡状態で共に存在し、分子内の原子または基の移動によって容易に交換される化合物の２つ以上の異性体のうちの１つを指す。

【００２２】

「立体異性体」は、エナンチオマーおよびジアステレオマーの両方を指す。

【００２３】

本明細書で使用される場合、「重水素化誘導体」は、参照化合物と同じ化学構造を有するが、１つ以上の水素原子が重水素原子（「Ｄ」）によって置き換えられた化合物を指す。合成に使用される化学物質の起源に応じて、合成された化合物において、天然の同位体存在度のいくつかの変動が生じることが認識されるであろう。この変動にかかわらず、天然に豊富で安定な水素同位体の濃度は、本明細書に記載される重水素化誘導体の安定な同位体置換の程度と比較して、小さく、取るに足らない。したがって、別途明記されない限り、本発明の化合物の「重水素化誘導体」に言及する場合、少なくとも１つの水素が、その天然同位体存在度（典型的には約０．０１５％）をはるかに上回る重水素に置き換えられる。いくつかの実施形態において、本発明の重水素化誘導体は、各重水素原子について、少なくとも３５００（各指定される重水素における５２．５％の重水素組み込み）、少なくとも４５００（６７．５％の重水素組み込み）、少なくとも５０００（７５％の重水素組み込み）、少なくとも５５００（８２．５％の重水素組み込み）、少なくとも６０００（９０％の重水素組み込み）、少なくとも（ａｔ　ｌｅａｓｅ）６３３３．３（９５％の重水素組み込み）、少なくとも６４６６．７（９７％の重水素組み込み）、または少なくとも６６００（９９％の重水素組み込み）の同位体濃縮係数を有する。

【００２４】

「同位体濃縮係数」という用語は、本明細書で使用される場合、指定された同位体の同位体存在度と天然存在度との比率を意味する。

【００２５】

「アルキル」または「脂肪族」という用語は、本明細書で使用される場合、完全に飽和しているか、または１つ以上の不飽和単位を含有する直鎖（すなわち、非分枝）または分枝鎖、置換もしくは非置換炭化水素鎖、または完全に飽和しているか、または１つ以上の不飽和単位を含有するが、芳香族ではない単環式炭化水素もしくは二環式炭化水素であって、分子の残りの部分に単一の結合点を有するものを意味する。別途明記されない限り、アルキル基は、１～２０個のアルキル炭素原子を含有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、１～１０個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施形態において、アルキル基は、１～８個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態において、アルキル基は、１～６個のアルキル炭素原子を含有し、他の実施形態において、アルキル基は、１～４個のアルキル炭素原子を含有し、さらに他の実施形態において、アルキル基は、１～３個のアルキル炭素原子を含有する。アルキル基の非限定的な例としては、直鎖または分枝鎖、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル基、ならびに（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、または（シクロアルキル）アルケニルなどのそれらのハイブリッドが挙げられるが、これらに限定されない。好適な脂環式基としては、シクロアルキル、二環式シクロアルキル（例えば、デカリン）、ノルボルニルもしくは［２．２．２］ビシクロ－オクチルなどの架橋二環式アルキル、またはアダマンチルなどの架橋三環式が挙げられる。

【００２６】

「シクロアルキル」、「炭素環」、「脂環式」、または「環式アルキル」という用語は、スピロ環式または単環式$C_{3\sim8}$炭化水素、または完全に飽和しているか、または１つ以上の不飽和単位を含むが、芳香族ではないスピロ環式、二環式、架橋二環式、三環式、もしくは架橋三環式$C_{8\sim14}$炭化水素を指し、当該二環式環系内の任意の個々の環は、３～７員を有する。

【００２７】
「ヘテロアルキル」または「ヘテロ脂肪族」という用語は、本明細書で使用される場合、１個または２個の炭素原子が独立して、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素のうちの１つ以上によって置き換えられた脂肪族基を意味する。複素脂肪族基は、置換または非置換、分枝または非分枝、環式または非環式であってよく、「複素環」、「複素環式」、「複素脂肪族」、または「複素環式」基を含む。
【００２８】
本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、１つ以上の不飽和単位を含有する直鎖（すなわち、非分枝）、分枝鎖、置換もしくは非置換炭化水素鎖、または１つ以上の不飽和単位を含有するが、芳香族ではない単環式炭化水素もしくは二環式炭化水素（本明細書では、「環状アルケニル」と称する）を意味する。
【００２９】
本明細書で使用される「複素環」、「複素環式」、「複素脂肪族」、または「複素環式」という用語は、１つ以上の環員が、独立して選択されるヘテロ原子である非芳香族、単環式、二環式、または三環式環系を意味する。いくつかの実施形態において、「複素環」、「複素環式」、「複素脂肪族」、または「複素環式」基は、１つ以上の環員が、酸素、硫黄、窒素、またはリンから独立して選択されるヘテロ原子であり、系内の各環は、３～７個の環員を含む、３～１４個の環員を有する。
【００３０】
「ヘテロ原子」という用語は、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素（窒素、硫黄、リン、またはケイ素の任意の酸化形態；任意の塩基性窒素の４級化形態；または複素環の置換可能な窒素、例えば、Ｎ（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリル）、ＮＨ（ピロリジニルの場合）またはＮＲ$^{+}$（Ｎ置換ピロリジニル）の場合を含む）のうちの１つ以上を意味する。
【００３１】
「不飽和」という用語は、本明細書で使用される場合、ある部分が、１つ以上の不飽和単位を有することを意味する。
【００３２】
「アルコキシ」または「チオアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、既に定義されているように、アルキル基を指し、アルキル基の１つの炭素が、酸素（「アルコキシ」）および硫黄（「チオアルキル」）原子が、それぞれ、置き換えられているが、但し、酸素または硫黄原子が、２個の炭素原子間で結合されることを条件とする。「環状アルコキシ」は、少なくとも１つのアルコキシ基を含有するが、芳香族ではない、単環式、スピロ環式、二環式、架橋二環式、三環式、または架橋三環式炭化水素を指す。環状アルコキシ基の非限定的な例としては、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、８－オキサビシクロ［３．２．１］オクタニル、およびオキセパニルが挙げられる。「環状チオアルキル」は、少なくとも１つのチオアルキル基を含有するが、芳香族ではない、単環式、スピロ環式、二環式、架橋二環式、三環式、または架橋三環式炭化水素を指す。
【００３３】
「ハロアルキル」および「ハロアルコキシ」という用語は、場合によっては、１個以上のハロゲン原子で置換されているアルキルまたはアルコキシを意味する。「ハロゲン」という用語は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩを意味する。ハロアルキルの例としては、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＦ$_3$、－ＣＦ$_2$－、または－ＣＦ$_2$ＣＦ$_3$などのペルハロアルキルが挙げられる。
【００３４】
「アミノアルキル」という用語は、アミノ基で置換されるか、またはアミノ基を含有するアルキル基を意味する。本明細書で使用される場合、「アミノ」は、１級、２級、または３級アミンである基を指す。
【００３５】

「アルキルスルホキシド」という用語は、当該アルキル基の炭素が、スルホキシド基によって置き換えられるか、またはスルホキシド基で置換されるアルキル基を意味する。「環状アルキルスルホキシド」は、１つ以上のアルキルスルホキシドを含有するが、芳香族ではない単環式炭化水素または二環式炭化水素を指す。本明細書で使用される場合、「スルホキシド」は、２個の炭素原子に結合されるスルフィニル（すなわち、－Ｓ（Ｏ）－）を意味する。

【００３６】

「アルキルスルフィンアミド」という用語は、当該アルキル基の炭素が、スルフィンアミド基によって置き換えられるか、またはスルフィンアミド基で置換されるアルキル基を意味する。本明細書で使用される場合、「スルフィンアミド」は、硫黄原子が、独立して、アミン基に結合され、炭素に結合される－Ｓ（Ｏ）－を指す。

【００３７】

「アルキルスルホニル」という用語は、当該アルキル基の炭素が、スルホニル基によって置き換えられるか、またはスルホニル基で置換されるアルキル基を意味する。本明細書で使用される場合、「スルホニル」は、－Ｓ（Ｏ）$_2$－を指し、硫黄は、炭素に結合され、異なる炭素にも結合される。

【００３８】

「アルキルスルホンアミド」という用語は、当該アルキル基の炭素が、スルホンアミド基によって置き換えられるか、またはスルホンアミド基で置換されるアルキル基を意味する。本明細書で使用される場合、「スルホンアミド」は、－Ｓ（Ｏ）$_2$－を指し、硫黄は、アミン基に結合され、炭素にも結合される。

【００３９】

「アルキルアミド」という用語は、当該アルキル基の炭素が、アミドで置き換えられたアルキル基を意味する。本明細書で使用される場合、「アミド」は、アミン基に結合され、炭素にも結合されるカルボニル（すなわち、－Ｃ（Ｏ）－）を指す。任意に置換されたアミドは、アミド窒素で一置換または二置換され得る。あるいは、または加えて、任意に置換されたアミドは、カルボニル炭素で置換され得る。

【００４０】

本明細書で使用される場合、「オキソ」基は、＝Ｏを指す。

【００４１】

本明細書で使用される場合、「シアノ」または「ニトリル」基は、－Ｃ≡Ｎを指す。

【００４２】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシ」基は、－ＯＨを指す。

【００４３】

「Ｔｅｒｔ」および「ｔ－」はそれぞれ、３級を指す。

【００４４】

本明細書で使用される場合、「芳香族基」または「芳香族環」は、［４ｎ＋２］ｐ軌道電子からなる非局在化パイ電子軌道を有する共役平面環系を含有する化学基を指し、式中、ｎは、０～６の範囲の整数である。芳香族基の非限定的な例としては、アリール基およびヘテロアリール基が挙げられる。

【００４５】

単独で使用される、または「アリールアルキル」、「アリールアルコキシ」、または「アリールオキシアルキル」などの、より大きな部分の一部として使用される「アリール」という用語は、合計で５～１４個の環員を有する単環式、二環式、および三環式環系を指し、系内の少なくとも１つの環は、芳香族であり、系内の各環は、３～７個の環員を含有する。「アリール」という用語はまた、本明細書で以下で定義するヘテロアリール環系を指す。アリール基の非限定的な例としては、フェニル環が挙げられる。

【００４６】

単独で使用される、または「ヘテロアラルキル」、「ヘテロアリールアルコキシ」などの、より大きな部分の一部として使用される「ヘテロアリール」という用語は、合計で５

～１４個の環員を有する単環式、二環式、および三環式環系を指し、系内の少なくとも１つの環は、芳香族であり、系内の少なくとも１つの環は、１個以上のヘテロ原子を含有し、系内の各環は、３～７個の環員を含有する。

【００４７】

アリール（アリールアルキル、アリールアルコキシなどを含む）基またはヘテロアリール（ヘテロアリールアルキルおよびヘテロアリールアルコキシなどを含む）基は、１つ以上の置換基を含有し得る。

【００４８】

アルキル基または非芳香族複素環は、１つ以上の置換基を含有し得る。

【００４９】

例えば、アミン基などの窒素含有基に対する有用な保護基の例としては、ｔ－ブチルカルバメート（Ｂｏｃ）、ベンジル（Ｂｎ）、テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）、９－フルオレニルメチルカルバメート（Ｆｍｏｃ）ベンジルカルバメート（Ｃｂｚ）、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、トリフェニルメチルアミン、ベンジリデンアミン、およびｐ－トルエンスルホンアミドが挙げられる。かかるアミン保護基を添加する（一般に「保護する」と称されるプロセス）および除去する（一般に「脱保護する」と称されるプロセス）方法は、当該技術分野において周知であり、例えば、Ｐ．Ｊ．Ｋｏｃｉｅｎｓｋｉ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ，Ｔｈｉｅｍｅ，１９９４（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）、およびＧｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３ｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９９）において入手可能である。

【００５０】

本開示で使用され得る好適な溶媒の例としては、水、メタノール（ＭｅＯＨ）、エタノール（ＥｔＯＨ）、ジクロロメタンまたは「メチレンクロリド」（CH_2Cl_2）、トルエン、アセトニトリル（ＭｅＣＮ）、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、酢酸メチル（ＭｅＯＡｃ）、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）、ヘプタン、酢酸イソプロピル（ＩＰＡｃ）、酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ｔ－ＢｕＯＡｃ）、イソプロピルアルコール（ＩＰＡ）、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、２－メチルテトラヒドロフラン（２－Ｍｅ ＴＨＦ）、エチルケトン（ＭＥＫ）、ｔｅｒｔ－ブタノール、ジエチルエーテル（Et_2O）、メチル－ｔｅｒｔ－ブチルブチルエーテル（ＭＴＢＥ）、１，４－ジオキサン、およびＮ－メチルピロールリドン（ＮＭＰ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００５１】

本開示で使用され得る好適な塩基の例としては、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）、ｔｅｒｔ－ブトキシドカリウム（ＫＯｔＢｕ）、炭酸カリウム（K_2CO_3）、Ｎ－メチルモルホリン（ＮＭＭ）、トリエチルアミン（Et_3N、ＴＥＡ）、ジイソプロピル－エチルアミン（ｉ－Pr_2EtN、ＤＩＰＥＡ）、ピリジン、水酸化カリウム（ＫＯＨ）、水酸化ナトリウム（ＮａＯＨ）、水酸化リチウム（ＬｉＯＨ）、およびメトキシドナトリウム（ＮａＯＭｅ、$NaOCH_3$）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００５２】

本開示は、本発明の化合物の薬学的に許容される塩を含む。の化合物の塩は、その化合物の酸性基と、塩基性基、例えば、アミノ官能基、またはその化合物の塩基性基と、酸性基、例えば、カルボキシル官能基との間に形成される。

【００５３】

本明細書で使用される「薬学的に許容される」という用語は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなしに、ヒトおよび他の哺乳動物の組織と接触させて使用するのに適している、健全な医学的判断の範囲内で、合理的な利益／リスク比で釣り合っている成分を指す。「薬学的に許容される塩」とは、レシピエントへの投与の際に、本開示の化合物を直

接的または間接的に提供することができる、任意の非毒性の塩を意味する。好適な薬学的に許容される塩は、例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅ，ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１９７７，６６，１－１９に開示されるものである。

【００５４】

薬学的に許容される塩を形成するために一般に使用される酸としては、無機酸、例えば、重水素、塩酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、硫酸、およびリン酸、ならびに有機酸、例えば、パラ－トルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸、重酒石酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ベシル酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、ギ酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、シュウ酸、パラ－ブロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、および酢酸、ならびに関連する無機および有機酸が挙げられる。したがって、そのような薬学的に許容される塩には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリレート、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプラート、ヘプタノエート、プロピオレート、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレエート、ブチン－１，４－ジオエート、ヘキシン－１，６－ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、スルホン酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、シト酸塩、乳酸塩、β－ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、マレエート、酒石酸塩、メチルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン－１－スルホネート、ナフタレン－２－スルホネート、マンデル酸塩、および他の塩が含まれる。いくつかの実施形態において、薬学的に許容される酸付加塩には、塩酸および臭化水素酸などの鉱物酸で形成されるもの、ならびにマレイン酸などの有機酸で形成されるものが含まれる。

【００５５】

適切な塩基に由来する薬学的に許容される塩としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、およびN^+（$C_{1\sim4}$アルキル）$_4$塩が挙げられる。本開示はまた、本明細書に開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化を想定している。アルカリおよびアルカリ土類金属塩の好適な非限定的な例としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウムが挙げられる。薬学的に許容される塩のさらなる非限定的な例としては、ハロゲン化物、水酸化物、カルボキシレート、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、およびアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成されるアンモニウム、４級アンモニウム、およびアミンカチオンが挙げられる。薬学的に許容される塩の他の好適な非限定的例としては、ベシル酸塩およびグルコサミン塩が挙げられる。

【００５６】

「患者」および「対象」という用語は、互換的に使用され、ヒトを含む動物を指す。

【００５７】

「有効用量」および「有効量」という用語は、本明細書において互換的に使用され、それが投与される所望の効果（例えば、ＡＡＴＤもしくはＡＡＴＤの症状の改善、ＡＡＴもしくはＡＡＴＤの症状の重症度の軽減、ならびに／またはＡＡＴＤもしくはＡＡＴＤの症状の発症もしくは発生率の低減）を生む化合物の量を指す。有効用量の正確な量は、治療の目的により異なり、既知の技法を使用して当業者によって確認可能であろう（例えば、Ｌｌｏｙｄ（１９９９） Ｔｈｅ Ａｒｔ，Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｉｎｇを参照のこと）。

【００５８】

本明細書で使用される場合、「治療」という用語およびその同族語は、対象におけるＡＡＴＤまたはその症状の改善、対象におけるＡＡＴＤまたはその症状の発症の遅延、または対象におけるＡＡＴＤまたはその症状の重症度の軽減を指す。本明細書で使用される場合、「治療」およびその同族語には、改善された肝臓および／または脾臓機能の改善、黄

疸の減少、肺機能の改善、肺疾患の減少および／または肺増悪（例えば、肺気腫）、皮膚疾患の減少（例えば、壊死性全身性炎）、小児における成長の増加、食欲の改善、および疲労の減少が含まれるが、これらに限定されない。これらの症状のうちのいずれかの改善または重症度の軽減は、当該技術分野で既知のまたはその後に開発された方法および技術に従って容易に評価することができる。

【００５９】

「約」および「およそ」という用語は、組成物または剤形の成分の用量、量、または重量パーセントと関連して使用される場合、特定の用量、量、または重量パーセントの値、または特定の用量、量、または重量パーセントから得られるものと同等の薬理学的効果を提供するために当業者によって認識される用量、量、または重量パーセントの範囲を含む。いくつかの実施形態において、「約」という用語は、記載された値の±１０％の変動を反映する。いくつかの実施形態において、「約」という用語は、記載された値の±５％の変動を反映する。いくつかの実施形態において、「約」という用語は、記載された値の±２％の変動を反映する。

【００６０】

式Ｉ、Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈの化合物のうちの任意の１つ以上およびそれらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、ならびに上述のうちのいずれかの重水素化誘導体が、ＡＡＴＤの治療のために、１日１回、１日２回、または１日３回投与され得る。特定の実施形態において、任意の１つ以上の化合物が、化合物１～３４２、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、ならびに上述のうちのいずれかの重水素化誘導体から選択される。いくつかの実施形態において、式Ｉ、Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈの化合物から選択される少なくとも１つの化合物およびそれらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、ならびに上述のうちのいずれかの重水素化誘導体が、１日１回投与される。特定の実施形態において、化合物１～３４２から選択される化合物、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、ならびに上述のうちのいずれかの重水素化誘導体が、１日１回投与される。いくつかの実施形態において、式Ｉ、Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈの化合物から選択される少なくとも１つの化合物およびそれらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、ならびに上述のうちのいずれかの重水素化誘導体が、１日２回投与される。特定の実施形態において、化合物１～３４２から選択される化合物、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、および上述のうちのいずれかの重水素化誘導体が、１日２回投与される。いくつかの実施形態において、式Ｉ、Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈの化合物から選択される少なくとも１つの化合物およびそれらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、ならびに上述のうちのいずれかの重水素化誘導体が、１日３回投与される。特定の実施形態において、化合物１～３４２から選択される化合物、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、ならびに上述のうちのいずれかの重水素化誘導体が、１日３回投与される。

【００６１】

式Ｉ、Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈの化合物のうちの任意の１つ以上およびそれらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、ならびに上述のうちのいずれかの重水素化誘導体が、ＡＡＴＤの治療のために、ＡＡＴ増強療法またはＡＡＴ置換療法と組み合わせて投与され得る。特定の実施形態において、任意の１つ以上の化合物が、化合物１～３４２、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、ならびに上述のうちのいずれかの重水素化誘導体から選択される。

【００６２】
本明細書で使用される場合、「ＡＡＴ増強療法」は、健常なヒトドナーの血漿からのα－１抗トリプシンタンパク質（ＡＡＴ）の使用を指し、血液中を循環するα－１抗トリプシンレベルを増強（増加）する。「ＡＡＴ置換療法」は、組換えＡＡＴの投与を指す。
【００６３】
いくつかの実施形態において、１０ｍｇ～１５００ｍｇ、１００ｍｇ～１８００ｍｇ、１００ｍｇ～５００ｍｇ、２００ｍｇ～６００ｍｇ、２００ｍｇ～８００ｍｇ、４００ｍｇ～２，０００ｍｇ、４００ｍｇ～２，５００ｍｇ、または４００ｍｇ～６００ｍｇの、式Ｉ、Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈの化合物およびそれらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、またはそのような化合物、互変異性体、もしくは塩の重水素化誘導体が、１日１回、１日２回、または１日３回投与される。特定の実施形態において、１０ｍｇ～１５００ｍｇ、１００ｍｇ～１８００ｍｇ、１００ｍｇ～５００ｍｇ、２００ｍｇ～６００ｍｇ、２００ｍｇ～８００ｍｇ、４００ｍｇ～２０００ｍｇ、または４００ｍｇ～６００ｍｇの、化合物１～３４２から選択される化合物、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、またはそのような化合物、互変異性体、もしくは塩の重水素化誘導体が、１日１回、１日２回、または１日３回投与される。
【００６４】
当業者であれば、化合物の量が開示されるとき、化合物の薬学的に許容される塩形態の関連量は、化合物の遊離塩基の濃度に相当する量であることを認識し得る。開示される量の化合物、互変異性体、薬学的に許容される塩、および重水素化誘導体が、参照化合物の遊離塩基形態に基づくことに留意されたい。例えば、「１０ｍｇの式（Ｉ）の化合物から選択される少なくとも１つの化合物およびそれらの薬学的に許容される塩」は、１０ｍｇの式（Ｉ）の化合物および１０ｍｇの式（Ｉ）の化合物に相当する式（Ｉ）の化合物の薬学的に許容される塩の濃度を含む。
【００６５】
本明細書で使用される場合、「結晶形態」および「形態」という用語は、結晶格子内の特定の分子充填配置を有する結晶構造（または多形）を互換的に指す。結晶形態は、例えば、Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）、単結晶Ｘ線回折、固体状態核磁気共鳴（ＳＳＮＭＲ）、示差走査熱量測定（ＤＳＣ）、および／または熱重量分析（ＴＧＡ）を含む１つ以上の特徴付け技術によって互いに特定および区別することができる。したがって、本明細書で使用される場合、「化合物（［Ｙ］）の結晶形態［Ｘ］」および「化合物（［Ｙ］）の［薬学的に許容される］塩の結晶形態［Ｃ］」という用語は、例えば、Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）、単結晶Ｘ線回折、ＳＳＮＭＲ、示差走査熱量測定（ＤＳＣ）、および／または熱重量分析（ＴＧＡ）を含む、１つ以上の特徴付け技術によって互いに特定および区別することができる独自の結晶形態を指す。いくつかの実施形態において、新規の結晶形態は、１つ以上の指定された２θ値（°２θ）で１つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図を特徴とする。
【００６６】
本明細書で使用される場合、結晶形態は、定量的ｓｓＮＭＲおよび／またはＸＲＰＤなどの当該技術分野による方法によって決定される、試料中のその化合物のすべての固体形態（複数可）の合計の９０重量％以上の量を占める場合、「実質的に純粋な」ものである。いくつかの実施形態において、固体形態は、試料中のすべての固体形態（複数可）の合計の９５重量％以上の量を占める場合、「実質的に純粋な」ものである。いくつかの実施形態において、固体形態は、試料中のすべての固体形態（複数可）の合計の９９重量％以上の量を占める場合、「実質的に純粋な」ものである。
【００６７】
本明細書で使用される場合、化合物は、定量的ｓｓＮＭＲおよび／またはＸＲＰＤなどの当該技術分野による方法によって決定される、試料中のその化合物のすべての固体形態

の合計の７０重量％以上の量を占める場合、「実質的に結晶性」である。いくつかの実施形態において、固体形態は、試料中のすべての固体形態（複数可）の合計の７５重量％以上の量を占める場合、「実質的に結晶性」である。いくつかの実施形態において、固体形態は、試料中のすべての固体形態（複数可）の合計の８０重量％以上の量を占める場合、「実質的に純粋な」ものである。いくつかの実施形態において、固体形態は、それが試料中のすべての固体形態（複数可）の合計の８５重量％以上の量を占める場合、「実質的に純粋な」ものである。

【００６８】

本明細書で使用される場合、「非晶質」という用語は、その分子の位置において長距離秩序を有しない固体材料を指す。非晶質固体は、明確に画定された配置、例えば、分子充填が存在せず、また、長距離秩序が存在しないように、分子が無作為に配置されている、概して過冷却された液体である。例えば、非晶質材料は、そのＸ線電力回折図において鋭い特徴的なシグナル（複数可）を有しない固体材料である（すなわち、ＸＲＰＤによって決定されるとき結晶性でない）。代わりに、１つ以上の幅広いピーク（例えば、ハロ）が、その回折図において見られる。幅広いピークは、非晶質固体の特徴である。非晶質材料および結晶性材料の回折図の比較については、例えば、ＵＳ２００４／０００６２３７を参照されたい。加えて、非晶質材料の^{13}Ｃ　ＮＭＲおよび^{19}Ｆ　ＮＭＲスペクトルにおけるシグナルの幅は、典型的には、結晶材料の^{13}Ｃ　ＮＭＲおよび^{19}Ｆ　ＮＭＲスペクトルにおけるシグナルよりも実質的に幅広い。

【００６９】

本明細書で使用される場合、化合物は、定量的ｓｓＮＭＲおよび／またはＸＲＰＤなどの当該技術分野による方法によって決定される、試料中のその化合物のすべての固体形態の合計の７０重量％以上の量を占める場合、「実質的に非晶質」である。いくつかの実施形態において、実質的に非晶質である化合物は、試料中のその化合物のすべての固体形態の合計の７５重量％以上の量を占める。いくつかの実施形態において、実質的に非晶質である化合物は、試料中のその化合物のすべての固体形態の合計の８０重量％以上の量を占める。いくつかの実施形態において、実質的に非晶質である化合物は、試料中のその化合物のすべての固体形態の合計の８５重量％以上の量を占める。いくつかの実施形態において、実質的に非晶質である化合物は、試料中のその化合物のすべての固体形態の合計の９０重量％以上の量を占める。いくつかの実施形態において、実質的に非晶質である化合物は、試料中のその化合物のすべての固体形態の合計の９５重量％以上の量を占める。

【００７０】

本明細書で使用される場合、「分散体」は、１つの物質である分散相が、第２物質（連続相またはビヒクル）全体にわたって別個の単位で分布されている分散系を指す。分散相のサイズは、大幅に変動し得る（例えば、ナノメートル寸法から数ミクロンのサイズまでのコロイド粒子）。概して、分散相は、固体、液体、または気体であり得る。固体分散体の場合、分散相及び連続相が両方とも固体である。薬学的用途において、固体分散体は、非晶質ポリマー（連続相）中に結晶薬物（分散相）、または代替的には、非晶質ポリマー（連続相）中に非晶質薬物（分散相）を含み得る。いくつかの実施形態において、非晶質固体分散体は、分散相を構成するポリマーを含み、薬物は、連続相を構成する。いくつかの実施形態において、分散体は、非晶質化合物３３または実質的に非晶質化合物３３を含む。

【００７１】

「固体非晶質分散体」という用語は、概して、２つ以上の成分、通常は薬物およびポリマーであるが、場合によっては界面活性剤または他の薬学的賦形剤などの他の成分を含有する固体分散体を指し、化合物３３は、非晶質または実質的に非晶質であり（例えば、結晶性化合物３３を実質的に含まない）、非晶質薬物の物理的安定性および／または溶解性および／または溶解性は、他の成分によって増強される。

【００７２】

本明細書で使用される場合、「溶媒和物」という用語は、本開示の化合物の１つ以上の

分子を含み、かつ結晶格子に組み込まれた、化学量論量または非化学量論量の溶媒（複数可）の１つ以上の分子を含む結晶形態を指す。溶媒が水である場合、溶媒和物は、「水和物」と称される。「溶媒和物／水和物」という用語は、本開示の化合物の１つ以上の分子を含み、かつ結晶格子に組み込まれた非水溶媒の１つ以上の分子と、０～５％、０～１０％、５～１０％、０～２０％、１０～２０％、１０～１５％、１５～２０％、５～２０％、０～２５％、２０～２５％、１０～２５％、１５～２５％、５～２５％、０～３０％、５～３０％、１０～３０％、１５～３０％、２５～３０％、３０～４５％、３５～４０％、４０～５０％、および４５～５０％などの化学量論または非化学量論量の０～５０％の水と、を含む結晶形態を指す。

【００７３】

本明細書で使用される場合、「ＸＲＰＤ」という用語は、Ｘ線電力回折ＸＲＰＤパターンを指し、周囲条件にて回折計を使用して透過配置または反射配置で記録され得る。

【００７４】

本明細書で使用される場合、「Ｘ線粉末回折図」、「Ｘ線粉末回折パターン」、「ＸＲＰＤパターン」という用語は、（横座標の）シグナル位置対（縦座標の）シグナル強度をプロットしている、実験により得られたパターンを互換的に指す。非晶質材料では、Ｘ線粉末回折図は、１つ以上の広範囲なシグナルを含み得、結晶材料では、Ｘ線粉末回折図は、１つ以上のシグナルを含み得、各シグナルは、Ｘ線粉末回折図の横座標に示される、度２θ（°２θ）で測定されるその角度値によって特定され、「・・・度２θ（°２θ）のシグナル」、「・・・の［１つの（ａ）］２θ値（複数可）のシグナル」、および／または「・・・から選択される少なくとも・・・の２θ値（複数可）のシグナル」と表現され得る。

【００７５】

本明細書で使用される、「・・・２θ値でシグナルを有するＸ線粉末回折図」という用語は、Ｘ線粉末回折実験で測定および観察されるＸ線反射位置を含有するＸＲＰＤパターン（°２θ）を指す。

【００７６】

本明細書で使用されるとき、Ｘ線粉末回折図は、２つの回折図におけるシグナルの少なくとも９０％、例えば、少なくとも９５％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％が重複する場合、「［特定の］図におけるものと実質的に類似」する。「実質的な類似」を決定する際、当業者は、同じ結晶形態であっても、ＸＲＰＤ回折図における強度および／またはシグナル位置に変動があり得ることを理解するであろう。したがって、当業者は、ＸＲＰＤ回折図におけるシグナル最大値（本明細書で参照される度２θ（°２θ））は、一般に、報告された値の±０．２°２θ（当該技術分野において認識されている分散）で報告される値を意味することを理解するであろう。

【００７７】

本明細書で使用される場合、「周囲条件」という用語は、室温、外気条件、および制御されていない湿度条件を意味する。

【００７８】

本明細書で使用される「シグナル」または「ピーク」は、カウント数で測定される強度がローカルに存在するＸＲＰＤパターンにおける点を指す。当業者であれば、ＸＲＰＤパターンにおける１つ以上のシグナル（またはピーク）が重複し得、例えば、肉眼ではっきりと見えなくてもよいことを認識し得る。実際、当業者であれば、いくつかの当該技術分野で当業者に認識されている方法が、Ｒｉｅｔｖｅｌｄ精製などのパターンにおいてシグナルが存在するかどうかを判定することが可能であり、それに適していることを認識し得る。

【００７９】

本明細書で使用される場合、「・・・２θのシグナル」、「・・・の［ａ］２θ値［］のシグナル」、および／または「・・・から選択される少なくとも・・・２θ値（複数可）のシグナル」は、Ｘ線粉末回折実験で測定および観察されるＸ線反射位置（°２θ）を

指す。

【００８０】

角度値の再現性は、±０．２°２θの範囲内である。すなわち、角度値は、列挙された角度値＋０．２°２θ、角度値－０．２°２θ、またはそれらの２つの端点間の任意の値（角度値＋０．２°２θおよび角度値－０．２°２θ）であり得る。

【００８１】

「シグナル強度」および「ピーク強度」という用語は、所与のＸ線粉末回折図内の相対シグナル強度を互換的に指す。相対的シグナル強度またはピーク強度に影響を及ぼし得る要因としては、試料の厚みおよび好ましい配向が挙げられる（例えば、結晶粒子はランダムに分布しない）。

【００８２】

本明細書で使用される場合、「ＳＳＮＭＲ」という用語は、固体状態核磁気共鳴の分析的特徴付け方法を指す。ＳＳＮＭＲスペクトルは、周囲条件で、試料中に存在する任意の磁気活性同位体上に記録することができる。小分子活性医薬成分の活性同位体の典型的な例としては、^{1}Ｈ、^{2}Ｈ、^{13}Ｃ、^{19}Ｆ、^{31}Ｐ、^{15}Ｎ、^{14}Ｎ、^{35}Ｃｌ、^{11}Ｂ、^{7}Ｌｉ、^{17}Ｏ、^{23}Ｎａ、^{79}Ｂｒ、および^{195}Ｐｔが挙げられる。

【００８３】

本明細書で使用される場合、ＳＳＮＭＲスペクトルは、２つの回折図におけるシグナルの、少なくとも９５％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％など少なくとも９０％が重複する場合、「［特定の］図におけるものと実質的に類似」する。「実質的な類似」を決定する際、当業者は、同じ結晶形態であっても、ＳＳＮＭＲスペクトルにおける強度および／またはシグナル位置に変動があり得ることを理解するであろう。したがって、当業者は、ＳＳＮＭＲスペクトル（ｐｐｍ）におけるシグナル最大値は、一般に、報告された値の±０．２ｐｐｍ（当該技術分野において認識されている分散）で報告される値を意味することを理解するであろう。

【００８４】

本明細書で使用される場合、「ＤＳＣ」という用語は、示差走査熱量測定の分析方法を指す。

【００８５】

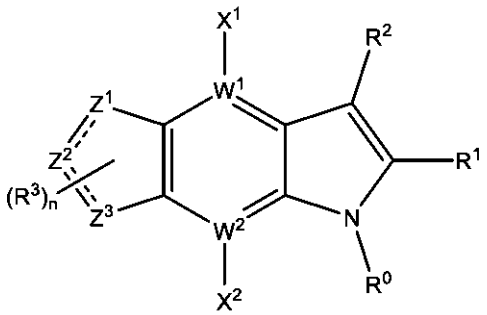
本明細書で使用される場合、「ＴＧＡ」という用語は、サーモ重量測定（または熱重量測定）分析の分析方法を指す。

【００８６】

ＩＩ．化合物および組成物

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、式Ｉの化合物であり、

【化１６】



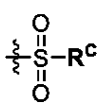
（Ｉ）、

式中、

（ｉ）Ｒ^{0}が、以下から選択され、

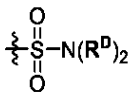
（ａ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$直鎖、分枝鎖、および環状基であって、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$直鎖、分枝鎖、および環状基が、１～４個のＲ^{A}で任意に置換される、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$直鎖、分枝鎖、

および環状基、ならびに
（ｂ）１～４個のＲ^{A}で任意に置換された５～１４員の芳香族環であって、
各Ｒ^{A}が、独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、チオール、スルホン酸、スルホンアミド、スルフィンアミド、アミノ、アミド、カルボン酸、５～１０員の芳香族環、ならびにＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基から選択され、
Ｒ^{A}のアミド中のアミド窒素原子が、オキソで任意にさらに置換されたヘテロシクリル基で任意に置換され、
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルスルフィンアミド、アミノアルキル、およびアルキルアミドから選択され、
５～１０員の芳香族環、ならびにＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基が、ハロゲン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基、ならびにメトキシから１～４個の置換基で任意に置換され、
Ｒ^{A}基が、Ｒ^{2}基上のＲ^{B}基に任意に結合される、１～４個のＲ^{A}で任意に置換された５～１４員の芳香族環、
（ｉｉ）Ｒ^{1}が、以下から選択され、
（ａ）水素、
（ｂ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
シアノアルキル、
ヒドロキシ、
アルキルスルホニル、ならびに
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル基およびアルキル基から独立して選択され、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、
（ｃ）
ハロゲン、
シアノ、
シアノアルキル、
スルホン、
スルホンアミド、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンまたはアルコキシ基で任意に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基または環状チオアルキル基、
（ｄ）
【化１７】



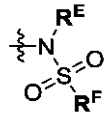
基（Ｒ^{C}が、以下から選択され、
（ａａ）ヒドロキシ、
（ｂｂ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、
ハロゲン、

シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
（ｃｃ）
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基）、
（ｅ）
【化１８】



基（各R^Dが、独立して、
（ａａ）水素、
（ｂｂ）C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
（ｃｃ）
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたC_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から選択されるか、
または２つのR^D基が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、４～８員環を形成してよく、それらが結合している窒素に加えて１個または２個のヘテロ原子を任意に含み、かつ当該環が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに

Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている）、
（ｆ）
【化１９】



基（Ｒ^{E}が、
（ａａ）水素、
（ｂｂ）Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、
（ｃｃ）
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたＣ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、
（ｄｄ）１～４個のＲ^{A}で任意に置換された、５～１０員の芳香族環、ならびに
（ｅｅ）Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アミノアルキル基、から選択され、
かつ、Ｒ^{F}が、
（ａａ）ヒドロキシ、
（ｂｂ）Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに

Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに

（ｃｃ）

ハロゲン、

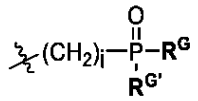
シアノ、

ヒドロキシ、ならびに

１～４個のハロゲンで任意に置換されたＣ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から選択される）、

（ｇ）

【化２０】



基（ｉが、０～３の範囲の整数であり、R^Gおよび$R^{G'}$の各々が、独立して、

（ａａ）ヒドロキシ、

（ｂｂ）Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、

ハロゲン、

シアノ、

ヒドロキシ、ならびに

Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、

ハロゲン、

ヒドロキシ、ならびに

Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに

（ｃｃ）

ハロゲン、

シアノ、

ヒドロキシ、ならびに

１～４個のハロゲンで任意に置換されたＣ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、

（ｄｄ）アミノ基、

（ｅｅ）Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アミノアルキル基、から選択されるか、またはR^Gおよび$R^{G'}$が、それらが結合しているリン原子と共に、４～８員環を形成してよく、それらが結合している窒素に加えて１個または２個のヘテロ原子を任意に含み、かつ当該環が、

ハロゲン、

シアノ、

ヒドロキシ、ならびに

Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、

ハロゲン、

ヒドロキシ、ならびに

Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている）、

（ｈ）

【化２１】



（ＲＨの各々が、独立して、以下から選択され、

（ａａ）Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、ハロゲン、

シアノ、

ヒドロキシ、ならびに

Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、

ハロゲン、

ヒドロキシ、ならびに

Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに

（ｂｂ）

ハロゲン、

シアノ、

ヒドロキシ、ならびに

１～４個のハロゲンで任意に置換されたＣ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基）、

（ｉ）Ｃ１～Ｃ６アルキルアミド、

（ｉｉｉ）Ｒ２が、５員および６員の複素環（オキソならびに／またはＣ１～Ｃ６直鎖および分枝鎖アルキル基で任意に置換された）、ならびにＯ、Ｎ、およびＳから選択される０～４個のヘテロ原子を含む５～６員の芳香族環から選択され、５員の芳香族環が、１～４個のＲＢ基で任意に置換され、６員の芳香族環が、１～５個のＲＢ基で任意に置換され、ＲＢ基が、独立して、以下から選択され、

（ａ）アミドであって、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基（ヘテロアリールで任意に置換された）、４～６員ヘテロシクリル（オキソ、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ヒドロキシアルキル、アミド、アルキルスルホニル、およびアセトアミドで任意に置換された）から選択される１～３個の基で任意に置換されるか、またはアミド窒素原子が、３～８員ヘテロシクリル環（アルキルスルホニルまたはＣ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基で任意に置換された）の一部を形成する、アミド、

（ｂ）イミダゾリジン－２，４－ジオン、

（ｃ）ヘテロシクリルであって、オキソ、アシル、ならびにＣ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基（オキソ、ヒドロキシ、およびアシルから独立して選択される１～３個の基で任意にさらに置換された）から独立して選択される１個以上の基で任意に置換された、ヘテロシクリル、

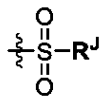
（ｄ）Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、または環状アルキル基で任意にエステル化された亜リン酸、

（ｅ）ジ（Ｃ１～Ｃ６）アルキルホスフィンオキシド、

（ｆ）Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、または環状アルキル基で任意にエステル化された（Ｃ１～Ｃ６）アルキルホスフィン酸、

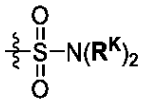
（ｇ）ハロゲン、

（ｈ）シアノ、
（ｉ）ヒドロキシ、
（ｊ）ウロン酸またはC_1～C_6直鎖、分枝鎖、もしくは環状アルキル基で任意にエステル化されたカルボン酸、
（ｋ）オキソ、
（ｌ）－Ｂ（OR^I）$_2$基（各R^Iが、独立して、水素ならびにC_1～C_6直鎖、分枝状、および環状アルキル基から選択されるか、または２つのOR^I基が、それらが結合するホウ素原子と共に４～８員環を形成してよく、それらが結合する窒素に加えて１個または２個のヘテロ原子を任意に含み、かつ当該環が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている）、
（ｍ）Ｏ、Ｎ、およびＳから独立して選択される０～４個のヘテロ原子を含む５および６員の芳香族環であって、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される１または２個の置換基で任意に置換され、これらが、
ヒドロキシ、
カルボン酸、
ピロリジン－２－オン、
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、５および６員の芳香族環、
（ｎ）スルホン酸、
（ｏ）
【化２２】



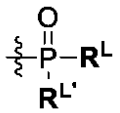
基（R^Jが、以下から選択され、
（ａａ）ヒドロキシ、
（ｂｂ）C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、
オキソで任意に置換されたヘテロシクリル、ならびに
アミドから独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、C_1

～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、
（ｃｃ）
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたＣ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、
（ｄｄ）１～４個のＲ^{A}で任意に置換された５～１０員の芳香族環、ならびに
（ｅｅ）Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アミノアルキル基）、
（ｐ）
【化２３】



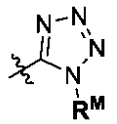
基（各Ｒ^{K}が、独立して、
（ａａ）水素、
（ｂｂ）Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
（ｃｃ）
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたＣ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から選択されるか、
または２つのＲ^{K}基が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、４～８員環を形成してよく、それらが結合している窒素に加えて１個または２個のヘテロ原子を任意に含み、かつ当該環が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている）、

（ｑ）
【化２４】



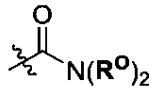
基（R^Lおよび$R^{L'}$の各々が、独立して、
（ａａ）ヒドロキシ、
（ｂｂ）Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
（ｃｃ）
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、
（ｄｄ）アミノ基、
（ｅｅ）Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アミノアルキル基、から選択されるか、
またはR^Lおよび$R^{L'}$が、それらが結合しているリン原子と共に、４～８員環を形成してよく、それらが結合している窒素に加えて１個または２個のヘテロ原子を任意に含み、かつ当該環が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている）、
（ｒ）
ハロゲン、
ヒドロキシ、
カルボン酸、
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、
オキソで任意に置換されたヘテロシクリル、ならびに
アミド、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、

（ｓ）
ハロゲン、
ヒドロキシ、
カルボン酸、
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、ならびに
（ｔ）
【化２５】

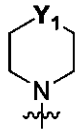


基（Ｒ^{M}が、以下から選択され、
（ａａ）水素、
（ｂｂ）カルボン酸、
（ｃｃ）Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、
（ｄｄ）
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、
（ｅｅ）１～４個のＲ^{A}で任意に置換された５～１０員の芳香族環、
（ｆｆ）ハロゲン、
（ｇｇ）ヒドロキシ）、
（ｕ）Ｏ－Ｒ^N（Ｒ^{N}が、以下から選択され、
（ａａ）Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、な

らびに
（ｂｂ）
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基）、
（ｖ）
【化２６】

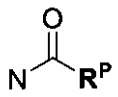


（各Ｒ^{O}が、独立して、水素ならびにＣ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から選択され、アルキル基が、独立して、
アルキルスルホニル、
アルキルアミド、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されるか、
または２つのＲ^{O}基が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、４～８員環を形成してよく、それらが結合している窒素に加えて１個または２個のヘテロ原子を任意に含み、かつ当該環が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている）、
（ｗ）
【化２７】



（Ｙ$_1$が、酸素、Ｎ－Ｒ^P、および

【化２８】

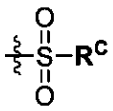


から選択され、R^Pが、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から選択され、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、
５員または６員の芳香族環上の２つの隣接する水素が、Ｏ、Ｎ、およびＳから独立して選択される０～４個のヘテロ原子を含む第２の５員または６員の芳香族環への結合によって置き換えられて、１～６個のR^B基で任意に置換された二環式R^2基を形成することができる）、
（ｉｖ）X^1およびX^2が、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基から選択され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキル基から独立して選択され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、１～４個の独立して選択されるハロゲンによって任意に置換され、
（ｖ）W^1およびW^2の各々が、独立して、ＣおよびＮから選択され、
（ｖｉ）各
【化２９】

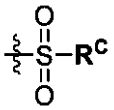
が、単結合または二重結合を表すが、但し、
【化３０】

の１つのみが二重結合であることを条件とし、
（ｖｉｉ）各R^3が、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびにC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から選択され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびにC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基が、ハロゲン、ヒドロキシ基、およびカルボン酸から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、
（ｖｉｉｉ）ｎが、０、１、２、および３から選択される整数であり、
（ｉｘ）Z^1、Z^2、および／またはZ^3が、独立して、炭素、ホウ素、窒素、硫黄、および酸素から選択され、Z^1、Z^2、および／またはZ^3が、炭素または窒素である場合、炭素または窒素の価電子が、水素原子、ハロゲン、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびにC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基と共に完成し、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびにC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基が、ハロゲン、ヒドロキシ基、およびカルボン酸から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Z^1、Z^2、またはZ^3が、ホウ素である場合、ホウ素の価電子が、水素原子またはヒドロキシ基と共に完成する。

【００８７】
いくつかの実施形態において、R^0は、ヘテロアリール環から選択される。
【００８８】
いくつかの実施形態において、R^0は、フェニルである。
【００８９】
いくつかの実施形態において、R^0は、非置換である。
【００９０】
いくつかの実施形態において、R^0は、１～２個の置換基で置換される。
【００９１】
いくつかの実施形態において、R^0は、独立して、ハロゲン、シアノ、C_1～C_4アルキル基、およびC_1～C_4アルコキシ基から選択される１～２個の置換基で置換される。
【００９２】
いくつかの実施形態において、R^0は、独立して、フッ素、塩素、メチル、およびメトキシから選択される１～２個の置換基で置換される。
【００９３】
いくつかの実施形態において、R^1は、C_1～C_6直鎖および分枝鎖アルキル基、ならびにC_3～C_6環状アルキル基から選択される。
【００９４】
いくつかの実施形態において、R^1は、C_3分枝鎖アルキル基およびC_6環状アルキル基から選択される。
【００９５】
いくつかの実施形態において、R^1は、１個の炭素原子がヘテロ原子に置き換えられる、C_4～C_6環状アルキル基から選択される。
【００９６】
いくつかの実施形態において、R^1は、１個の炭素原子がヘテロ原子に置き換えられる、C_6環状アルキル基から選択される。
【００９７】
いくつかの実施形態において、R^1は、C_1～C_4直鎖および分枝鎖アルキル基、ならびにC_4～C_6環状アルキル基から選択され、アルキル基は、メチル、エチル、メトキシ、イソプロポキシ、シアノ、シアノアルキル、アルキルスルホニル、および／またはヒドロキシ置換基で置換される。
【００９８】
いくつかの実施形態において、R^1は、
【化３１】

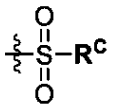


基から選択され、R^Cは、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から選択される。
【００９９】
いくつかの実施形態において、R^1は、
【化３２】

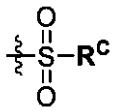


基から選択され、R^Cは、C_1～C_6直鎖アルキル基から独立して選択される１個または２個の置換基で置換された、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から選択される。

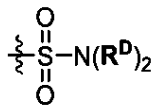
【０１００】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、
【化３３】



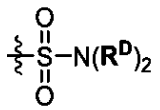
基から選択され、Ｒ^{C}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖アルキル基から選択される。
【０１０１】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、
【化３４】



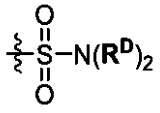
基から選択され、Ｒ^{C}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖アルキル基から独立して選択される１個または２個の置換基で置換された、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖アルキル基から選択される。
【０１０２】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、
【化３５】



基から選択され、各Ｒ^{D}は、独立して、水素、ならびにＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から選択される。
【０１０３】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、
【化３６】

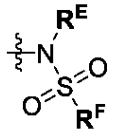


基から選択され、各Ｒ^{D}は、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖アルキル基から独立して選択される１個または２個の置換基で置換された、水素、ならびにＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される。
【０１０４】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、
【化３７】



基から選択され、各Ｒ^{D}は、独立して、水素およびＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$直鎖アルキル基から選択される。
【０１０５】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、

【化３８】

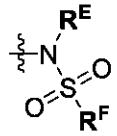


基から選択され、R^Eは、水素、ならびにC_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から選択される。

【０１０６】

いくつかの実施形態において、R^1は、

【化３９】

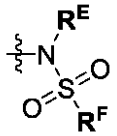


基から選択され、R^Eは、C_1～C_6直鎖アルキル基から独立して選択される１個または２個の置換基で置換された、水素、ならびにC_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から選択される。

【０１０７】

いくつかの実施形態において、R^1は、

【化４０】

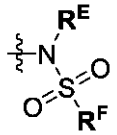


基から選択され、R^Eは、水素およびC_1～C_8直鎖アルキル基から選択される。

【０１０８】

いくつかの実施形態において、R^1は、

【化４１】

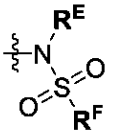


基から選択され、R^Fは、ヒドロキシ、ならびにC_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から選択される。

【０１０９】

いくつかの実施形態において、R^1は、

【化４２】

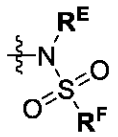


基から選択され、R^Fは、C_1～C_6直鎖アルキル基から独立して選択される１個または２個の置換基で置換された、ヒドロキシ、ならびにC_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から選択される。

【０１１０】

いくつかの実施形態において、R^1は、

【化４３】

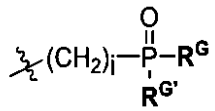


基から選択され、R^Fは、ヒドロキシおよびC_1～C_8直鎖アルキル基から選択される。

【０１１１】

いくつかの実施形態において、R^1は、

【化４４】

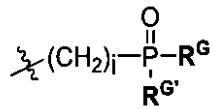


基から選択され、R^Gおよび$R^{G'}$の各々は、独立して、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から選択される。

【０１１２】

いくつかの実施形態において、R^1は、

【化４５】



基から選択され、R^Gおよび$R^{G'}$の各々は、独立して、C_1～C_6直鎖アルキル基から独立して選択される１個または２個の置換基で置換された、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から選択される。

【０１１３】

いくつかの実施形態において、R^1は、

【化４６】



から選択され、各R^Hは、独立して、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から選択される。

【０１１４】

いくつかの実施形態において、R^1は、

【化４７】



から選択され、各R^Hは、独立して、C_1～C_6直鎖アルキル基から独立して選択される１個または２個の置換基で置換された、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から選択される。

【０１１５】

いくつかの実施形態において、R^1は、

【化４８】

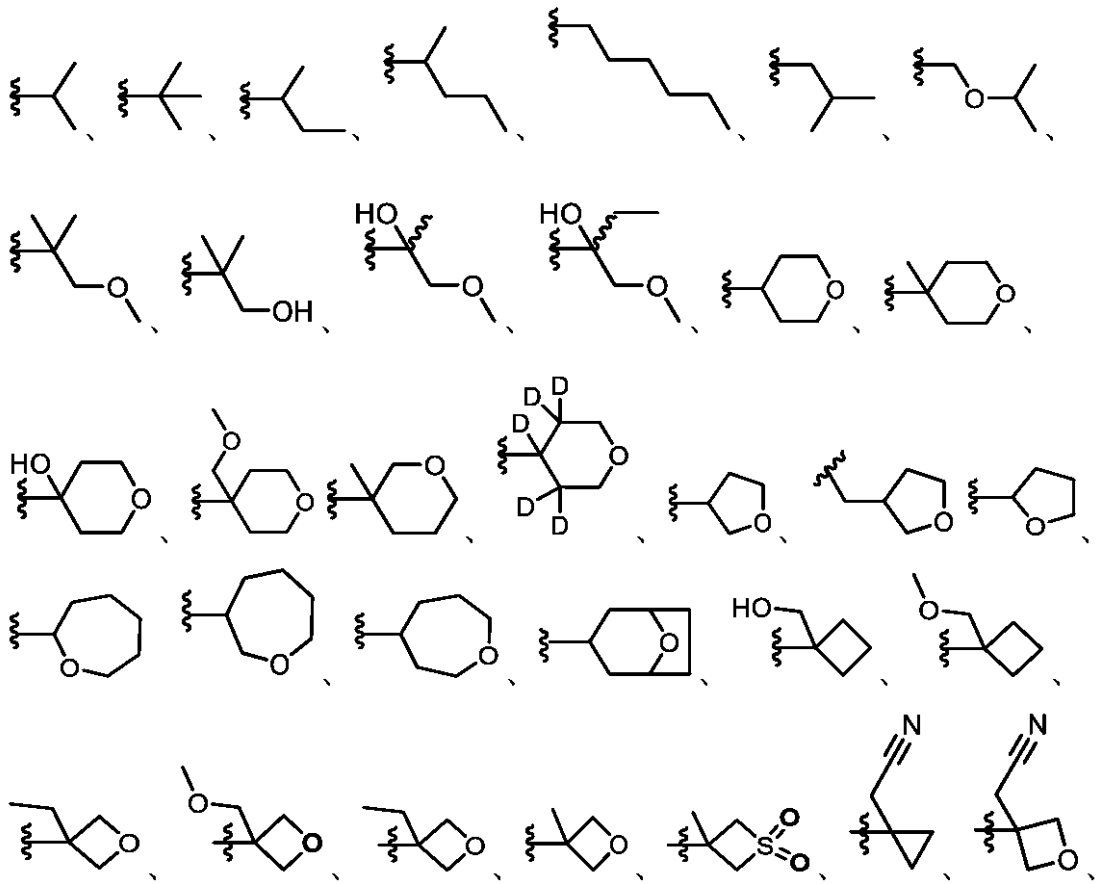


から選択され、各R^Hは、独立して、C_1～C_8直鎖アルキル基から選択される。

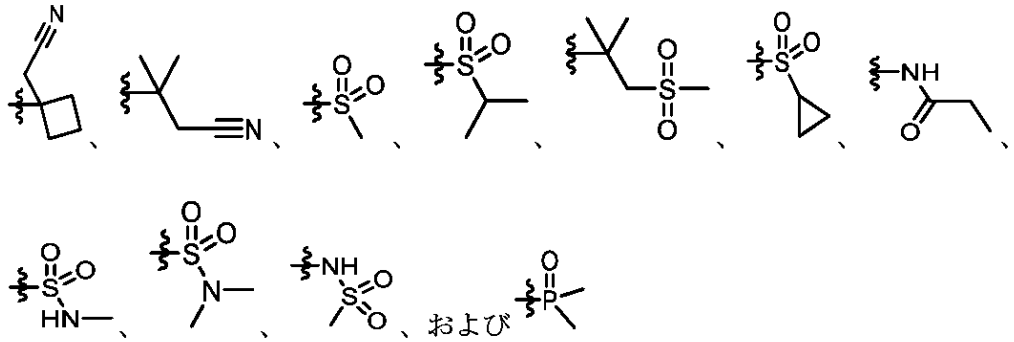
【０１１６】

いくつかの実施形態において、R^1は、水素、メチル、トリメチルシリル、トリフルオロメチル、

【化４９】



【化５０】



から選択される。

【０１１７】

いくつかの実施形態において、R^2は、Ｏ、Ｎ、およびＳから選択される０～４個のヘテロ原子を含む５員芳香族環から選択され、当該環は、１～４個のR^B基で任意に置換される。いくつかの実施形態において、R^2は、Ｏ、Ｎ、およびＳから選択される０～４個のヘテロ原子を含む６員芳香族環から選択され、当該環は、１～５個のR^B基で任意に置換される。

【０１１８】

いくつかの実施形態において、R^2は、１個または２個の窒素ヘテロ原子を含む５員芳香族環から選択され、当該環は、１～４個のR^B基で任意に置換される。いくつかの実施形態において、R^2は、１個または２個の窒素ヘテロ原子を含む６員芳香族環から選択され、当該環は、１～５個のR^B基で任意に置換される。

【０１１９】

いくつかの実施形態において、R^B基は、独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボン酸、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびにC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から選択される。

【０１２０】

いくつかの実施形態において、R^B基は、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボン酸、C_1～C_6直鎖アルキル基、およびC_1～C_6直鎖アルコキシ基から選択される。

【０１２１】

いくつかの実施形態において、R^B基は、独立して、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、およびカルボン酸から選択される。

【０１２２】

いくつかの実施形態において、Z^1、Z^2、およびZ^3は、独立して、炭素、窒素、硫黄、および酸素から選択される。

【０１２３】

いくつかの実施形態において、Z^1、Z^2、および／またはZ^3が、炭素または窒素である場合、炭素および窒素の価電子が、水素原子と共に完成する。

【０１２４】

いくつかの実施形態において、Z^1、Z^2、またはZ^3は、ホウ素であり、ホウ素の価電子は、水素原子またはヒドロキシ基と共に完成する。

【０１２５】

いくつかの実施形態において、Z^1、Z^2、およびZ^3のうちの少なくとも１つは、窒素である。いくつかの実施形態において、Z^1、Z^2、およびZ^3のうちの２つは、窒素であり、もう１つは、炭素および窒素から選択される。

【０１２６】

いくつかの実施形態において、各R^3は、独立して、水素、C_1～C_6直鎖アルキル基、およびヘテロシクリル基から選択される。

【０１２７】

いくつかの実施形態において、X^1およびX^2は、独立して、水素およびハロゲンから選択される。

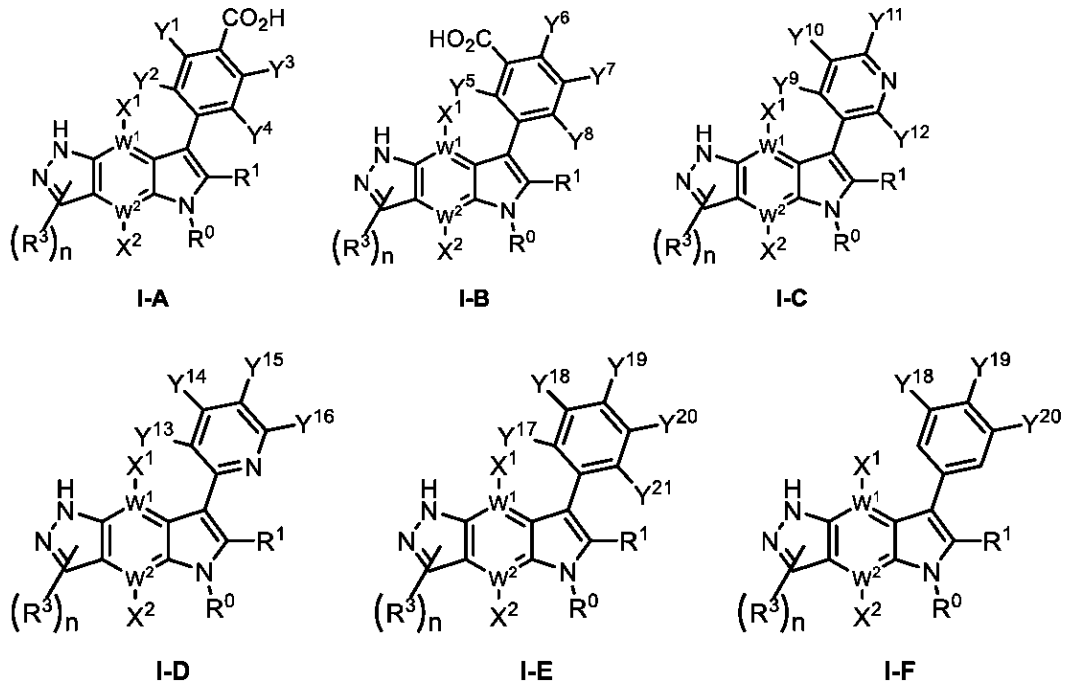
【０１２８】

いくつかの実施形態において、X^1およびX^2は、各々水素である。

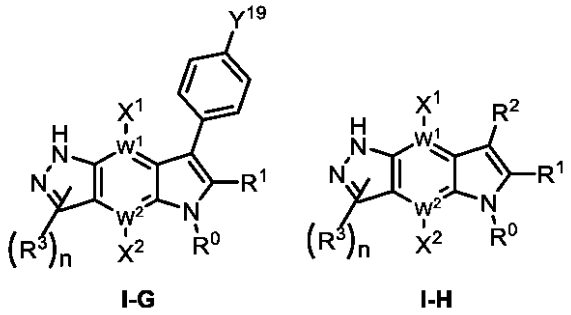
【０１２９】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、式Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈのうちのいずれか１つの化合物、

【化５１】



【化５２】



その互変異性体、かかる化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩、または上述のうちのいずれかの重水素化誘導体であって、式中、

R^0、R^1、R^2、R^3、およびｎが、式（Ｉ）の化合物について定義され、

X^1およびX^2が、独立して、水素およびフッ素から選択されるか、またはX^1が、フッ素であり、X^2が、水素であるか、またはX^2が、フッ素であり、X^1が、水素であるか、またはX^1およびX^2が、各々水素であり、

W^1およびW^2の各々が、独立して、ＣおよびＮから選択され、

Y^1、Y^2、Y^3、およびY^4が、独立して、

水素、

シアノ、

ハロゲン基、

C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、

C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基であって、

ヒドロキシ、

C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに

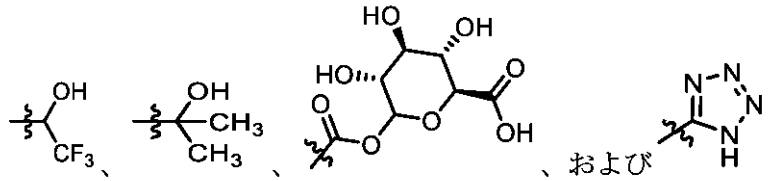
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から選択され、

Y^5、Y^6、Y^7、およびY^8が、独立して、
水素、
ハロゲン基
ヒドロキシ、
１～４個の独立して選択されるハロゲン置換基で任意に置換された、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から選択され、
Y^9、Y^{10}、Y^{11}、Y^{12}、Y^{13}、Y^{14}、Y^{15}、およびY^{16}が、独立して、
カルボン酸、
水素、
ハロゲン基、
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、
１～４個の独立して選択されるハロゲン置換基で任意に置換された、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から選択され、
Y^{17}、Y^{18}、Y^{19}、Y^{20}、およびY^{21}が、独立して、
水素、
カルボン酸、
ハロゲン基、
シアノ、
ヒドロキシ、
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
カルボン酸、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、
カルボン酸基で任意に置換されたC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、
ジヒドロキシボリル、
スルホン酸、
ウロン酸で任意にエステル化されたカルボン酸、
テトラゾリル基、から選択され、
アミノスルホニル基であって、
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される任意に１個または２個の置換基で置換された、アミノスルホニル基、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、から選択されるが、
但し、式Ｉ～Ｅにおいて、Y^{17}、Y^{18}、Y^{19}、Y^{20}、およびY^{21}のうちの少なくとも１つが、水素であることを条件とする、式Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈのうちのいずれか１つの化合物、その互変異性体、かかる化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩、または上述のうちのいずれかの重水素化誘導体である。

【０１３０】

いくつかの実施形態において、式Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈのうちのいずれか１つの化合物において、Y^{17}、Y^{18}、Y^{19}、Y^{20}、およびY^{21}のうちの１つ以上は、メチル、メトキシ、シアノ、フッ素、ヒドロキシ、－CF_3、－$B(OH)_2$、－SO_2NHMe、－SO_2Me、－SO_2H、－CH_2CO_2H－、

【化５３】

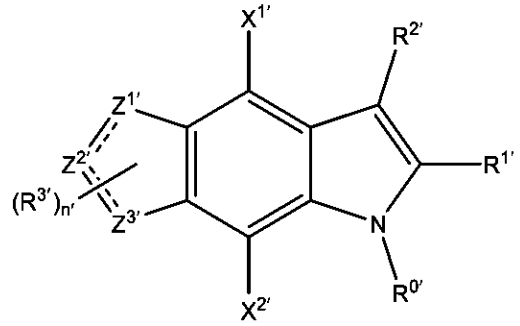


から選択される。

【０１３１】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、式Ｉ’の化合物であり、

【化５４】



（Ｉ’）、

式中、

（ｉ）R^{0}’が、以下から選択され、

（ａ）C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状基であって、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状基が、１～４個のR^{A}’で任意に置換される、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状基、ならびに

（ｂ）１～４個のR^{A}’で任意に置換された５～１４員の芳香族環であって、

各R^{A}’が、独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、チオール、スルホン酸、スルホンアミド、スルフィンアミド、アミノ、アミド、５～１０員の芳香族環、ならびにC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基から選択され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルスルフィンアミド、アミノアルキル、およびアルキルアミドから選択され、５～１０員の芳香族環、ならびにC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、ハロゲンおよびメトキシから選択される１～４個の置換基で任意に置換され、

R^{A}’基が、R^{2}’基上のR^{B}’基に任意に結合される、１～４個のR^{A}’で任意に置換された５～１４員の芳香族環、

（ｉｉ）R^{1}’が、以下から選択され、

（ａ）水素、

（ｂ）C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、

ハロゲン、

シアノ、

ヒドロキシ、ならびに

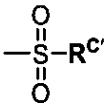
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、

ハロゲン、

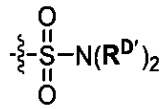
ヒドロキシ、ならびに

C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４

個の置換基で任意に置換された、Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、
（ｃ）
ハロゲン、
シアノ、
スルホン、
スルホンアミド、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたＣ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基または環状チオアルキル基、
（ｄ）
【化５５】

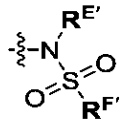


基（Ｒ$^{C'}$が、以下から選択され、
（ａａ）ヒドロキシ、
（ｂｂ）Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル基およびアルキル基から独立して選択され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
（ｃｃ）
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたＣ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基）、
（ｅ）
【化５６】



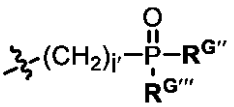
基（各Ｒ$^{D'}$が、独立して、
（ａａ）水素、
（ｂｂ）Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換

基で任意に置換され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル基およびアルキル基から独立して選択され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
（ｃｃ）
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたＣ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から選択されるか、
または２つのＲ$^{D'}$基が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、４～８員環を形成してよく、それらが結合している窒素に加えて１個または２個のヘテロ原子を任意に含み、かつ当該環が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基であって、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル基およびアルキル基から独立して選択され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている）、
（ｆ）
【化５７】



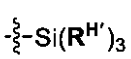
基（Ｒ$^{E'}$）が、以下から選択され、
（ａａ）水素、
（ｂｂ）Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル基およびアルキル基から独立して選択され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、
（ｃｃ）
ハロゲン、

シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、
（ｄｄ）１～４個のＲ$^{A'}$で任意に置換された５～１０員芳香族環、ならびに
（ｅｅ）Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アミノアルキル基）、
かつ、Ｒ$^{F'}$が、以下から選択され、
（ａａ）ヒドロキシ、
（ｂｂ）Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル基およびアルキル基から独立して選択され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
（ｃｃ）
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基）、
（ｇ）
【化５８】



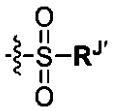
基（ｉ’が、０～３の範囲の整数であり、Ｒ$^{G'}$およびＲ$^{G'}$の各々が、独立して、
（ａａ）ヒドロキシ、
（ｂｂ）Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル基およびアルキル基から独立して選択され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
（ｃｃ）
ハロゲン、

シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、
（ｄｄ）アミノ基、
（ｅｅ）Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アミノアルキル基、から選択されるか、または$R^{G'}$および$R^{G'}$が、それらが結合しているリン原子と共に、４～８員環を形成してよく、それらが結合している窒素に加えて１個または２個のヘテロ原子を任意に含み、かつ当該環が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル基およびアルキル基から独立して選択され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている）、ならびに
（ｈ）
【化５９】



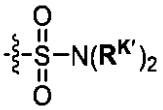
（$R^{H'}$の各々が、独立して、以下から選択され、
（ａａ）Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル基およびアルキル基から独立して選択され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
（ｂｂ）
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基）、
（ｉｉｉ）$R^{2'}$が、Ｏ、Ｎ、およびＳから選択される０～４個のヘテロ原子を含む５員および６員の芳香族環から選択され、５員環が、１～４個の$R^{B'}$基で任意に置換され、６員環が、１～５個の$R^{B'}$基で任意に置換され、$R^{B'}$基が、独立して、
（ａ）任意に置換されたアミド、
（ｂ）イミダゾリジン－２，４－ジオン、

（ｃ）任意に置換されたヘテロシクリル、
（ｄ）Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、または環状アルキル基で任意にエステル化された亜リン酸、
（ｅ）ジ（Ｃ１～Ｃ６）アルキルホスフィンオキシド、
（ｆ）Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、または環状アルキル基で任意にエステル化された（Ｃ１～Ｃ６）アルキルホスフィン酸、
（ｇ）ハロゲン、
（ｈ）シアノ、
（ｉ）ヒドロキシ、
（ｊ）ウロン酸またはＣ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、もしくは環状アルキル基で任意にエステル化されたカルボン酸、
（ｋ）オキソ、
（ｌ）－Ｂ（ＯＲ$^{I'}$）２基（各Ｒ$^{I'}$が、独立して、水素ならびにＣ１～Ｃ６直鎖、分枝状、および環状アルキル基から選択されるか、または２つのＯＲ$^{I'}$基が、それらが結合するホウ素原子と共に４～８員環を形成してよく、それらが結合する窒素に加えて１個または２個のヘテロ原子を任意に含み、かつ当該環が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル基およびアルキル基から独立して選択され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている）、
（ｍ）Ｏ、Ｎ、およびＳから独立して選択される０～４個のヘテロ原子を含む５および６員の芳香族環であって、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される１個または２個の置換基で任意に置換され、これらが、
ヒドロキシ、
カルボン酸、
ピロリジン－２－オン、
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、５および６員の芳香族環、
（ｎ）スルホン酸、
（ｏ）
【化６０】



基（Ｒ$^{J'}$が、以下から選択され、
（ａａ）ヒドロキシ、
（ｂｂ）Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換

基で任意に置換され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル基およびアルキル基から独立して選択され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
（ｃｃ）
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたＣ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、
（ｄｄ）１～４個のＲ$^{A'}$で任意に置換された５～１０員芳香族環、ならびに
（ｅｅ）Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アミノアルキル基）、
（ｐ）
【化６１】



基（各Ｒ$^{K'}$が、独立して、
（ａａ）水素、
（ｂｂ）Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル基およびアルキル基から独立して選択され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
（ｃｃ）
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたＣ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から選択されるか、
または２つのＲ$^{K'}$基が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、４～８員環を形成してよく、それらが結合している窒素に加えて１個または２個のヘテロ原子を任意に含み、かつ当該環が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに

Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル基およびアルキル基から独立して選択され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、

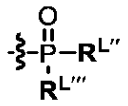
ハロゲン、

ヒドロキシ、ならびに

Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている）、

（ｑ）

【化６２】



基（ＲＬ’およびＲＬ’の各々が、独立して、

（ａａ）ヒドロキシ、

（ｂｂ）Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、

ハロゲン、

シアノ、

ヒドロキシ、ならびに

Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル基およびアルキル基から独立して選択され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、

ハロゲン、

ヒドロキシ、ならびに

Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに

（ｃｃ）

ハロゲン、

シアノ、

ヒドロキシ、ならびに

１～４個のハロゲンで任意に置換されたＣ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、

（ｄｄ）アミノ基、

（ｅｅ）Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アミノアルキル基、から選択されるか、

またはＲＬ’およびＲＬ’が、それらが結合しているリン原子と共に、４～８員環を形成してよく、それらが結合している窒素に加えて１個または２個のヘテロ原子を任意に含み、かつ当該環が、

ハロゲン、

シアノ、

ヒドロキシ、ならびに

Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル基およびアルキル基から独立して選択され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、

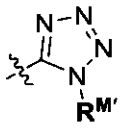
ハロゲン、

ヒドロキシ、ならびに

Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている）、

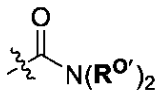
（ｒ）

ハロゲン、
ヒドロキシ、
カルボン酸、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、
（ｓ）
ハロゲン、
ヒドロキシ、
カルボン酸、
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、ならびに
（ｔ）
【化６３】

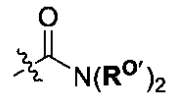


基（Ｒ$^{M'}$が、以下から選択され、
（ａａ）水素、
（ｂｂ）カルボン酸、
（ｃｃ）Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル基およびアルキル基から独立して選択され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基）、
（ｄｄ）
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、
（ｅｅ）１～４個のＲ$^{A'}$で任意に置換された５～１０員芳香族環）、
（ｕ）Ｏ－Ｒ$^{N'}$（Ｒ$^{N'}$が、以下から選択され、
（ａａ）Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル基およびアルキル基から独立して選択され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基が、

ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
（ｂｂ）
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたC_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基）、
（ｖ）
【化６４】

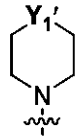


（各$R^{O'}$が、独立して、水素、ならびにC_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から選択され、アルキル基が、
アルキルスルホニル、
アルキルアミド、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル基およびアルキル基から独立して選択され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、
【化６５】

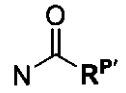


から選択されるか、
または２つの$R^{O'}$基が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、４～８員環を形成してよく、それらが結合している窒素に加えて１個または２個のヘテロ原子を任意に含み、かつ当該環が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル基およびアルキル基から独立して選択され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から独立して選択される１～４

個の置換基で任意に置換されている）、ならびに
（ｗ）
【化６６】



（Ｙ１’が、酸素、Ｎ－Ｒ$^{P'}$、および
【化６７】



から選択され、Ｒ$^{P'}$が、Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から選択され、アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル基およびアルキル基から独立して選択され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、
５員または６員の芳香族環上の２つの隣接する水素が、Ｏ、Ｎ、およびＳから独立して選択される０～４個のヘテロ原子を含む第２の５員または６員の芳香族環への結合によって置き換えられて、１～６個のＲ$^{B'}$基で任意に置換された二環式Ｒ$^{2'}$基を形成することができる）、
（ｉｖ）Ｘ$^{1'}$およびＸ$^{2'}$が、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基から選択され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキル基から選択され、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、１～４個の独立して選択されるハロゲンによって任意に置換され、
（ｖ）各
【化６８】

が、単結合または二重結合を表すが、但し、１つの
【化６９】

のみが二重結合であることを条件とし、
（ｖｉ）各Ｒ$^{3'}$が、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびにＣ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から選択され、直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基およびアルコキシ基が、１～４個の独立して選択されるハロゲンで任意に置換され、
（ｖｉｉ）ｎが、０、１、２、および３から選択される整数であり、
（ｖｉｉｉ）Ｚ$^{1'}$、Ｚ$^{2'}$、およびＺ$^{3'}$が、独立して、炭素、窒素、硫黄、および酸素から

選択され、Ｚ１’、Ｚ２’、および／またはＺ３’が、炭素または窒素である場合、炭素および窒素の価電子が、水素原子と共に完成し、Ｚ１’、Ｚ２’、およびＺ３’が、ホウ素である場合、ホウ素の価電子が、水素原子またはヒドロキシ基と共に完成する。

【０１３２】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、表１に示される化合物１～３４２から選択される。表１の化合物中の波線（すなわち、

【化７０】



）は、２つの原子間の結合を示し、ラセミ混合物、シス／トランス異性体、または（Ｅ）／（Ｚ）異性体などの分子の集合に対する混合立体化学の位置を示す。表１の化合物中の原子に隣接するアスタリスク（例えば、

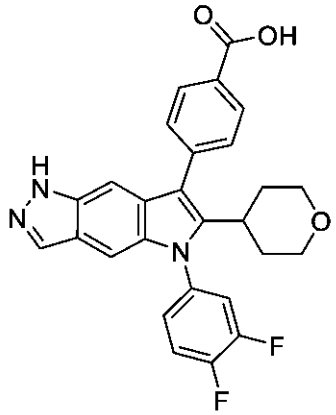
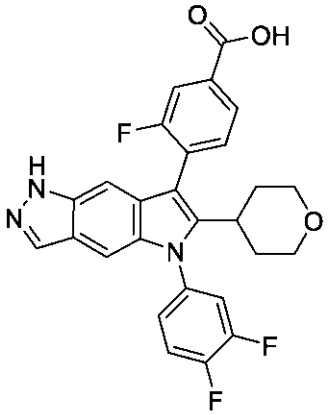
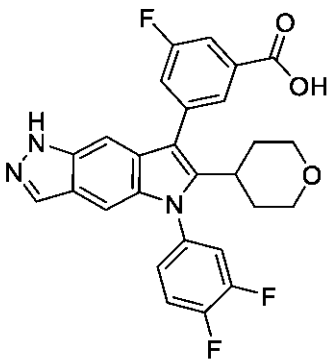
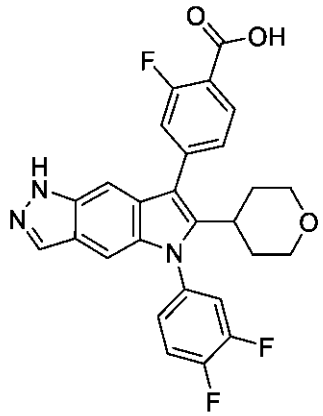
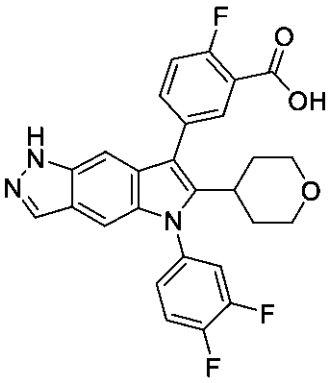
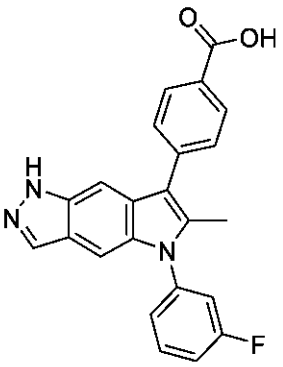
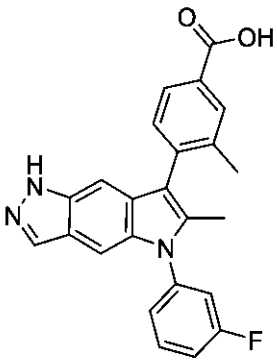
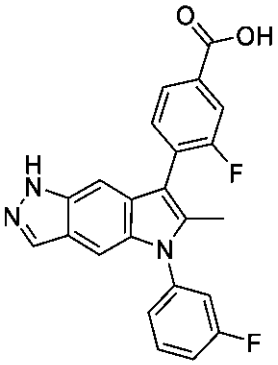
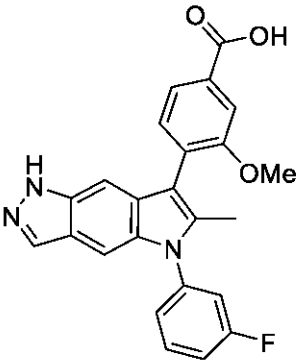
【化７１】



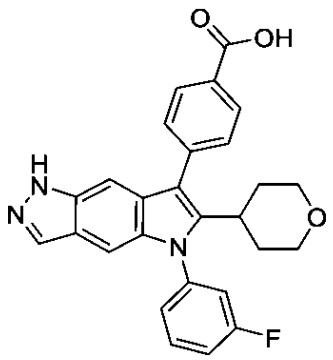
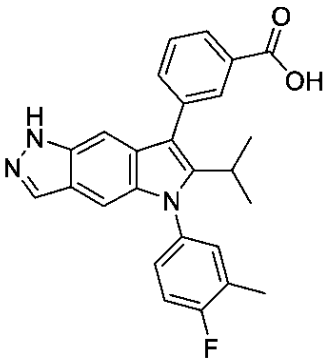
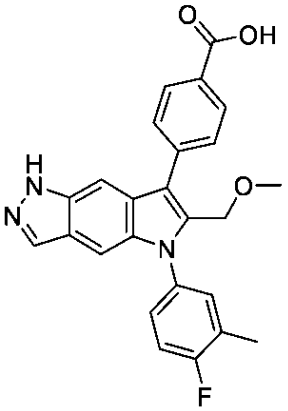
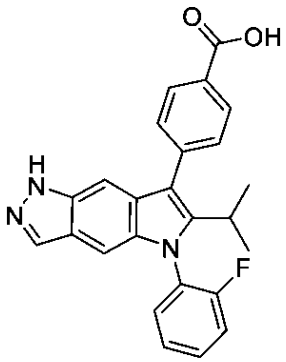
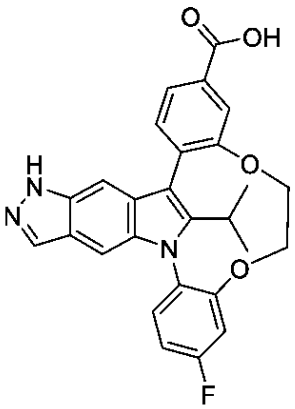
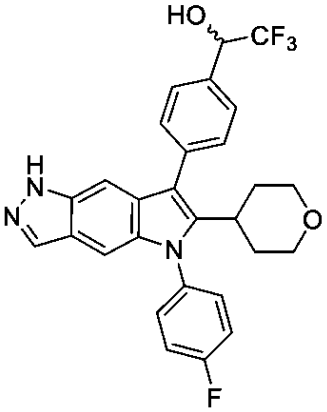
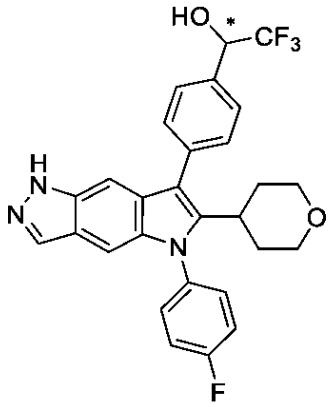
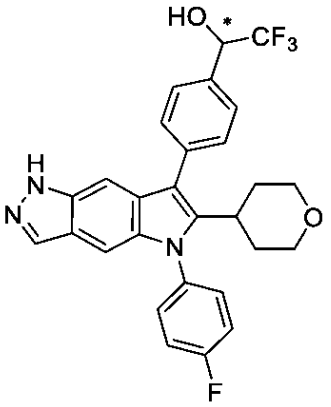
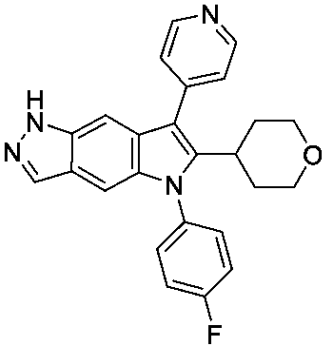
）は、分子中の割り当てられていない単一の立体異性体の立体形成中心を示す。

【表１－１】

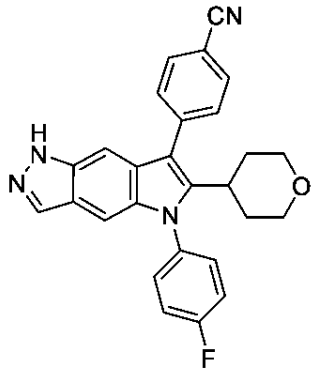
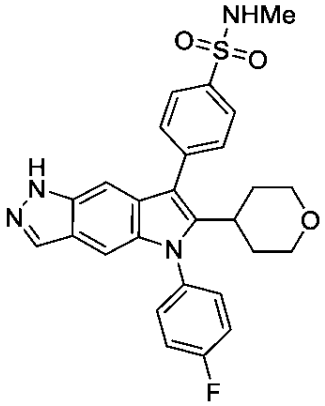
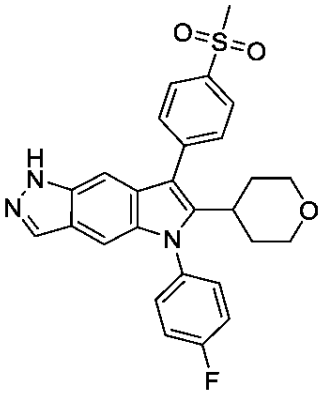
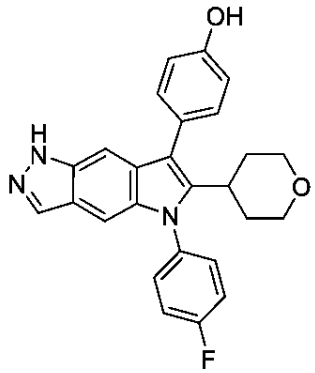
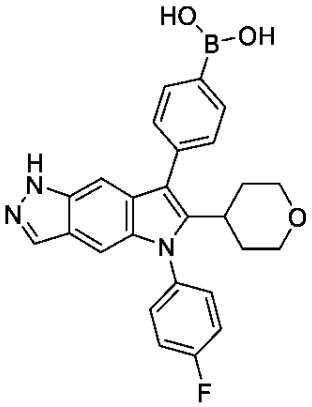
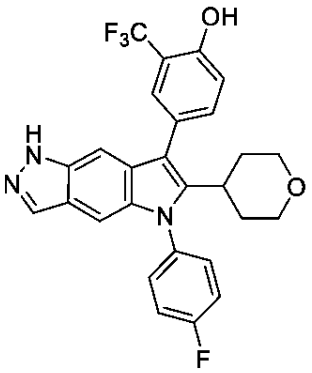
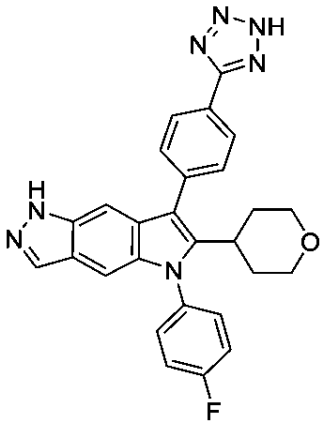
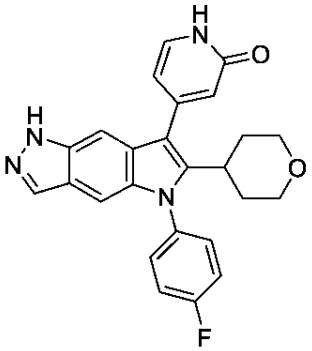
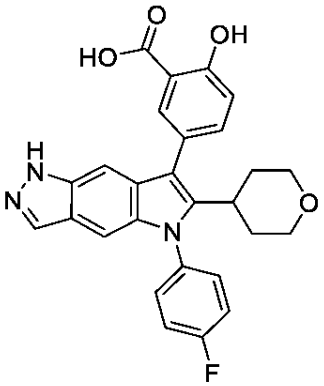
表１．化合物１～３４２

1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		

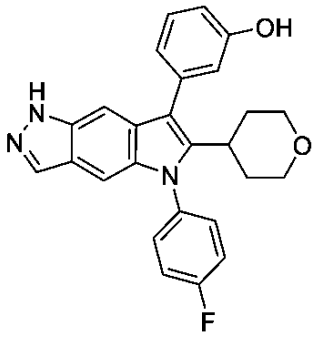
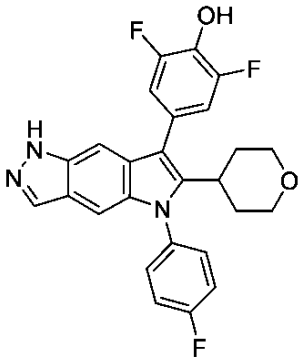
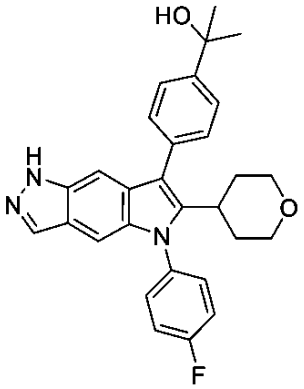
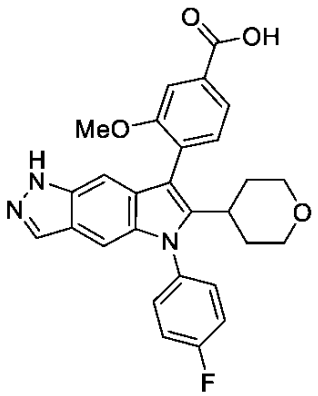
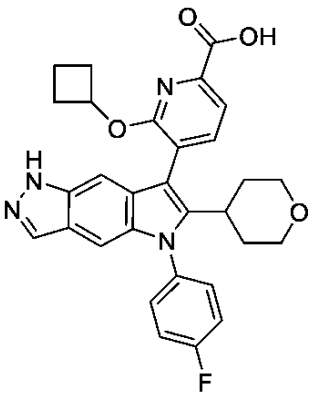
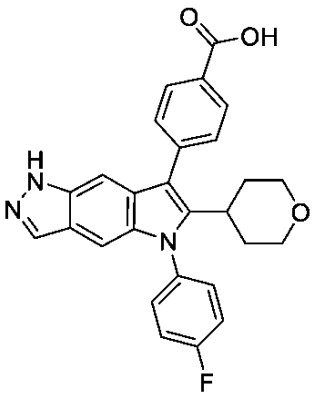
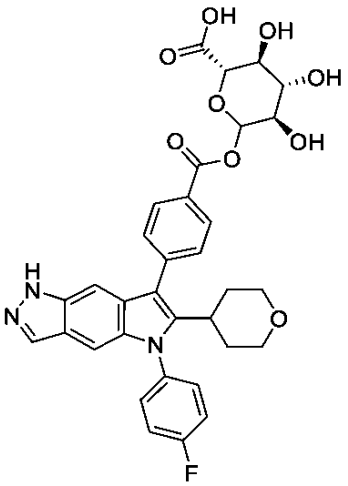
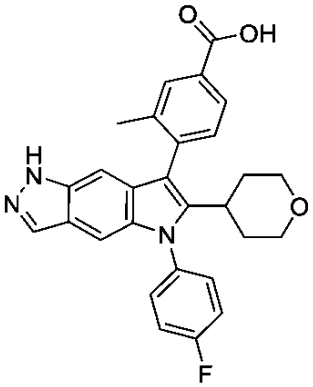
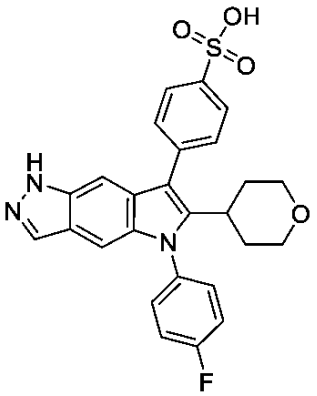
【表１－２】

１０	１１	１２
		
１３	１４	１５
		
１６	１７	１８
		

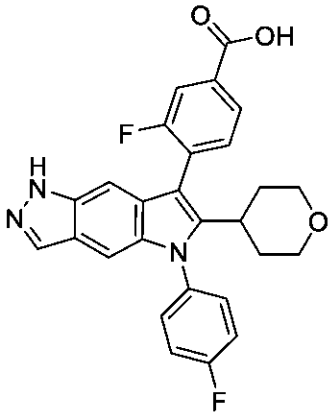
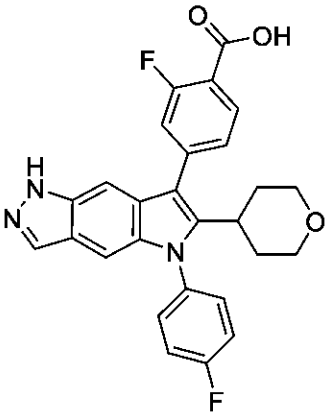
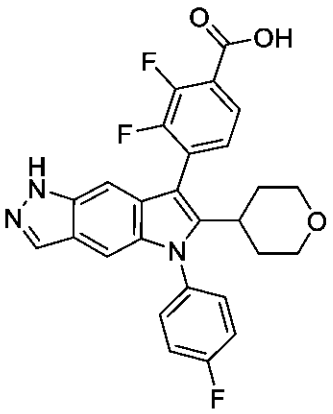
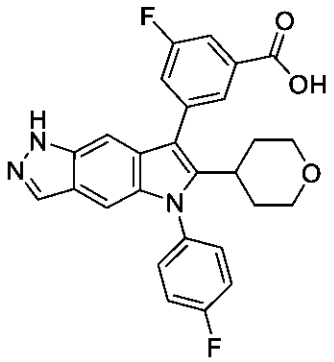
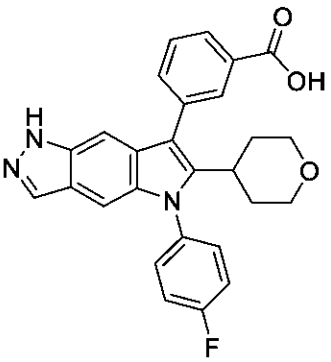
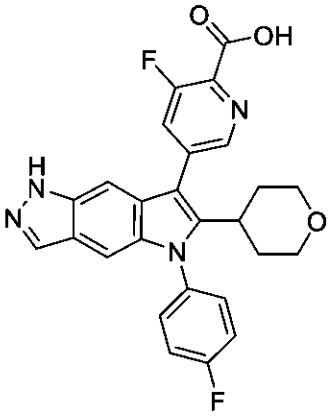
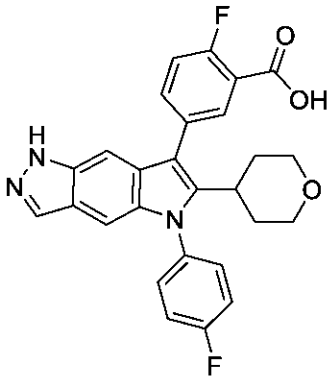
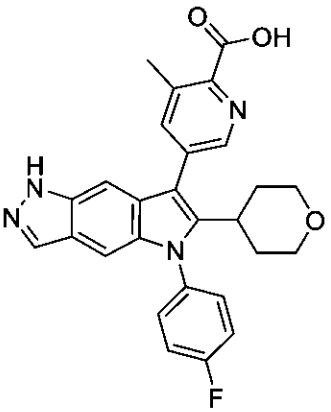
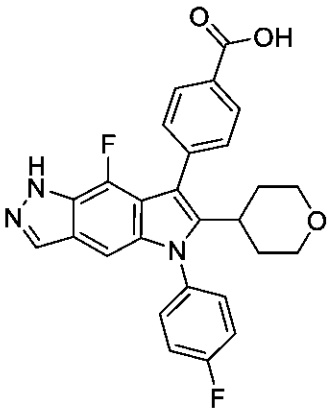
【表１－３】

１９	２０	２１
		
２２	２３	２４
		
２５	２６	２７
		

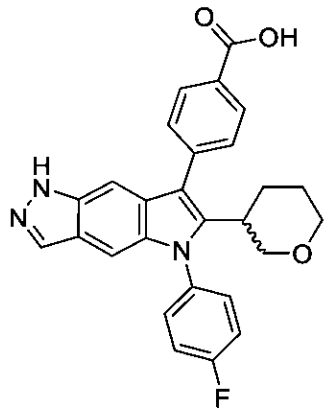
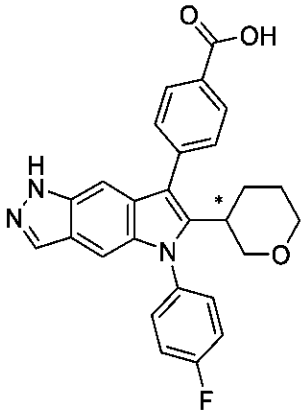
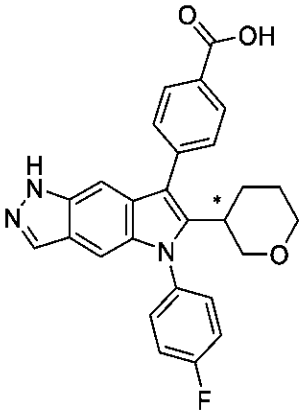
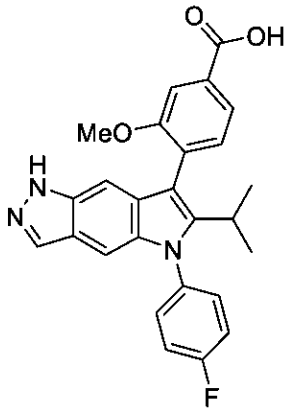
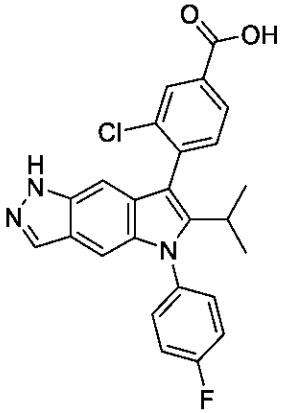
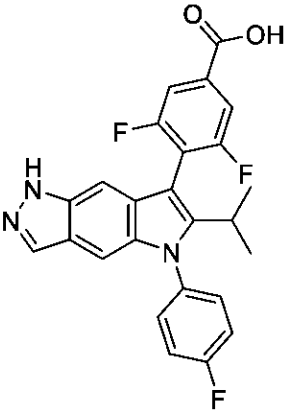
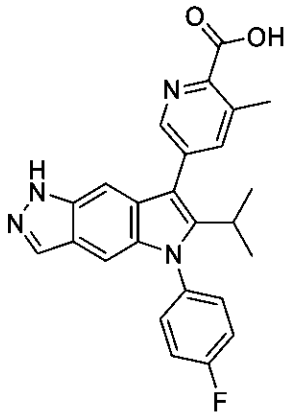
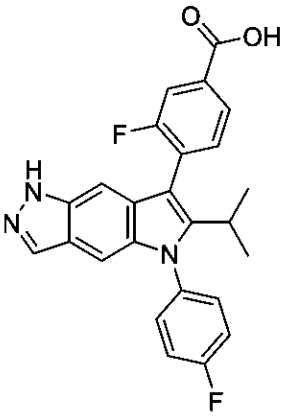
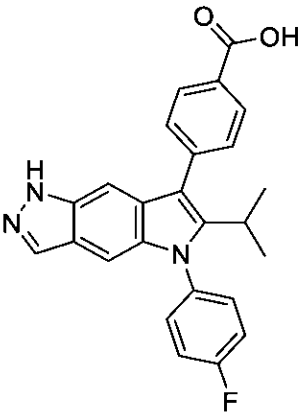
【表１－４】

２８	２９	３０
		
３１	３２	３３
		
３４	３５	３６
		

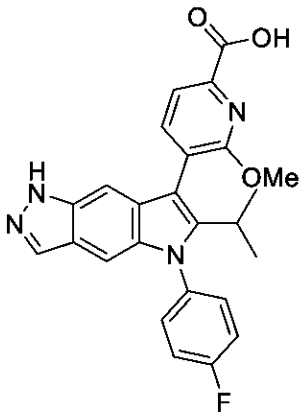
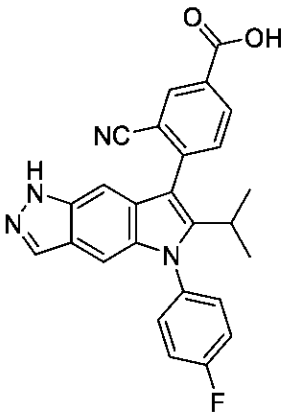
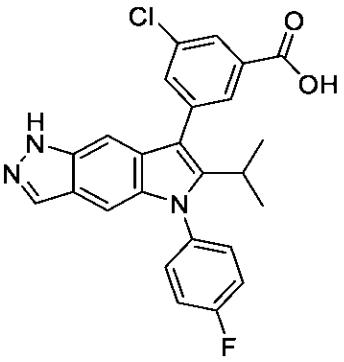
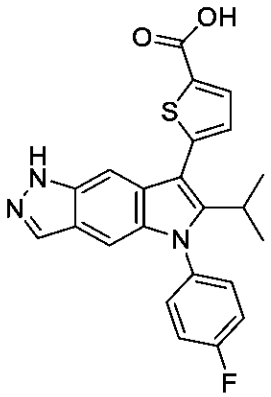
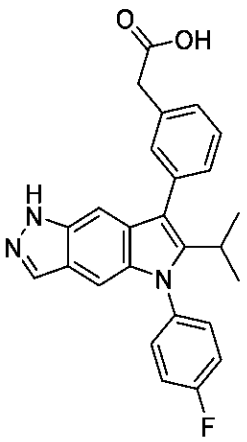
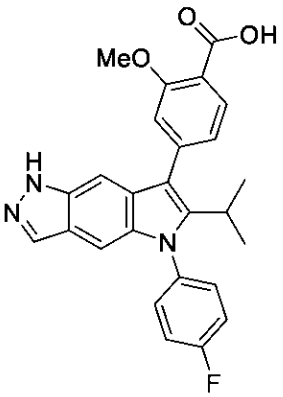
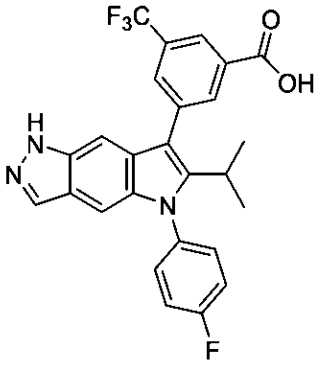
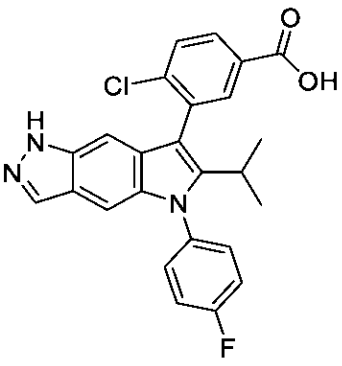
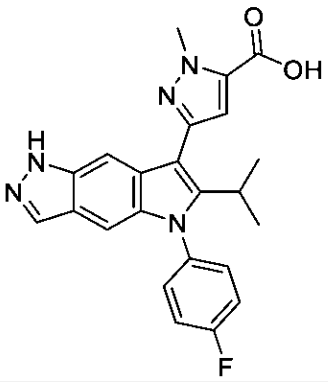
【表１－５】

３７	３８	３９
		
４０	４１	４２
		
４３	４４	４５
		

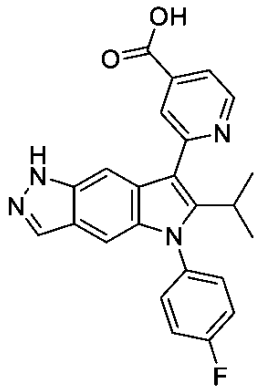
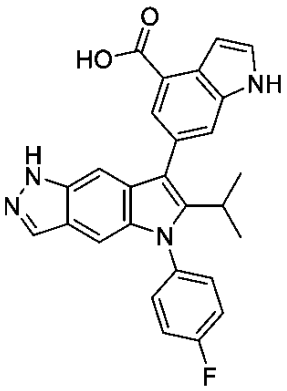
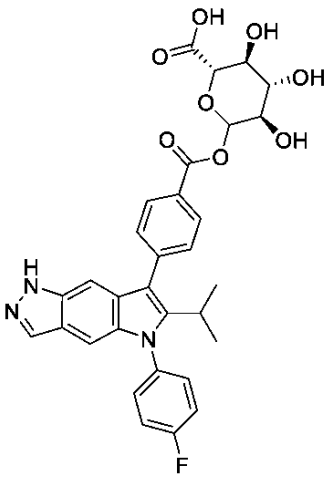
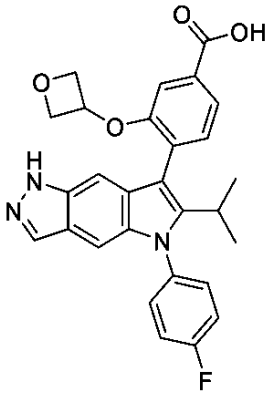
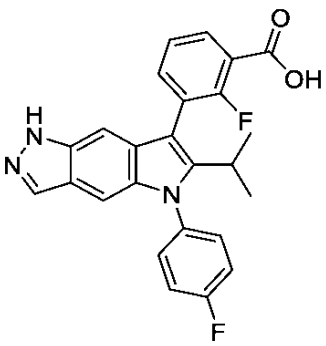
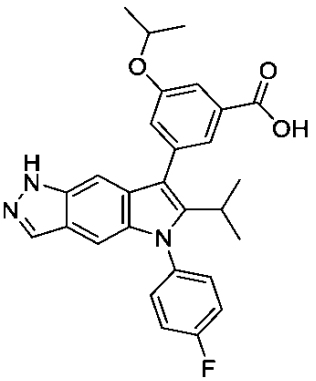
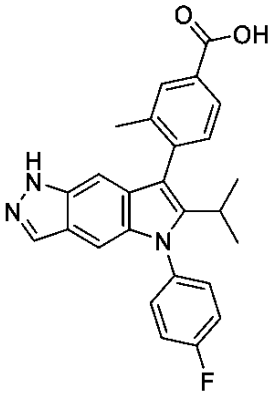
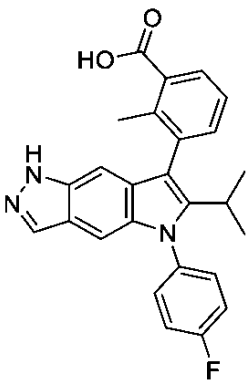
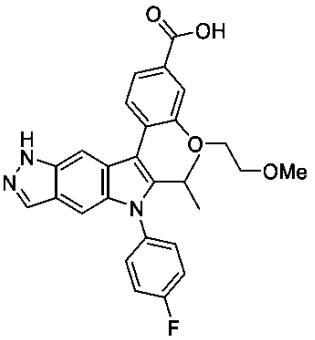
【表１－６】

４６	４７	４８
		
４９	５０	５１
		
５２	５３	５４
		

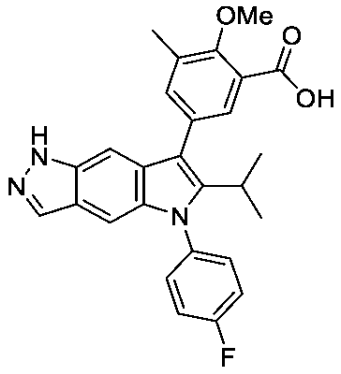
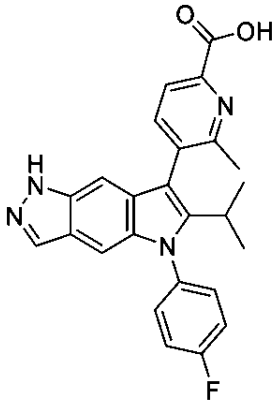
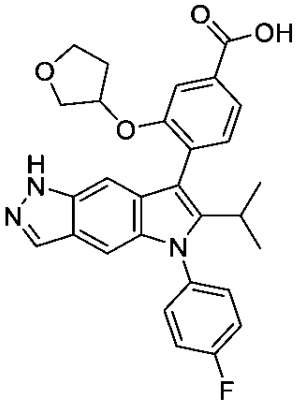
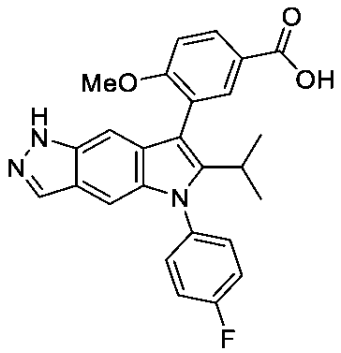
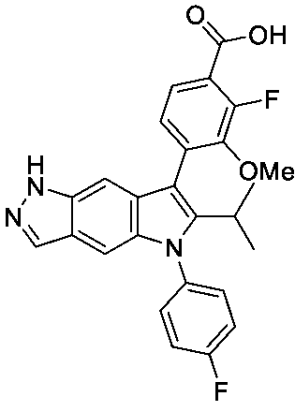
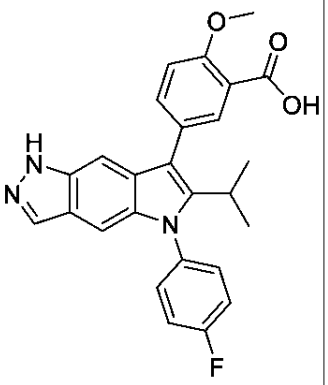
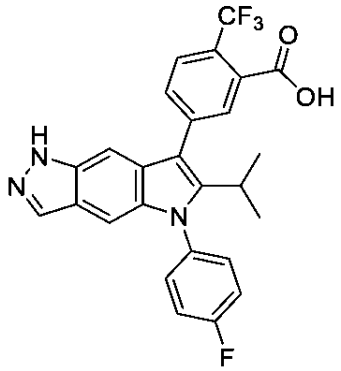
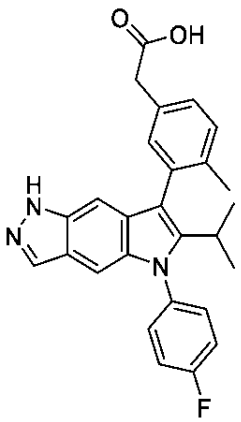
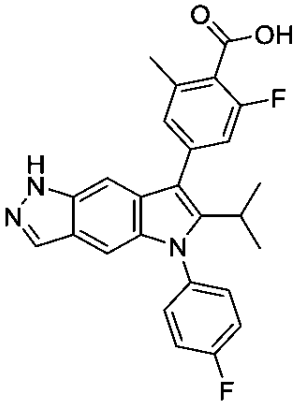
【表１－７】

５５	５６	５７
		
５８	５９	６０
		
６１	６２	６３
		

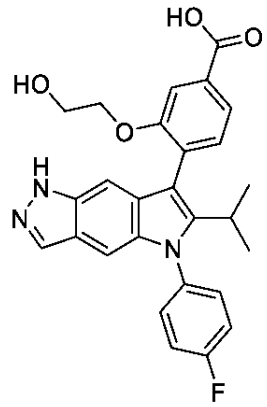
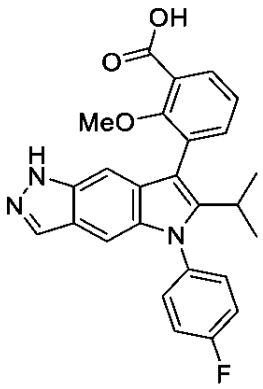
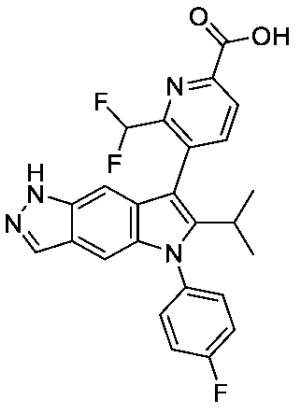
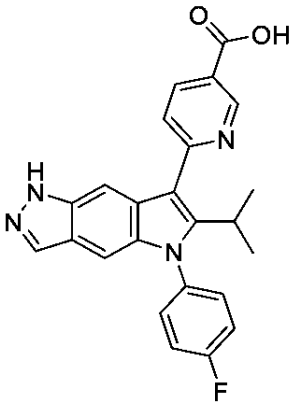
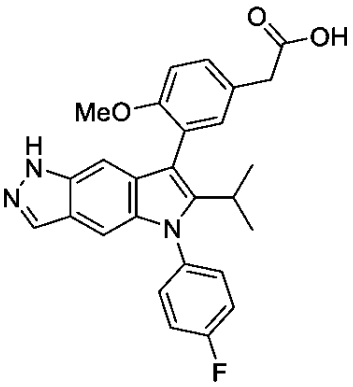
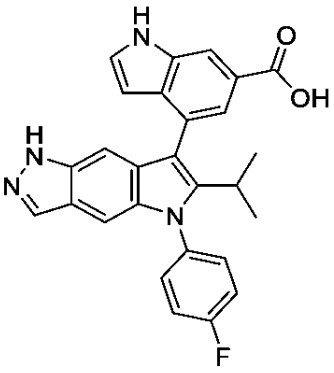
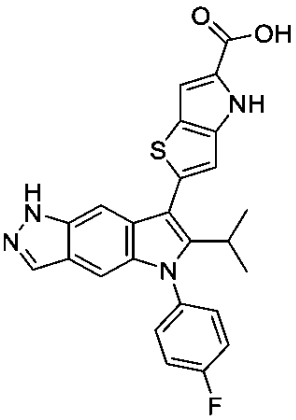
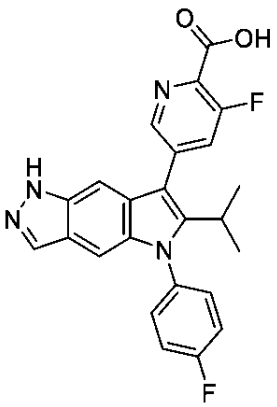
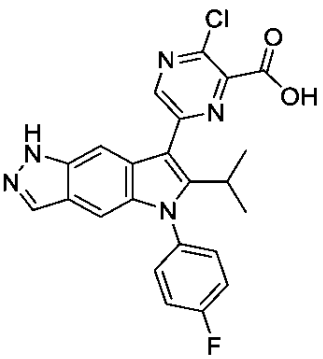
【表１－８】

６４	６５	６６
		
６７	６８	６９
		
７０	７１	７２
		

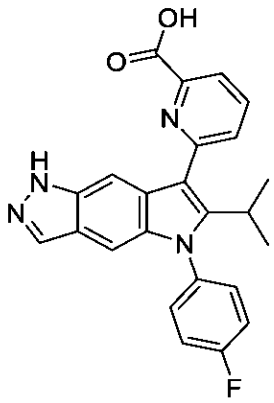
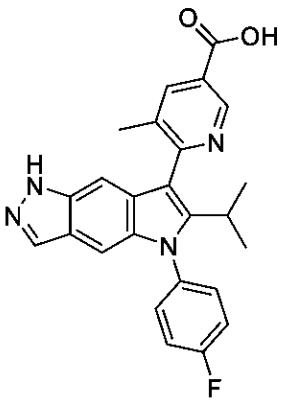
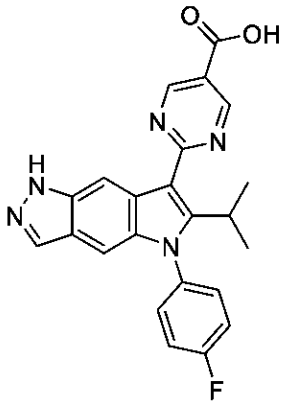
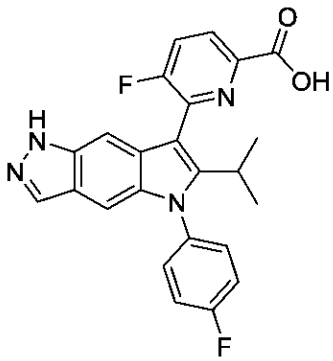
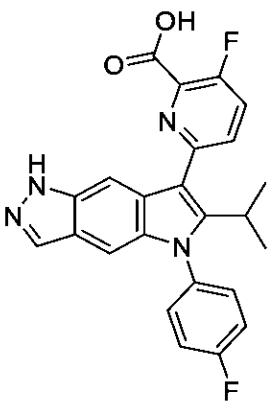
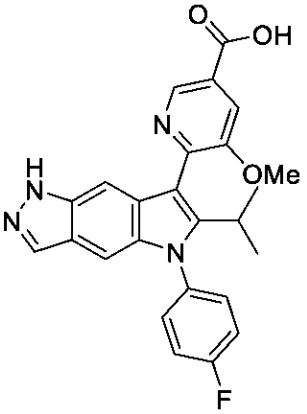
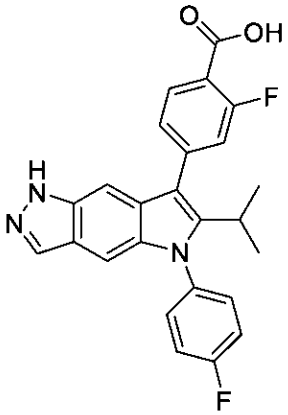
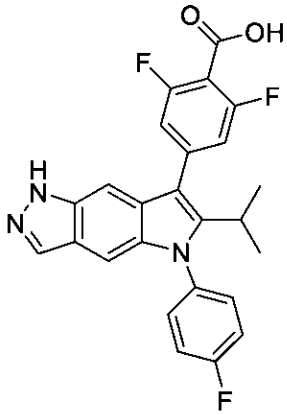
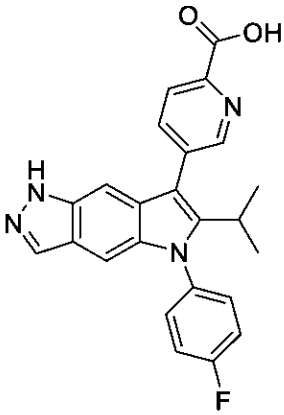
【表１－９】

７３	７４	７５
		
７６	７７	７８
		
７９	８０	８１
		

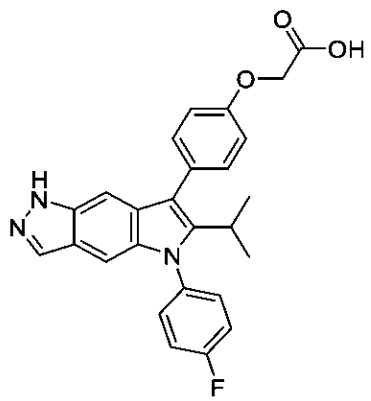
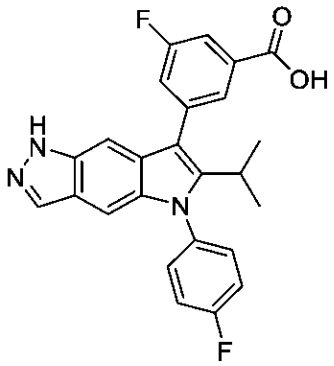
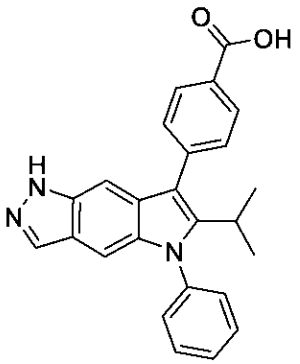
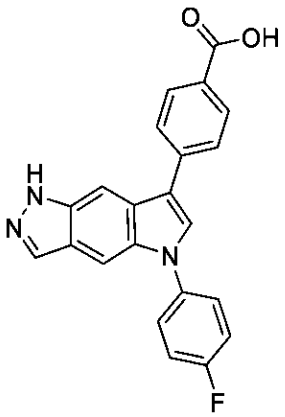
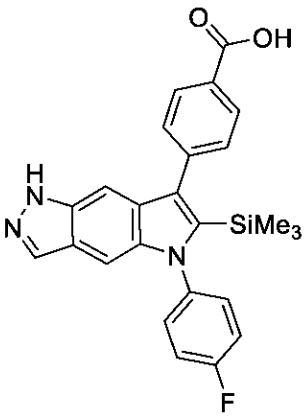
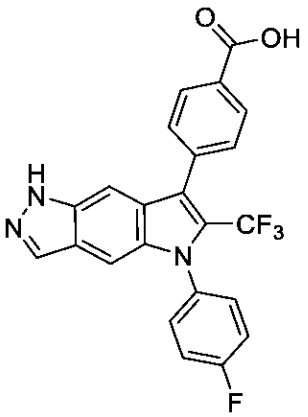
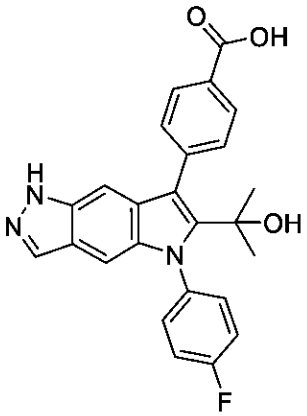
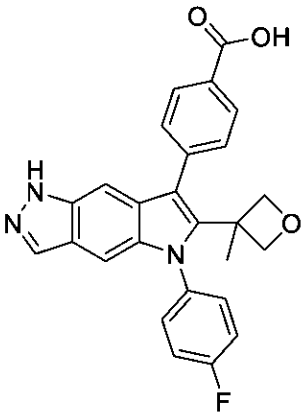
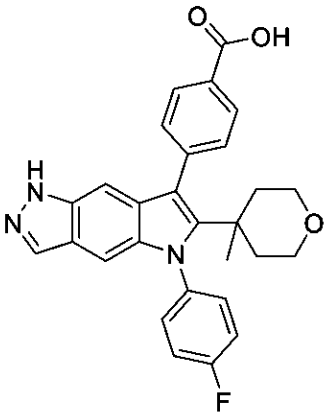
【表１－１０】

８２	８３	８４
		
８５	８６	８７
		
８８	８９	９０
		

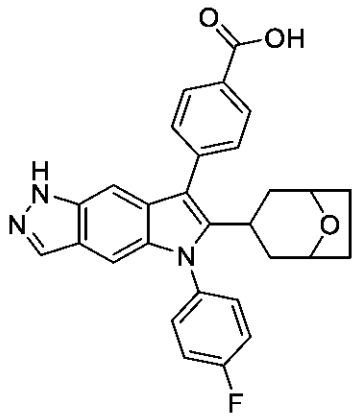
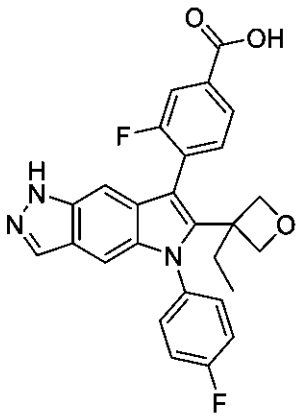
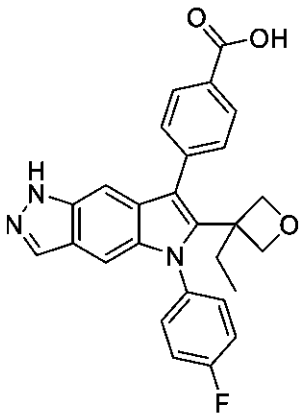
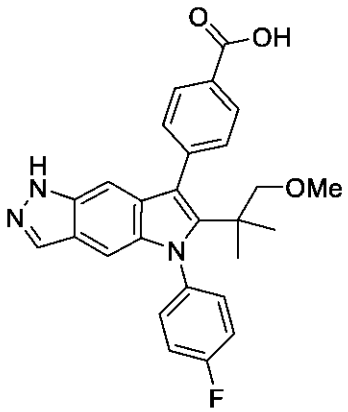
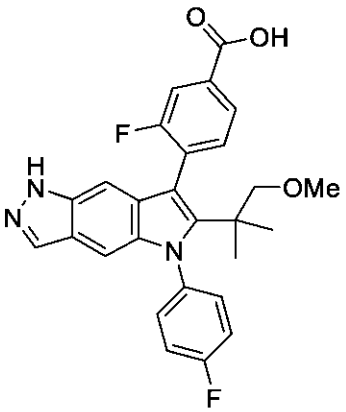
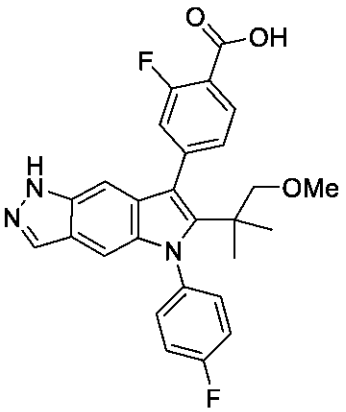
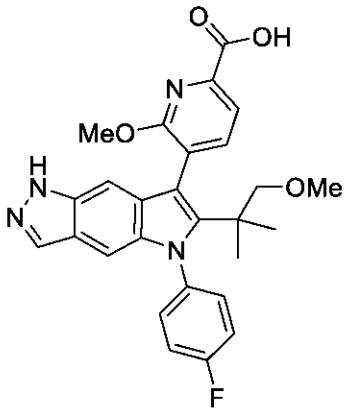
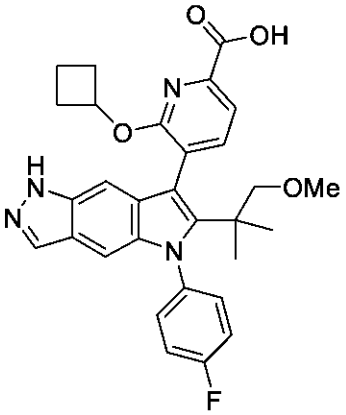
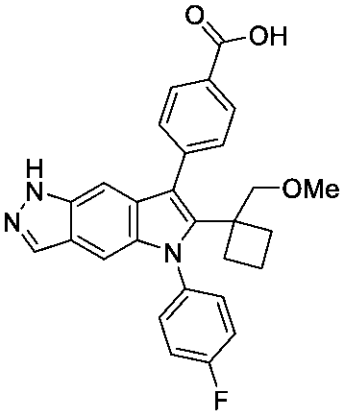
【表１－１１】

９１	９２	９３
		
９４	９５	９６
		
９７	９８	９９
		

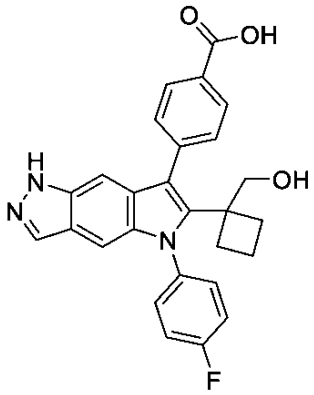
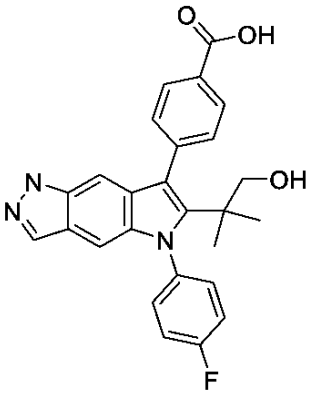
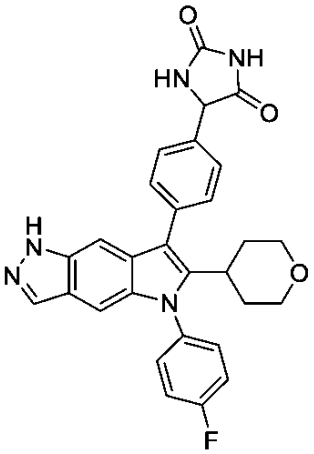
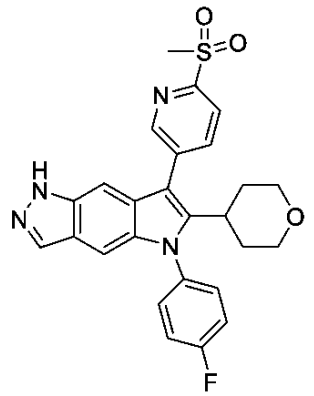
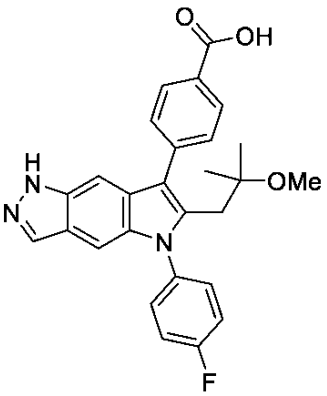
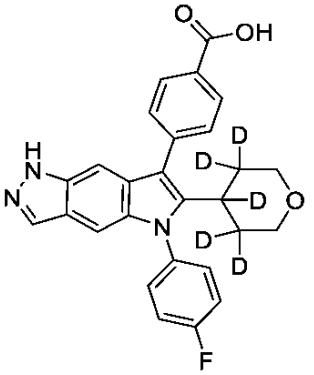
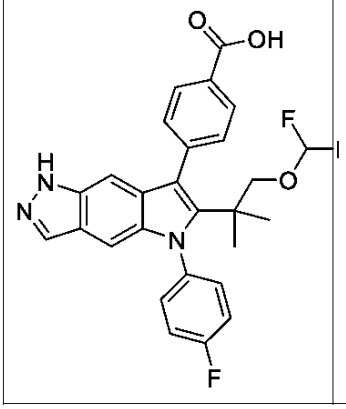
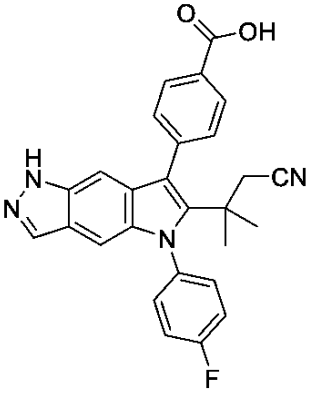
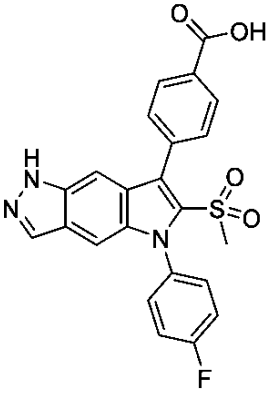
【表１－１２】

１００	１０１	１０２
		
１０３	１０４	１０５
		
１０６	１０７	１０８
		

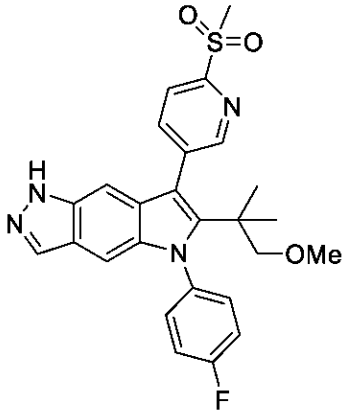
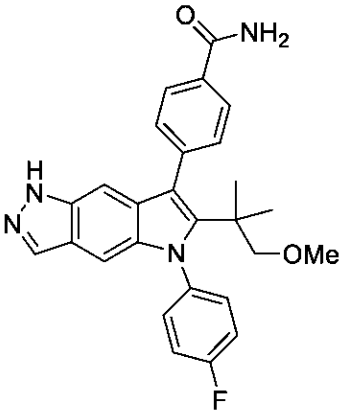
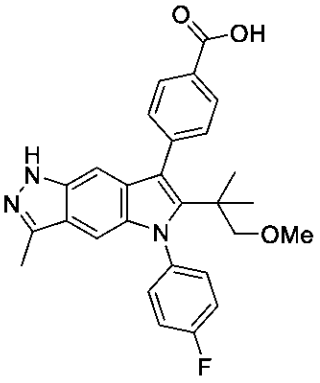
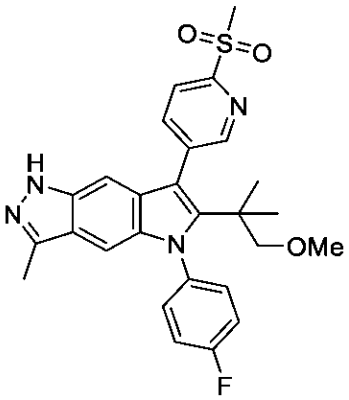
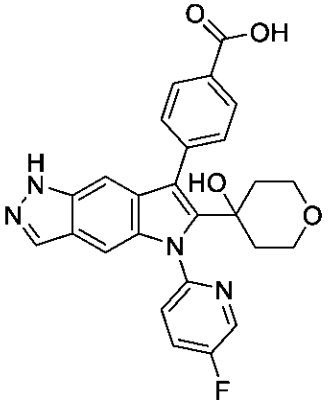
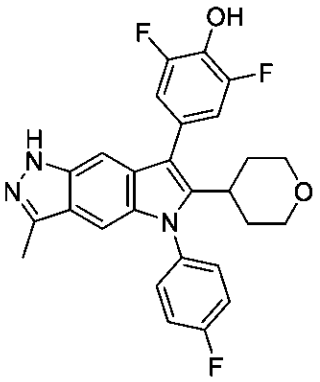
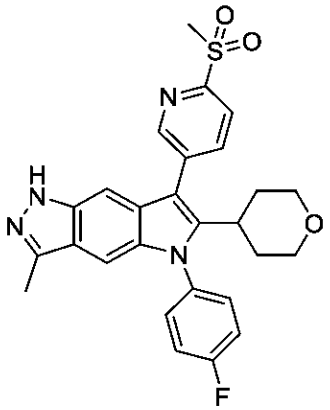
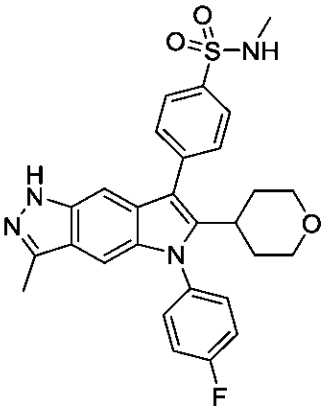
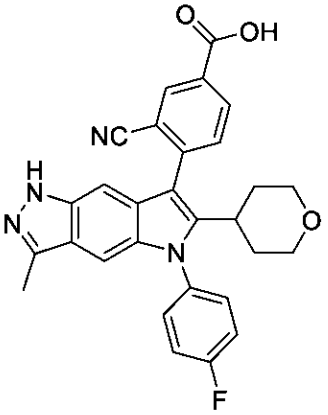
【表１－１３】

１０９	１１０	１１１
		
１１２	１１３	１１４
		
１１５	１１６	１１７
		

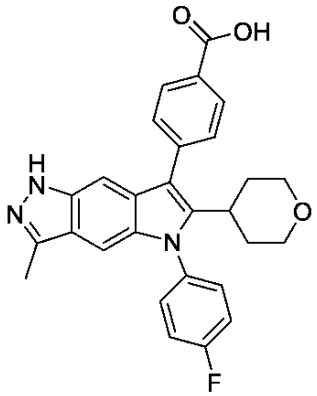
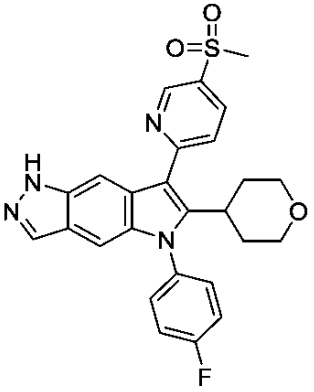
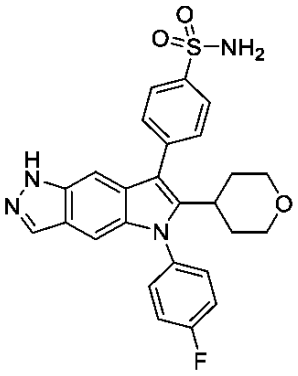
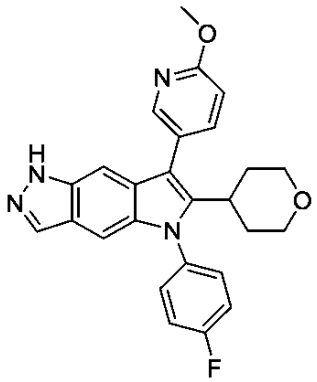
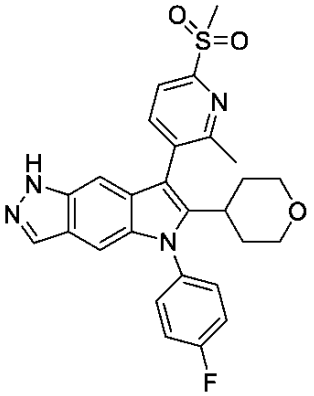
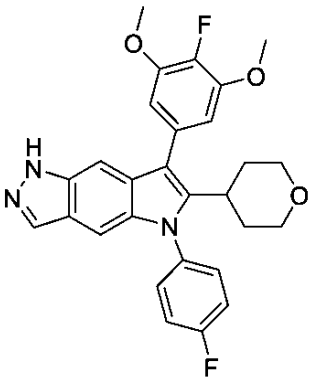
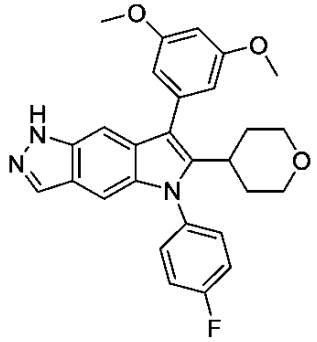
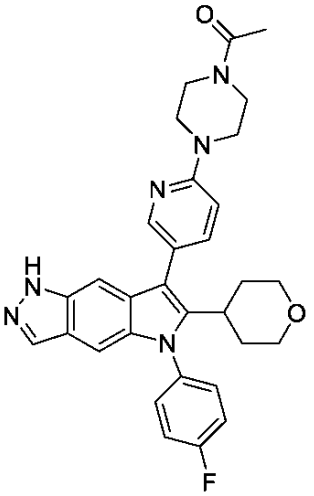
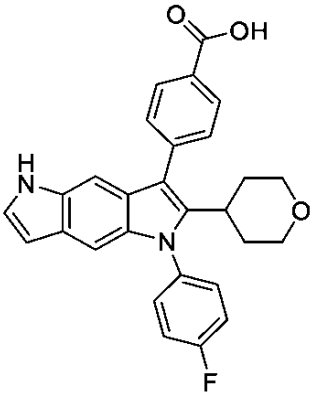
【表１－１４】

１１８	１１９	１２０
		
１２１	１２２	１２３
		
１２４	１２５	１２６
		

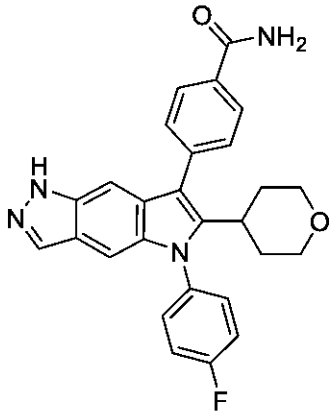
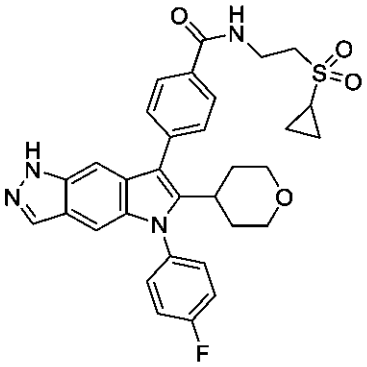
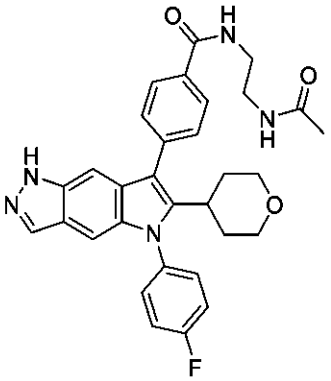
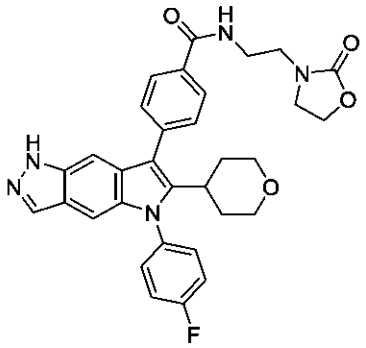
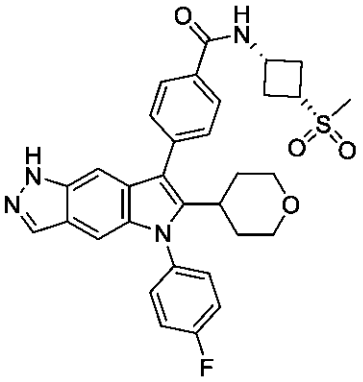
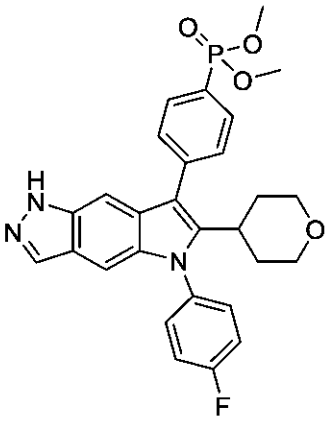
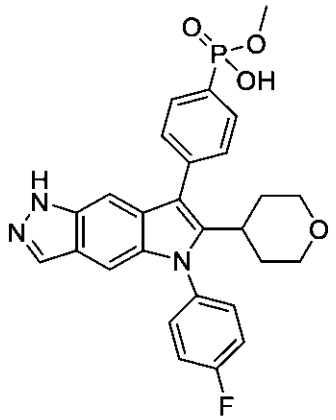
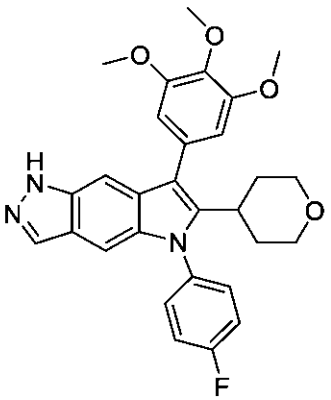
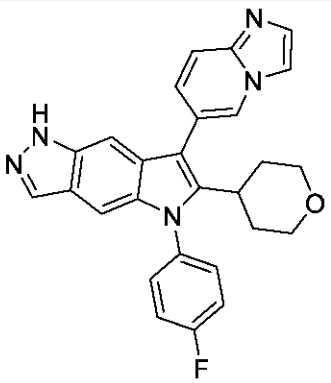
【表１－１５】

１２７	１２８	１２９
		
１３０	１３１	１３２
		
１３３	１３４	１３５
		

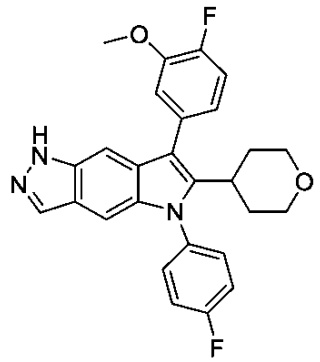
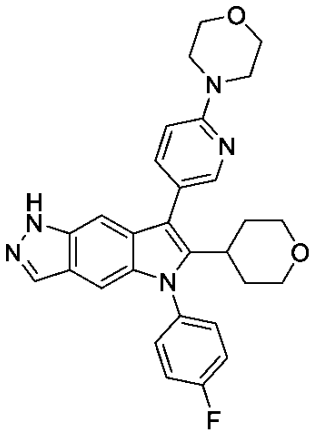
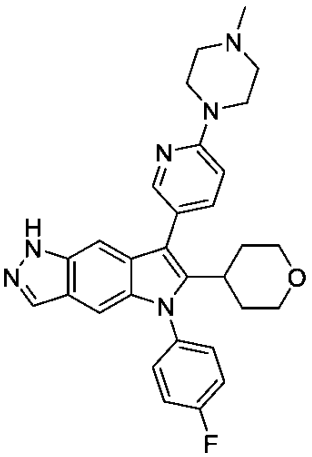
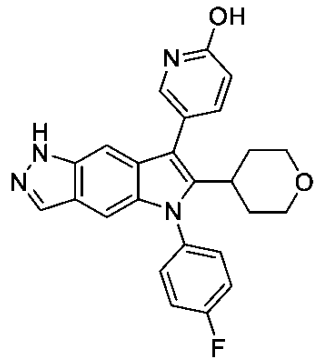
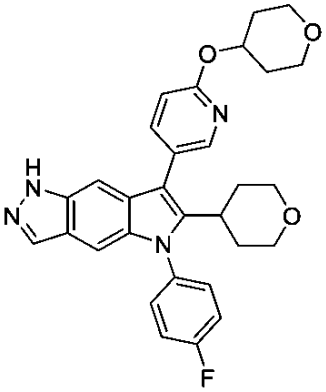
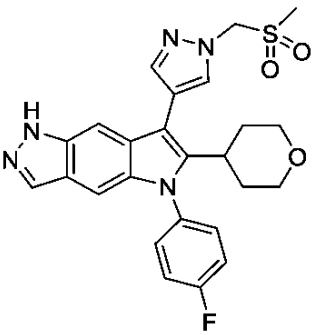
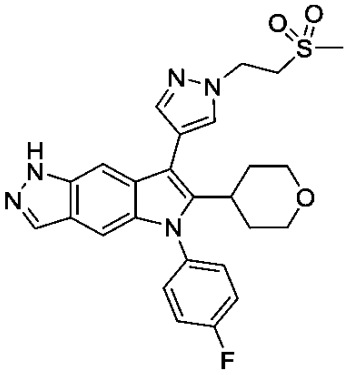
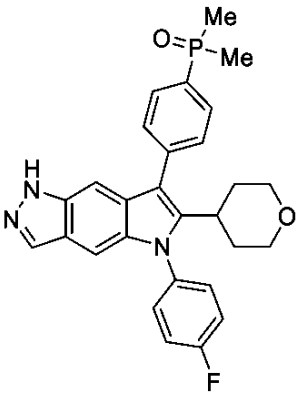
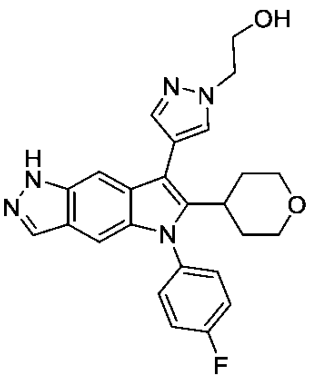
【表１－１６】

１３６	１３７	１３８
		
１３９	１４０	１４１
		
１４２	１４３	１４４
		

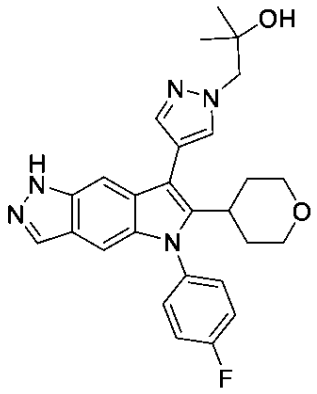
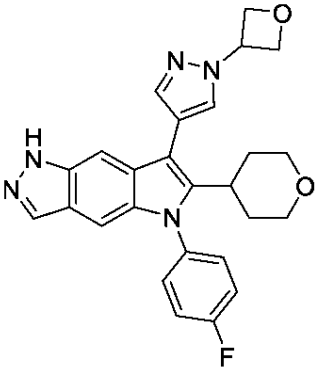
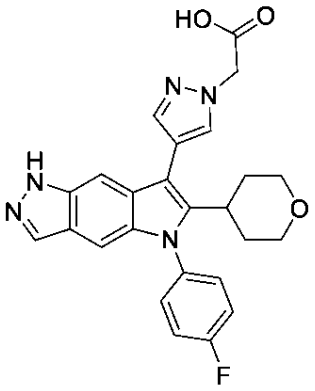
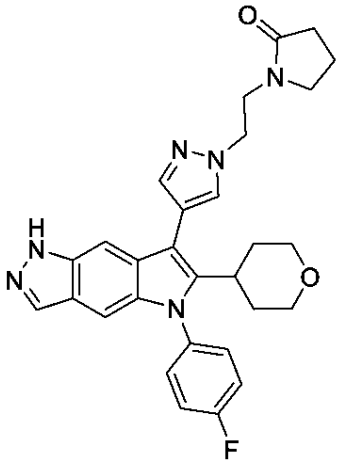
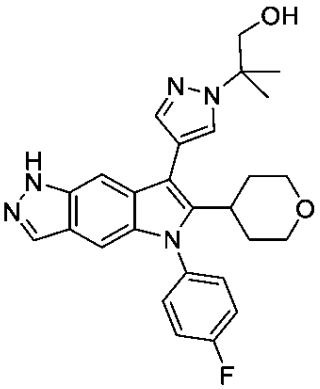
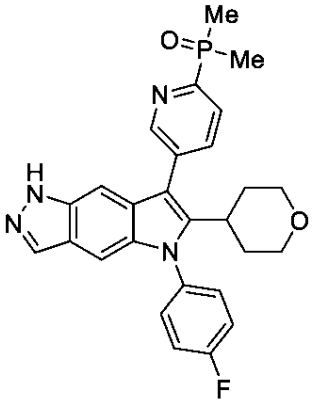
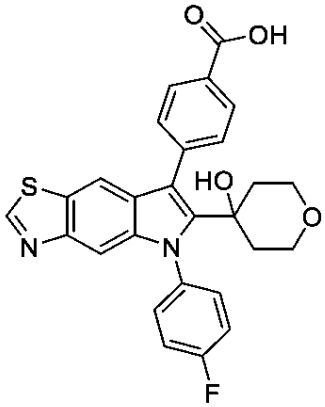
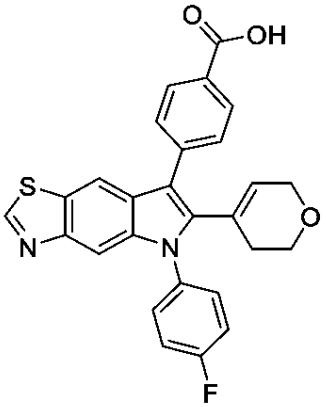
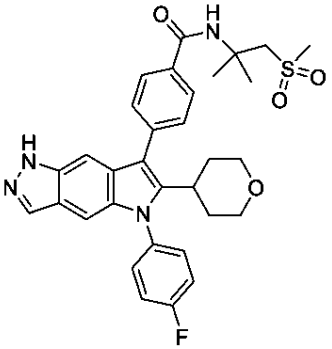
【表１－１７】

１４５	１４６	１４７
		
１４８	１４９	１５０
		
１５１	１５２	１５３
		

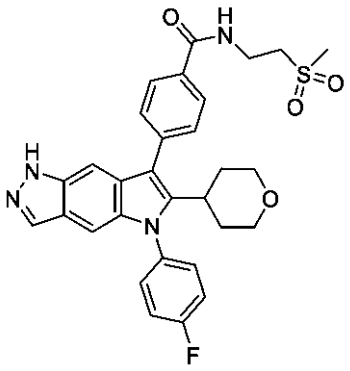
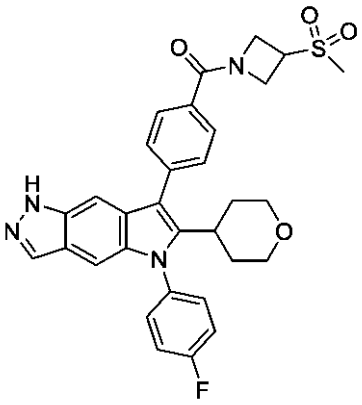
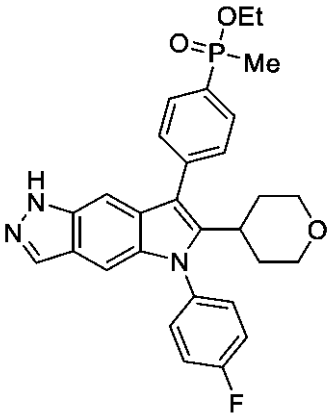
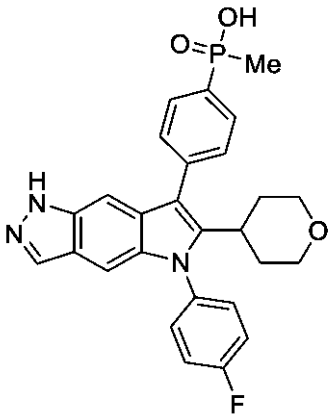
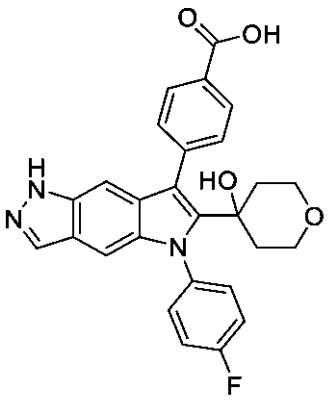
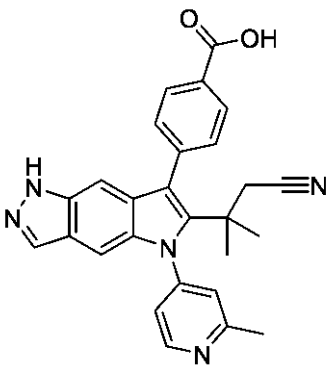
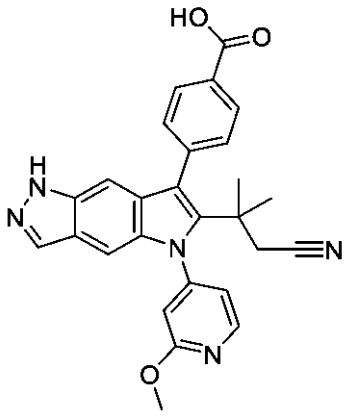
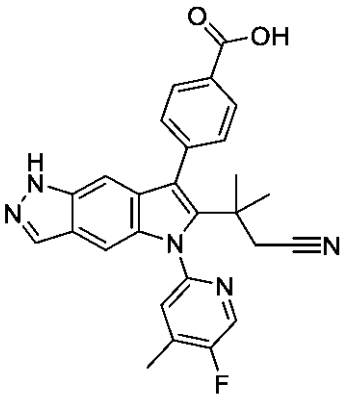
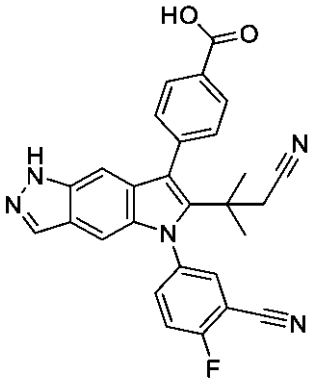
【表１－１８】

１５４	１５５	１５６
		
１５７	１５８	１５９
		
１６０	１６１	１６２
		

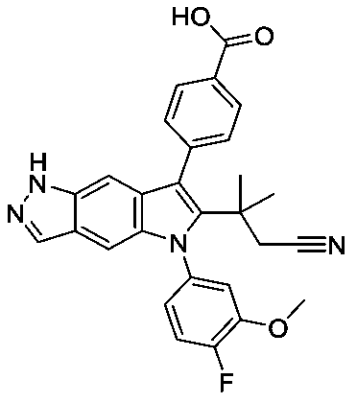
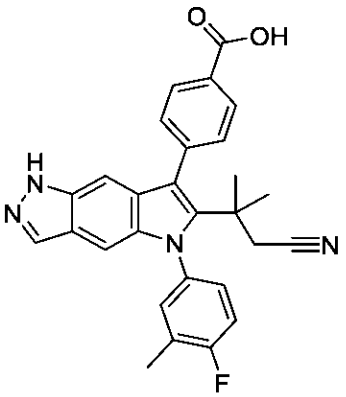
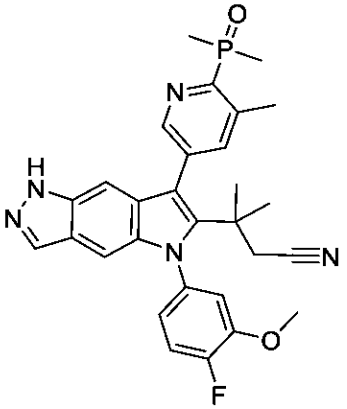
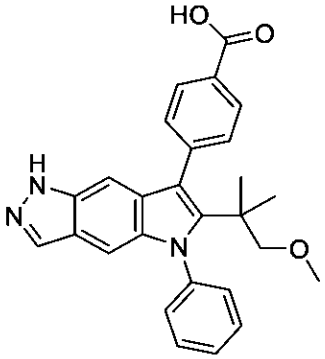
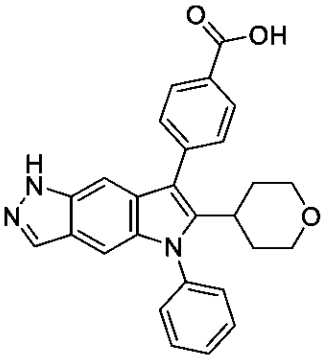
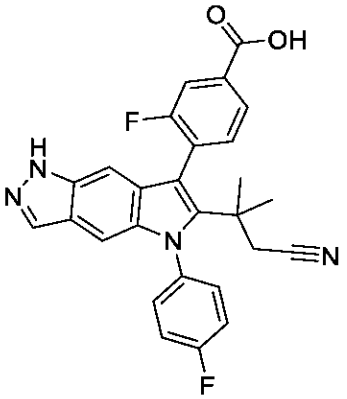
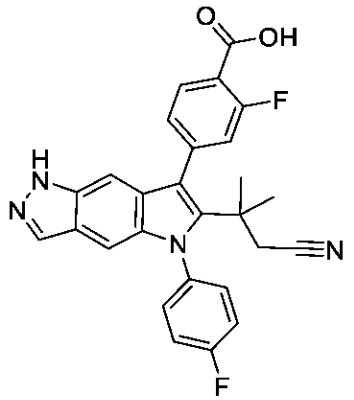
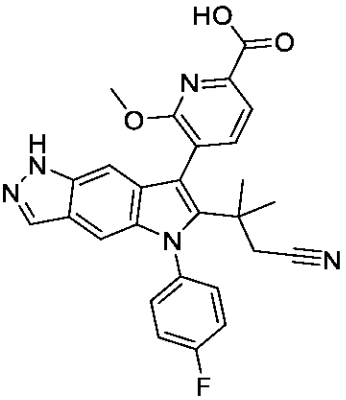
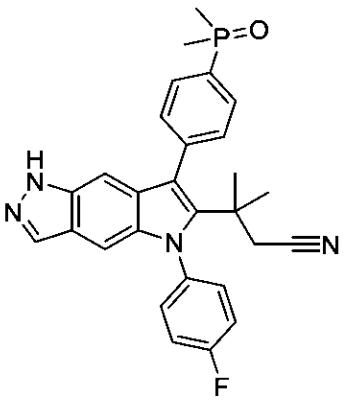
【表１－１９】

１６３	１６４	１６５
		
１６６	１６７	１６８
		
１６９	１７０	１７１
		

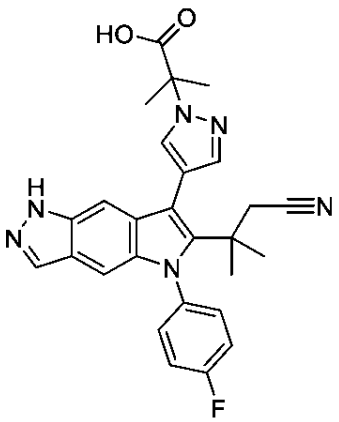
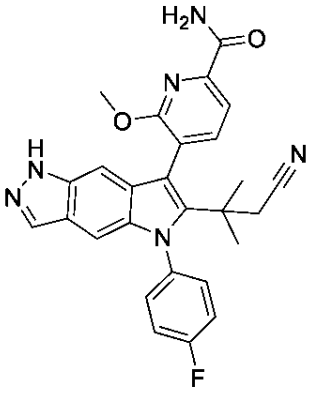
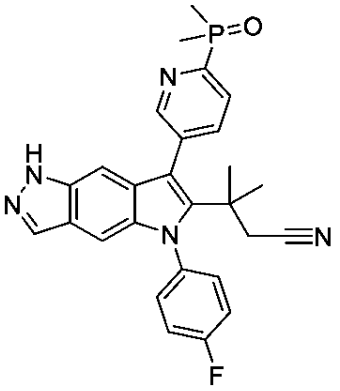
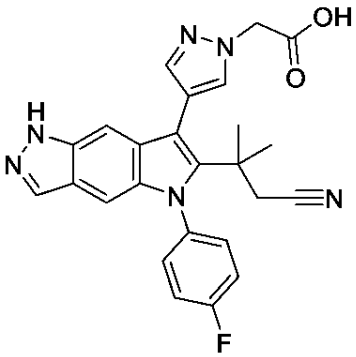
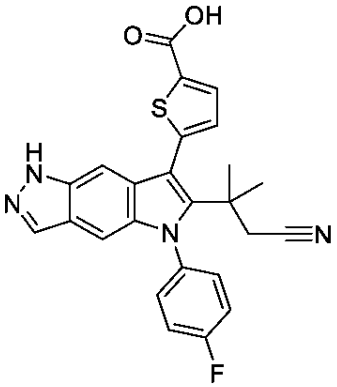
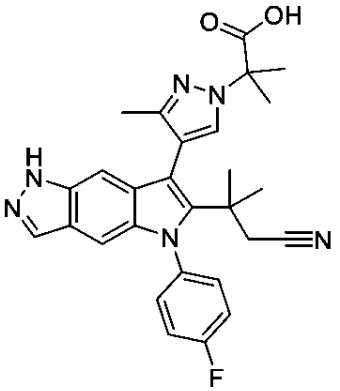
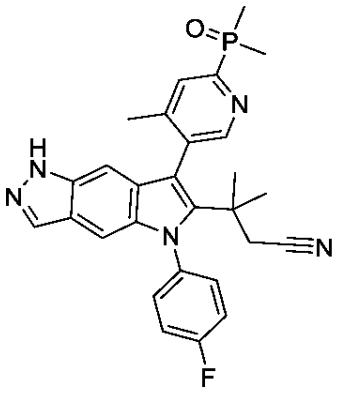
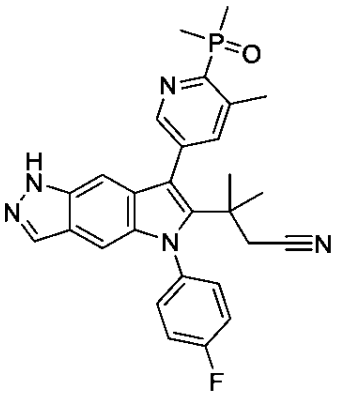
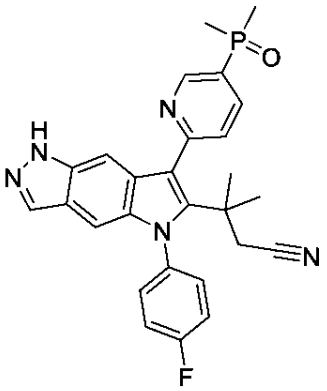
【表１－２０】

１７２	１７３	１７４
		
１７５	１７６	１７７
		
１７８	１７９	１８０
		

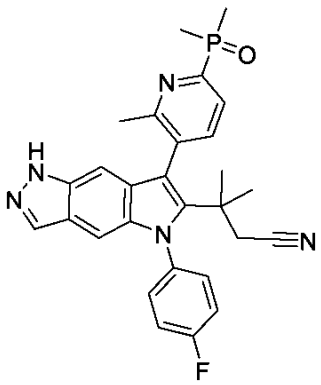
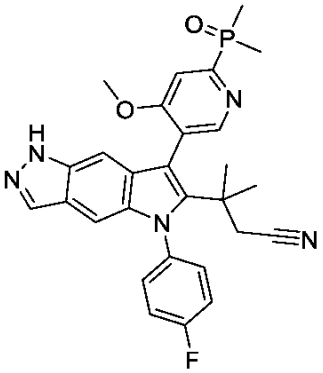
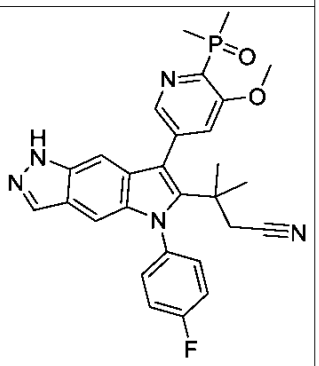
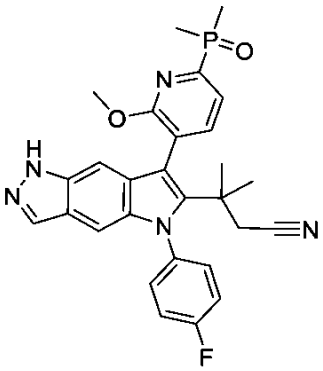
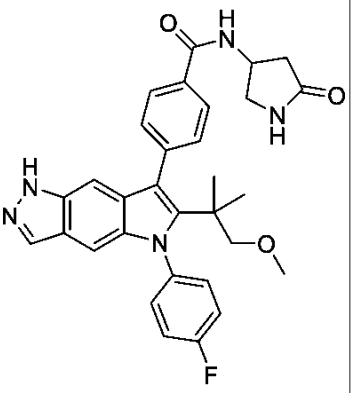
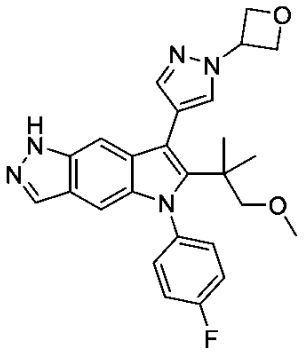
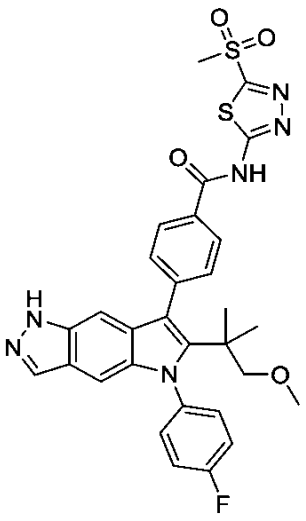
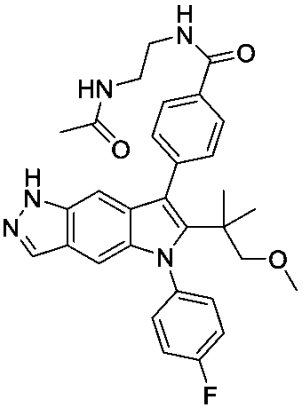
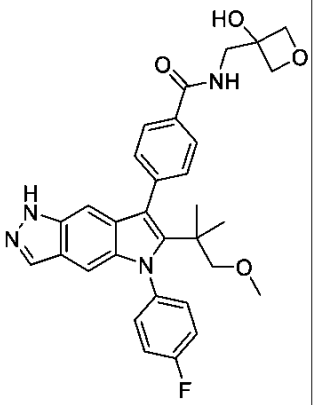
【表１－２１】

１８１	１８２	１８３
		
１８４	１８５	１８６
		
１８７	１８８	１８９
		

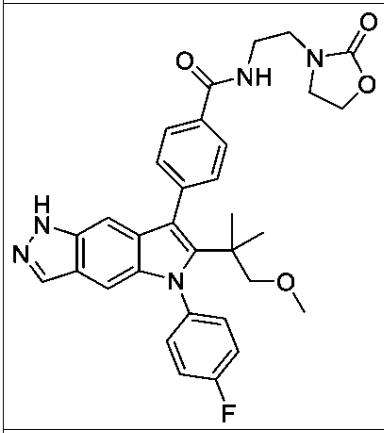
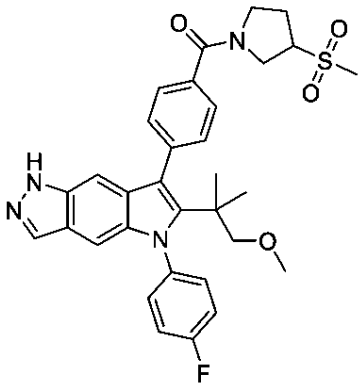
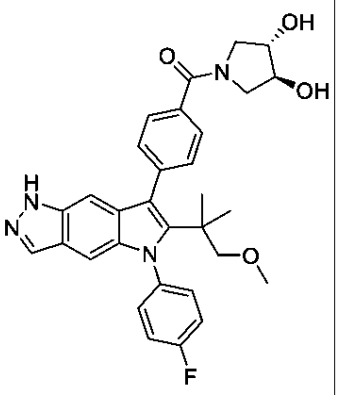
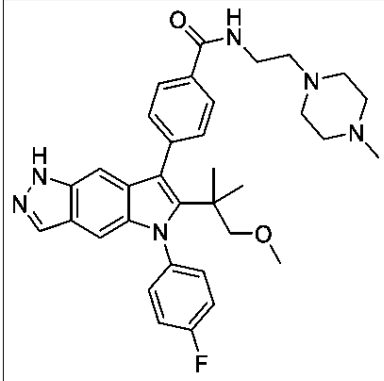
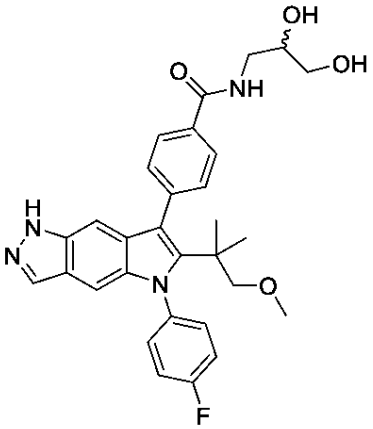
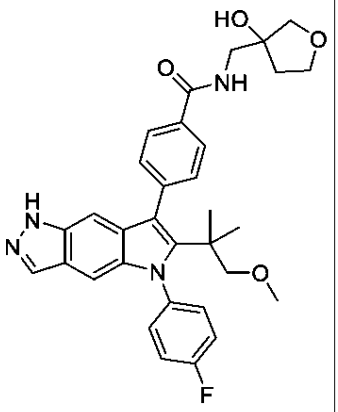
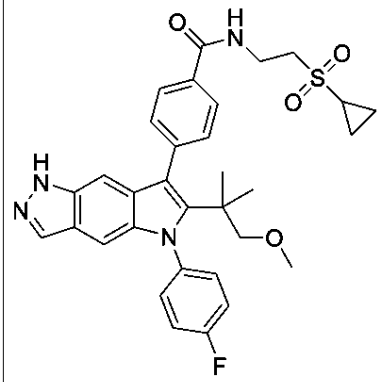
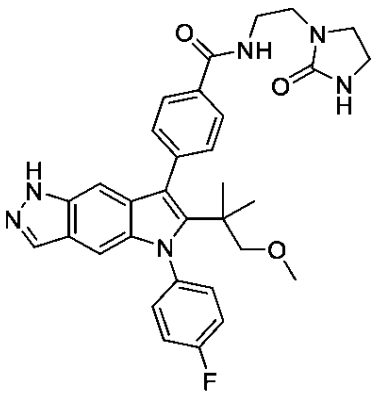
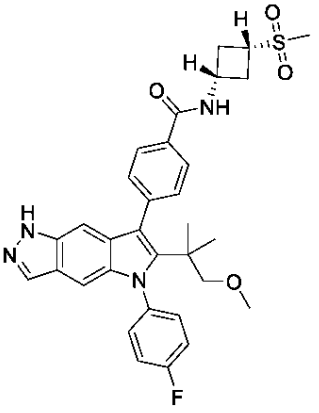
【表１－２２】

１９０	１９１	１９２
		
１９３	１９４	１９５
		
１９６	１９７	１９８
		

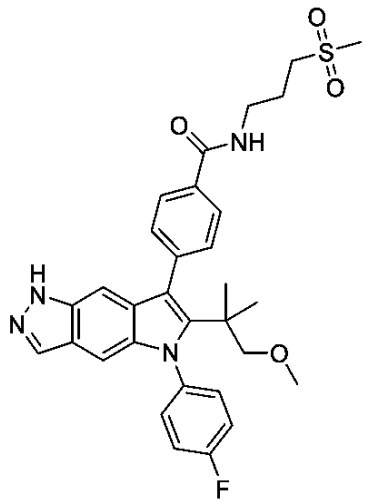
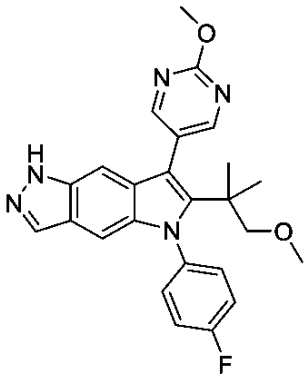
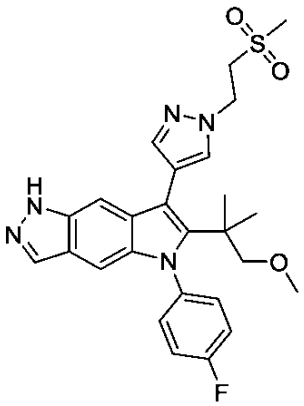
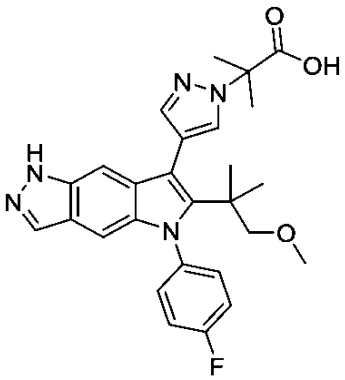
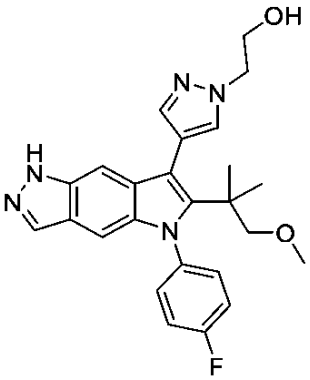
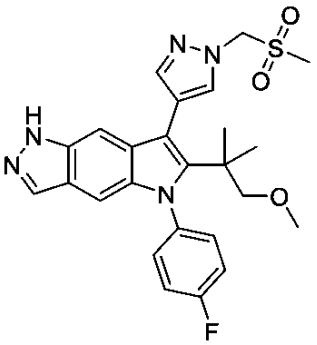
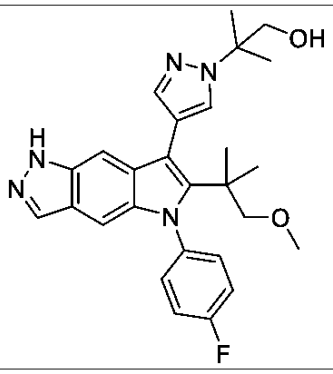
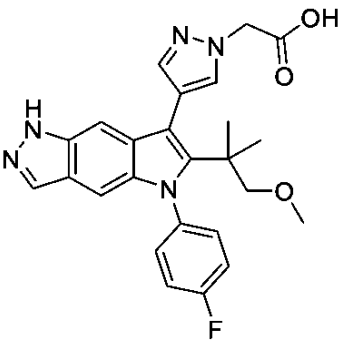
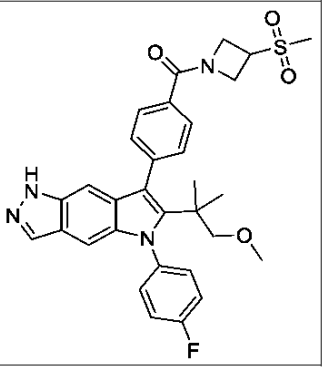
【表１－２３】

１９９	２００	２０１
		
２０２	２０３	２０４
		
２０５	２０６	２０７
		

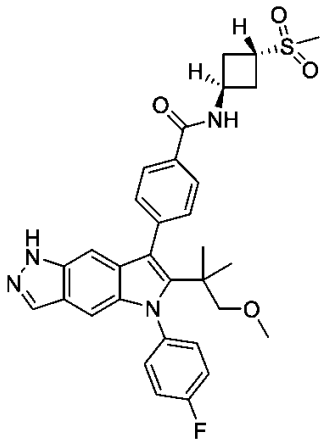
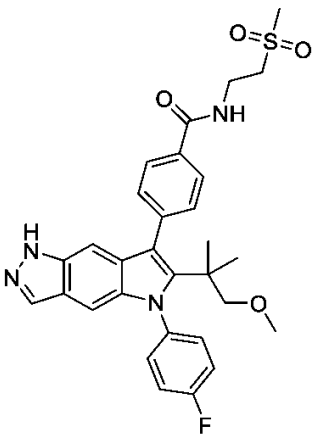
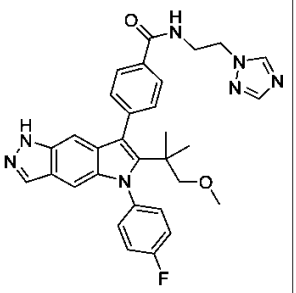
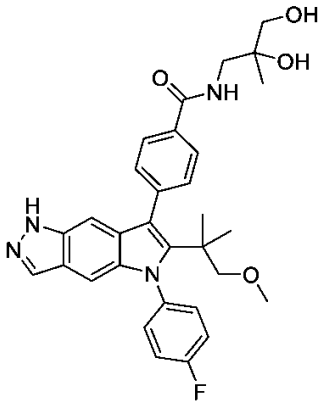
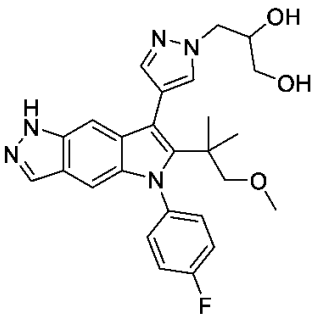
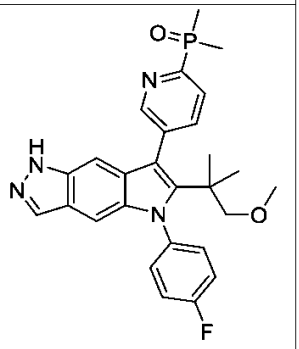
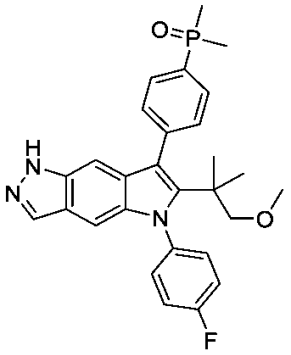
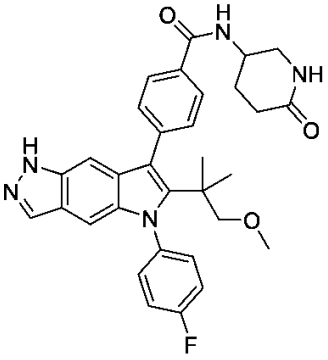
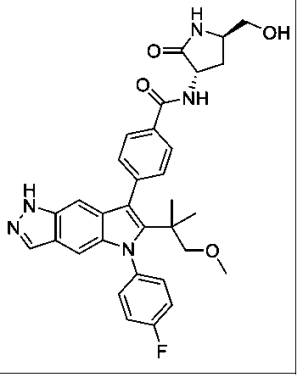
【表１－２４】

２０８	２０９	２１０
		
２１１	２１２	２１３
		
２１４	２１５	２１６
		

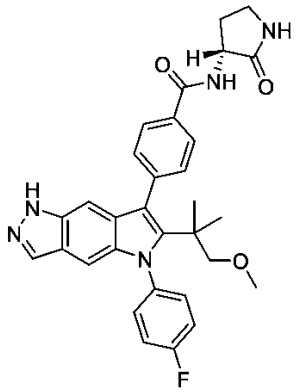
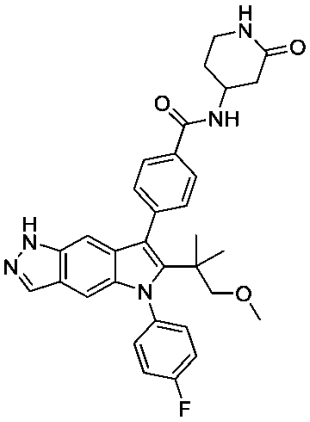
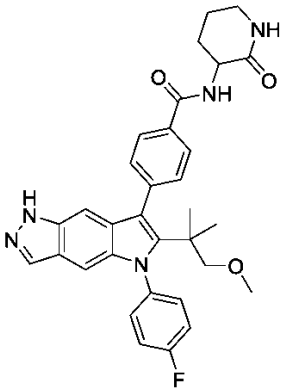
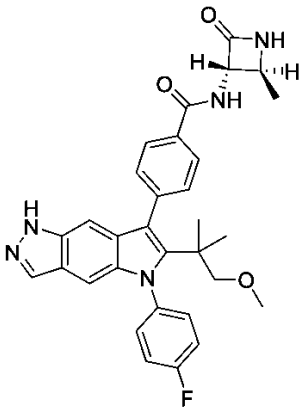
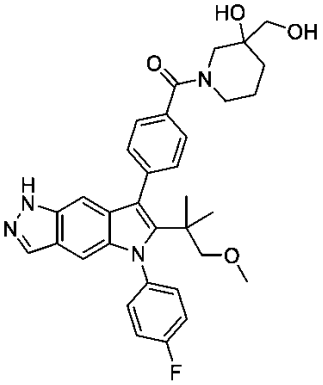
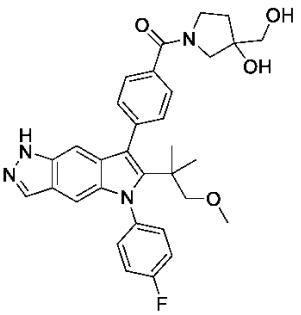
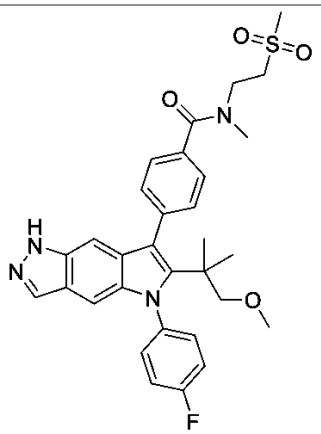
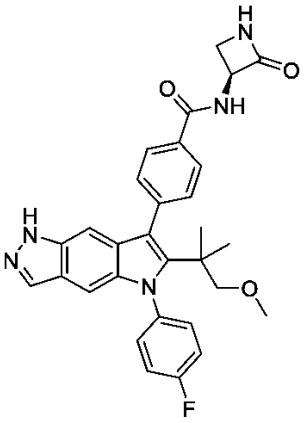
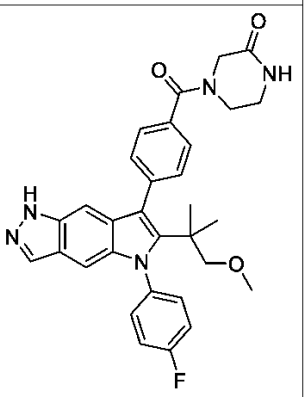
【表１－２５】

２１７	２１８	２１９
		
２２０	２２１	２２２
		
２２３	２２４	２２５
		

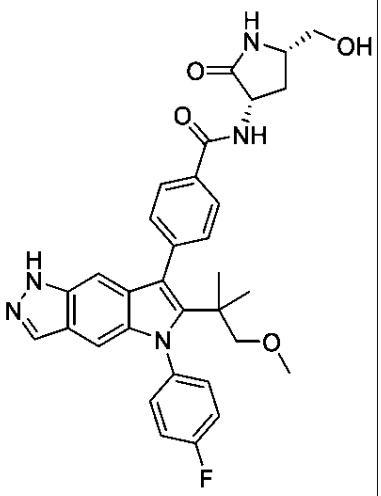
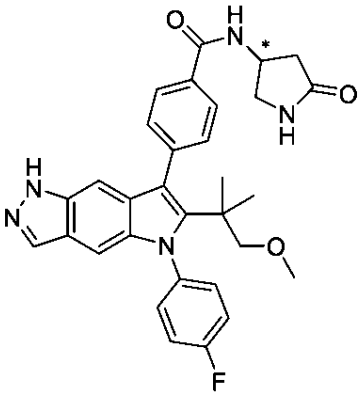
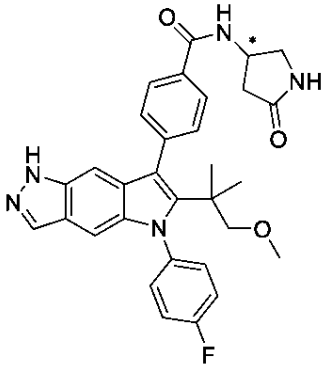
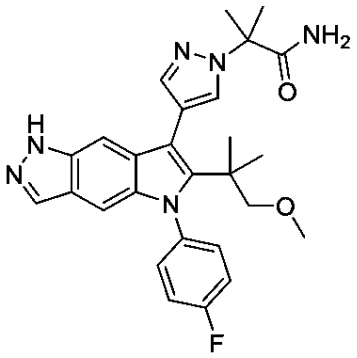
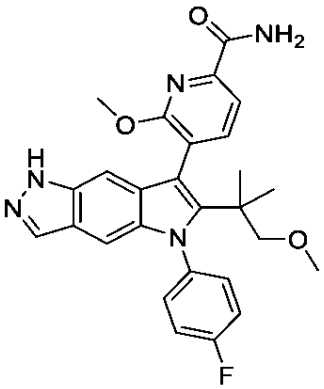
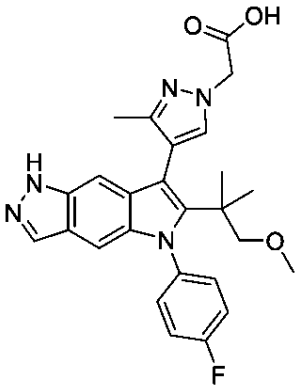
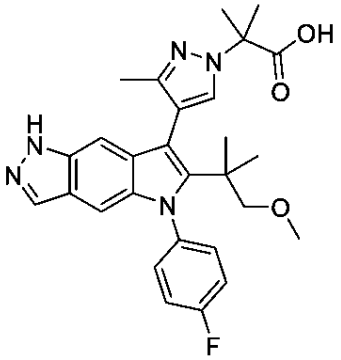
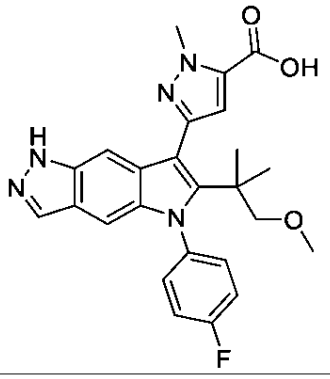
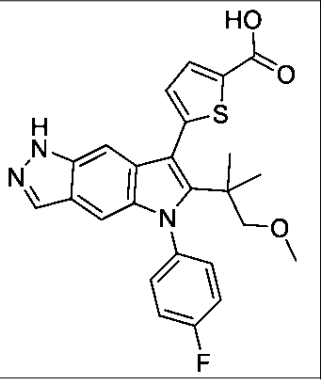
【表１－２６】

２２６	２２７	２２８
		
２２９	２３０	２３１
		
２３２	２３３	２３４
		

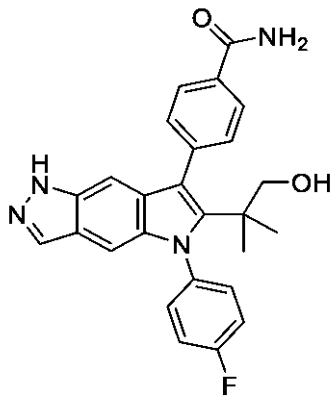
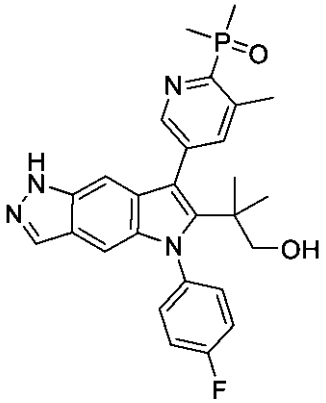
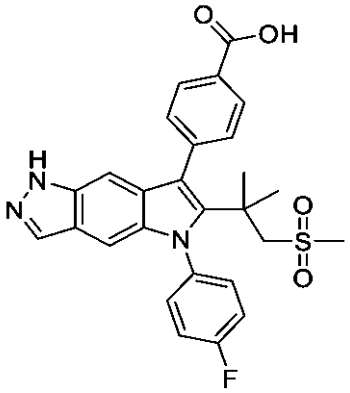
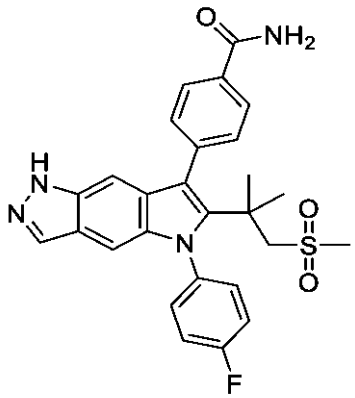
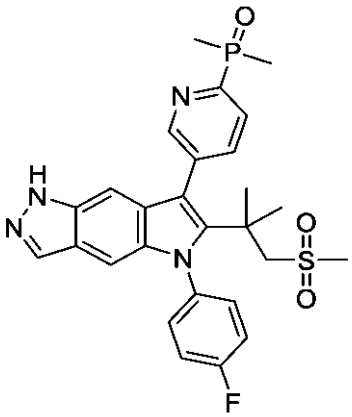
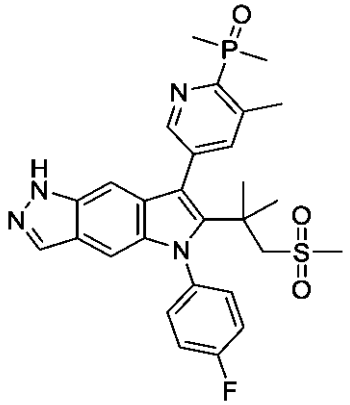
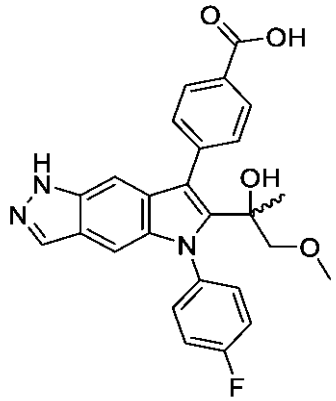
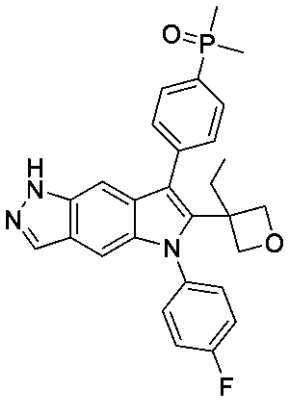
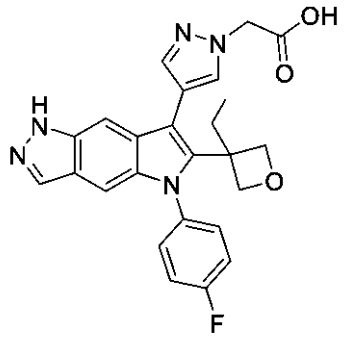
【表１－２７】

２３５	２３６	２３７
		
２３８	２３９	２４０
		
２４１	２４２	２４３
		

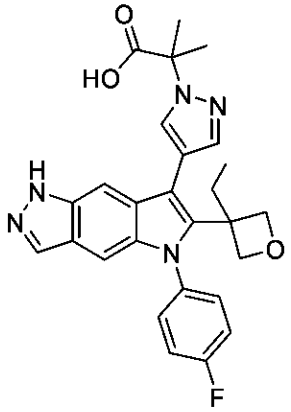
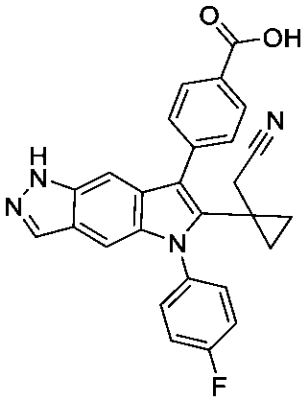
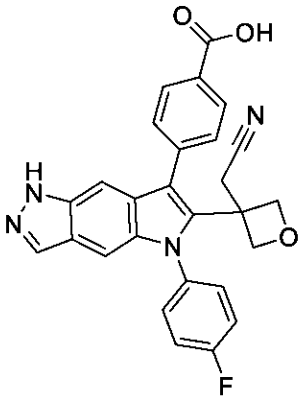
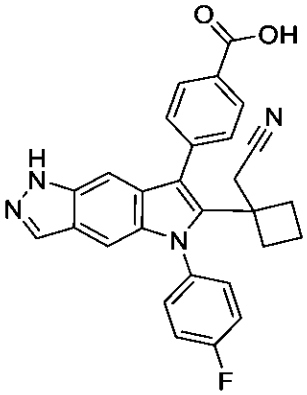
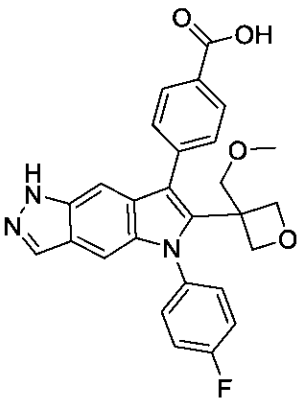
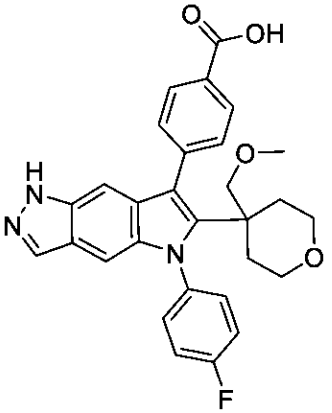
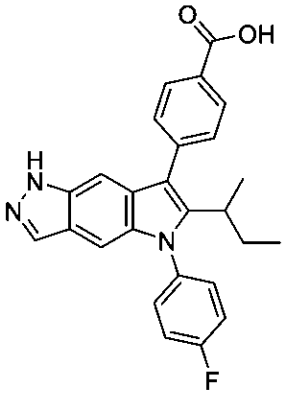
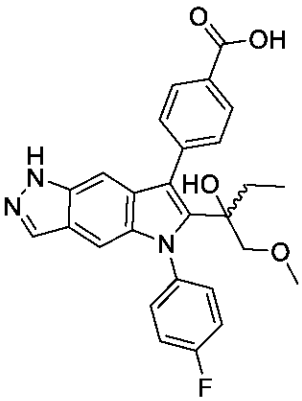
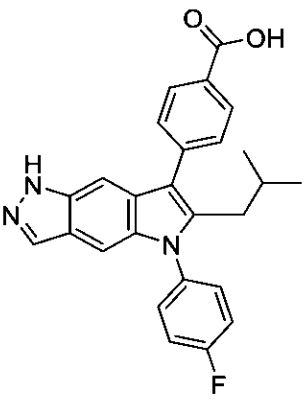
【表１－２８】

２４４	２４５	２４６
		
２４７	２４８	２４９
		
２５０	２５１	２５２
		

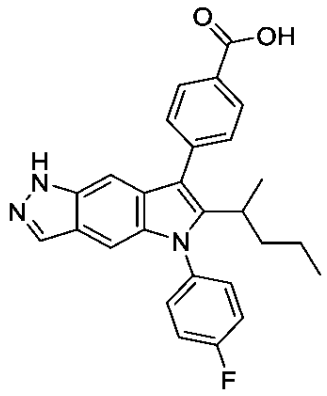
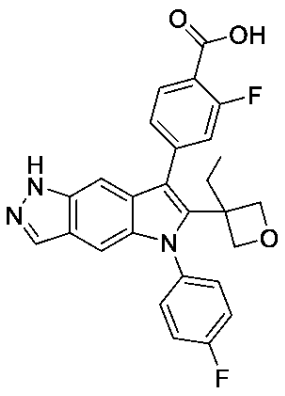
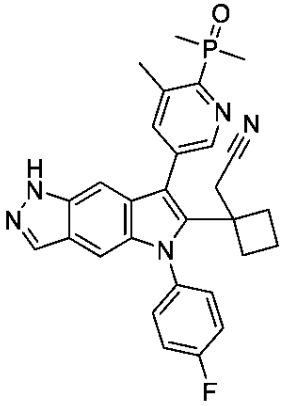
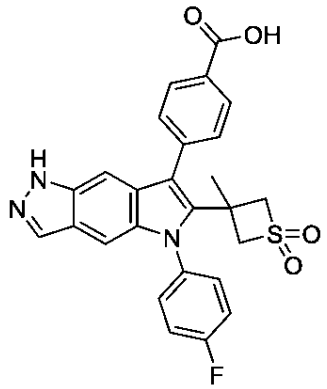
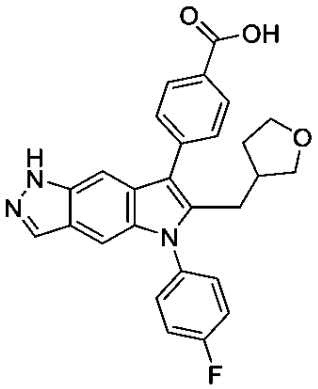
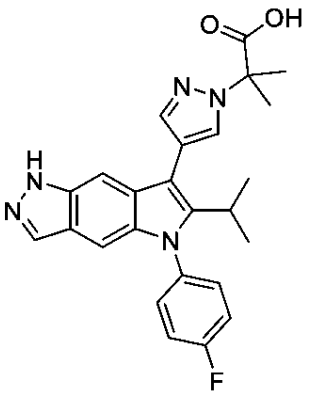
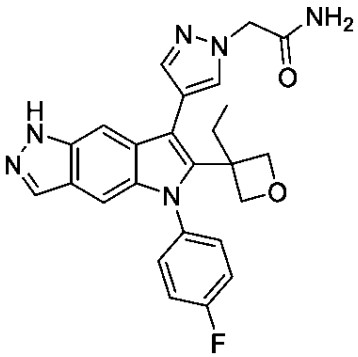
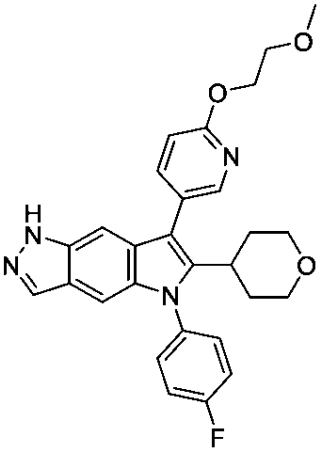
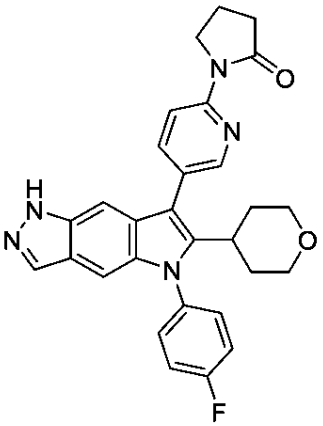
【表１－２９】

２５３	２５４	２５５
		
２５６	２５７	２５８
		
２５９	２６０	２６１
		

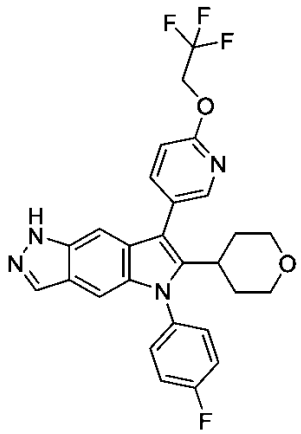
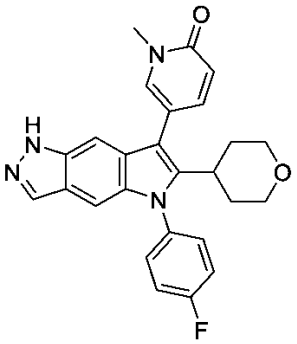
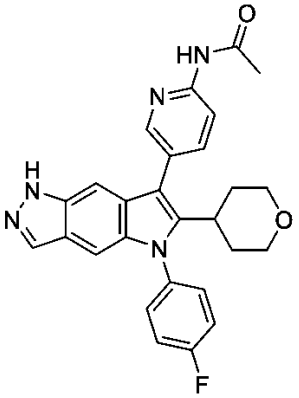
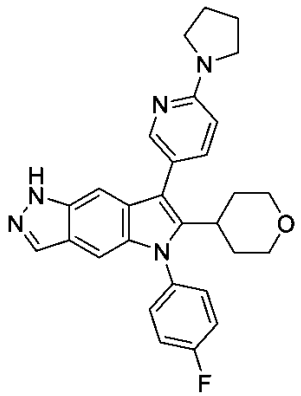
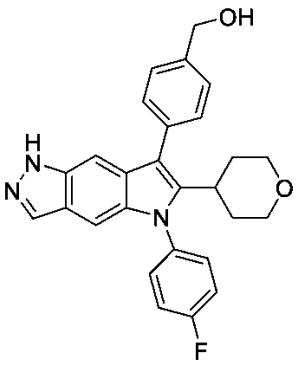
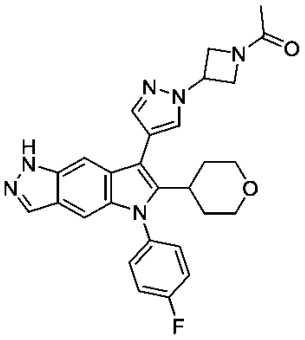
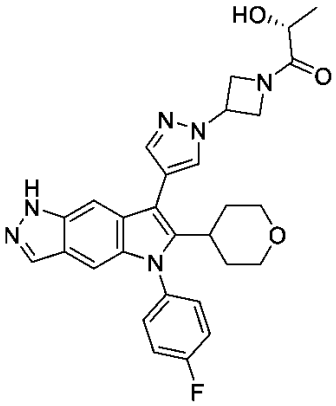
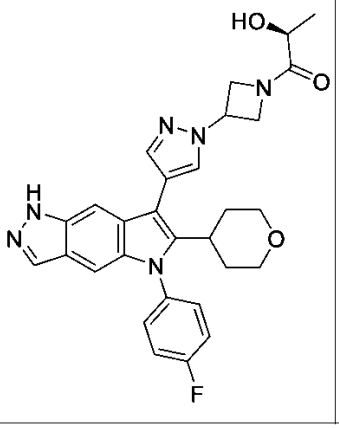
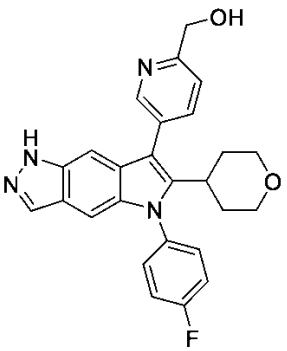
【表１－３０】

２６２	２６３	２６４
		
２６５	２６６	２６７
		
２６８	２６９	２７０
		

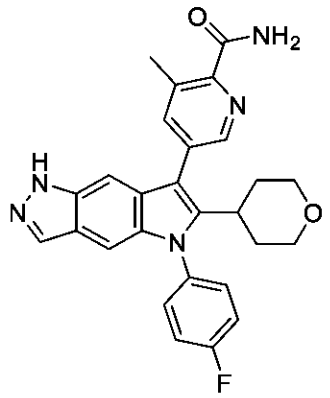
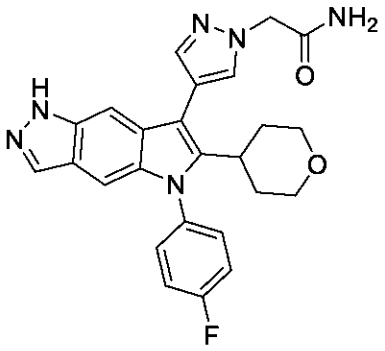
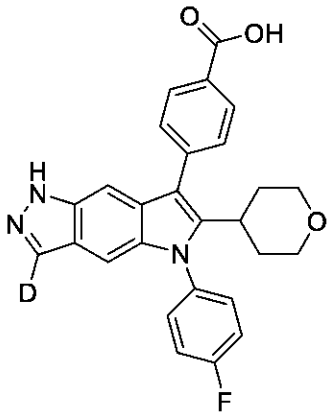
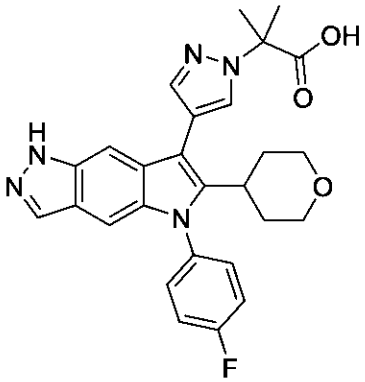
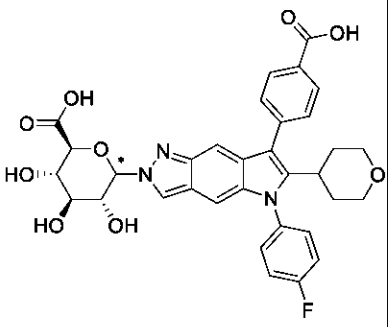
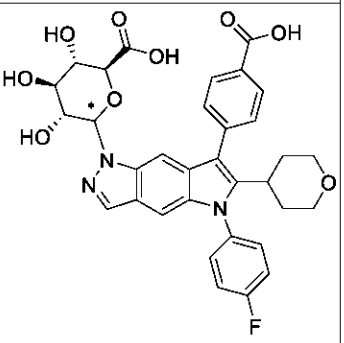
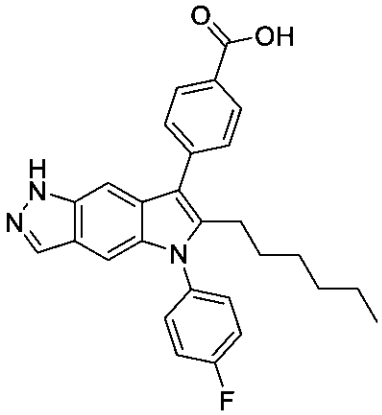
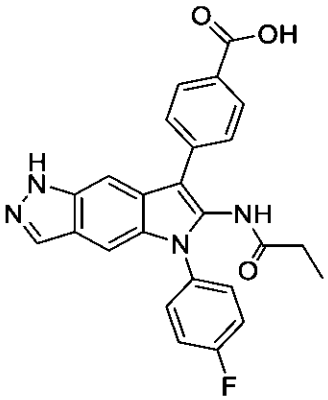
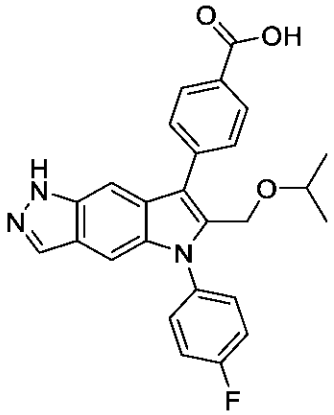
【表１－３１】

２７１	２７２	２７３
		
２７４	２７５	２７６
		
２７７	２７８	２７９
		

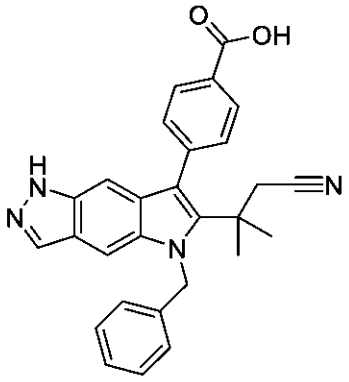
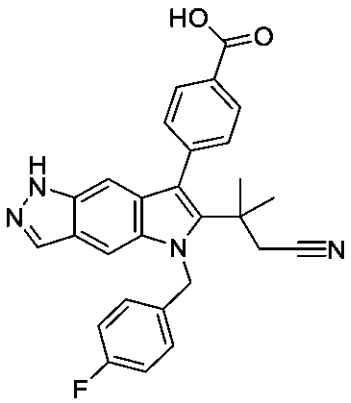
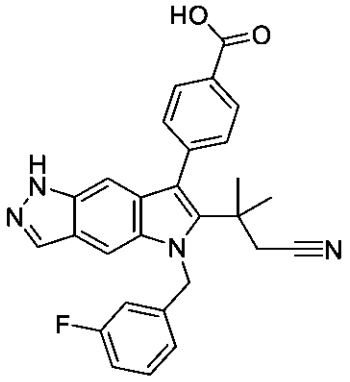
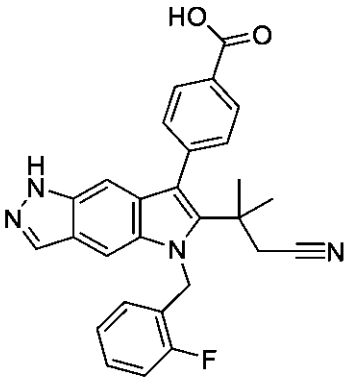
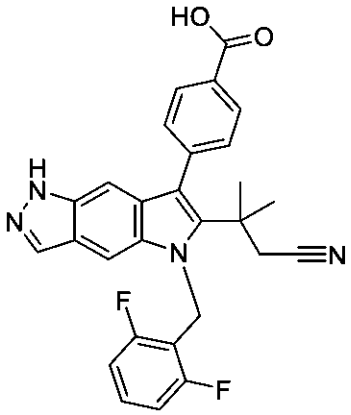
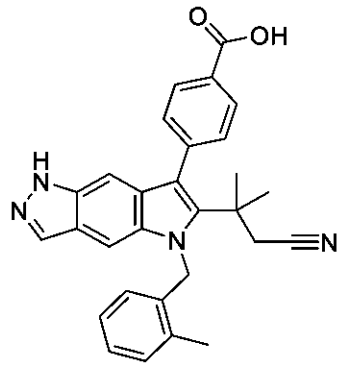
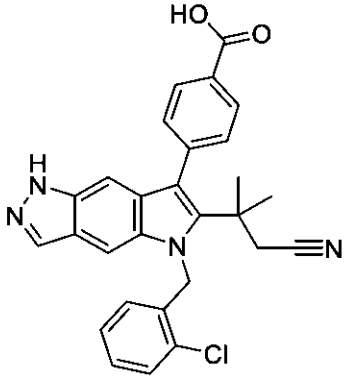
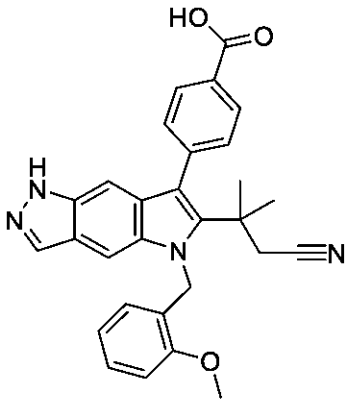
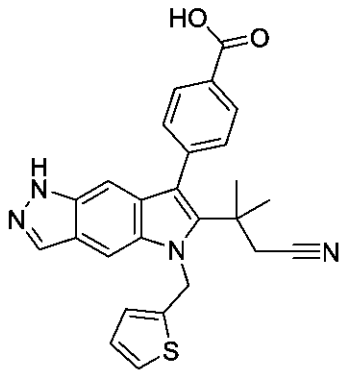
【表１－３２】

２８０	２８１	２８２
		
２８３	２８４	２８５
		
２８６	２８７	２８８
		

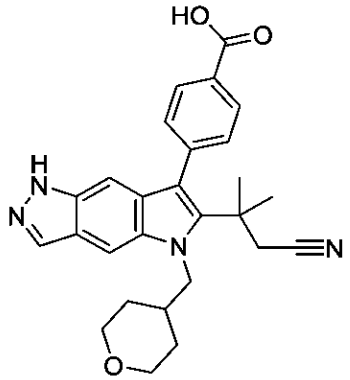
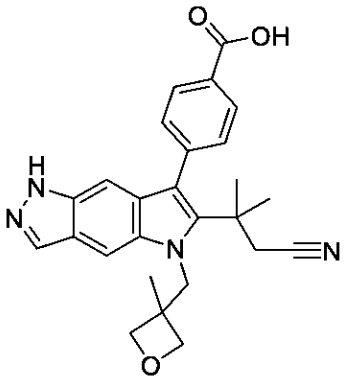
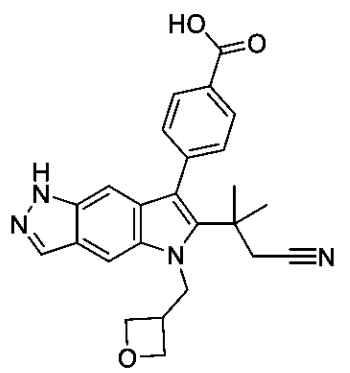
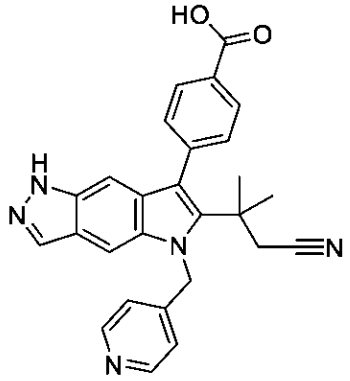
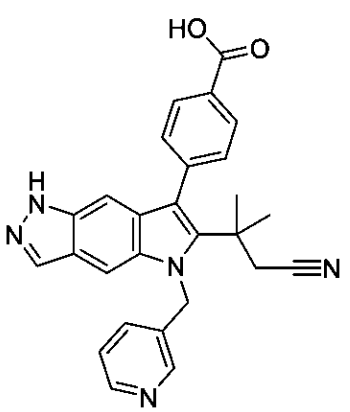
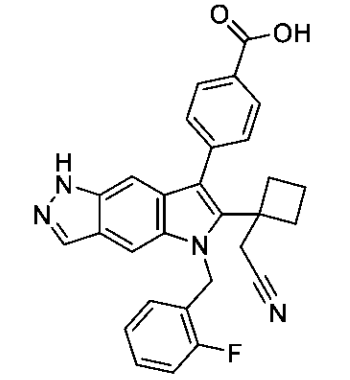
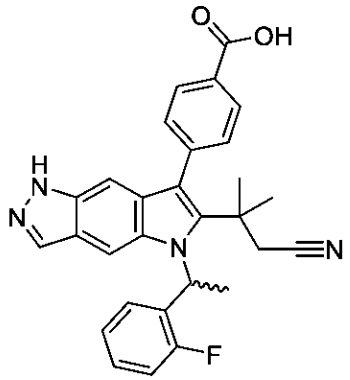
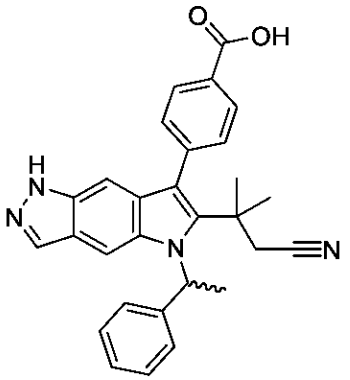
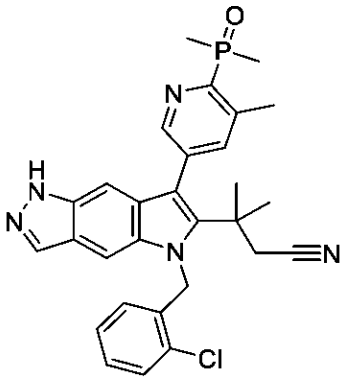
【表１－３３】

２８９	２９０	２９１
		
２９２	２９３	２９４
		
２９５	２９６	２９７
		

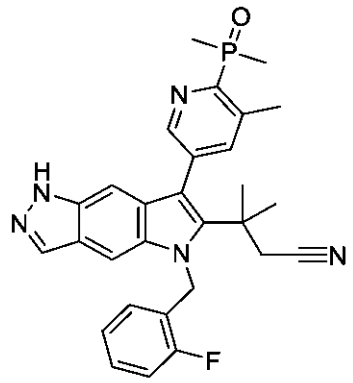
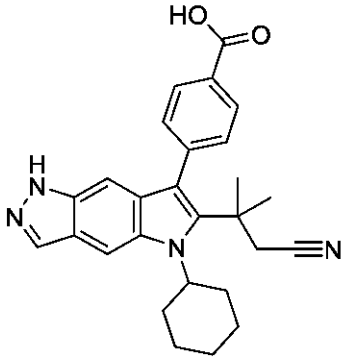
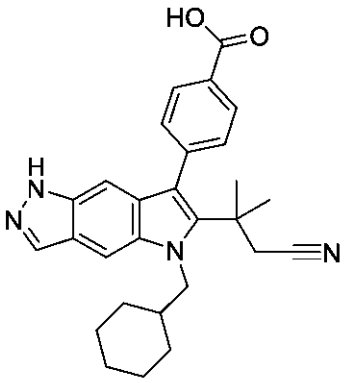
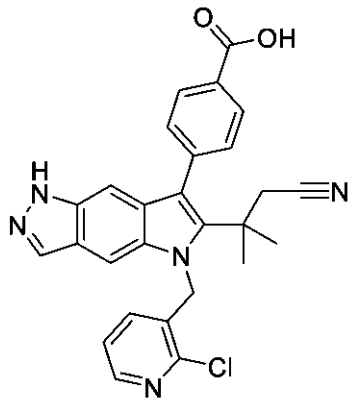
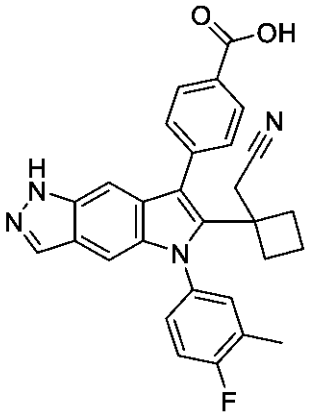
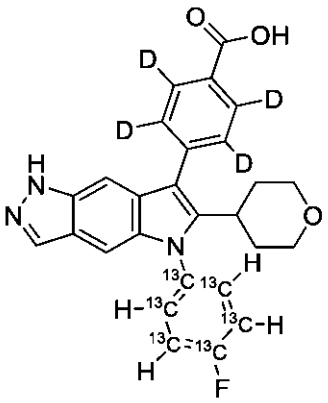
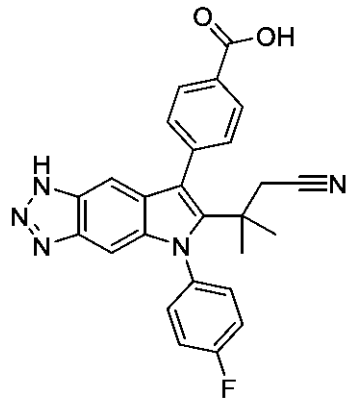
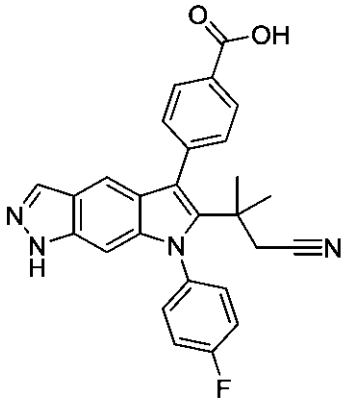
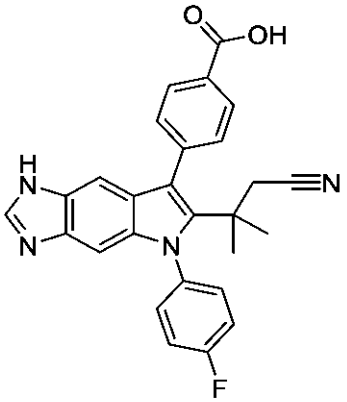
【表１－３４】

２９８	２９９	３００
		
３０１	３０２	３０３
		
３０４	３０５	３０６
		

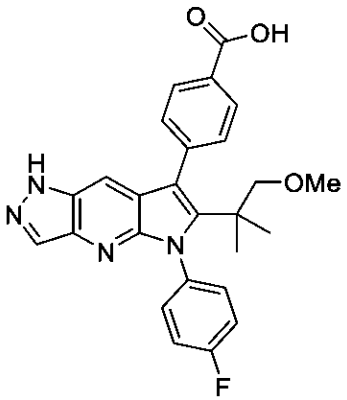
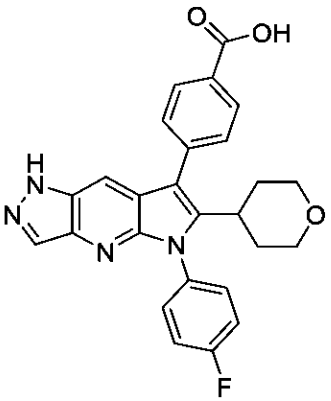
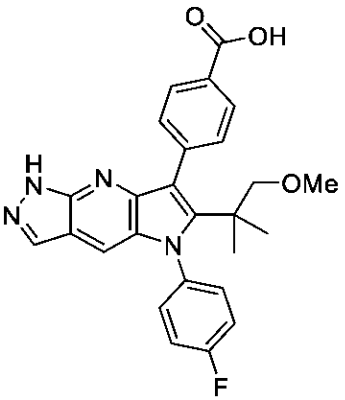
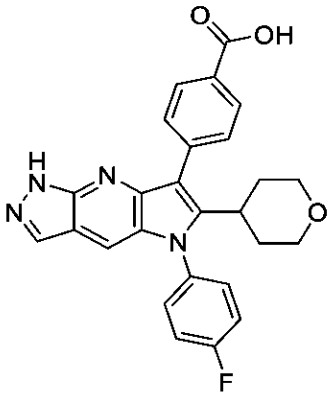
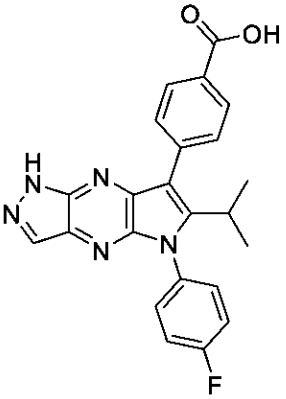
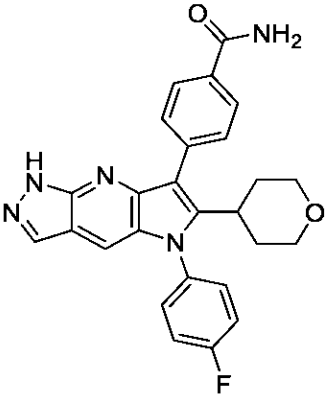
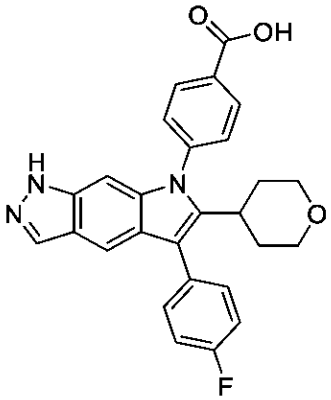
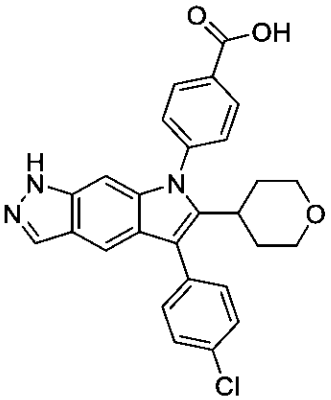
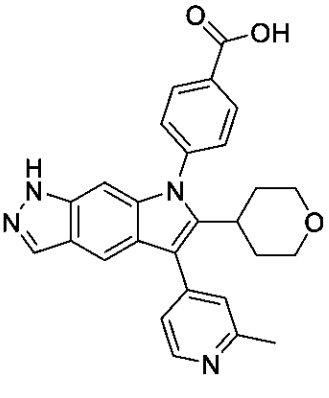
【表１－３５】

３０７	３０８	３０９
		
３１０	３１１	３１２
		
３１３	３１４	３１５
		

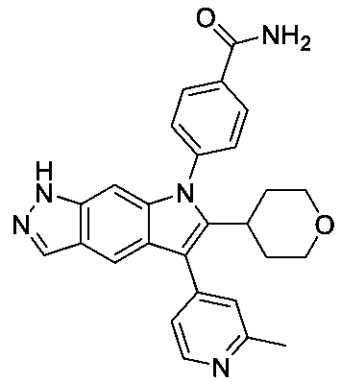
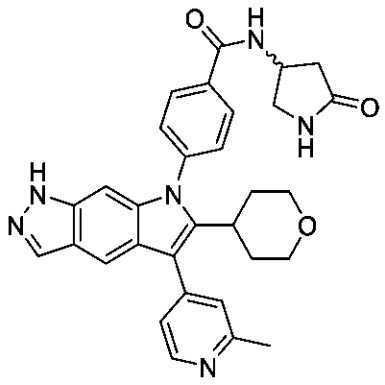
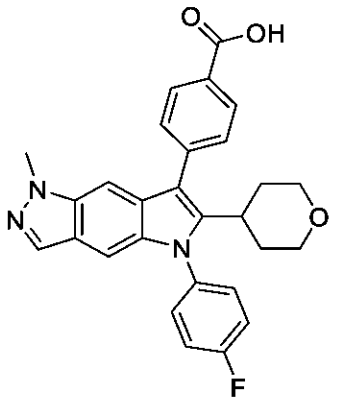
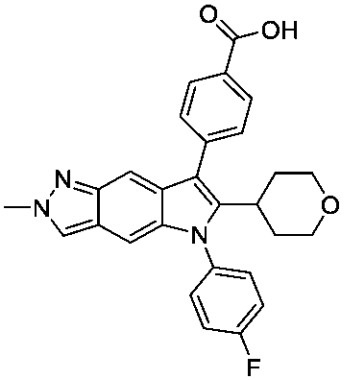
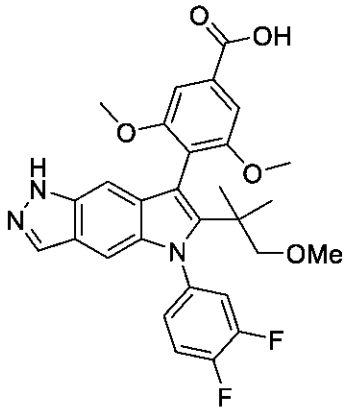
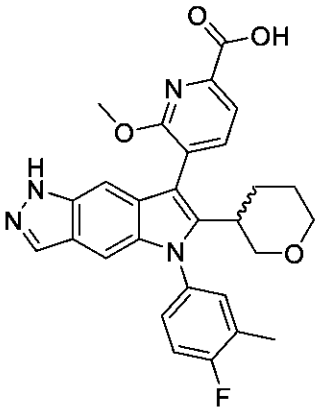
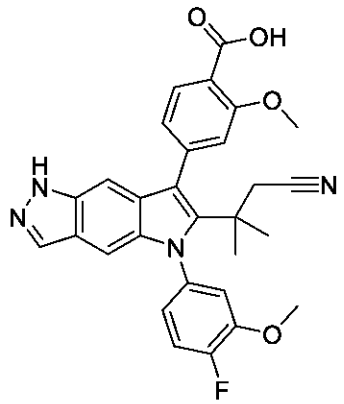
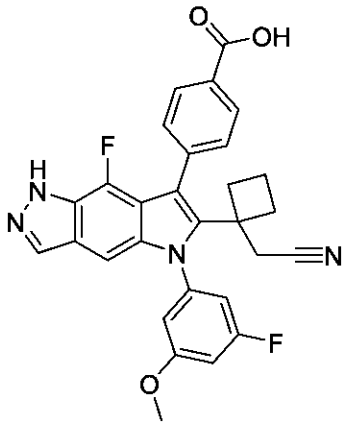
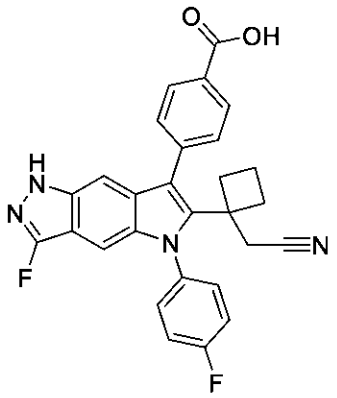
【表１－３６】

３１６	３１７	３１８
		
３１９	３２０	３２１
		
３２２	３２３	３２４
		

【表１－３７】

３２５	３２６	３２７
		
３２８	３２９	３３０
		
３３１	３３２	３３３
		

【表１－３８】

３３４	３３５	３３６
		
３３７	３３８	３３９
		
３４０	３４１	３４２
		

【０１３３】

本発明のいくつかの実施形態は、化合物１～３４２または式Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈの化合物の誘導体を含む。いくつかの実施形態において、誘導体は、シリコン誘導体であり、化合物１～３４２または式Ｉ、Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈの化合物から選択される化合物中の少なくとも１つの炭素原子がシリコンによって置き換えられている。いくつかの実施形態において、誘導体は、ホウ素誘導体であり、化合物１～３４２または式Ｉ、Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈの化合物から選択される化合物中の少なくとも１つの炭素原子が、ホウ素よって置き換えられている。他の実施形態において、誘導体は、リン酸誘導体であり、化合物１～３４２または式

Ｉ、Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈの化合物から選択される化合物中の少なくとも１個の炭素原子が、リンによって置き換えられている。ケイ素、ホウ素、およびリンの一般的な特性が、炭素の特性に類似しているため、ケイ素、ホウ素、またはリンによる炭素の置き換えは、炭素を含有する元の化合物と類似の生物学的活性を有する化合物を生じ得る。

【０１３４】

いくつかの実施形態において、誘導体は、ケイ素誘導体であり、化合物１～３４２または式Ｉ、Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈの化合物から選択される化合物中の１個の炭素原子が、ケイ素によって置き換えられている。他の実施形態において、２個の炭素原子は、ケイ素によって置き換えられている。ケイ素によって置き換えられる炭素は、非芳香族炭素であり得る。いくつかの実施形態において、ｔｅｒｔ－ブチル部分の４級炭素原子は、ケイ素によって置き換えられ得る。ある特定の実施形態において、本発明のケイ素誘導体は、重水素によって置き換えられる１個以上の水素原子を含み得る。例えば、炭素がケイ素に置き換えられているｔｅｒｔ－ブチル部分の１個以上の水素は、重水素によって置き換えられ得る。他の実施形態において、化合物１～３４２または式Ｉ、Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈの化合物から選択される化合物のケイ素誘導体は、複素環に組み込まれたケイ素を有し得る。

【０１３５】

化合物３３の固体形態

いくつかの実施形態において、化合物３３は、非晶質固体である。いくつかの実施形態において、化合物３３は、結晶性固体である。いくつかの実施形態において、化合物３３は、化合物３３の形態Ａの形態である。いくつかの実施形態において、化合物３３は、化合物３３の形態Ｂの形態である。いくつかの実施形態において、化合物３３は、化合物３３のジクロロメタン（ＤＣＭ）溶媒和物形態Ａの形態である。いくつかの実施形態において、化合物３３は、化合物３３の水和物形態Ａの形態である。いくつかの実施形態において、化合物３３は、化合物３３のメタノール（ＭｅＯＨ）／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物形態Ａの形態である。いくつかの実施形態において、化合物３３は、化合物３３の形態Ｃの形態である。いくつかの実施形態において、化合物３３は、化合物３３の形態Ｄの形態である。いくつかの実施形態において、化合物３３は、化合物３３の形態Ｅの形態である。いくつかの実施形態において、化合物３３は、化合物３３の形態のＦの形態である。いくつかの実施形態において、化合物３３は、化合物３３の形態Ｇの形態である。いくつかの実施形態において、化合物３３は、化合物３３の形態Ｈの形態である。いくつかの実施形態において、化合物３３は、化合物３３の形態Ｉの形態である。いくつかの実施形態において、化合物３３は、化合物３３のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）溶媒和物形態Ａの形態である。いくつかの実施形態において、化合物３３は、化合物３３の形態Ｊの形態である。いくつかの実施形態において、化合物３３は、化合物３３の形態Ｋの形態である。いくつかの実施形態において、化合物３３は、化合物３３の形態Ｌの形態である。いくつかの実施形態において、化合物３３は、化合物３３の２－メチルテトラヒドロフラン（Ｍｅ－ＴＨＦ）溶媒和物形態Ａの形態である。いくつかの実施形態において、化合物３３は、化合物３３の形態Ｍの形態である。いくつかの実施形態において、化合物３３は、化合物３３の形態Ｎの形態である。いくつかの実施形態において、化合物３３は、化合物３３の形態Ｏの形態である。いくつかの実施形態において、化合物３３は、化合物３３のカリウム塩形態Ａの形態である。いくつかの実施形態において、化合物３３は、化合物３３のカリウム塩形態Ｂの形態である。いくつかの実施形態において、化合物３３は、化合物３３のカリウム塩形態Ｃの形態である。いくつかの実施形態において、化合物３３は、上述のうちのいずれかの２つ以上の混合物である。

【０１３６】

１．化合物３３の形態Ａ

いくつかの実施形態において、化合物３３は、結晶形態Ａを含む結晶性固体である。い

くつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３の形態Ａを３０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ａを４０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ａを５０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ａを６０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ａを７０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ａを７５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ａを８０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ａを８５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ａを９０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ａを９５％～９９％含む。

【０１３７】

したがって、いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ａは、実質的に結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ａは、実質的に純粋な結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ａは、Ｃｕ　Ｋα放射線の入射ビームを用いたＸ線粉末回折分析によって生成されるＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。図１Ａは、室温での化合物３３の形態ＡのＸ線粉末回折図を提供する。

【０１３８】

いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ａは、１５．５±０．２°２θ、１７．５±０．２°２θ、１９．２±０．２°２θ、および１９．５±０．２°２θのうちの１つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ａは、１５．５±０．２°２θ、１７．５±０．２°２θ、１９．２±０．２°２θ、および１９．５±０．２°２θでシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ａは、（ａ）１９．２±０．２°２θ、１９．５±０．２°２θ、１５．５±０．２°２θ、および１７．５±０．２°２θのシグナル、ならびに（ｂ）１１．０±０．２°２θ、１４．２±０．２°２θ、１６．０±０．２°２θ、１６．２±０．２°２θ、２０．９±０．２°２θ、２１．３±０．２°２θ、２１．８±０．２°２θ、および２５．５±０．２°２θから選択される少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、または少なくとも５つのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ａは、１１．０±０．２°２θ、１４．２±０．２°２θ、１５．５±０．２°２θ、１６．０±０．２°２θ、１６．２±０．２°２θ、１７．５±０．２°２θ、１９．２±０．２°２θ、１９．５±０．２°２θ、２０．９±０．２°２θ、２１．３±０．２°２θ、２１．８±０．２°２θ、および２５．５±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。

【０１３９】

いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ａは、図１Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。

【０１４０】

いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ａは、１７３．５±０．２ｐｐｍ、１４２．９±０．２ｐｐｍ、１３６．５±０．２ｐｐｍ、１３１．８±０．２ｐｐｍ、１２７．９±０．２ｐｐｍ、１１２．８±０．２ｐｐｍ、９５．０±０．２ｐｐｍ、６７．４±０．２ｐｐｍ、および３０．８±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも１つのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物Ｉのナトリウム塩水和物形態Ａは、１７３．５±０．２ｐｐｍ、１４２．９±０．２ｐｐｍ、１３６．５±０．２ｐｐｍ、１３１．８±０．２ｐｐｍ、１２７．９

±０．２ｐｐｍ、１１２．８±０．２ｐｐｍ、９５．０±０．２ｐｐｍ、６７．４±０．２ｐｐｍ、および３０．８±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも２つのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ａは、１７３．５±０．２ｐｐｍ、１４２．９±０．２ｐｐｍ、１３６．５±０．２ｐｐｍ、１３１．８±０．２ｐｐｍ、１２７．９±０．２ｐｐｍ、１１２．８±０．２ｐｐｍ、９５．０±０．２ｐｐｍ、６７．４±０．２ｐｐｍ、および３０．８±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも３つのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ａは、１７３．５±０．２ｐｐｍ、１４２．９±０．２ｐｐｍ、１３６．５±０．２ｐｐｍ、１３１．８±０．２ｐｐｍ、１２７．９±０．２ｐｐｍ、１１２．８±０．２ｐｐｍ、９５．０±０．２ｐｐｍ、６７．４±０．２ｐｐｍ、および３０．８±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも４つのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ａは、１７３．５±０．２ｐｐｍ、１４２．９±０．２ｐｐｍ、１３６．５±０．２ｐｐｍ、１３１．８±０．２ｐｐｍ、１２７．９±０．２ｐｐｍ、１１２．８±０．２ｐｐｍ、９５．０±０．２ｐｐｍ、６７．４±０．２ｐｐｍ、および３０．８±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも５つのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ａは、１７３．５±０．２ｐｐｍ、１４２．９±０．２ｐｐｍ、１３６．５±０．２ｐｐｍ、１３１．８±０．２ｐｐｍ、１２７．９±０．２ｐｐｍ、１１２．８±０．２ｐｐｍ、９５．０±０．２ｐｐｍ、６７．４±０．２ｐｐｍ、および３０．８±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも６つ、少なくとも７つ、または少なくとも８つのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ａは、１７３．５±０．２ｐｐｍ、１４２．９±０．２ｐｐｍ、１３６．５±０．２ｐｐｍ、１３１．８±０．２ｐｐｍ、１２７．９±０．２ｐｐｍ、１１２．８±０．２ｐｐｍ、９５．０±０．２ｐｐｍ、６７．４±０．２ｐｐｍ、および３０．８±０．２ｐｐｍでのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ａは、図１Ｂと実質的に類似した^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルによって特徴付けられる。

【０１４１】

いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ａは、－１０９．３±０．２ｐｐｍでのピークを有する^{19}Ｆ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ａは、図１Ｃと実質的に類似した^{19}Ｆ　ｓｓＮＭＲスペクトルによって特徴付けられる。

【０１４２】

本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ａを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ａを含む。いくつかの実施形態において、本組成物は、化合物３３の形態Ａから本質的になる。

【０１４３】

本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ａを作製する方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ａは、

（ａ）メチル４－（５－（４－フルオロフェニル）－１－ピバロイル－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエートを、第１の有機溶媒および第１の塩基と接触させて、第１の反応混合物を形成することと、

（ｂ）水および第１の酸を第１の反応混合物に添加することと、

（ｃ）ステップ（ｂ）からの有機部分を単離し、アルコールを添加し、水を有機部分に任意に添加し、蒸留によって混合物を濃縮することと、

（ｄ）化合物４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸を、ステップ（ｃ）からの混合物から単離し、材料を乾燥させて、すべての水分含量を除去することと、によっ

て調製される。

【０１４４】

２．化合物３３の形態Ｂ

いくつかの実施形態において、化合物３３は、結晶形態Ｂを含む結晶性固体である。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３の形態Ｂを３０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｂを４０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｂを５０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｂを６０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｂを７０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｂを７５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｂを８０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｂを８５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｂを９０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｂを９５％～９９％含む。

【０１４５】

したがって、いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｂは、実質的に結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｂは、実質的に純粋な結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｂは、Ｃｕ　Ｋα放射線の入射ビームを用いたＸ線粉末回折分析によって生成されるＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。図２Ａは、室温での化合物３３の形態ＢのＸ線粉末回折図を提供する。

【０１４６】

いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｂは、２０．２±０．２°２θ、９．２±０．２°２θ、４．５±０．２°２θ、および１５．１±０．２°２θのうちの１つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｂは、２０．２±０．２°２θ、９．２±０．２°２θ、４．５±０．２°２θ、および１５．１±０．２°２θでシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｂは、（ａ）２０．２±０．２°２θ、９．２±０．２°２θ、４．５±０．２°２θ、および１５．１±０．２°２θのシグナル、ならびに（ｂ）９．９±０．２°２θ、１１．０±０．２°２θ、１２．７±０．２°２θ、１４．３±０．２°２θ、１６．２±０．２°２θ、１６．８±０．２°２θ、１７．１±０．２°２θ、１８．１±０．２°２θ、１８．４±０．２°２θ、１９．８±０．２°２θ、２０．６±０．２°２θ、２１．４±０．２°２θ、２２．３±０．２°２θ、２３．６±０．２°２θ、２４．７±０．２°２θ、２６．６±０．２°２θ、２７．４±０．２°２θ、および２８．９±０．２°２θから選択される少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、または少なくとも１０のシグナル、を有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。

【０１４７】

いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｂは、図２Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。

【０１４８】

いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｂは、１６７．９±０．２ｐｐｍ、１４３．９±０．２ｐｐｍ、１３３．１±０．２ｐｐｍ、１３０．１±０．２ｐｐｍ、１２０．４±０．２ｐｐｍ、１００．９±０．２ｐｐｍ、３４．１±０．２ｐｐｍ、および３１．９±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも１つのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲ

スペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物Ｉのナトリウム塩水和物形態Ｂは、１６７．９±０．２ｐｐｍ、１４３．９±０．２ｐｐｍ、１３３．１±０．２ｐｐｍ、１３０．１±０．２ｐｐｍ、１２０．４±０．２ｐｐｍ、１００．９±０．２ｐｐｍ、３４．１±０．２ｐｐｍ、および３１．９±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも２つのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｂは、１６７．９±０．２ｐｐｍ、１４３．９±０．２ｐｐｍ、１３３．１±０．２ｐｐｍ、１３０．１±０．２ｐｐｍ、１２０．４±０．２ｐｐｍ、１００．９±０．２ｐｐｍ、３４．１±０．２ｐｐｍ、および３１．９±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも３つのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｂは、１６７．９±０．２ｐｐｍ、１４３．９±０．２ｐｐｍ、１３３．１±０．２ｐｐｍ、１３０．１±０．２ｐｐｍ、１２０．４±０．２ｐｐｍ、１００．９±０．２ｐｐｍ、３４．１±０．２ｐｐｍ、および３１．９±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも４つのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｂは、１６７．９±０．２ｐｐｍ、１４３．９±０．２ｐｐｍ、１３３．１±０．２ｐｐｍ、１３０．１±０．２ｐｐｍ、１２０．４±０．２ｐｐｍ、１００．９±０．２ｐｐｍ、３４．１±０．２ｐｐｍ、および３１．９±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも５つのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｂは、１６７．９±０．２ｐｐｍ、１４３．９±０．２ｐｐｍ、１３３．１±０．２ｐｐｍ、１３０．１±０．２ｐｐｍ、１２０．４±０．２ｐｐｍ、１００．９±０．２ｐｐｍ、３４．１±０．２ｐｐｍ、および３１．９±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも６つまたは少なくとも７つのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｂは、１６７．９±０．２ｐｐｍ、１４３．９±０．２ｐｐｍ、１３３．１±０．２ｐｐｍ、１３０．１±０．２ｐｐｍ、１２０．４±０．２ｐｐｍ、１００．９±０．２ｐｐｍ、３４．１±０．２ｐｐｍ、および３１．９±０．２ｐｐｍでのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｂは、図２Ｂと実質的に類似した^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルによって特徴付けられる。

【０１４９】

いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｂは、－１１０．２±０．２ｐｐｍ、１１１．６±０．２ｐｐｍ、および－１１５．６±０．２ｐｐｍのうちの１つ以上でのピークを有する^{19}Ｆ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｂは、－１１０．２±０．２ｐｐｍ、１１１．６±０．２ｐｐｍ、および－１１５．６±０．２ｐｐｍでのピークを有する^{19}Ｆ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｂは、図２Ｃと実質的に類似した^{19}Ｆ　ｓｓＮＭＲスペクトルによって特徴付けられる。

【０１５０】

本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ｂを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ｂを含む。いくつかの実施形態において、本組成物は、化合物３３の形態Ｂから本質的になる。

【０１５１】

本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ｂを作製する方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｂは、化合物３３の形態ＡをＤＣＭ中に懸濁し、撹拌し、および空気乾燥固体を単離することによって調製される。

【０１５２】

３．化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａ

いくつかの実施形態において、化合物３３は、結晶性ＤＣＭ溶媒和物形態Ａを含む結晶性固体である。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａを３０％～９９％含む。いくつかの実

施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａを４０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａを５０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａを６０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａを７０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａを７５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａを８０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａを８５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａを９０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａを９５％～９９％含む。

【０１５３】

したがって、いくつかの実施形態において、化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａは、実質的に結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａは、実質的に純粋な結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ａは、Ｃｕ　Ｋα放射線の入射ビームを用いたＸ線粉末回折分析によって生成されるＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。図３Ａは、室温での化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態ＡのＸ線粉末回折図を提供する。

【０１５４】

いくつかの実施形態において、化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａは、２０．９±０．２°２θ、１８．３±０．２°２θ、および１４．４±０．２°２θのうちの１つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａは、２０．９±０．２°２θ、１８．３±０．２°２θ、および１４．４±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａは、（ａ）２０．９±０．２°２θ、１８．３±０．２°２θ、および１４．４±０．２°２θのシグナル、ならびに（ｂ）７．１±０．２°２θ、８．８±０．２°２θ、９．０±０．２°２θ、１０．１±０．２°２θ、１３．３±０．２°２θ、１３．９±０．２°２θ、１７．２±０．２°２θ、２０．３±０．２°２θ、２１．７±０．２°２θ、２２．６±０．２°２θ、２２．８±０．２°２θ、２３．４±０．２°２θ、２４．０±０．２°２θ、２６．６±０．２°２θ、２７．１±０．２°２θ、２８．３±０．２°２θから選択される少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも８つ、または少なくとも１０のシグナル、を有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。

【０１５５】

いくつかの実施形態において、化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａは、図３Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。

【０１５６】

本発明の別の態様は、化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、実質的に純粋な結晶性化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａを含む。いくつかの実施形態において、本組成物は、化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａから本質的になる。

【０１５７】

本発明の別の態様は、化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａを作製する方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａは、化合物３３の形態ＡをＤＣＭ、ＥｔＯＨ、およびＴＨＦ（約５４：３６：１０体積）の混合物中に懸濁し、

撹拌し、次いで固体を単離することによって調製される。

【０１５８】

４．化合物３３の水和物形態Ａ

いくつかの実施形態において、化合物３３は、結晶性水和物形態Ａを含む結晶性固体である。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３の水和物形態Ａを３０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の水和物形態Ａを４０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の水和物形態Ａを５０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の水和物形態Ａを６０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の水和物形態Ａを７０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の水和物形態Ａを７５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の水和物形態Ａを８０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の水和物形態Ａを８５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の水和物形態Ａを９０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の水和物形態Ａを９５％～９９％含む。

【０１５９】

したがって、いくつかの実施形態において、化合物３３の水和物形態Ａは、実質的に結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の水和物形態Ａは、実質的に純粋な結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の水和物形態Ａは、Ｃｕ　Ｋα放射線の入射ビームを用いたＸ線粉末回折分析によって生成されるＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。図４Ａは、室温での化合物３３の水和物形態ＡのＸ線粉末回折図を提供する。

【０１６０】

いくつかの実施形態において、化合物３３の水和物形態Ａは、１９．５±０．２°２θ、１０．４±０．２°２θ、および１６．６±０．２°２θのうちの１つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の水和物形態Ａは、１９．５±０．２°２θ、１０．４±０．２°２θ、および１６．６±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の水和物形態Ａは、（ａ）１９．５±０．２°２θ、１０．４±０．２°２θ、および１６．６±０．２°２θのシグナル、ならびに（ｂ）１３．６±０．２°２θ、１８．４±０．２°２θ、１７．５±０．２°２θ、１８．９±０．２°２θ、２０．８±０．２°２θ、２１．１±０．２°２θ、２１．４±０．２°２θ、２１．６±０．２°２θ、２１．８±０．２°２θ、および２４．８±０．２°２θから選択される少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または少なくとも１０のシグナル、を有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の水和物形態Ａは、図４Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。

【０１６１】

いくつかの実施形態において、化合物３３の水和物形態Ａは、三斜晶系結晶系、Ｐ－１空間基、ならびにＣｕ　Ｋα放射線（λ＝１．５４１７８Å）およびＣＭＯＳ検出器を備えたＢｒｕｋｅｒ回折計上で１００Ｋで測定される以下の単位セル寸法によって特徴付けられる：

【表Ａ】

ａ（Å）	９．９８±０．０１
ｂ（Å）	１０．４２±０．０１
ｃ（Å）	１１．３０±０．０１
α（°）	７４．０６±０．０２
β（°）	７８．９１±０．０２
γ（°）	８４．１４±０．０２
Ｖ（Å３）	１１０７．３±１．８
Ｚ／Ｚ′	２／１

【０１６２】

いくつかの実施形態において、化合物３３の水和物形態Ａは、１７２．３±０．２、１４１．６±０．２、１３４．８±０．２、１３２．４±０．２、１２９．６±０．２、１２３．１±０．２、３２．８±０．２、および２８．４±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも１つのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３の水和物形態Ａは、１７２．３±０．２、１４１．６±０．２、１３４．８±０．２、１３２．４±０．２、１２９．６±０．２、１２３．１±０．２、３２．８±０．２、および２８．４±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも２つのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３の水和物形態Ａは、１７２．３±０．２、１４１．６±０．２、１３４．８±０．２、１３２．４±０．２、１２９．６±０．２、１２３．１±０．２、３２．８±０．２、および２８．４±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも３つのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３の水和物形態Ａは、１７２．３±０．２、１４１．６±０．２、１３４．８±０．２、１３２．４±０．２、１２９．６±０．２、１２３．１±０．２、３２．８±０．２、および２８．４±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも４つのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３の水和物形態Ａは、１７２．３±０．２、１４１．６±０．２、１３４．８±０．２、１３２．４±０．２、１２９．６±０．２、１２３．１±０．２、３２．８±０．２、および２８．４±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも５つのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３の水和物形態Ａは、１７２．３±０．２、１４１．６±０．２、１３４．８±０．２、１３２．４±０．２、１２９．６±０．２、１２３．１±０．２、３２．８±０．２、および２８．４±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも６つのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３の水和物形態Ａは、１７２．３±０．２、１４１．６±０．２、１３４．８±０．２、１３２．４±０．２、１２９．６±０．２、１２３．１±０．２、３２．８±０．２、および２８．４±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも７つのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３の水和物形態Ａは、１７２．３±０．２、１４１．６±０．２、１３４．８±０．２、１３２．４±０．２、１２９．６±０．２、１２３．１±０．２、３２．８±０．２、および２８．４±０．２ｐｐｍでのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３の水和物形態Ａは、１７２．３±０．２、１６３．８±０．２、１６１．３±０．２、１４４．４±０．２、１４１．６±０．２、１３９．０±０．２、１３６．８±０．２、１３４．８±０．２、１３２．４±０．２、１２９．６±０．２、１２８．９±０．２、１２３．１±０．２、１１７．２±０．２、１１６．５±０．２、１１２．１±０．２、９７

．７±０．２、６７．９±０．２、３６．１±０．２、３２．８±０．２、２９．４±０．２、および２８．４±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも少なくとも４つ、少なくとも６つ、少なくとも８つ、少なくとも１０、少なくとも１２、または少なくとも１５のｐｐｍ値を有する^{13}Ｃ　ＮＭＲスペクトルによって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の水和物形態Ａは、図４Ｂと実質的に類似した^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルによって特徴付けられる。

【０１６３】

いくつかの実施形態において、化合物３３の水和物形態Ａは、－１０３．１±０．２ｐｐｍのシグナルを有する^{19}Ｆ　ＮＭＲスペクトルによって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の水和物形態Ａは、図４Ｃと実質的に類似した^{19}Ｆ　ＮＭＲスペクトルによって特徴付けられる。

【０１６４】

本発明の別の態様は、化合物３３の水和物形態Ａを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、実質的に純粋な結晶性化合物３３の水和物形態Ａを含む。いくつかの実施形態において、本組成物は、化合物３３の水和物形態Ａから本質的になる。

【０１６５】

本発明の別の態様は、化合物３３の水和物形態Ａを作製する方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物３３の水和物形態Ａは、化合物３３の形態Ａに水を添加し、約２週間撹拌し、固体形態を単離することによって調製される。

【０１６６】

５．化合物のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態Ａ

いくつかの実施形態において、化合物３３は、結晶性ＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態Ａを含む結晶性固体である。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３の形態Ａを３０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態Ａを４０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態Ａを５０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態Ａを６０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態Ａを７０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態Ａを７５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態Ａを８０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態Ａを８５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態Ａを９０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態Ａを９５％～９９％含む。

【０１６７】

したがって、いくつかの実施形態において、化合物３３のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態Ａは、実質的に結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態Ａは、実質的に純粋な結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態Ａは、Ｃｕ　Ｋα放射線の入射ビームを用いたＸ線粉末回折分析によって生成されるＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。図５Ａは、室温での化合物３３のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態ＡのＸ線粉末回折図を提供する。

【０１６８】
いくつかの実施形態において、化合物３３のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態Ａは、１６．６±０．２°２θおよび１７．４±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態Ａは、（ａ）１６．６±０．２°２θおよび１７．４±０．２°２θ、ならびに（ｂ）１０．４±０．２°２θ、１８．２±０．２°２θ、および１９．４±０．２°２θのうちの１つ以上でシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態Ａは、１０．４±０．２°２θ、１６．６±０．２°２θ、１７．４±０．２°２θ、１８．２±０．２°２θ、および１９．４±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。

【０１６９】
いくつかの実施形態において、化合物３３のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態Ａは、１９．４±０．２、１０．４±０．２、１８．２±０．２、１６．６±０．２、１３．５±０．２、２１．０±０．２、２１．６±０．２、１８．８±０．２、１７．４±０．２、２１．３±０．２、２１．７±０．２、および２４．０±０．２から選択される少なくとも４つ、少なくとも６つ、少なくとも８つ、または少なくとも１０の２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態Ａは、図５Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。

【０１７０】
いくつかの実施形態において、化合物３３のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態Ａは、三斜晶系結晶系、Ｐ－１空間基、ならびにＣｕ　Ｋα放射線（λ＝１．５４１７８Å）およびＣＭＯＳ検出器を備えたＢｒｕｋｅｒ回折計上で１００Ｋで測定される以下の単位セル寸法によって特徴付けられる：

【表Ｂ】

a（Å）	１０．０２±０．０１
b（Å）	１０．４３±０．０１
c（Å）	１１．２５±０．０１
α（°）	７４．５０±０．０１
β（°）	７９．６２±０．０１
γ（°）	８４．９８±０．０１
Ｖ（Å3）	１１１３．５±１．８
Ｚ／Ｚ′	２／１

【０１７１】
本発明の別の態様は、化合物３３のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態Ａを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、実質的に純粋な結晶性化合物３３のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態Ａを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、化合物３３のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態Ａから本質的になる。

【０１７２】
本発明の別の態様は、化合物３３のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態Ａを作製する方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物３３のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物Ａは、化合物３３の形態ＡにＭｅＯＨを添加し、周囲温度で約２週間撹拌し、および固体形態を単離することによって調製される。

【０１７３】

６．化合物３３の形態Ｃ

いくつかの実施形態において、化合物３３は、結晶形態Ｃを含む結晶性固体である。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３の形態Ｃを３０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｃを４０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｃを５０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｃを６０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｃを７０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｃを７５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｃを８０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｃを８５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｃを９０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｃを９５％～９９％含む。

【０１７４】

したがって、いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｃは、実質的に結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｃは、実質的に純粋な結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｃは、Ｃｕ　Ｋα放射線の入射ビームを用いたＸ線粉末回折分析によって生成されるＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。図６Ａは、室温での化合物の形態ＣのＸ線粉末回折図を提供する。

【０１７５】

いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｃは、９．４±０．２°２θおよび１５．４±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｃは、（ａ）９．４±０．２°２θおよび１５．４±０．２°２θ、ならびに（ｂ）１９．０±０．２°２θおよび／または２１．０±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｃは、９．４±０．２°２θ、１５．４±０．２°２θ、１９．０±０．２°２θ、および２１．０±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｃは、９．４±０．２°２θ、１５．４±０．２°２θ、１８．２±０．２°２θ、１９．０±０．２°２θ、１９．６±０．２°２θ、２０．２±０．２°２θ、２１．０±０．２°２θ、および２１．５±０．２°２θから選択される少なくとも４つ、少なくとも６つ、または８つの２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｃは、図６Ａに実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。

【０１７６】

本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ｃを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ｃを含む。いくつかの実施形態において、本組成物は、化合物３３の形態Ｃから本質的になる。

【０１７７】

本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ｃを作製する方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｃは、ＭｅＯＨ／Ｈ２Ｏ（２：１体積）中のストック溶液の試料（化合物３３の形態ＡをＭｅＯＨに溶解し、約４５℃に加温し、次いで約５０℃に加温することによって調製される）を混合し、約４５℃で約３日間撹拌し、固体形態を単離することによって調製される。

【０１７８】

７．化合物３３の形態Ｄ

いくつかの実施形態において、化合物３３は、結晶形態Ｄを含む結晶性固体である。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３の形態Ｄを３０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｄを４０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｄを５０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｄを６０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｄを７０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｄを７５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｄを８０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｄを８５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｄを９０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｄを９５％～９９％含む。

【０１７９】

したがって、いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｄは、実質的に結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｄは、実質的に純粋な結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｄは、Ｃｕ　Ｋα放射線の入射ビームを用いたＸ線粉末回折分析によって生成されるＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。図７Ａは、室温での化合物の形態ＤのＸ線粉末回折図を提供する。

【０１８０】

いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｄは、１４．４±０．２°２θおよび２４．０±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｄは、（ａ）１４．４±０．２°２θおよび２４．０±０．２°２θ、ならびに（ｂ）１０．４±０．２°２θおよび／または２０．５±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｄは、１０．４±０．２°２θ、１４．４±０．２°２θ、２０．５±０．２°２θ、および２４．０±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｄは、７．８±０．２°２θ、８．２±０．２°２θ、８．６±０．２°２θ、１０．４±０．２°２θ、１３．７±０．２°２θ、１４．４±０．２°２θ、１５．３±０．２°２θ、１８．６±０．２°２θ、１８．９±０．２°２θ、２０．１±０．２°２θ、２０．５±０．２°２θ、２１．９±０．２°２θ、２４．０±０．２°２θ、および２４．３±０．２°２θから選択される少なくとも４つ、少なくとも６つ、少なくとも８つ、または少なくとも１０の２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｄは、図７Ａに実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。

【０１８１】

本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ｄを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ｄを含む。いくつかの実施形態において、本組成物は、化合物３３の形態Ｄから本質的になる。

【０１８２】

本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ｄを作製する方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｄは、容器中で化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態ＡをＭｅＯＨ蒸気に添加し、容器を密封し、約１０日間室温で保存し、固体形態を単離することによって調製される。

【０１８３】

８．化合物３３の形態Ｅ

いくつかの実施形態において、化合物３３は、結晶形態Ｅを含む結晶性固体である。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３の形態Ｅを３０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３の形態Ｅを４０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３の形態Ｅを５０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３の形態Ｅを６０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３の形態Ｅを７０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３の形態Ｅを７５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３の形態Ｅを８０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３の形態Ｅを８５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３の形態Ｅを９０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３の形態Ｅを９５％～９９％含む。

【０１８４】

したがって、いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｅは、実質的に結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｅは、実質的に純粋な結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｅは、Ｃｕ　Ｋα放射線の入射ビームを用いたＸ線粉末回折分析によって生成されるＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。図８Ａは、室温での化合物の形態ＥのＸ線粉末回折図を提供する。

【０１８５】

いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｅは、１６．２±０．２°２θおよび１７．９±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｅは、（ａ）１６．２±０．２°２θおよび１７．９±０．２°２θ、ならびに（ｂ）１２．６±０．２°２θおよび／または２０．７±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｅは、１２．６±０．２°２θ、１６．２±０．２°２θ、１７．９±０．２°２θ、および２０．７±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｅは、７．９±０．２°２θ、１１．２±０．２°２θ、１２．６±０．２°２θ、１２．８±０．２°２θ、１３．７±０．２°２θ、１５．３±０．２°２θ、１６．２±０．２°２θ、１７．９±０．２°２θ、１９．９±０．２°２θ、２０．７±０．２°２θ、２１．１±０．２°２θ、２２．５±０．２°２θ、２２．８±０．２°２θ、２４．１±０．２°２θ、２５．０±０．２°２θ、２７．０±０．２°２θ、および２８．９±０．２°２θから選択される少なくとも４つ、少なくとも６つ、少なくとも８つ、少なくとも１０、または少なくとも１２の２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｅは、図８Ａに実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。

【０１８６】

本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ｅを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ｅを含む。いくつかの実施形態において、本組成物は、化合物３３の形態Ｅから本質的になる。

【０１８７】

本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ｅを作製する方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｅは、４５℃に加温し、次いで５０℃に加温した後に、化合物３３の形態ＡをＭｅＯＨに溶解し、溶液を冷却し、約３日間に冷却部屋で撹拌し、固体形態を単離することによって調製される。

【０１８８】

９．化合物３３の形態Ｆ

いくつかの実施形態において、化合物３３は、結晶形態Ｆを含む結晶性固体である。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３の形態Ｆを３０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｆを４０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｆを５０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｆを６０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｆを７０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｆを７５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｆを８０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｆを８５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｆを９０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｆを９５％～９９％含む。

【０１８９】

したがって、いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｆは、実質的に結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｆは、実質的に純粋な結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｆは、Ｃｕ　Ｋα放射線の入射ビームを用いたＸ線粉末回折分析によって生成されるＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。図９Ａは、室温での化合物の形態ＦのＸ線粉末回折図を提供する。

【０１９０】

いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｆは、８．６±０．２°２θ、１３．０±０．２°２θ、および２３．０±０．２°２θから選択される１つ以上の２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｆは、８．６±０．２°２θ、１３．０±０．２°２θ、および２３．０±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｆは、７．７±０．２°２θ、８．６±０．２°２θ、１１．４±０．２°２θ、１１．６±０．２°２θ、１２．２±０．２°２θ、１３．０±０．２°２θ、１４．２±０．２°２θ、１４．９±０．２°２θ、１７．３±０．２°２θ、１７．４±０．２°２θ、１７．８±０．２°２θ、１８．３±０．２°２θ、１９．０±０．２°２θ、２０．４±０．２°２θ、２１．４±０．２°２θ、２１．６±０．２°２θ、２２．６±０．２°２θ、２２．８±０．２°２θ、２３．０±０．２°２θ、２３．３±０．２°２θ、２４．０±０．２°２θ、２４．２±０．２°２θ、２４．９±０．２°２θ、２５．８±０．２°２θ、および２６．４±０．２°２θから選択される少なくとも４つ、少なくとも６つ、少なくとも８つ、少なくとも１０、または少なくとも１２の２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｆは、図９Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。

【０１９１】

本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ｆを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ｆを含む。いくつかの実施形態において、本組成物は、化合物３３の形態Ｆから本質的になる。

【０１９２】

本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ｆを作製する方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｆは、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態ＡをＥｔＯＨに添加し、約２０℃で一晩撹拌およびスラリー化し、固体形態を単離することによって調製される。

【０１９３】
１０．化合物３３の形態Ｇ
いくつかの実施形態において、化合物３３は、結晶形態Ｇを含む結晶性固体である。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３の形態Ｇを３０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｇを４０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｇを５０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｇを６０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｇを７０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｇを７５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｇを８０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｇを８５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｇを９０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｇを９５％～９９％含む。
【０１９４】
したがって、いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｇは、実質的に結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｇは、実質的に純粋な結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｇは、Ｃｕ　Ｋα放射線の入射ビームを用いたＸ線粉末回折分析によって生成されるＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。図１０Ａは、室温での化合物ＧのＸ線粉末回折図を提供する。
【０１９５】
いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｇは、１９．８±０．２°２θ、２０．２±０．２°２θ、および２０．８±０．２°２θから選択される１つ以上の２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｇは、１９．８±０．２°２θ、２０．２±０．２°２θ、および２０．８±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｇは、９．３±０．２°２θ、１０．８±０．２°２θ、１１．５±０．２°２θ、１２．６±０．２°２θ、１７．５±０．２°２θ、１８．４±０．２°２θ、１９．１±０．２°２θ、１９．８±０．２°２θ、２０．２±０．２°２θ、２０．８±０．２°２θ、２１．６±０．２°２θ、２２．６±０．２°２θ、２３．４±０．２°２θ、２４．２±０．２°２θ、および２５．５±０．２°２θから選択される少なくとも４つ、少なくとも６つ、少なくとも８つ、少なくとも１０、または少なくとも１２の２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｇは、図１０Ａに実質的に類似したＸ線粉末回折図を特徴とする。
【０１９６】
本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ｇを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ｇを含む。いくつかの実施形態において、本組成物は、化合物３３の形態Ｇから本質的になる。
【０１９７】
本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ｇを作製する方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｇは、化合物３３の形態ＡをＥｔＯＨに添加し、約５℃で約１日間撹拌し、固体形態を単離することによって調製される。
【０１９８】
１１．化合物３３の形態Ｈ
いくつかの実施形態において、化合物３３は、結晶形態Ｈを含む結晶性固体である。い

くつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３の形態Ｈを３０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｈを４０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｈを５０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｈを６０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｈを７０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｈを７５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｈを８０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｈを８５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｈを９０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｈを９５％～９９％含む。

【０１９９】

したがって、いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｈは、実質的に結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｈは、実質的に純粋な結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｈは、Ｃｕ　Ｋα放射線の入射ビームを用いたＸ線粉末回折分析によって生成されるＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。図１１Ａは、室温での化合物の形態ＨのＸ線粉末回折図を提供する。

【０２００】

いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｈは、５．０±０．２°２θ、１８．３±０．２°２θ、および１９．５±０．２°２θから選択される１つ以上の２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｈは、５．０±０．２°２θ、１８．３±０．２°２θ、および１９．５±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｈは、５．０±０．２°２θ、８．８°２θ、１５．０°２θ、１７．６°２θ、１８．３±０．２°２θ、１８．９°２θ、１９．５±０．２°２θ、および２０．７°２θから選択される少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または少なくとも７つの２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｈは、５．０±０．２°２θ、８．８°２θ、１５．０°２θ、１７．６°２θ、１８．３±０．２°２θ、１８．９°２θ、１９．５±０．２°２θ、および２０．７°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｈは、図１１Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。

【０２０１】

本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ｈを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ｈを含む。いくつかの実施形態において、本組成物は、化合物３３の形態Ｈから本質的になる。

【０２０２】

本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ｈを作製する方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｈは、化合物３３の形態ＡをＥｔＯＨに溶解し、水蒸気が溶液と相互作用するのを可能にするのに十分な時間、室温で水浴中に溶液を入れ、固体形態を単離することによって調製される。

【０２０３】

１２．化合物３３の形態Ｉ

いくつかの実施形態において、化合物３３は、結晶形態Ｉを含む結晶性固体である。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物の形態Ｉを３０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体

化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｉを４０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｉを５０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｉを６０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｉを７０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｉを７５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｉを８０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｉを８５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｉを９０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｉを９５％～９９％含む。

【０２０４】

したがって、いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｉは、実質的に結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｉは、実質的に純粋な結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｉは、Ｃｕ　Ｋα放射線の入射ビームを用いたＸ線粉末回折分析によって生成されるＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。図１２Ｃは、室温での化合物の形態ＩのＸ線粉末回折図を提供する。

【０２０５】

いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｉは、９．３±０．２°２θ、１９．０±０．２°２θ、および２１．０±０．２°２θから選択される１つ以上の２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｉは、９．３±０．２°２θ、１９．０±０．２°２θ、および２１．０±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｉは、９．３±０．２°２θ、１５．４±０．２°２θ、１８．３±０．２°２θ、１８．６±０．２°２θ、１９．０±０．２°２θ、２０．２±０．２°２θ、および２１．０±０．２°２θから選択される少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つの２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｉは、９．３±０．２°２θ、１５．４°２θ、１８．３°２θ、１８．６°２θ、１９．０±０．２°２θ、２０．２°２θ、および２１．０±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｉは、図１２Ｃと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。

【０２０６】

本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ｉを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ｉを含む。いくつかの実施形態において、本組成物は、化合物３３の形態Ｉから本質的になる。

【０２０７】

本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ｉを作製する方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｉは、化合物３３を２　Ｍｅ－ＴＨＦ／ＴＨＦからＥｔＯＨ／Ｈ２Ｏに蒸留結晶化し、一晩撹拌し、真空オーブン中で窒素と共に約６６℃で一晩乾燥させ、固体形態を単離することによって調製される。

【０２０８】

１３．化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａ

いくつかの実施形態において、化合物３３は、結晶性ＴＨＦ溶媒和物形態Ａを含む結晶性固体である。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａを３０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａを４０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固

体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａを５０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａを６０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａを７０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａを７５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａを８０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａを８５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａを９０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａを９５％～９９％含む。

【０２０９】

したがって、いくつかの実施形態において、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａは、実質的に結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａは、実質的に純粋な結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａは、Ｃｕ　Ｋα放射線の入射ビームを用いたＸ線粉末回折分析によって生成されるＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。図１３Ａは、室温での化合物のＴＨＦ溶媒和物形態ＡのＸ線粉末回折図を提供する。

【０２１０】

いくつかの実施形態において、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａは、８．２±０．２°２θおよび／または８．５±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａは、１９．１±０．２°２θおよび／または１９．４±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａは、８．２±０．２°２θ、８．５±０．２°２θ、１９．１±０．２°２θ、および１９．４±０．２°２θでシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａは、８．２±０．２°２θ、８．５±０．２°２θ、９．５±０．２°２θ、１１．３±０．２°２θ、１７．１±０．２°２θ、１７．８±０．２°２θ、１９．１±０．２°２θ、１９．４±０．２°２θ、２０．５±０．２°２θ、２１．１±０．２°２θ、２１．２±０．２°２θ、２１．５±０．２°２θ、２２．９±０．２°２θ、および２３．１±０．２°２θから選択される少なくとも４つ、少なくとも６つ、少なくとも８つ、または少なくとも１０の２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａは、図１３Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。

【０２１１】

いくつかの実施形態において、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａは、斜方晶系結晶系、$Pca2_1$空間基、およびＣｕ　Ｋα放射線（λ＝１．５４１７８Å）およびＣＭＯＳ検出器を備えたＢｒｕｋｅｒ回折計上で１００Ｋで測定される以下の単位セル寸法によって特徴付けられる：

【表Ｃ】

a（Å）	２５．１２±０．０１
b（Å）	１１．９８±０．０１
c（Å）	１７．７±０．１
α（°）	９０
β（°）	９０
γ（°）	９０
Ｖ（Å３）	５３２７±３０
Ｚ／Ｚ′	４／２

【０２１２】
いくつかの実施形態において、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａは、１６５．８±０．２、１４０．０±０．２、１３３．９±０．２、１２１．２±０．２、１１４．３±０．２、９６．１±０．２、６９．０±０．２、２５．７±０．２ｐｐｍ、および２５．３±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも１つのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａは、１６５．８±０．２、１４０．０±０．２、１３３．９±０．２、１２１．２±０．２、１１４．３±０．２、９６．１±０．２、６９．０±０．２、２５．７±０．２ｐｐｍ、および２５．３±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも２つのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａは、１６５．８±０．２、１４０．０±０．２、１３３．９±０．２、１２１．２±０．２、１１４．３±０．２、９６．１±０．２、６９．０±０．２、２５．７±０．２ｐｐｍ、および２５．３±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも３つのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａは、１６５．８±０．２、１４０．０±０．２、１３３．９±０．２、１２１．２±０．２、１１４．３±０．２、９６．１±０．２、６９．０±０．２、２５．７±０．２ｐｐｍ、および２５．３±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも４つのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａは、１６５．８±０．２、１４０．０±０．２、１３３．９±０．２、１２１．２±０．２、１１４．３±０．２、９６．１±０．２、６９．０±０．２、２５．７±０．２ｐｐｍ、および２５．３±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも５つのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａは、１６５．８±０．２、１４０．０±０．２、１３３．９±０．２、１２１．２±０．２、１１４．３±０．２、９６．１±０．２、６９．０±０．２、２５．７±０．２ｐｐｍ、および２５．３±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも６つのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａは、１６５．８±０．２、１４０．０±０．２、１３３．９±０．２、１２１．２±０．２、１１４．３±０．２、９６．１±０．２、６９．０±０．２、２５．７±０．２ｐｐｍ、および２５．３±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも７つのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａは、１６５．８±０．２、１４０．０±０．２、１３３．９±０．２、１２１．２±０．２、１１４．３±０．２、９６．１±０．２、６９．０±０．２、２５．７±０．２ｐｐｍ、および２５．３±０．２ｐｐｍでのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａは、図１３Ｂと実質的に類似した^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルによ

って特徴付けられる。
【０２１３】
いくつかの実施形態において、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａは、－１１０．５±０．２ｐｐｍおよび／または－１１３．０±０．２ｐｐｍでのピークを有する^{19}Ｆ　ＮＭＲスペクトルによって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａは、図１３Ｃと実質的に類似した^{19}Ｆ　ｓｓＮＭＲスペクトルによって特徴付けられる。
【０２１４】
本発明の別の態様は、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、実質的に純粋な結晶性化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａを含む。いくつかの実施形態において、本組成物は、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａから本質的になる。
【０２１５】
本発明の別の態様は、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａを作製する方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａは、容器中で化合物３３の形態ＡをＴＨＦに添加し、容器を密封し、約２週間室温で保存し、固体形態を単離することによって調製される。
【０２１６】
１４．化合物３３の形態Ｊ
いくつかの実施形態において、化合物３３は、結晶形態Ｊを含む結晶性固体である。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３の形態Ｊを３０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｊを４０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｊを５０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｊを６０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｊを７０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｊを７５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｊを８０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｊを８５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｊを９０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｊを９５％～９９％含む。
【０２１７】
したがって、いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｊは、実質的に結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｊは、実質的に純粋な結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｊは、Ｃｕ　Ｋα放射線の入射ビームを用いたＸ線粉末回折分析によって生成されるＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。図１４Ａは、室温での化合物の形態ＪのＸ線粉末回折図を提供する。
【０２１８】
いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｊは、６．６±０．２°２θ、７．５±０．２°２θ、および１５．０±０．２°２θのうちの１つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｊは、６．６±０．２°２θ、７．５±０．２°２θ、および１５．０±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｊは、（ａ）６．６±０．２°２θ、７．５±０．２°２θ、および１５．０±０．２°２θのシグナル、ならびに（ｂ）１０．３±０．２°２θ、１５．６±０．２°２θ、１６．０±０．２°２θ、１６．８±０．２°２θ、１７．９±０．２

°２θ、１９．４±０．２°２θ、１９．９±０．２°２θ、２０．１±０．２°２θ、２０．６±０．２°２θ、２０．８±０．２°２θ、２１．４±０．２°２θ、２１．７±０．２°２θ、および２２．５±０．２°２θから選択される少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも６つ、少なくとも８つ、または少なくとも１０の２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｊは、図１４Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。

【０２１９】

本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ｊを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ｊを含む。いくつかの実施形態において、本組成物は、化合物３３の形態Ｊから本質的になる。

【０２２０】

本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ｊを作製する方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｊは、容器中で化合物３３の形態ＡをＴＨＦ：ＥｔＯＨ：水（６：１：１体積）に添加し、約１時間スラリー化し、濾過し、次いでポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ポリ塩化ビニル（ＰＶＣ）、ヒプロメロース（ＨＰＭＣ）、メチルセルロース（ＭＣ）から選択される１つ以上のポリマーを含むポリマー混合物を添加し、室温で約１日間撹拌し、固体形態を単離することによって調製される。

【０２２１】

１５．化合物３３の形態Ｋ

いくつかの実施形態において、化合物３３は、結晶形態Ｋを含む結晶性固体である。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３の形態Ｋを３０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｋを４０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｋを５０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｋを６０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｋを７０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｋを７５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｋを８０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して化合物３３の形態Ｋを、８５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｋを９０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｋを９５％～９９％含む。

【０２２２】

したがって、いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｋは、実質的に結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｋは、実質的に純粋な結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｋは、Ｃｕ　Ｋα放射線の入射ビームを用いたＸ線粉末回折分析によって生成されるＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。図１５Ａは、室温での化合物の形態ＫのＸ線粉末回折図を提供する。

【０２２３】

いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｋは、１４．５±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｋは、１４．５±０．２°２θ、ならびに９．７±０．２°２θ、１９．７±０．２°２θ、および２０．５±０．２°２θのうちの１つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｋは、９．７±０．２°２θ、１４．５±０．２°２θ、１９．７±０．２°２θ、お

よび２０．５±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｋ、（ａ）９．７±０．２°２θ、１４．５±０．２°２θ、１９．７±０．２°２θ、および２０．５±０．２°２θのシグナルのシグナル、ならびに１１．２±０．２°２θ、１４．５±０．２°２θ、１７．０±０．２°２θ、１９．１±０．２°２θ、１９．４±０．２°２θ、２１．０±０．２°２θ、および２４．４±０．２°２θから選択される少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、または少なくとも６つの２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｋは、図１５Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。

【０２２４】

本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ｋを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ｋを含む。いくつかの実施形態において、本組成物は、化合物３３の形態Ｋから本質的になる。

【０２２５】

本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ｋを作製する方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｋは、容器中で化合物３３の形態ＡをＴＨＦに溶解し、水を添加し、容器を密封し、水蒸気が溶液と相互作用するのに十分な時間、室温で保存し、沈殿した固体を単離することによって調製される。

【０２２６】

１６．化合物３３の２　Ｍｅ－ＴＨＦ溶媒和物形態Ａ

いくつかの実施形態において、化合物３３は、結晶性２　Ｍｅ－ＴＨＦ溶媒和物形態Ａを含む結晶性固体である。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３の２　Ｍｅ－ＴＨＦ溶媒和物形態Ａを３０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の２　Ｍｅ－ＴＨＦ溶媒和物形態Ａを４０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の２　Ｍｅ－ＴＨＦ溶媒和物形態Ａを５０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の２　Ｍｅ－ＴＨＦ溶媒和物形態Ａを６０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の２　Ｍｅ－ＴＨＦ溶媒和物形態Ａを７０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の２　Ｍｅ－ＴＨＦ溶媒和物形態Ａを７５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の２　Ｍｅ－ＴＨＦ溶媒和物形態Ａを８０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の２　Ｍｅ－ＴＨＦ溶媒和物形態Ａを８５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の２　Ｍｅ－ＴＨＦ溶媒和物形態Ａを９０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の２　Ｍｅ－ＴＨＦ溶媒和物形態Ａを９５％～９９％含む。

【０２２７】

したがって、いくつかの実施形態において、化合物３３の２　Ｍｅ－ＴＨＦ溶媒和物形態Ａは、実質的に結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の２　Ｍｅ－ＴＨＦ溶媒和物形態Ａは、実質的に純粋な結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の２　Ｍｅ－ＴＨＦ溶媒和物形態Ａは、Ｃｕ　Ｋα放射線の入射ビームを用いたＸ線粉末回折分析によって生成されるＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。図１６Ａは、室温での化合物３３の２　Ｍｅ－ＴＨＦ溶媒和物形態ＡのＸ線粉末回折図を提供する。

【０２２８】

いくつかの実施形態において、化合物３３の２　Ｍｅ－ＴＨＦ溶媒和物形態Ａは、１８．１±０．２°２θ、１９．０±０．２°２θ、および／または２１．３±０．２°２θ

のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の２　Ｍｅ－ＴＨＦ溶媒和物形態Ａは、（ａ）１８．１±０．２°２θ、１９．０±０．２°２θ、および２１．３±０．２°２θのシグナル、ならびに（ｂ）１３．８±０．２°２θ、１８．７±０．２°２θ、２０．０±０．２°２θ、および２０．８±０．２°２θから選択される少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、または少なくとも４つの２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の２　Ｍｅ－ＴＨＦ溶媒和物形態Ａは、図１６Ａに実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。

【０２２９】

本発明の別の態様は、化合物３３の２　Ｍｅ－ＴＨＦ溶媒和物形態Ａを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、実質的に純粋な結晶性化合物３３の２　Ｍｅ－ＴＨＦ溶媒和物形態Ａを含む。いくつかの実施形態において、本組成物は、化合物３３の２　Ｍｅ－ＴＨＦ溶媒和物形態Ａから本質的になる。

【０２３０】

本発明の別の態様は、化合物３３の２　Ｍｅ－ＴＨＦ溶媒和物形態Ａを作製する方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物３３の２　Ｍｅ－ＴＨＦ溶媒和物形態Ａは、化合物３３の形態Ａを２　Ｍｅ－ＴＨＦに溶解し、室温で約２日間または５℃で１日間スラリーを撹拌し、固体形態を単離することによって調製される。

【０２３１】

１７．化合物３３の形態Ｌ

いくつかの実施形態において、化合物３３は、結晶形態Ｌを含む結晶性固体である。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３の形態Ｌを３０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｌを４０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｌを５０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｌを６０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｌを７０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｌを７５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｌを８０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｌを８５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｌを９０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｌを９５％～９９％含む。

【０２３２】

したがって、いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｌは、実質的に結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｌは、実質的に純粋な結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｌは、Ｃｕ　Ｋα放射線の入射ビームを用いたＸ線粉末回折分析によって生成されるＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。図１７Ａは、室温での化合物の形態ＬのＸ線粉末回折図を提供する。

【０２３３】

したがって、いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｌは、実質的に結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｌは、実質的に純粋な結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｌは、Ｃｕ　Ｋα放射線の入射ビームを用いたＸ線粉末回折分析によって生成されるＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。図１７Ａは、室温での化合物３３の形態ＬのＸ線粉末回折図を提供する。

【０２３４】

いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｌは、１４．５±０．２°２θ、１４

．６±０．２°２θ、１６．３±０．２°２θ、および１７．３±０．２°２θのうちの１つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｌは、１４．５±０．２°２θ、１４．６±０．２°２θ、１６．３±０．２°２θ、および１７．３±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｌは、（ａ）１４．５±０．２°２θ、１４．６±０．２°２θ、１６．３±０．２°２θ、および１７．３±０．２°２θのシグナル、ならびに（ｂ）７．０±０．２°２θ、８．８±０．２°２θ、９．９±０．２°２θ、１３．７±０．２°２θ、１７．６±０．２°２θ、１７．９±０．２°２θ、１８．６±０．２°２θ、１８．８±０．２°２θ、１９．７±０．２°２θ、２０．２±０．２°２θ、２０．４±０．２°２θ、２０．７±０．２°２θ、２０．９±０．２°２θ、２１．０±０．２°２θ、２１．９±０．２°２θ、２２．２±０．２°２θ、２３．１±０．２°２θ、２３．６±０．２°２θ、２７．１±０．２°２θ、２８．６±０．２°２θ、および３１．７±０．２°２θから選択される少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも４つ、少なくとも６つ、少なくとも８つ、または少なくとも１０の２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｌは、図１７Ａに実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。

【０２３５】

本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ｌを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ｌを含む。いくつかの実施形態において、本組成物は、化合物３３の形態Ｌから本質的になる。

【０２３６】

本発明の別の態様は、化合物の形態Ｌを作製する方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｌは、化合物３３の形態Ａを２－ＭｅＴＨＦに溶解し、室温でゆっくりと蒸発させ、固体形態を単離することによって調製される。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｌは、化合物３３の形態Ａを２－ＭｅＴＨＦ／ヘプタン（１：１体積）に添加し、平衡に達するまで約５０℃で約２時間加熱および撹拌し、混合物を濾過し、約５℃までゆっくりと冷却し、固体形態を単離することによって調製される。

【０２３７】

１８．化合物３３の形態Ｍ

いくつかの実施形態において、化合物３３は、形態Ｍを含む結晶性固体である。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３の形態Ｍを３０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｍを４０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｍを５０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｍを６０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｍを７０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｍを７５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｍを８０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｍを８５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｍを９０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｍを９５％～９９％含む。

【０２３８】

したがって、いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｍは、実質的に結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｍは、実質的に純粋な結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｍは、Ｃｕ　Ｋα放射線の入射ビー

ムを用いたＸ線粉末回折分析によって生成されるＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。図１８Ａは、室温での化合物３３の形態ＭのＸ線粉末回折図を提供する。

【０２３９】

いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｍは、１８．３±０．２°２θ、１８．９±０．２°２θ、および２１．２±０．２°２θのうちの１つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｍは、１８．３±０．２°２θ、１８．９±０．２°２θ、および２１．２±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｍは、（ａ）１８．３±０．２°２θ、１８．９±０．２°２θ、および２１．２±０．２°２θのシグナル、ならびに（ｂ）７．０±０．２°２θ、８．４±０．２°２θ、１１．３±０．２°２θ、１３．８±０．２°２θ、１６．０±０．２°２θ、９．４±０．２°２θ、２０．６±０．２°２θ、および２１．７±０．２°２θから選択される少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、または少なくとも４つの２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｍは、図１８Ａに実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。

【０２４０】

本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ｍを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ｍを含む。いくつかの実施形態において、本組成物は、化合物３３の形態Ｍから本質的になる。

【０２４１】

本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ｍを作製する方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｍは、容器中で化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａをメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（ＭＴＢＥ）蒸気に添加し、容器を密封し、約１０日間室温で保存し、固体形態を単離することによって調製される。

【０２４２】

１９．化合物３３の形態Ｎ

いくつかの実施形態において、化合物３３は、形態Ｎを含む結晶性固体である。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３の形態Ｎを３０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｎを４０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｎを５０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｎを６０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｎを７０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｎを７５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｎを８０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｎを８５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｎを９０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｎを９５％～９９％含む。

【０２４３】

したがって、いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｎは、実質的に結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｎは、実質的に純粋な結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｎは、Ｃｕ　Ｋα放射線の入射ビームを用いたＸ線粉末回折分析によって生成されるＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。図１９Ａは、室温での化合物３３の形態ＮのＸ線粉末回折図を提供する。

【０２４４】

いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｎは、１３．０±０．２°２θ、１４．３±０．２°２θ、および１８．２±０．２°２θのうちの１つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｎは、１３．０±０．２°２θ、１４．３±０．２°２θ、および１８．２±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｎは、（ａ）１３．０±０．２°２θ、１４．３±０．２°２θ、および１８．２±０．２°２θのシグナル、ならびに（ｂ）４．２±０．２°２θ、８．８±０．２°２θ、１１．７±０．２°２θ、１２．３±０．２°２θ、１２．６±０．２°２θ、１５．６±０．２°２θ、１７．１±０．２°２θ、１７．６±０．２°２θ、１８．７±０．２°２θ、１９．２±０．２°２θ、１９．６±０．２°２θ、２０．５±０．２°２θ、２１．５±０．２°２θ、２１．８±０．２°２θ、２２．２±０．２°２θ、２２．７±０．２°２θ、２３．１±０．２°２θ、２４．０±０．２°２θ、２５．６±０．２°２θ、２６．１±０．２°２θ、２６．８±０．２°２θ、２８．０±０．２°２θ、および２８．４±０．２°２θから選択される少なくとも２つ、少なくとも４つ、少なくとも６つ、少なくとも８つ、または少なくとも１０の２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｎは、図１９Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。

【０２４５】

本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ｎを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ｎを含む。いくつかの実施形態において、本組成物は、化合物３３の形態Ｎから本質的になる。

【０２４６】

本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ｎを作製する方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｎは、化合物３３の形態Ａを酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）に添加し、室温で撹拌し、固体形態を単離することによって調製される。

【０２４７】

２０．化合物３３の形態Ｏ

いくつかの実施形態において、化合物３３は、形態Ｏを含む結晶性固体である。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３の形態Ｏを３０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｏを４０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｏを５０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｏを６０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｏを７０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｏを７５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｏを８０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｏを８５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｏを９０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３の形態Ｏを９５％～９９％含む。

【０２４８】

したがって、いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｏは、実質的に結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｏは、実質的に純粋な結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｏは、Ｃｕ　Ｋα放射線の入射ビームを用いたＸ線粉末回折分析によって生成されるＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。図２０Ａは、室温での化合物３３の形態ＯのＸ線粉末回折図を提供する。

【０２４９】
いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｏは、７．０±０．２°２θ、１０．４±０．２°２θ、１７．４±０．２°２θ、および２１．２±０．２°２θのうちの１つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｏは、７．０±０．２°２θ、１０．４±０．２°２θ、１７．４±０．２°２θ、および２１．２±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｏは、（ａ）７．０±０．２°２θ、１０．４±０．２°２θ、１７．４±０．２°２θ、および２１．２±０．２°２θのシグナル、ならびに（ｂ）８．３±０．２°２θ、８．８±０．２°２θ、１５．５±０．２°２θ、１６．６±０．２°２θ、１６．９±０．２°２θ、１８．８±０．２°２θ、１９．５±０．２°２θ、２０．４±０．２°２θ、２１．６±０．２°２θ、２２．３±０．２°２θ、２２．９±０．２°２θ、および２３．３±０．２°２θから選択される少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも４つ、または少なくとも６つの２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｏは、図２０Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。

【０２５０】
本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ｏを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ｏを含む。いくつかの実施形態において、本組成物は、化合物３３の形態Ｏから本質的になる。

【０２５１】
本発明の別の態様は、化合物３３の形態Ｏを作製する方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物３３の形態Ｏは、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａを酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）中に懸濁し、懸濁液を室温で約２日間撹拌し、固体形態を単離することによって調製される。

【０２５２】
２１．化合物３３のカリウム塩形態Ａ
いくつかの実施形態において、化合物３３は、カリウム塩形態Ａを含む結晶性固体である。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３のカリウム塩形態Ａを３０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のカリウム塩形態Ａを４０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のカリウム塩形態Ａを５０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のカリウム塩形態Ａを６０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のカリウム塩形態Ａを７０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のカリウム塩形態Ａを７５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のカリウム塩形態Ａを８０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のカリウム塩形態Ａを８５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のカリウム塩形態Ａを９０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のカリウム塩形態Ａを９５％～９９％含む。

【０２５３】
したがって、いくつかの実施形態において、化合物３３のカリウム塩形態Ａは、実質的に結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３のカリウム塩形態Ａは、実質的に純粋な結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３のカリウム塩形態Ａは、Ｃｕ　Ｋα放射線の入射ビームを用いたＸ線粉末回折分析によって生成されるＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。図２１Ａは、室温での化合物３３のカリウム塩形態Ａ

のＸ線粉末回折図を提供する。

【０２５４】

いくつかの実施形態において、化合物３３のカリウム塩形態Ａは、１１．７±０．２°２θ、１８．０±０．２°２θ、および２０．７±０．２°２θのうちの１つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３のカリウム塩形態Ａは、１１．７±０．２°２θ、１８．０±０．２°２θ、および２０．７±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３のカリウム塩形態Ａは、図２１Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。

【０２５５】

本発明の別の態様は、化合物３３のカリウム塩形態Ａを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、実質的に純粋な結晶性化合物３３のカリウム塩形態Ａを含む。いくつかの実施形態において、本組成物は、化合物３３のカリウム塩形態Ａから本質的になる。

【０２５６】

本発明の別の態様は、化合物３３のカリウム塩形態Ａを作製する方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物３３のカリウム塩形態Ａは、化合物３３のカリウム塩形態Ａを約５０℃でアセトンに溶解し、化合物３３の形態Ａアセトン溶液を室温で容器中に分配し、ＫＯＨ水溶液を添加し、室温での蒸発を介して化合物３３のカリウム塩形態Ａを得ることによって調製される。

【０２５７】

２２．化合物３３のカリウム塩形態Ｂ

いくつかの実施形態において、化合物３３は、カリウム塩形態Ｂを含む結晶性固体である。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３のカリウム塩形態Ｂを３０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のカリウム塩形態Ｂを４０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のカリウム塩形態Ｂを５０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のカリウム塩形態Ｂを６０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のカリウム塩形態Ｂを７０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のカリウム塩形態Ｂを７５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のカリウム塩形態Ｂを８０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のカリウム塩形態Ｂを８５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のカリウム塩形態Ｂを９０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のカリウム塩形態Ｂを９５％～９９％含む。

【０２５８】

したがって、いくつかの実施形態において、化合物３３のカリウム塩形態Ｂは、実質的に結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３のカリウム塩形態Ｂは、実質的に純粋な結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３のカリウム塩形態Ｂは、Ｃｕ　Ｋα放射線の入射ビームを用いたＸ線粉末回折分析によって生成されるＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。図２２Ａは、室温での化合物３３の形態ＢのＸ線粉末回折図を提供する。

【０２５９】

いくつかの実施形態において、化合物３３のカリウム塩形態Ｂは、９．１±０．２°２θ、１３．７±０．２°２θ、１５．３±０．２°２θ、１７．５±０．２°２θ、および２１．７±０．２°２θのうちの１つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって

特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３のカリウム塩形態Ｂは、９．１±０．２°２θ、１３．７±０．２°２θ、１５．３±０．２°２θ、１７．５±０．２°２θ、および２１．７±０．２°２θのうちの２つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３のカリウム塩形態Ｂは、９．１±０．２°２θ、１３．７±０．２°２θ、１５．３±０．２°２θ、１７．５±０．２°２θ、および２１．７±０．２°２θのうちの３つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３のカリウム塩形態Ｂは、９．１±０．２°２θ、１３．７±０．２°２θ、１５．３±０．２°２θ、１７．５±０．２°２θ、および２１．７±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３のカリウム塩形態Ｂは、（ａ）９．１±０．２°２θ、１３．７±０．２°２θ、１５．３±０．２°２θ、１７．５±０．２°２θ、および２１．７±０．２°２θのうちの３つ以上のシグナル、ならびに（ｂ）６．９±０．２°２θ、１０．８±０．２°２θ、２０．０±０．２°２θ、および２０．６±０．２°２θから選択される少なくとも１つ、少なくとも２つ、または少なくとも３つの２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３のカリウム塩形態Ｂは、図２２Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。

【０２６０】

本発明の別の態様は、化合物３３のカリウム塩形態Ｂを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、実質的に純粋な結晶性化合物３３のカリウム塩形態Ｂを含む。いくつかの実施形態において、本組成物は、化合物３３のカリウム塩形態Ｂから本質的になる。

【０２６１】

本発明の別の態様は、化合物３３のカリウム塩形態Ｂを作製する方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物３３のカリウム塩形態Ｂは、化合物３３の形態Ａを約５０℃で超音波処理して１，４－ジオキサンに溶解し、化合物３３の１，４－ジオキサン溶液を室温で容器中に分配し、ＫＯＨ水溶液を添加し、化合物３３のカリウム塩形態Ｂを室温で単離することによって調製される。

【０２６２】

２３．化合物３３のカリウム塩形態Ｃ

いくつかの実施形態において、化合物３３は、カリウム塩形態Ｃを含む結晶性固体である。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、結晶性化合物３３のカリウム塩形態Ｃを３０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のカリウム塩形態Ｃを４０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のカリウム塩形態Ｃを５０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のカリウム塩形態Ｃを６０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のカリウム塩形態Ｃを７０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のカリウム塩形態Ｃを７５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のカリウム塩形態Ｃを８０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のカリウム塩形態Ｃを８５％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のカリウム塩形態Ｃを９０％～９９％含む。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、固体化合物３３の総重量に対して、化合物３３のカリウム塩形態Ｃを９５％～９９％含む。

【０２６３】

したがって、いくつかの実施形態において、化合物３３のカリウム塩形態Ｃは、実質的に結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３のカリウム塩形態Ｃは、実質

的に純粋な結晶性である。いくつかの実施形態において、化合物３３のカリウム塩形態Ｃは、Ｃｕ　Ｋα放射線の入射ビームを用いたＸ線粉末回折分析によって生成されるＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。図２３Ａは、室温での化合物３３のカリウム塩形態ＣのＸ線粉末回折図を提供する。

【０２６４】

いくつかの実施形態において、化合物３３のカリウム塩形態Ｃは、１６．８±０．２°２θおよび１９．３±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３のカリウム塩形態Ｃは、（ａ）１６．８±０．２°２θおよび１９．３±０．２°２θ、ならびに（ｂ）６．７±０．２°２θおよび／または１０．５±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３のカリウム塩形態Ｃは、６．７±０．２°２θ、１０．５±０．２°２θ、１６．８±０．２°２θ、および１９．３±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物３３のカリウム塩形態Ｃは、図２３Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。

【０２６５】

本発明の別の態様は、化合物３３のカリウム塩形態Ｃを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、実質的に純粋な結晶性化合物３３のカリウム塩形態Ｃを含む。いくつかの実施形態において、本組成物は、化合物３３のカリウム塩形態Ｃから本質的になる。

【０２６６】

本発明の別の態様は、化合物３３のカリウム塩形態Ｃを作製する方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物３３のカリウム塩形態Ｃは、化合物３３の形態Ａを約５０℃でアセトン／水溶液（例えば、ｖ／ｖ　９：１）に溶解し、化合物３３の４－ジオキサン溶液を室温で容器中に分配し、ＫＯＨ水溶液（例えば、約１：１のＫ／化合物３３のモル比）を添加し、室温での蒸発を介して化合物３３のカリウム塩形態Ｃを得ることによって調製される。

【０２６７】

非晶質化合物３３を含む固体分散体

別の態様では、本発明は、非晶質化合物３３およびポリマーを含む固体分散体を特徴とする。一実施形態において、ポリマーは、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣＡＳ）である。別の実施形態において、ポリマーは、ポリビニルピロリドン／酢酸ビニルＰＶＰＶＡである。別の実施形態において、ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）である。他の好適な例示的ポリマーは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるＷＯ２０１１／１１９９８４に記載されるとおりである。

【０２６８】

一実施形態において、ポリマーは、（乾燥または固化する前に）分散体の総重量に基づいて、約０．１％重量％～約１０重量％の量で存在する。別の実施形態において、ポリマーは、（乾燥または固化する前に）分散体の総重量に基づいて、約０．２重量％～約７．５重量％の量で存在する。別の実施形態において、ポリマーは、（乾燥または固化する前に）分散体の総重量に基づいて、約０．２重量％～約５．０重量％の量で存在する。

【０２６９】

別の実施形態において、化合物３３は、固体分散体の約３０重量％～約８０重量％の量で存在する。別の実施形態において、化合物３３は、固体分散体の約５０重量％の量で存在する。別の実施形態において、化合物３３は、固体分散体の約８０重量％の量で存在する。

【０２７０】

いくつかの実施形態は、ポリマーを含まない噴霧乾燥した純粋な非晶質化合物３３を提供する。

【０２７１】

別の態様では、本発明は、固体分散体および薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物を特徴とする。いくつかの実施形態において、本発明は、ポリマーを含まない噴霧乾燥した純粋な実質的に非晶質の化合物３３を含む薬学的組成物を特徴とする。

【０２７２】

非晶質化合物および固体分散体を調製する方法

本明細書に開示される化合物のうちのいずれかの非晶質形態およびそれらの非晶質化合物を含む固体分散体を調製することができる。本発明の化合物、またはその化合物の塩、溶媒和物、もしくは水和物から開始して、化合物の非晶質形態は、回転蒸発によってまたは噴霧乾燥法によって調製され得る。いくつかの実施形態において、本発明の非晶質化合物は、化合物３３、またはその薬学的に許容される塩もしくは重水素化誘導体である。本発明のいくつかの実施形態は、非晶質化合物３３、またはその薬学的に許容される塩もしくは重水素化誘導体を含む薬学的組成物を提供する。いくつかの実施形態において、非晶質化合物３３、またはその薬学的に許容される塩もしくは重水素化誘導体を含む組成物は、噴霧乾燥分散体である。

【０２７３】

本発明の化合物、塩、溶媒和物、または水和物を、メタノールなどの適切な溶媒に溶解し、メタノールを回転蒸発させて泡を残すと、非晶質形態が生成される。いくつかの実施形態において、温水浴を使用して、蒸発を促進する。

【０２７４】

非晶質形態はまた、噴霧乾燥法を使用して、例えば、化合物３３および化合物３３の塩、溶媒和物、および水和物を含む、本明細書に記載される化合物、塩、溶媒和物、または水和物のうちのいずれからも調製され得る。噴霧乾燥とは、液体飼料を乾燥粒子形態に変換するプロセスである。任意選択で、二次乾燥プロセス、例えば、流動床乾燥または真空乾燥が、残留溶媒を薬学的に許容されるレベルまで低減させるために使用され得る。典型的には、噴霧乾燥には、液体液滴の蒸発および乾燥を生成させるために、高度に分散された液体懸濁物または溶液と十分な体積の熱空気とを接触することを含む。噴霧乾燥される調製物は、選択された噴霧乾燥装置を使用して微粒化され得る、任意の溶液、粗い懸濁物、スラリー、コロイド分散液、またはペーストであり得る。標準的な手順では、調製物は、溶媒を蒸発させ、乾燥させた生成物をコレクター（例えば、サイクロン）中に運搬する、暖かい濾過空気の流れ中に噴霧される。次いで、使用済みの空気は、溶媒で消耗され、あるいは、使用済みの空気は、溶媒を捕捉し、潜在的にリサイクルするために、冷却器に送られる。市販の型の装置が、噴霧乾燥を実施するために使用され得る。例えば、市販の噴霧乾燥機は、Ｂｕｃｈｉ　Ｌｔｄ．およびＮｉｒｏ（例えば、Ｎｉｒｏによって製造されたＰＳＤラインの噴霧乾燥機）によって製造される（ＵＳ２００４／０１０５８２０、ＵＳ２００３／０１４４２５７を参照）。

【０２７５】

噴霧乾燥は、典型的には、約３重量％～約３０重量％の材料（すなわち、薬物および賦形剤）、例えば、約４重量％～約２０重量％、好ましくは少なくとも約１０％の固体負荷を用いる。一般に、固体負荷の上限は、得られた溶液の粘度（例えば、ポンピングする能力）および溶液中の成分の溶解度によって支配される。一般に、溶液の粘度は、得られた粉末生成物中の粒子のサイズを決定することができる。

【０２７６】

噴霧乾燥のための技術および方法は、Ｐｅｒｒｙ’ｓ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ　Ｈａｎｄｂｏｏｋ，６ｔｈ　Ｅｄ．，Ｒ．Ｈ．Ｐｅｒｒｙ，Ｄ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎ　＆　Ｊ．０．Ｍａｌｏｎｅｙ，ｅｄｓ．），ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ　ｂｏｏｋ　ｃｏ．（１９８４）、およびＭａｒｓｈａｌｌ”Ａｔｏｍｉｚａｔｉｏｎ　ａｎｄ　Ｓｐｒａｙ－Ｄｒｙｉｎｇ”５０，Ｃｈｅｍ．Ｅｎｇ．Ｐｒｏｇ．Ｍｏｎｏｇｒ．Ｓｅｒｉｅｓ　２（１９５４）において見出され得る。一般に、噴霧乾燥は、約６０℃～約２００℃、例えば、約９５℃～約１８５℃、約１１０℃～約１８２℃、約９６℃～約１８０℃、例えば、約１４５℃の入口温度で実施される。噴霧乾燥は、一般に、約３０℃～約９０℃、例えば、

約４０℃～約８０℃、約４５℃～約８０℃、例えば、約７５℃の出口温度で実施される。微粒子化流量は、一般に、約４ｋｇ／時～約１２ｋｇ／時、例えば、約４．３ｋｇ／時～約１０．５ｋｇ／時、例えば、約６ｋｇ／時、または約１０．５ｋｇ／時である。供給流量は、一般に、約３ｋｇ／時～約１０ｋｇ／時、例えば、約３．５ｋｇ／時～約９．０ｋｇ／時、例えば、約８ｋｇ／時または約７．１ｋｇ／時である。微粒子化比率は、一般に、約０．３～１．７、例えば、約０．５～１．５、例えば、約０．８または約１．５である。

【０２７７】

溶媒の除去には、続く乾燥ステップ、例えば、トレイ乾燥、流動床乾燥（例えば、約室温～約１００℃）、真空乾燥、マイクロ波乾燥、回転ドラム乾燥、またはバイコニカル真空乾燥（例えば、約室温～約２００℃）を必要とし得る。

【０２７８】

別の態様では、本発明は、化合物を噴霧乾燥することを含む、非晶質化合物３３を調製するプロセスを特徴とする。別の実施形態において、本プロセスは、化合物３３（またはその塩、溶媒和物、または水和物）と好適な溶媒または溶媒の混合物とを組み合わせ、次いで混合物を噴霧乾燥させて非晶質化合物３３を得ることを含む。別の実施形態において、溶媒は、有機溶媒または有機溶媒の混合物である。別の実施形態において、溶媒は、ジクロロメタン（ＤＣＭ）、エタノール（ＥｔＯＨ）、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、および２－メチルテトラヒドロフラン（Ｍｅ－ＴＨＦ）から選択される、有機溶媒または有機溶媒の混合物である。別の実施形態において、溶媒の混合物は、溶媒混合物の総体積に基づいて、約１％の水、約２％の水、約３％の水、約５％の水、約１０％の水、約１２．５％の水、約１５％の水、または約２０％の水などの水と組み合わせた１つ以上の有機溶媒を含む。一実施形態において、溶媒混合物は、ＤＣＭ、ＥｔＯＨ、および約１０％の水を含む。一実施形態において、溶媒混合物は、約７０％のＤＣＭ、約２９％のＥｔＯＨ、および約１％の水を含む。別の実施形態において、溶媒混合物は、約６５．９８％の水、約２７．１７％のＥｔＯＨ、および約０．８７％の水を含む。別の実施形態において、溶媒混合物は、約５９％のＤＣＭ、約４０％のＥｔＯＨ、および約１％の水を含む。一実施形態において、溶媒混合物は、ＴＨＦおよび水を含む。別の実施形態において、溶媒混合物は、Ｍｅ－ＴＨＦ、ＥｔＯＨ、および水を含む。他の好適な例示的溶媒は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるＷＯ２０１１／１１９９８４に記載されるとおりである。

【０２７９】

別の実施形態において、本プロセスは、ａ）化合物３３（またはその塩、溶媒和物、もしくは水和物）、ポリマー、および溶媒または溶媒の混合物を含む混合物を形成することと、ｂ）混合物を噴霧乾燥させて固体分散体を形成することと、を含む。

【０２８０】

本発明の別の態様は、式Ｉ、Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈから選択されるいずれか１つの式に従う化合物、ならびに化合物１～３４２、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、ならびに上述のうちのいずれかの重水素化誘導体を含む薬学的組成物を提供する。いくつかの実施形態において、式Ｉ、Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈから選択される少なくとも１つの化合物、ならびに化合物１～３４２、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、ならびに上述のうちのいずれかの重水素化誘導体を含む薬学的組成物は、治療を必要とする患者に投与される。

【０２８１】

薬学的組成物は、少なくとも１つの薬学的に許容される担体をさらに含み得る。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの薬学的に許容される担体は、薬学的に許容されるビヒクルおよび薬学的に許容されるアジュバントから選択される。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの薬学的に許容されるものは、薬学的に許容される充填剤、崩

壊剤、界面活性剤、結合剤、滑沢剤から選択される。

【０２８２】

また、本開示の薬学的組成物は、併用療法に用いることができ、すなわち、本明細書に記載される薬学的組成物は、別の活性治療薬をさらに含むことができることも理解されよう。あるいは、式Ｉ、Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈの少なくとも１つの化合物およびそれらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、ならびに上述のうちのいずれかの重水素化誘導体を含む薬学的組成物は、少なくとも１つの他の活性治療薬を含む組成物と同時に、その前に、またはその後に別個の組成物として投与することができる。特定の実施形態において、それらの化合物の化合物１～３４２互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、ならびに上述のうちのいずれかの重水素化誘導体から選択される少なくとも１つの化合物を含む薬学的組成物は、少なくとも１つの他の活性治療薬を含む組成物と同時に、その前に、またはその後に別個の組成物として投与することができる。

【０２８３】

上述のように、本明細書に開示される薬学的組成物は、任意に、少なくとも１つの薬学的に許容される担体をさらに含み得る。少なくとも１つの薬学的に許容される担体は、アジュバントおよびビヒクルから選択され得る。本明細書で使用される場合、少なくとも１つの薬学的に許容される担体は、所望の特定の剤形に適した任意のおよびすべての溶媒、希釈剤、他の液体ビヒクル、分散助剤、懸濁助剤、表面活性剤、等張剤、増粘剤、乳化剤、保存剤、固体結合剤、および滑沢剤を含む。Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１ｓｔ ｅｄｉｔｉｏｎ，２００５，ｅｄ．Ｄ．Ｂ． Ｔｒｏｙ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ａｎｄ Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，ｅｄｓ．Ｊ．Ｓｗａｒｂｒｉｃｋ ａｎｄ Ｊ．Ｃ．Ｂｏｙｌａｎ，１９８８－１９９９，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋは、薬学的組成物の製剤化に使用される種々の担体およびその調製のための既知の技術を開示している。任意の従来の担体が、本開示の化合物と不適合である、例えば、任意の望ましくない生物学的効果を生じるか、あるいは他の薬学的に許容される組成物のいずれかの成分（複数可）と有害な方法で相互作用する場合を除いて、その使用は、本開示の範囲内であると企図される。好適な薬学的に許容される担体の非限定的な例としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝物質（リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、およびソルビン酸カリウムなど）、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、および電解質（硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、および亜鉛塩など）、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレン－ブロックポリマー、羊毛脂、糖（例えば、ラクトース、グルコース、およびスクロース）、デンプン（例えば、トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン）、セルロースおよびその誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、および酢酸セルロース）、粉末トラガント、麦芽、ゼラチン、ラルク、賦形剤（ココアバターおよび座薬ワックスなど）、油（ピーナッツ油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油など）、グリコール（プロピレングリコールおよびポリエチレングリコールなど）、エステル（オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなど）、寒天、緩衝剤（水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム等）、アルギン酸、ピロゲンフリー水、等張生理食塩水、リンガー溶液、エチルアルコール、リン酸緩衝液、非毒性適合性滑沢剤（ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなど）、着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、および抗酸化剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２８４】

本発明の別の態様では、本明細書に記載される、化合物および薬学的組成物は、ＡＡＴＤを治療するために使用される。いくつかの実施形態において、本発明の化合物および組成物による治療を必要とする対象は、ＺＺ変異を担持する。いくつかの実施形態において、本発明の化合物および組成物による治療を必要とする対象は、ＳＺ変異を担持する。

【０２８５】

いくつかの実施形態において、本発明の方法は、治療を必要とする患者に、式Ｉ、Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈの化合物のうちのいずれかから選択される少なくとも１つの化合物、ならびにそれらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、ならびに上述のうちのいずれかの重水素化誘導体を投与することを含む。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物は、化合物１～３４２、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、ならびに上述のうちのいずれかの重水素化誘導体から選択される。いくつかの実施形態において、治療を必要とする当該患者は、α－１抗トリプシン遺伝子についてＺ変異を有する。いくつかの実施形態において、治療を必要とする当該患者は、α－１抗トリプシン遺伝子についてＺ変異に対してホモ接合性である。

【０２８６】

本発明の別の態様は、α－１抗トリプシン活性を調節する方法であって、当該α－１抗トリプシンを、式Ｉ、Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈの少なくとも１つの化合物、ならびにそれらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、ならびに上述のうちのいずれかの重水素化誘導体と接触させるステップを含む、方法を提供する。特定の実施形態において、当該α－１抗トリプシンを、化合物１～３４２から選択される少なくとも１つの化合物、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、ならびに上述のうちのいずれかの重水素化誘導体と接触させるステップを含む、α－１抗トリプシン活性を調節する方法。

【０２８７】

本発明のいくつかの実施形態は、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩および重水素化誘導体の噴霧乾燥分散体を提供する。いくつかの実施形態において、噴霧乾燥分散体は、３０～５０％の化合物３３（またはその塩もしくは重水素化誘導体）およびポリマーを含む。いくつかの実施形態において、噴霧乾燥分散体は、３０～５０％の化合物３３（またはその塩もしくは重水素化誘導体）およびポリビニルピロリドン／酢酸ビニル（ＰＶＰＶＡ）を含む。いくつかの実施形態において、噴霧乾燥分散体は、３０～５０％の化合物３３（またはその塩もしくは重水素化誘導体）およびヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）を含む。いくつかの実施形態において、噴霧乾燥分散体は、３０～５０％の化合物３３（またはその塩もしくは重水素化誘導体）およびＨＰＭＣＡＳを含む。いくつかの実施形態において、噴霧乾燥分散体は、５０～８０％の化合物３３（またはその塩もしくは重水素化誘導体）およびポリマーを含む。いくつかの実施形態において、噴霧乾燥分散体は、５０～８０％の化合物３３（またはその塩もしくは重水素化誘導体）およびポリビニルピロリドン／酢酸ビニル（ＰＶＰＶＡ）を含む。いくつかの実施形態において、噴霧乾燥分散体は、５０～８０％の化合物３３（またはその塩もしくは重水素化誘導体）およびヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）を含む。いくつかの実施形態において、噴霧乾燥分散体は、５０～８０％の化合物３３（またはその塩もしくは重水素化誘導体）およびＨＰＭＣＡＳを含む。

【０２８８】

ＩＩＩ．化合物の調製

本明細書に開示される一般式、亜一般式、および特定の化合物式はすべて、本発明の一部と見なされる。

【０２８９】

Ａ．式Ｉの化合物

本発明の化合物は、標準的な化学的実践に従って、または本明細書に記載のとおりに作製され得る。以下の合成スキームを通して、ならびに式Ｉ、Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈの化合物、化合物１～３４２、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物の薬学的に許容される塩およびそれらの互変異性体、ならびに上述のうちのいずれかの重水素化誘導体を調製するための説明において、以下の略語を使用する：

略語

１８－クラウン－６＝１，４，７，１０，１３，１６－ヘキサオキサシクロオクタデカン

ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ１＝クロロ［２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル］［２－（２－アミノエチル）フェニル］パラジウム（ＩＩ）または（ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ）パラジウム（ＩＩ）フェネチルアミンクロリド

ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４＝ジシクロヘキシル－［３，６－ジメトキシ－２－［２，４，６－トリ（プロパン－２－イル）フェニル］フェニル］ホスファン；メタンスルホン酸；Ｎ－メチル－２－フェニルアニリン；パラジウム

ＣＢｚＣｌ＝クロロギ酸ベンジル

Ｃｈｏｓ＝２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－－ビス（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル

Cs_2CO_3＝炭酸セシウム

ＤＣＥ＝１，２－ジクロロエタン

ＤＩＰＥＡ＝Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンまたはＮ－エチル－Ｎ－イソプロピル－プロパン－２－アミン

ＤＭＡＰ＝ジメチルアミノピリジン

ＤＭＦ＝ジメチルホルムアミド

ＤＭＳＯ＝ジメチルスルホキシド

Ｄｐｐｆ＝１，１’－フェロセンジイル－ビス（ジフェニルホスフィン）

ＤＴＢＰＦ＝１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン

ＥｔＯＡｃ＝酢酸エチル

ＨＡＴＵ＝［ジメチルアミノ（トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イルオキシ）メチレン］－ジメチル－アンモニウム（六フッ化リンイオン）

ＩＰＡ＝イソプロピルアルコール

ＫＯｔＢｕ＝カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド

K_3PO_4＝三塩基性リン酸カリウム

ＭｅＯＨ＝メタノール

ＭＰ－ＴＭＴスカベンジャー樹脂＝マクロ多孔性ポリスチレン結合トリメルカプトトリアジン、２，４，６－トリメルカプトトリアジン（ＴＭＴ）の樹脂結合相当物。

ＭＴＢＥ＝メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル

$NaCNBH_3$＝シアノ水素化ホウ素ナトリウム

ＮＭＭ＝Ｎ－メチルモルホリン

ＮａＯｔＢｕ＝ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド

Pd_2（ｄｂａ）$_3$＝トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）

Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$_2Cl_2$＝［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）

$PdCl_2$（PPh_3）$_2$＝ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド

Ｐｄ（ＯＡｃ）２＝パラジウム（ＩＩ）アセテート

Ｐｄ（ｔＢｕ$_3$Ｐ）$_2$＝ビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）

ＰｉｖＣｌ＝塩化ピバロイル

ＰＴＳＡ＝ｐ－トルエンスルホン酸一水和物

ｒａｃ－ＢＩＮＡＰ＝（±）－２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナ

フタレン
［Ｒｈ（ＣＯＤ）Ｃｌ］２＝クロロ（１，５－シクロオクタジエン）ロジウム（Ｉ）二量体
ＳＥＭＣｌ＝２－（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド
ＳＦＣ＝超臨界流体クロマトグラフィー
ＳＰｈｏｓ＝２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル
ＳＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４＝ジシクロヘキシル－［２－（２，６－ジメトキシフェニル）フェニル］ホスファン；メタンスルホン酸；Ｎ－メチル－２－フェニルアニリン；パラジウム
ＳＰＭ３２＝３－メルカプトプロピルエチルスルフィドシリカ
ＴＢＡＢ＝臭化テトラブチルアンモニウム
ＴＢＡＦ＝フッ化テトラブチルアンモニウム
ｔＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ１＝クロロ［２－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル］［２－（２－アミノエチル）フェニル）］パラジウム（ＩＩ）またはｔ－ＢｕＸＰｈｏｓパラジウム（ＩＩ）フェネチルアミンクロリド
ｔＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３＝［（２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－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）メタンスルホネート
ｔＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４＝メタンスルホナト（２－ジ－ｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリ－イプロピル－１，１’－ビフェニル）（２’－メチルアミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン
ＴＥＡ＝トリエチルアミン
ＴＦＡ＝トリフルオロ酢酸
ＴＨＦ＝テトラヒドロフラン
ＴＨＰ＝テトラヒドロピラン
ＴＭＳＩ＝ヨードトリメチルシラン
ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３＝［（４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネート
ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ１＝（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－アミノエチル）フェニル）］塩化パラジウム（ＩＩ）または（ＸＰｈｏｓ）パラジウム（ＩＩ）フェネチルアミンクロリド
ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３＝（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）メタンスルホネート

【０２９０】

いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物、互変異性体、それらの化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩、または上述のうちのいずれかの重水素化誘導体を調製するためのプロセスは、以下のスキーム１～９に示される反応を含む。

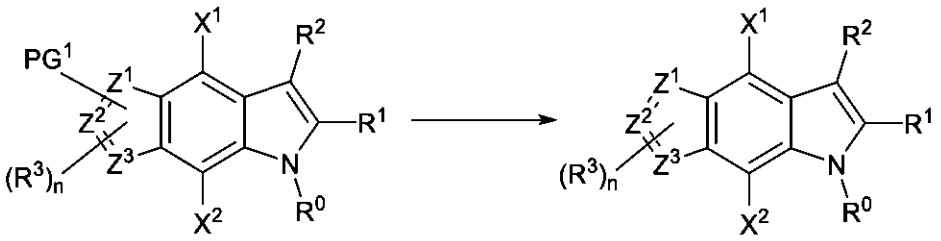
【０２９１】

スキーム１は、式１－１の化合物からの、式Ｉの化合物、その互変異性体、塩、または誘導体を調製するための方法を提供し、式中、変数X^1、X^2　R^0、R^1、R^2、R^3、Z^1、Z^2、Z^3、およびｎは、上記式Ｉで定義されるとおりである。Z^1、Z^2、またはZ^3のうちの少なくとも１つが窒素原子である場合、保護基（PG^1）が、使用される。いくつかの実施形態において、PG^1は、ｐ－トルエンスルホンアミド（トシル）、ピバロイル（Ｐｉｖ）、トリメチルシリルエトキシメチル（ＳＥＭ）、テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）、フェニルスルホニル、ベンジルカルバメート（Ｃｂｚ）、ベンジル（Ｂｎ）、ｐ－メトキシベンジル（ＰＭＢ）、ｔ－ブチルカルバメート（Ｂｏｃ）、アリルオキシカルバメート（Ａｌｌｏｃ）、９－フルオレニルメチルカルバメート（ＦＭＯＣ）、メトキシメチル（ＭＯＭ）、ベンジルオキシメチル（ＢＯＭ）、２－メトキシエトキシエチル（ＭＥＭ）、トリフルオロアセトアミド、または任意の他の好適な保護基から選択される

。当該技術分野で既知の任意の好適な条件、例えば、窒素原子の脱保護反応のための条件は、式１－１の化合物からの式Ｉの化合物の調製に使用することができる。いくつかの実施形態において、スキーム１に示される反応は、金属水酸化物（例えば、ＮａＯＨまたはＫＯＨの水溶液）などの塩基の存在下で行われる。反応は、高温（例えば６０℃）で行われ得る。ＭｅＯＨおよびＴＨＦなどの溶媒混合物が、使用され得る。当該技術分野で既知の代替的条件は、PG^1の脱保護のために適切に使用され得る。

【化７２】

スキーム１



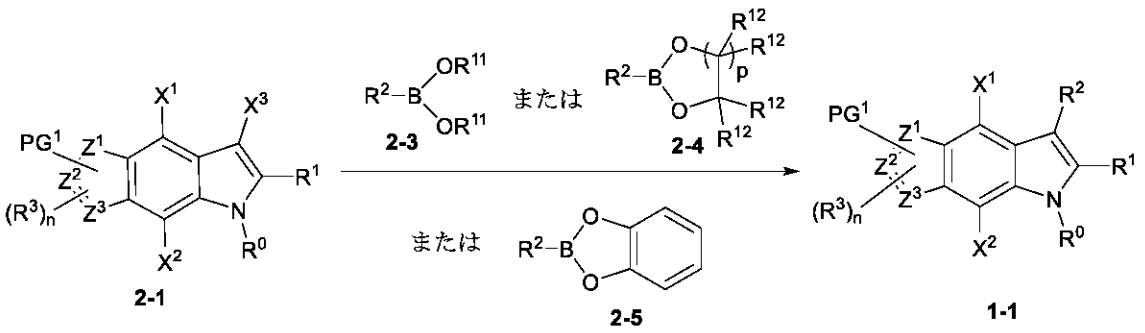
1-1　　(I)

【０２９２】

いくつかの実施形態において、スキーム２に示すように、式１－１の化合物の調製のためのプロセスは、式２－１の化合物（式中、X^1、X^2　R^0、R^1、R^2、R^3、Z^1、Z^2、Z^3、およびｎは、上記式Ｉで定義されるとおりである）を、式２－３のボロン酸またはエステル、式２－４のボロン酸エステル、または式２－５のボロン酸エステルと反応させることを含む。R^{11}は、水素、またはＭｅ、Ｅｔ、プロピル、イソプロピル、もしくはイソブチルなどの好適なアルキルであり得る。各R^{12}は、独立して、水素、メチル、または任意の他の好適なアルキル基であり得る。X^3は、任意の好適なハロゲン化物（例えば、Ｉ、Ｂｒ、またはＣｌ）である。変数ｐは、１または２であり得る。いくつかの実施形態において、化合物１－１を生成する反応は、塩基（Na_2CO_3、Cs_2CO_3、K_3PO_4）の存在下で、パラジウム触媒（例えば、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、またはＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３）などの任意の好適なカップリング試薬の存在下で行われる。いくつかの実施形態において、この反応は、極性溶媒１，４－ジオキサン）中、加熱（８０℃超）の存在下で行われ得る。

【化７３】

スキーム２



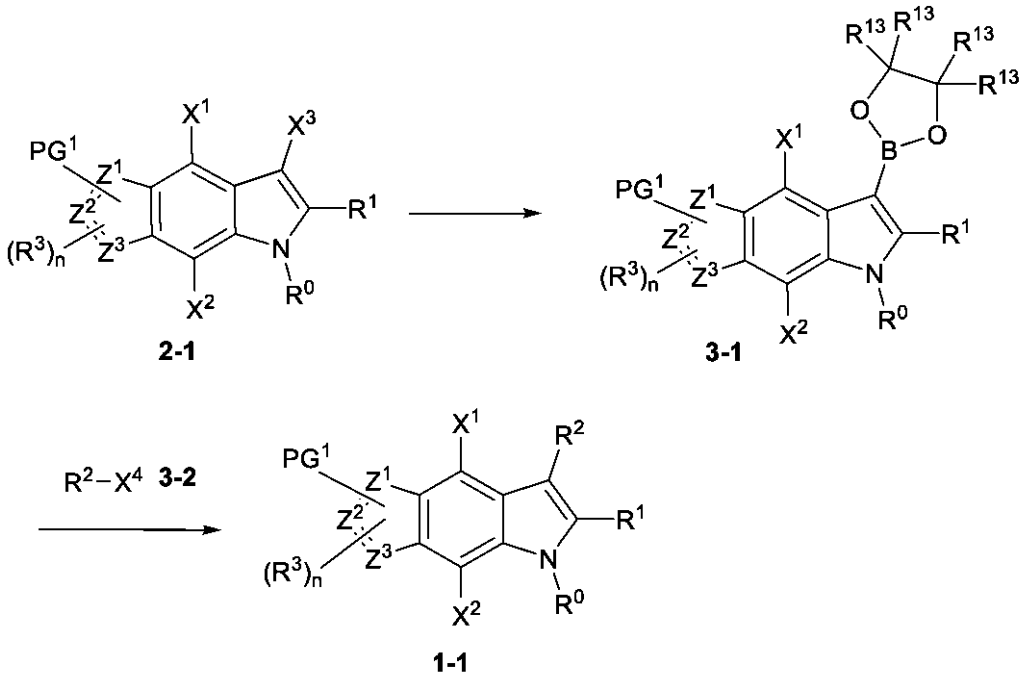
【０２９３】

スキーム３は、式２－１の化合物から式１－１の化合物の調製のための追加のプロセスを指し、スキーム３に示される変数は、上記のように定義される。R^{13}は、水素原子または任意の好適なアルキル基（例えば、Ｍｅ、Ｅｔ）である。X^4は、任意の好適なハロ

ゲン（例えば、Ｉ、Ｂｒ、またはＣｌ）である。式３－１の化合物は、ハロゲン化アリールからボロン酸エステルを形成するための任意の好適な条件を使用して、式２－１の化合物から調製され得る。いくつかの実施形態において、４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランが、触媒（例えば、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2）および有機塩基（トリエチルアミン）の存在下で使用され得る。式３－１の化合物は、好適な触媒および塩基の存在下で、式３－２のハロゲン化物との交差カップリング反応を介して式１－１の化合物に変換され得る。例えば、いくつかの実施形態において、カップリング反応は、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2、塩基（例えば、Na_2CO_3）などの触媒の存在下で行われる。反応は、極性溶媒（１，４－ジオキサン）中、高温（例えば、９０℃超）で行われ得る。

【化７４】

スキーム３



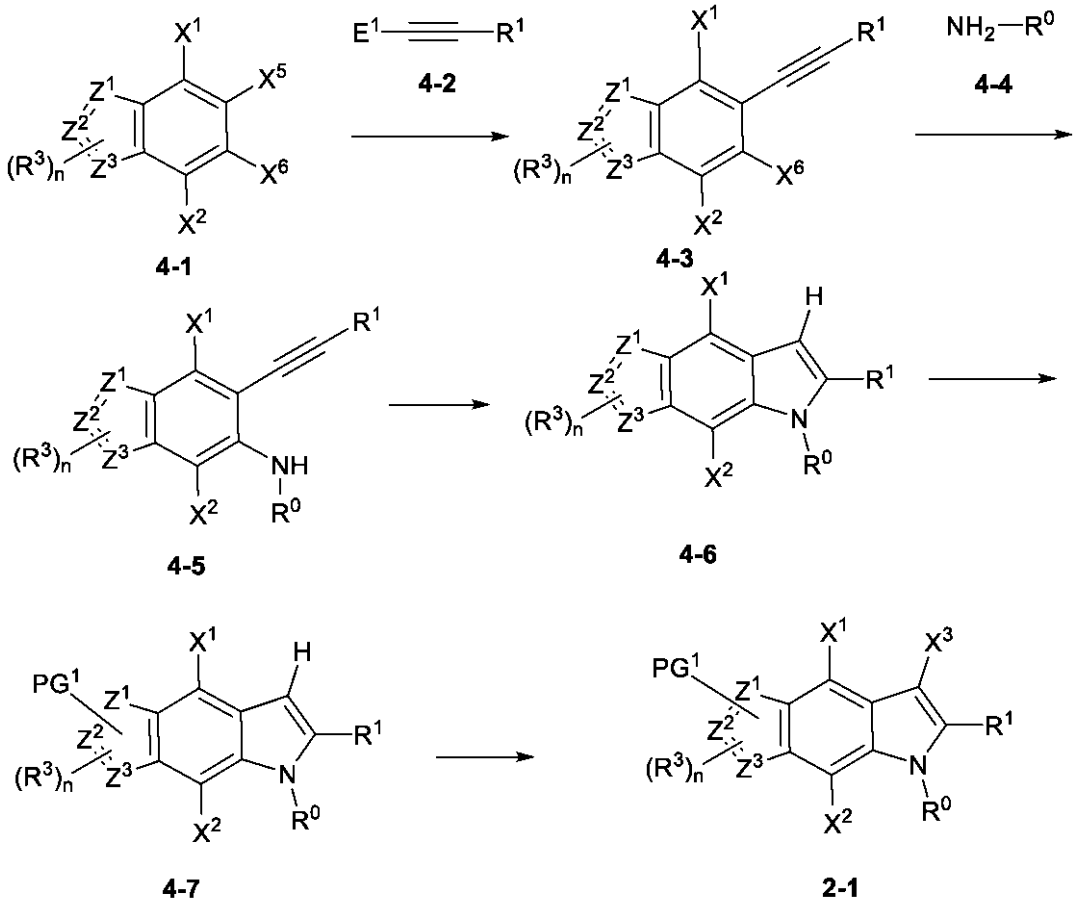
【０２９４】

スキーム４は、式２－１の化合物の調製のためのプロセスを提供する。X^5およびX^6は、任意の好適なハロゲン（例えば、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩ）である。E^1は、水素、$SiMe_3$、または$SnBu_4$である。他の変数はすべて、上記のように定義される。式２－１の化合物は、上記のスキーム２およびスキーム３で使用され得る。当該技術分野で既知のアルキンカップリング（例えば、ソナガシラカップリング）のための任意の好適な条件は、式２－１の化合物および式４－２のアルキンから式４－３の化合物を調製するために使用され得る。いくつかの実施形態において、この反応は、ＣｕＩおよび$Pd(PPh_3)_2Cl_2$の存在下で行われ得る。いくつかの実施形態において、トリエチルアミンまたはＤＩＰＥＡなどの塩基が、使用され得る。いくつかの追加の実施形態において、ＫＯＨまたはＣｓＦが、存在され得る。式４－３の化合物および式４－４のアミンは、当該技術分野で既知の任意のアミンカップリング条件を使用して、式４－５の化合物に変換され得る。例えば、いくつかの実施形態において、反応は、触媒（例えば、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ１、ｔＢｕＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ１、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ４、またはｔＢｕＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ１）の存在下で行われる。反応は、好適な塩基（例えば、ＮａＯｔＢｕ）、およびＴＨＦ、ｔＢｕＯＨ、またはエタノールなどの溶媒の存在下で行われ得る。いくつかの実施形態において、反応は、加熱（７０℃）して行われ得る。式４－５の化合物は、アミンとアルキンとの分子内反応のための任意の好適な条件を使用して、式４－６の化合物に変換され得る。反応は、加熱（例えば、６０℃または１５０℃）した極性

溶媒（ＤＭＳＯ、ＥｔＯＨ、またはＡｃＯＨ）の存在下で行われ得る。いくつかの実施形態において、反応は、ＣｕＩの存在下で行われる。当業者に既知の任意の好適な条件、例えば、窒素原子の保護に使用される条件は、式４－６の化合物から式４－７の化合物を生成するために使用され得る。いくつかの実施形態において、反応は、塩化ピバロイル（Ｐｉｖ－Ｃｌ）またはｐ－トルエンスルホニルクロリド（Ｔｓ－Ｃｌ）の存在下で行われる。反応は、塩基（例えば、ＫＯｔＢｕ）の存在下で行われ得る。好適なハロゲン化剤（例えば、Ｎ－ヨードコハク酸イミド）は、式４－７の化合物から式２－１の化合物への変換に使用され得る。

【化７５】

スキーム４



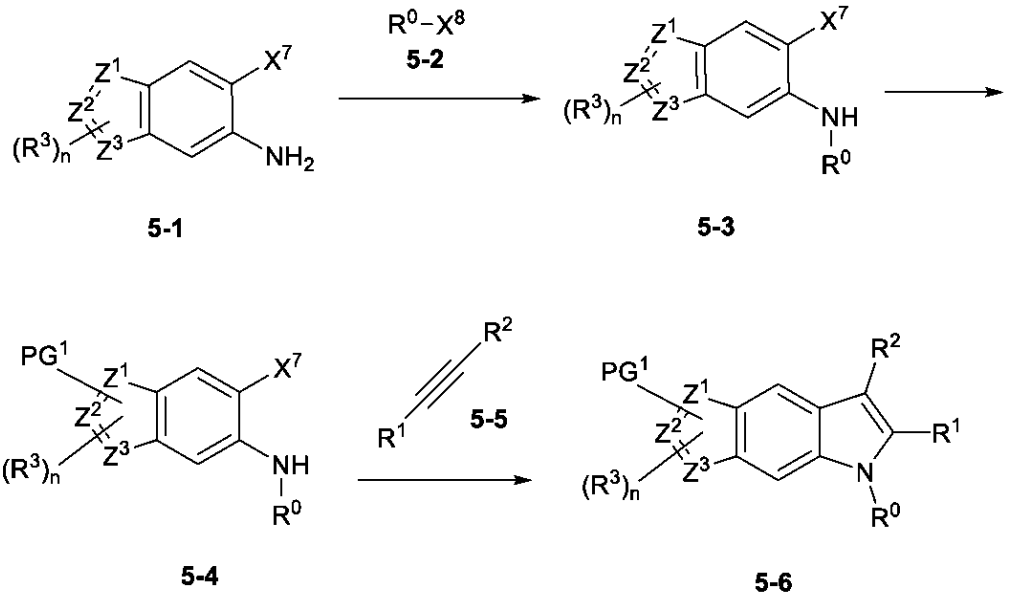
【０２９５】

スキーム５は、式５－１の化合物から式５－６の化合物を調製するためのプロセスを提供する。X^7は、任意の好適なハロゲン（例えば、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩ）である。X^8は、好適なハロゲン（例えば、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩ）である。他の変数は、式Ｉのように定義される。式５－６の化合物は、スキーム１の式１－１の化合物として使用され得る。式５－３の化合物は、式５－１の化合物と式５－２の化合物とを反応させることによって調製され得る。反応は、触媒系（例えば、ｔＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４）および塩基（例えば、ＮａＯｔＢｕ）の存在下で行われ得る。反応は、ｔＢｕＯＨなどの溶媒中で行われ得る。式５－４の化合物は、窒素原子の保護に適した任意の試薬を使用して、式５－３の化合物から調製され得る。いくつかの実施形態において、塩基（例えば、ＫＯｔＢｕ）の存在下での塩化ピバロイル（Ｐｉｖ－Ｃｌ）が、使用され得る。式５－６の化合物は、触媒（例えばＰｄ（P_tBu_3）$_2$）およびアミン塩基（例えばＮ－メチルジシクロヘキシルアミン）の存在下で、式５－４の化合物を式５－５のアルキンと反応させることによって調製され得る。いくつかの実施形態において、反応は、１，４－ジオキサンなどの極性

溶媒中で、加熱（１１０℃）して行われ得る。

【化７６】

スキーム５



【０２９６】

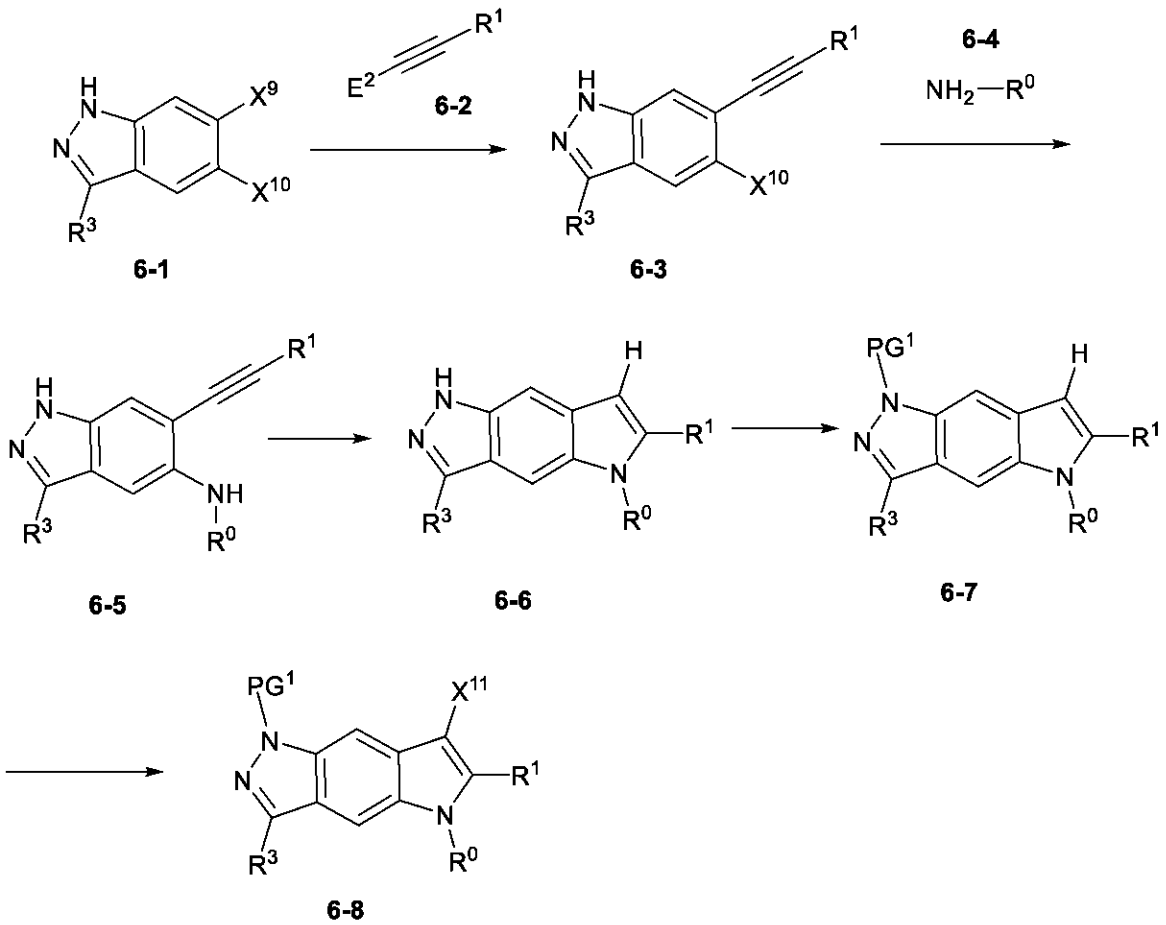
スキーム６は、式６－８の化合物の調製のためのプロセスを示す。式６－８の化合物を、上記の式２－１の化合物として使用され得る。X^9およびX^{10}は、独立して選択されるハロゲン（例えば、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩ）である。X^{11}は、ハロゲン（例えば、ＢｒまたはＩ）である。E^2は、水素原子、$SnBu_4$、または$SiMe_3$である。他の変数はすべて、式Ｉで定義されるとおりである。

【０２９７】

式６－１の化合物は、当業者に既知の、ハロゲン化アリールをアルキンカップリング（例えば、ソナガシラカップリング）するための任意の好適な条件を使用して、式６－２のアルキンにカップリングさせ得る。いくつかの実施形態において、この反応は、ＣｕＩおよび$Pd(PPh_3)_2Cl_2$の存在下で行われ得る。いくつかの実施形態において、トリエチルアミンまたはＤＩＰＥＡなどの塩基が、使用され得る。いくつかの代替的な実施形態において、ＫＯＨまたはＣｓＦなどの塩基が、使用され得る。アミノ化反応を行うための条件などの任意の好適な条件は、式６－３の化合物および式６－４のアミンを反応させて、式６－５の化合物を得るために使用され得る。例えば、反応は、触媒（例えば、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ１、ｔＢｕＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ１、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ４、またはｔＢｕＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ１）、好適な塩基（例えば、ＮａＯｔＢｕ）、およびＴＨＦ、ｔＢｕＯＨ、またはエタノールなどの溶媒の存在下で行われ得る。いくつかの実施形態において、反応は、加熱（７０℃）して行われ得る。式６－６の化合物は、アルキンへのアミンの分子内付加のための任意の好適な条件を使用して、式６－５の化合物から調製され得る。いくつかの実施形態において、反応は、好適な溶媒（例えば、１５０℃でＤＭＳＯ）中で式６－５の化合物を加熱することによって行われ得る。代替的な実施形態において、式６－５の化合物は、ＡｃＯＨの存在下で、ＥｔＯＨなどの溶媒中で加熱（６０℃）され得る。式６－７の化合物は、好適な保護基試薬を使用して、６－６から調製され得る。例えば、ＰｉｖＣｌ、ＳＥＭ－Ｃｌ、または$PhSO_2-Cl$が、使用され得る。反応は、任意の好適な塩基（例えば、ＫＯｔＢｕまたはＫＯＨ）の存在下で行われ得る。式６－８の化合物は、式６－７の化合物を、ジクロロメタンなどの溶媒中のハロゲン化剤（例えば、Ｎ－ヨードスクシンイミドまたは Ｎ－ブロモスクシンイミド）と反応させることによって調製され得る。

【化７７】

スキーム６

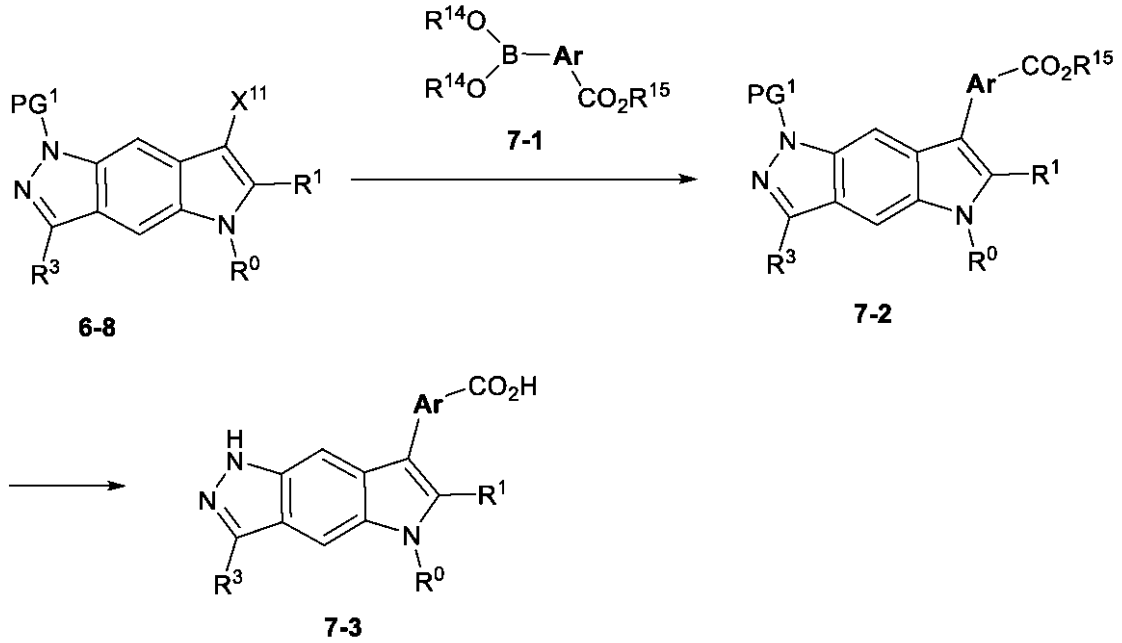


【０２９８】

スキーム７は、式７－３の化合物の調製のためのプロセスを提供する。Ｘ^{11}は、好適なハロゲン化物（例えば、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）である。Ｒ^{14}は、水素原子または任意の好適なアルキル基（例えば、ＭｅまたはＥｔ）である。Ｒ^{14}基はまた、単一の炭素－炭素結合を介して連結して、環状ボロン酸エステルを形成し得る。Ｒ^{15}は、任意の好適なアルキル（例えば、ＭｅまたはＥｔ）である。Ａｒは、式７－３の化合物もまた式Ｉの化合物であり得るように、任意の好適な５員または６員芳香族基である。当業者に既知の任意の好適な条件は、式６－８の化合物と、式７－１のボロン酸またはボロン酸エステルとのカップリングに使用され得る。いくつかの実施形態において、カップリング反応は、パラジウム系触媒（例えば、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、ＸＰｈｏｓ ＰｄＧ３、またはＰｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$）および塩基（例えば、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$またはＫ$_3$ＰＯ$_4$）の存在下で行われる。反応は、極性溶媒（１，４－ジオキサンまたはＤＭＦ）中、高温（例えば７０℃）で行われ得る。当該技術分野で既知の任意の好適な試薬、例えば、エステルの加水分解に適しており、窒素原子から保護基ＰＧ^{1}を除去するのに適している試薬は、使用して、式７－２の化合物から式７－３の化合物を調製するために使用され得る。いくつかの実施形態において、極性溶媒（例えば、ＴＨＦおよびＭｅＯＨ混合物）中の塩基（例えば、ＮａＯＨまたはＫＯＨ）の水溶液が、使用され得る。反応は、加熱（例えば５５℃）して行われ得る。代替的な実施形態において、反応は、アミン（例えば、ピペリジン）の存在下で行われ得る。

【化７８】

スキーム７

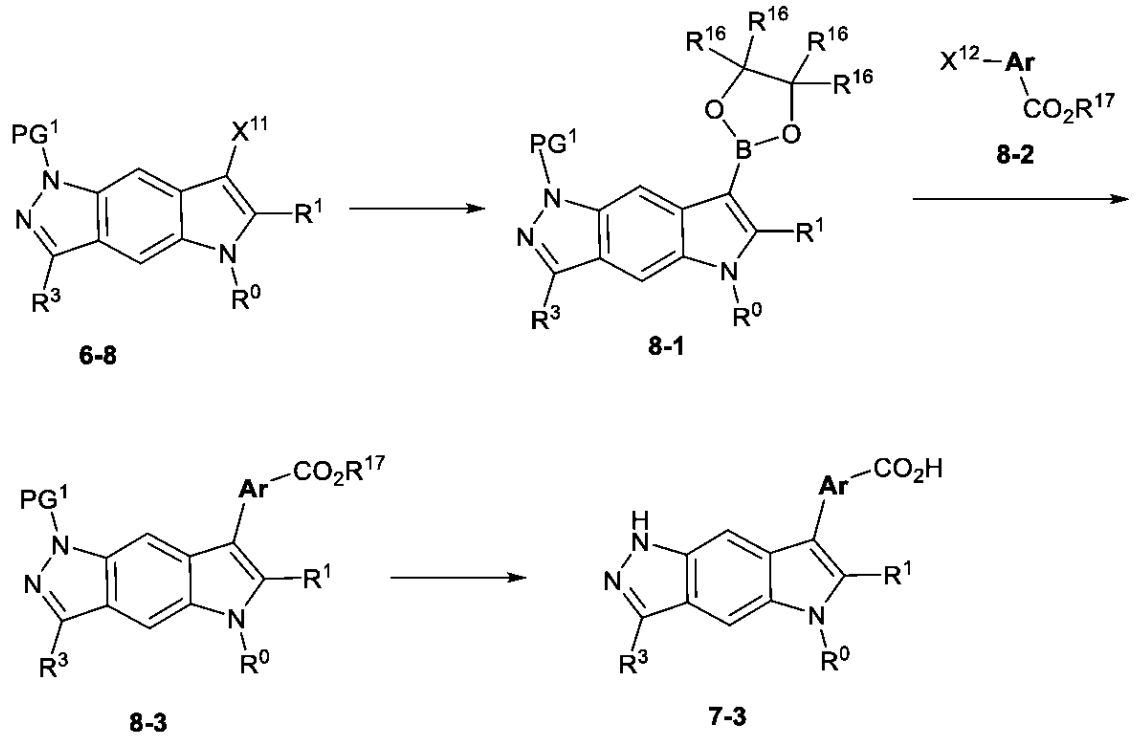


【０２９９】

スキーム８は、６－８から式７－３の化合物の調製のための代替的なプロセスを示す。Ｘ^{11}は、好適なハロゲン化物（例えば、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）である。Ｒ^{16}は、任意の好適なアルキル（例えば、Ｍｅ）である。Ｘ^{12}は、任意の好適なハロゲン化物（例えば、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）である。Ｒ^{17}は、エステル基（例えば、Ｍｅ、Ｅｔ、ｔＢｕ）を形成する任意の好適なアルキルである。式８－１の化合物は、アリールボロン酸エステルの調製のために当業者に既知の任意の好適な条件を使用して、７－３から調製され得る。いくつかの実施形態において、触媒（例えばＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$）および有機塩基（トリエチルアミン）の存在下での４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランが、使用され得る。反応は、加熱（１５０℃）してキシレンなどの溶媒中で行われ得る。式８－１の化合物は、鈴木カップリング反応のためのものなどの当業者に既知の任意の好適な条件を使用して、式８－２のハロゲン化アリールと反応され得る。いくつかの実施形態において、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$などの触媒が、使用される。いくつかの実施形態において、この反応は、極性溶媒（例えば、１，４－ジオキサン）中、高温（９５℃）で塩基（例えばＮａ$_2$ＣＯ$_3$）の存在下で行われ得る。エステルの加水分解、および窒素保護基の除去のための任意の好適な条件は、式７－３の化合物への式８－３の化合物の変換に使用され得る。いくつかの実施形態において、極性溶媒（例えば、ＴＨＦおよびＭｅＯＨ混合物）中の塩基（例えば、ＮａＯＨまたはＫＯＨ）の水溶液が、使用され得る。反応は、加熱（例えば５５℃）して行われ得る。代替的な実施形態において、反応は、アミン（例えば、ピペリジン）の存在下で行われ得る。

【化７９】

スキーム８

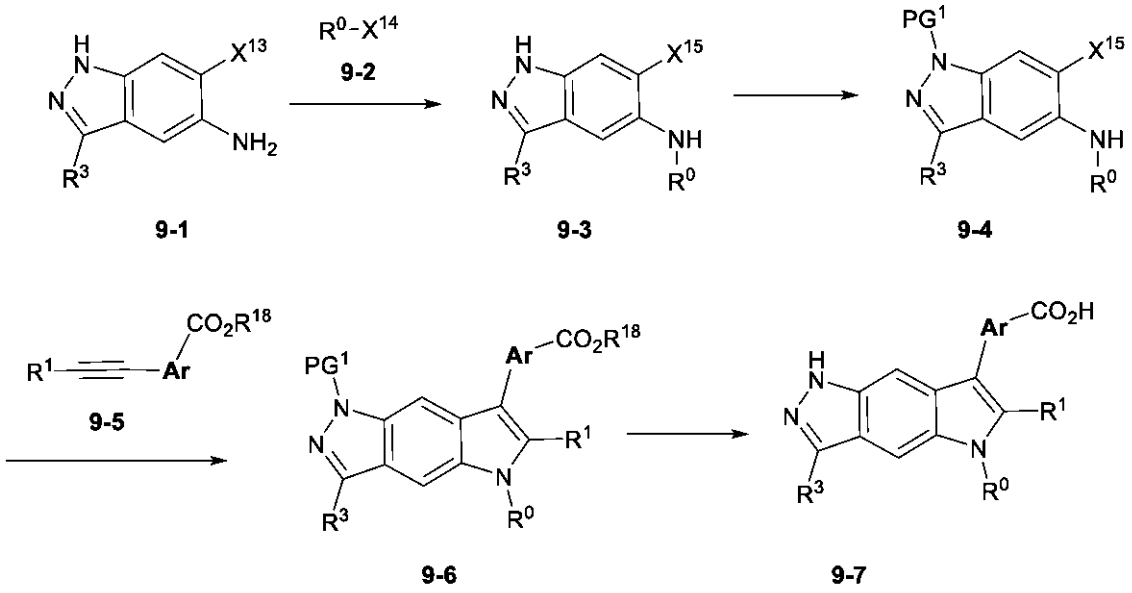


【０３００】

スキーム９は、式７－３の化合物の調製のための代替的なプロセスを示す。X^{13}は、任意の好適なハロゲン（例えば、Ｉ、Ｂｒ、またはＣｌ）である。X^{14}は、任意の好適なハロゲン（例えば、Ｉ、Ｂｒ、またはＣｌ）である。R^{18}は、エステル（例えば、ＭｅまたはＥｔ）を形成する任意の好適なアルキル基である。他の変数は、式Ｉで定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、式９－３の化合物は、式９－１の化合物と式９－２の化合物との反応によって調製され得る。アミンおよびハロゲン化アリールのカップリングのための任意の好適な条件が、使用され得る。例えば、パラジウム触媒系（例えば、ｔＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４）および塩基（例えば、ＮａＯｔＢｕ）が、使用され得る。式９－４の化合物は、窒素原子の保護に任意の好適な試薬を使用して、９－３から調製され得る。式９－４の化合物は、好適な条件下で式９－５のアルキンと反応して、式９－６の化合物を得ることができる。例えば、触媒系（例えば、ＤＴＢＰＦなどのリガンドを有するＰｄ（P_tBu_3）$_2$またはＰｄ（ＯＡｃ）$_2$）の存在下で。いくつかの実施形態において、反応は、塩基（例えば、Ｎ－メチルジシクロヘキシルアミン、$KHCO_3$、またはK_2CO_3）の存在下で行われる。式７－３の化合物は、PG^1などの窒素保護基の除去、およびエステル基の同時加水分解のための任意の好適な条件を使用して、９－６から調製され得る。例えば、いくつかの実施形態において、反応は、塩基（例えば、ＮａＯＨ、ＫＯＨ、またはＮａＯＨおよびピペリジン）の存在下で行われ得る。反応は、加熱（７０℃）した極性溶媒系（ＴＨＦ、ＭｅＯＨ、ＥｔＯＨ、水）で行われ得る。

【化８０】

スキーム９

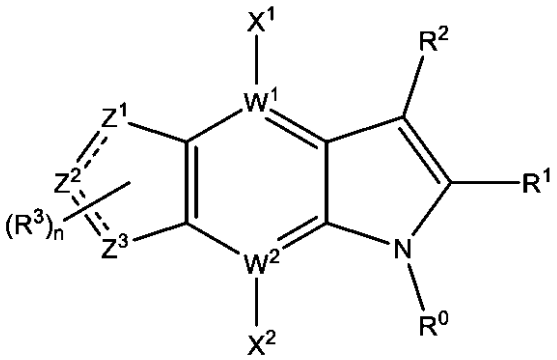


【０３０１】

非限定的な例示的な実施形態には、以下が含まれる：

１．式（Ｉ）の化合物、

【化８１】



（Ｉ）、

その互変異性体、上述のいずれかの薬学的に許容される塩、および／または上述のいずれかの重水素化誘導体であって、

式中、

（ｉ）R^0が、以下から選択され、

（ａ）C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、前記アルキル基が、１～４個のR^Aで任意に置換される、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに

（ｂ）１～４個のR^Aで任意に置換された５～１４員の芳香族環であって、

各R^Aが、独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、チオール、スルホン酸、スルホンアミド、スルフィンアミド、アミノ、アミド、カルボン酸、５～１０員の芳香族環、ならびにC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基から選択され、

R^Aのアミド中のアミド窒素原子が、オキソで任意にさらに置換されたヘテロシクリル基で任意に置換され、

前記C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルスルフィンアミド、アミノアルキル、およびアルキルアミドから選択され、

前記５～１０員の芳香族環ならびにＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基が、ハロゲン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基ならびにメトキシから１～４個の置換基で任意に置換され、

Ｒ^{A}基が、Ｒ^{2}基上のＲ^{B}基に任意に結合される、１～４個のＲ^{A}で任意に置換された５～１４員の芳香族環、

（ｉｉ）Ｒ^{1}が、以下から選択され、

（ａ）水素、

（ｂ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、アルキル基が、

ハロゲン、

シアノ、

シアノアルキル、

ヒドロキシ、

アルキルスルホニル、ならびに

Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル基およびアルキル基から独立して選択され、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基が、

ハロゲン、

ヒドロキシ、ならびに

Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、

（ｃ）

ハロゲン、

シアノ、

シアノアルキル、

スルホン、

スルホンアミド、

ヒドロキシ、ならびに

１～４個のハロゲンまたはアルコキシ基で任意に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基または環状チオアルキル基、

（ｄ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖または分枝鎖アルキル基で任意に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、

（ｅ）

Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される１個または２個の置換基で任意に置換された、アミノスルホニル基、

（ｆ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニルアミノ基、ならびに

（ｇ）ホスフィンオキシド基であって、

Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される１個または２個の置換基で任意に置換された、ホスフィンオキシド基、

（ｈ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状トリアルキルシリル基、

（ｉ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルアミド、

（ｉｉｉ）Ｒ^{2}が、５員および６員の複素環（オキソおよび／またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖および分枝鎖アルキル基で任意に置換された）、ならびにＯ、ＮおよびＳから選択される０～４個のヘテロ原子を含む５～６員の芳香族環から選択され、前記５員の芳香族環が、１～４個のＲ^{B}基で任意に置換され、前記６員の芳香族環が、１～５個のＲ^{B}基で任意に置換され、前記Ｒ^{B}基が、独立して、

アミドであって、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基（ヘテロアリールで任意に置換された）、４～６員ヘテロシクリル（オキソ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ヒドロキシアルキル、アミド、アルキルスルホニル、およびアセトアミドで任意に置換された）から選択される１～３個の基で任意に置換されるか、または

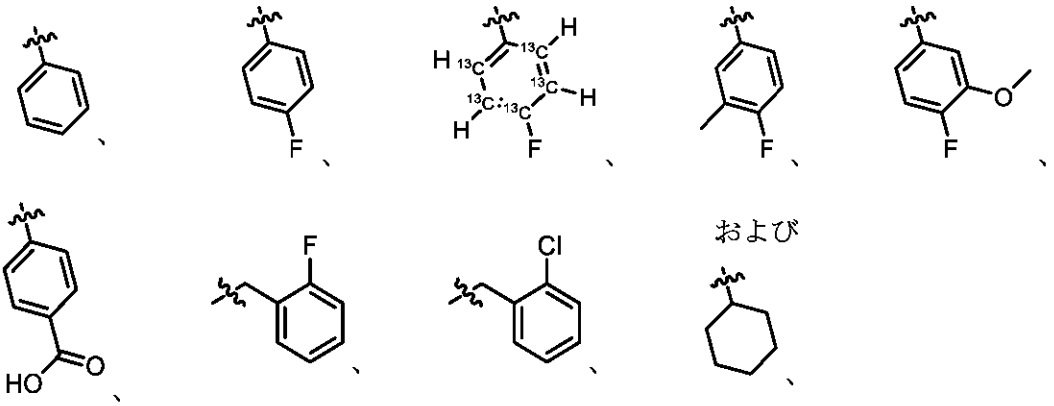
前記アミド窒素原子が、３～８員ヘテロシクリル環（アルキルスルホニルまたはＣ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基で任意に置換された）の一部を形成する、アミド、
イミダゾリジン－２，４－ジオン、
ヘテロシクリルであって、オキソ、アシル、ならびにＣ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基（オキソ、ヒドロキシ、およびアシルから独立して選択される１～３個の基で任意にさらに置換された）から独立して選択される１個以上の基で任意に置換された、ヘテロシクリル、
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、または環状アルキル基で任意にエステル化された亜リン酸、
ジ（Ｃ１～Ｃ６）アルキルホスフィンオキシド、
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、または環状アルキル基で任意にエステル化された（Ｃ１～Ｃ６）アルキルホスフィン酸、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、
ウロン酸またはＣ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、もしくは環状アルキル基で任意にエステル化されたカルボン酸、
オキソ、
ジヒドロキシルボリル、
Ｏ、Ｎ、およびＳから独立して選択される０～４個のヘテロ原子を含む５および６員の芳香族環であって、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される１個または２個の置換基で任意に置換され、これらが、
ヒドロキシ、
カルボン酸、
ピロリジン－２－オン、
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、５および６員の芳香族環、
スルホン酸、
アルキルスルホンアミド、
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、
アミノスルホニル基であって、
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される１個または２個の置換基で任意に置換された、アミノスルホニル基、
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、
ハロゲン、
ヒドロキシ、
カルボン酸、
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、
オキソで任意に置換されたヘテロシクリル、ならびに
アミド、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基であって、
ハロゲン、
ヒドロキシ、
カルボン酸、
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、ならびに

テトラゾリル基であって、
ハロゲン、
ヒドロキシ、
カルボン酸、
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から選択される置換基で任意に置換された、テトラゾリル基、から選択され、
5員または6員の芳香族環上の2つの隣接する水素が、O、N、およびSから独立して選択される0～4個のヘテロ原子を含む第2の5員または6員の芳香族環への結合によって置き換えられて、1～6個のR^B基で任意に置換された二環式R^2基を形成することができ、
（ｉｖ）X^1およびX^2が、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基から選択され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキル基から独立して選択され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、1～4個の独立して選択されるハロゲンによって任意に置換され、
（ｖ）W^1およびW^2の各々が、独立して、CおよびNから選択され、
（ｖｉ）各
【化８２】

が、単結合または二重結合を表すが、但し、1つの
【化８３】

のみが二重結合であることを条件とし、
（ｖｉｉ）各R^3が、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびにC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から選択され、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびにC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基が、ハロゲン、ヒドロキシ基、およびカルボン酸から独立して選択される1～4個の置換基で任意に置換され、
（ｖｉｉｉ）nが、0、1、2、および3から選択される整数であり、
（ｉｘ）Z^1、Z^2、およびZ^3が、独立して、炭素、窒素、硫黄、および酸素から選択され、
Z^1、Z^2、および／またはZ^3が、炭素または窒素である場合、炭素または窒素の価電子が、水素原子、ハロゲン、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびにC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基で完了し、前記C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに前記C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基が、ハロゲン、ヒドロキシ基、およびカルボン酸から独立して選択される1～4個の置換基で任意に置換されている、式（Ｉ）の化合物、その互変異性体、上述のいずれかの薬学的に許容される塩、および／または上述のいずれかの重水素化誘導体。
２．R^0が、アリール環、ヘテロアリール環、およびC_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から選択され、これらの各々が、ハロゲン、カルボン酸、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、アリール環、ならびにヘテロアリール環から独立して選択される1～2個の置換基で任意に置換されている、実施形態1に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。
３．R^0が、

【化８４】

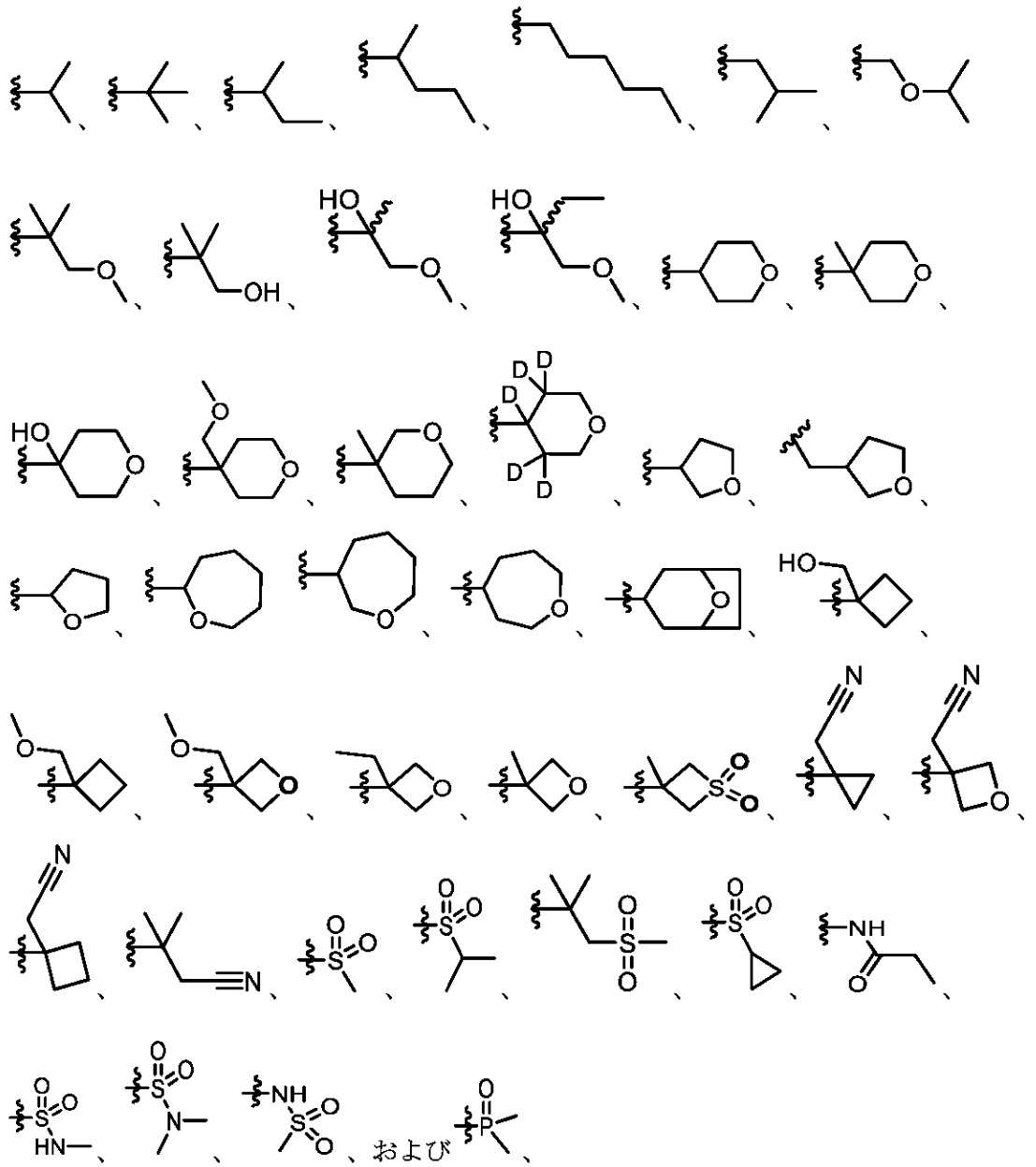


から選択される、実施形態１または２に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。

４．R^1が、

水素、メチル、トリメチルシリル、トリフルオロメチル、

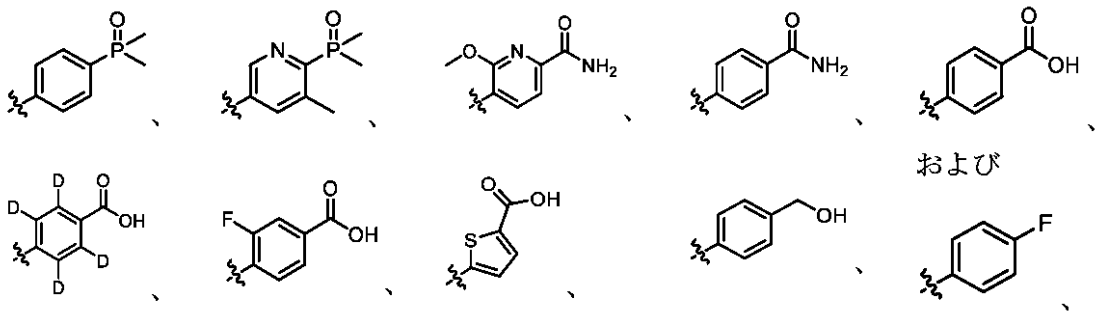
【化８５】



から選択される、実施形態１～３のいずれか１つに記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。

５．R^2が、

【化８６】



から選択される、実施形態１～４のいずれか１つに記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。

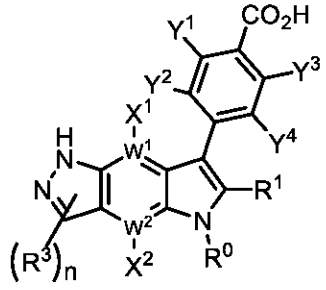
６．Z^1、Z^2、およびZ^3のうちの２つが、窒素であり、他方が、炭素および窒素から選択される、実施形態１～５のいずれか１つに記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。

７．各R^3が、独立して、水素、重水素、ハロゲン、C_1～C_6直鎖アルキル基、およびヘテロシクリル基から選択される、実施形態１～６のいずれか１つに記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。化合物。

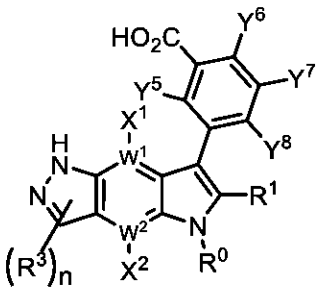
８．X^1およびX^2が、独立して、水素およびハロゲンから選択される、実施形態１～７のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。

９．式Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈの化合物から選択される、実施形態１に記載の化合物、

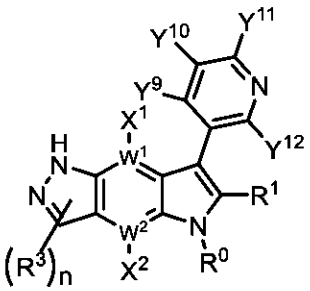
【化８７】



I-A

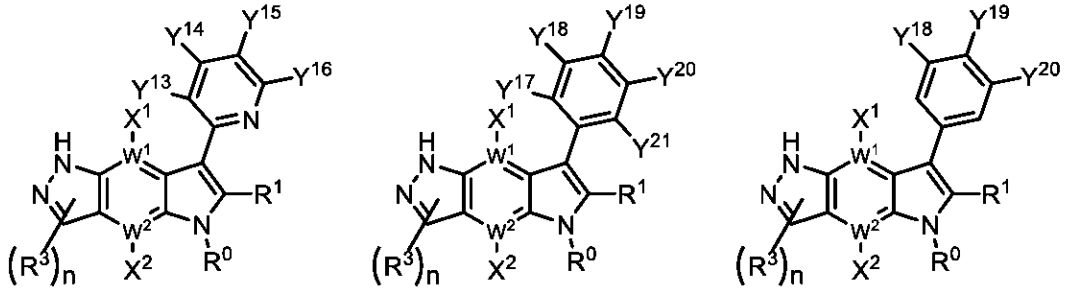


I-B

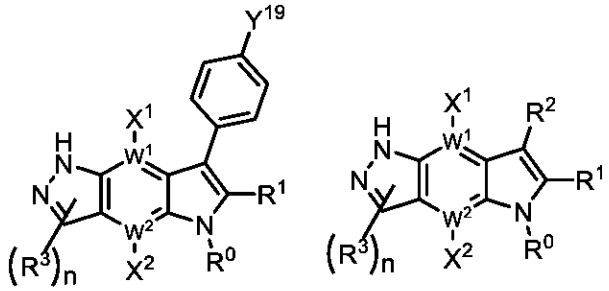


I-C

【化８８】



I-D　　I-E　　I-F



I-G　　I-H

その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体であって、式中、

R^0、R^1、R^2、R^3、およびｎが、式（Ｉ）の化合物について定義され、

X^1およびX^2が、独立して、水素およびフッ素から選択されるか、またはX^1が、フッ素であり、X^2が、水素であるか、またはX^2が、フッ素であり、X^1が、水素であるか、またはX^1およびX^2が、各々水素であり、

W^1およびW^2の各々が、独立して、ＣおよびＮから選択され、

Y^1、Y^2、Y^3、およびY^4が、独立して、

水素、

シアノ、

ハロゲン基、

C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、

C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基であって、

ヒドロキシ、

C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに

C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から選択され、

Y^5、Y^6、Y^7、およびY^8が、独立して、

水素、

ハロゲン基、

ヒドロキシ、

１～４個の独立して選択されるハロゲン置換基で任意に置換された、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに

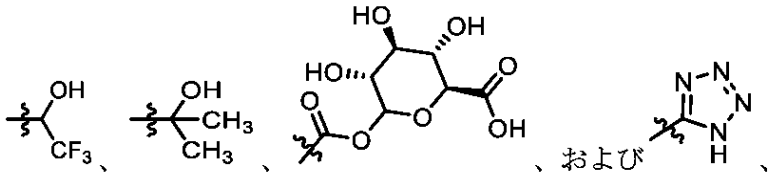
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から選択され、

Y^9、Y^{10}、Y^{11}、Y^{12}、Y^{13}、Y^{14}、Y^{15}、およびY^{16}が、独立して、

カルボン酸、

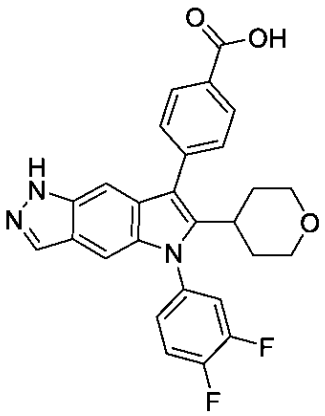
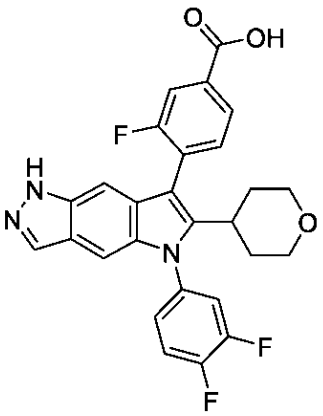
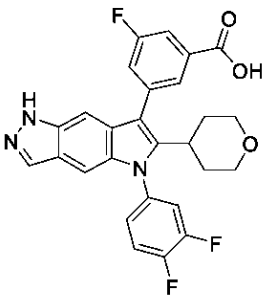
水素、

ハロゲン基、
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、
１～４個の独立して選択されるハロゲン置換基で任意に置換された、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から選択され、
Ｙ^{17}、Ｙ^{18}、Ｙ^{19}、Ｙ^{20}、およびＹ^{21}が、独立して、
水素、
カルボン酸、
ハロゲン基、
シアノ、
ヒドロキシ、
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、
ハロゲン、
ヒドロキシ、および
カルボン酸、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、
カルボン酸基で任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、
ジヒドロキシボリル、
スルホン酸、
ウロン酸で任意にエステル化されたカルボン酸、
テトラゾリル基、
アミノスルホニル基であって、
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される任意に１個または２個の置換基で置換された、アミノスルホニル基、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、から選択されるが、
但し、式Ｉ～Ｅにおいて、Ｙ^{17}、Ｙ^{18}、Ｙ^{19}、Ｙ^{20}、およびＹ^{21}のうちの少なくとも１つが、水素であることを条件とする、式Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈのうちのいずれか１つの化合物から選択される実施形態１に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。
１０．Ｙ^{17}、Ｙ^{18}、Ｙ^{19}、Ｙ^{20}、およびＹ^{21}のうちの１つ以上が、メチル、メトキシ、シアノ、フッ素、ヒドロキシ、－ＣＦ$_3$、－Ｂ（ＯＨ）$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨＭｅ、－ＳＯ$_2$Ｍｅ、－ＳＯ$_2$Ｈ、－ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｈ、
【化８９】

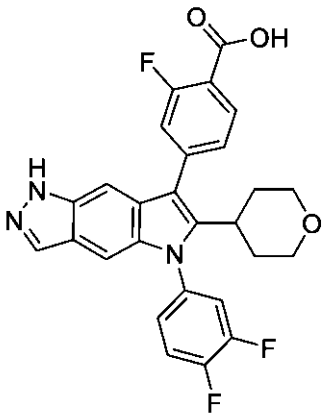
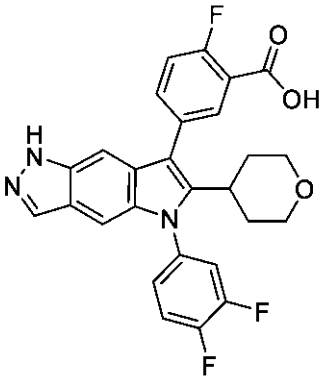
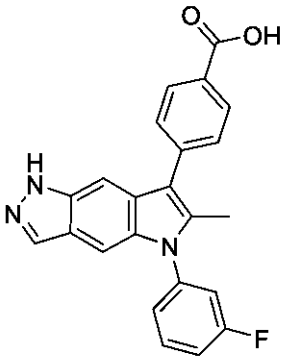
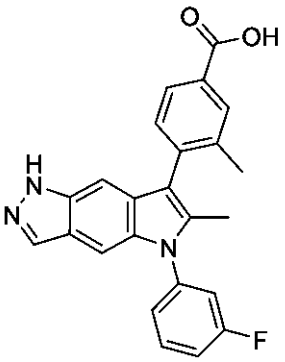
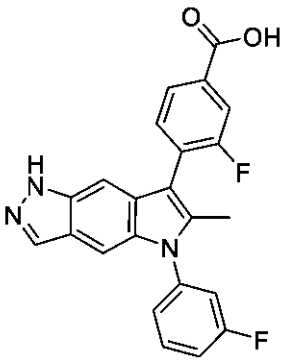
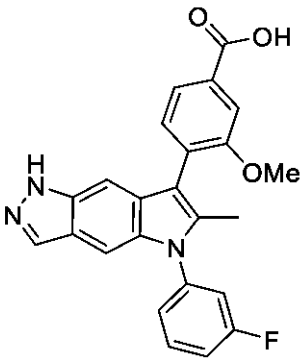
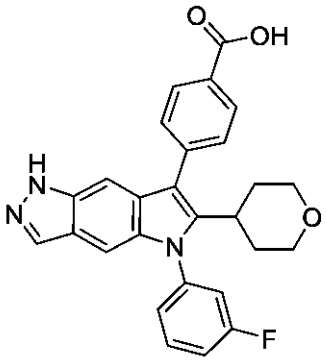
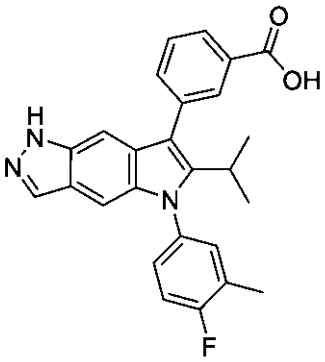
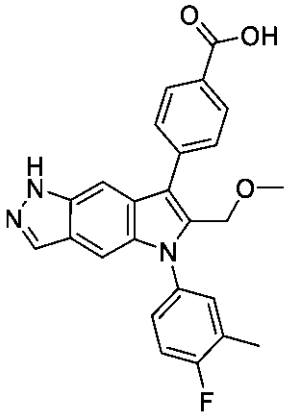


から選択される、実施形態９に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。
１１．以下から選択される、化合物、

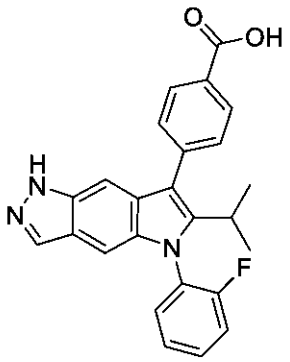
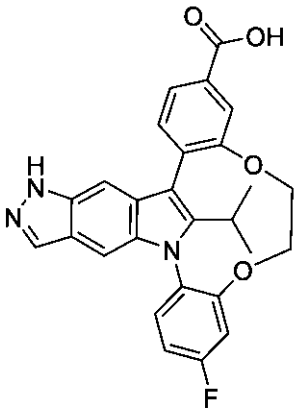
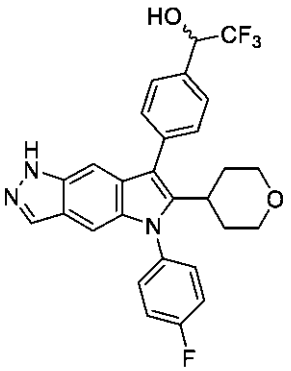
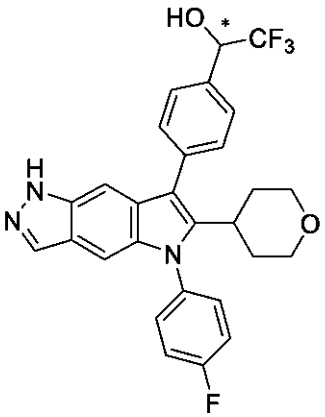
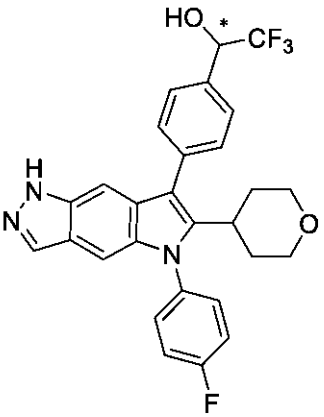
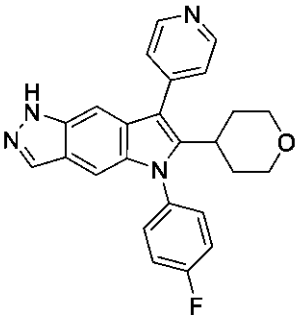
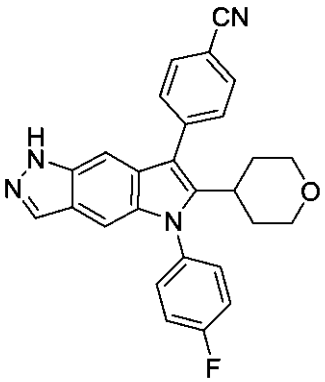
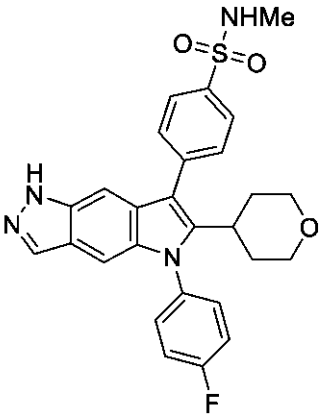
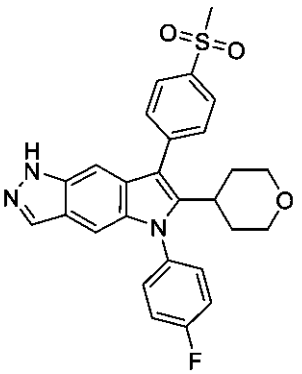
【化９０】

1	2	3
		

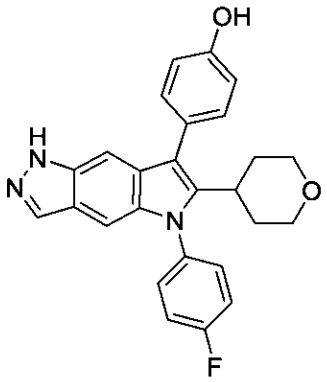
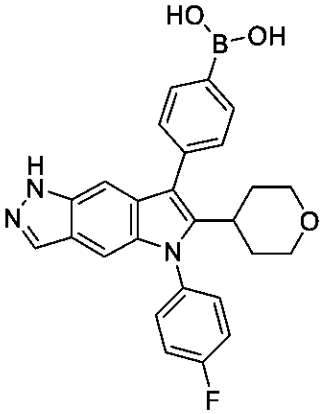
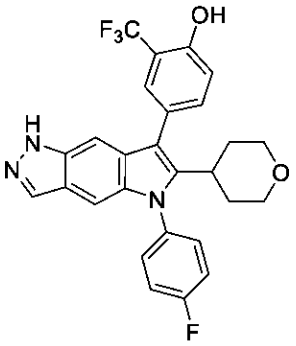
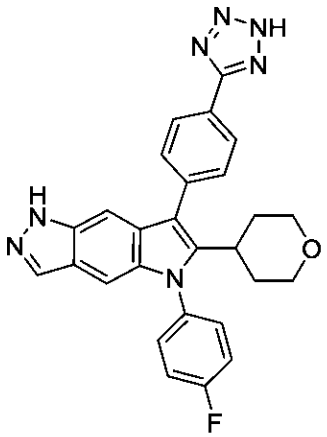
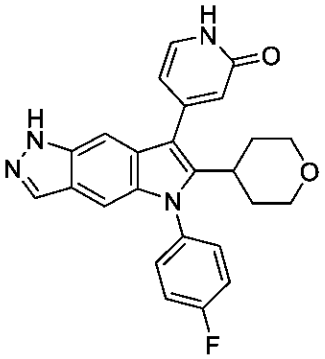
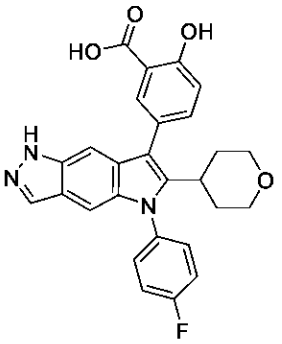
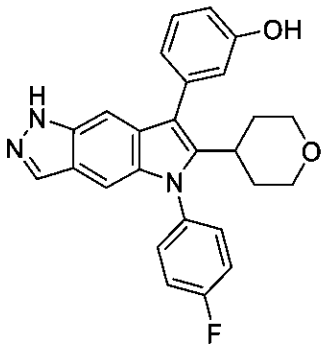
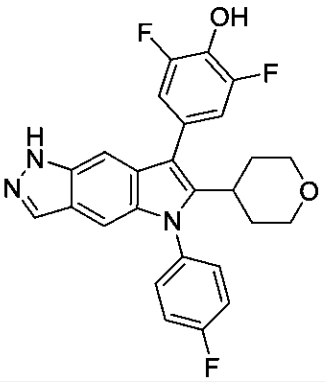
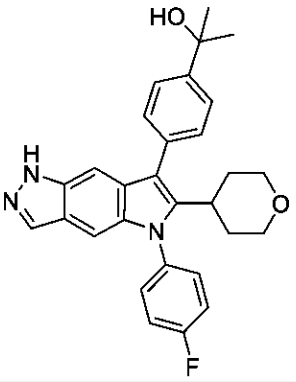
【化９１】

4	5	6
		
7	8	9
		
１０	１１	１２
		

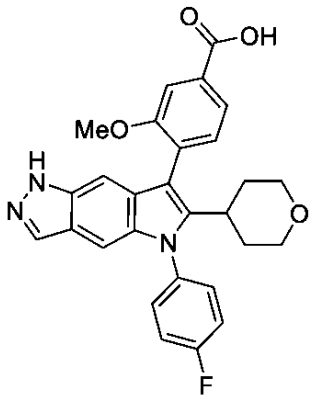
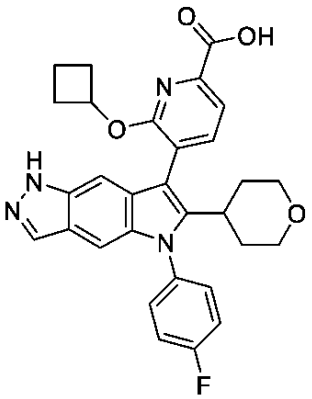
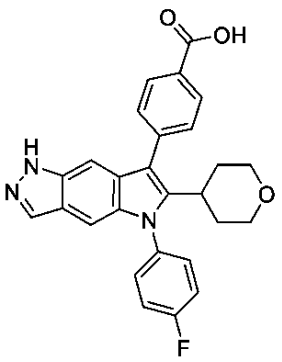
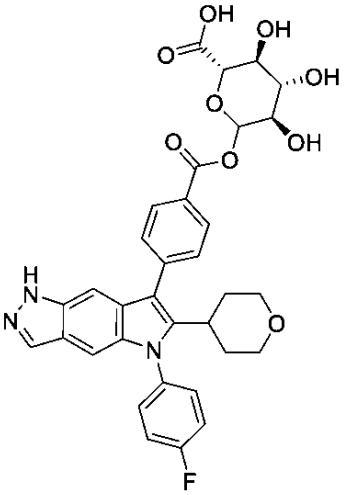
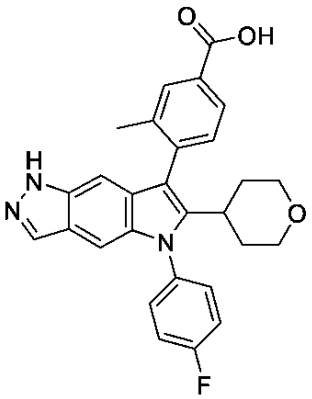
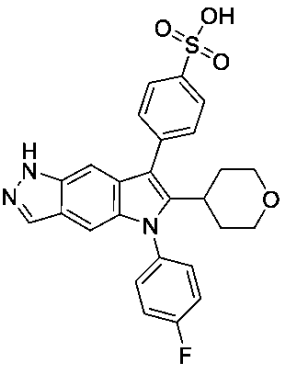
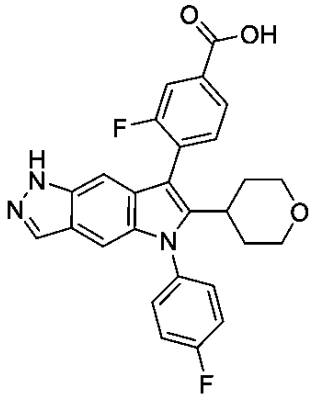
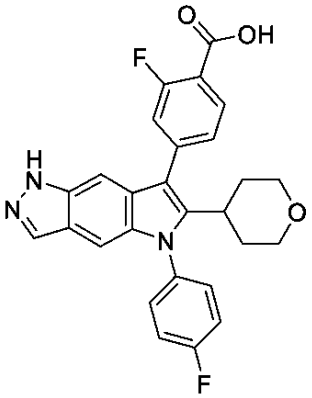
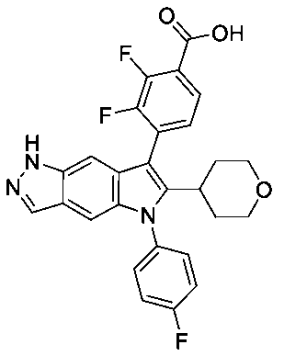
【化９２】

１３	１４	１５
		
１６	１７	１８
		
１９	２０	２１
		

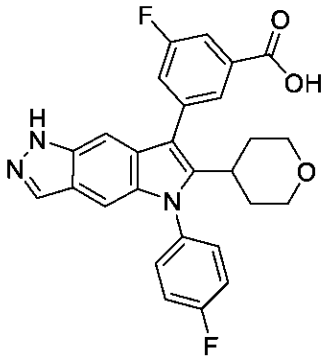
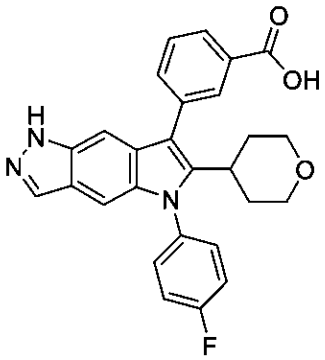
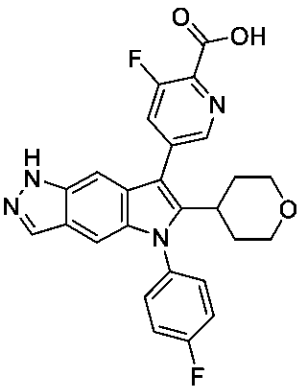
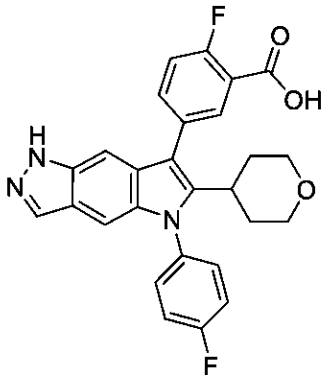
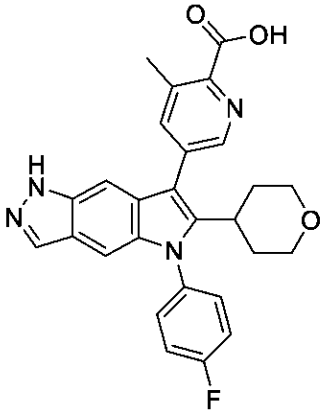
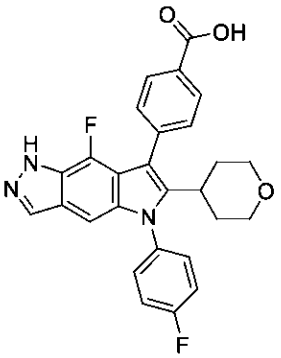
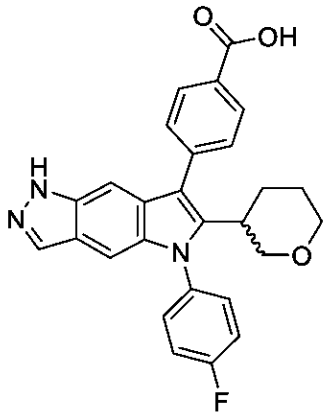
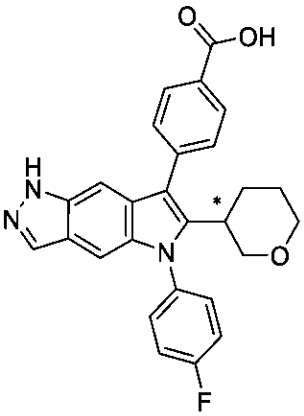
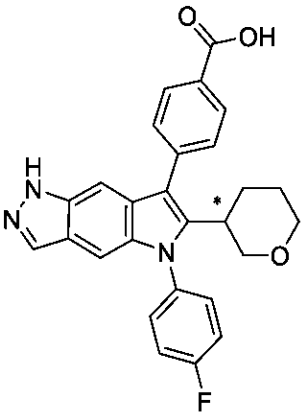
【化９３】

２２	２３	２４
		
２５	２６	２７
		
２８	２９	３０
		

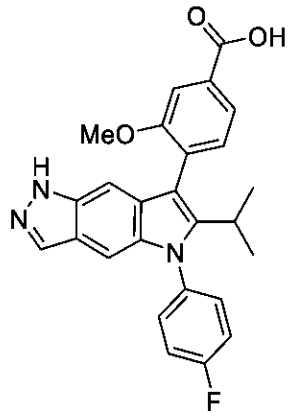
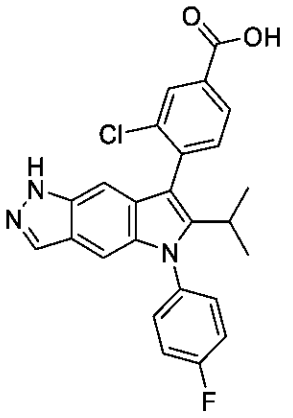
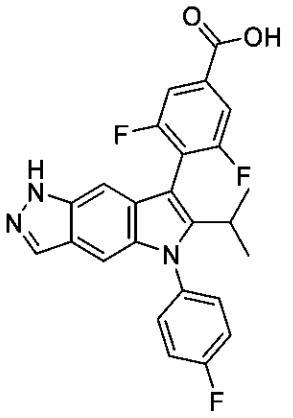
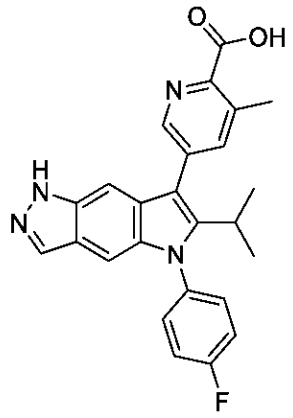
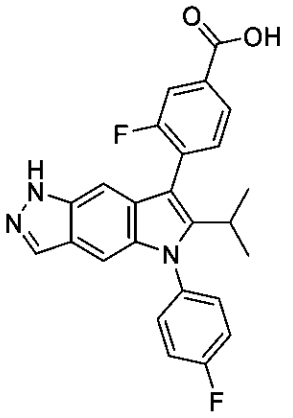
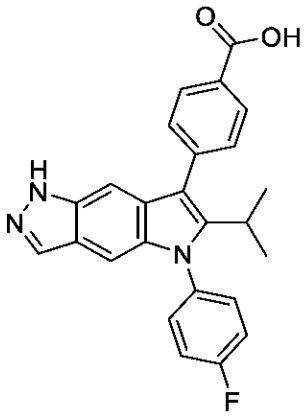
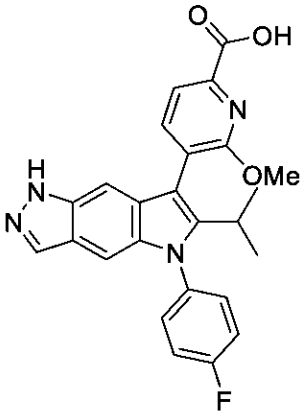
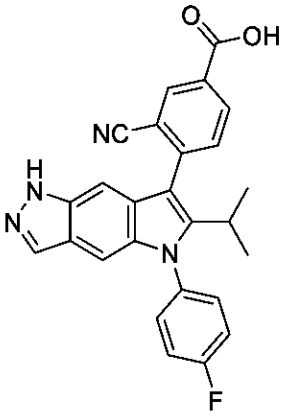
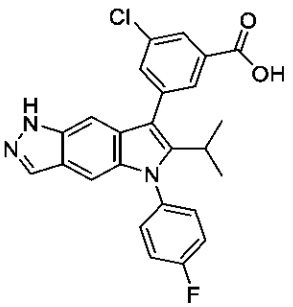
【化９４】

３１	３２	３３
		
３４	３５	３６
		
３７	３８	３９
		

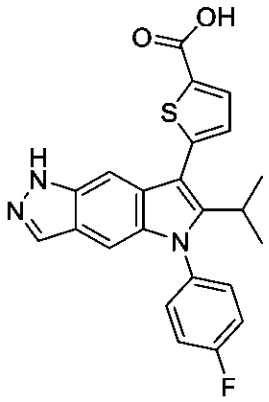
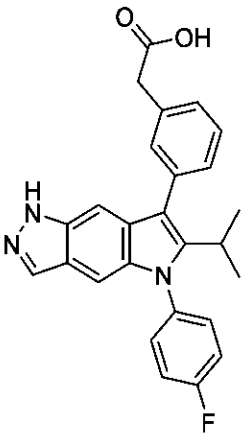
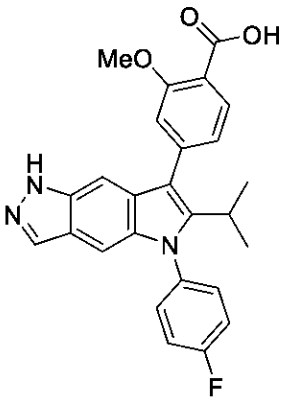
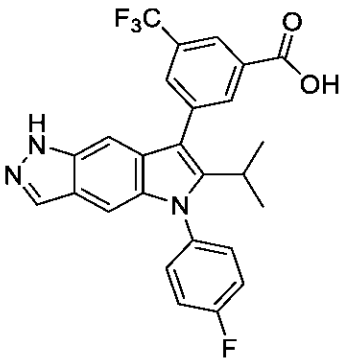
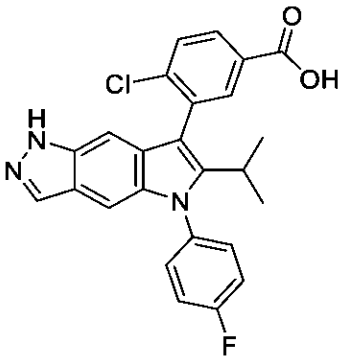
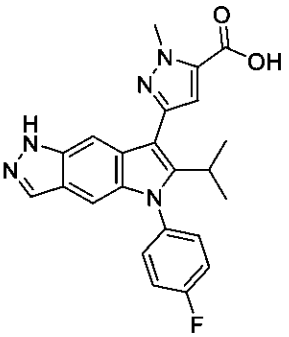
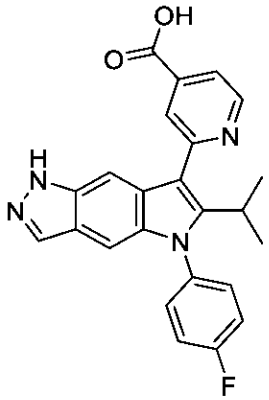
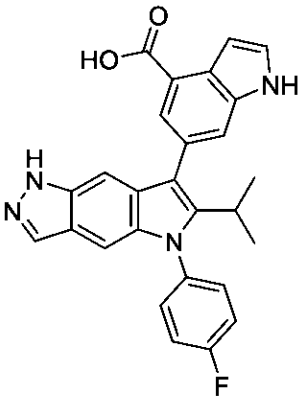
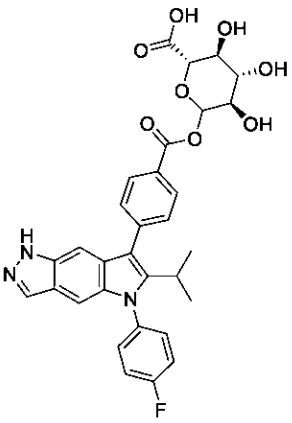
【化９５】

４０	４１	４２
		
４３	４４	４５
		
４６	４７	４８
		

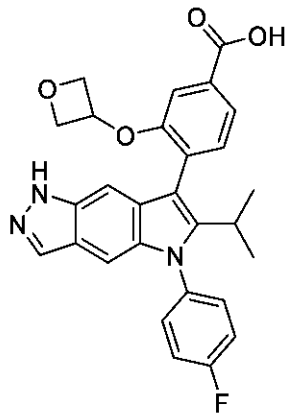
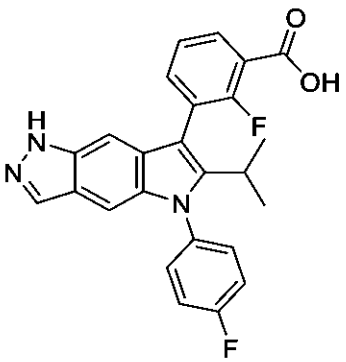
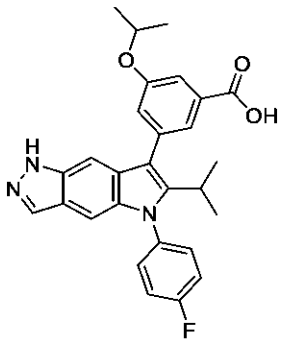
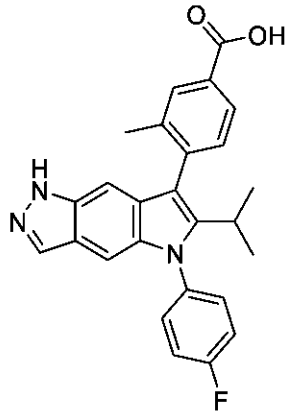
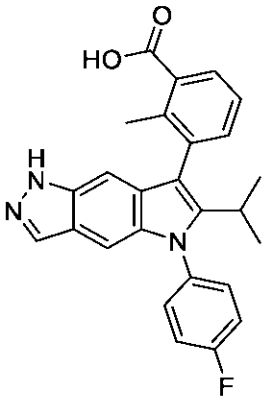
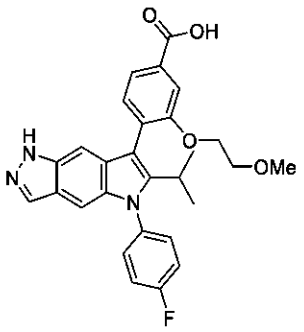
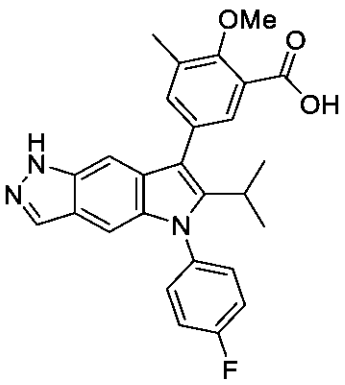
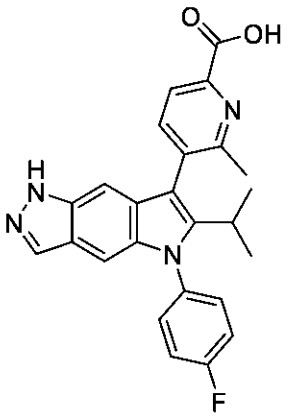
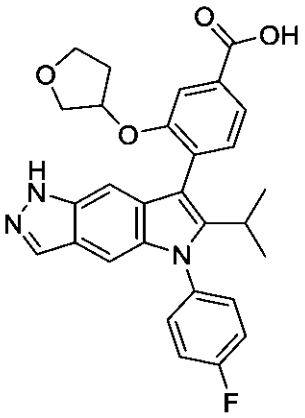
【化９６】

４９	５０	５１
		
５２	５３	５４
		
５５	５６	５７
		

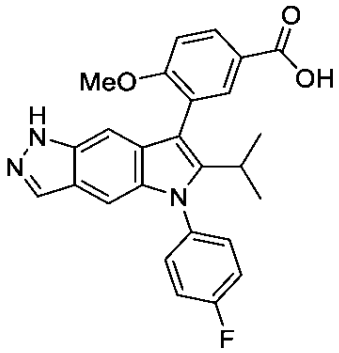
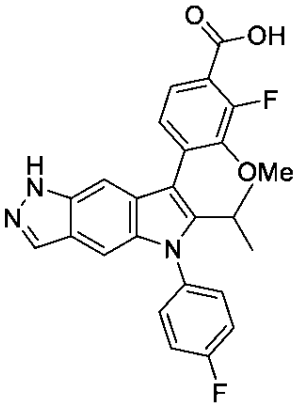
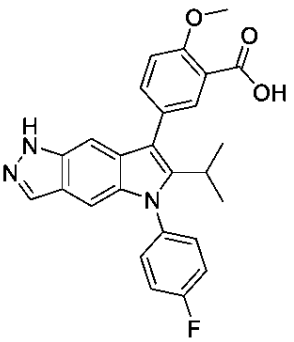
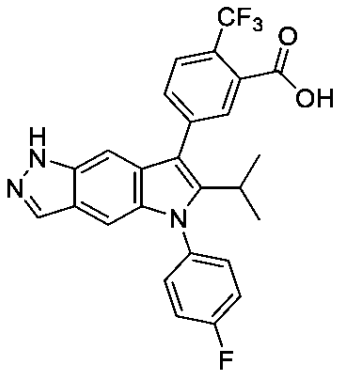
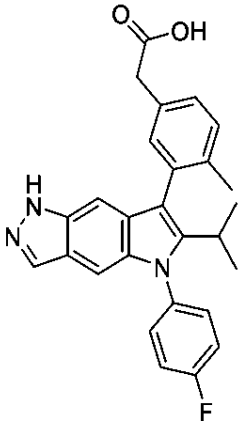
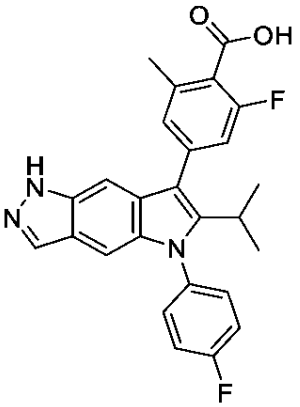
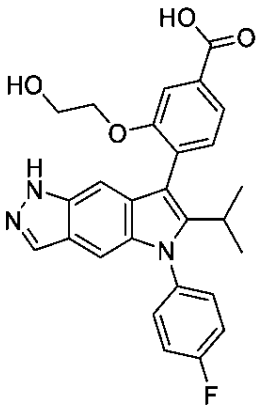
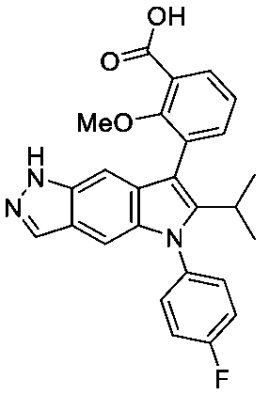
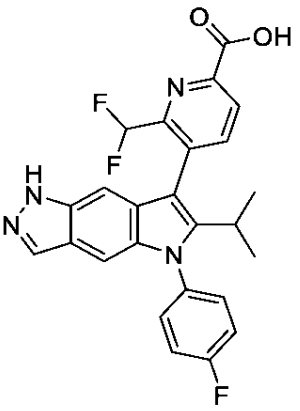
【化９７】

５８	５９	６０
		
６１	６２	６３
		
６４	６５	６６
		

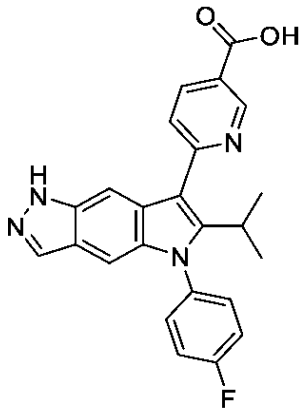
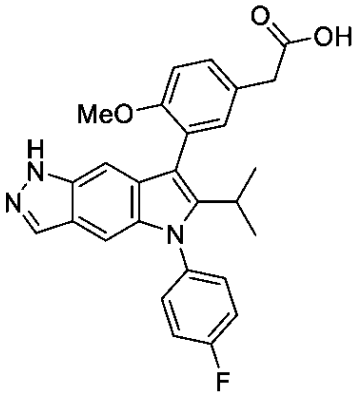
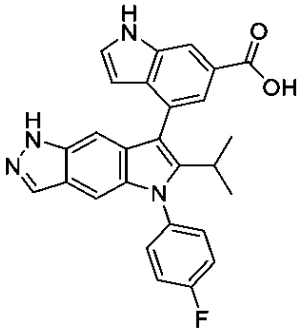
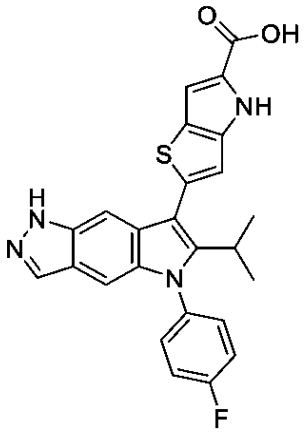
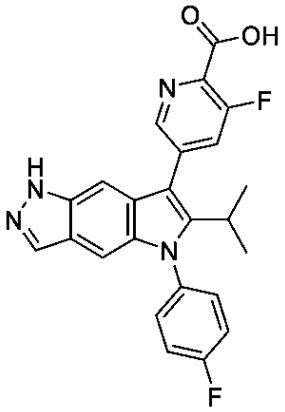
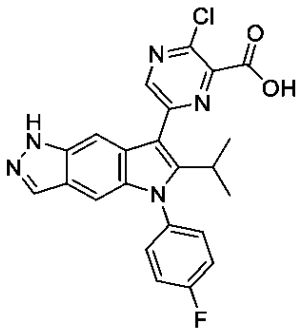
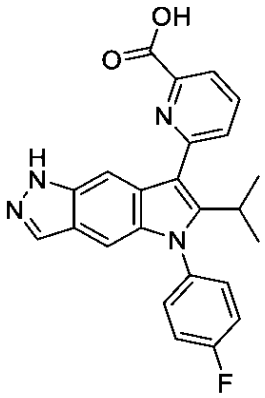
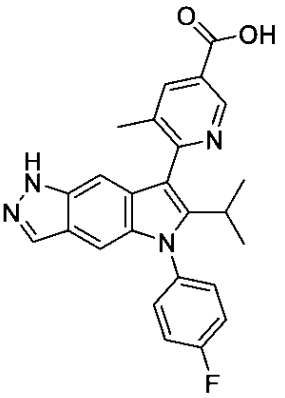
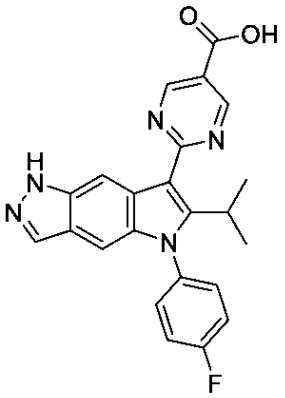
【化９８】

６７	６８	６９
		
７０	７１	７２
		
７３	７４	７５
		

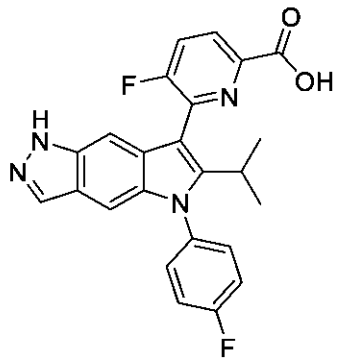
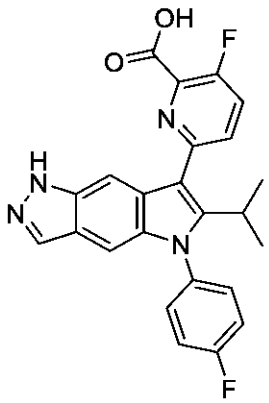
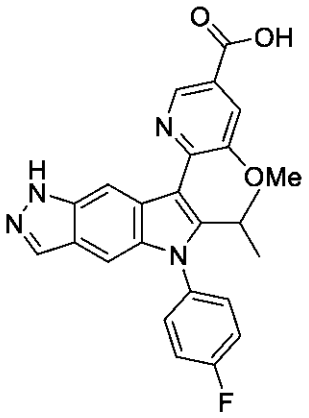
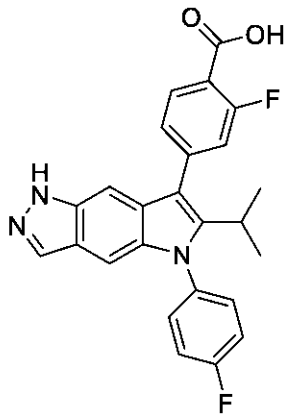
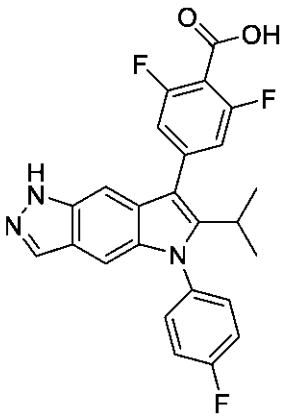
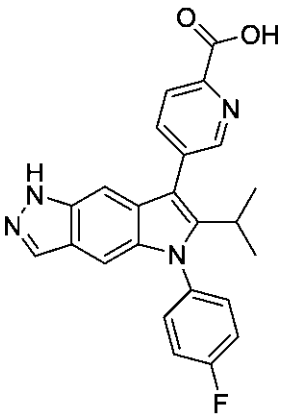
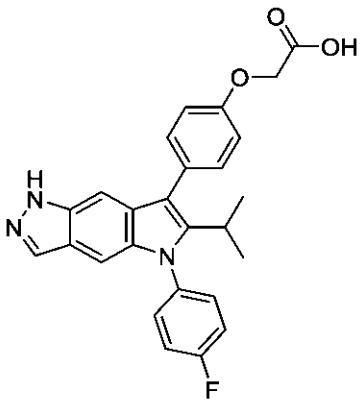
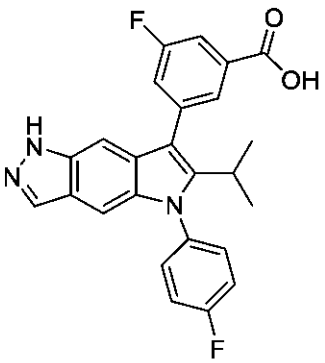
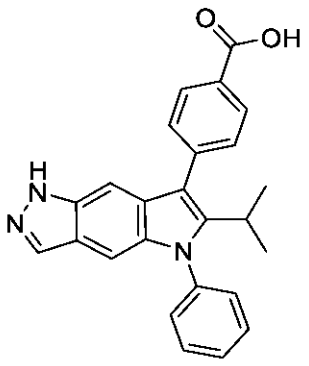
【化９９】

７６	７７	７８
		
７９	８０	８１
		
８２	８３	８４
		

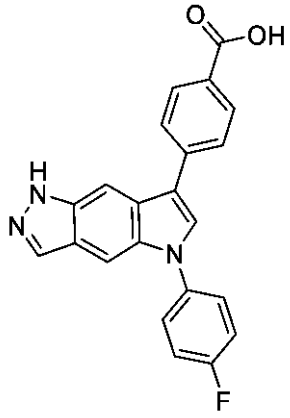
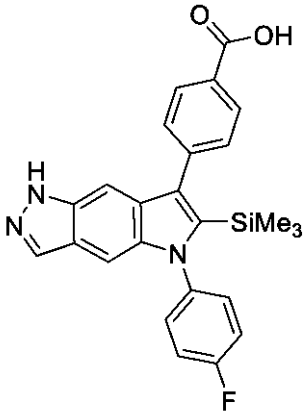
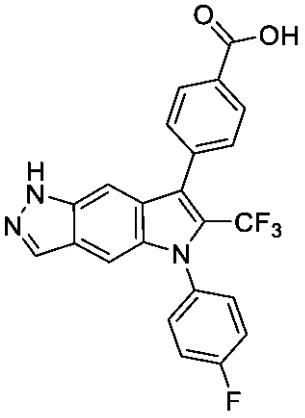
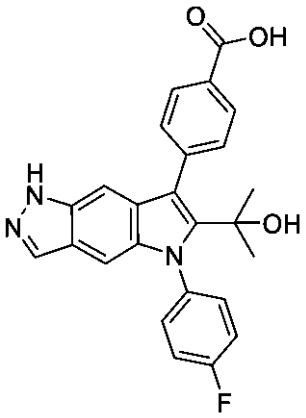
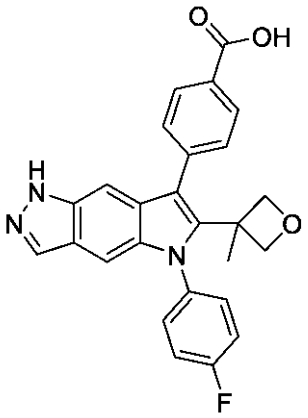
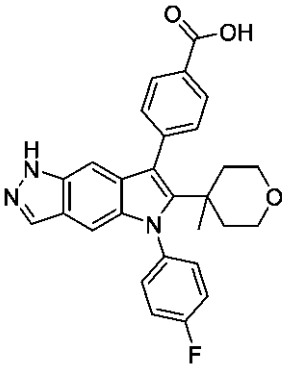
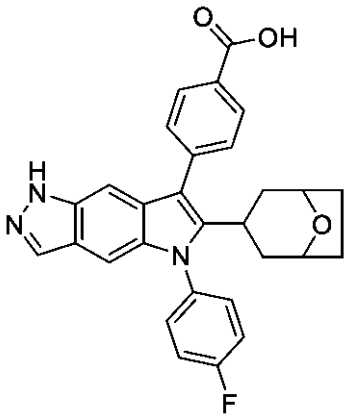
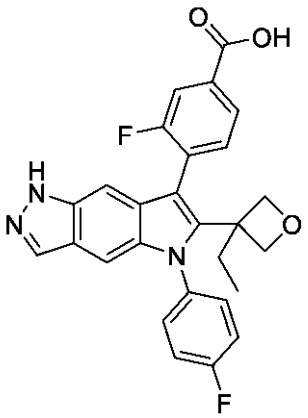
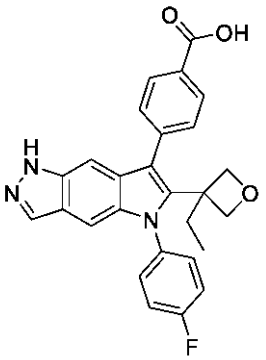
【化１００】

８５	８６	８７
		
８８	８９	９０
		
９１	９２	９３
		

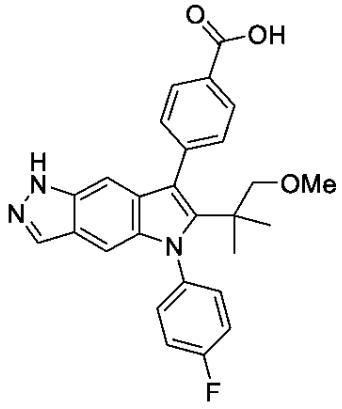
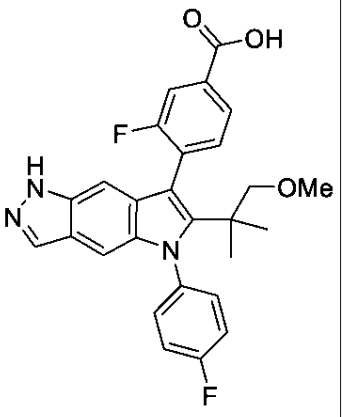
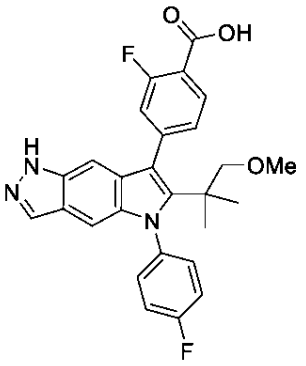
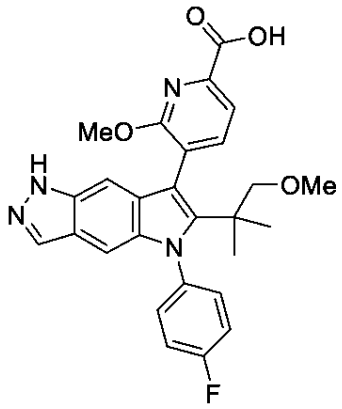
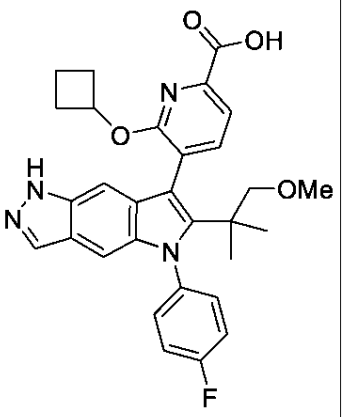
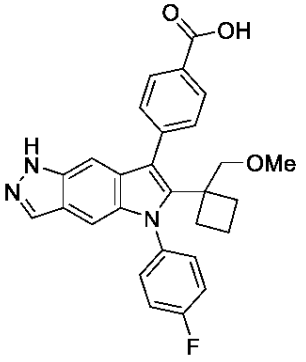
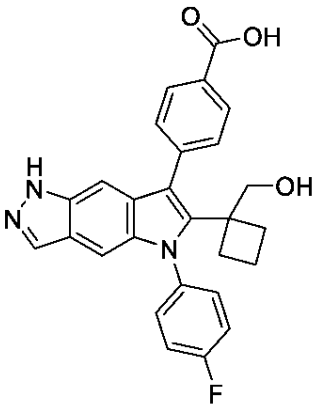
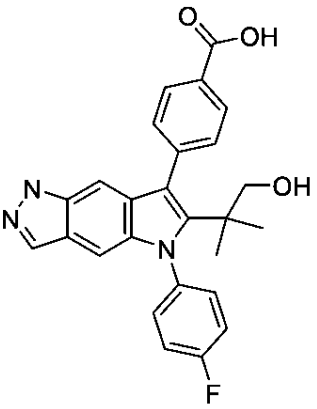
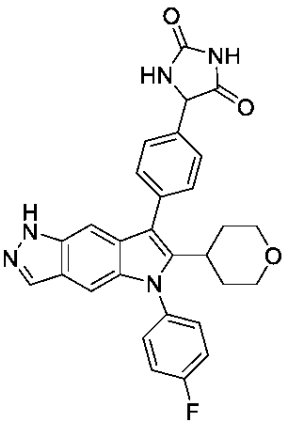
【化１０１】

９４	９５	９６
		
９７	９８	９９
		
１００	１０１	１０２
		

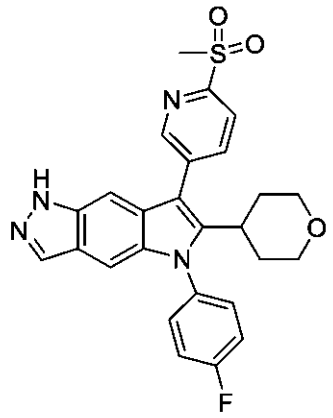
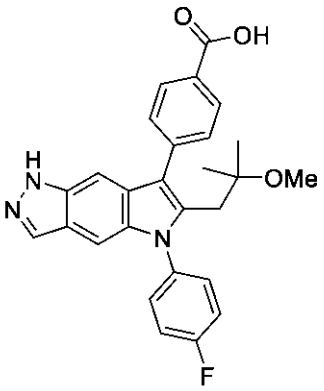
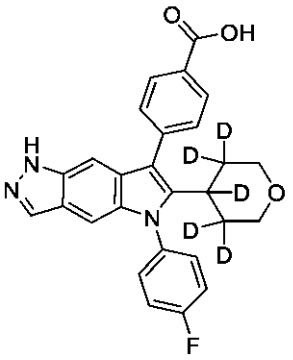
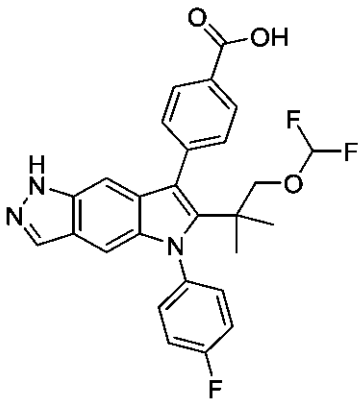
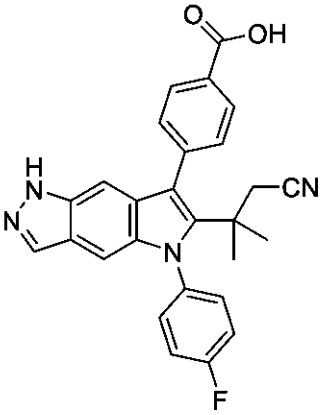
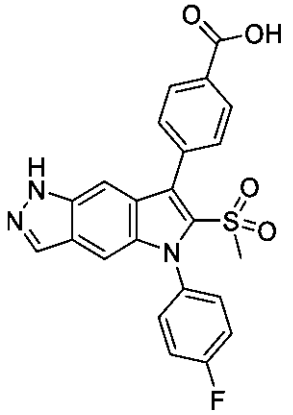
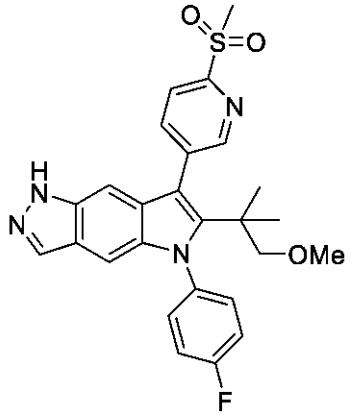
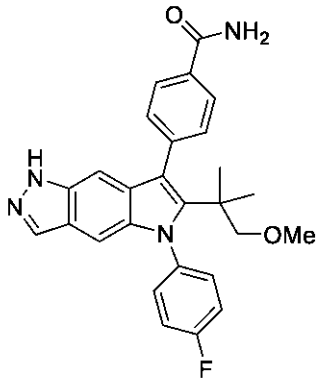
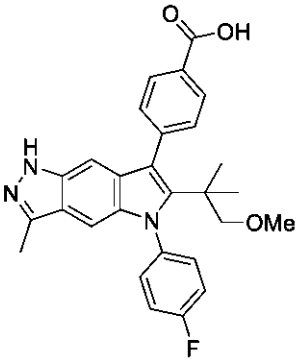
【化１０２】

１０３	１０４	１０５
		
１０６	１０７	１０８
		
１０９	１１０	１１１
		

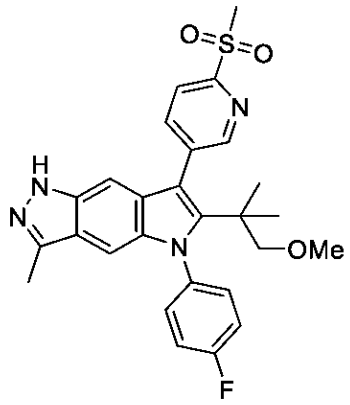
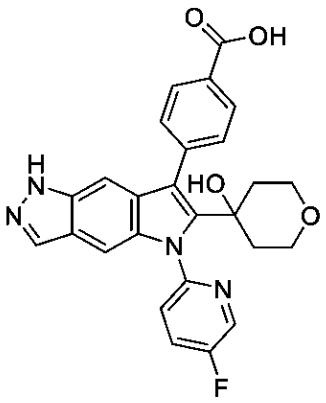
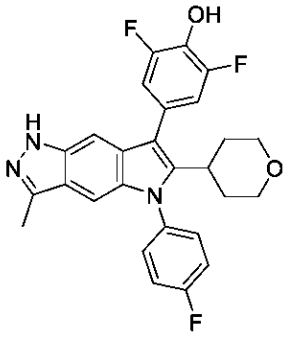
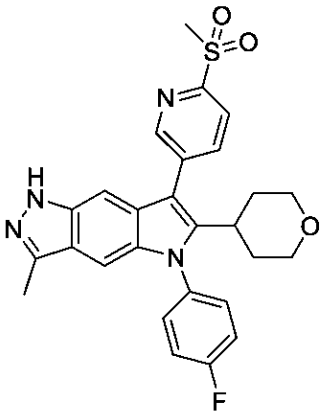
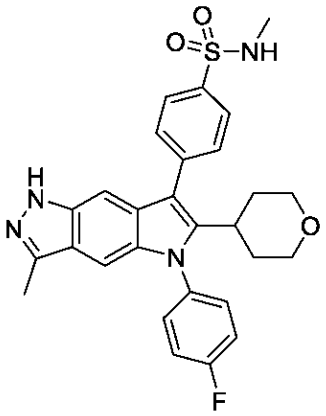
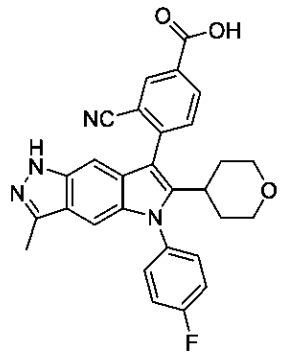
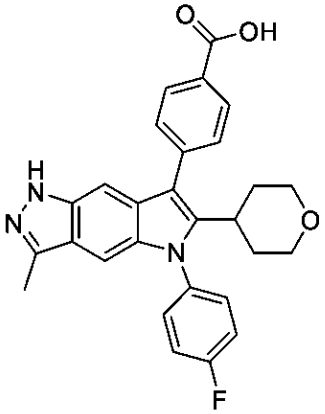
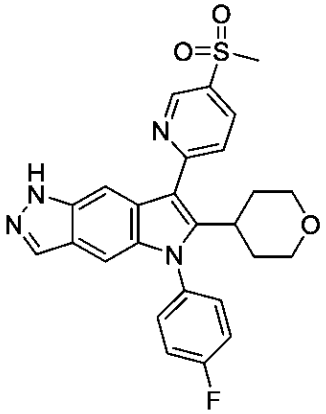
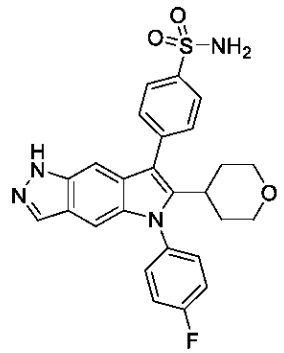
【化１０３】

１１２	１１３	１１４
		
１１５	１１６	１１７
		
１１８	１１９	１２０
		

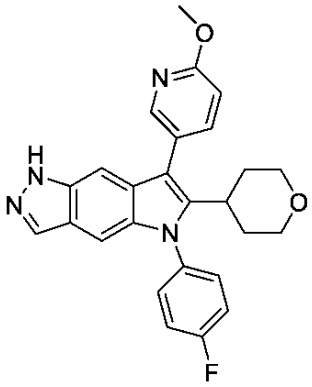
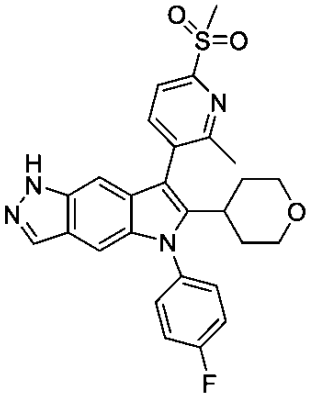
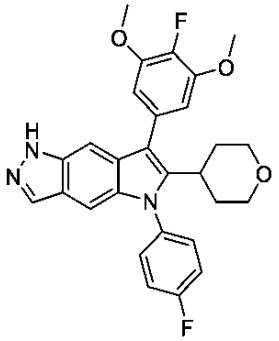
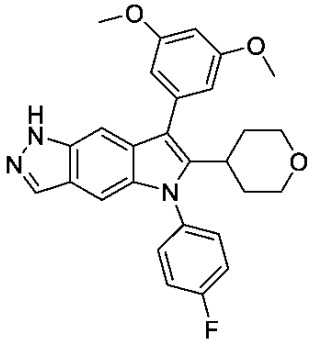
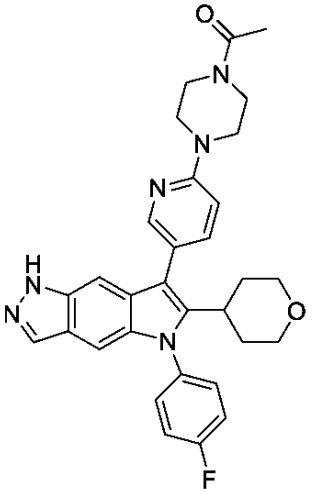
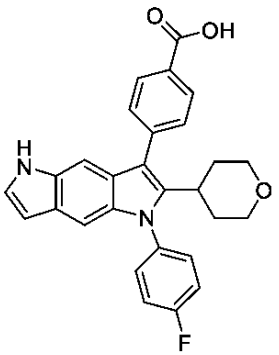
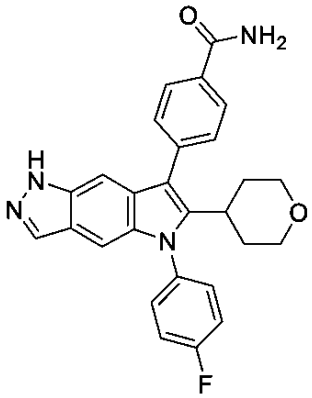
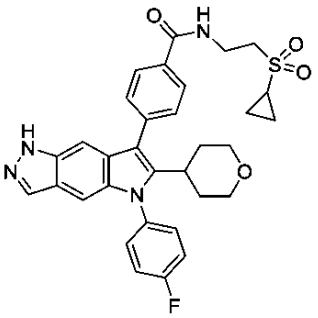
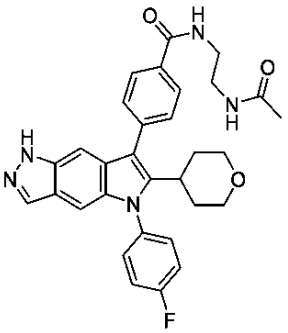
【化１０４】

１２１	１２２	１２３
		
１２４	１２５	１２６
		
１２７	１２８	１２９
		

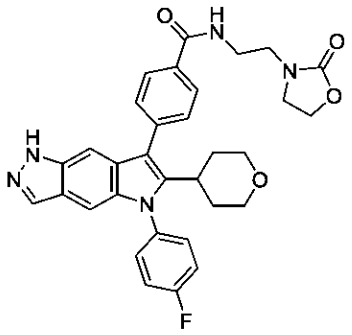
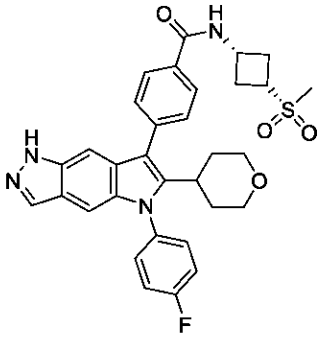
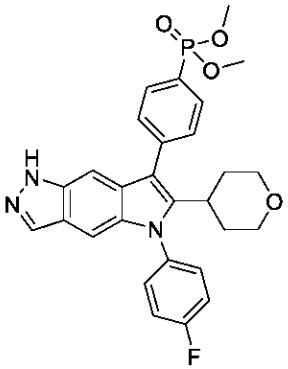
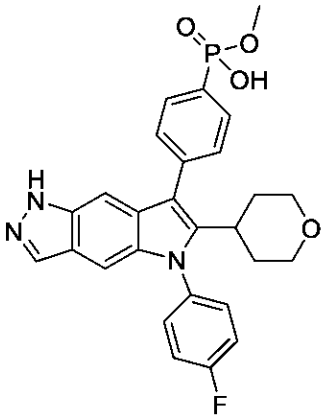
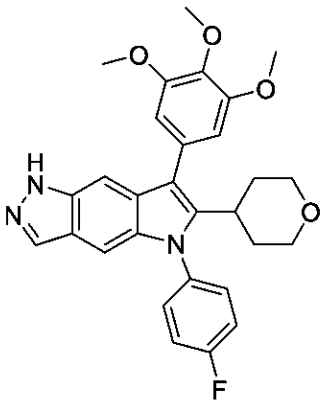
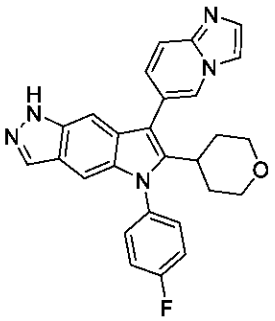
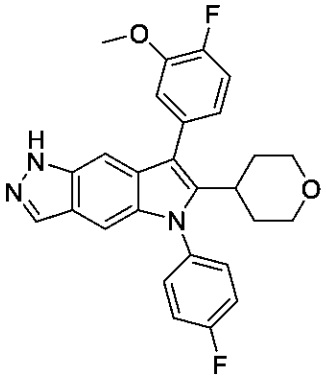
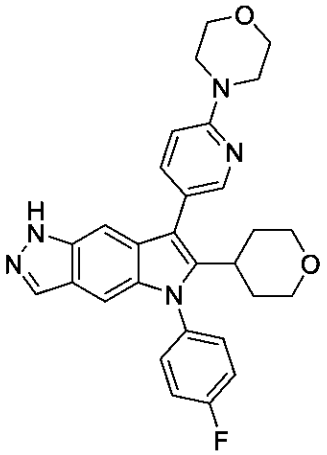
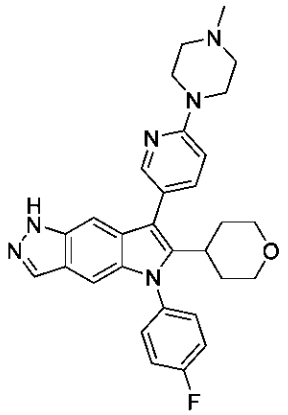
【化１０５】

１３０	１３１	１３２
		
１３３	１３４	１３５
		
１３６	１３７	１３８
		

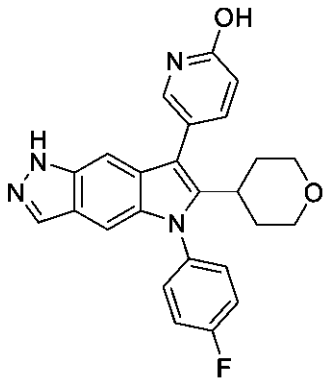
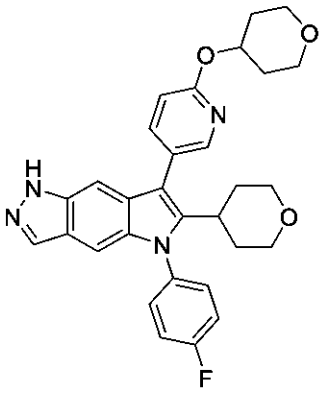
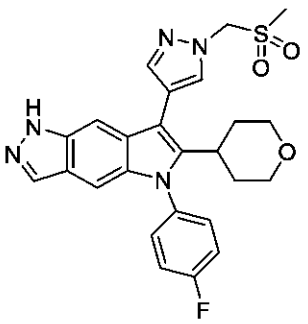
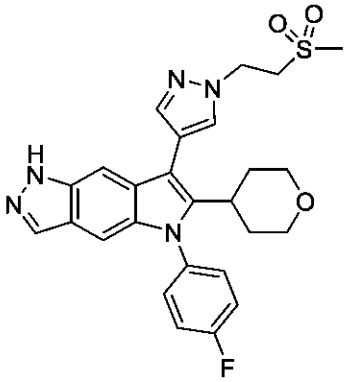
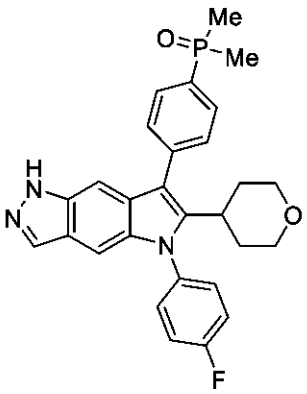
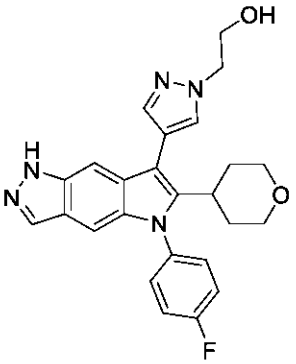
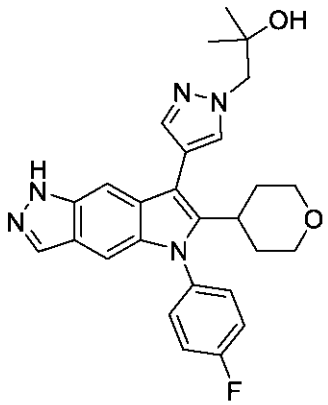
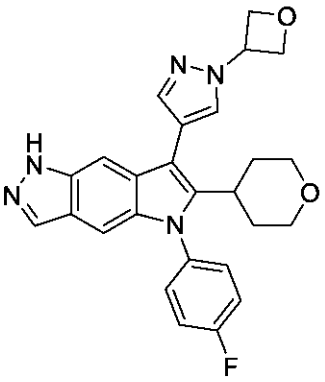
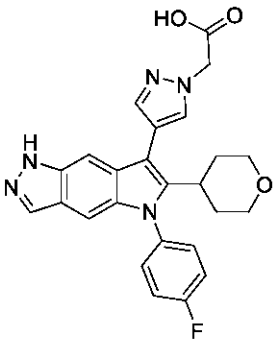
【化１０６】

１３９	１４０	１４１
		
１４２	１４３	１４４
		
１４５	１４６	１４７
		

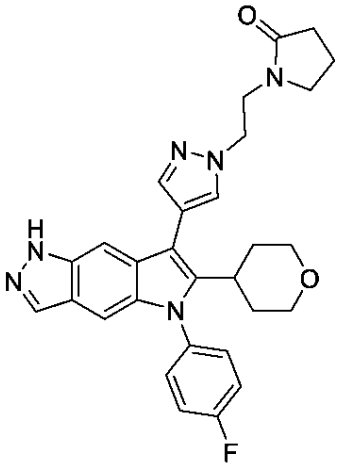
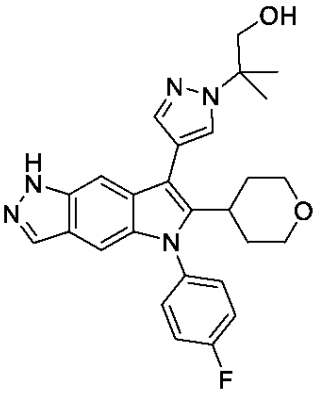
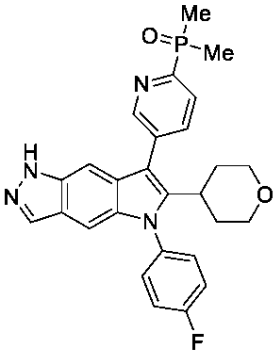
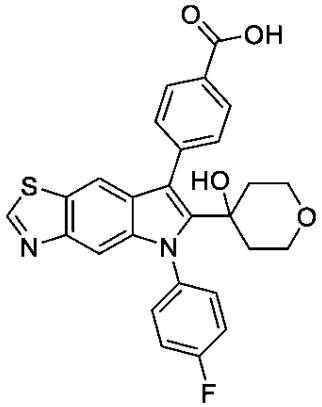
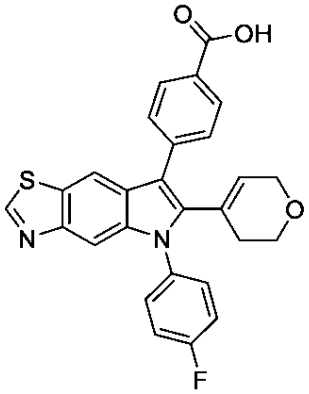
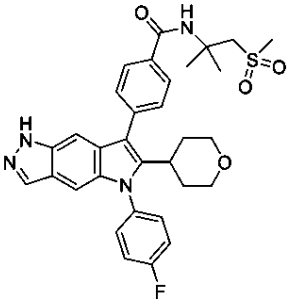
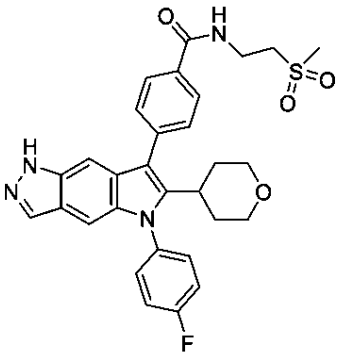
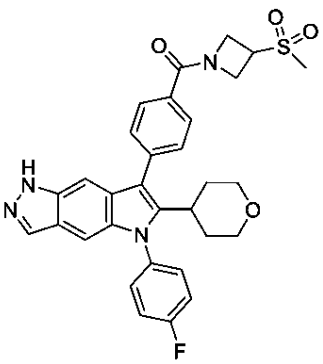
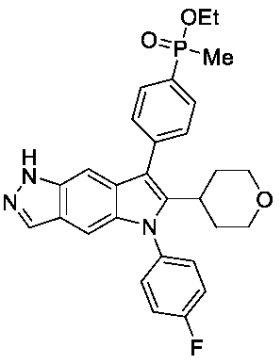
【化１０７】

１４８	１４９	１５０
		
１５１	１５２	１５３
		
１５４	１５５	１５６
		

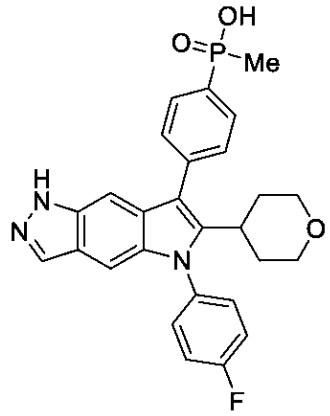
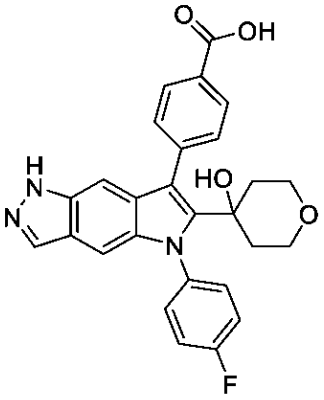
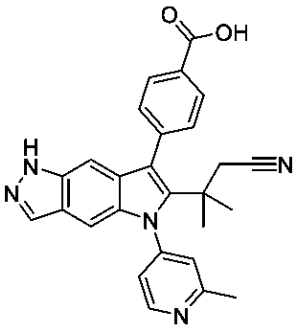
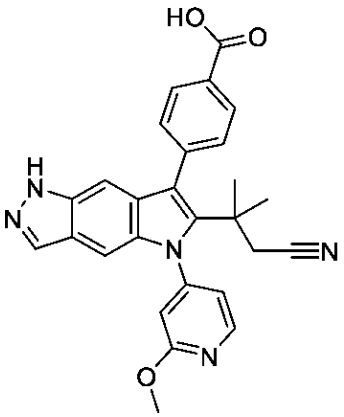
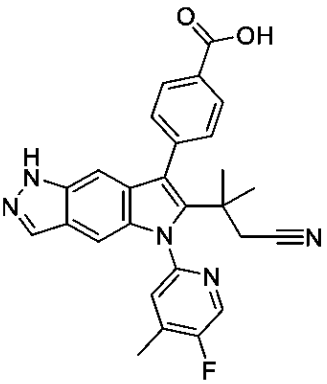
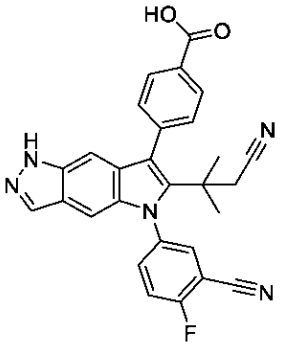
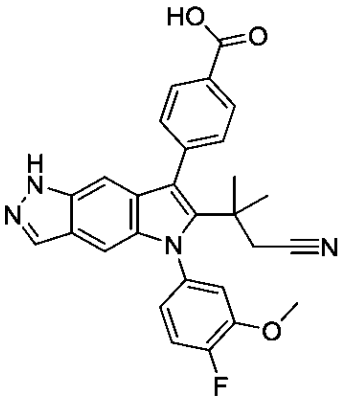
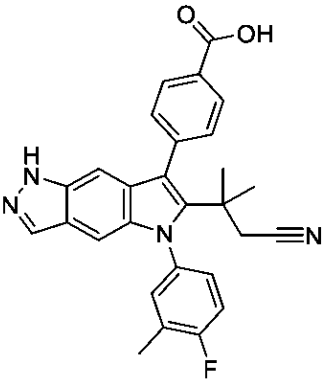
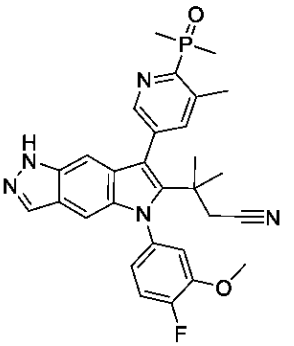
【化１０８】

１５７	１５８	１５９
		
１６０	１６１	１６２
		
１６３	１６４	１６５
		

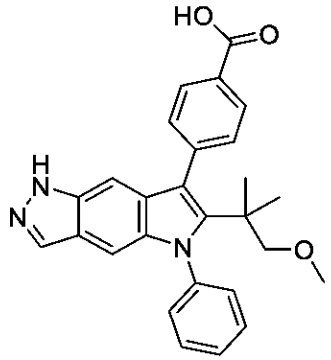
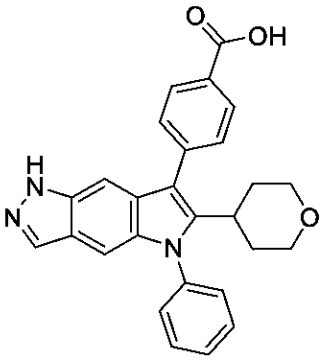
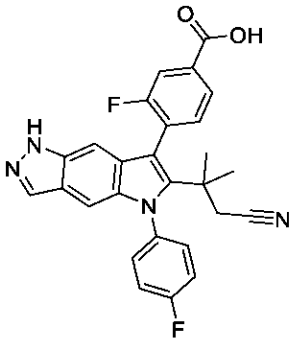
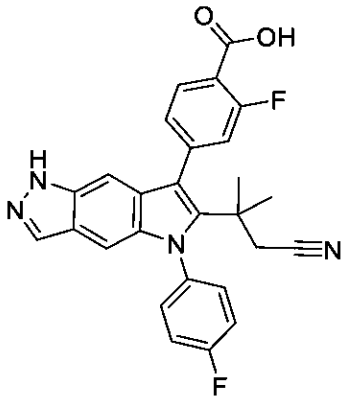
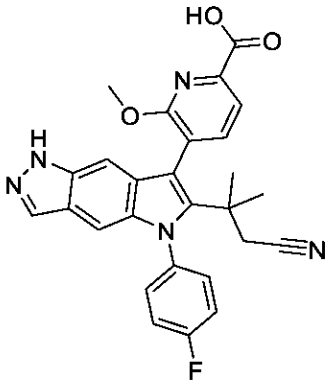
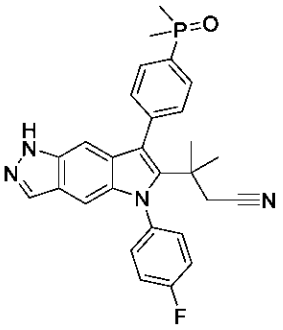
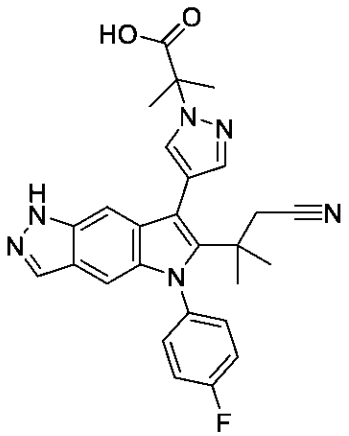
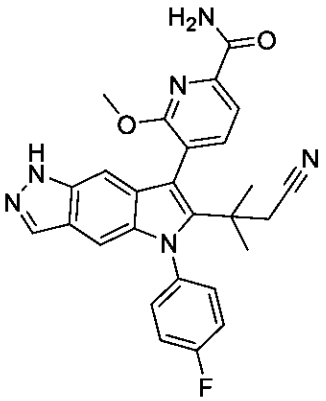
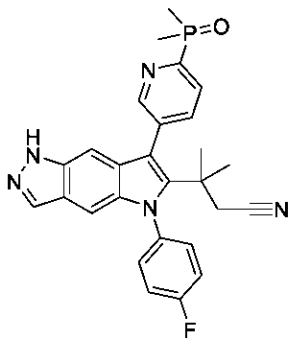
【化１０９】

１６６	１６７	１６８
		
１６９	１７０	１７１
		
１７２	１７３	１７４
		

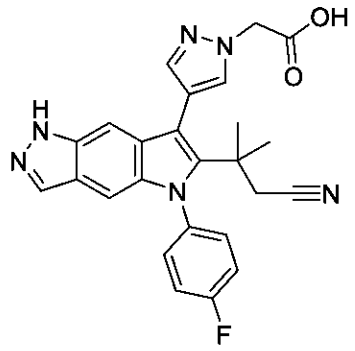
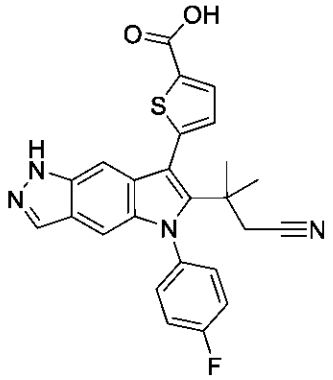
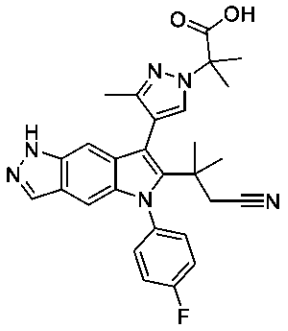
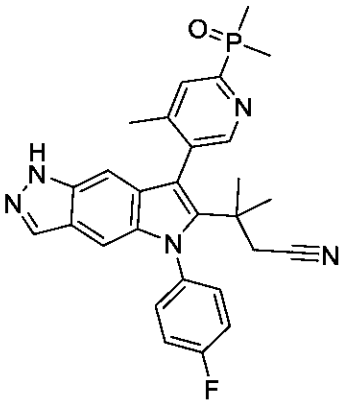
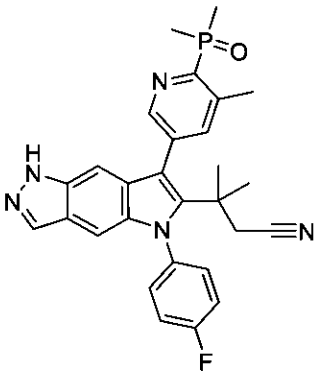
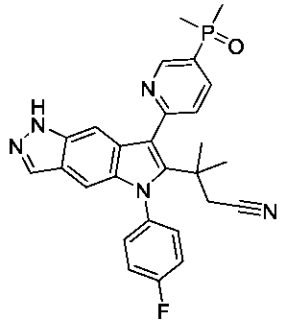
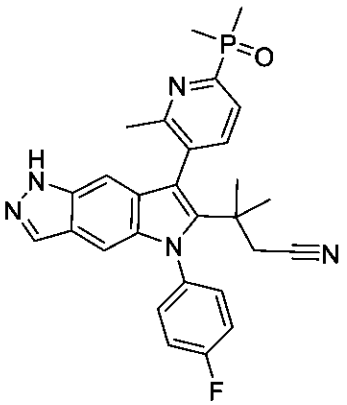
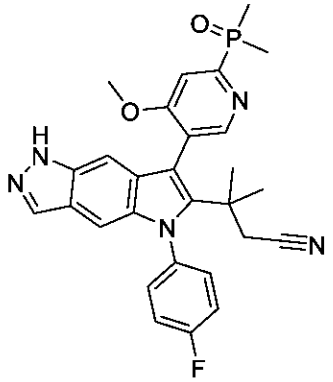
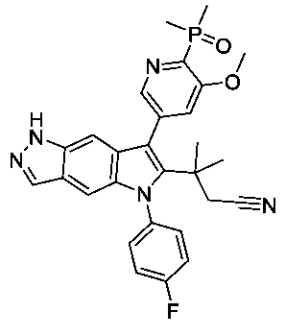
【化１１０】

１７５	１７６	１７７
		
１７８	１７９	１８０
		
１８１	１８２	１８３
		

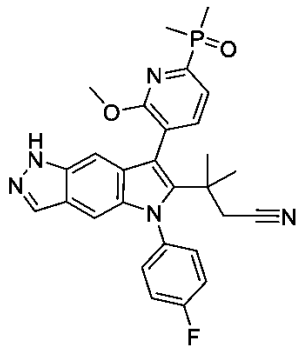
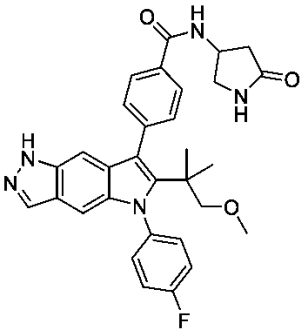
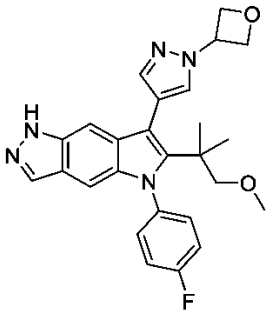
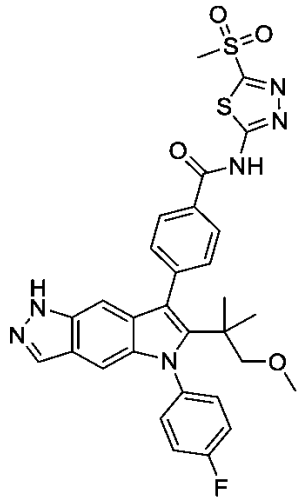
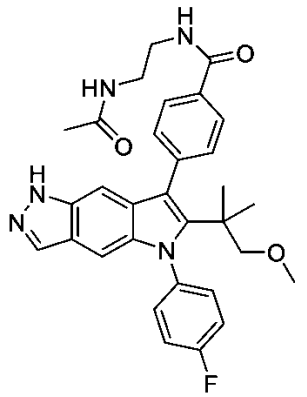
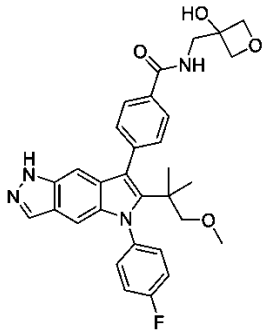
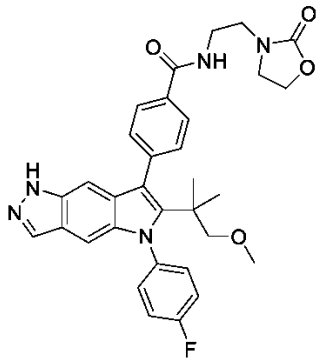
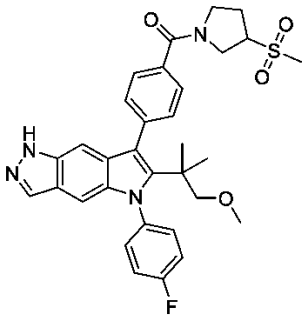
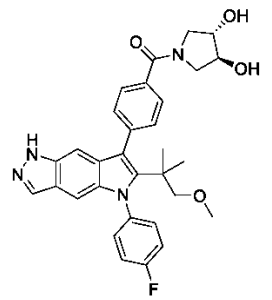
【化１１１】

１８４	１８５	１８６
		
１８７	１８８	１８９
		
１９０	１９１	１９２
		

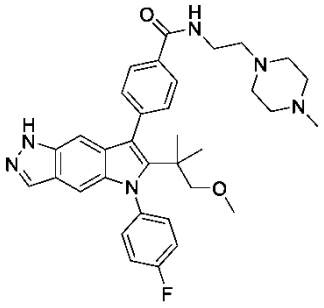
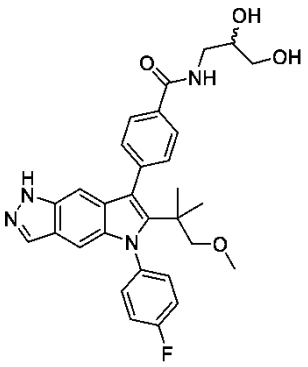
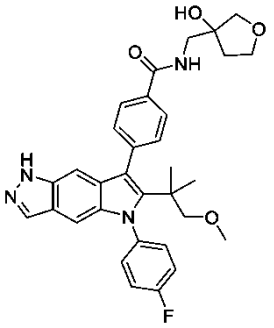
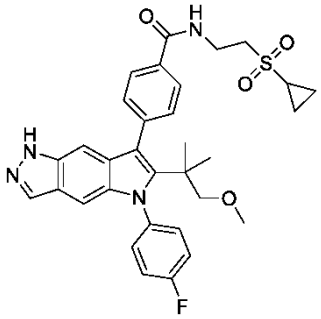
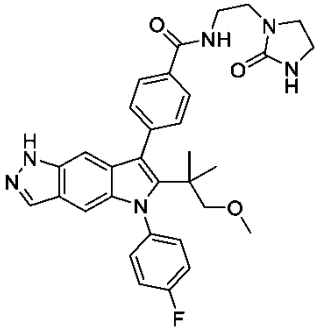
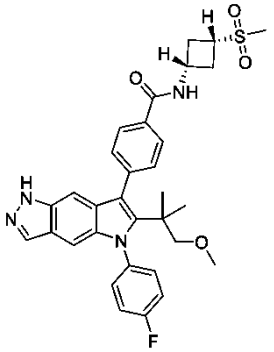
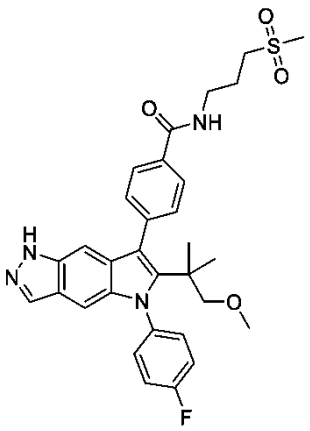
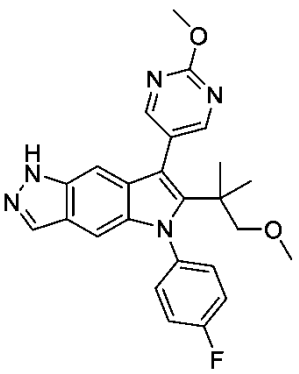
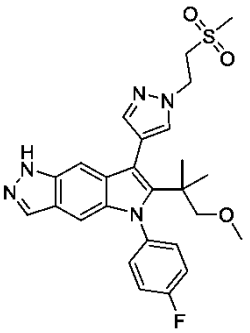
【化１１２】

１９３	１９４	１９５
		
１９６	１９７	１９８
		
１９９	２００	２０１
		

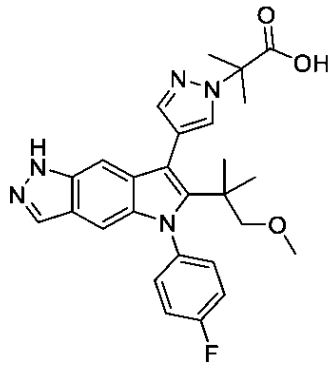
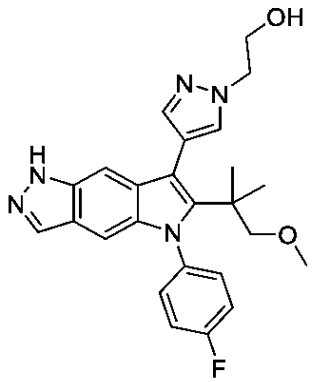
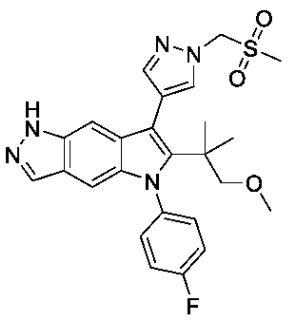
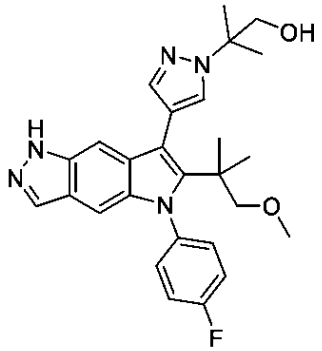
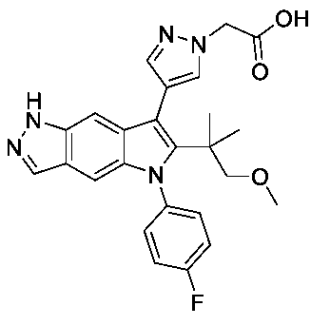
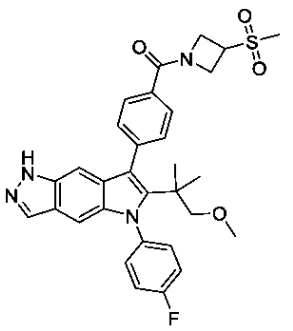
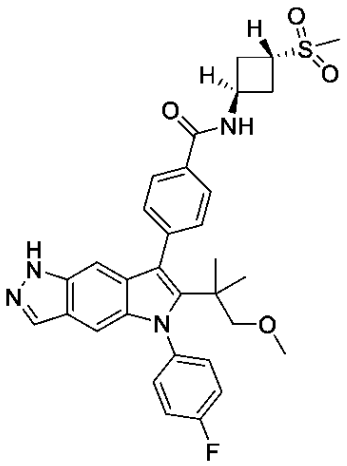
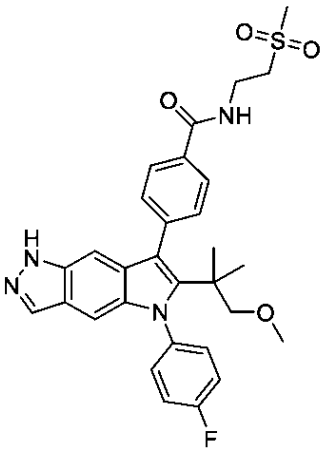
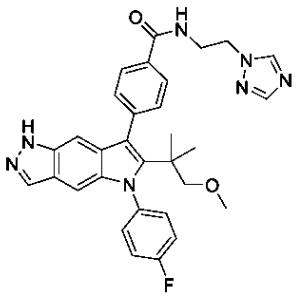
【化１１３】

２０２	２０３	２０４
		
２０５	２０６	２０７
		
２０８	２０９	２１０
		

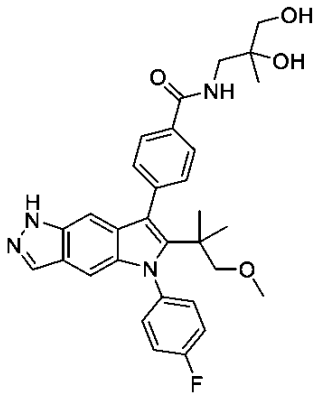
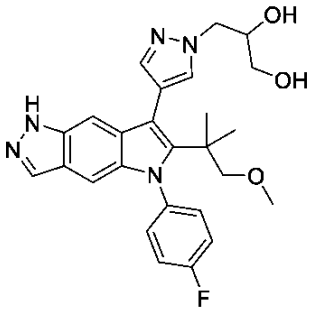
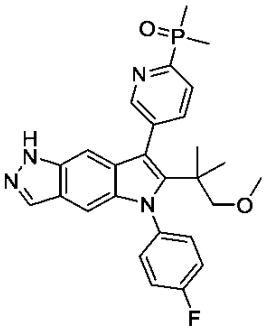
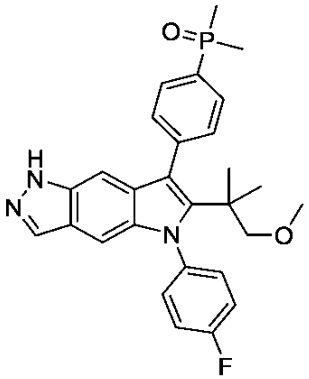
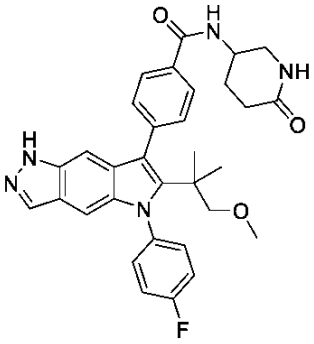
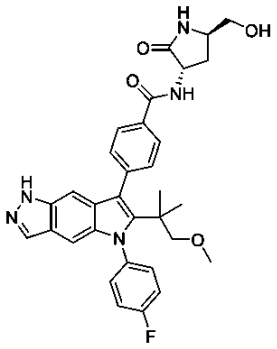
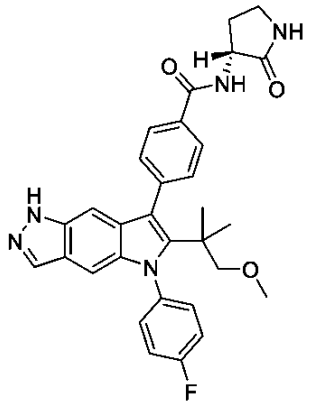
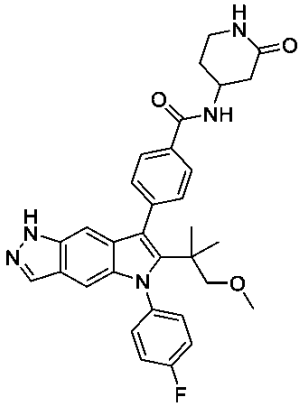
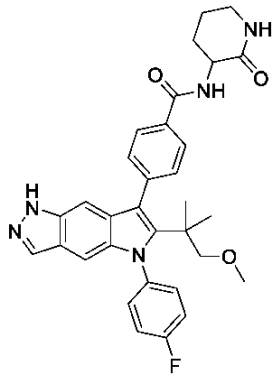
【化１１４】

２１１	２１２	２１３
		
２１４	２１５	２１６
		
２１７	２１８	２１９
		

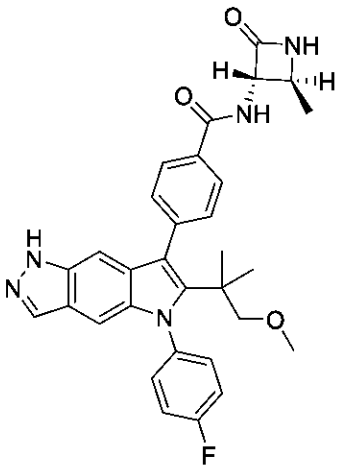
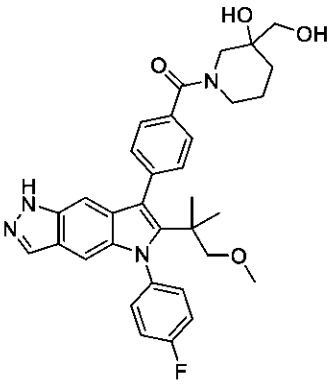
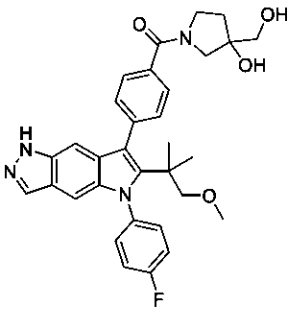
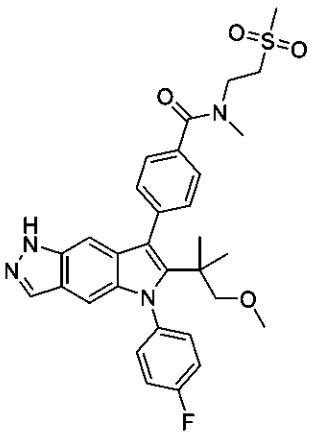
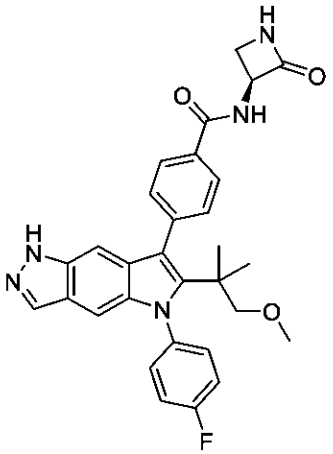
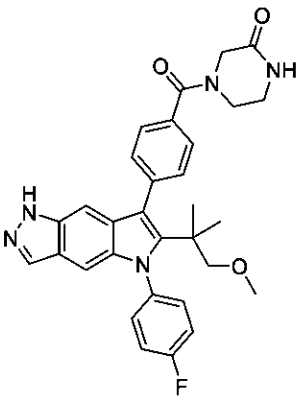
【化１１５】

２２０	２２１	２２２
		
２２３	２２４	２２５
		
２２６	２２７	２２８
		

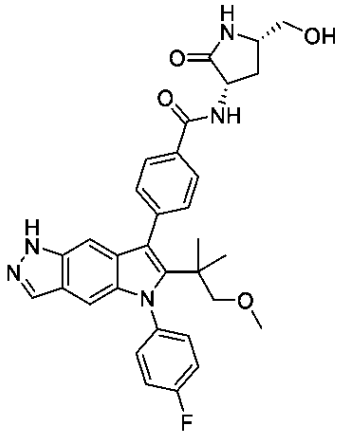
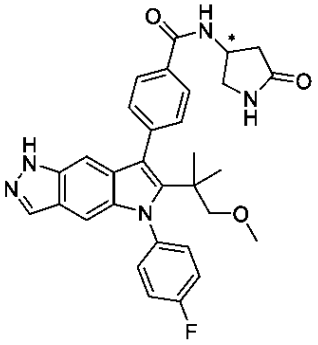
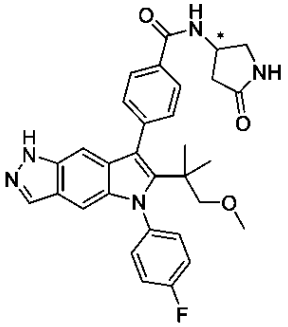
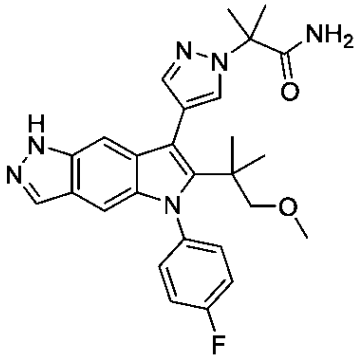
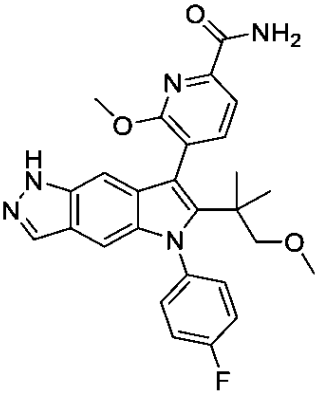
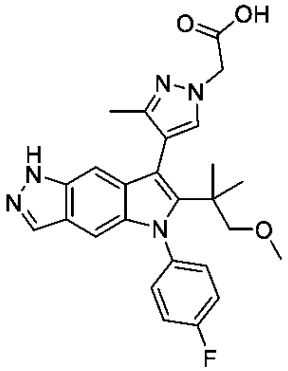
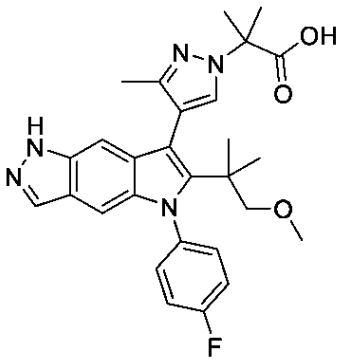
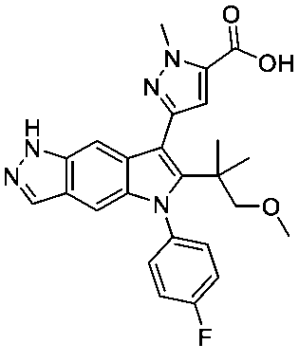
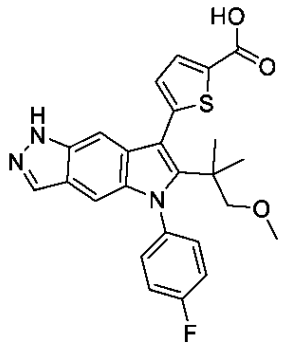
【化１１６】

２２９	２３０	２３１
		
２３２	２３３	２３４
		
２３５	２３６	２３７
		

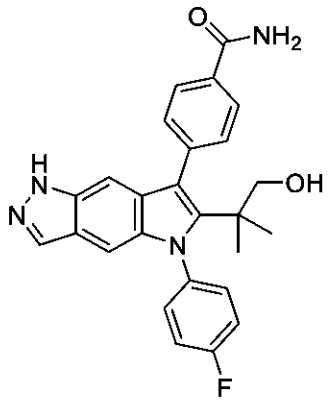
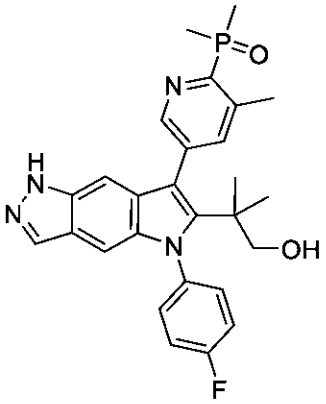
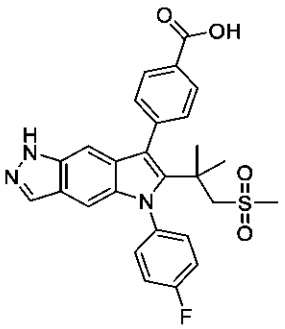
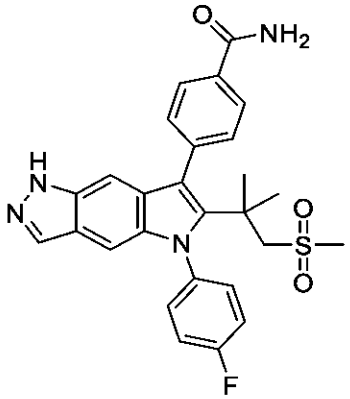
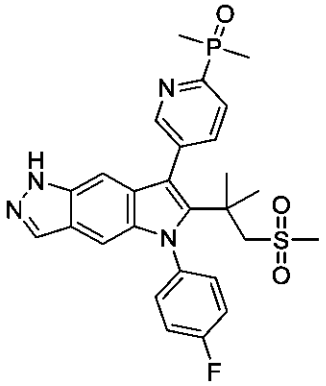
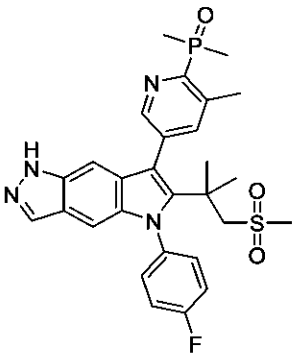
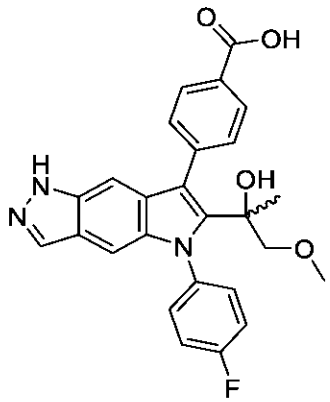
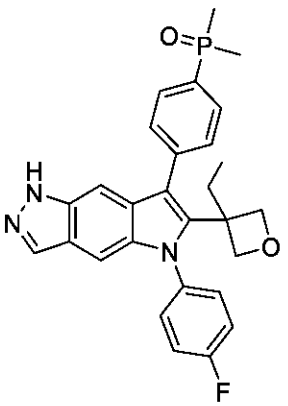
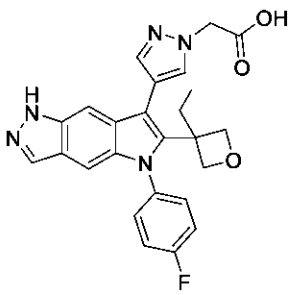
【化１１７】

２３８	２３９	２４０
		
２４１	２４２	２４３
		

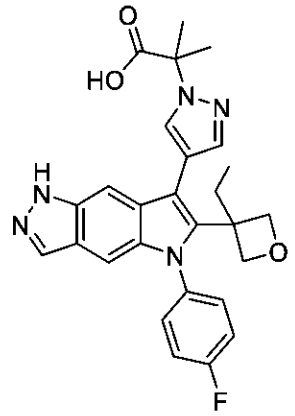
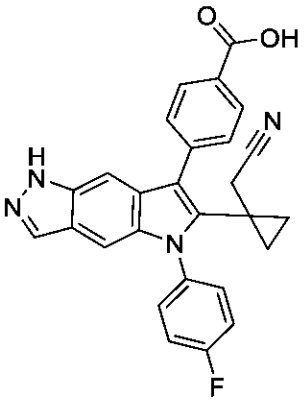
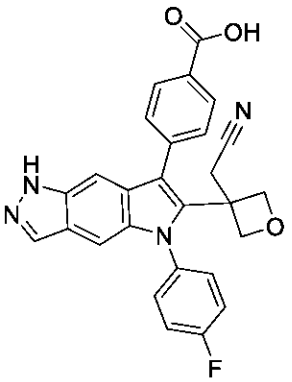
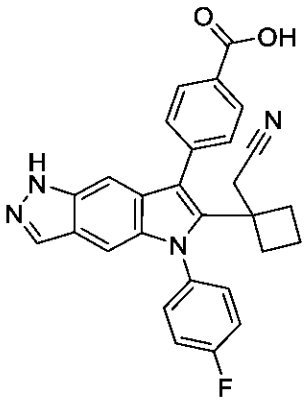
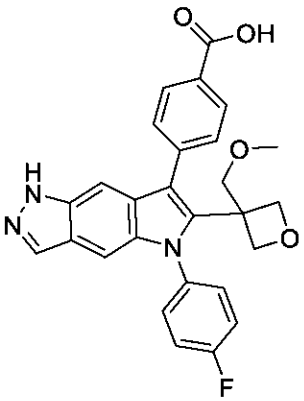
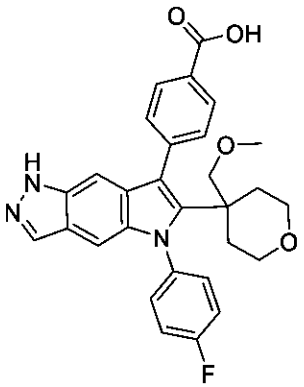
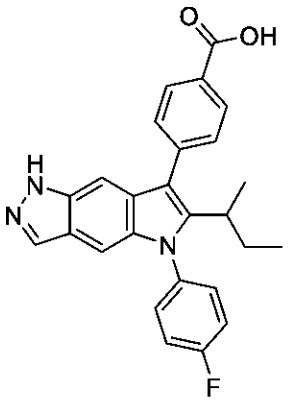
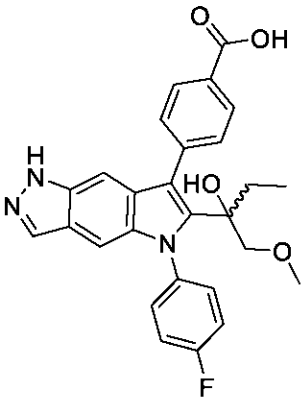
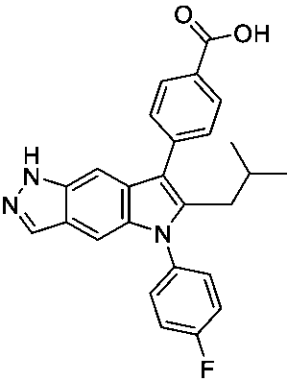
【化１１８】

２４４	２４５	２４６
		
２４７	２４８	２４９
		
２５０	２５１	２５２
		

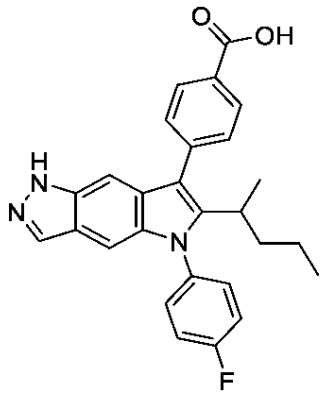
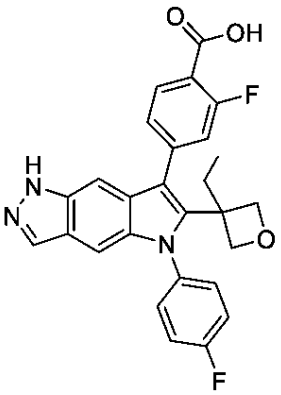
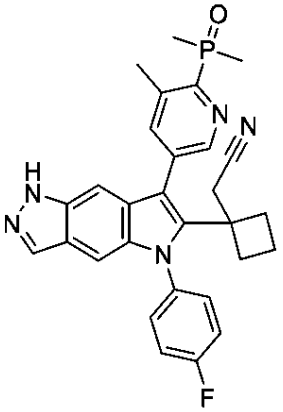
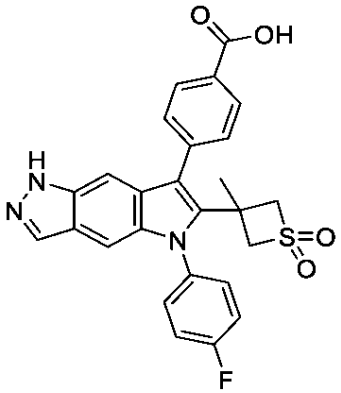
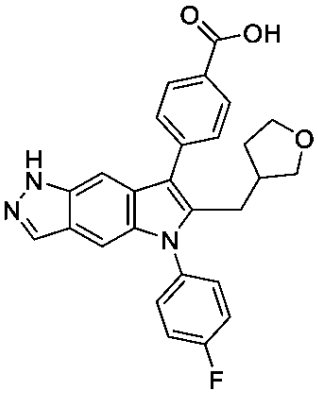
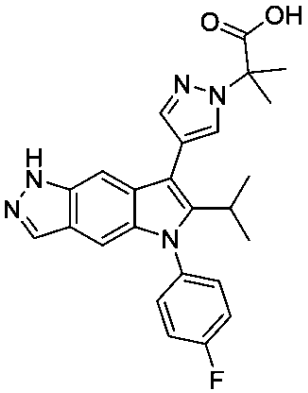
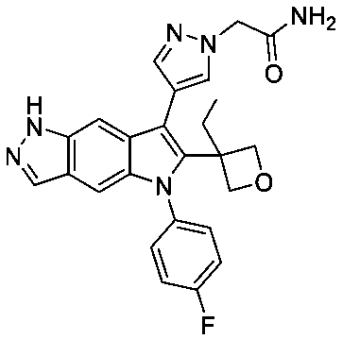
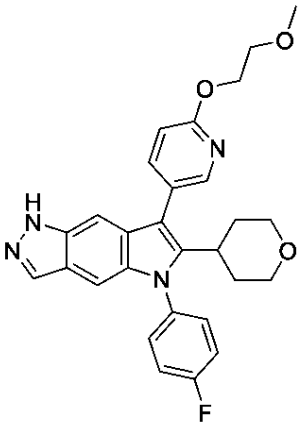
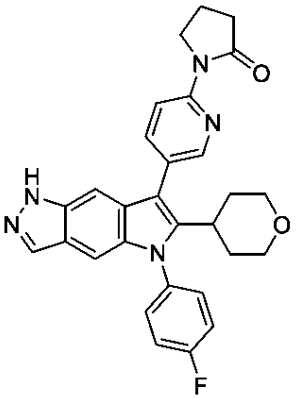
【化１１９】

２５３	２５４	２５５
		
２５６	２５７	２５８
		
２５９	２６０	２６１
		

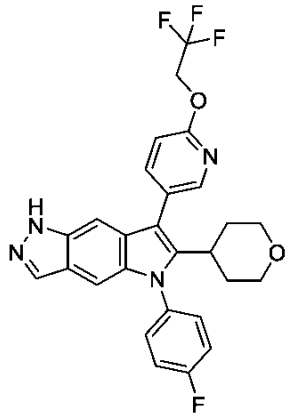
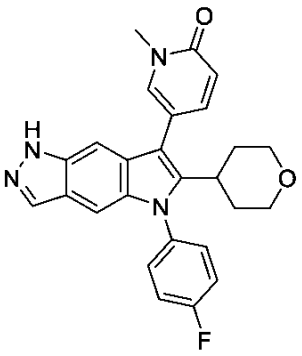
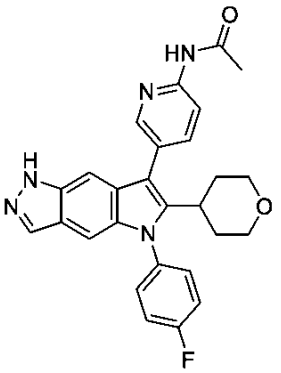
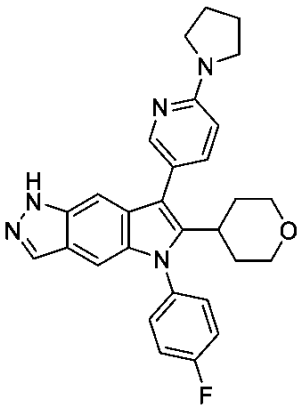
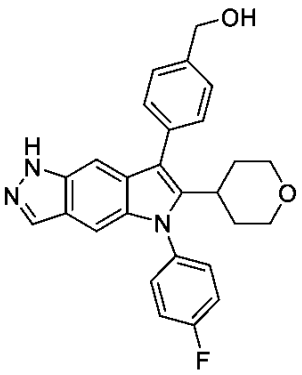
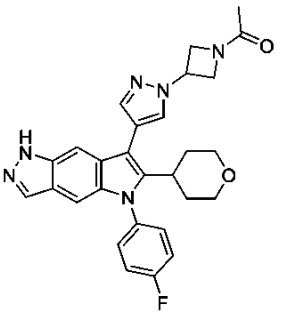
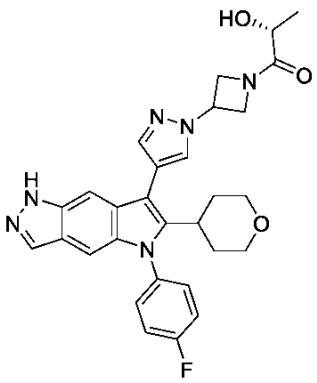
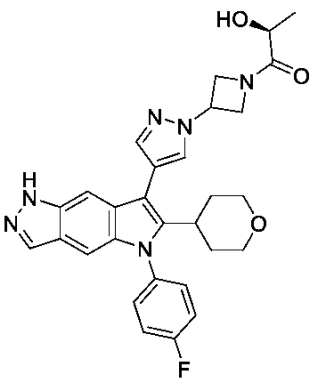
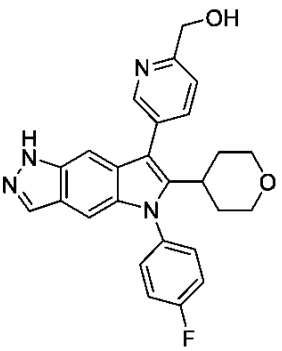
【化１２０】

２６２	２６３	２６４
		
２６５	２６６	２６７
		
２６８	２６９	２７０
		

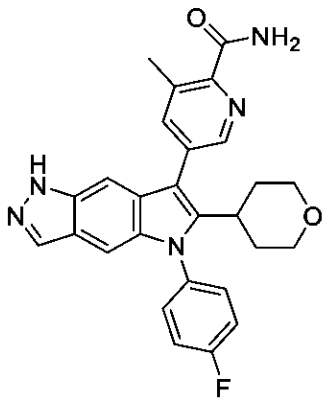
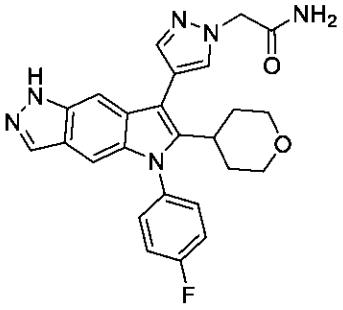
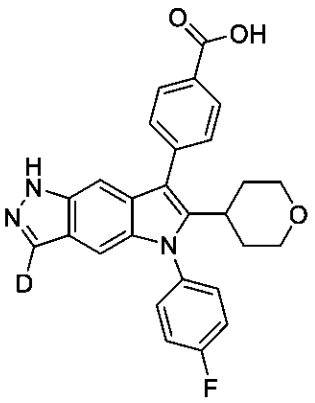
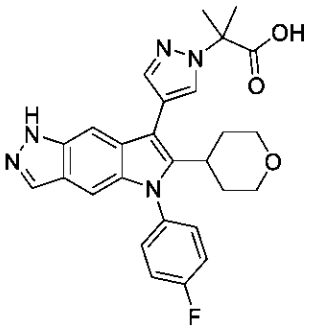
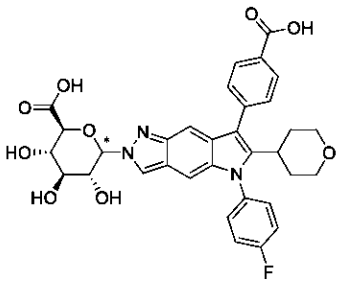
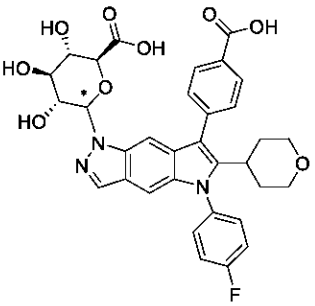
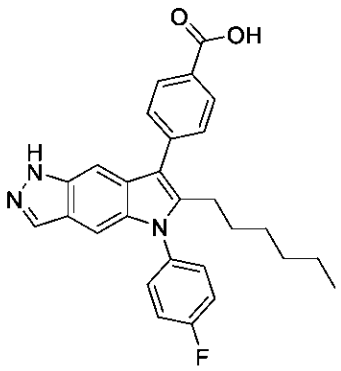
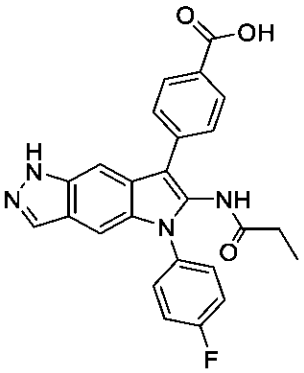
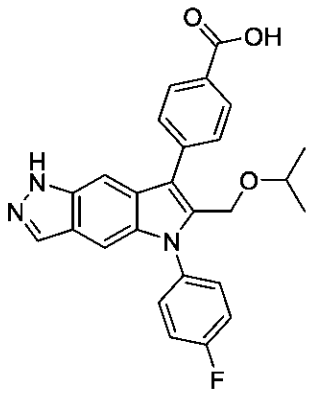
【化１２１】

２７１	２７２	２７３
		
２７４	２７５	２７６
		
２７７	２７８	２７９
		

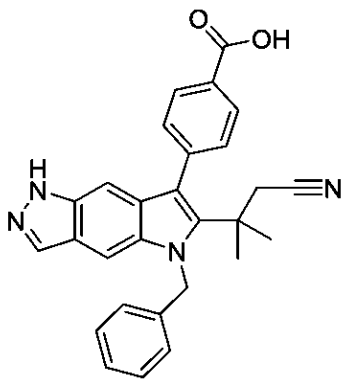
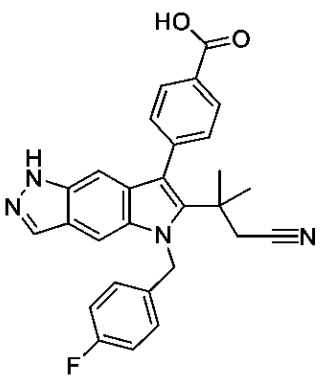
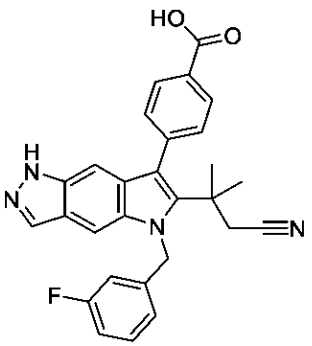
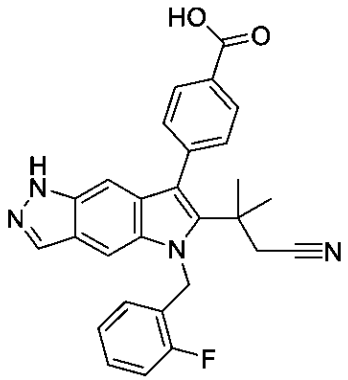
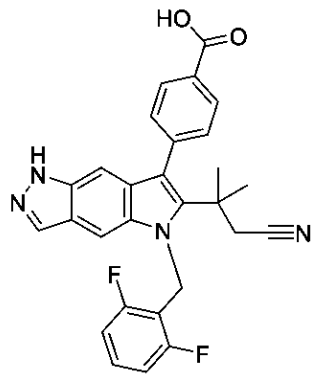
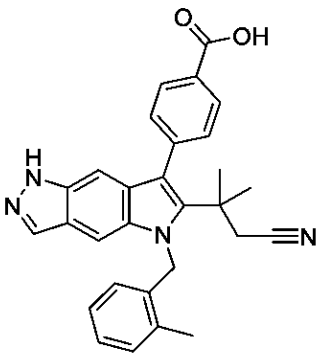
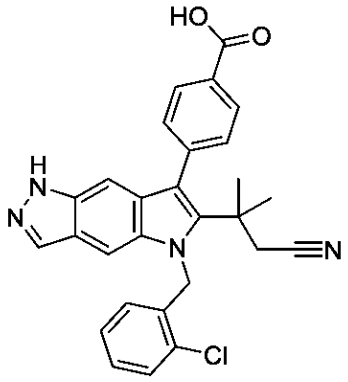
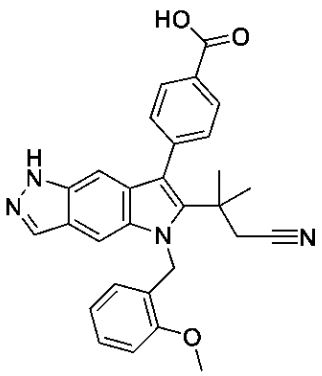
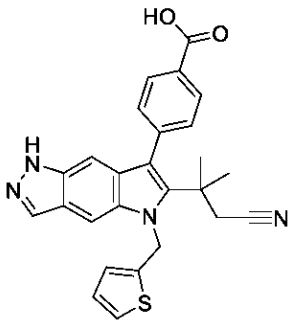
【化１２２】

２８０	２８１	２８２
		
２８３	２８４	２８５
		
２８６	２８７	２８８
		

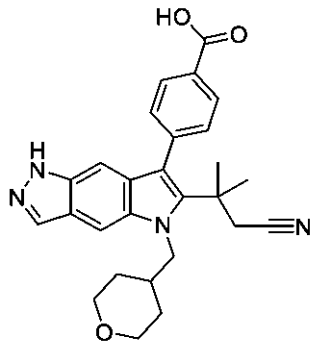
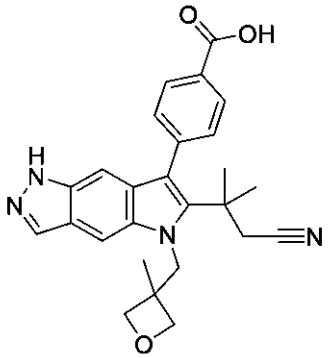
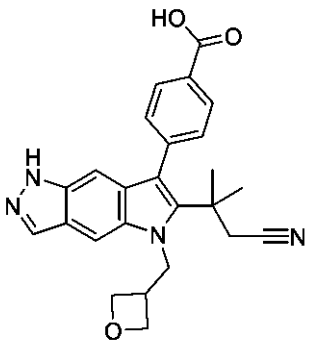
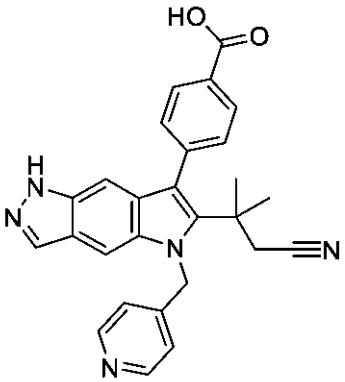
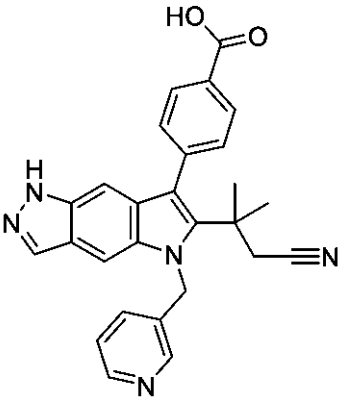
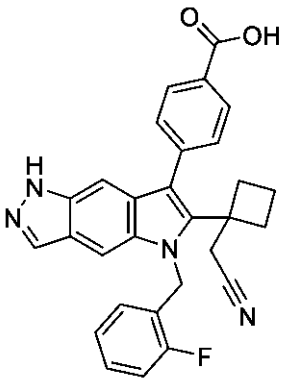
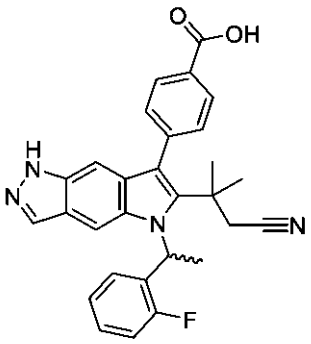
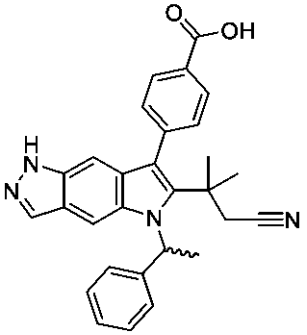
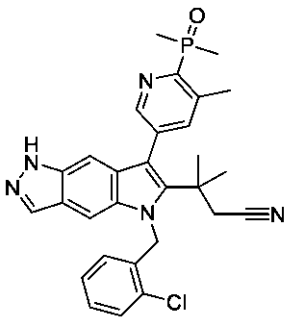
【化１２３】

２８９	２９０	２９１
		
２９２	２９３	２９４
		
２９５	２９６	２９７
		

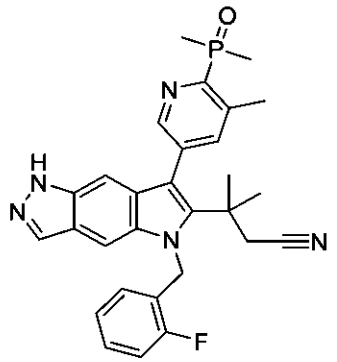
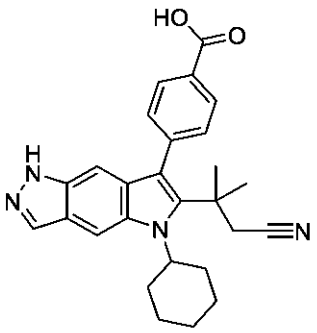
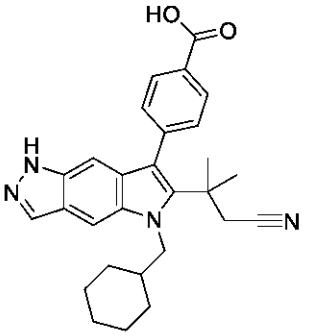
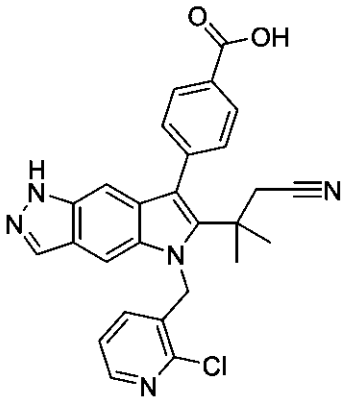
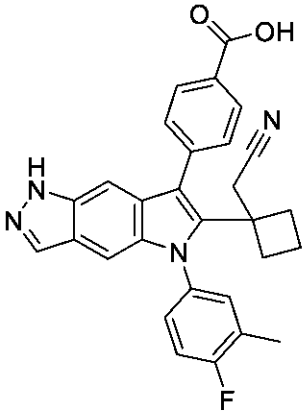
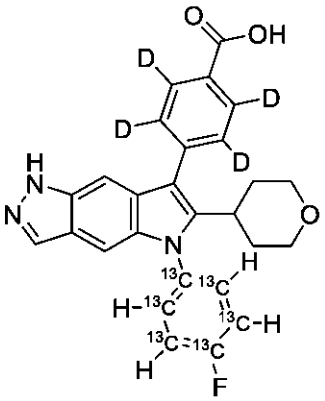
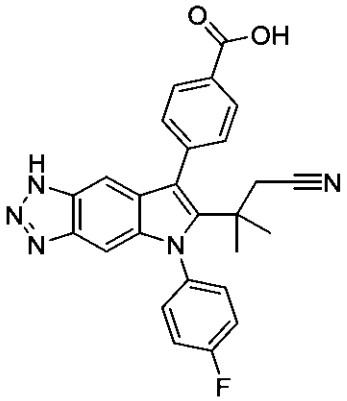
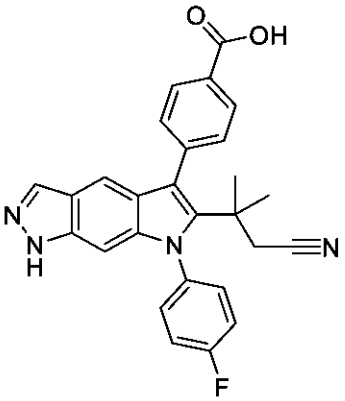
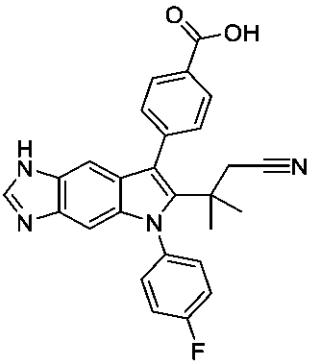
【化１２４】

２９８	２９９	３００
		
３０１	３０２	３０３
		
３０４	３０５	３０６
		

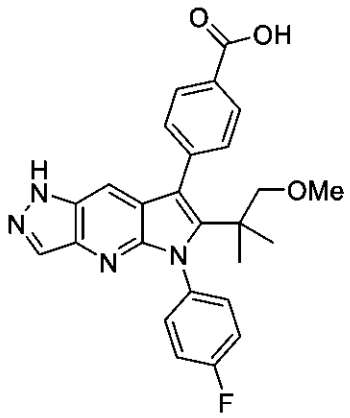
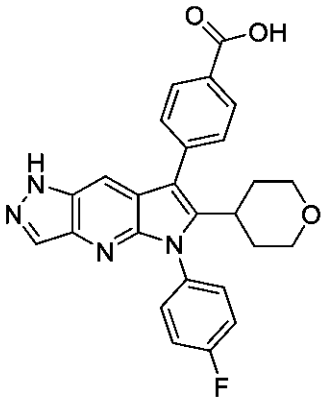
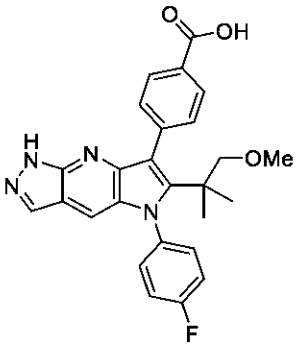
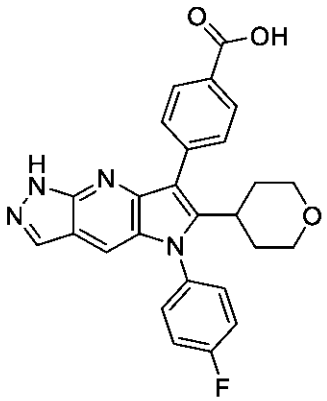
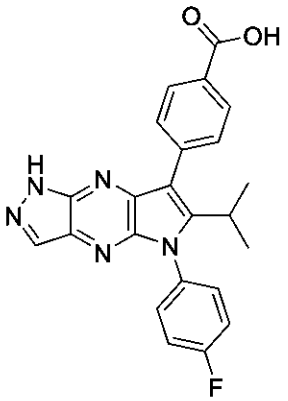
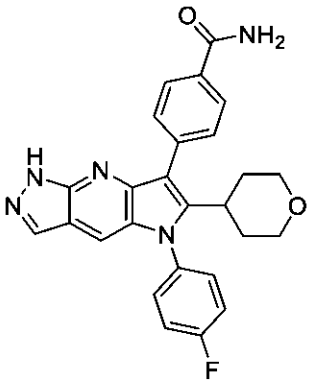
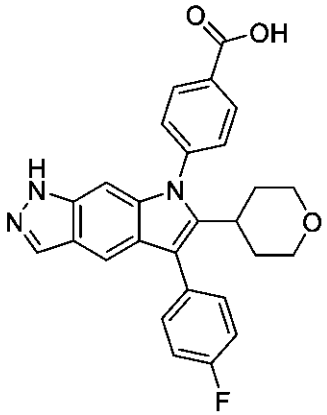
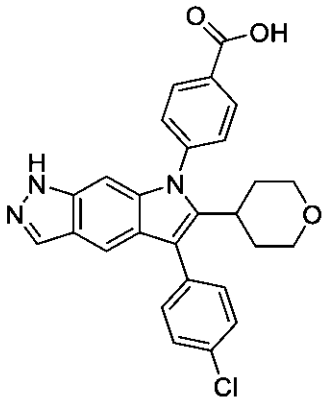
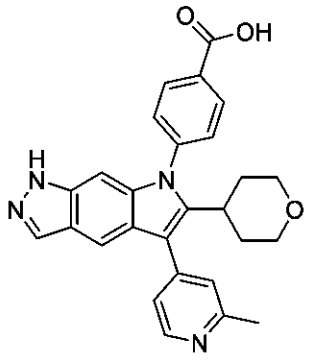
【化１２５】

３０７	３０８	３０９
		
３１０	３１１	３１２
		
３１３	３１４	３１５
		

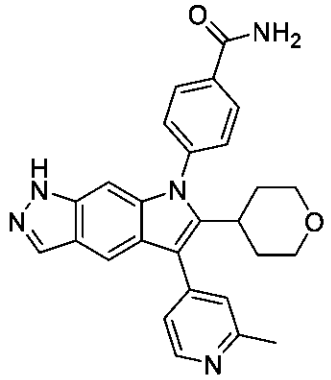
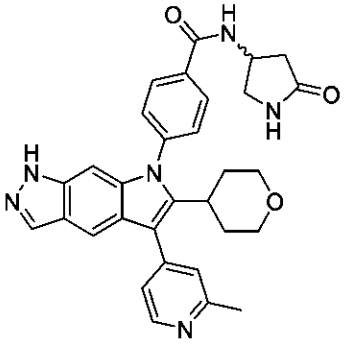
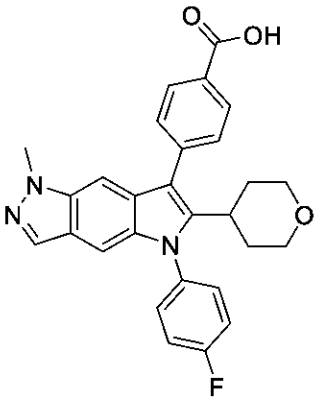
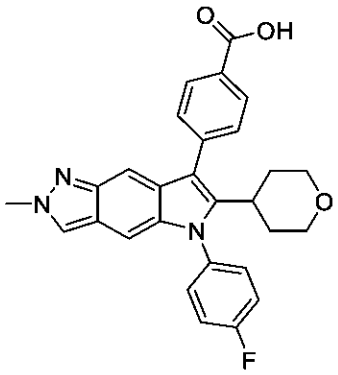
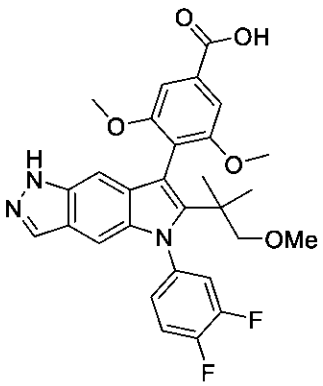
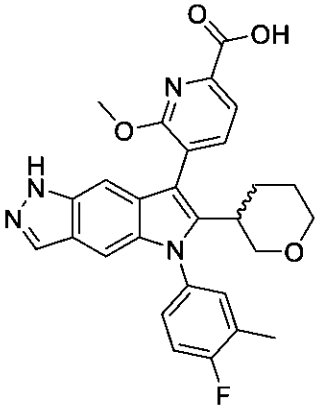
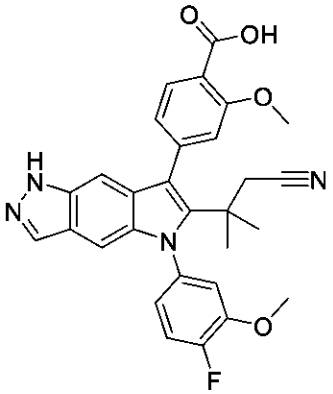
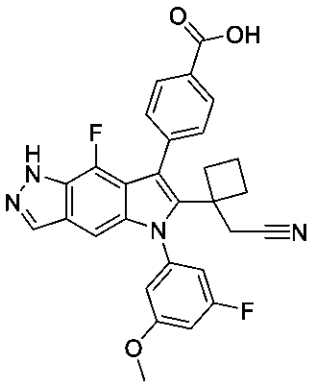
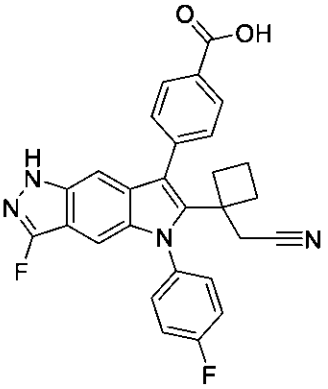
【化１２６】

３１６	３１７	３１８
		
３１９	３２０	３２１
		
３２２	３２３	３２４
		

【化１２７】

３２５	３２６	３２７
		
３２８	３２９	３３０
		
３３１	３３２	３３３
		

【化１２８】

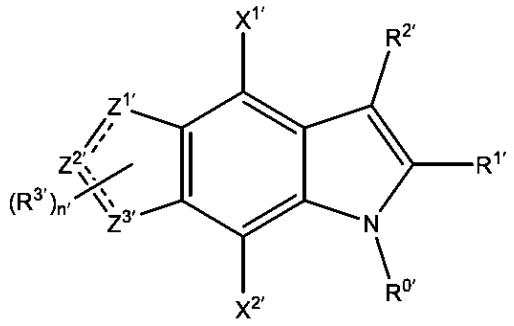
３３４	３３５	３３６
		
３３７	３３８	３３９
		
３４０	３４１	３４２
		

その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および前記塩の重水素化誘導体。

１２．実施形態１～１１のいずれか１つに記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体、ならびに薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

１３．α－１抗トリプシン欠損症を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、実施形態１～１１のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、塩、および重水素化誘導体を投与すること、または実施形態１２に記載の薬学的組成物を、治療を必要とする患者に

投与することを含む、方法。
１４．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異を有する、実施形態１３に記載の方法。
１５．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＳＺ変異を有する、実施形態１４に記載の方法。
１６．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異に対してホモ接合性である、実施形態１４に記載の方法。
１７．α－１抗トリプシン活性を調節する方法であって、前記α－１抗トリプシンを、実施形態１～１１のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、薬学的に許容される塩、および重水素化誘導体から選択される少なくとも１つの化合物と接触させること、または前記α－１抗トリプシンを、実施形態１２に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、方法。
１８．式（Ｉ’）の化合物、
【化１２９】



（Ｉ’）、

その互変異性体、上述のいずれかの薬学的に許容される塩、および／または上述のいずれかの重水素化誘導体であって、
式中、
（ｉ）$R^{0'}$が、以下から選択され、
（ａ）C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、前記アルキル基が、１～４個のR^Aで任意に置換された、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、
（ｂ）１～４個の$R^{A'}$で任意に置換された５～１４員の芳香族環であって、
各$R^{A'}$が、独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、チオール、スルホン酸、スルホンアミド、スルフィンアミド、アミノ、アミド、５～１０員の芳香族環、ならびにC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基から選択され、前記C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルスルフィンアミド、アミノアルキル、およびアルキルアミドから選択され、前記５～１０員の芳香族環、ならびにC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、ハロゲンおよびメトキシから選択される１～４個の置換基で任意に置換され、
$R^{A'}$基が、$R^{2'}$基上のR^B基に任意に結合される、１～４個の$R^{A'}$で任意に置換された５～１４員の芳香族環、
（ｉｉ）$R^{1'}$が、以下から選択され、
（ａ）水素、
（ｂ）C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、前記アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、前記C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル基およびアルキル基から独立して選択され、前記C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、

ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、
（ｃ）
ハロゲン、
シアノ、
スルホン、
スルホンアミド、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基または環状チオアルキル基、
（ｄ）C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、
（ｅ）
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される１個または２個の置換基で任意に置換された、アミノスルホニル基、
（ｆ）C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニルアミノ基、
（ｇ）ホスフィンオキシド基であって、
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される任意に１個または２個の置換基で置換された、ホスフィンオキシド基、ならびに
（ｈ）C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状トリアルキルシリル基、
（ｉｉｉ）$R^{2'}$が、Ｏ、Ｎ、およびＳから選択される０～４個のヘテロ原子を含む５員および６員の芳香族環から選択され、前記５員環が、１～４個の$R^{B'}$基で任意に置換され、前記６員環が、１～５個の$R^{B'}$基で任意に置換され、前記$R^{B'}$基が、独立して、
任意に置換されたアミド、
イミダゾリジン－２，４－ジオン、
任意に置換されたヘテロシクリル、
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、または環状アルキル基で任意にエステル化された亜リン酸、
ジ（C_1～C_6）アルキルホスフィンオキシド、
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、または環状アルキル基で任意にエステル化された（C_1～C_6）アルキルホスフィン酸、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、
ウロン酸またはC_1～C_6直鎖、分枝鎖、もしくは環状アルキル基で任意にエステル化されたカルボン酸、
オキソ、
ジヒドロキシルボリル、
Ｏ、Ｎ、およびＳから独立して選択される０～４個のヘテロ原子を含む５および６員の芳香族環であって、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される１個または２個の置換基で任意に置換され、これらが、
ヒドロキシ、
カルボン酸、
ピロリジン－２－オン、
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、ならびにC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、５および６員の芳香族環、
スルホン酸、

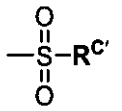
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、
アミノスルホニル基であって、
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される１個または２個の置換基で任意に置換された、アミノスルホニル基、
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、
ハロゲン、
ヒドロキシ、
カルボン酸、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基であって、
ハロゲン、
ヒドロキシ、
カルボン酸、
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、ならびに
テトラゾリル基であって、
ハロゲン、
ヒドロキシ、
カルボン酸、
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から選択される置換基で任意に置換された、テトラゾリル基、から選択され、
前記５員または６員の芳香族環上の２つの隣接する水素が、Ｏ、Ｎ、およびＳから独立して選択される０～４個のヘテロ原子を含む第２の５員または６員の芳香族環への結合によって置き換えられて、１～６個のＲ^{B}’基で任意に置換された二環式Ｒ^{2}’基を形成することができ、
（ｉｖ）Ｘ^{1}’およびＸ^{2}’が、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基から選択され、前記Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキル基から選択され、前記Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状基が、１～４個の独立して選択されるハロゲンによって任意に置換され、
（ｖ）各
【化１３０】

が、単結合または二重結合を表すが、但し、１つの
【化１３１】

のみが二重結合であることを条件とし、
（ｖｉ）各Ｒ^{3}が、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびにＣ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から選択され、前記直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基およびアルコキシ基が、１～４個の独立して選択されるハロゲンで任意に置換され、
（ｖｉｉ）ｎが、０、１、２、および３から選択される整数であり、
（ｖｉｉｉ）Ｚ^{1}’、Ｚ^{2}’、およびＺ^{3}’が、独立して、炭素、窒素、硫黄、および酸素から選択され、Ｚ^{1}’、Ｚ^{2}’、および／またはＺ^{3}’が、炭素または窒素である場合、炭素および

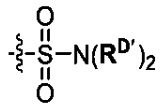
窒素の価電子が、水素原子と共に完成する、式（Ｉ’）の化合物、その互変異性体、上述のいずれかの薬学的に許容される塩、および／または上述のいずれかの重水素化誘導体。
１９．Ｒ^{0}’が、ヘテロアリール環から選択される、実施形態１８に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。
２０．Ｒ^{0}’が、フェニルである、実施形態１８に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。
２１．Ｒ^{0}’が、非置換である、実施形態１７～２０のいずれか１つに記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。
２２．Ｒ^{0}’が、１～２個の置換基で置換される、実施形態１７～２０のいずれか１つに記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。
２３．前記１～２個の置換基が、独立して、ハロゲン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル基、およびＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルコキシ基から選択される、実施形態２２に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。
２４．前記１～２個の置換基が、独立して、フッ素、メチル、およびメトキシから選択される、実施形態２３に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。
２５．Ｒ^{1}’が、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$直鎖および分枝鎖アルキル基ならびにＣ$_{4}$～Ｃ$_{6}$環状アルキル基から選択される、実施形態１８に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。
２６．Ｒ^{1}’が、Ｃ$_{3}$分枝鎖アルキル基およびＣ$_{6}$環状アルキル基から選択される、実施形態２５に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。
２７．Ｒ^{1}’が、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$環状アルキル基から選択され、１個の炭素原子がヘテロ原子によって置き換えられる、実施形態２６に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。
２８．Ｒ^{1}’が、Ｃ$_{6}$環状アルキル基から選択され、１個の炭素原子がヘテロ原子によって置換される、実施形態２７に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。
２９．前記アルキル基が、メチル、エチル、メトキシ、および／またはヒドロキシ置換基で置換される、実施形態２５～２８のいずれか１つに記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。
３０．Ｒ^{1}’が、

【化１３２】



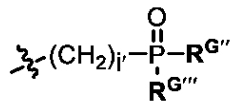
基から選択され、（ａ）Ｃ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、（ｂ）Ｃ１～Ｃ６直鎖アルキル基から独立して選択される１個または２個の置換基で置換されたＣ１～Ｃ６直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、（ｃ）Ｃ１～Ｃ６直鎖アルキル基、ならびに（ｄ）Ｃ１～Ｃ６直鎖アルキル基から独立して選択される１個または２個の置換基で置換されたＣ１～Ｃ６直鎖アルキル基、から選択されるか、またはＲ１’が、

【化１３３】



基から選択され、各ＲＤ’が、（ｅ）Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに（ｆ）Ｃ１～Ｃ６直鎖アルキル基から独立して選択される１個または２個の置換基で置換されたＣ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から選択されるか、またはＲ１’が、

【化１３４】

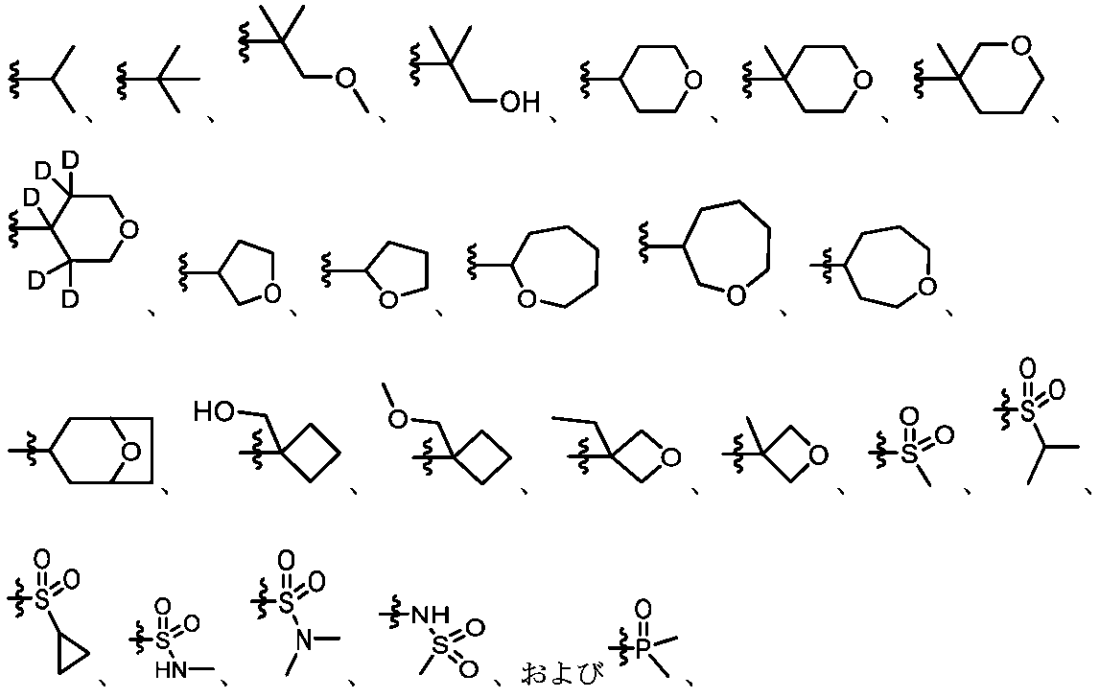


基から選択され、ＲＧ’’および$R^{G'''}$の各々が、（ｇ）Ｃ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに（ｈ）Ｃ１～Ｃ６直鎖アルキル基から独立して選択される１個または２個の置換基で置換されたＣ１～Ｃ８直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から選択される、実施形態１８に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。

３１．Ｒ１’が、

水素、メチル、トリメチルシリル、トリフルオロメチル、

【化１３５】



から選択される、実施形態２５～３０のいずれか１つに記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。

３２．Z^1’、Z^2’、およびZ^3’のうちの少なくとも１つが、窒素である、実施形態１８に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。

３３．Z^1’、Z^2’、およびZ^3’のうちの２つが、窒素であり、他方が、炭素および窒素から選択される、実施形態３２に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。

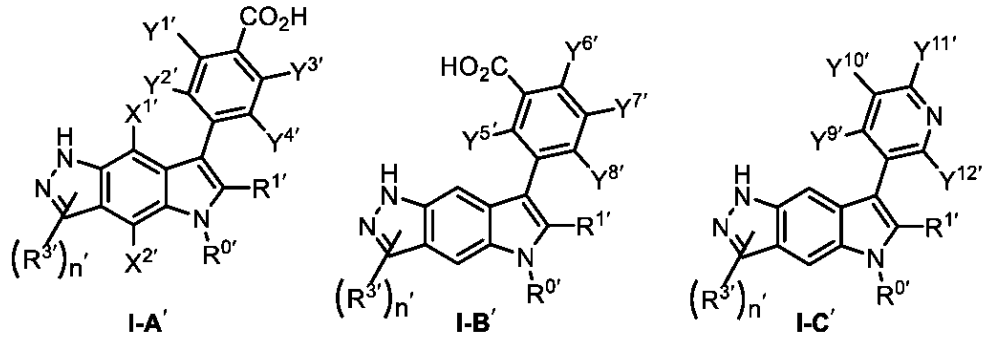
３４．各R^3’が、独立して、水素およびC_1～C_6直鎖アルキル基から選択される、実施形態１８～３３のいずれか１つに記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。

３５．X^1’およびX^2’が、独立して、水素およびハロゲンから選択される、実施形態１８～３５のいずれか１つに記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。

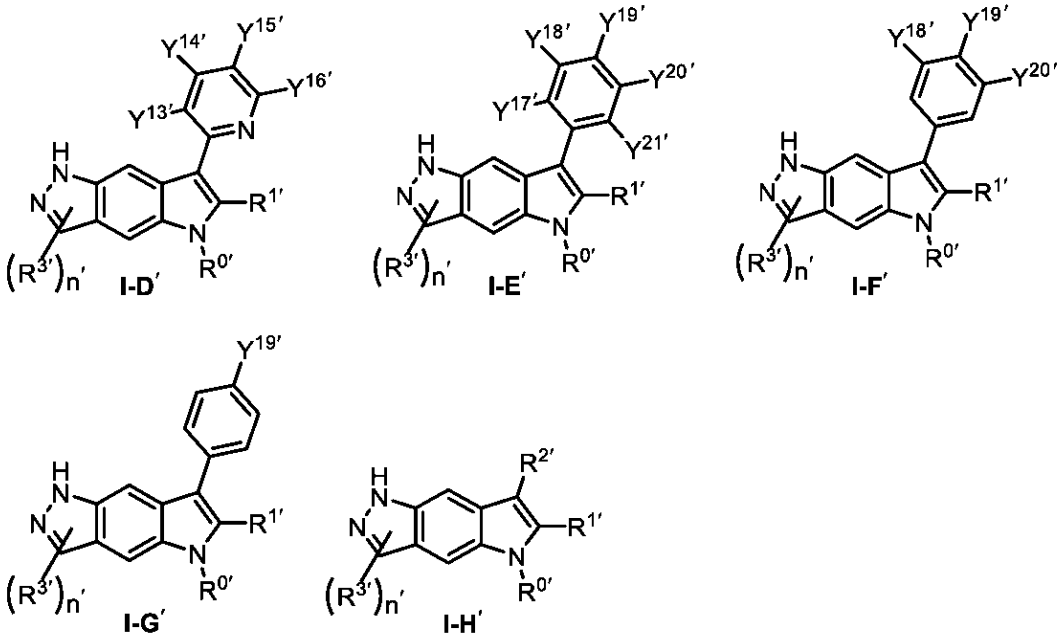
３６．X^1’およびX^2’が、各々水素である、実施形態３５に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。

３７．式Ｉ－Ａ’、Ｉ－Ｂ’、Ｉ－Ｃ’、Ｉ－Ｄ’、Ｉ－Ｅ’、Ｉ－Ｆ’、Ｉ－Ｇ’、およびＩ－Ｈ’の化合物から選択される、実施形態１８に記載の化合物、

【化１３６】



【化１３７】



その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体であって、式中、

$R^{0'}$、$R^{1'}$、$R^{2'}$、$R^{3'}$、およびが、式（Ｉ’）の化合物について定義され、

$X^{1'}$および$X^{2'}$が、独立して、水素およびフッ素から選択されるか、または$X^{1'}$がフッ素であり、$X^{2'}$が水素であるか、または$X^{2'}$がフッ素であり、$X^{1'}$が水素であるか、または$X^{1'}$および$X^{2'}$が、各々水素であり、

$Y^{1'}$、$Y^{2'}$、$Y^{3'}$、および$Y^{4'}$が、独立して、

水素、

シアノ、

ハロゲン基、

C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、

ヒドロキシ、

C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに

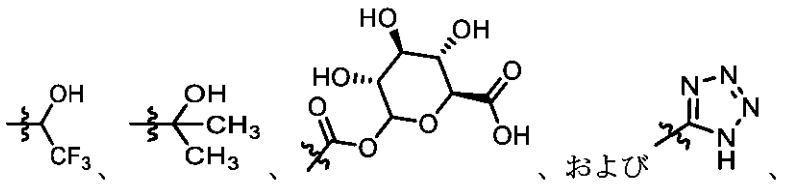
C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から選択され、

$Y^{5'}$、$Y^{6'}$、$Y^{7'}$、および$Y^{8'}$が、独立して、

水素、

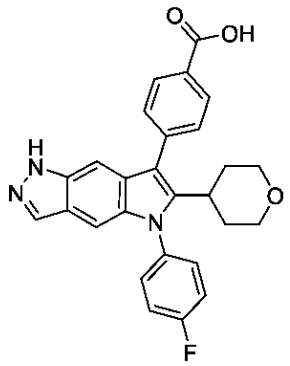
ハロゲン基

ヒドロキシ、
１～４個の独立して選択されるハロゲン置換基で任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から選択され、
Ｙ$^{9'}$、Ｙ$^{10'}$、Ｙ$^{11'}$、Ｙ$^{12'}$、Ｙ$^{13'}$、Ｙ$^{14'}$、Ｙ$^{15'}$、およびＹ$^{16'}$が、独立して、
カルボン酸、
水素、
ハロゲン基、
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、
１～４個の独立して選択されるハロゲン置換基で任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から選択され、
Ｙ$^{17'}$、Ｙ$^{18'}$、Ｙ$^{19'}$、Ｙ$^{20'}$、およびＹ$^{21'}$が、独立して、
水素、
カルボン酸、
ハロゲン基、
シアノ、
ヒドロキシ、
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
カルボン酸、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、
カルボン酸基で任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、
ジヒドロキシボリル、
スルホン酸、
ウロン酸で任意にエステル化されたカルボン酸、
テトラゾリル基、
アミノスルホニル基であって、
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される１個または２個の置換基で任意に置換された、アミノスルホニル基、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、から選択されるが、
但し、式Ｉ～Ｅ’において、Ｙ$^{17'}$、Ｙ$^{18'}$、Ｙ$^{19'}$、Ｙ$^{20'}$、およびＹ$^{21'}$のうちの少なくとも１つが、水素であることを条件とする、式Ｉ－Ａ’、Ｉ－Ｂ’、Ｉ－Ｃ’、Ｉ－Ｄ’、Ｉ－Ｅ’、Ｉ－Ｆ’、Ｉ－Ｇ’、およびＩ－Ｈ’の化合物から選択される、実施形態１８に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。
３８．Ｙ$^{17'}$、Ｙ$^{18'}$、Ｙ$^{19'}$、Ｙ$^{20'}$、およびＹ$^{21'}$のうちの１つ以上が、メチル、メトキシ、シアノ、フッ素、ヒドロキシ、－ＣＦ$_3$、－Ｂ（ＯＨ）$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨＭｅ、－ＳＯ$_2$Ｍｅ、－ＳＯ$_2$Ｈ、－ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｈ、
【化１３８】



から選択される、実施形態３７に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に

許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。
３９．実施形態１８に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体、ならびに薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。
４０．α－１抗トリプシン欠損症を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、実施形態１８～３８のいずれか１つに記載の化合物、前記互変異性体、薬学的に許容される塩、および前記重水素化誘導体、または実施形態３９に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。
４１．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異を有する、実施形態４０に記載の方法。
４２．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＳＺ変異を有する、実施形態４１に記載の方法。
４３．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異に対してホモ接合性である、実施形態４１に記載の方法。
４４．α－１抗トリプシン活性を調節する方法であって、前記α－１抗トリプシンを、実施形態１８～３８のいずれか１つに記載の化合物から選択される少なくとも１つの化合物、前記互変異性体、薬学的に許容される塩、および前記重水素化誘導体、または実施形態３９に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、方法。
４５．実質的に結晶性の化合物３３の形態Ａ
【化１３９】



（化合物３３）

４６．化合物３３が、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ａである、実施形態４５に記載の化合物３３の形態Ａ。
４７．化合物３３の形態Ａが、１９．２±０．２°２θ、１９．５±０．２°２θ、１５．５±０．２°２θ、および１７．５±０．２°２θのうちの１つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態４５または実施形態４６に記載の化合物３３の形態Ａ。
４８．化合物３３の形態Ａが、１９．２±０．２°２θ、１９．５±０．２°２θ、１５．５±０．２°２θ、および１７．５±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態４５または実施形態４６に記載の化合物３３の形態Ａ。
４９．化合物３３の形態Ａが、（ａ）１９．２±０．２°２θ、１９．５±０．２°２θ、１５．５±０．２°２θ、および１７．５±０．２°２θのシグナル、ならびに（ｂ）１１．０±０．２°２θ、１４．２±０．２°２θ、１６．０±０．２°２θ、１６．２±０．２°２θ、２０．９±０．２°２θ、２１．３±０．２°２θ、２１．８±０．２°２θ、および２５．５±０．２°２θから選択される少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、または少なくとも５つのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態４５または実施形態４６に記載の化合物３３の形態Ａ。

５０．化合物３３の形態Ａが、１１．０±０．２°２θ、１４．２±０．２°２θ、１５．５±０．２°２θ、１６．０±０．２°２θ、１６．２±０．２°２θ、１７．５±０．２°２θ、１９．２±０．２°２θ、１９．５±０．２°２θ、２０．９±０．２°２θ、２１．３±０．２°２θ、２１．８±０．２°２θ、および２５．５±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態４５または実施形態４６に記載の化合物３３の形態Ａ。

５１．化合物３３の形態Ａが、実質的に図１Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態４５または実施形態４６に記載の化合物３３の形態Ａ。

５２．化合物３３の形態Ａが、１７３．５±０．２ｐｐｍ、１４２．９±０．２ｐｐｍ、１３６．５±０．２ｐｐｍ、１３１．８±０．２ｐｐｍ、１２７．９±０．２ｐｐｍ、１１２．８±０．２ｐｐｍ、９５．０±０．２ｐｐｍ、６７．４±０．２ｐｐｍ、および３０．８±０．２ｐｐｍから選択される１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、またはそれ以上のピークを有する^{13}Ｃ固体状態核磁気共鳴（^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲ）によって特徴付けられる、実施形態４５または実施形態４６に記載の化合物３３の形態Ａ。

５３．化合物３３の形態Ａが、１７３．５±０．２ｐｐｍ、１４２．９±０．２ｐｐｍ、１３６．５±０．２ｐｐｍ、１３１．８±０．２ｐｐｍ、１２７．９±０．２ｐｐｍ、１１２．８±０．２ｐｐｍ、９５．０±０．２ｐｐｍ、６７．４±０．２ｐｐｍ、および３０．８±０．２ｐｐｍでのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルによって特徴付けられる、実施形態４５～５１のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ａ。

５４．化合物３３の形態Ａが、図１Ｂと実質的に類似した^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルによって特徴付けられる、実施形態４５～５１のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ａ。

５５．化合物３３の形態Ａが、－１０９．３±０．２ｐｐｍでのピークを有する^{19}Ｆ固体状態核磁気共鳴（^{19}Ｆ　ｓｓＮＭＲ）スペクトルによって特徴付けられる、実施形態４５～５４のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ａ。

５６．化合物３３の形態Ａが、図１Ｃと実質的に類似した^{19}Ｆ　ｓｓＮＭＲスペクトルによって特徴付けられる、実施形態４５～５４のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ａ。

５７．実施形態４５～５６のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ａと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

５８．α－１抗トリプシン欠損症を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、実施形態４５～５６のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ａ、または実施形態５７に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。

５９．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異を有する、実施形態５８に記載の方法。

６０．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＳＺ変異を有する、実施形態５８に記載の方法。

６１．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異に対してホモ接合性である、実施形態５８に記載の方法。

６２．α－１抗トリプシン欠損症を治療するための医薬の製造における実施形態４５～５６のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ａの使用。

６３．実質的に結晶性の化合物３３の形態Ｂ。

６４．化合物３３が、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ｂである、実施形態６３に記載の化合物３３の形態Ｂ。

６５．化合物３３の形態Ｂが、２０．２±０．２°２θ、９．２±０．２°２θ、４．５±０．２°２θ、および１５．１±０．２°２θのうちの１つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態６３または実施形態６４に記載の化合物３３の形態Ｂ。

６６．化合物３３の形態Ｂが、２０．２±０．２°２θ、９．２±０．２°２θ、４．５±０．２°２θ、および１５．１±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態６３または実施形態６４に記載の化合物３３の形態Ｂ。

６７．化合物３３の形態Ｂが、（ａ）２０．２±０．２°２θ、９．２±０．２°２θ、

４．５±０．２°２θ、および１５．１±０．２°２θのシグナル、ならびに（ｂ）９．９±０．２°２θ、１１．０±０．２°２θ、１２．７±０．２°２θ、１４．３±０．２°２θ、１６．２±０．２°２θ、１６．８±０．２°２θ、１７．１±０．２°２θ、１８．１±０．２°２θ、１８．４±０．２°２θ、１９．８±０．２°２θ、２０．６±０．２°２θ、２１．４±０．２°２θ、２２．３±０．２°２θ、２３．６±０．２°２θ、２４．７±０．２°２θ、２６．６±０．２°２θ、２７．４±０．２°２θ、および２８．９±０．２°２θから選択される少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも８つ、または少なくとも１０のシグナル、を有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態６３または実施形態６４に記載の化合物３３の形態Ｂ。

６８．化合物３３の形態Ｂが、４．５±０．２°２θ、９．２±０．２°２θ、１５．１±０．２°２θ、１７．１±０．２°２θ、１８．１±０．２°２θ、２０．２±０．２°２θ、２２．３±０．２°２θ、２６．６±０．２°２θ、および２７．４±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態６３または実施形態６４に記載の化合物３３の形態Ｂ。

６９．化合物３３の形態Ｂが、図２Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態６３または実施形態６４に記載の化合物３３の形態Ｂ。

７０．化合物３３の形態Ｂが、１６７．９±０．２ｐｐｍ、１４３．９±０．２ｐｐｍ、１３３．１±０．２ｐｐｍ、１３０．１±０．２ｐｐｍ、１２０．４±０．２ｐｐｍ、１００．９±０．２ｐｐｍ、３４．１±０．２ｐｐｍ、および３１．９±０．２ｐｐｍから選択される１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、またはそれ以上のピークを有する^{13}Ｃ固体状態核磁気共鳴（^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲ）スペクトルによって特徴付けられる、実施形態６３～６９のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｂ。

７１．化合物３３の形態Ｂが、１６７．９±０．２ｐｐｍ、１４３．９±０．２ｐｐｍ、１３３．１±０．２ｐｐｍ、１３０．１±０．２ｐｐｍ、１２０．４±０．２ｐｐｍ、１００．９±０．２ｐｐｍ、３４．１±０．２ｐｐｍ、および３１．９±０．２ｐｐｍでのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルによって特徴付けられる、実施形態６３～６９のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｂ。

７２．化合物３３の形態Ｂが、図２Ｂと実質的に類似した^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを特徴とする、実施形態６３～６９のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｂ。

７３．化合物３３の形態Ｂが、－１１０．２±０．２ｐｐｍ、１１１．６±０．２ｐｐｍ、および－１１５．６±０．２ｐｐｍのうちの１つ以上でのピークを有する、^{19}Ｆ固体状態核磁気共鳴（^{19}Ｆ　ｓｓＮＭＲ）スペクトルによって特徴付けられる、実施形態６３～７２のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｂ。

７４．化合物３３の形態Ｂが、図２Ｃと実質的に類似した^{19}Ｆ　ｓｓＮＭＲスペクトルによって特徴付けられる、実施形態６３～７２のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｂ。

７５．実施形態６３～７４のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｂと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

７６．α－１抗トリプシン欠損症を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、実施形態６３～７４のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｂ、または実施形態７５に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。

７７．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異を有する、実施形態７６に記載の方法。

７８．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＳＺ変異を有する、実施形態７６に記載の方法。

７９．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異に対してホモ接合性である、実施形態７６に記載の方法。

８０．α－１抗トリプシン欠損症を治療するための医薬の製造における実施形態６３～７４のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｂの使用。

８１．実質的に結晶性の化合物３３のジクロロメタン（ＤＣＭ）溶媒和物形態Ａ。

８２．化合物３３が、実質的に純粋な結晶性化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａである、実施形態８１に記載の化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａ。
８３．化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａが、２０．９±０．２°２θ、１８．３±０．２°２θ、および１４．４±０．２°２θのうちの１つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態８１または実施形態８２に記載の化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａ。
８４．化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａが、２０．９±０．２°２θ、１８．３±０．２°２θ、および１４．４±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態８１または実施形態８２に記載の化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａ。
８５．化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａが、（ａ）２０．２±０．２°２θ、１８．３±０．２°２θ、および１４．４±０．２°２θのシグナル、ならびに（ｂ）７．１±０．２°２θ、８．８±０．２°２θ、９．０±０．２°２θ、１０．１±０．２°２θ、１３．３±０．２°２θ、１３．９±０．２°２θ、１７．２±０．２°２θ、２０．３±０．２°２θ、２１．７±０．２°２θ、２２．６±０．２°２θ、２２．８±０．２°２θ、２３．４±０．２°２θ、２４．０±０．２°２θ、２６．６±０．２°２θ、２７．１±０．２°２θ、２７．７±０．２°２θ、２８．３±０．２°２θから選択される少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも８つ、または少なくとも１０のシグナル、を有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態８１または実施形態８２に記載の化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａ。
８６．化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａが、図３Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態８１または実施形態８２に記載の化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａ。
８７．実施形態８１～８６のいずれか１つに記載の化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。
８８．α－１抗トリプシン欠損症を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、実施形態８１～８６のいずれか１つに記載の化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａ、または実施形態８７に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。
８９．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異を有する、実施形態８８に記載の方法。
９０．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＳＺ変異を有する、実施形態８８に記載の方法。
９１．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異に対してホモ接合性である、実施形態８８に記載の方法。
９２．α－１抗トリプシン欠損症を治療するための医薬の製造における実施形態８１～８６のいずれか１つに記載の化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａの使用。
９３．実質的に結晶性の化合物３３の水和物形態Ａ。
９４．化合物３３が、実質的に純粋な結晶性化合物３３の水和物形態Ａである、実施形態９３に記載の化合物３３の水和物形態Ａ。
９５．化合物３３の水和物形態Ａが、１９．５±０．２°２θ、１０．４±０．２°２θ、および１６．６±０．２°２θのうちの１つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態９３または実施形態９４に記載の化合物３３の水和物形態Ａ。
９６．化合物３３の水和物形態Ａが、１９．５±０．２°２θ、１０．４±０．２°２θ、および１６．６±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態９３または実施形態９４に記載の化合物３３の水和物形態Ａ。
９７．化合物３３の水和物形態Ａが、（ａ）１９．５±０．２°２θ、１０．４±０．２°２θ、および１６．６±０．２°２θのシグナル、ならびに（ｂ）１３．６±０．２°２θ、１８．４±０．２°２θ、１７．５±０．２°２θ、１８．９±０．２°２θ、２

０．８±０．２°２θ、２１．１±０．２°２θ、２１．４±０．２°２θ、２１．６±０．２°２θ、２１．８±０．２°２θ、および２４．８±０．２°２θから選択される少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または少なくとも１０のシグナル、を有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態９３または実施形態９４に記載の化合物３３の水和物形態Ａ。

９８．化合物３３の水和物形態Ａが、図４Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態６３または実施形態６４に記載の化合物３３の水和物形態Ａ。

９９．化合物３３の水和物形態Ａが、三斜晶系結晶系、Ｐ－１空間基、ならびにＣｕ　Ｋα放射線（λ＝１．５４１７８Å）およびＣＭＯＳ検出器を備えたＢｒｕｋｅｒ回折計上で１００Ｋで測定される以下の単位セル寸法によって特徴付けられる、実施形態９３または実施形態９４に記載の化合物水和物形態Ａ。

【表Ｄ】

a（Å）	９．９８±０．０１
b（Å）	１０．４２±０．０１
c（Å）	１１．３０±０．０１
α（°）	７４．０６±０．０２
β（°）	７８．９１±０．０２
γ（°）	８４．１４±０．０２
V（Å3）	１１０７．３±１．８
Z／Z′	２／１

１００．化合物３３の水和物形態Ａが、１７２．３±０．２ｐｐｍ、１４１．６±０．２ｐｐｍ、１３４．８±０．２ｐｐｍ、１３２．４±０．２ｐｐｍ、１２９．６±０．２ｐｐｍ、１２３．１±０．２ｐｐｍ、３２．８±０．２ｐｐｍ、および２８．４±０．２ｐｐｍから選択される１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、またはそれ以上のピークを有する^{13}Ｃ固体状態核磁気共鳴（^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲ）によって特徴付けられる、実施形態９３～９９のいずれか１つに記載の化合物３３の水和物形態Ａ。

１０１．化合物３３の水和物形態Ａが、１７２．３±０．２ｐｐｍ、１４１．６±０．２ｐｐｍ、１３４．８±０．２ｐｐｍ、１３２．４±０．２ｐｐｍ、１２９．６±０．２ｐｐｍ、１２３．１±０．２ｐｐｍ、３２．８±０．２ｐｐｍ、および２８．４±０．２ｐｐｍでのピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルによって特徴付けられる、実施形態９３～９９のいずれか１つに記載の化合物３３の水和物形態Ａ。

１０２．化合物３３の水和物形態Ａが、図４Ｂと実質的に類似した^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルによって特徴付けられる、実施形態９３～９９のいずれか１つに記載の化合物３３の水和物形態Ａ。

１０３．化合物３３の水和物形態Ａが、－１０３．１±０．２ｐｐｍでのピークを有する^{19}Ｆ固体核磁気共鳴（^{19}Ｆ　ｓｓＮＭＲ）スペクトルによって特徴付けられる、実施形態９３～１０２のいずれか１つに記載の化合物３３の水和物形態Ａ。

１０４．化合物３３の水和物形態Ａが、図４Ｃと実質的に類似した^{19}Ｆ　ｓｓＮＭＲスペクトルによって特徴付けられる、実施形態９３～１０２のいずれか１つに記載の化合物３３の水和物形態Ａ。

１０５．実施形態９３～１０４のいずれか１つに記載の化合物３３の水和物形態Ａと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

１０６．α－１抗トリプシン欠損症を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、実施形態９３～１０４のいずれか１つに記載の化合物３３の水和物形態Ａ、または実施形態１０５に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。

１０７．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異を有する、実施形態１０６に記載の方法。
１０８．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＳＺ変異を有する、実施形態１０６に記載の方法。
１０９．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異に対してホモ接合性である、実施形態１０６に記載の方法。
１１０．α－１抗トリプシン欠損症を治療するための医薬の製造における実施形態９４～１０４のいずれか１つに記載の化合物３３の水和物形態Ａの使用。
１１１．実質的に結晶性の化合物３３のＭｅＯＨ／H_2O溶媒和物／水和物形態Ａ。
１１２．化合物３３が、実質的に純粋な結晶性化合物３３のＭｅＯＨ／H_2O溶媒和物／水和物形態Ａである、実施形態１１１に記載の化合物３３のＭｅＯＨ／H_2O溶媒和物／水和物形態Ａ。
１１３．化合物３３のＭｅＯＨ／H_2O溶媒和物／水和物形態Ａが、１６．６±０．２°２θおよび１７．４±０．２°２θのうちの１つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１１１または実施形態１１２に記載の化合物３３のＭｅＯＨ／H_2O溶媒和物／水和物形態Ａ。
１１４．化合物３３のＭｅＯＨ／H_2O溶媒和物／水和物形態Ａが、１６．６±０．２°２θおよび１７．４±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１１１または実施形態１１２に記載の化合物３３のＭｅＯＨ／H_2O溶媒和物／水和物形態Ａ。
１１５．化合物３３のＭｅＯＨ／H_2O溶媒和物／水和物形態Ａが、（ａ）１６．６±０．２°２θおよび１７．４±０．２°２θのシグナル、ならびに（ｂ）１０．４±０．２°２θ、１８．２±０．２°２θ、および１９．４±０．２°２θのうちの１つ以上でシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１１１または実施形態１１２に記載の化合物３３のＭｅＯＨ／H_2O溶媒和物／水和物形態Ａ。
１１６．化合物３３のＭｅＯＨ／H_2O溶媒和物／水和物形態Ａが、１０．４±０．２°２θ、１６．６±０．２°２θ、１７．４±０．２°２θ、１８．２±０．２°２θ、および１９．４±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１１１または実施形態１１２に記載の化合物３３のＭｅＯＨ／H_2O溶媒和物／水和物形態Ａ。
１１７．化合物３３のＭｅＯＨ／H_2O溶媒和物／水和物形態Ａが、図５Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１１１または実施形態１１２に記載の化合物３３のＭｅＯＨ／H_2O溶媒和物／水和物形態Ａ。
１１８．化合物３３のＭｅＯＨ／H_2O溶媒和物／水和物形態Ａが、三斜晶系結晶系、Ｐ－１空間基、ならびにＣｕ　Ｋα放射線（λ＝１．５４１７８Å）およびＣＭＯＳ検出器を備えたＢｒｕｋｅｒ回折計上で１００Ｋで測定される以下の単位セル寸法によって特徴付けられる、実施形態１１１または実施形態１１２に記載の化合物３３のＭｅＯＨ／H_2O溶媒和物／水和物形態Ａ。

【表Ｅ】

a（Å）	１０．０２±０．０１
b（Å）	１０．４３±０．０１
c（Å）	１１．２５±０．０１
α（°）	７４．５０±０．０１
β（°）	７９．６２±０．０１
γ（°）	８４．９８±０．０１
V（Å3）	１１１３．５±１．８
Z／Z′	２／１

１１９．実施形態１１１～１１８のいずれか１つに記載の化合物３３のＭｅＯＨ／H_2O溶媒和物／水和物形態Ａと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。
１２０．α－１抗トリプシン欠損症を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、実施形態１１１～１１８のいずれか１つに記載の化合物３３のＭｅＯＨ／H_2O溶媒和物／水和物形態Ａ、または実施形態１１９に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。
１２１．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異を有する、実施形態１２０に記載の方法。
１２２．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＳＺ変異を有する、実施形態１２０に記載の方法。
１２３．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異に対してホモ接合性である、実施形態１２０に記載の方法。
１２４．α－１抗トリプシン欠損症を治療するための医薬の製造における実施形態１１１～１１８のいずれか１つに記載の化合物３３のＭｅＯＨ／H_2O溶媒和物／水和物形態Ａの使用。
１２５．実質的に結晶性の化合物３３の形態Ｃ。
１２６．化合物３３が、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ｃである、実施形態１２５に記載の化合物３３の形態Ｃ。
１２７．化合物３３の形態Ｃが、９．４±０．２°２θおよび１５．４±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１２５または実施形態１２６に記載の化合物３３の形態Ｃ。
１２８．化合物３３の形態Ｃが、（ａ）９．４±０．２°２θおよび１５．４±０．２°２θ、ならびに（ｂ）１９．０±０．２°２θおよび／または２１．０±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１２５または実施形態１２６に記載の化合物３３の形態Ｃ。
１２９．化合物３３の形態Ｃが、９．４±０．２°２θ、１５．４±０．２°２θ、１９．０±０．２°２θ、および２１．０±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１２５または実施形態１２６に記載の化合物３３の形態Ｃ。
１３０．化合物３３の形態Ｃが、９．４±０．２°２θ、１５．４±０．２°２θ、１８．２±０．２°２θ、１９．０±０．２°２θ、１９．６±０．２°２θ、２０．２±０．２°２θ、２１．０±０．２°２θ、および２１．５±０．２°２θから選択される少なくとも４つ、少なくとも６つ、または８つの２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１２５または実施形態１２６に記載の化合物３３の形態Ｃ。
１３１．化合物３３の形態Ｃが、図６Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１２５または実施形態１２６に記載の化合物３３の形態Ｃ。

１３２．実施形態１２５～１３１のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｃと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。
１３３．α－１抗トリプシン欠損症を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、実施形態１２５～１３１のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｃ、または実施形態１３２に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。
１３４．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異を有する、実施形態１３３に記載の方法。
１３５．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＳＺ変異を有する、実施形態１３３に記載の方法。
１３６．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異に対してホモ接合性である、実施形態１３３に記載の方法。
１３７．α－１抗トリプシン欠損症を治療するための医薬の製造における実施形態１２５～１３１のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｃの使用。
１３８．実質的に結晶性の化合物３３の形態Ｄ。
１３９．化合物３３が、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ｄである、実施形態１３８に記載の化合物３３の形態Ｄ。
１４０．化合物３３の形態Ｄが、１４．４±０．２°２θおよび２４．０±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１３８または実施形態１３９に記載の化合物３３の形態Ｄ。
１４１．化合物３３の形態Ｄが、（ａ）１４．４±０．２°２θおよび２４．０±０．２°２θ、ならびに（ｂ）１０．４±０．２°２θおよび／または２０．５±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１３８または実施形態１３９に記載の化合物３３の形態Ｄ。
１４２．化合物３３の形態Ｄが、１０．４±０．２°２θ、１４．４±０．２°２θ、２０．５±０．２°２θ、および２４．０±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１３８または実施形態１３９に記載の化合物３３の形態Ｄ。
１４３．化合物３３の形態Ｄが、７．８±０．２°２θ、８．２±０．２°２θ、８．６±０．２°２θ、１０．４±０．２°２θ、１３．７±０．２°２θ、１４．４±０．２°２θ、１５．３±０．２°２θ、１８．６±０．２°２θ、１８．９±０．２°２θ、２０．１±０．２°２θ、２０．５±０．２°２θ、２１．９±０．２°２θ、２４．０±０．２°２θ、および２４．３±０．２°２θから選択される少なくとも４つ、少なくとも６つ、少なくとも８つ、または少なくとも１０の２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１３８または実施形態１３９に記載の化合物３３の形態Ｄ。
１４４．化合物３３の形態Ｄが、図７Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１３７または実施形態１３８に記載の化合物３３の形態Ｄ。
１４５．実施形態１３８～１４４のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｄと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。
１４６．α－１抗トリプシン欠損症を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、実施形態１３８～１４４のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｄ、または実施形態１４５に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。
１４７．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異を有する、実施形態１４６に記載の方法。
１４８．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＳＺ変異を有する、実施形態１４６に記載の方法。
１４９．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異に対してホモ接合性である、実施形態１４６に記載の方法。
１５０．α－１抗トリプシン欠損症を治療するための医薬の製造における実施形態１３８～１４４のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｄの使用。

１５１．実質的に結晶性の化合物３３の形態Ｅ。
１５２．化合物３３が、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ｅである、実施形態１５１に記載の化合物３３の形態Ｅ。
１５３．化合物３３の形態Ｅが、１６．２±０．２°２θおよび１７．９±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１５１または実施形態１５２に記載の化合物３３の形態Ｅ。
１５４．化合物３３の形態Ｅが、（ａ）１６．２±０．２°２θおよび１７．９±０．２°２θ、ならびに（ｂ）１２．６±０．２°２θおよび／または２０．７±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１５１または実施形態１５２に記載の化合物３３の形態Ｅ。
１５５．化合物３３の形態Ｅが、１２．６±０．２°２θ、１６．２±０．２°２θ、１７．９±０．２°２θ、および２０．７±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１５１または実施形態１５２に記載の化合物３３の形態Ｅ。
１５６．化合物３３の形態Ｅが、７．９±０．２°２θ、１１．２±０．２°２θ、１２．６±０．２°２θ、１２．８±０．２°２θ、１３．７±０．２°２θ、１５．３±０．２°２θ、１６．２±０．２°２θ、１７．９±０．２°２θ、１９．９±０．２°２θ、２０．７±０．２°２θ、２１．１±０．２°２θ、２２．５±０．２°２θ、２２．８±０．２°２θ、２４．１±０．２°２θ、２５．０±０．２°２θ、２７．０±０．２°２θ、および２８．９±０．２°２θから選択される少なくとも４つ、少なくとも６つ、少なくとも８つ、少なくとも１０、または少なくとも１２の２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１５１または実施形態１５２に記載の化合物３３の形態Ｅ。
１５７．化合物３３の形態Ｅが、図８Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１５０または実施形態１５１に記載の化合物３３の形態Ｅ。
１５８．実施形態１５１～１５７のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｅと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。
１５９．α－１抗トリプシン欠損症を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、実施形態１５１～１５７のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｅ、または実施形態１４３に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。
１６０．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異を有する、実施形態１５９に記載の方法。
１６１．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＳＺ変異を有する、実施形態１５９に記載の方法。
１６２．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異に対してホモ接合性である、実施形態１５９に記載の方法。
１６３．α－１抗トリプシン欠損症を治療するための医薬の製造における実施形態１５１～１５７のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｅの使用。
１６４．実質的に結晶性の化合物３３の形態Ｆ。
１６５．化合物３３が、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ｆである、実施形態１６４に記載の化合物３３の形態Ｆ。
１６６．化合物３３の形態Ｆが、８．６±０．２°２θ、１３．０±０．２°２θ、および２３．０±０．２°２θから選択される１つ以上の２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１６４または実施形態１６５に記載の化合物３３の形態Ｆ。
１６７．化合物３３の形態Ｆが、８．６±０．２°２θ、１３．０±０．２°２θ、および２３．０±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１６４または実施形態１６５に記載の化合物３３の形態Ｆ。
１６８．化合物３３の形態Ｆが、７．７±０．２°２θ、８．６±０．２°２θ、１１．４±０．２°２θ、１１．６±０．２°２θ、１２．２±０．２°２θ、１３．０±０．

２°２θ、１４．２±０．２°２θ、１４．９±０．２°２θ、１７．３±０．２°２θ、１７．４±０．２°２θ、１７．８±０．２°２θ、１８．３±０．２°２θ、１９．０±０．２°２θ、２０．４±０．２°２θ、２１．４±０．２°２θ、２１．６±０．２°２θ、２２．６±０．２°２θ、２２．８±０．２°２θ、２３．０±０．２°２θ、２３．３±０．２°２θ、２４．０±０．２°２θ、２４．２±０．２°２θ、２４．９±０．２°２θ、２５．８±０．２°２θ、および２６．４±０．２°２θから選択される少なくとも４つ、少なくとも６つ、少なくとも８つ、少なくとも１０、または少なくとも１２の２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１５１または実施形態１５２に記載の化合物３３の形態Ｆ。

１６９．化合物３３の形態Ｆが、図９Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１５０または実施形態１５１に記載の化合物３３の形態Ｆ。

１７０．実施形態１６４～１６９のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｆと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

１７１．α－１抗トリプシン欠損症を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、実施形態１６４～１６９のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｆ、または実施形態１７０に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。

１７２．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異を有する、実施形態１７１に記載の方法。

１７３．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＳＺ変異を有する、実施形態１７１に記載の方法。

１７４．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異に対してホモ接合性である、実施形態１７１に記載の方法。

１７５．α－１抗トリプシン欠損症を治療するための医薬の製造における実施形態１６４～１６９のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｆの使用。

１７６．実質的に結晶性の化合物３３の形態Ｇ。

１７７．化合物３３が、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ｇである、実施形態１７６に記載の化合物３３の形態Ｇ。

１７８．化合物３３の形態Ｇが、１９．８±０．２°２θ、２０．２±０．２°２θ、および２０．８±０．２°２θから選択される１つ以上の２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１７６または実施形態１７７に記載の化合物３３の形態Ｇ。

１７９．化合物３３の形態Ｇが、１９．８±０．２°２θ、２０．２±０．２°２θ、および２０．８±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１７６または実施形態１７７に記載の化合物３３の形態Ｇ。

１８０．化合物３３の形態Ｇが、９．３±０．２°２θ、１０．８±０．２°２θ、１１．５±０．２°２θ、１２．６±０．２°２θ、１７．５±０．２°２θ、１８．４±０．２°２θ、１９．１±０．２°２θ、１９．８±０．２°２θ、２０．２±０．２°２θ、２０．８±０．２°２θ、２１．６±０．２°２θ、２２．６±０．２°２θ、２３．４±０．２°２θ、２４．２±０．２°２θ、および２５．５±０．２°２θから選択される少なくとも４つ、少なくとも６つ、少なくとも８つ、少なくとも１０、または少なくとも１２の２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１７６または実施形態１７７に記載の化合物３３の形態Ｇ。

１８１．化合物３３の形態Ｇが、図１０Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１７６または実施形態１７７に記載の化合物３３の形態Ｇ。

１８２．実施形態１７６～１８１のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｇと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

１８３．α－１抗トリプシン欠損症を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、実施形態１７６～１８１のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｇ、または実施形態１８２に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。

１８４．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異を有する、実施形態１８３に記

載の方法。
１８５．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＳＺ変異を有する、実施形態１８３に記載の方法。
１８６．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異に対してホモ接合性である、実施形態１８３に記載の方法。
１８７．α－１抗トリプシン欠損症を治療するための医薬の製造における実施形態１７６～１８１のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｇの使用。
１８８．実質的に結晶性の化合物３３の形態Ｈ。
１８９．化合物３３が、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ｈである、実施形態１８８に記載の化合物３３の形態Ｈ。
１９０．化合物３３の形態Ｈが、５．０±０．２°２θ、１８．３±０．２°２θ、および１９．５±０．２°２θから選択される１つ以上の２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１８８または実施形態１８９に記載の化合物３３の形態Ｈ。
１９１．化合物３３の形態Ｈが、５．０±０．２°２θ、１８．３±０．２°２θ、および１９．５±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１８８または実施形態１８９に記載の化合物３３の形態Ｈ。
１９２．化合物３３の形態Ｈが、５．０±０．２°２θ、８．８°２θ、１５．０°２θ、１７．６°２θ、１８．３±０．２°２θ、１８．９°２θ、１９．５±０．２°２θ、および２０．７°２θから選択される少なくとも４つ、少なくとも６つ、少なくとも８つ、少なくとも１０、または少なくとも１２の２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１８８または実施形態１８９に記載の化合物３３の形態Ｈ。
１９３．化合物３３の形態Ｈが、５．０±０．２°２θ、８．８°２θ、１５．０°２θ、１７．６°２θ、１８．３±０．２°２θ、１８．９°２θ、１９．５±０．２°２θ、および２０．７°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１８８または実施形態１８９に記載の化合物３３の形態Ｈ。
１９４．化合物３３の形態Ｈが、図１１Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態１８８または実施形態１８９に記載の化合物３３の形態Ｈ。
１９５．実施形態１８８～１９４のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｈと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。
１９６．α－１抗トリプシン欠損症を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、実施形態１８８～１９４のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｈ、または実施形態１９５に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。
１９７．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異を有する、実施形態１９６に記載の方法。
１９８．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＳＺ変異を有する、実施形態１９６に記載の方法。
１９９．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異に対してホモ接合性である、実施形態１９６に記載の方法。
２００．α－１抗トリプシン欠損症を治療するための医薬の製造における実施形態１８８～１９４のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｈの使用。
２１４．実質的に結晶性の化合物３３の形態Ｉ。
２１５．化合物３３が、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ｉである、実施形態２１４に記載の化合物３３の形態Ｉ。
２１６．化合物３３の形態Ｉが、９．３±０．２°２θ、１９．０±０．２°２θ、および２１．０±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２１４または実施形態２１５に記載の化合物３３の形態Ｉ。
２１７．化合物３３の形態Ｉが、９．３±０．２°２θ、１５．４±０．２°２θ、１８．３±０．２°２θ、１８．６±０．２°２θ、１９．０±０．２°２θ、２０．２±０

．２°２θ、および２１．０±０．２°２θから選択される少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つの２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２１４または実施形態２１５に記載の化合物３３の形態Ｉ。
２１８．化合物３３の形態Ｉが、９．３±０．２°２θ、１５．４±０．２°２θ、１８．３±０．２°２θ、１８．６±０．２°２θ、１９．０±０．２°２θ、２０．２±０．２°２θ、および２１．０±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２１４または実施形態２１５に記載の化合物３３の形態Ｉ。
２１９．化合物３３の形態Ｉが、図１２Ｃと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２１４または実施形態２１５に記載の化合物３３の形態Ｉ。
２２０．実施形態２１４～２１９のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｉと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。
２２１．α－１抗トリプシン欠損症を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、実施形態２１４～２１９のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｉ、または実施形態２２０に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。
２２２．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異を有する、実施形態２２１に記載の方法。
２２３．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＳＺ変異を有する、実施形態２２１に記載の方法。
２２４．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異に対してホモ接合性である、実施形態２２１に記載の方法。
２２５．α－１抗トリプシン欠損症を治療するための医薬の製造における実施形態２１４～２１９のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｉの使用。
２２６．実質的に結晶性の化合物３３のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）溶媒和物形態Ａ。
２２７．化合物３３が、実質的に純粋な結晶性化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａである、実施形態２２６に記載の化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａ。
２２８．化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａが、８．２±０．２°２θおよび／または８．５±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２２６または実施形態２２７に記載の化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａ。
２２９．化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａが、１９．１±０．２°２θおよび／または１９．４±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２２６または実施形態２２７に記載の化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａ。
２３０．化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａが、８．２±０．２°２θ、８．５±０．２°２θ、１９．１±０．２°２θ、および１９．４±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２２６または実施形態２２７に記載の化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａ。
２３１．化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａが、８．２±０．２°２θ、８．５±０．２°２θ、９．５±０．２°２θ、１１．３±０．２°２θ、１７．１±０．２°２θ、１７．８±０．２°２θ、１９．１±０．２°２θ、１９．４±０．２°２θ、２０．５±０．２°２θ、２１．１±０．２°２θ、２１．２±０．２°２θ、２１．５±０．２°２θ、２２．９±０．２°２θ、および２３．１±０．２°２θから選択される少なくとも４つ、少なくとも６つ、少なくとも８つ、または少なくとも１０の２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２２６または実施形態２２７に記載の化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａ。
２３２．化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａが、図１３Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２２６または実施形態２２７に記載の化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａ。
２３３．化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａが、斜方晶系結晶系、Ｐｃａ２１空間基、ならびにＣｕ　Ｋα放射線（λ＝１．５４１７８Å）およびＣＭＯＳ検出器を備えたＢｒｕｋｅｒ回折計上で１００°Ｋで測定される以下の単位セル寸法によって特徴付けられる、実施形態２２６または実施形態２２７に記載の化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａ。

【表Ｆ】

ａ（Å）	２５．１２±０．０１
ｂ（Å）	１１．９８±０．０１
ｃ（Å）	１７．７±０．１
α（°）	９０
β（°）	９０
γ（°）	９０
Ｖ（Å３）	５３２７±３０
Ｚ／Ｚ′	４／２

２３４．化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａが、１６５．８±０．２ｐｐｍ、１４０．０±０．２ｐｐｍ、１３３．９±０．２ｐｐｍ、１２１．２±０．２ｐｐｍ、１１４．３±０．２ｐｐｍ、９６．１±０．２ｐｐｍ、６９．０±０．２ｐｐｍ、２５．７±０．２ｐｐｍ、および２５．３±０．２ｐｐｍから選択される１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、またはそれ以上のピークを有する^{13}Ｃ固体状態核磁気共鳴（^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲ）スペクトルを有すると特徴付けられる、実施形態２２６～２３３のいずれか１つに記載の化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａ。

２３５．化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａが、図１３Ｂと実質的に類似した^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする、実施形態２２６～２３３のいずれか１つに記載の化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａ。

２３６．化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａが、－１１０．５±０．２ｐｐｍおよび／または－１１３．０±０．２ｐｐｍでのピークを有する^{19}Ｆ固体核磁気共鳴（^{19}Ｆ　ｓｓＮＭＲ）スペクトルによって特徴付けられる、実施形態２２６～２３５のいずれか１つに記載の化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａ。

２３７．化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａが、図１３Ｃと実質的に類似した^{19}Ｆ　ｓｓＮＭＲスペクトルによって特徴付けられる、実施形態２２６～２３６のいずれか１つに記載の化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａ。

２３８．実施形態２２６～２３７のいずれか１つに記載の化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

２３９．α－１抗トリプシン欠損症を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、実施形態２０１～２０６のいずれか１つに記載の化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａ、または実施形態２３８に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。

２４０．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異を有する、実施形態２３９に記載の方法。

２４１．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＳＺ変異を有する、実施形態２３９に記載の方法。

２４２．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異に対してホモ接合性である、実施形態２３９に記載の方法。

２４３．α－１抗トリプシン欠損症を治療するための医薬の製造における実施形態２２６～２３７のいずれか１つに記載の化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａの使用。

２４４．実質的に結晶性の化合物３３の形態Ｊ。

２４５．化合物３３が、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ｊである、実施形態２４４に記載の化合物３３の形態Ｊ。

２４６．化合物３３の形態Ｊが、６．６±０．２°２θ、７．５±０．２°２θ、および１５．０±０．２°２θのうちの１つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２４４または実施形態２４５に記載の化合物３３の形態Ｊ。

２４７．化合物３３の形態Ｊが、６．６±０．２°２θ、７．５±０．２°２θ、および

１５．０±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２４４または実施形態２４５に記載の化合物３３の形態Ｊ。
２４８．化合物３３の形態Ｊが、（ａ）６．６±０．２°２θ、７．５±０．２°２θ、および１５．０±０．２°２θのシグナル、ならびに（ｂ）１０．３±０．２°２θ、１５．６±０．２°２θ、１６．０±０．２°２θ、１６．８±０．２°２θ、１７．９±０．２°２θ、１９．４±０．２°２θ、１９．９±０．２°２θ、２０．１±０．２°２θ、２０．６±０．２°２θ、２０．８±０．２°２θ、２１．４±０．２°２θ、２１．７±０．２°２θ、および２２．５±０．２°２θから選択される少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも６つ、少なくとも８つ、または少なくとも１０の２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２４４または実施形態２４５に記載の化合物３３の形態Ｊ。
２４９．化合物３３の形態Ｊが、図１４Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２４４または実施形態２４５に記載の化合物３３の形態Ｊ。
２５０．実施形態２４４～２４９のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｊと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。
２５１．α－１抗トリプシン欠損症を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、実施形態２４４～２４９のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｊ、または実施形態２５０に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。
２５２．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異を有する、実施形態２５１に記載の方法。
２５３．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＳＺ変異を有する、実施形態２５１に記載の方法。
２５４．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異に対してホモ接合性である、実施形態２５２に記載の方法。
２５５．α－１抗トリプシン欠損症を治療するための医薬の製造における実施形態２４４～２４９のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｊの使用。
２５６．実質的に結晶性の化合物３３の形態Ｋ。
２５７．化合物３３が、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ｋである、実施形態２５６に記載の化合物３３の形態Ｋ。
２５８．化合物３３の形態Ｋが、１４．５±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２５６または実施形態２５７に記載の化合物３３の形態Ｋ。
２５９．化合物３３の形態Ｋが、１４．５±０．２°２θのシグナル、ならびに９．７±０．２°２θ、１９．７±０．２°２θ、および２０．５±０．２°２θのうちの１つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２５６または実施形態２５７に記載の化合物３３の形態Ｋ。
２６０．化合物３３の形態Ｋが、９．７±０．２°２θ、１４．５±０．２°２θ、１９．７±０．２°２θ、および２０．５±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２５６または実施形態２５７に記載の化合物３３の形態Ｋ。
２６１．化合物３３の形態Ｋが、（ａ）９．７±０．２°２θ、１４．５±０．２°２θ、１９．７±０．２°２θ、および２０．５±０．２°２θのシグナルのシグナル、ならびに１１．２±０．２°２θ、１４．５±０．２°２θ、１７．０±０．２°２θ、１９．１±０．２°２θ、１９．４±０．２°２θ、２１．０±０．２°２θ、および２４．４±０．２°２θから選択される少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、または少なくとも６つの２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２５６または実施形態２５７に記載の化合物３３の形態Ｋ。
２６２．化合物３３の形態Ｋが、図１５Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２５６または実施形態２５７に記載の化合物３３の形態Ｋ。

２６３．実施形態２５６～２６２のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｋと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。
２６４．α－１抗トリプシン欠損症を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、実施形態２５６～２６２のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｋ、または実施形態２６３に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。
２６５．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異を有する、実施形態２６４に記載の方法。
２６６．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＳＺ変異を有する、実施形態２６４に記載の方法。
２６７．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異に対してホモ接合性である、実施形態２６４に記載の方法。
２６８．α－１抗トリプシン欠損症を治療するための医薬の製造における実施形態２５６～２６２のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｋの使用。
２６９．実質的に結晶性の化合物３３の２－メチルテトラヒドロフラン（２－ＭｅＴＨＦ）溶媒和物形態Ａ。
２７０．化合物３３が、実質的に純粋な結晶性化合物３３の２－ＭｅＴＨＦ溶媒和物形態Ａである、実施形態２６９に記載の化合物３３の２－ＭｅＴＨＦ溶媒和物形態Ａ。
２７１．実施形態２６９または実施形態２７０に記載の化合物３３の２－ＭｅＴＨＦ溶媒和物形態Ａであって、化合物３３の２－ＭｅＴＨＦ溶媒和物形態Ａが、１８．１±０．２°２θ、１９．０±０．２°２θ、および／または２１．３±０．２°２θのシグナルのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、化合物３３の２－ＭｅＴＨＦ溶媒和物形態Ａ。
２７２．化合物３３の２－ＭｅＴＨＦ溶媒和物形態Ａが、、（ａ）１８．１±０．２°２θ、１９．０±０．２°２θ、および２１．３±０．２°２θのシグナル、ならびに（ｂ）１３．８±０．２°２θ、１８．７±０．２°２θ、２０．０±０．２°２θ、および２０．８±０．２°２θから選択される少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、または少なくとも４つの２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２６９または実施形態２７０に記載の化合物３３の２－ＭｅＴＨＦ溶媒和物形態Ａ。
２７３．化合物３３の２－ＭｅＴＨＦ溶媒和物形態Ａが、図１６Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２６９または実施形態２７０に記載の化合物３３の２－ＭｅＴＨＦ溶媒和物形態Ａ。
２７４．実施形態２５６～２６２のいずれか１つに記載の化合物３３の２－ＭｅＴＨＦ溶媒和物形態Ａと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。
２７５．α－１抗トリプシン欠損症を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、実施形態２６９～２７３のいずれか１つに記載の化合物３３の２－ＭｅＴＨＦ溶媒和物形態Ａ、または実施形態２７４に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。
２７６．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異を有する、実施形態２７５に記載の方法。
２７７．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＳＺ変異を有する、実施形態２７５に記載の方法。
２７８．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異に対してホモ接合性である、実施形態２７５に記載の方法。
２７９．α－１抗トリプシン欠損症を治療するための医薬の製造における実施形態２６９～２７３のいずれか１つに記載の化合物３３の２－ＭｅＴＨＦ溶媒和物形態Ａの使用。
２８０．実質的に結晶性の化合物３３の形態Ｌ。
２８１．化合物３３が、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ｌである、実施形態２８０に記載の化合物３３の形態Ｌ。
２８２．化合物３３の形態Ｌが、１４．５±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２８０または実施形態２８１に記載の化合物３３

の形態Ｌ。
２８３．化合物３３の形態Ｌが、１４．５±０．２°２θのシグナル、１４．６±０．２°２θ、１６．３±０．２°２θ、および１７．３±０．２°２θのうちの１つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２８０または実施形態２８１に記載の化合物３３の形態Ｌ。
２８４．化合物３３の形態Ｌが、１４．５±０．２°２θのシグナル、１４．６±０．２°２θ、１６．３±０．２°２θ、および１７．３±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２８０または実施形態２８１に記載の化合物３３の形態Ｌ。
２８５．化合物３３の形態Ｌが、（ａ）１４．５±０．２°２θ、１４．６±０．２°２θ、１６．３±０．２°２θ、および１７．３±０．２°２θのシグナル、ならびに（ｂ）７．０±０．２°２θ、８．８±０．２°２θ、９．９±０．２°２θ、１３．７±０．２°２θ、１７．６±０．２°２θ、１７．９±０．２°２θ、１８．６±０．２°２θ、１８．８±０．２°２θ、１９．７±０．２°２θ、２０．２±０．２°２θ、２０．４±０．２°２θ、２０．７±０．２°２θ、２０．９±０．２°２θ、２１．０±０．２°２θ、２１．９±０．２°２θ、２２．２±０．２°２θ、２３．１±０．２°２θ、２３．６±０．２°２θ、２７．１±０．２°２θ、２８．６±０．２°２θ、および３１．７±０．２°２θから選択される少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも４つ、少なくとも６つ、少なくとも８つ、または少なくとも１０の２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２８０または実施形態２８１に記載の化合物３３の形態Ｌ。
２８６．化合物３３の形態Ｌが、図１７Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２８０または実施形態２８１に記載の化合物３３の形態Ｌ。
２８７．実施形態２８１～２８６のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｌと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。
２８８．α－１抗トリプシン欠損症を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、実施形態２８１～２８６のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｌ、または実施形態２８７に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。
２８９．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異を有する、実施形態２８８に記載の方法。
２９０．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＳＺ変異を有する、実施形態２８８に記載の方法。
２９１．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異に対してホモ接合性である、実施形態２８８に記載の方法。
２９２．α－１抗トリプシン欠損症を治療するための医薬の製造における実施形態２８１～２８６のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｌの使用。
２９３．実質的に結晶性の化合物３３の形態Ｍ。
２９４．化合物３３が、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ｍである、実施形態２９３に記載の化合物３３の形態Ｍ。
２９５．化合物３３の形態Ｍが、１８．３±０．２°２θ、１８．９±０．２°２θ、および２１．２±０．２°２θのうちの１つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２９２または実施形態２９３に記載の化合物３３の形態Ｍ。
２９６．化合物３３の形態Ｍが、１８．３±０．２°２θ、１８．９±０．２°２θ、および２１．２±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２９２または実施形態２９３に記載の化合物３３の形態Ｍ。
２９７．化合物３３の形態Ｍが、（ａ）１８．３±０．２°２θ、１８．９±０．２°２θ、および２１．２±０．２°２θのシグナル、ならびに（ｂ）７．０±０．２°２θ、８．４±０．２°２θ、１１．３±０．２°２θ、１３．８±０．２°２θ、１６．０±０．２°２θ、１７．２±０．２°２θ、９．４±０．２°２θ、２０．６±０．２°２θ、および２１．７±０．２°２θから選択される少なくとも１つ、少なくとも２つ、少

なくとも３つ、または少なくとも４つの２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２９２または実施形態２９３に記載の化合物３３の形態Ｍ。
２９８．化合物３３の形態Ｍが、図１８Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態２９２または実施形態２９３に記載の化合物３３の形態Ｍ。
２９９．実施形態２９３～２９８のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｍと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。
３００．α－１抗トリプシン欠損症を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、実施形態２９３～２９８のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｍ、または実施形態２９９に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。
３０１．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異を有する、実施形態３００に記載の方法。
３０２．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＳＺ変異を有する、実施形態３００に記載の方法。
３０３．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異に対してホモ接合性である、実施形態３００に記載の方法。
３０４．α－１抗トリプシン欠損症を治療するための医薬の製造における実施形態２９３～２９８のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｍの使用。
３０５．実質的に結晶性の化合物３３の形態Ｎ。
３０６．化合物３３が、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ｎである、実施形態３０５に記載の化合物３３の形態Ｎ。
３０７．化合物３３の形態Ｎが、１３．０±０．２°２θ、１４．３±０．２°２θ、および１８．２±０．２°２θのうちの１つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態３０５または実施形態３０６に記載の化合物３３の形態Ｎ。
３０８．化合物３３の形態Ｎが、１３．０±０．２°２θ、１４．３±０．２°２θ、および１８．２±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態３０５または実施形態３０６に記載の化合物３３の形態Ｎ。
３０９．化合物３３の形態Ｎが、（ａ）１３．０±０．２°２θ、１４．３±０．２°２θ、および１８．２±０．２°２θのシグナル、ならびに（ｂ）４．２±０．２°２θ、８．８±０．２°２θ、１１．７±０．２°２θ、１２．３±０．２°２θ、１２．６±０．２°２θ、１５．６±０．２°２θ、１７．１±０．２°２θ、１７．６±０．２°２θ、１８．７±０．２°２θ、１９．２±０．２°２θ、１９．６±０．２°２θ、２０．５±０．２°２θ、２１．５±０．２°２θ、２１．８±０．２°２θ、２２．２±０．２°２θ、２２．７±０．２°２θ、２３．１±０．２°２θ、２４．０±０．２°２θ、２５．６±０．２°２θ、２６．１±０．２°２θ、２６．８±０．２°２θ、２８．０±０．２°２θ、および２８．４±０．２°２θから選択される少なくとも２つ、少なくとも４つ、少なくとも６つ、少なくとも８つ、または少なくとも１０の２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態３０５または実施形態３０６に記載の化合物３３の形態Ｎ。
３１０．化合物３３の形態Ｎが、図１９Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態３０５または実施形態３０６に記載の化合物３３の形態Ｎ。
３１１．実施形態３０５～３０９のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｎと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。
３１２．α－１抗トリプシン欠損症を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、実施形態３０５～３１０のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｎ、または実施形態３１１に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。
３１３．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異を有する、実施形態３１２に記載の方法。
３１４．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＳＺ変異を有する、実施形態３１２に記載の方法。
３１５．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異に対してホモ接合性である、実

施形態３１２に記載の方法。
３１６．α－１抗トリプシン欠損症を治療するための医薬の製造における実施形態３０５～３１０のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｎの使用。
３１７．実質的に結晶性の化合物３３の形態Ｏ。
３１８．化合物３３が、実質的に純粋な結晶性化合物３３の形態Ｏである、実施形態３１７に記載の化合物３３の形態Ｎ。
３１９．化合物３３の形態Ｏが、７．０±０．２°２θ、１０．４±０．２°２θ、１７．４±０．２°２θ、および２１．２±０．２°２θのうちの１つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態３１７または実施形態３１８に記載の化合物３３の形態Ｏ。
３２０．化合物３３の形態Ｏが、７．０±０．２°２θ、１０．４±０．２°２θ、１７．４±０．２°２θ、および２１．２±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態３１７または実施形態３１８に記載の化合物３３の形態Ｏ。
３２１．化合物３３の形態Ｏが、（ａ）７．０±０．２°２θ、１０．４±０．２°２θ、１７．４±０．２°２θ、および２１．２±０．２°２θのシグナル、ならびに（ｂ）８．３±０．２°２θ、８．８±０．２°２θ、１５．５±０．２°２θ、１６．６±０．２°２θ、１６．９±０．２°２θ、１８．８±０．２°２θ、１９．５±０．２°２θ、２０．４±０．２°２θ、２１．６±０．２°２θ、２２．３±０．２°２θ、２２．９±０．２°２θ、および２３．３±０．２°２θから選択される少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも４つ、または少なくとも６つの２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態３１７または実施形態３１８に記載の化合物３３の形態Ｏ。
３２２．化合物３３の形態Ｏが、図２０Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態３１７または実施形態３１８に記載の化合物３３の形態Ｏ。
３２３．実施形態３１７～３２２のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｏと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。
３２４．α－１抗トリプシン欠損症を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、実施形態３１７～３２２のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｏ、または実施形態３２３に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。
３２５．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異を有する、実施形態３２４に記載の方法。
３２６．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＳＺ変異を有する、実施形態３２４に記載の方法。
３２７．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異に対してホモ接合性である、実施形態３２６に記載の方法。
３２８．α－１抗トリプシン欠損症を治療するための医薬の製造における実施形態３０５～３１０のいずれか１つに記載の化合物３３の形態Ｏの使用。
３２９．実質的に結晶性の化合物３３のカリウム塩形態Ａ。
３３０．化合物３３が、実質的に純粋な結晶性化合物３３のカリウム塩形態Ａである、実施形態３２９に記載の化合物３３のカリウム塩形態Ａ。
３３１．化合物３３のカリウム塩形態Ａが、１１．７±０．２°２θ、１８．０±０．２°２θ、および２０．７±０．２°２θのうちの１つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態３２９または実施形態３３０に記載の化合物３３のカリウム塩形態Ａ。
３３２．化合物３３のカリウム塩形態Ａが、１１．７±０．２°２θ、１８．０±０．２°２θ、および２０．７±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態３１７または実施形態３１８に記載の化合物３３のカリウム塩形態Ａ。
３３３．化合物３３のカリウム塩形態Ａが、図２１Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図

によって特徴付けられる、実施形態３１７または実施形態３１８に記載の化合物３３のカリウム塩形態Ａ。
３３４．実施形態３２９～３３３のいずれか１つに記載の化合物３３のカリウム塩形態Ａと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。
３３５．α－１抗トリプシン欠損症を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、実施形態３２９～３３３のいずれか１つに記載の化合物３３の水和物形態Ａ、または実施形態３３４に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。
３３６．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異を有する、実施形態３３５に記載の方法。
３３７．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＳＺ変異を有する、実施形態３３５に記載の方法。
３３８．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異に対してホモ接合性である、実施形態３３５に記載の方法。
３３９．α－１抗トリプシン欠損症を治療するための医薬の製造における実施形態３２９～３３３のいずれか１つに記載の化合物３３のカリウム塩形態Ａの使用。
３４０．実質的に結晶性の化合物３３のカリウム塩形態Ｂ。
３４１．化合物３３が、実質的に純粋な結晶性化合物３３のカリウム塩形態Ｂである、実施形態３４０に記載の化合物３３のカリウム塩形態Ｂ。
３４２．化合物３３のカリウム塩形態Ｂが、９．１±０．２°２θ、１３．７±０．２°２θ、１５．３±０．２°２θ、１７．５±０．２°２θ、および２１．７±０．２°２θのうちの１つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態３４０または実施形態３４１に記載の化合物３３のカリウム塩形態Ｂ。
３４３．化合物３３のカリウム塩形態Ｂが、９．１±０．２°２θ、１３．７±０．２°２θ、１５．３±０．２°２θ、１７．５±０．２°２θ、および２１．７±０．２°２θのうちの２つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態３４０または実施形態３４１に記載の化合物３３のカリウム塩形態Ｂ。
３４４．化合物３３のカリウム塩形態Ｂが、９．１±０．２°２θ、１３．７±０．２°２θ、１５．３±０．２°２θ、１７．５±０．２°２θ、および２１．７±０．２°２θのうちの３つ以上のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態３４０または実施形態３４１に記載の化合物３３のカリウム塩形態Ｂ。
３４５．化合物３３のカリウム塩形態Ｂが、９．１±０．２°２θ、１３．７±０．２°２θ、１５．３±０．２°２θ、１７．５±０．２°２θ、および２１．７±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態３４０または実施形態３４１に記載の化合物３３のカリウム塩形態Ｂ。
３４６．化合物３３のカリウム塩形態Ｂが、（ａ）９．１±０．２°２θ、１３．７±０．２°２θ、１５．３±０．２°２θ、１７．５±０．２°２θ、および２１．７±０．２°２θのうちの３つ以上のシグナル、ならびに（ｂ）６．９±０．２°２θ、１０．８±０．２°２θ、２０．０±０．２°２θ、および２０．６±０．２°２θから選択される少なくとも１つ、少なくとも２つ、または少なくとも３つの２θ値のシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態３４０または実施形態３４１に記載の化合物３３のカリウム塩形態Ｂ。
３４７．化合物３３のカリウム塩形態Ｂが、図２２Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態３４０または実施形態３４１に記載の化合物３３のカリウム塩形態Ｂ。
３４８．実施形態３４０～３４７のいずれか１つに記載の化合物３３のカリウム塩形態Ｂと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。
３４９．α－１抗トリプシン欠損症を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、実施形態３４０～３４７のいずれか１つに記載の化合物３３のカリウム塩形態Ｂ、または実施形態３４８に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。
３５０．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異を有する、実施形態３４９に記

載の方法。
３５１．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＳＺ変異を有する、実施形態３４９に記載の方法。
３５２．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異に対してホモ接合性である、実施形態３４９に記載の方法。
３５３．α－１抗トリプシン欠損症を治療するための医薬の製造における実施形態３４０～３４７のいずれか１つに記載の化合物３３のカリウム塩形態Ｂの使用。
３５４．実質的に結晶性の化合物３３のカリウム塩形態Ｃ。
３５５．化合物３３が、実質的に純粋な結晶性化合物３３のカリウム塩形態Ｃである、実施形態３５４に記載の化合物３３のカリウム塩形態Ｃ。
３５６．化合物３３のカリウム塩形態Ｃが、１６．８±０．２°２θおよび１９．３±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態３５４または実施形態３５５に記載の化合物３３のカリウム塩形態Ｃ。
３５７．化合物３３のカリウム塩形態Ｃが、（ａ）１６．８±０．２°２θおよび１９．３±０．２°２θ、ならびに（ｂ）６．７±０．２°２θおよび／または１０．５±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態３５４または実施形態３５５に記載の化合物３３のカリウム塩形態Ｃ。いくつかの実施形態において、化合物３３のカリウム塩形態Ｃは、６．７±０．２°２θ、１０．５±０．２°２θ、１６．８±０．２°２θ、および１９．３±０．２°２θのシグナルを有するＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。
３５８．化合物３３のカリウム塩形態Ｃが、図２３Ａと実質的に類似したＸ線粉末回折図によって特徴付けられる、実施形態３５４または実施形態３５５に記載の化合物３３のカリウム塩形態Ｃ。
３５９．実施形態３５４～３５８のいずれか１つに記載の化合物３３のカリウム塩形態Ｃと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。
３６０．α－１抗トリプシン欠損症を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、実施形態３５４～３５８のいずれか１つに記載の化合物３３のカリウム塩形態Ｂ、または実施形態３５９に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。
３６１．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異を有する、実施形態３６０に記載の方法。
３６２．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＳＺ変異を有する、実施形態３６０に記載の方法。
３６３．前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異に対してホモ接合性である、実施形態３６０に記載の方法。
３６４．α－１抗トリプシン欠損症を治療するための医薬の製造における実施形態３５４～３５８のいずれか１つに記載の化合物３３のカリウム塩形態Ｃの使用。
３６５～３７０．（中略）
３７１．化合物４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸を調製するための方法であって、
（ａ）メチル４－（５－（４－フルオロフェニル）－１－ピバロイル－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエートを、第１の有機溶媒および第１の塩基と接触させて、第１の反応混合物を形成することと、
（ｂ）水および第１の酸を前記第１の反応混合物に添加することと、
（ｃ）ステップ（ｂ）からの有機部分を単離し、アルコールを添加し、水を前記有機部分に任意に添加し、蒸留によって前記混合物を濃縮することと、
（ｄ）前記化合物４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸を、ステップ（ｃ）からの前記混合物から単離し、前記材料を乾燥させて、すべての水分含量を除去するこ

と、を含む、方法。
３７２．ステップ（ａ）が、メチル４－（５－（４－フルオロフェニル）－１－ピバロイル－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエートを、前記第１の有機溶媒および前記第１の塩基で約５０～６５℃に加熱することを含む、実施形態３７１に記載の方法。
３７３．ステップ（ａ）が、メチル４－（５－（４－フルオロフェニル）－１－ピバロイル－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエートを、前記第１の有機溶媒および前記第１の塩基で約５５～６０℃に加熱することを含む、実施形態３７２に記載の方法。
３７４．ステップ（ａ）が、メチル４－（５－（４－フルオロフェニル）－１－ピバロイル－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエートを、前記第１の有機溶媒および前記第１の塩基で約５８℃に加熱することを含む、実施形態３７３に記載の方法。
３７５．前記第１の有機溶媒が、ＴＨＦ、２－ＭｅＴＨＦ、ＥｔＯＨ、ＭｅＯＨ、およびＩＰＡから選択される、実施形態３７１～３７４のいずれか１つに記載の方法。
３７６．前記第１の有機溶媒が、ＴＨＦである、実施形態３７５に記載の方法。
３７７．前記第１の塩基が、ＬｉＯＨ、ＮａＯＨ、およびＫＯＨから選択される、実施形態３７１～３７６のいずれか１つに記載の方法。
３７８．前記第１の塩基が、ＮａＯＨである、実施形態３７７に記載の方法。
３７９．ステップ（ｂ）が、水および前記第１の酸を前記第１の反応混合物に約１５～２５℃で添加することを含む、実施形態３７１～３７８のいずれか１つに記載の方法。
３８０．ステップ（ｂ）が、水および前記第１の酸を前記第１の反応混合物に約２０℃で添加することを含む、実施形態３７９に記載の方法。
３８１．ステップ（ｂ）が、第２の有機溶媒を前記第１の反応混合物に添加することをさらに含む、実施形態３７１～３８０のいずれか１つに記載の方法。
３８２．前記第２の有機溶媒が、２－ＭｅＴＨＦである、実施形態３８１に記載の方法。
３８３．ステップ（ｃ）が、アルコールおよび／または水を添加する前に、有機部分をＮａＣｌ水溶液で洗浄することを含む、実施形態３７１～３８２のいずれか１つに記載の方法。
３８４．前記第１の酸が、有機酸または強酸である、実施形態３７１～３８３のいずれか１つに記載の方法。
３８５．前記第１の酸が、酢酸またはＨＣｌである、実施形態３８４に記載の方法。
３８６．前記第１の酸が、酢酸である、実施形態３８５に記載の方法。
３８７．ステップ（ｃ）が、アルコールを添加し、任意選択で水を添加し、蒸留によって前記混合物を濃縮する２～１０サイクルを含む、実施形態３７１～３８６のいずれか１つに記載の方法。
３８８．ステップ（ｃ）が、約２０～４０℃で蒸留することによって前記混合物を濃縮することを含む、実施形態３７１～３８７のいずれか１つに記載の方法。
３８９．前記アルコールが、ＥｔＯＨ、ＭｅＯＨ、ＩＰＡ、ＴＢＡ、およびｎ－ブタノールから選択される、実施形態３７１～３８８のいずれか１つに記載の方法。
３９０．前記アルコールが、ＥｔＯＨである、実施形態３８９に記載の方法。
３９１．ステップ（ｄ）が、ステップ（ｃ）からの前記混合物を濾過して、湿式ケーキを形成し、前記湿式ケーキを乾燥させることを含む、実施形態３７１～３９０のいずれか１つに記載の方法。
３９２．前記乾燥が、前記湿式ケーキを約６０～７０℃で真空下で乾燥させることを含む、実施形態３９１に記載の方法。
３９３．前記湿式ケーキが、約６６℃で乾燥させる、実施形態３９２に記載の方法。
３９４．前記方法が、１－（５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オンを４－（メトキシカルボニル）フェニル）ボ

ロン酸と反応させて、メチル４－（５－（４－フルオロフェニル）－１－ピバロイル－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエートを形成することをさらに含む、実施形態３７１～３９３のいずれか１つに記載の方法。

３９５．１－（５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オンを４－（メトキシカルボニル）フェニル）ボロン酸と反応させて、メチル４－（５－（４－フルオロフェニル）－１－ピバロイル－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエートを形成することが、約６０～７０°で行われる、実施形態３９４に記載の方法。

３９６．１－（５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オンを４－（メトキシカルボニル）フェニル）ボロン酸と反応させて、メチル４－（５－（４－フルオロフェニル）－１－ピバロイル－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエートを形成することが、約６５°で行われる、実施形態３９５に記載の方法。

３９７．１－（５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オンを４－（メトキシカルボニル）フェニル）ボロン酸と反応させて、メチル４－（５－（４－フルオロフェニル）－１－ピバロイル－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエートを形成することが、第１の触媒、トリエチルアミン、水、第３の有機溶媒、および第２の塩基の存在下で行われる、実施形態３９４～３９６のいずれか１つに記載の方法。

３９８．前記第１の触媒が、$PCy_3P(tBu)_3$、ＤａｖｅＰｈｏｓ、ＳＰｈｏｓ　Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$、Ｘｐｈｏｓ、ＣａｔａＣＸｉｕｍ、Ｐｄ（ＡｍＰｈｏｓ）Ｃｌ$_2$、ＲｕＰｈｏｓ、Ｐｄ（ｄｉｐｐｆ）Ｃｌ$_2$、Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Ｃｌ$_2$、Ｐｄ（ＤＰＥＰｈｏｓ）Ｃｌ$_2$、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$、Ｐｄ（Ｘａｎｔｐｈｏｓ）Ｃｌ$_2$、およびＰｄ（ｄｐｐｂ）Ｃｌ$_2$から選択される、実施形態３９７に記載の方法。

３９９．前記第１の触媒は、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$が選択される、実施形態３９８に記載の方法。

４００．前記第３の有機溶媒が、１，４－ジオキサン、ＴＨＦ、２－ＭｅＴＨＦ、ＩＰＡ、トルエン、ＡＣＮ、ＤＭＳＯ、ＥｔＯＨから選択される、実施形態３９７～３９９のいずれか１つに記載の方法。

４０１．前記第３の有機溶媒が、ＴＨＦである、実施形態４００に記載の方法。

４０２．前記第２の塩基が、K_2CO_3、Na_2CO_3、およびK_3PO_4から選択される、実施形態３９７～４０１のいずれか１つに記載の方法。

４０３．前記第２の塩基が、K_2CO_3である、実施形態４０２に記載の方法。

４０４．メチル４－（５－（４－フルオロフェニル）－１－ピバロイル－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエートをＴＨＦで充填し、前記混合物を加熱することと、ＥｔＯＨを前記混合物に添加して、スラリーを形成することと、前記スラリーを撹拌することと、前記スラリーを冷却し、前記スラリーを濾過して、湿式ケーキを形成することと、前記湿式ケーキをすすいで乾燥させることとによって、アリール二量体不純物を除去することをさらに含む、実施形態３９７～４０３のいずれか１つに記載の方法。

４０５．前記方法が、１－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オンをＮ－ヨードスクシンイミドと反応させて、１－（５－（

４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オンを形成することをさらに含む、実施形態３９４～４０４のいずれか１つに記載の方法。

４０６．１－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オンをＮ－ヨードスクシンイミドと反応させて、１－（５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オンを形成することが、約－５．０～０℃で約２０～４５分間行われる、実施形態４０５に記載の方法。

４０７．１－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オンをＮ－ヨードスクシンイミドと反応させて、１－（５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オンを形成することが、約－５．０℃で約３０分間行われる、実施形態４０５に記載の方法。

４０８．１－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オンをＮ－ヨードスクシンイミドと反応させて、１－（５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オンを形成することが、ＴＨＦ、ＭｅＴＨＦ、ＡＣＮ、ＥｔＯＡｃ、ＤＭＦ、およびＤＣＭから選択される第４の有機溶媒の存在下で行われる、実施形態４０５～４０７のいずれか１つに記載の方法。

４０９．前記第４の有機溶媒が、ＤＣＭである、実施形態４０８に記載の方法。

４１０．前記方法が、５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾールを塩化トリメチルアセチルと反応させて、１－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オンを形成することをさらに含む、実施形態４０５～４０９のいずれか１つに記載の方法。

４１１．５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾールを塩化トリメチルアセチルと反応させて、１－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オンを形成することが、約－６～０℃で約１時間行われる、実施形態４１０に記載の方法。

４１２．５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾールを塩化トリメチルアセチルと反応させて、１－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オンを形成することが、第５の有機溶媒および第３の塩基の存在下で行われる、実施形態４１０および４１１のいずれか１つに記載の方法。

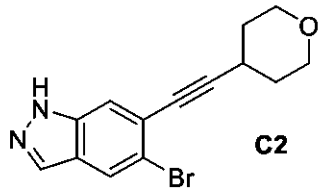
４１３．前記第５の有機溶媒が、２－ＭｅＴＨＦ、ＴＨＦ、およびＤＣＭから選択される、実施形態４１２に記載の方法。

４１４．前記第５の有機溶媒が、ＴＨＦである、実施形態４１３に記載の方法。

４１５．前記第３の塩基が、ＬｉＯｔＢｕ、ＮａＯｔＢｕ、ＫＯｔＢｕ、ＬｉＯｔＡｍ、ＮａＯｔＡｍ、およびＫＯｔＡｍから選択される、実施形態４１２～４１４のいずれか１つに記載の方法。

４１６．前記第３の塩基が、ＫＯｔＢｕである、実施形態４１５に記載の方法。
４１７．Ｎ－（４－フルオロフェニル）－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミンを第２の酸と反応させて、５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾールを形成することをさらに含む、実施形態４１０～４１６のいずれか１つに記載の方法。
４１８．Ｎ－（４－フルオロフェニル）－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミンを第２の酸と反応させて、５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾールを形成することが、約５５～６５℃で３時間以上行われる、実施形態４１７に記載の方法。
４１９．Ｎ－（４－フルオロフェニル）－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミンを第２の酸と反応させて、５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾールを形成することが、約６０℃で行われる、実施形態４１８に記載の方法。
４２０．前記第２の酸が、有機酸、強酸、またはルイス酸である、実施形態４１７～４１９のいずれか１つに記載の方法。
４２１．前記第２の酸が、酢酸または$NaHSO_3$である、実施形態４２０に記載の方法。
４２２．５－ブロモ－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾールを４－フルオロアニリンと反応させて、Ｎ－（４－フルオロフェニル）－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミンを形成することをさらに含む、実施形態４１７～４２１のいずれか１つに記載の方法。
４２３．５－ブロモ－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾールを４－フルオロアニリンと反応させて、Ｎ－（４－フルオロフェニル）－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミンを形成することが、約６０～７０℃で行われる、実施形態４２２に記載の方法。
４２４．５－ブロモ－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾールを４－フルオロアニリンと反応させて、Ｎ－（４－フルオロフェニル）－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミンを形成することが、約６５℃で行われる、実施形態４２３に記載の方法。
４２５．５－ブロモ－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾールを４－フルオロアニリンと反応させて、Ｎ－（４－フルオロフェニル）－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミンを形成することが、第２の触媒、第６の有機溶媒、および第４の塩基の存在下で行われる、実施形態４２２～４２４のいずれか１つに記載の方法。
４２６．前記第２の触媒が、リガンド、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ、ＳＰＨｏｓ、ＸＰｈｏｓ、ＸａｎｔＰｈｏｓ、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・CH_2Cl_2、ＪｏｓｉＰｈｏｓ、およびｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａを有するＰｄｔＢｕＸＰｈｏｓ　Ｇ１～４、$(PdOAc)_2$、Ｐｄ（シナミル）Cl_2から選択される、実施形態４２５に記載の方法。
４２７．前記第２の触媒が、ＰｄｔＢｕＸＰｈｏｓである、実施形態４２６に記載の方法。
４２８．前記第６の有機溶媒が、ＥｔＯＨ、ＭｅＯＨ、１－ブタノール、ｔｅｒｔ－ブタノール、イソプロピルアルコール（ＩＰＡ）、ｔＡｍＯＨ、ＴＨＦ、２－ＭｅＴＨＦ、ＣＰＭｅ、トルエン、ＤＭＦ、ＡＣＮ、ＤＭＡ、およびジグリムから選択される、実施形態４２５～４２７のいずれか１つに記載の方法。
４２９．前記第６の有機溶媒が、ＥｔＯＨである、実施形態４２８に記載の方法。
４３０．前記第４の塩基が、ＮａＯＨ、K_3PO_4、K_2CO_3、ＮａＯｔＢｕ、ＫＯｔＢｕ、およびＮａＯＥｔから選択される、実施形態４２５～４２９のいずれか１つに記載の方法。

４３１．前記第４の塩基が、ＮａＯｔＢｕである、実施形態４３０に記載の方法。
４３２．５－ブロモ－６－ヨード－１Ｈ－インダゾールをトリメチル（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチル）シランと反応させて、５－ブロモ－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾールを形成することをさらに含む、実施形態４２２～４３１のいずれか１つに記載の方法。
４３３．５－ブロモ－６－ヨード－１Ｈ－インダゾールをトリメチル（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチル）シランと反応させて、５－ブロモ－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾールを形成することが、約７０～８０℃で行われる、実施形態４３２に記載の方法。
４３４．５－ブロモ－６－ヨード－１Ｈ－インダゾールをトリメチル（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチル）シランと反応させて、５－ブロモ－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾールを形成することが、約７５℃で行われる、実施形態４３３に記載の方法。
４３５．５－ブロモ－６－ヨード－１Ｈ－インダゾールをトリメチル（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチル）シランと反応させて、５－ブロモ－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾールを形成することが、第７の有機溶媒、第５の塩基、および第３の触媒の存在下で行われる、実施形態４３２～４３４のいずれか１つに記載の方法。
４３６．前記第７の有機溶媒が、ＤＭＦ、ＥｔＯＨ、ＭｅＯＨ、１－ブタノール、ｔｅｒｔ－ブタノール、イソプロピルアルコール（ＩＰＡ）、ｔＡｍＯＨ、ＴＨＦ／アルコール混合物、および２－ＭｅＴＨＦアルコール混合物から選択される、実施形態４３５に記載の方法。
４３７．前記第７の有機溶媒が、ＥｔＯＨである、実施形態４３６に記載の方法。
４３８．前記第５の塩基が、ＮａＯＨ、ＫＯＨ、K_2CO_3、Na_2CO_3、Cs_2CO_3ＮａＯｔＢｕ、ＫＯｔＢｕ、およびＤＢＵ（１，８－ジアザビシクロ（５．４．０）ウンデク－７－エン）から選択される、実施形態４３５～４３７のいずれか１つに記載の方法。
４３９．前記第５の塩基が、ＫＯＨである、実施形態４３８に記載の方法。
４４０．第３の触媒が、Ｐｄ（PPh_3）$_4$、ＣｕＩ、ＣｕＩ／PPh_3、および水から選択される、実施形態４３５～４３９のいずれか１つに記載の方法。
４４１．前記第３の触媒が、Ｐｄ（PPh_3）$_4$である、実施形態７０に記載の方法。
４４２．以下から選択される化合物：
５－ブロモ－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール（Ｃ２）
【化１４０】

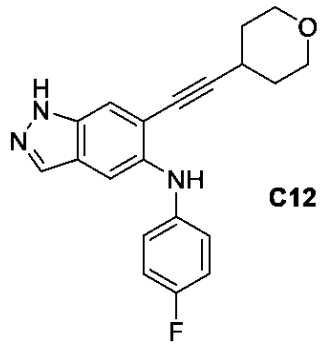


C2

、

Ｎ－（４－フルオロフェニル）－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル－１Ｈ－インダゾール－５－アミン（Ｃ１２）

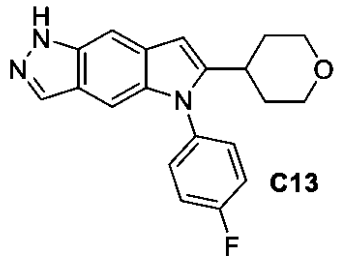
【化１４１】



C12、

５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ１３）

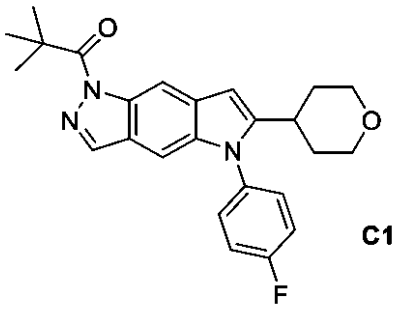
【化１４２】



C13、

１－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン（Ｃ１４）

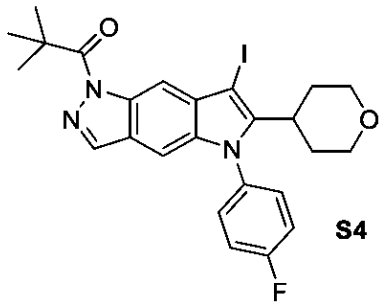
【化１４３】



C14、

１－（５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン（Ｓ４）

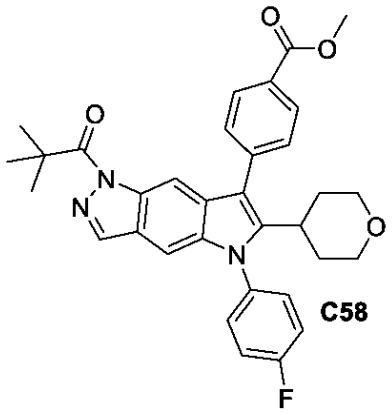
【化１４４】



、および

メチル４－（５－（４－フルオロフェニル）－１－ピバロイル－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエート（Ｃ５８）

【化１４５】



。

４４３．純粋な非晶質化合物３３。

４４４．１６１．６±０．２ｐｐｍ、１３０．７±０．２ｐｐｍ、１２１．４±０．２ｐｐｍ、および１１５．７±０．２ｐｐｍでのピークを有する^{13}Ｃ固体状態核磁気共鳴（^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲ）スペクトルを有することを特徴とする、実施形態４４３に記載の純粋な非晶質化合物３３。

４４５．（ａ）１６１．６±０．２ｐｐｍ、１３０．７±０．２ｐｐｍ、１２１．４±０．２ｐｐｍ、および１１５．７±０．２ｐｐｍのピーク、ならびに（ｂ）１７２．５±０．２ｐｐｍ、１７０．１±０．２ｐｐｍ、１６７．０±０．２ｐｐｍ、１６３．７±０．２ｐｐｍ、１４４．５±０．２ｐｐｍ、１４０．８±０．２ｐｐｍ、１３７．４±０．２ｐｐｍ、９７．６±０．２ｐｐｍ、６７．９±０．２ｐｐｍ、３５．３±０．２ｐｐｍ、および３１．５±０．２ｐｐｍから選択される１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、またはそれ以上のピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする、実施形態４４３に記載の純粋な非晶質化合物３３。

４４６．（ａ）１６１．６±０．２ｐｐｍ、１３０．７±０．２ｐｐｍ、１２１．４±０．２ｐｐｍ、および１１５．７±０．２ｐｐｍのピーク、ならびに（ｂ）１７２．５±０．２ｐｐｍ、１７０．１±０．２ｐｐｍ、１６７．０±０．２ｐｐｍ、１６３．７±０．２ｐｐｍ、１４４．５±０．２ｐｐｍ、１４０．８±０．２ｐｐｍ、１３７．４±０．２ｐｐｍ、９７．６±０．２ｐｐｍ、６７．９±０．２ｐｐｍ、３５．３±０．２ｐｐｍ、および３１．５±０．２ｐｐｍから選択される２つ、またはそれ以上のピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする、実施形態４４３に記載の純粋な非晶質化合物３３。

４４７．（ａ）１６１．６±０．２ｐｐｍ、１３０．７±０．２ｐｐｍ、１２１．４±０．２ｐｐｍ、および１１５．７±０．２ｐｐｍのピーク、ならびに（ｂ）１７２．５±０

．２ｐｐｍ、１７０．１±０．２ｐｐｍ、１６７．０±０．２ｐｐｍ、１６３．７±０．２ｐｐｍ、１４４．５±０．２ｐｐｍ、１４０．８±０．２ｐｐｍ、１３７．４±０．２ｐｐｍ、９７．６±０．２ｐｐｍ、６７．９±０．２ｐｐｍ、３５．３±０．２ｐｐｍ、および３１．５±０．２ｐｐｍから選択される３つ、またはそれ以上のピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする、実施形態４４３に記載の純粋な非晶質化合物３３。

４４８．（ａ）１６１．６±０．２ｐｐｍ、１３０．７±０．２ｐｐｍ、１２１．４±０．２ｐｐｍ、および１１５．７±０．２ｐｐｍのピーク、ならびに（ｂ）１７２．５±０．２ｐｐｍ、１７０．１±０．２ｐｐｍ、１６７．０±０．２ｐｐｍ、１６３．７±０．２ｐｐｍ、１４４．５±０．２ｐｐｍ、１４０．８±０．２ｐｐｍ、１３７．４±０．２ｐｐｍ、９７．６±０．２ｐｐｍ、６７．９±０．２ｐｐｍ、３５．３±０．２ｐｐｍ、および３１．５±０．２ｐｐｍから選択される４つ、５つ、６つ、７つ、またはそれ以上のピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする、実施形態４４３に記載の純粋な非晶質化合物３３。

４４９．図３８Ｃと実質的に類似した^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする、実施形態４４３に記載の純粋な非晶質化合物３３。

４５０．－１１２．８±０．２ｐｐｍでのピークを有する^{19}Ｆ固体状態核磁気共鳴（^{19}Ｆ　ｓｓＮＭＲ）スペクトルを有することを特徴とする、実施形態４４３～４４９のいずれか１つに記載の純粋な非晶質化合物３３。

４５１．図３８Ｄと実質的に類似した^{19}Ｆ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする、実施形態４４３～４４９のいずれか１つに記載の純粋な非晶質化合物３３。

４５２．実施形態４４３～４５１のいずれか１つに記載の噴霧乾燥された純粋な非晶質化合物３３。

４５３．実施形態４４３～４５１のいずれか１つに記載の噴霧乾燥された純粋な非晶質化合物３３を含む、薬学的組成物。

４５４．実質的に非晶質の化合物３３およびポリマーを含む、固体分散体。

４５５．前記ポリマーが、ポリビニルピロリドン／酢酸ビニル（ＰＶＰＶＡ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、および酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣＡＳ）から選択される、実施形態４５４に記載の実質的に非晶質の化合物３３を含む、固体分散体。

４５６．実質的に非晶質の化合物３３が、３０～５０％の量で存在する、実施形態４５４または実施形態４５５に記載の実質的に非晶質の化合物３３を含む、固体分散体。

４５７．実質的に非晶質の化合物３３が、５０～８０％の量で存在する、実施形態４５４または実施形態４５５に記載の実質的に非晶質の化合物３３を含む、固体分散体。

４５８．噴霧乾燥分散体として調製された、実施形態４５４～４５７のいずれか１つに記載の実質的に非晶質の化合物３３を含む、固体分散体。

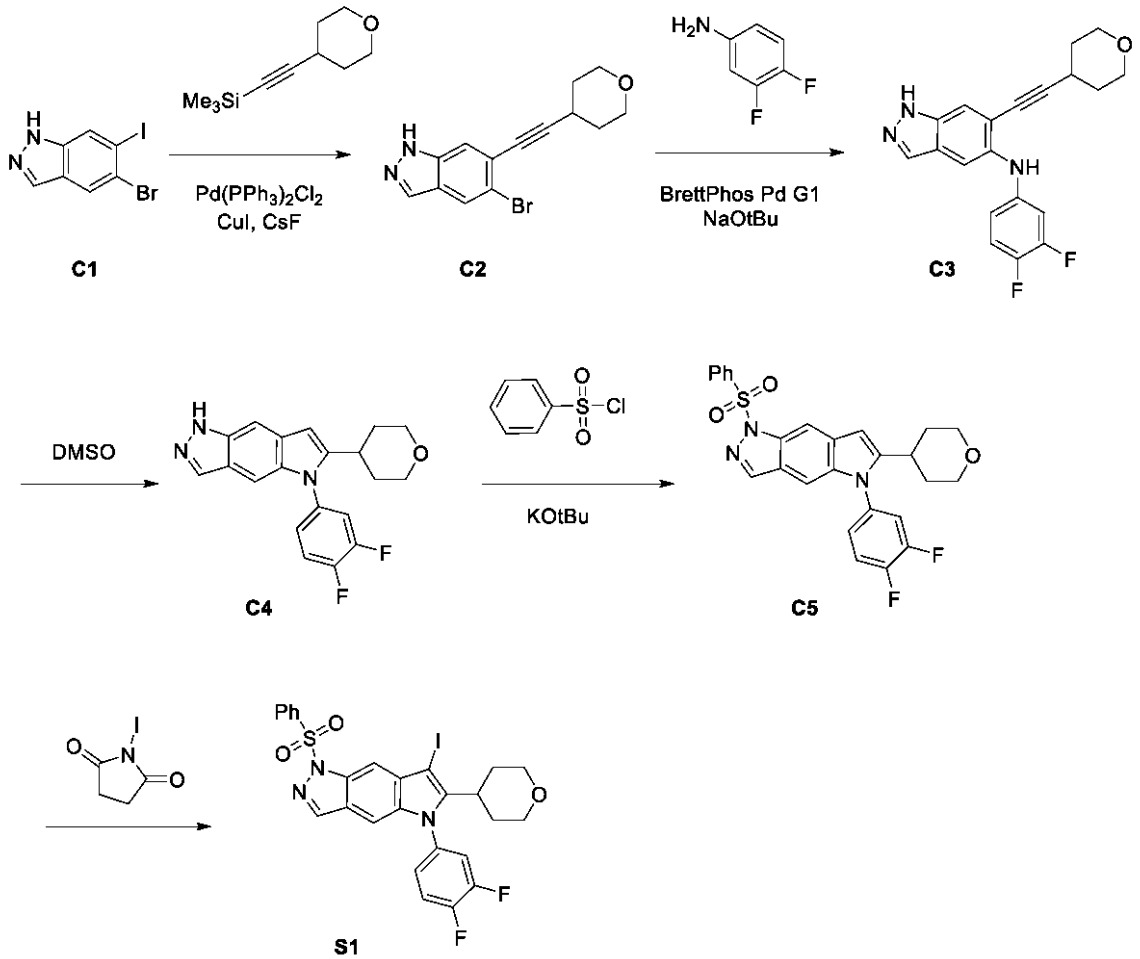
４５９．１７３．１±０．２ｐｐｍ、１７０．０±０．２ｐｐｍ、１６７．２±０．２ｐｐｍ、１６３．９±０．２ｐｐｍ、１６１．５±０．２ｐｐｍ、１４４．４±０．２ｐｐｍ、１４１．２±０．２ｐｐｍ、１３７．８±０．２ｐｐｍ、１３０．９±０．２ｐｐｍ、１２１．７±０．２ｐｐｍ、１１６．５±０．２ｐｐｍ、１０３．０±０．２ｐｐｍ、９８．４±０．２ｐｐｍ、８３．５±０．２ｐｐｍ、７４．１±０．２ｐｐｍ、６８．５±０．２ｐｐｍ、６０．５±０．２ｐｐｍ、３５．８±０．２ｐｐｍ、３０．７±０．２ｐｐｍ、２０．６±０．２ｐｐｍ、および１６．５±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも８つ、少なくとも１０、または少なくとも１２のピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする、５０％の非晶質化合物３３およびＨＰＭＣＡＳを含む、固体分散体。

４６０．図３０Ｄと実質的に類似した^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする、実施形態４５９に記載の５０％の非晶質化合物３３およびＨＰＭＣＡＳを含む、固体分散体。

４６１．－１１２．６±０．２ｐｐｍのピークを有する^{19}Ｆ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有

することを特徴とする、実施形態４５９または実施形態４６０に記載の５０％の非晶質化合物３３およびＨＰＭＣＡＳを含む、固体分散体。
４６２．図３０Ｅと実質的に類似した^{19}Ｆ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする、実施形態４５９～４６１のいずれか１つに記載の５０％の非晶質化合物３３およびＨＰＭＣＡＳを含む、固体分散体。
４６３．１７３．０±０．２ｐｐｍ、１６９．６±０．２ｐｐｍ、１６３．８±０．２ｐｐｍ、１６１．２±０．２ｐｐｍ、１４４．１±０．２ｐｐｍ、１４０．９±０．２ｐｐｍ、１３７．６±０．２ｐｐｍ、１３０．９±０．２ｐｐｍ、１２１．６±０．２ｐｐｍ、１１６．３±０．２ｐｐｍ、１０３．２±０．２ｐｐｍ、９８．１±０．２ｐｐｍ、８２．９±０．２ｐｐｍ、７４．６±０．２ｐｐｍ、６８．２±０．２ｐｐｍ、６０．５±０．２ｐｐｍ、３５．６±０．２ｐｐｍ、３１．５±０．２ｐｐｍ、および２０．１±０．２ｐｐｍから選択される少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも８つ、少なくとも１０、または少なくとも１２のピークを有する^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする、８０％の非晶質化合物３３およびＨＰＭＣＡＳを含む、固体分散体。
４６４．図３４Ｃと実質的に類似した^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする、実施形態４６３に記載の８０％の非晶質化合物３３およびＨＰＭＣＡＳを含む、固体分散体。
４６５．－１１２．６±０．２ｐｐｍのピークを有する^{19}Ｆ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする、実施形態４６３または実施形態４６４に記載の８０％の非晶質化合物３３およびＨＰＭＣＡＳを含む、固体分散体。
４６６．図３４Ｄと実質的に類似した^{19}Ｆ　ｓｓＮＭＲスペクトルを有することを特徴とする、実施形態４６３～４６５のいずれか１つに記載の５０％の非晶質化合物３３およびＨＰＭＣＡＳを含む、固体分散体。
【実施例】
【０３０２】
本明細書に記載される本開示が、より完全に理解され得るために、以下の実施例が記載される。これらの実施例は、例示的な目的のみのためのものであり、いかなる方法においても本開示を限定するものと解釈されるものではないことを理解されたい。
【０３０３】
実施例１．化合物の合成
これらの化合物を作製するために開示される特定のおよび一般的な化合物、ならびに中間体はすべて、本明細書に開示される本発明の一部であるとみなされる。
【０３０４】
調製Ｓ１
５－（３，４－ジフルオロフェニル）－７－ヨード－１－（フェニルスルホニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｓ１）

【化１４６】



ステップ１．５－ブロモ－６－（２－テトラヒドロピラン－４－イルエチニル）－１Ｈ－インダゾール（Ｃ２）の合成

１，４－ジオキサン（５００ｍＬ）中の５－ブロモ－６－ヨード－１Ｈ－インダゾールＣ１（１００ｇ、２９４．２ｍｍｏｌ）の溶液に、Et_3N（５００ｍＬ、３．６ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（３．４ｇ、１７．９ｍｍｏｌ）、ＣｓＦ（８９．４ｇ、５８８．５ｍｍｏｌ）、H_2O（１０．６ｍＬ、５８８．４ｍｍｏｌ）、および$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（６．２ｇ、８．８ｍｍｏｌ）を添加した。トリメチル（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）シラン（６７ｇ、３６７．５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を窒素で１５分間パージし、次いで８０℃で一晩加熱した。冷却時に、Et_3Nおよび１，４－ジオキサンを真空中の濃縮によって除去した。水（２００ｍＬ）およびブライン（２００ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（１．４Ｌ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。酢酸エチル（１２０ｍＬ）を添加し、混合物を１時間撹拌した。形成された得られた固体を濾過し、ＥｔＯＡｃ（２回）で洗浄して、固体として所望の生成物（４３ｇ）を得た。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（カラム：８００ｇのシリカゲル。溶出液：ヘプタン中の２５％CH_2Cl_2、続いてヘプタン中の０～９０％CH_2Cl_2の勾配）によって精製して、茶色固体として追加の生成物（２９ｇ）を得た。生成物バッチを組み合わせて、茶色固体として生成物（７２ｇ、８０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ１０．４３（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄｄ，Ｊ＝３．０，０．９Ｈｚ，２Ｈ），７．６２（ｔ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．６，６．５，３．５Ｈｚ，２Ｈ），３．６２（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．３，７．７，３．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９８（ｔｔ，Ｊ＝８．０，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０２－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．８２（ｄｔｄ，Ｊ＝１３．４，７．７，３．５Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ３０６．８ $[M+H]^+$。

【０３０５】
ステップ２．Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－６－（２－テトラヒドロピラン－４－イルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミン（Ｃ３）の合成
５－ブロモ－６－（２－テトラヒドロピラン－４－イルエチニル）－１Ｈ－インダゾールＣ２（５１．９ｇ、１７０．１ｍｍｏｌ）、３，４－ジフルオロアニリン（２５．３ｍＬ、２５５．１ｍｍｏｌ）、およびＮａＯｔＢｕ（４９ｇ、５０９．９ｍｍｏｌ）をＰａｒｒボトルに添加した。ＴＨＦ（６２５ｍＬ）を添加し、次いで混合物を窒素で約１０分間脱気した。ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ１（６．８ｇ、８．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をさらに脱気した。反応物を７０℃で１２０分間撹拌させた。混合物を真空中で濃縮し、次いでCH_2Cl_2（１Ｌ）で希釈した。有機層を、５０％飽和炭酸水素ナトリウム（約７００ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。２つの追加の５０ｇのバッチのＣ２を、記載されるように処理した。組み合わせた生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（カラム：３ｋｇのシリカ。勾配：０～１００％　ＥｔＯＡｃ（ヘプタン中）によって精製して、生成物（１５５．２ｇ、８３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．０６（ｓ，１Ｈ），８．００（ｔ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．６４－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．２６－７．０８（ｍ，１Ｈ），６．６９（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．４，７．０，２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．６２－６．５２（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．４３－３．３５（ｍ，２Ｈ），２．８８－２．７６（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．３４（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３５４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０３０６】
ステップ３．５－（３，４－ジフルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ４）の合成
Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－６－（２－テトラヒドロピラン－４－イルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミンＣ３（１５５．２ｇ、４３９．２ｍｍｏｌ）をＤＭＳＯ（６５０ｍＬ）に溶解し、２Ｌのパルボトルに入れた。反応物を密閉し、１５０～１６０℃で１２０分間加熱した後、室温まで冷却した。２５％飽和炭酸水素ナトリウム（６．５Ｌ）を、反応混合物に添加した。１時間撹拌した後、混合物を濾過し、濾過ケーキを追加の水で洗浄し、５０℃で２日間真空下で乾燥させて、生成物（１４６ｇ、８９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．６３（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．８１－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．５７（ｔ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．２５（ｔ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｄｔ，Ｊ＝１１．５，３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２８（ｔｄ，Ｊ＝１１．３，３．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８８（ｔｔ，Ｊ＝１０．０，４．９Ｈｚ，１Ｈ），１．７８－１．５８（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３５４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０３０７】
ステップ４．１－（ベンゼンスルホニル）－５－（３，４－ジフルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ５）の合成
ＴＨＦ（１７５ｍＬ）中の５－（３，４－ジフルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＣ４（１５ｇ、４０．８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＫＯｔＢｕ（５．９ｇ、５２．６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１０分間撹拌した。反応物を氷浴中で０℃に冷却し、次いでベンゼンスルホニルクロリド（６．７ｍＬ、５２．５ｍｍｏｌ）を２時間にわたって滴加した。混合物を、０℃でさらに２時間撹拌させた。NH_4Cl水溶液（飽和）、水、およびCH_2Cl_2を添加した。有機相を相分離器上で分離し、シリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／CH_2Cl_2）によって精製して、生成物（１５．２ｇ、７３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．４７（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，３Ｈ），７．６８（ｄｔ，Ｊ＝２６．０，８．４Ｈｚ，２Ｈ），

７．５３（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４７－７．２８（ｍ，２Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），３．８６（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），３．３３－３．１６（ｍ，－２Ｈ），２．８９（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．７１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４９４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３０８】

ステップ５．１－（ベンゼンスルホニル）－５－（３，４－ジフルオロフェニル）－７－ヨード－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｓ１）の合成

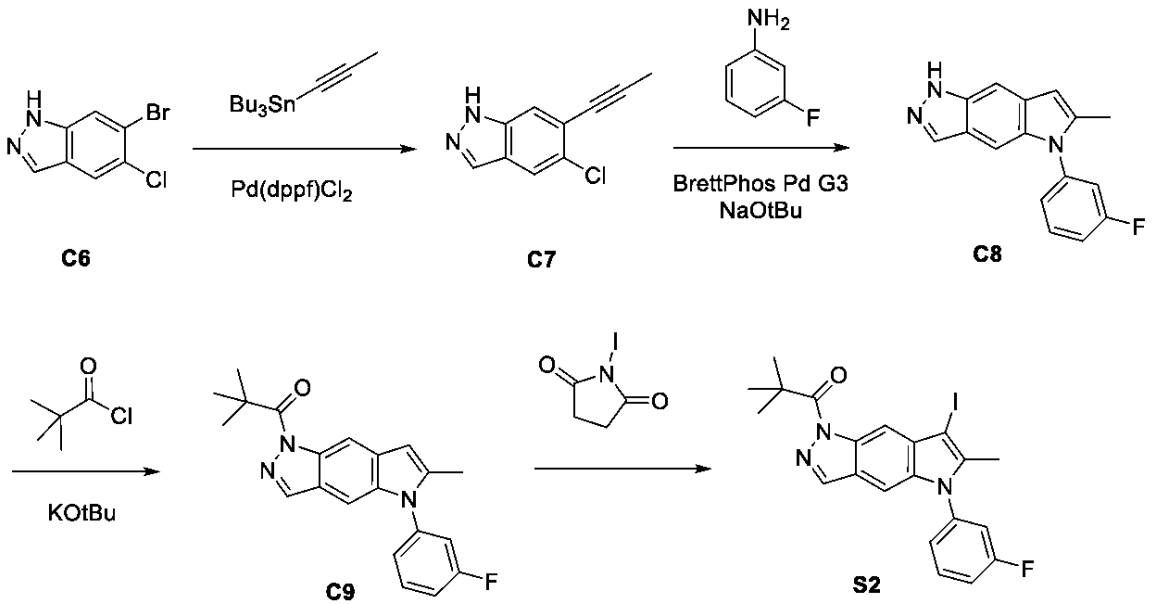
１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（１．１ｇ、４．４ｍｍｏｌ）を、CH_2Cl_2（２５ｍＬ）中の１－（ベンゼンスルホニル）－５－（３，４－ジフルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＣ５（２．２ｇ、４．５ｍｍｏｌ）の溶液に１時間にわたって室温で添加した。混合物を一晩撹拌させ、次いでシリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／CH_2Cl_2）によって精製して、生成物（２．３３ｇ、８４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．５１（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，３Ｈ），７．８０－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．５６（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），５．７６（ｓ，３Ｈ），３．９７－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．３２－３．１７（ｍ，１Ｈ），２．９２（ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．３０（ｄｄ，Ｊ＝１６．３，１０．０Ｈｚ，２Ｈ），１．６６（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　６２０．２［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０３０９】

調製Ｓ２

１－（５－（３－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－メチルピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン（Ｓ２）

【化１４７】

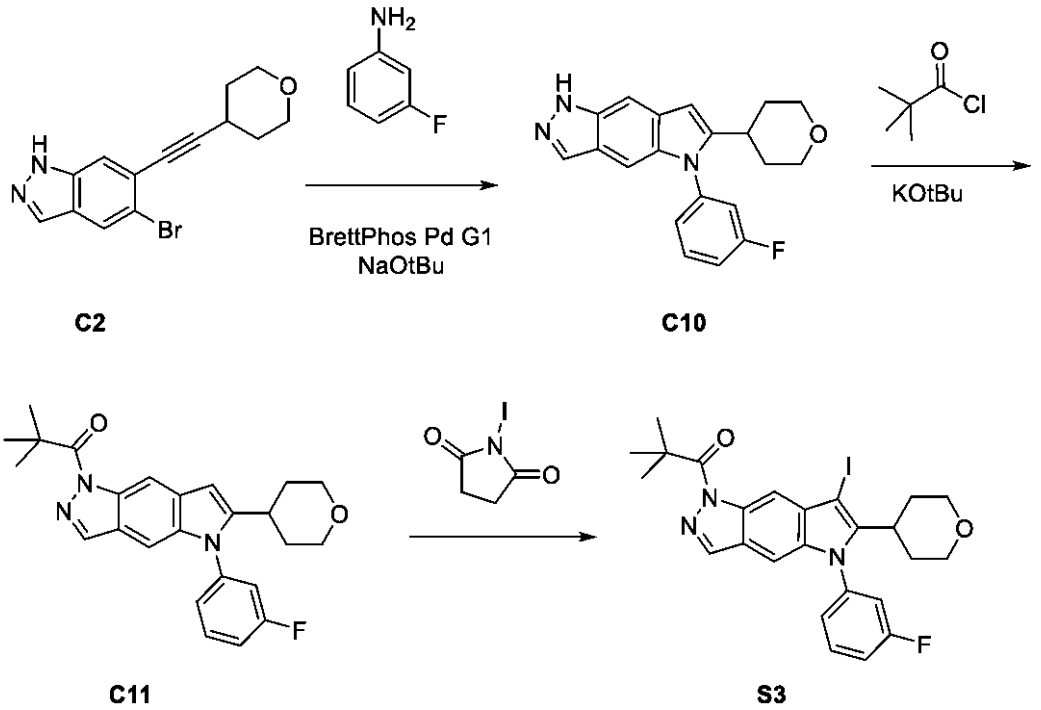


ステップ１．５－クロロ－６－プロパ－１－イニル－１Ｈ－インダゾール（Ｃ７）の合成

６－ブロモ－５－クロロ－１Ｈ－インダゾールＣ６（１．５ｇ、６．５ｍｍｏｌ）および$Pd(dpppf)_2Cl_2$（５５０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）をＰａｒｒボトルに添加した。１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）を添加し、容器を窒素でフラッシュした。トリブチル（プロパ－１－イニル）スタナン（３ｍＬ、９．９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１１５℃に一晩加熱した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）に吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１００％酢酸エチル）によって精製して、生成物（０．７７　ｇ、５６％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　１９１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３１０】
ステップ２．５－（３－フルオロフェニル）－６－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ８）の合成
５－クロロ－６－プロパ－１－イニル－１Ｈ－インダゾールＣ７（７０ｍｇ、３．７ｍｍｏｌ）、３－フルオロアニリン（６００μＬ、６．２ｍｍｏｌ）、ｔ－ブトキシドナトリウム（１．１ｇ、１１．０ｍｍｏｌ）、およびＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１６０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）をバイアルに添加した。ｍ－キシレン（１３ｍＬ）を添加し、混合物を窒素でパージした。反応物を、１１５℃で一晩撹拌させた。次いで、混合物を真空中で濃縮し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、５０％飽和炭酸水素ナトリウム（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１００％酢酸エチル）による精製により、生成物（１７９ｍｇ、１８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．６２（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．５５－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．４５（ｄｔ，Ｊ＝１０．０，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３０（ｍ，３Ｈ），６．４８（ｔ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），２．３３（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２６６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０３１１】
ステップ３．１－［５－（３－フルオロフェニル）－６－メチル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｃ９）の合成
ＴＨＦ（３．５ｍＬ）中の５－（３－フルオロフェニル）－６－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＣ８（１７７ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）の溶液に、１℃（氷水浴）でＫＯｔＢｕ（１Ｍの８８１μＬ、０．９ｍｍｏｌ）を添加した。約１０分後、２，２－ジメチルプロパノイルクロリド（１０８μＬ、０．９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を３０分間撹拌させた。さらに２５μｌの２，２－ジメチルプロパノイルクロリドを添加し、混合物を氷浴中でさらに約３０分間撹拌した。反応物を水（３ｍＬ）でクエンチし、５分間撹拌し、真空中で濃縮した。残渣を、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（１０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で分配した。有機層を単離し、水で洗浄し、相分離器に通過させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～５０％酢酸エチル）により、生成物（１５１ｍｇ、６４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．４８（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．３６（ｍ，２Ｈ），６．６８－６．６３（ｍ，１Ｈ），２．３７（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，３Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３５０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０３１２】
ステップ４．１－［５－（３－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－メチル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｓ２）の合成
１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（９７ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）を、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（２ｍＬ）中の１－［５－（３－フルオロフェニル）－６－メチル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＣ９（１４８ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の溶液に室温で少しずつ添加した。混合物を、１時間撹拌し、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（５ｍＬ）で希釈した。混合物を、５０％飽和炭酸水素ナトリウム（５ｍＬ）で洗浄した。有機層を相分離器上で分離し、次いで真空中で濃縮して、生成物（１９５ｍｇ、９７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．４６（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３４－８．３０（ｍ，１Ｈ），７．７０（ｔｄ，Ｊ＝８．２，６．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．４０（ｍ，２Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４７６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０３１３】

調製Ｓ３
１－（５－（３－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン（Ｓ３）
【化１４８】



ステップ１．５－（３－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ１０）の合成
５－ブロモ－６－（２－テトラヒドロピラン－４－イルエチニル）－１Ｈ－インダゾールＣ２（３ｇ、９．８ｍｍｏｌ）、３－フルオロアニリン（１．５ｍＬ、１５．６ｍｍｏｌ）、およびＮａＯｔＢｕ（２．８ｇ、２９．１ｍｍｏｌ）をＰａｒｒボトルに添加した。ＴＨＦ（６５ｍＬ）を添加し、混合物を窒素で約１０分間パージした。ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（３８８ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を窒素でさらにパージした。反応物を５０℃で一晩加熱し、次いでＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）で希釈した。次いで、混合物を５０％飽和炭酸水素ナトリウム（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１００％酢酸エチル）による精製により、生成物（３．０６ｇ、９１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．０５（ｓ，１Ｈ），８．０４－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），７．１９－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．６０（ｄｄｄ，Ｊ＝８．２，２．０，０．９Ｈｚ，１Ｈ），６．５２－６．３６（ｍ，２Ｈ），３．７２－３．５９（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．３２（ｍ，２Ｈ），２．８７－２．７５（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．６１（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．３４（ｍ，２Ｈ）。
【０３１４】
ステップ２．１－［５－（３－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｃ１１）の合成
ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の５－（３－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＣ１０（１．６５ｇ、４．９ｍｍｏｌ）の懸濁液に、１℃（氷水浴）でＫＯｔＢｕ（１Ｍの６．５ｍＬ、６．５ｍｍｏｌ）を添加した。約１０分後、２，２－ジメチルプロパノイルクロリド（８０６μＬ、６．６ｍｍ

ｏｌ）を添加し、反応物を３０分間撹拌させた。さらに８０μＬの２，２－ジメチルプロパノイルクロリドを添加し、混合物をさらに約３０分間撹拌させた。反応混合物を水（５ｍＬ）でクエンチし、５分間撹拌した後、減圧下で乾燥するまで濃縮した。混合物を、CH_2Cl_2（１００ｍＬ）と水（５０ｍＬ）との間で分配した。有機層を水で洗浄し、相分離器に通過させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～５０％酢酸エチル）により、生成物（１．７５ｇ、８４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．４０（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３７－８．３３（ｍ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．２７－７．１９（ｍ，１Ｈ），６．８２（ｄｄｄ，Ｊ＝８．２，２．２，０．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｄｔ，Ｊ＝１１．８，２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６４－６．５７（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．３６（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．８４（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．５４－１．４４（ｍ，１１Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４２０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３１５】

ステップ３．１－［５－（３－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｓ３）の合成

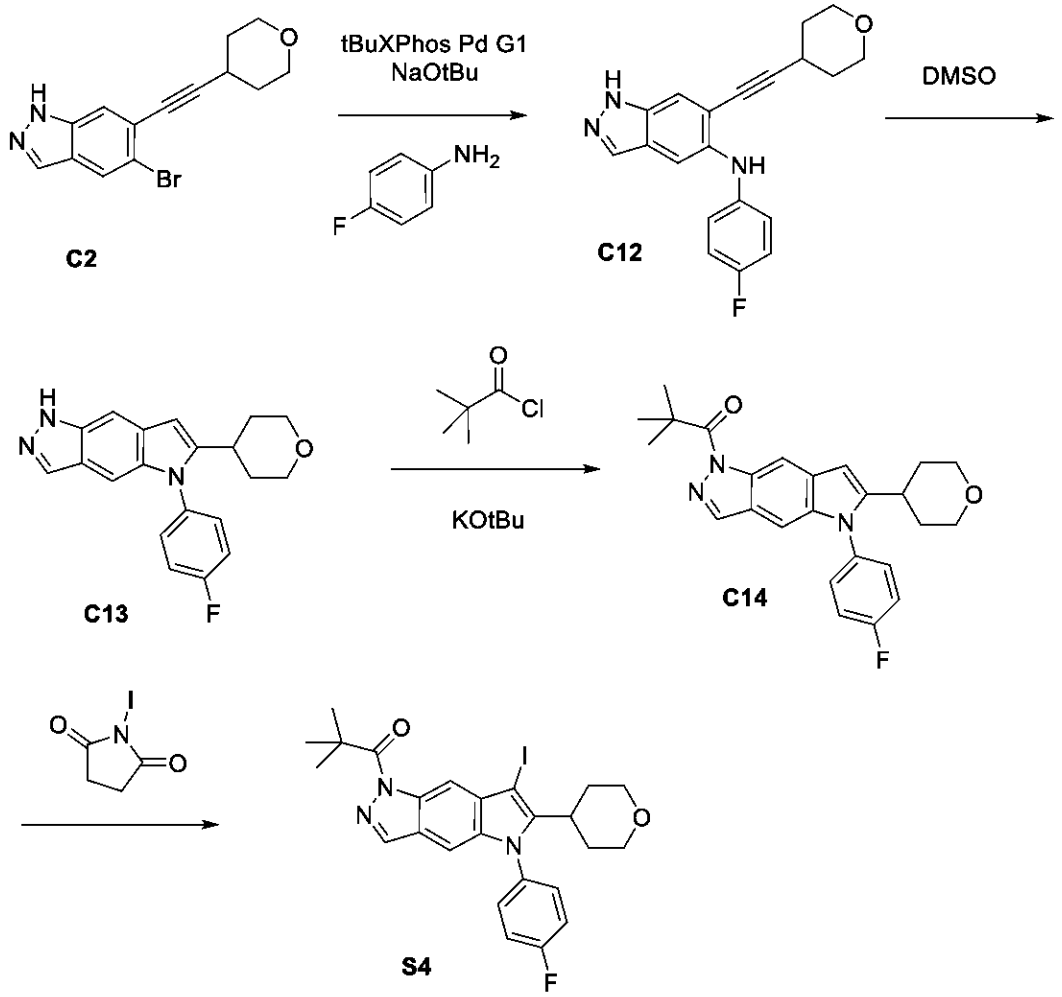
１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（１１２ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を、CH_2Cl_2（３ｍＬ）中の１－［５－（３－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＣ１１（２０２ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の溶液に少しずつ添加し、反応物を、室温で１時間撹拌させた。混合物をCH_2Cl_2（５ｍＬ）で希釈し、５０％飽和炭酸水素ナトリウム（５ｍＬ）で洗浄した。有機層を、相分離器に通過させ、減圧下で乾燥するまで濃縮した。得られた固体を真空下で２時間乾燥させ、生成物（２３７ｍｇ、８７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．４４（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｔ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７７－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９６－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．２３（ｔ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），２．９６（ｔ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．３８－２．２６（ｍ，２Ｈ），１．６７（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ５４６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３１６】

調製Ｓ４

１－（５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン（Ｓ４）

【化１４９】



ステップ１および２．５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ１３）の合成

ｔＢｕＯＨ（２．１Ｌ）中の５－ブロモ－６－（２－テトラヒドロピラン－４－イルエチニル）－１Ｈ－インダゾールＣ２（１６０ｇ、５２４．３ｍｍｏｌ）、４－フルオロアニリン（７５ｍＬ、７９１．７ｍｍｏｌ）、ＮａＯｔＢｕ（９０ｇ、９３６．５ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素で４０℃で１０分間パージした。ｔＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ１（１０．８ｇ、１５．７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を、さらに１０分間、窒素でパージした。混合物を８０℃で１時間加熱し、次いで真空中で濃縮した。CH_2Cl_2（１．５Ｌ）、飽和NH_4Cl（１Ｌ）、およびＨＣｌ（６Ｍの６２ｍＬ、３７２．０ｍｍｏｌ）を添加した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮し、CH_2Cl_2（１６０ｍＬ）中で再溶解した。混合物を濾過して、白色無機固体を除去した。次いで、濾液を、シリカクロマトグラフィー（カラム：３ｋｇのシリカゲル。勾配：ヘプタン中０～９０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、４－フルオロアニリンで汚染された生成物を得た。混合物を、ＥｔＯＡｃ（１．５Ｌ）に溶解し、１ＮのＨＣｌ（２×２５０ｍＬ）で洗浄し、次いでブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、真空中で濃縮して、粘着性固体として生成物を得、これをさらに精製することなく使用した（１６０ｇ、９１％）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３３６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

ＤＭＳＯ（５５０ｍＬ）中のＮ－（４－フルオロフェニル）－６－（２－テトラヒドロピラン－４－イルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミンＣ１２の溶液を、１６０℃に１．５時間加熱した。混合物を冷却し、飽和Na_2CO_3（５００ｍＬ）および水（１．５Ｌ）を添加した。混合物を一晩撹拌させた。得られた灰色固体懸濁液を濾過し、濾過

ケーキを水（３回）、次いでヘプタン（３回）で洗浄した。濾過ケーキをＴＢＭＥ（３００ｍＬ）中に懸濁し、撹拌した。次いで、溶媒を真空中の濃縮によって除去した。得られた固体を真空下で一晩乾燥させて、生成物（１３４ｇ、７６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．６２（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．６６－７．３５（ｍ，５Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），３．９３－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．２４（ｔｄ，Ｊ＝１１．３，５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８２（ｄｔ，Ｊ＝１０．４，６．３Ｈｚ，１Ｈ），１．７０（ｄｔ，Ｊ＝１０．１，４．８Ｈｚ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３３６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３１７】

ステップ３．１－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｃ１４）の合成

ＴＨＦ（３２０ｍＬ）中の５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＣ１３（１０ｇ、２９．８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＫＯｔＢｕ（７．４ｇ、６５．７ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を５分間撹拌させた。２，２－ジメチルプロパノイルクロリド（１４．５ｍＬ、１１７．９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１時間撹拌した。水（２００ｍＬ）およびCH_2Cl_2（２５０ｍＬ）を添加し、混合物を追加のジクロロメタン（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～５％ＥｔＯＡｃ）による精製により、淡黄色固体として生成物を得た。１－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（１０．７ｇ、８３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，４．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．５９（ｓ，１Ｈ），４．０１（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，４．１Ｈｚ，２Ｈ），３．３７（ｔ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），２．８９－２．８０（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｑｄ，Ｊ＝１２．２，４．１Ｈｚ，２Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，２Ｈ），１．６１（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４２０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３１８】

ステップ４．１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｓ４）の合成

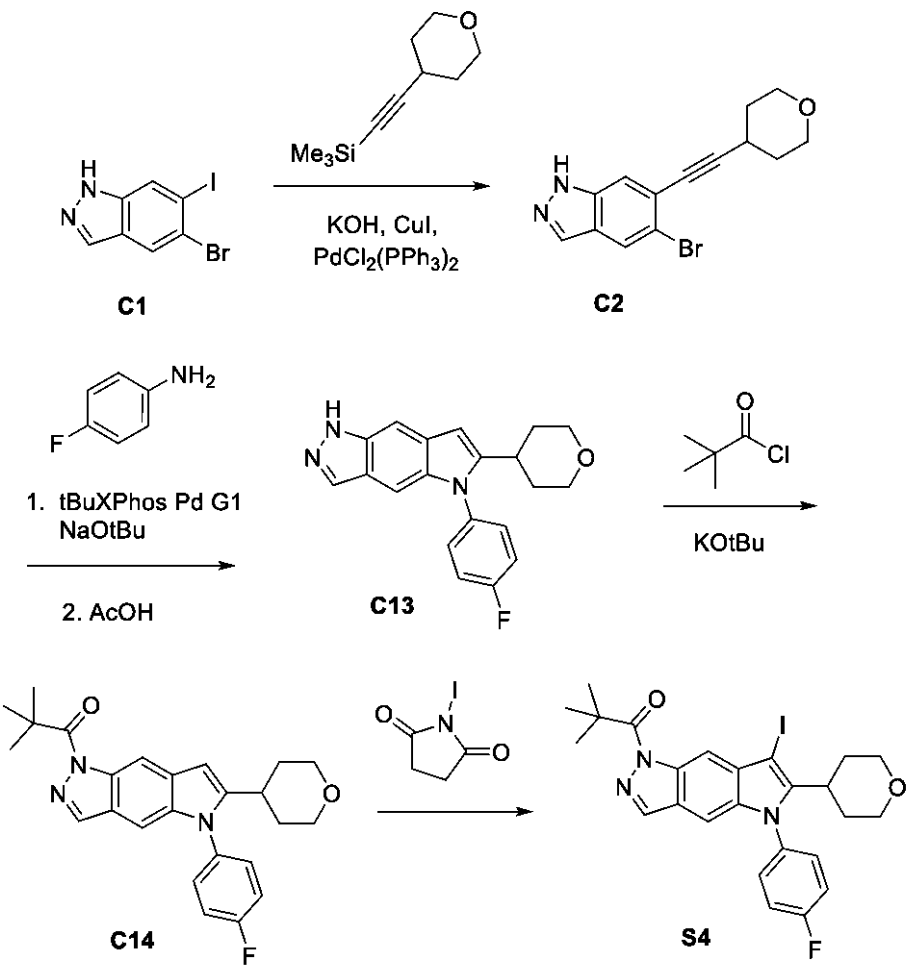
１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（７．４ｇ、３１．２ｍｍｏｌ）を、CH_2Cl_2（１１０ｍＬ）中の１－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＣ１４（１０．７ｇ、２５．４ｍｍｏｌ）の溶液に、３０分間にわたって少しずつ添加した。反応物を、室温で３０分間撹拌した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ジクロロメタン中０～５％　ＥｔＯＡｃ）による精製により、橙色固体を得、これをヘプタンで粉砕した。次いで水（２５０ｍＬ）を添加し、混合物を３０分間激しく撹拌した。固体を濾過し、過剰の水で洗浄し、次いでCH_2Cl_2（２５０ｍＬ）に溶解した。溶液を水（２５０ｍＬ）で洗浄し、有機相を乾燥させ（相分離器）、真空中で濃縮して、淡黄褐色固体として生成物（１１．７ｇ、８４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６３（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．３０（ｍ，４Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），４．０４（ｄｄ，Ｊ＝１１．７，４．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３８（ｔ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０７（ｔ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．４３（ｑｄ，Ｊ＝１２．５，４．３Ｈｚ，２Ｈ），１．６２（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５４６．３３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３１９】

１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－テトラヒドロピラン－４－イル

－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｓ４）の代替調製

【化１５０】



ステップ１．５－ブロモ－６－（２－テトラヒドロピラン－４－イルエチニル）－１Ｈ－インダゾール（Ｃ２）の合成

N_2下で反応器Ａに、５－ブロモ－６－（２－テトラヒドロピラン－４－イルエチニル）－１Ｈ－インダゾールＣ１（１２．０ｋｇ）、$PdCl_2(PPh_3)_2$（０．２６ｋｇ）、およびＣｕＩ（０．３５ｋｇ）を充填した。反応器Ａを脱気した（真空／窒素パージ×２）。反応器Ｂに、ＥｔＯＨ（５２．１ｋｇ）を充填し（トリメチル（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）シランの移動を助けるために）、（真空／窒素パージ×２）で脱気した。反応器Ａに、トリメチル（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）シラン（７．４２ｋｇ）およびＥｔＯＨ（４．７ｋｇ）を充填した。反応器Ａに、４５重量％のＫＯＨ（９．７２ｋｇ）およびＥｔＯＨ（４．６ｋｇ）を充填した（４５重量％のＫＯＨの移動を助けるために）。撹拌器を反応器Ａ内で開始し、次いで容器を脱気し（真空／窒素パージ×４）、反応器Ａの内容物を７５±５℃に加熱した。反応物を７６．５～７７．０℃で２時間保持した後、２０分間にわたって４０．１℃まで冷却した。反応器Ａの内容物を、３５．１℃の最大温度で蒸留した真空により２４Ｌの体積まで濃縮した。反応器Ａの内容物を、１３．５℃に調整した。ドラム缶に、水（７３．９ｋｇ）および濃縮ＨＣｌ（４．１ｋｇ）を添加した。ＨＣｌ移動ラインを、水（４．７ｋｇ）ですすぎ、ドラムに充填した。ドラムの内容物を、混合した（０．５Ｍ　ＨＣｌ溶液（Ｓｏｌｎ））。０．５ＭのＨＣｌ溶液（７３．９ｋｇ）を、２１分間にわたって反応器Ａに移し、５－ブロモ－６－（２－テトラヒドロピラン－４－イルエチニル）－１Ｈ－インダゾールＣ２を、添加中、２０．９℃の最大温度（ｓｐｅｃ．２０±５℃）で沈殿させ

た。スラリーのアリコートを採取し、較正したｐＨプローブを用いて、ｐＨが２．０であると測定した。ＫＯＨ（４５重量％、０．３ｋｇ）を反応器Ａに充填し、１５．４℃の反応温度を得た。スラリーのアリコートを採取し、較正したｐＨプローブを用いて、ｐＨが１０．３であると測定した。ＨＣｌ（０．５Ｍ、１．２ｋｇ）を、２分間にわたって、１３．８℃の最高温度で反応器Ａに移した。スラリーのアリコートを採取し、較正したｐＨプローブを用いて、ｐＨが６．０３であると測定した。反応器Ａの内容物を、２２．１℃に調整し、２２．１℃で１時間保持した。反応器Ａの内容物を濾過し（濾過時間２７分）、水（２×３６ｋｇ）で洗浄した。固体をフィルター上で５０分間乾燥させ、次いでトレイ上で５０～５５℃で１６時間乾燥させて、生成物Ｃ２を得た。

【０３２０】

ステップ２．５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ１３）の合成

ＮａＯｔＢｕ、９７％（３９．２ｇ、４０７．４ｍｍｏｌ、２．１当量）を、反応器に添加した。エタノール（３５５．２ｍＬ、６体積）を添加し（注記：発熱反応）、混合物を窒素でパージした。５－ブロモ－６－［２－（オキサン－４－イル）エチニル］－１Ｈ－インダゾールＣ２（５９．２ｇ、１９４ｍｍｏｌ、１当量）を、２０℃で反応器に添加した。次いで、４－フルオロアニリン（２３．７１ｇ、２０．３ｍＬ、２１３．４ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加し、混合物を脱気した（真空および窒素パージサイクル×３）。ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ１（４．０ｇ、５．８２ｍｍｏｌ、０．０３当量）を２０℃で添加し、混合物を再び脱気した（真空および窒素パージサイクル×３）。反応器を、６５℃の内部温度に２時間加熱し、次いで６０℃に冷却した。ＡｃＯＨ（５５．３ｇ、５２．８ｍＬ、９２１．５ｍｍｏｌ、４．７５当量）を６０℃で添加し（注記、発熱反応、固体が添加中に沈殿する）、反応物を６０～６３℃で２時間撹拌させた。次いで、混合物を２５℃に冷却した。ジクロロメタン（８体積）を混合物に添加した。０．５ＭのＮａＯＨ（５体積）を添加し、相を２０分間激しく撹拌した。さらに０．５ＭのＮａＯＨを添加して、ｐＨをｐＨ６～７に調整した。相を分離し、水相を分離し、ジクロルメタン（４体積）で抽出した。有機相を組み合わせ、約３体積まで蒸留した。さらにジクロロメタン（６体積）を添加し、蒸留を３体積まで繰り返した。残留ＥｔＯＨがＮＭＲによって１％未満に低減されるまで、ジクロロメタンの添加、次いで蒸留を繰り返した。３体積のジクロロメタンの残留溶液を、３８℃に加熱した。ヘプタン（３体積）を添加し、混合物を１時間撹拌し、次いで、３時間かけて２０℃まで冷却した。得られたスラリーを濾過し、濾過ケーキを１：１体積／体積のジクロロメタン：ヘプタンで洗浄した。生成物を真空下、４５℃で乾燥させ、白色固体として生成物（収率７５％）を得た。

【０３２１】

ステップ３．１－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｃ１４）の合成

窒素下で反応器Ａに、５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＣ１３（８．３ｋｇ）およびＴＨＦ（９９．４ｋｇ）を充填した。撹拌器を、反応器Ａで開始した。化合物Ｃ１３を溶解させ、溶液を１．７℃に冷却した。ＴＨＦ中のＫＯｔＢｕ（１５．９ｋｇ）を９分間にわたって反応器Ａに充填した（添加中、０．２℃～１．６℃の温度範囲）。移動ラインを、ＴＨＦ（１．０ｋｇ）ですすぎ、反応器Ａに移した。反応器Ａの内容物を、１．６℃で１０分間撹拌した。塩化ピバロイル（３．３ｋｇ）を、３２分間にわたって、反応器Ａに充填し、最高温度は２．３℃に達した。移動ラインを、ＴＨＦ（１．０ｋｇ）ですすぎ、反応器Ａに移した。反応器Ａの内容物を、０．７℃～２．１℃で１時間保持した。ドラム缶に、$NaHCO_3$（２．３ｋｇ）および水（３２．０ｋｇ）を充填した。内容物を短時間混合して、$NaHCO_3$を溶解させた。反応器Ａの内容物を、２時間１０分間にわたって、１９．０℃に加温した。$NaHCO_3$溶液を、１０分間にわたって、反応器Ａに充填した（添加中、最大温度１９．４℃）。ＭＴＢＥ（２９．３ｋｇ）を反応器Ａに充填した。反応器Ａ

の内容物を、２５±５℃で１５分間撹拌した。撹拌器を停止させ、相を３３分間分離した。水相を除去した。反応器Ａ中の撹拌器を開始した。ドラム缶に、塩化ナトリウム（６．２ｋｇ）および水（２６．１ｋｇ）を添加した。ドラム缶を撹拌して、溶液を得た。ブライン溶液を反応器Ａに移した。内容物を、２５±５℃で１９分間撹拌した。反応器Ａ中の撹拌器を停止させ、相を２０分間沈降させた。水相を除去した。撹拌器を開始し、有機相を、２６．２℃の最大蒸留温度で真空蒸留により３０Ｌまで濃縮した。反応器Ａに、ｎ－ヘプタン（２１．９ｋｇ）を充填した。反応器Ａの内容物を、真空蒸留（２５．８℃の最高温度）により３０Ｌまで濃縮した。反応器Ａに、ｎ－ヘプタン（２１．８ｋｇ）を１７分間にわたって充填した。反応器Ａの内容物を、真空蒸留（２９．３℃の最高温度）により３０Ｌまで濃縮した。反応器Ａに、ｎ－ヘプタン（２３．０ｋｇ）を１６分間にわたって充填した。反応器Ａの内容物を、２０±５℃で１時間撹拌した。スラリーを濾過した。反応器Ａに、ｎ－ヘプタン（１１．２ｋｇ）を充填し、フィルターに移した。これを、さらにｎ－ヘプタン（１１．２ｋｇ）のすすぎを繰り返した。ケーキを窒素圧力下で５時間乾燥させ、次いでトレイに充填し、３日間乾燥させて、ＴＨＦ（５重量％）を有する溶媒和物として生成物１－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｃ１４）を^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６．９ｋｇ、６８％、茶色固体）で得た。

【０３２２】

ステップ４．１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｓ４）の合成

窒素下で反応器Ａに、１－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＣ１４（４．７５ｋｇ）およびCH_2Cl_2（２９Ｌ）を添加した。撹拌器を開始し、ジャケットを－１０℃に設定した。溶液を、５．０℃以下に冷却し、Ｎ－ヨードスクシンイミド（２．７３ｋｇ）を３等分に添加した。３．０℃で、第１の部分を添加し、４．１℃まで発熱させた。１９分後、反応温度は、０．９℃まで冷却させた。第２の部分を、０．９℃で添加し、２．３℃まで発熱させた。１５分後、反応温度は、１．４℃まで冷却させた。第３の部分を、１．４℃で添加し、２．１℃まで発熱させた。CH_2Cl_2（１Ｌ）を、反応器Ａに充填し、Ｎ－ヨードスクシンイミドですすいだ。ジャケット温度を、０℃に設定し、３．２℃の最終反応温度で５０分間撹拌した。容器に、チオ硫酸ナトリウム五水和物（０．８５ｋｇ）および水（１４．５Ｌ）を充填した。内容物を混合して、溶液を得た。チオ硫酸ナトリウム溶液（室温）を、反応溶液（３．４℃、ジャケット温度０℃）に対して８分間にわたって少しずつ充填し、１１．６℃まで発熱させた。混合物を２０℃に加温して、１５分間撹拌した。撹拌器を停止させ、相を３５分間分離させた。水相を除去し、CH_2Cl_2（５Ｌ）で再び抽出した。混合物を２０℃で１０分間撹拌し、撹拌器を停止させた。相を１０分間沈降させ、水相を除去した。有機相を組み合わせ、反応器Ａに戻して充填した。撹拌器を開始した。容器に、$KHCO_3$（０．９０ｋｇ）および水（１４．１Ｌ）を充填した。内容物を混合して、溶液を得た。$KHCO_3$水溶液を反応器Ａに加え、２０℃で１０分間撹拌した。撹拌器を停止させ、乳液が形成された。相を一晩分離し、水相を除去した。有機相を反応器に戻して充填し、CH_2Cl_2（１Ｌ）ですすいだ。容器に、ＮａＣｌ（３．０ｋｇ）および飲料水（１２．０Ｌ）を充填した。内容物を混合して溶解させ、ブライン溶液を反応器Ａに移した。反応器Ａの内容物を、２０℃で１０分間混合した。撹拌器を停止させ、乳液が形成された。２時間沈降させた後、有機CH_2Cl_2底相の大部分を除去し、約１８Ｌの乳液を残した。ゆっくりと撹拌しながら（５０ｒｐｍ）、水（７．５Ｌ）を反応器Ａに加え、これによりブライン洗浄液を２０重量％から約１２重量％に希釈した。相を２０分で分離し、CH_2Cl_2底層を除去した。有機相を半分に分割し、２つのフラスコ中で濃縮した。各フラスコを、５体積まで濃縮した。各フラスコに、ＭｅＯＨ（１０Ｌ）を少しずつ充填し、４体積まで蒸留した。各フラスコに、ＭｅＯＨ（４Ｌ）を充填し、２体積まで蒸留した。各フラスコの内容

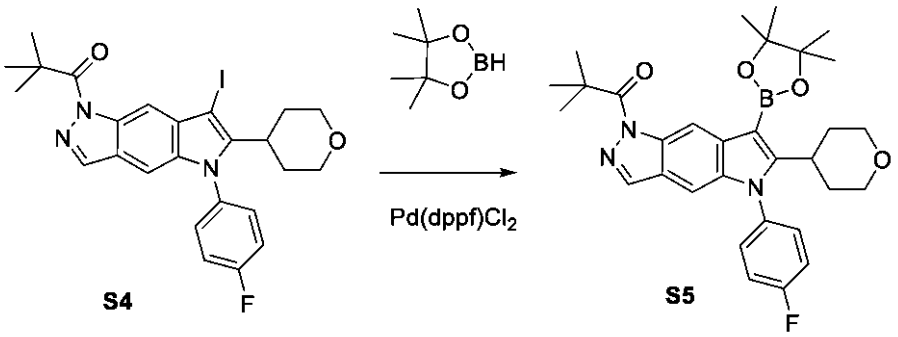
物を、０～５℃に冷却し、１．５時間撹拌した。２つのフラスコの内容物を、１つのフィルターに組み合わせ、迅速に濾過した。濾過ケーキを、０～１０℃のＭｅＯＨ（２×５Ｌ）で洗浄し、素早く濾過した。ケーキを、真空濾過下で１時間アルコールをとばし、次いで乾燥トレイに充填した。固体を乾燥トレイ中で４５℃で一晩乾燥させ、茶色固体としてＳ４（５．７５ｋｇ、８．９８重量％溶媒和物）を得た。

【０３２３】

調製Ｓ５

１－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン（Ｓ５）

【化１５１】



１－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン（Ｓ５）の合成

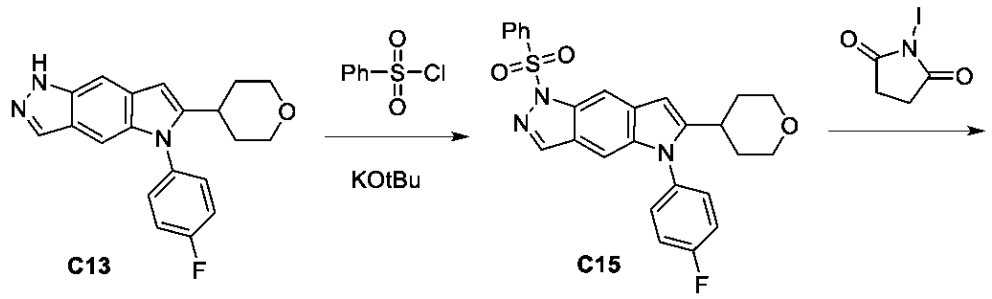
１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＳ４（０．９９ｇ、１．８３ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５７ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）を含有するフラスコを排気し、窒素（３回）でパージした。ｍ－キシレン（７．８ｍＬ）を添加し、混合物を脱気した。トリエチルアミン（８３０μＬ）および４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（５５０μＬ、３．８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１５０℃で１時間加熱した。混合物を冷却し、濾過し、CH_2Cl_2で洗浄した。濾液を濃縮し、粗生成物混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：CH_2Cl_2中０～５％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、オフホワイト色の固体として生成物（７８８．９ｍｇ、６５％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ９．１４（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．３５－７．３０（ｍ，４Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），４．０１（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．４Ｈｚ，２Ｈ），３．３３（ｔ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．２６－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．３８（ｑｄ，Ｊ＝１２．６，４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．６１（ｓ，９Ｈ），１．４８（ｓ，１２Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ５４６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

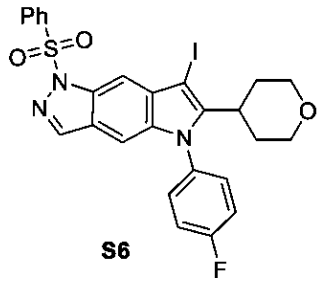
【０３２４】

調製Ｓ６

５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－１－（フェニルスルホニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｓ６）

【化１５２】





ステップ１．１－（ベンゼンスルホニル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ１５）の合成

ＴＨＦ（１２０ｍＬ）中の５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＣ１３（１０ｇ、２９．８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＫＯｔＢｕ（４．２ｇ、３７．３ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を１０分間撹拌した。塩化ベンゼンスルホニル（４．４ｍＬ、３４．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで、室温でさらに１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、次いで、飽和NH_4ClおよびCH_2Cl_2を添加した。有機層を分離し、乾燥させた。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ＥｔＯＡｃ中０～６０％CH_2Cl_2）による精製により、約５％のＣ１３を含有する白色固体として生成物（１１．８ｇ、８３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３８（ｔ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０４－７．９３（ｍ，２Ｈ），７．５７－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３０（ｍ，３Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０８－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．３７（ｔｄ，Ｊ＝１１．８，２．３Ｈｚ，２Ｈ），２．８２（ｄｄｔ，Ｊ＝１１．５，８．０，３．９Ｈｚ，１Ｈ），１．９８－１．７０（ｍ，５Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４７６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３２５】

ステップ２．１－（ベンゼンスルホニル）－５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｓ６）の合成

０℃に冷却したCH_2Cl_2（１．５２Ｌ）中の１－（ベンゼンスルホニル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＣ１５（１５１．８ｇ、３１９．２ｍｍｏｌ）の溶液に、１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（７４．５ｇ、３２１．２ｍｍｏｌ）を４５分間にわたってほぼ４等分で添加し、１５分間隔で添加した。各添加後、わずかな発熱が観察され、内部温度が、約２℃まで上昇した。反応混合物を室温に加温し、一晩撹拌した。CH_2Cl_2（５００ｍＬ）を添加し、反応物を１５分間撹拌した。水（１Ｌ）を添加し、続いて１Ｍチオ硫酸ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）を添加した。混合物を２０分間撹拌し、次いで、有機層を分離し、水層をCH_2Cl_2（５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、およびブライン（各１．５Ｌ）で連続して洗浄した。次い

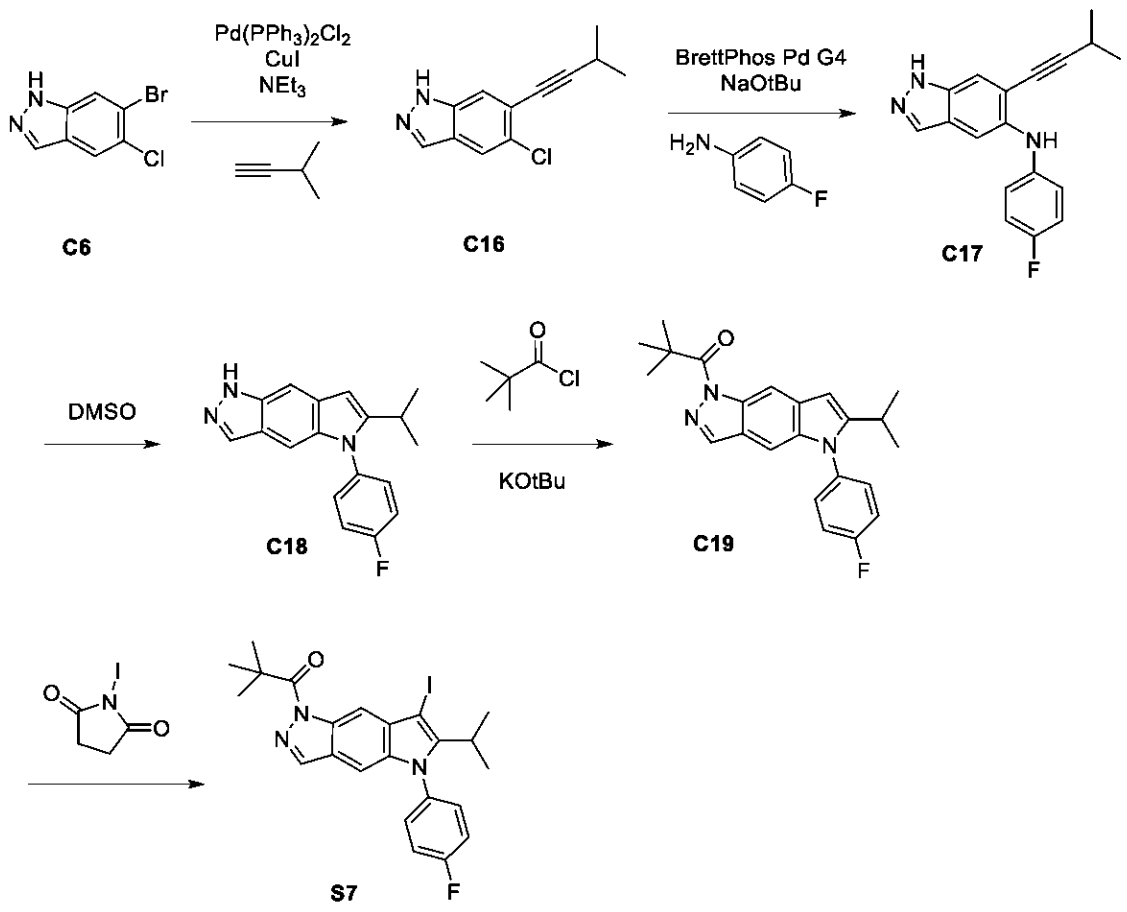
で、有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、濃縮して、固体残留物を得た。残渣を、ＭＴＢＥ（５００ｍＬ）で処理し、次いで９０分間撹拌した。得られた固体を濾過により単離し、ＭＴＢＥ（２×２００ｍＬ）で洗浄し、吸引下で３０分間乾燥させた。固体をさらに真空下（２ｍｂａｒ、７５℃）で３０分間乾燥させ、淡いクリーム色の結晶として生成物を得た。１－（ベンゼンスルホニル）－５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（１８１．４ｇ、９４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．５１（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｔ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８７－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．７１－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．４５（ｍ，６Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９６－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．２２（ｔｄ，Ｊ＝１１．８，１．９Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｔｔ，Ｊ＝１２．４，３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２９（ｑｄ，Ｊ＝１２．６，４．４Ｈｚ，２Ｈ），１．６３（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，３．５Ｈｚ，２Ｈ）。１９Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ－１１１．７８。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ６０２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３２６】

調製Ｓ７

１－（５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－イソプロピルピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン（Ｓ７）

【化１５３】



ステップ１．５－クロロ－６－（３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール（Ｃ１６）の合成

Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（１．７ｇ、２．４ｍｍｏｌ）を、Ｅｔ$_{3}$Ｎ（１００ｍＬ）および１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）中の３－メチルブタ－１－イン（１０．７ｍＬ、１０４．６ｍｍｏｌ）、６－ブロモ－５－クロロ－１Ｈ－インダゾールＣ６（１０．４ｇ、４４．９ｍｍｏｌ）、およびＣｕＩ（４９７ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）の窒素パージ溶液

に添加した。この溶液をＰａｒｒボトル内で９０℃で一晩撹拌し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）およびメタノールを添加し、混合物を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）によるＣｅｌｉｔｅ（登録商標）吸着混合物の精製により、生成物（７．０ｇ、７１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ１０．１７（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｔ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），２．８８（七重線，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ２１９．０４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３２７】

ステップ２．Ｎ－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－６－（３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミン（Ｃ１７）の合成

ｔ－ブタノール（４５ｍＬ）および１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）を、４－フルオロ－３－メチルアニリン（２．１ｇ、１６．８ｍｍｏｌ）、５－クロロ－６－（３－メチルブタ－１－イニル）－１Ｈ－インダゾールＣ１６（２．３ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）、ｔ－ブトキシドナトリウム（３．９ｇ、４０．６ｍｍｏｌ）、およびＢｒｅｔｔＰｈｏｓ ＰｄＧ４触媒（２８０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を含有するフラスコに添加した。混合物を脱気し、N_2下、１００℃で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタンに再溶解し、水で洗浄した。有機層を、相分離器に通過させることによって乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）により、生成物（１．９ｇ、５８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．９３（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｓ，１Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），７．０２－６．９１（ｍ，１Ｈ），６．８７－６．７１（ｍ，２Ｈ），２．７５（ｍ，１Ｈ），２．１５（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，３Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ３０８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３２８】

ステップ３．５－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－６－イソプロピル－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ１８）の合成

ＤＭＳＯ（２．３ｍＬ）中のＮ－（４－フルオロ－３－メチル－フェニル）－６－（３－メチルブタ－１－イニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミンＣ１７（２５４ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）の溶液を、マイクロ波条件下、１５０℃で３０分間加熱した。反応混合物を、水（３０ｍＬ）中に注ぎ、４時間撹拌した。得られた固体を濾過し、５０℃で真空下で乾燥させて、生成物（１４３ｍｇ、５３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．５８（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．２７（ｍ，３Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０３－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，３Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ３０８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３２９】

ステップ４．１－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｃ１９）の合成

ＴＨＦ（６００ｍＬ）中の５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＣ１８（６０ｇ、２０４．５ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃に冷却した。ＫＯｔＢｕ（２９．８ｇ、２６５．９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を０℃で１０分間撹拌させた。２，２－ジメチルプロパノイルクロリド（３４ｍＬ、２７６．３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。飽和NH_4Cl（６４０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃを添加した。水層を単離し、ＥｔＯＡｃでさらに抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（カラム：１．５ｋｇのシリカゲル。勾配：０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）による精製により、黄色固体

として生成物（６４ｇ、８３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６７（ｔ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｔ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０４－２．８８（ｍ，１Ｈ），１．６０（ｓ，９Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３７８．１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３３０】

ステップ５．１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｓ７）の合成

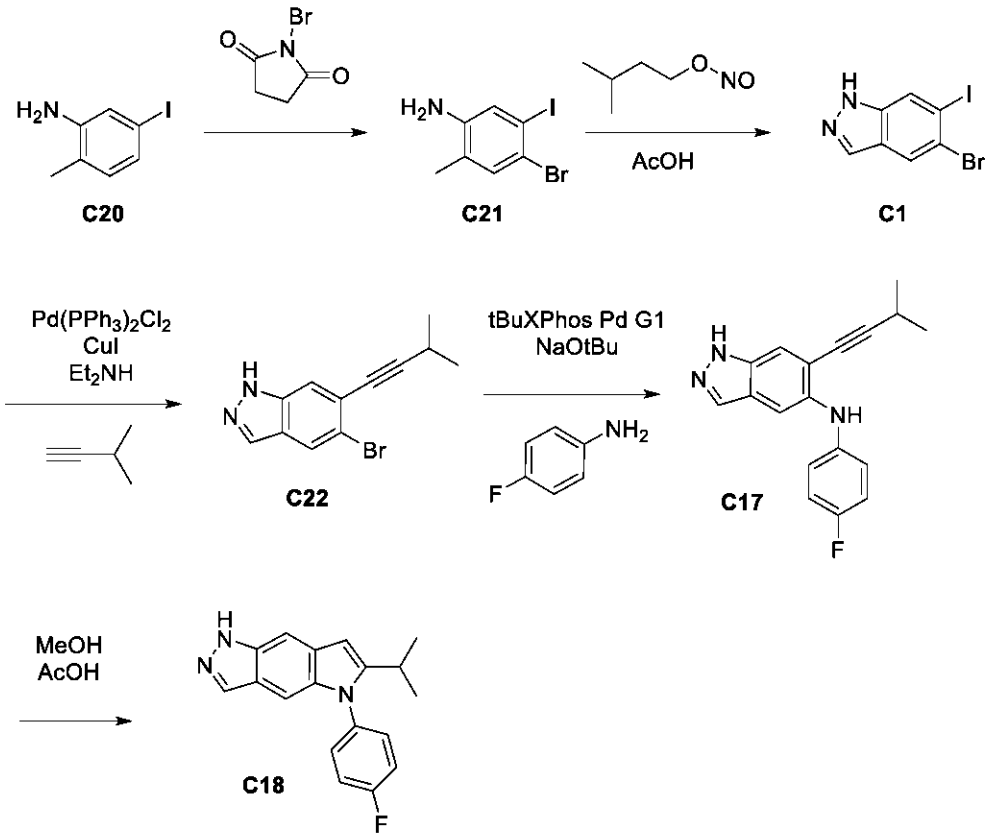
０℃に冷却したＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（７１０ｍＬ）中の１－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＣ１９（７１ｇ、１８８．１ｍｍｏｌ）の溶液に、１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（４９ｇ、２０６．９ｍｍｏｌ）を１５分間にわたって添加した。次いで、混合物を室温で０．５時間撹拌させた。さらに５００ｍＬのＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$を添加した。１ＭのＮａ$_{2}$Ｓ$_{3}$Ｏ$_{4}$溶液（１００ｍＬ）および飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液（３００ｍＬ）も添加した。有機層を分離し、追加の飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（３００ｍＬ）で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させて、茶色固体として生成物（９３ｇ、９８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６０（ｔ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３０（ｍ，３Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），３．１８（ｐ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．６１（ｓ，９Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５０４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３３１】

Ｃ１８の代替的な調製

５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ１８）

【化１５４】



ステップ１．４－ブロモ－５－ヨード－２－メチルアニリン（Ｃ２１）の合成

ＤＭＦ（３Ｌ）中の５－ヨード－２－メチルアニリンＣ２０（６００ｇ、２．６ｍｏｌ）の溶液に、－６℃で、Ｎ－ブロモスクシンイミド（４６０ｇ、２．６ｍｏｌ）を約４５分間にわたって５回に分けて添加した（－３～－７℃の温度に維持する）。混合物を、－５～－８℃で５５分間撹拌した。混合物を、０．５Ｍ $Na_2S_2O_3$（２００ｍＬ）を添加し、次いで氷／水（４．８ｋｇ）に４分間にわたって添加することによってクエンチした。スラリーが形成され、＋１０℃までの放熱が観察された。混合物を追加の冷水（１Ｌ）で希釈し、約１０℃で１時間撹拌し、濾過し、水（１．５Ｌ）で洗浄した。固体を４５℃で真空下で乾燥させ、オフホワイト色の固体として生成物（７７９ｇ、９７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．２５（ｓ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），３．６０（２Ｈ，ｓ），２．０５（３Ｈ，ｓ）。

【０３３２】

ステップ２．５－ブロモ－６－ヨード－１Ｈ－インダゾール（Ｃ１）の合成

ＡｃＯＨ（４．２Ｌ）中のＣ２１（７９１ｇ、２．５ｍｏｌ）の溶液に、４４℃で１時間にわたって亜硝酸イソペンチル（３３３ｇ、２．８ｍｏｌ）を添加した。反応物を５５℃まで発熱させ、次いで５５～６４℃の間で保持した。混合物を５５℃で３０分間撹拌し、次いで５０℃まで冷却した。２０℃まで冷却し続けながら、氷冷水（４．２Ｌ）を１５分間にわたって添加した。スラリーを２０℃で２５分間撹拌し、濾過し、水（２Ｌ）で洗浄した。粗製の橙色の固体を、真空下で５０℃で乾燥させた。次いで、固体を、ＭｅＣＮ（２．２５Ｌ）中で室温で３０分間粉砕し、濾過し、ＭｅＣＮ（約７５０ｍＬ）で洗浄して橙色の固体として生成物（６７９ｇ、８３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．２５（１Ｈ，ｓ），８．２２（１Ｈ，ｓ），８．２０（１Ｈ，ｓ），８．０５（１Ｈ，ｓ）。

【０３３３】

ステップ３．５－ブロモ－６－（３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール（Ｃ２２）の合成

ＤＭＦ（１０Ｌ）中のＣ１（２７３８ｇ、８．５ｍｏｌ）の溶液を、４回の真空／窒素サイクルで脱酸した。混合物を６℃に冷却し、次いでジエチルアミン（１．５４ｋｇ、２１．１ｍｏｌ）および３－メチル－１－ブチン（６５２ｇ、９．５７ｍｏｌ）を添加した。混合物を、窒素圧力を使用して、ヨウ化銅（Ｉ）（３２ｇ、１６８ｍｍｏｌ）および$PdCl_2(PPh_3)_2$（１１５ｇ、１６４ｍｍｏｌ）を含有する不活性な２０Ｌのオートクレーブに移した。オートクレーブを密閉し、窒素を使用して５ｐｓｉまで加圧し、次いで８５℃まで１５時間加熱した。圧力は、最初は２３ｐｓｉに増加させ、次いで、３－メチル－１－ブチンを消費するにつれて、徐々に１５ｐｓｉに低減させた（約８時間後に圧力が低下しなくなり、これはおそらく完全な反応を示す）。混合物を２０℃に冷却し、次いで３７％塩酸（１．５ｋｇ、１４．９ｍｏｌ）、水（１３．７Ｌ）、およびＭＴＢＥ（８．７Ｌ）の混合物に、５℃［２６℃まで発熱］で添加した。層を分離し、有機層を水（８Ｌ）および飽和食塩水（２Ｌ）の混合物で洗浄し、次いで、飽和ブライン（３Ｌ）で洗浄した。水層を、ＭＴＢＥ（５Ｌ、次いで３Ｌ）で順次再抽出した。組み合わせた有機物を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で乾燥するまで濃縮した。残渣をジクロロメタン（２Ｌ）中で３５℃で粉砕し、ヘキサン（２Ｌ）で徐々に希釈し、２０℃まで冷却した。スラリーを濾過し、１：１のジクロロメタン：ヘキサン（１．５Ｌ）で洗浄し、４０℃で真空下で乾燥させて、淡褐色固体として生成物（１４９２ｇ、６７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ１０．６（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），２．８５（ｍ，１Ｈ），１．３２（ｄ，９Ｈ）。

【０３３４】

ステップ４および５．Ｃ１７および５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ１８）の合成

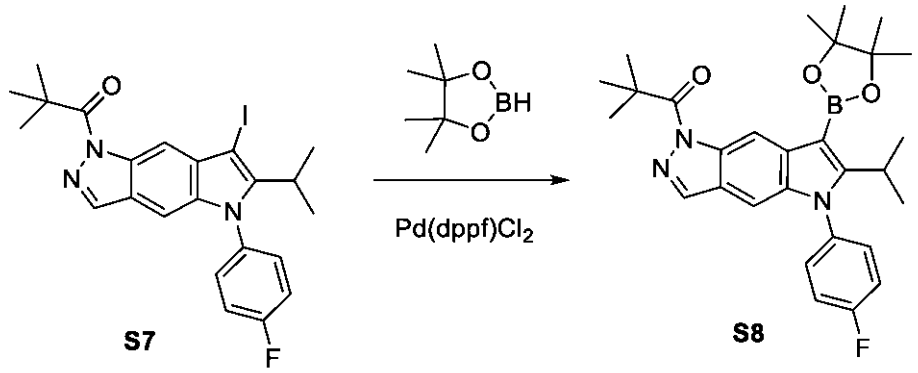
５０Ｌのガラス反応器に、Ｃ２２（２９７３ｇ、１１．３ｍｏｌ）、４－フルオロアニリン（１４１９ｇ、１２．８ｍｏｌ）、およびＴＨＦ（２９Ｌ）を添加した。この溶液を、窒素（５回）で真空パージし、３℃に冷却した。ｔ－ブトキシドナトリウム（３．４７ｋｇ、３６ｍｏｌ）を、１ｋｇの部分で２０分間にわたって添加し、結果として１６℃まで熱上昇させた。この溶液を、窒素（５回）で真空パージし、１１℃に冷却した。ｔＢｕＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ１ ＭＴＢＥ触媒（２００ｇ、０．２ｍｏｌ）を、１時間にわたって３回に分けて添加した。３３℃までの発熱が２時間にわたって観察された。内容物を一晩撹拌し、室温に冷却した。ＨＰＬＣ分析は、Ｃ１７への変換を示した。この溶液をヘキサン（４Ｌ）で希釈し、３℃まで冷却した。酢酸を１時間にわたって添加した（２０℃までの発熱）。水（８Ｌ）を添加し、内容物を撹拌し、次いで沈降させた。下層を除去し、上層を真空蒸留によって約１０Ｌまで濃縮した。溶液をメタノール（２５Ｌ）で希釈し、約５５℃に一晩加熱した。溶液を真空蒸留により約１０Ｌまで濃縮し、１６℃まで冷却した。固体を濾過によって収集し、冷却メタノール（４Ｌ）で洗浄し、真空オーブン中で乾燥させて、茶色固体として生成物Ｃ１８（２．５２ｋｇ、収率７６％）を得た。

【０３３５】

調製Ｓ８

１－（５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン（Ｓ８）

【化１５５】



１－（５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン（Ｓ８）の合成

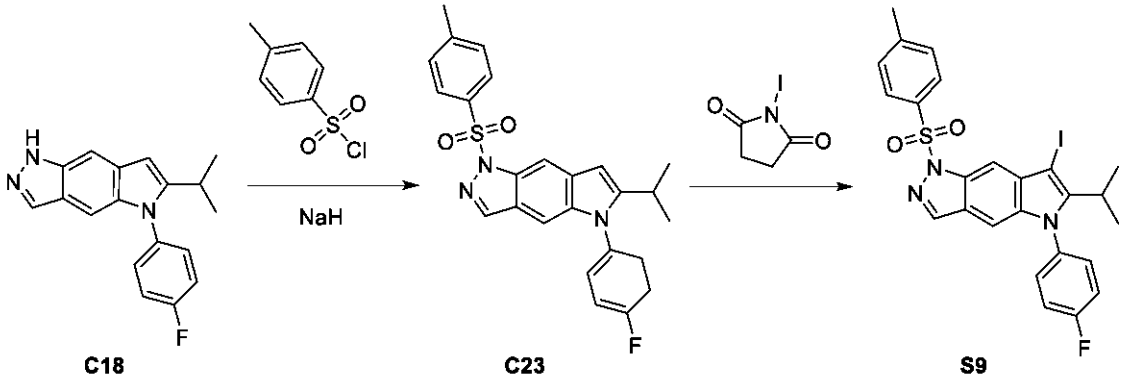
１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＳ７（３．９５ｇ、７．７ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（２３０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を含有するフラスコを排気し、窒素でパージした。ｍ－キシレン（３１ｍＬ）を添加し、混合物を脱気した。トリエチルアミン（３．４ｍＬ）および４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（２．４ｍＬ、１６．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５０℃で３時間加熱した。溶液を冷却し、濾過し、ジクロロメタンで洗浄し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の２５～１００％ジクロロメタン）によって精製して、淡橙色固体として生成物（３．０３ｇ、７７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ９．１５（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．２６（ｍ，４Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），３．２３（七重線，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），１．６１（ｓ，９Ｈ），１．４７（ｓ，１２Ｈ），１．３９（ｄｄ，Ｊ＝７．１，１．５Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ５０４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３３６】

調製Ｓ９

５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－イソプロピル－１－トシル－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｓ９）

【化１５６】



ステップ１．５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ２３）の合成

ＤＭＦ（５５ｍＬ）中の５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＣ１８（５．１３ｇ、１７．５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ$_2$下で、０℃まで冷却した。ＮａＨ（鉱油中６０ｗ／ｗ％、１．０５ｇ、２６．３ｍｍｏ

ｌ）を添加した。室温で１時間撹拌する際に、４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（５．０ｇ、２６．２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を０℃で１時間撹拌させた。水（約１００ｍＬ）を添加し、混合物を室温で撹拌した。得られた沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄し、次いでヘプタンで洗浄した。固体をCH_2Cl_2に溶解し、相分離器を通して濾過した。CH_2Cl_2中の生成物の溶液をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）、続いて第２のシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：０～２０％ＥｔＯＡｃ／CH_2Cl_2）による精製により、淡黄色固体として生成物（５．５２ｇ、６８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３４（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４４－７．２３（ｍ，４Ｈ），７．２２－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９５（ｐ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４４８．３６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３３７】

ステップ２．５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－イソプロピル－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｓ９）の合成

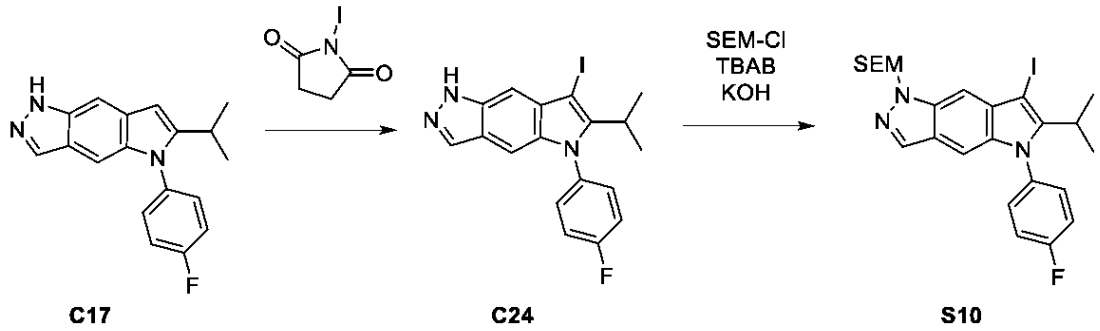
CH_2Cl_2（５５ｍＬ）中の５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＣ２３（５．５２ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）の溶液に、ヨードピロリジン－２，５－ジオン（２．９２ｇ、１２．９ｍｍｏｌ）を添加し、室温で２時間撹拌させた。次いで、混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：CH_2Cl_2中の０～２０％ＥｔＯＡｃ）によって精製した。生成物画分を組み合わせ、濃縮し、CH_2Cl_2に溶解した。溶液を１Ｍチオ硫酸ナトリウムで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、淡黄色固体として生成物（５．８０ｇ、８３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３２－８．２２（ｍ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．２７（ｍ，４Ｈ），７．２６－７．１３（ｍ，２Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），３．１７（ｐ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ５７４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３３８】

調製Ｓ１０

５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－イソプロピル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｓ１０）

【化１５７】



ステップ１．５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ２４）

CH_2Cl_2（１０４ｍＬ）中の１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（３．４ｇ、１５ｍｍｏｌ）を、CH_2Cl_2（１０４ｍＬ）中の５－（４－フルオロフェニル）－６

－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＣ１７（４．０ｇ、１３．６ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で滴加した。混合物を、室温で６０分間撹拌した。次いで、反応混合物を１Ｍのチオ亜硫酸ナトリウムでクエンチした。水を添加し、混合物をCH_2Cl_2（３回）で抽出した。有機相を組み合わせ、相分離器を通して濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：CH_2Cl_2中０～２０％ＥｔＯＡｃ）により、黄色固体として生成物（４．１７ｇ、７３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．０５（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．２４（ｍ，２Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．１５（七重線，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４２０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３３９】

ステップ２．２－［［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（Ｓ１０）

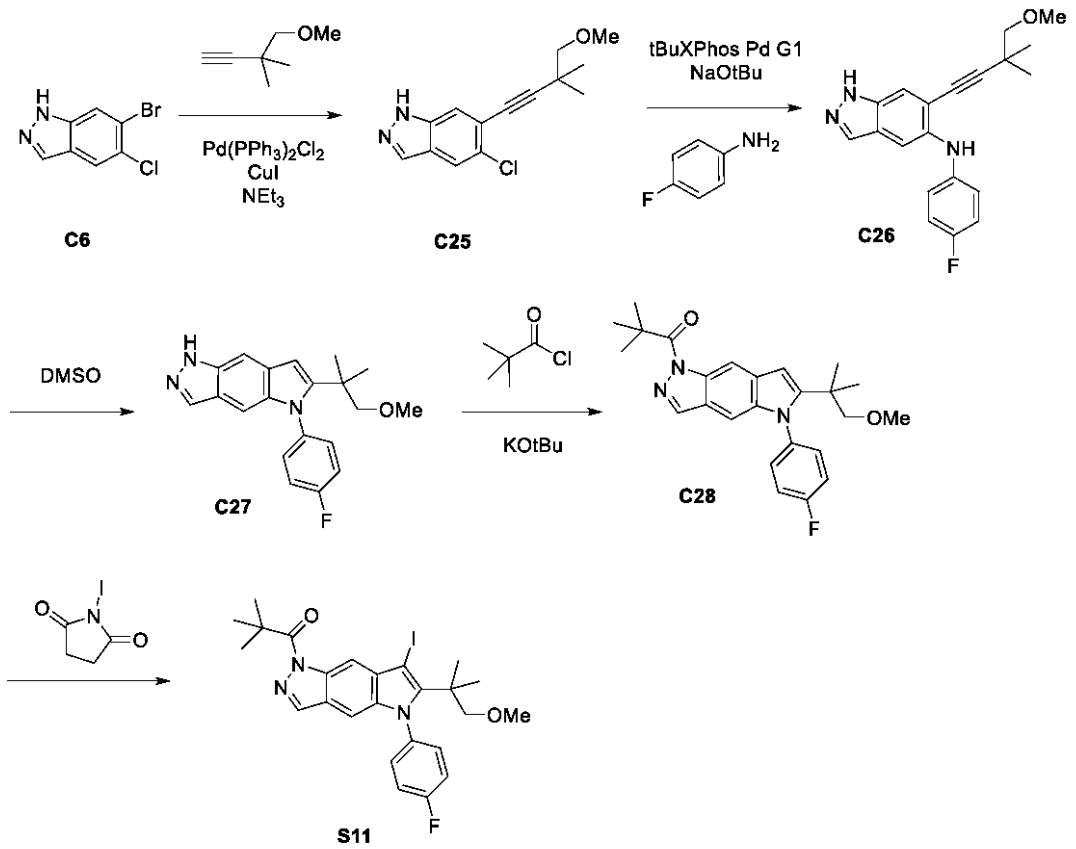
CH_2Cl_2（５ｍＬ）中の５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＣ２４（１．０８ｇ、２．６ｍｍｏｌ）およびnBu_4NBr（４１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＫＯＨ（４．５ｍＬ、１６３．９ｍｍｏｌ）およびＳＥＭ－Ｃｌ（５１０μＬ、２．９ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を、室温で一晩撹拌させた。水およびCH_2Cl_2を添加し、相を相分離器上で分離した。シリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘプタン）により、生成物（１．２ｇ、８６％）を得た。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ５５０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３４０】

調製Ｓ１１

１－（５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（１－メトキシ－２－メチルプロパン－２－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン（Ｓ１１）

【化１５８】



ステップ１．５－クロロ－６－（４－メトキシ－３，３－ジメチル－ブタ－１－イニル）－１Ｈ－インダゾール（Ｃ２５）の合成

１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）中の６－ブロモ－５－クロロ－１Ｈ－インダゾールＣ６（５．２ｇ、２２．４６ｍｍｏｌ）、ＰＰｈ$_3$（３５５ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（４７３ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（２５７ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）、およびＥｔ$_3$Ｎ（４０ｍＬ）の溶液を、窒素でパージした。４－メトキシ－３，３－ジメチル－ブタ－１－イン（３．５ｇ、３１．５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１１０℃で１．５時間加熱した。冷却時に、白色固体が沈殿した。反応物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）を通して濾過して、ＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：０～８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）によって精製して、茶色固体として生成物（３．５ｇ、５９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ１０．２７（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝０．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），３．４９（ｓ，３Ｈ），３．４２（ｓ，２Ｈ），１．３８（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ２６３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３４１】

ステップ２．Ｎ－（４－フルオロフェニル）－６－（４－メトキシ－３，３－ジメチル－ブタ－１－イニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミン（Ｃ２６）の合成

ｔＢｕＯＨ（６０ｍＬ）中の５－クロロ－６－（４－メトキシ－３，３－ジメチル－ブタ－１－イニル）－１Ｈ－インダゾールＣ２５（４．３ｇ、１６．３７ｍｍｏｌ）、４－フルオロアニリン（２．５ｍＬ、２６．４ｍｍｏｌ）、ＮａＯｔＢｕ（４．０９ｇ、４２．６ｍｍｏｌ）の懸濁液を、窒素でパージした。ｔＢｕＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ１（５６３ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を、さらに１０分間、窒素でパージした。混合物を９０℃で１時間加熱した。さらに１．４％のｔＢｕＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ１触媒（約１５０ｍｇ）を添加し、混合物をさらに１時間加熱還流させた。次いで、さらなる分量のｔＢｕＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ１（８０ｍｇ）触媒を加え、混合物を１．５時間加熱還流させた

。混合物を真空中で濃縮し、次いで飽和NH_4ClおよびＥｔＯＡｃを添加した。層を分離し、水層をさらにＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：０～８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）による精製により、生成物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３３８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３４２】

ステップ３．５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ２７）の合成

ＤＭＳＯ（２６ｍＬ）中のＣ２６の溶液を１６０℃で２時間加熱した。冷却時、５０％飽和$NaHCO_3$溶液（１２０ｍＬ）を添加した。混合物を、ＥｔＯＡｃ（２回）で抽出した。有機層を濃縮して、灰色固体として生成物（５ｇ、９１％）を得、これをさらに精製せずに使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ９．８９（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｔ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．１９（ｍ，２Ｈ），６．８８（ｓ，１Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２７（ｓ，３Ｈ），３．２３（ｓ，２Ｈ），１．３３（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４２２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３４３】

ステップ４：－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｃ２８）

ＴＨＦ（７０ｍＬ）中の５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＣ２７（６ｇ、１７．８ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃まで冷却し、ＫＯｔＢｕ（２．７ｇ、２４．１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１０分間撹拌した。２，２－ジメチルプロパノイルクロリド（２．９ｍＬ、２３．６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をさらに１時間撹拌させた。飽和NH_4ClおよびＥｔＯＡｃを添加した。層を分離し、水層を追加のＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせたＥｔＯＡｃ層を乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～４０％ＥｔＯＡｃ）により、鮮黄色固体として生成物（５．２ｇ、６９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６４（ｔ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２３（ｍ，２Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２７（ｓ，３Ｈ），３．２３（ｓ，２Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，９Ｈ），１．３３（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４２２．３［Ｍ＋１］＋。

【０３４４】

ステップ５．１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（２－メトキシ－１，１－ジメチルエチル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｓ１１）の合成

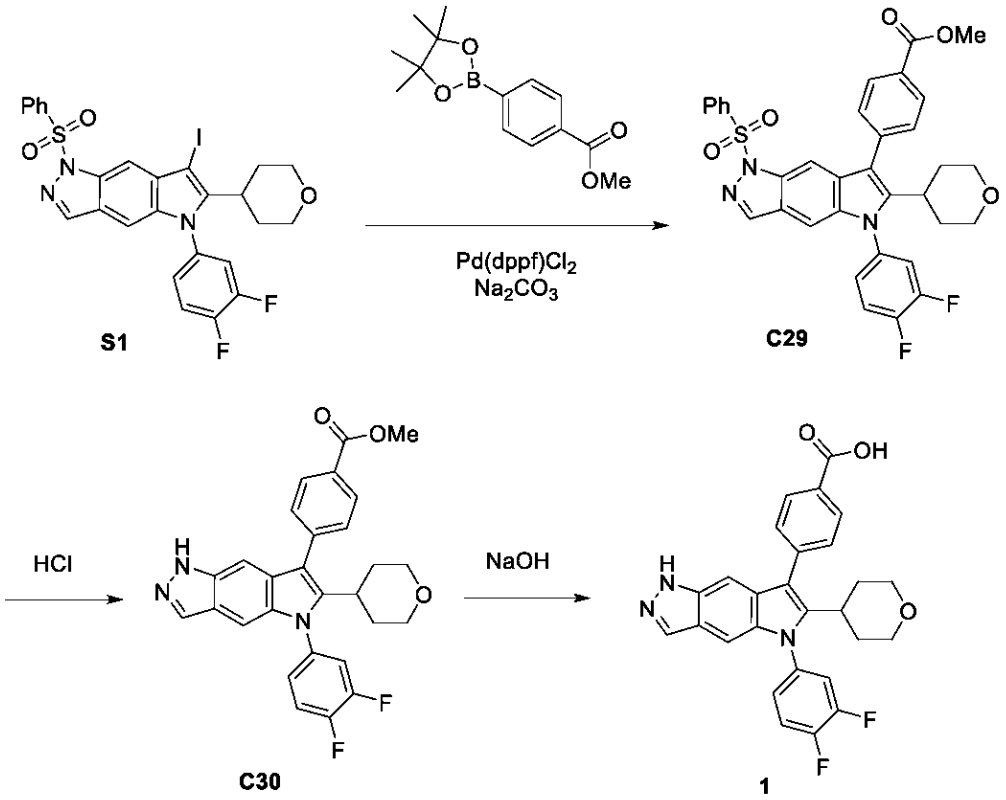
CH_2Cl_2（４２ｍＬ）中の１－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＣ２８（４．２ｇ、９．９６ｍｍｏｌ）の溶液に、１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（２．４７ｇ、１０．９８ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を室温で１時間撹拌させた。CH_2Cl_2（１００ｍＬ）を添加し、続いて、１Ｎ　$Na_2S_3O_4$および$NaHCO_3$を添加した。有機層を追加の$NaHCO_3$で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、黄色固体として生成物（５．２ｇ、９５％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６７（ｔ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．１７（ｍ，２Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｓ，２Ｈ），３．２６（ｓ，３Ｈ），１．６０（ｓ，９Ｈ），１．４２（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５４８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３４５】

化合物１

４－［５－（３，４－ジフルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１）

【化１５９】



ステップ１．メチル４－［１－（ベンゼンスルホニル）－５－（３，４－ジフルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ２９）の合成

１－（ベンゼンスルホニル）－５－（３，４－ジフルオロフェニル）－７－ヨード－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＳ１（５０００ｍｇ、７．６ｍｍｏｌ）、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）ベンゾエート（４ｇ、１５．３ｍｍｏｌ）および$PdCl_2(dppf)_2$（３００ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の混合物をバイアルに入れ、窒素でパージした。１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）および炭酸ナトリウム（１１ｍＬの２Ｍ、２２．０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を窒素で１０分間パージした。次いで、混合物をマイクロ波条件下、９０℃で６０分間加熱した。水およびCH_2Cl_2を添加し、水層および有機層を分離した。有機層を真空中で濃縮し、粗生成物混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／CH_2Cl_2）によって精製して、ベージュ色の固体として生成物（４ｇ、８３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．４９（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，２Ｈ），７．７１（ｑｔ，Ｊ＝１５．０，８．４Ｈｚ，６Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，３Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，２Ｈ），３．１４（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），３．０１（ｄｔ，Ｊ＝１０．９，６．６Ｈｚ，１Ｈ），１．７３－１．５３（ｍ，４Ｈ）。

【０３４６】

ステップ２．メチル４－［５－（３，４－ジフルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ３０）の合成

ＭｅＣＮ（３．６ｍＬ）中のメチル４－［１－（ベンゼンスルホニル）－５－（３，４

－ジフルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートＣ２９（４０５ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）の溶液に、１，４－ジオキサン中のＨＣｌ（１．６ｍＬの４Ｍ、６．４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を７０℃に一晩加熱した。水（１．１ｍＬ）を添加し、混合物を７０℃にさらに３０分間加熱した。水およびCH_2Cl_2を添加し、相を相分離器上で分離した。有機層を真空中で濃縮した。逆相クロマトグラフィー（カラム：Ｃ１８。勾配：０．１％のギ酸を含む水中の０～１００％のＭｅＣＮ）による精製により、生成物を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。（１７５ｍｇ、５６％）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４８８．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３４７】

ステップ３．４－［５－（３，４－ジフルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１）の合成

ＴＨＦ（７．５ｍＬ）およびＭｅＯＨ（３．８ｍＬ）中のメチル４－［５－（３，４－ジフルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートＣ３０（２９１ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）の溶液を、ＮａＯＨ（３ｍＬの１Ｍ、３．０ｍｍｏｌ）で処理し、５０℃で３０分間加熱した。反応混合物を冷却し、２ＮのＨＣｌを添加することによってｐＨを３に調整した。水およびCH_2Cl_2を添加し、相を相分離器上で分離した。有機層を真空中で濃縮し、混合物を逆相クロマトグラフィー（カラム：Ｃ１８。勾配：０．１％のギ酸を含む水中の０～１００％ＭｅＣＮ）によって精製した。生成物をＭＢＴＥで粉砕し、次いでCH_2Cl_2／ＭｅＯＨに溶解した。２００ｍｇのＭＰ－ＴＭＴ樹脂（Ｐｄスカベンジャー）を添加し、混合物を３時間撹拌した。混合物を濾過し、CH_2Cl_2およびＭｅＯＨで洗浄した後、ヘプタンおよびＭＢＴＥでフラッシュした。逆相クロマトグラフィー（カラム：Ｃ１８。勾配：０．１％のギ酸を含む水中の０～１００％ＭｅＣＮ）によるさらに精製し、次いで、真空下で乾燥させることにより、生成物（１２５．４ｍｇ、４４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．０２（ｓ，１Ｈ），１２．６１（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｑ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），３．８４－３．５９（ｍ，２Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），３．００（ｓ，１Ｈ），１．６８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４７４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

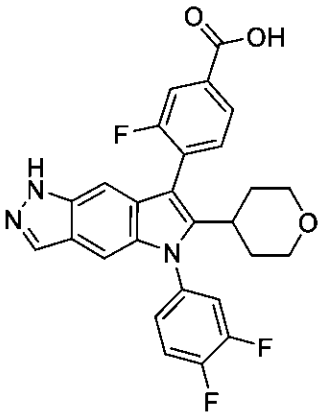
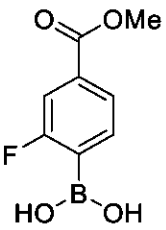
【０３４８】

化合物２～５

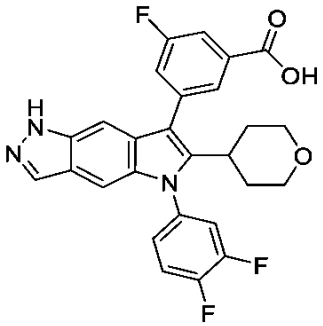
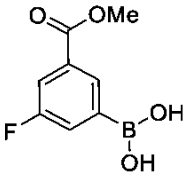
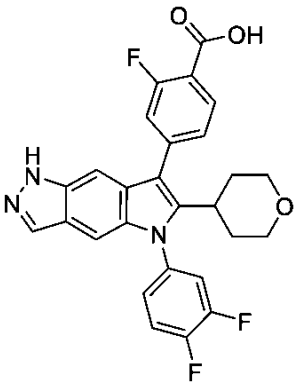
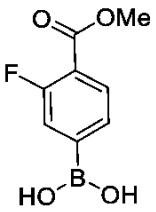
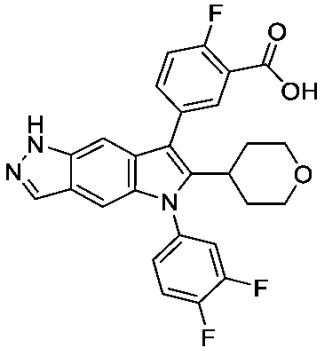
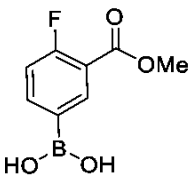
化合物１について記載された方法に従って、化合物２～５（表２）を、適切なボロン酸エステルまたはボロン酸からの中間体Ｓ１からの２つまたは３つのステップで調製した。方法における任意の修正は、表２および添付の脚注に記載される。場合によっては、鈴木カップリング反応は、触媒としてＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３、塩基としてK_3PO_4を使用して行われる。

【表２－１】

表２．化合物２～５の調製方法、構造、物理化学データ

化合物	方法/生成物	ボロン酸またはエステル	^{1}H NMR; LCMS m/z[M+H]$^+$
2	S1 からの化合物 1[1] 		^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.38(s, 1H), 12.61 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.62 (m, 2H), 7.55 - 7.43 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 2H), 3.12 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.76 - 1.50 (m, 4H)。LCMS m/z 492.2[M+H]$^+$。

【表２－２】

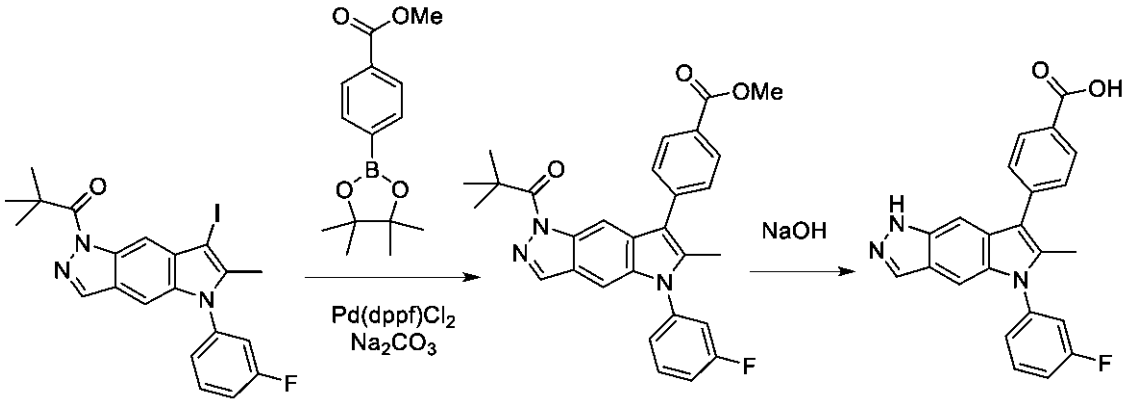
3	S1 からの化合物 1[1] 		^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.45(s, 1H), 12.61 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 2H), 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.21 (d, J = 16.2 Hz, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 2.98 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.74 - 1.56 (m, 4H)。LCMS m/z 492.4[M+H]$^+$。
4	S1 からの化合物 1[2] 		^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.30(s, 1H), 12.64 (s, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 2H), 7.86 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.76 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.75 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.20 - 3.09 (m, 2H), 3.08 - 2.96 (m, 1H), 1.76 - 1.57 (m, 4H)。LCMS m/z 492.3[M+H]$^+$。
5	S1 からの化合物 1[1] 		^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.41(s, 1H), 12.60 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.18 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 3.12 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 1.74 - 1.55 (m, 4H)。LCMS m/z 492.4[M+H]$^+$。

【表２－３】

[1] ステップ１．８５℃で１時間、１，４－ジオキサン中のＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３、K_3PO_4。ステップ２．７０℃での、４ＭのＨＣｌ、ＭｅＣＮ；ステップ３．５５℃での、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ中の２ＭのＮａＯＨ

[2] エステル加水分解およびスルホンアミド脱保護は、５５℃でＭｅＯＨ／ＴＨＦ中の２ＭのＮａＯＨを使用して単一ステップで行われた。

【０３４９】
化合物６
４－［５－（３－フルオロフェニル）－６－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（６）
【化１６０】

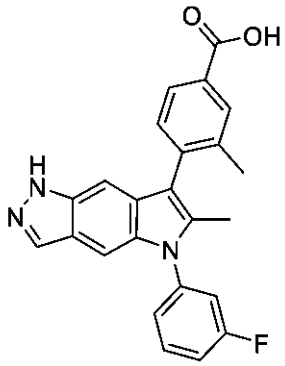
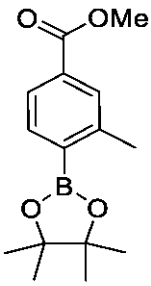


ステップ１．メチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（３－フルオロフェニル）－６－メチル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ３１）の合成
反応バイアル中の１－［５－（３－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－メチル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＳ２（３８ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、メチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾエート（４１ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下で入れた。１，４－ジオキサン（５００μＬ）および炭酸ナトリウム（２５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を窒素でパージした。反応物を、９０℃で６０分間加熱した。水およびCH_2Cl_2を添加した。有機層を、相分離器に通過させ、真空中で濃縮して、粗生成物（３７．４ｍｇ、１００％）を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４８４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０３５０】
ステップ２．４－［５－（３－フルオロフェニル）－６－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（６）の合成
水酸化ナトリウム（１０００μＬ、１ｍｍｏｌ）を、メタノール（２ｍＬ）およびＴＨＦ（２ｍＬ）中のメチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（３－フルオロフェニル）－６－メチル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートＣ３１（３７．４ｍｇ、１００％）の溶液に添加した。混合物を５０℃で２時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、酢酸で酸性化し、ＤＭＳＯ（２ｍＬ）で希釈した。逆相ＨＰＬＣ（方法：Ｃ１８　Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅカラム（３０×１５０ｍｍ、５ミクロン）。勾配：０．２％のギ酸を含むH_2O中の１０～１００％ＭｅＣＮ）による精製より、生成物（１９．３ｍｇ、６２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．９２（ｓ，１Ｈ），１２．６９（ｓ，１Ｈ），８．１５－８．０７（ｍ，２Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８－７．６６（ｍ，３Ｈ），７．６４（ｔ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄｔ，Ｊ＝１０．０，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．３７（ｍ，３Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３８６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０３５１】
化合物７～１０
化合物７～１０を、化合物６について記載されるように、２つのステップでＳ２または

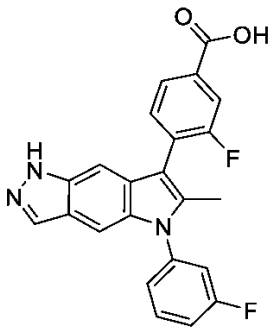
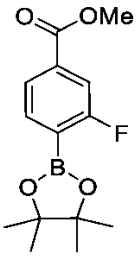
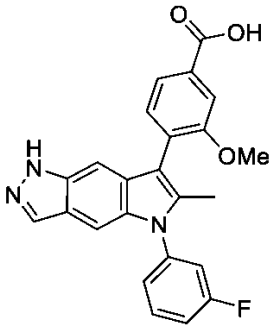
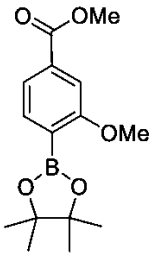
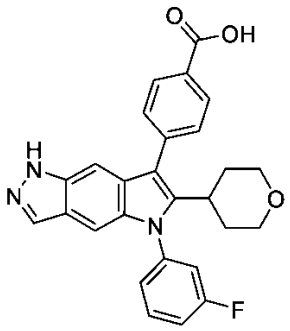
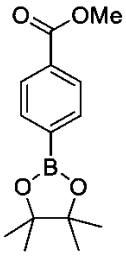
Ｓ３、および適切なボロン酸またはボロン酸エステルから調製した。

【表３－１】

表３．化合物７～１０の調製方法、構造、物理化学データ

化合物	方法/生成物	ボロン酸またはエステル	^{1}H NMR; LCMS m/z[M+H]$^+$
7	S2 からの化合物 6[1] 		^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.95(s, 1H), 12.60 (s, 1H), 8.04 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.61 (m, 1H), 7.57 (dt, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 7.52- 7.44 (m, 3H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。LCMS m/z 400.3[M+H]$^+$。

【表３－２】

8	S2 からの化合物 6[1] 		^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.27(s, 1H), 12.68 (s, 1H), 8.05 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 10.7, 1.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.66 (m, 2H), 7.58 (dt, J = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 4H), 2.30 (d, J = 1.4 Hz, 3H)。LCMS m/z 404.11[M+H]$^+$。
9	S2 からの化合物 6[1] 		^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.02(s, 1H), 12.61 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 3H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 3H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。LCMS m/z 416.37[M+H]$^+$。
10	S3 からの化合物 6[1] 		^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.00(s, 1H), 12.60 (s, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 2H), 8.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.60 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.24 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.18 - 2.94 (m, 3H), 1.75 - 1.57 (m, 4H)。LCMS m/z 456.37[M+H]$^+$。

【表３－３】

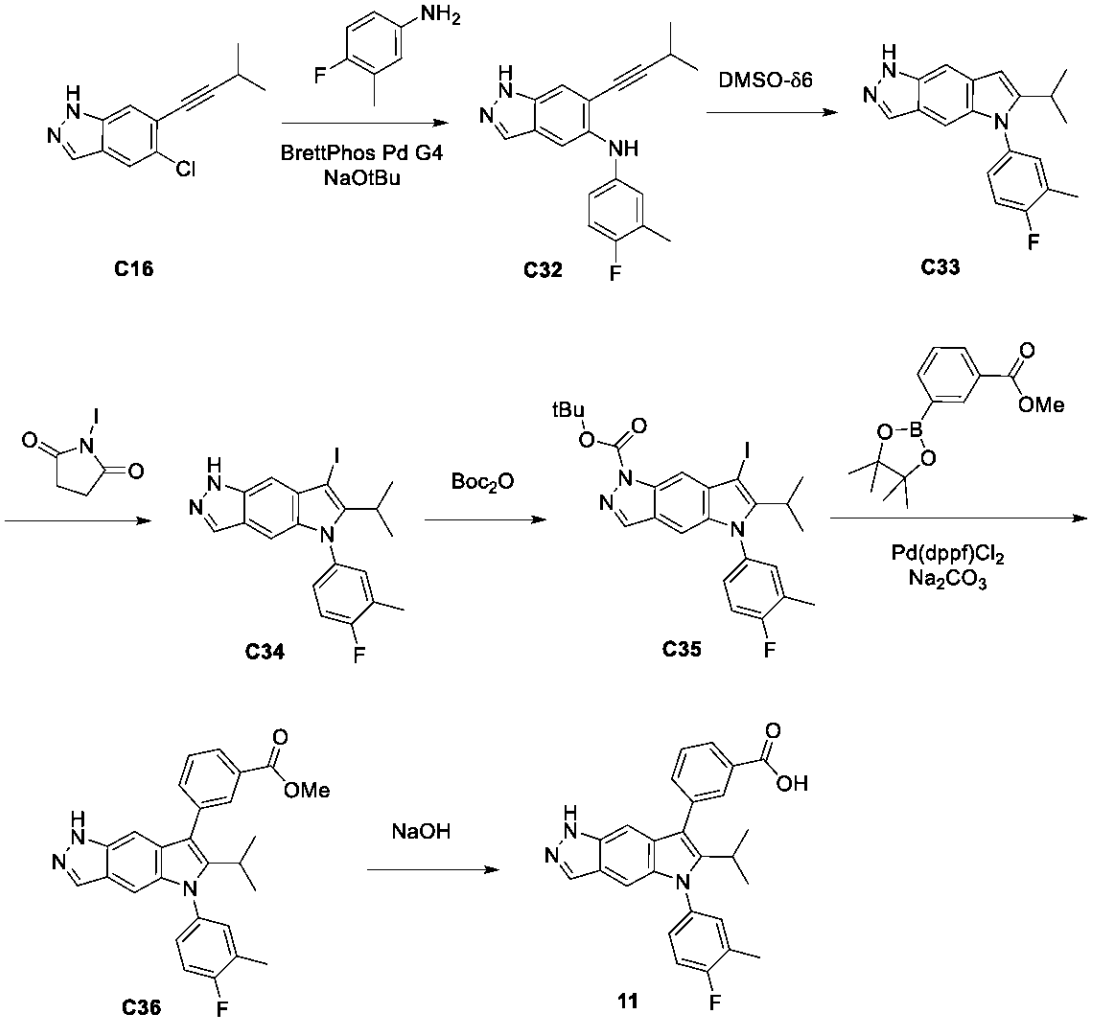
[1] 逆相ＨＰＬＣ（方法：Ｃ１８　Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅカラム（３０×１５０ｍｍ、５ミクロン）。勾配：０．２％のギ酸を含むH_2O中の１０～１００％ＭｅＣＮ）による精製。

【０３５２】

化合物１１

３－［５－（４－フルオロ－３－メチル－フェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ

［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１１）
【化１６１】



ステップ１．５－クロロ－６－（３－メチルブター１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール（Ｃ３２）の合成
ｔ－ブタノール（４５ｍＬ）および１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）を、４－フルオロ－３－メチルアニリン（２．１ｇ、１６．８ｍｍｏｌ）、５－クロロ－６－（３－メチルブター１－イニル）－１Ｈ－インダゾールＣ１６（２．３ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）、ｔ－ブトキシドナトリウム（３．９ｇ、４０．６ｍｍｏｌ）、およびＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　ＰｄＧ４触媒（２８０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を含有するフラスコに添加した。混合物を脱気し、N_2下、１００℃で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタンに再溶解し、水で洗浄した。有機層を、相分離器に通過させることによって乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）により、生成物（１．９ｇ、５８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．９３（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｓ，１Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），７．０２－６．９１（ｍ，１Ｈ），６．８７－６．７１（ｍ，２Ｈ），２．７５（ｍ，１Ｈ），２．１５（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，３Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３０８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３５３】
ステップ２．５－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－６－イソプロピル－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ３３）の合成
ＤＭＳＯ（２．３ｍＬ）中のＮ－（４－フルオロ－３－メチル－フェニル）－６－（３

－メチルブタ－１－イニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミンＣ３２（２５４ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）の溶液を、マイクロ波条件下で１５０℃で３０分間加熱した。反応混合物を、水（３０ｍＬ）中に注ぎ、４時間撹拌した。得られた固体を濾過し、５０℃で真空下で乾燥させて、生成物（１４３ｍｇ、５３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．５８（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．２７（ｍ，３Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０３－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，３Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ３０８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３５４】

ステップ３．５－（４－フルオロ－３－メチル－フェニル）－７－ヨード－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ３４）の合成

１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（２８５ｍｇ、１．２６７ｍｍｏｌ）および５－（４－フルオロ－３－メチル－フェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＣ３３（４２０ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）を、ジクロロエタン（１２．６ｍＬ）で希釈し、混合物を窒素でフラッシュした。混合物を、室温で３０分間撹拌させた。Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）を加え、混合物を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～５０％ＥｔＯＡｃ）によるＣｅｌｉｔｅ（登録商標）で吸着した粗混合物の精製により、生成物（１９４．６ｍｇ、３４％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．７３（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．２９（ｍ，４Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．３３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，３Ｈ），１．３４（ｄｄ，Ｊ＝７．１，１．３Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４３４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３５５】

ステップ４．ｔｅｒｔ－ブチル５－（４－フルオロ－３－メチル－フェニル）－７－ヨード－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－カルボキシレート（Ｃ３５）の合成

CH_2Cl_2（６ｍＬ）中の５－（４－フルオロ－３－メチル－フェニル）－７－ヨード－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＣ３４（２００ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の溶液に、Boc_2O（１５０ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１８０μＬ、１．０ｍｍｏｌ）、およびＤＭＡＰ（１３．０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）であった。混合物を、２５℃で１６時間撹拌させた。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～４０％ＥｔＯＡｃ）により、位置異性体の混合物として生成物（２４０ｍｇ、９７％）を得、これを分離することなく次のステップで使用した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） 副：δ８．３９（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０２－６．８７（ｍ，３Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），２．１４（ｄｄ，Ｊ＝４．９，２．０Ｈｚ，３Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ），１．１５（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．３，７．２，３．４Ｈｚ，６Ｈ）。主：δ７．９９（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０２－６．８７（ｍ，３Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），２．９３（ｐ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１４（ｄｄ，Ｊ＝４．９，２．０Ｈｚ，３Ｈ），１．５６（ｓ，９Ｈ），１．１５（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．３，７．２，３．４Ｈｚ，６Ｈ）。

【０３５６】

ステップ５．メチル３－［５－（４－フルオロ－３－メチル－フェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ３６）の合成

ｔｅｒｔ－ブチル５－（４－フルオロ－３－メチル－フェニル）－７－ヨード－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－カルボキシレートＣ３５（７５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、メチル３－（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（３０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（3ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下でバイアルに入れた。ＤＭＦ（４００μＬ）および炭酸ナトリウム（１１μＬの２Ｍ、０．２３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を８０℃で一晩撹拌させた。混合物を真空中で濃縮した。水およびCH_2Cl_2を添加し、相を相分離器上で分離した。シリカゲル（溶出液：ヘプタン中の酢酸エチル）による精製により、生成物（１４ｍｇ、４２％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４４２．３５［Ｍ＋１］$^+$。

【０３５７】

ステップ６．３－［５－（４－フルオロ－３－メチル－フェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１１）の合成

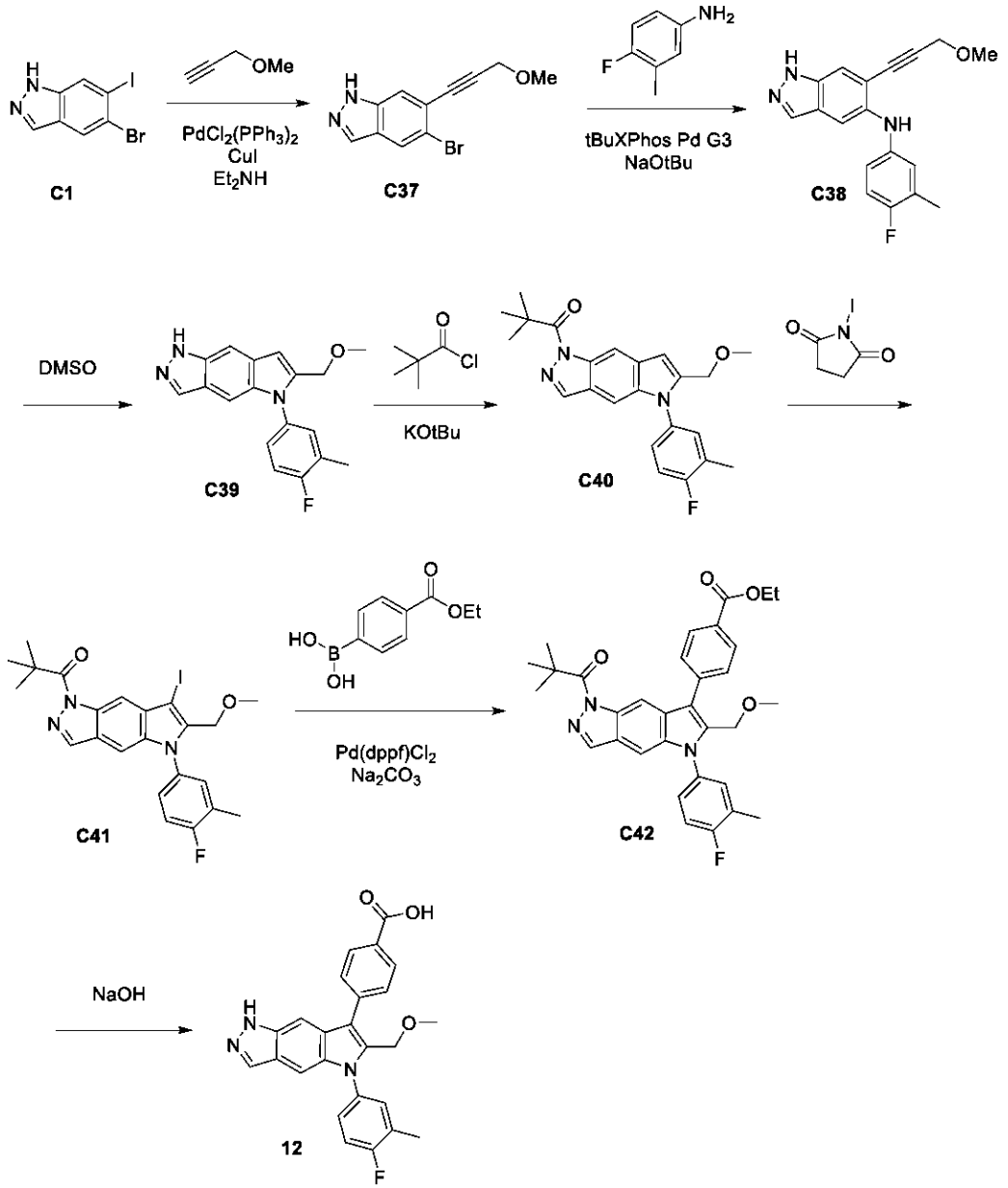
ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）およびＴＨＦ（１ｍＬ）中のメチル３－［５－（４－フルオロ－３－メチル－フェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートＣ３６（１０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ（５００μＬの１Ｍ、０．５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を５０℃で１時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。水を添加し、混合物をｐＨ２に調整した。混合物を、CH_2Cl_2によって抽出した。有機相を相分離器に通過させ、次いで真空中で濃縮して、生成物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ８．１６（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，３Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），３．１８（ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３９（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，３Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４２８．３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３５８】

化合物１２

４－［５－（４－フルオロ－３－メチル－フェニル）－６－（メトキシメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１２）

【化１６２】



ステップ１．５－ブロモ－６－（３－メトキシプロプ－１－イニル）－１Ｈ－インダゾール（Ｃ３７）の合成

ＤＭＦ（６．２ｍＬ）中の５－ブロモ－６－ヨード－１Ｈ－インダゾールＣ１（１ｇ、３．１ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素でパージした。３－メトキシプロプ－１－イン（３４２μＬ、４．１ｍｍｏｌ）、Et_2NH（９９１μＬ、９．６ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(PPh_3)_2$（１１０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、およびＣｕＩ（４４ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃で４時間加熱した。混合物を濃縮し、次いで、水およびCH_2Cl_2を添加した。有機層を、相分離器に通過させることによって分離した。シリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘプタン）による精製により、生成物（５４０ｍｇ、６６％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １３．３８（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），８．１０－８．０８（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），４．４１（ｓ，２Ｈ），３．４０（ｓ，３Ｈ）。

【０３５９】

ステップ２．Ｎ－（４－フルオロ－３－メチル－フェニル）－６－（３－メトキシプロプ－１－イニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミン（Ｃ３８）の合成

ｔｅｒｔ－ブタノール（２５．９ｍＬ）中の５－ブロモ－６－（３－メトキシプロプ－１－イニル）－１Ｈ－インダゾールＣ３７（１．６ｇ、６．０３ｍｍｏｌ）、４－フルオロ－３－メチル－アニリン（１．１ｇ、８．８ｍｍｏｌ）、ＮａＯｔＢｕ（１．０ｇ、１０．４ｍｍｏｌ）の溶液を、４０℃で１０分間、窒素でパージした。ｔＢｕＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（９５．８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を、さらに１０分間、窒素でパージした。反応混合物を７０℃に１時間加熱した。追加のｔＢｕＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（９５．８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、ＮａＯｔＢｕ（１．０ｇ、１０．４ｍｍｏｌ）、および４－フルオロ－３－メチル－アニリン（１．１ｇ、８．８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を一晩撹拌した。混合物を冷却し、真空中で濃縮した。CH_2Cl_2およびNH_4Clを添加し、層を分離して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、生成物（６４０ｍｇ、３２％）を得た。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ３１０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３６０】

ステップ３．５－（４－フルオロ－３－メチル－フェニル）－６－（メトキシメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ３９）の合成

ＤＭＳＯ（２．２ｍＬ）中のＮ－（４－フルオロ－３－メチル－フェニル）－６－（３－メトキシプロプ－１－イニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミンＣ３８（５９０ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）の溶液を、１５０℃で３０分間加熱した。水およびCH_2Cl_2を添加し、有機層を相分離器を使用して分離した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ジクロロメタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）による精製により、生成物（３１７ｍｇ、５４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．６８（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，３Ｈ），６．７１（ｓ，１Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），３．１９（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ３１０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３６１】

ステップ４．１－［５－（４－フルオロ－３－メチル－フェニル）－６－（メトキシメチル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｃ４０）

ＴＨＦ（７．１ｍＬ）中の５－（４－フルオロ－３－メチル－フェニル）－６－（メトキシメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＣ３９（３１８ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃の氷浴上でＫＯｔＢｕ（２８３μＬ、２．３ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、２，２－ジメチルプロパノイルクロリド（４９１μＬ、４．０ｍｍｏｌ）を滴加し、混合物を０℃で１時間撹拌させた。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ジクロロメタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）による精製により、生成物（２９７ｍｇ、７２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．５８（ｔ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９０－６．８８（ｍ，１Ｈ），４．４７（ｓ，２Ｈ），３．２１（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，３Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ３９４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３６２】

ステップ５．１－［５－（４－フルオロ－３－メチル－フェニル）－７－ヨード－６－（メトキシメチル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｃ４１）の合成

１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（２１８ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）を、３０分間にわたって、CH_2Cl_2（３．１ｍＬ）中の１－［５－（４－フルオロ－３－メチル－フェニル）－６－（メトキシメチル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＣ４０（２９７ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の溶液に少しずつ添加し、混合物を１時間撹拌させた。反応混合物を１Ｍ Na_2SO_3で洗浄

し、有機相を単離し、相分離器に通過させた。真空中での濃縮により、生成物（３５０ｍｇ、８０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．４８（ｔ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．２３（ｍ，２Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），３．２９（ｓ，３Ｈ），２．３７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，３Ｈ），１．５８（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５２０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３６３】

ステップ６．４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロ－３－メチル－フェニル）－６－（メトキシメチル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ４２）の合成

反応バイアル中の１－［５－（４－フルオロ－３－メチル－フェニル）－７－ヨード－６－（メトキシメチル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＣ４１（５０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、（４－エトキシカルボニルフェニル）ボロン酸（３６．８ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（３．７ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素でパージした。１，４－ジオキサン（３０２μＬ）および炭酸ナトリウム（１４７μＬの２Ｍ、０．３０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を９５℃で１時間撹拌させた。水およびＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$を添加し、相を相分離器上で分離した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１００％ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$）による精製により、生成物（３５ｍｇ、６７％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５４２．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３６４】

ステップ７．４－［５－（４－フルオロ－３－メチル－フェニル）－６－（メトキシメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１２）の合成

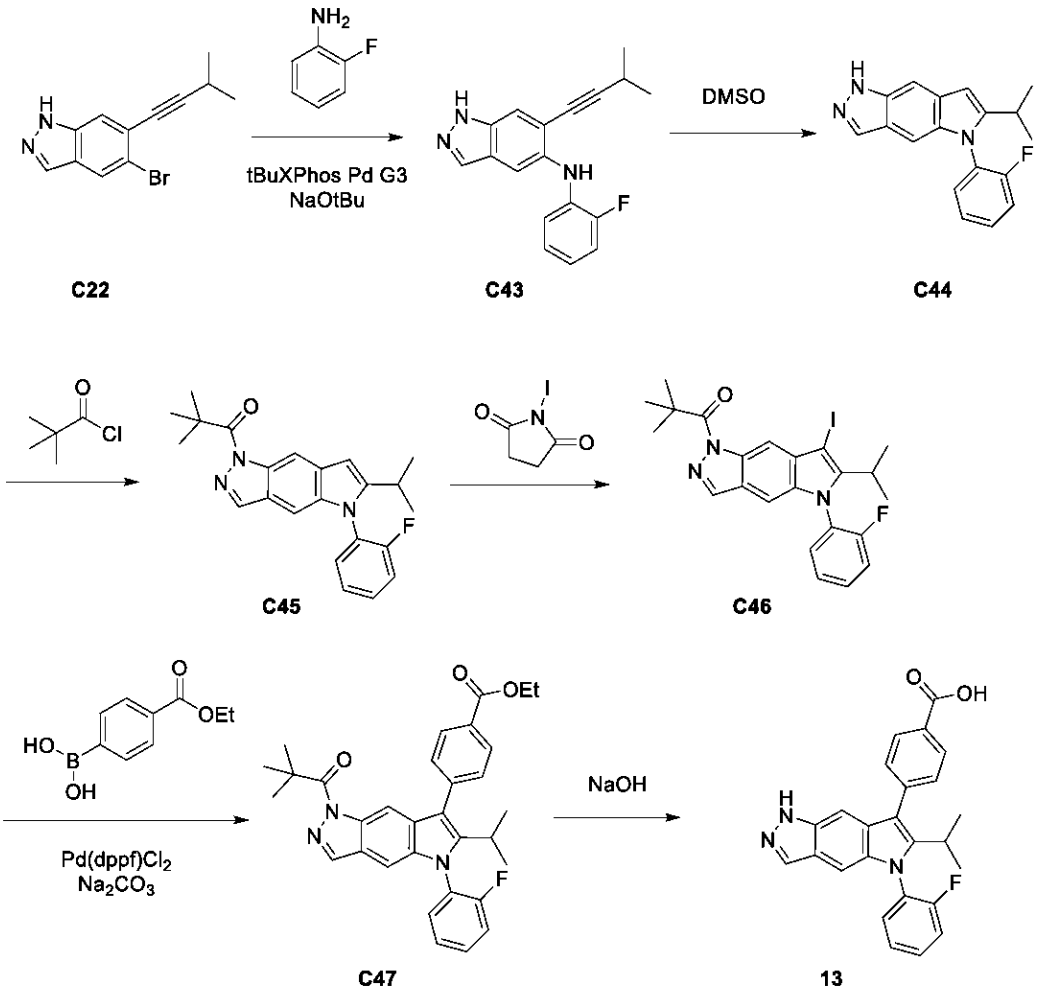
ＴＨＦ（７７８μＬ）、ＭｅＯＨ（３２７μＬ）中のエチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロ－３－メチル－フェニル）－６－（メトキシメチル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートＣ４２（３５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ（２８０μＬの１Ｍ、０．２８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で３０分間加熱し、次いで濃縮し、最小量の水に再溶解した。次いで、混合物を、ＨＣｌ（２８０μＬの１Ｍ、０．２８ｍｍｏｌ）の添加によって酸性化した。混合物を濾過し、濃縮して、生成物（２０．５ｍｇ、７１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．９７（ｓ，１Ｈ），１２．７６（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４０（ｍ，３Ｈ），４．３３（ｓ，２Ｈ），３．１７（ｓ，３Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４３０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３６５】

化合物１３

４－［５－（２－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１３）

【化１６３】



ステップ１．Ｎ－（２－フルオロフェニル）－６－（３－メチルブタ－１－イニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミン（Ｃ４３）の合成

化合物Ｃ４３を、Ｃ３８の調製について記載されたとおりに、Ｃ２２および２－フルオロアニリンから調製した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～３０％ＥｔＯＡｃ）による精製により、灰色固体として生成物（３９９ｍｇ、６７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ９．９１（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１９－７．０６（ｍ，２Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），６．５３（ｓ，１Ｈ），２．９５－２．８４（ｍ，１Ｈ），１．３３（ｄｄ，Ｊ＝６．９，１．５Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２９４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３６６】

ステップ２．５－（２－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ４４）の合成

化合物Ｃ４４を、化合物１２の調製において、Ｃ３９の合成について記載される方法を使用して、Ｃ４３から調製した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～４０％ＥｔＯＡｃ）による精製により、淡黄色固体として生成物（１２８．２ｍｇ、３５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ９．８５（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．５７－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），２．８９（七重線，Ｊ＝７．９，７．１Ｈｚ，１Ｈ），１．２７（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．６，６．８，１．８Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２９４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３６７】

ステップ３．１－［５－（２－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｃ４５）
化合物Ｃ４５を、Ｃ４０の調製について記載されるように、Ｃ４４から調製した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１５％ＥｔＯＡｃ）による精製により、約１０％のＰｉｖ－ＯＨ（ＮＭＲによる）不純物を含有する所望の生成物を得た。材料を、さらに精製することなく、次の反応に使用した（１１４．７ｍｇ、７１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），６．６０（ｓ，１Ｈ），２．８９（ｄｑ，Ｊ＝１２．６，６．２Ｈｚ，１Ｈ），１．６１（ｓ，９Ｈ），１．２９－１．２５（ｍ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ３７８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３６８】

ステップ４．１－［５－（２－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｃ４６）
化合物Ｃ４６を、Ｃ４１の調製について記載される方法を使用して、１－ヨードピロリジン－２，５－ジオンを用いてＣ４５を処理することによって調製した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１０％ＥｔＯＡｃ）により、白色固体として所望の生成物（１０６．２ｍｇ、７２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６２（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．６４－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．３３（ｍ，３Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），３．１４（ｄｑ，Ｊ＝１４．９，８．０Ｈｚ，１Ｈ），１．６２（ｓ，９Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ５０４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３６９】

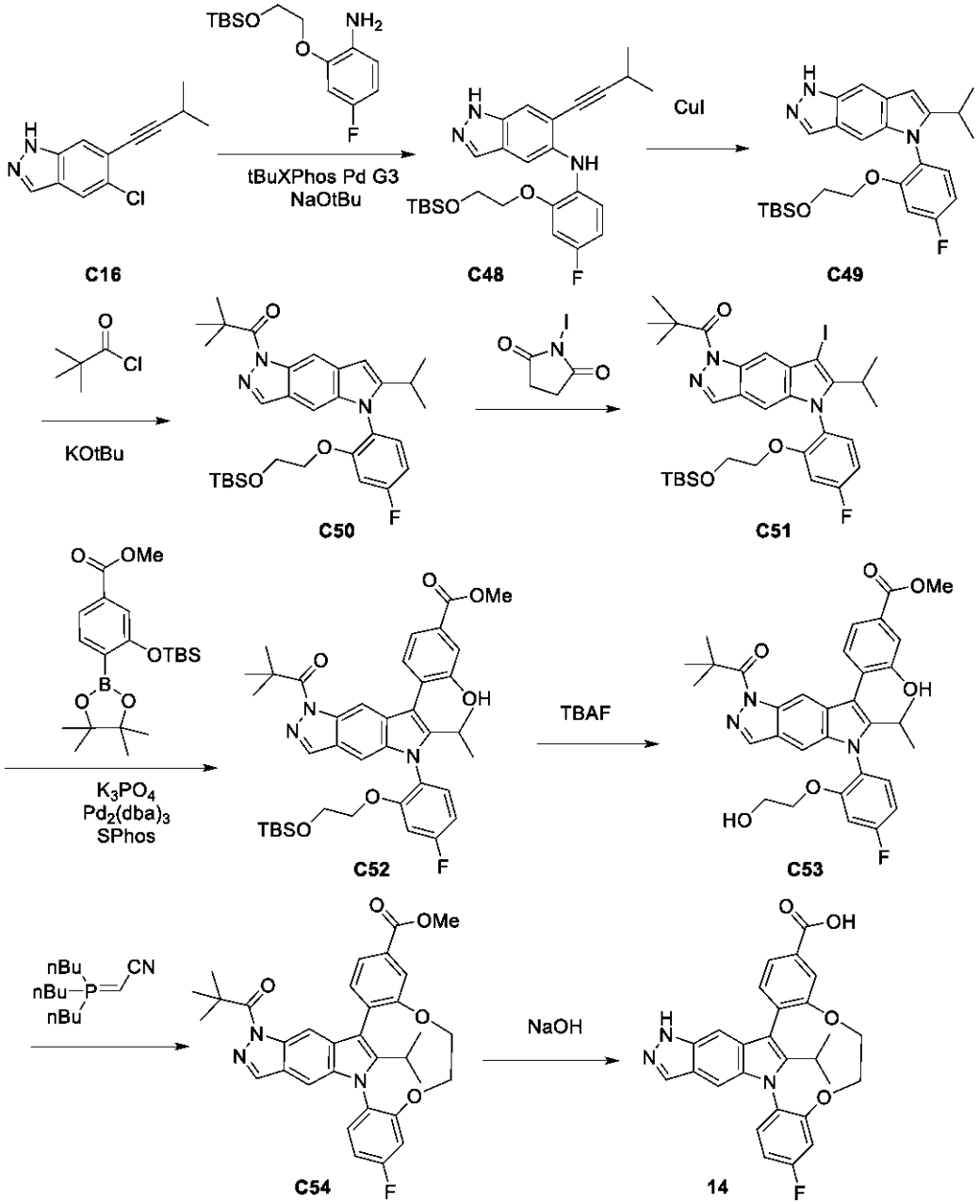
ステップ５．エチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（２－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ４７）
化合物Ｃ４７を、Ｃ４２の調製について記載される方法を使用して調製した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１０％ＥｔＯＡｃ）により、無色のガラス状固体として生成物（３８．５ｍｇ、６９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．４９（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．６５－７．５２（ｍ，４Ｈ），７．４１（ｑ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），４．４７（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２４－３．１１（ｍ，１Ｈ），１．５７（ｓ，９Ｈ），１．４８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．１７（ｄｄ，Ｊ＝１９．４，７．１Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ５２６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３７０】

ステップ６． ４－［５－（２－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１３）
化合物１３を、化合物１２の調製に記載される方法と同様の方法を使用して、Ｃ４７を加水分解することによって調製した。粗材料を、最小量のＤＭＳＯに溶解し、逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム：勾配：０．２％のギ酸改質剤を含む水中の１０～１００％アセトニトリル）によって精製して、オフホワイト色の固体として生成物（２０．６ｍｇ、６８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．２１－８．１２（ｍ，２Ｈ），７．９８－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．６９－７．５５（ｍ，４Ｈ），７．５２－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．１７（ｓ，１Ｈ），１．２３－１．０９（ｍ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４１４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３７１】

化合物１４
（Ｅ）－８－フルオロ－２０－イソプロピル－１１，１２－ジヒドロ－１Ｈ－５，１８－（メテノ）ジベンゾ［５，６：１１，１２］［１，４］ジオキサ［７］アザシクロドデシノ［８，９－ｆ］インダゾール－１５－カルボン酸（１４）
【化１６４】



ステップ１．Ｎ－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］－４－フルオロ－フェニル］－６－（３－メチルブタ－１－イニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミン（Ｃ４８）の合成
ｔＢｕＯＨ（１０００μＬ）を、５－ブロモ－６－（３－メチルブタ－１－イニル）－１Ｈ－インダゾールＣ１６（６０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］－４－フルオロ－アニリン（９８ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、およびＮａＯｔＢｕ（６２ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を含有するバイアルに添加した。混合物を脱気し、４０℃で１０分間、N_2でパージした。ｔＢｕＸｐｈｏｓ　ＰｄＧ３（２２ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を４０℃で一晩加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～４０

％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、淡黄色固体として生成物（５１．６ｍｇ、５０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．８４（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），７．２５（ｄｄ，Ｊ＝６．１，３．９Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｄｔ，Ｊ＝１０．３，２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．６５－６．５８（ｍ，１Ｈ），６．４１（ｓ，１Ｈ），４．０７（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ），２．８２（ｄｑ，Ｊ＝１３．８，６．９，６．３Ｈｚ，１Ｈ），１．２６（ｄｄ，Ｊ＝６．９，１．６Ｈｚ，６Ｈ），０．８２（ｓ，９Ｈ），０．０４－－０．０４（ｍ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４６８．４６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３７２】

ステップ２．ｔｅｒｔ－ブチル－［２－［５－フルオロ－２－（６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－５－イル）フェノキシ］エトキシ］－ジメチル－シラン（Ｃ４９）の合成

Ｎ－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］－４－フルオロ－フェニル］－６－（３－メチルブタ－１－イニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミンＣ４８（８５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）およびＣｕＩ（１３ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を含有するバイアルを、窒素でパージした。ＤＭＦ（８０μＬ）を添加し、混合物を８０℃で３０分間加熱した。混合物を、逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８ｇカラム。勾配：０．２％のギ酸を含む水中の１０～１００％のＭｅＣＮ）によって精製して、生成物（６２．７ｍｇ、８１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．１０－１２．６７（ｍ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．７０－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．１８（ｍ，２Ｈ），６．６３（ｓ，１Ｈ），４．３７－４．１９（ｍ，２Ｈ），３．９１－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．０２－２．９１（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｄｄｄ，Ｊ＝１６．９，６．９，１．８Ｈｚ，６Ｈ），０．８８（ｓ，９Ｈ），０．００（ｓ，３Ｈ），－０．０９（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４６８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３７３】

ステップ３．１－［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］－４－フルオロ－フェニル］－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｃ５０）

ＴＨＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル－［２－［５－フルオロ－２－（６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－５－イル）フェノキシ］エトキシ］－ジメチル－シランＣ４９（１６５ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＫＯｔＢｕ（７４ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を５分間撹拌させた。２，２－ジメチルプロパノイルクロリド（１７０μＬ、１．４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で１時間撹拌した。次いで、反応混合物を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１０％ＥｔＯＡｃ）により、淡黄色油として生成物（１３９．３ｍｇ、７１％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５５２．３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３７４】

ステップ４．１－［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］－４－フルオロ－フェニル］－７－ヨード－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｃ５１）

Ｎ－ヨードスクシンイミド（６４ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を、CH_2Cl_2（２ｍＬ）中の１－［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］－４－フルオロ－フェニル］－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＣ５０（１３５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、反応物を、室温で３０分間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～５％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、鮮黄色の蛍光粘性油として生成物（１１９．２ｍｇ、７０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．５５（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．２５－７．２２（ｍ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），

６．９１（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．６２（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），３．１３－３．００（ｍ，１Ｈ），１．５９（ｓ，９Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．６５（ｓ，９Ｈ），－０．２３（ｓ，３Ｈ），－０．３８（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　６７８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３７５】

ステップ５．メチル３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］－４－フルオロ－フェニル］－１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ５２）の合成

ＴＨＦ（６ｍＬ）および水（１．６ｍＬ）を、１－［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］－４－フルオロ－フェニル］－７－ヨード－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＣ５１（１００ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、メチル３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－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）ベンゾエート（１０７ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、およびK_3PO_4（１０２ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）の混合物を含有するバイアルに添加した。混合物を窒素でパージし、次いで、ＳＰｈｏｓ（１６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）および$Pd_2(dba)_3$（１４ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を６０℃まで３日間加熱した。反応混合物を、水（１０ｍＬ）とジクロロメタン（１０ｍＬ）との間で分配した。次いで、混合物を、相分離器に通過させて、有機相を収集し、溶媒を真空中で蒸発させた。混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～２０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、２つの生成物を得た。

【０３７６】

生成物１（２つのＴＢＳ基は元の状態のままである）。メチル３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］－４－フルオロ－フェニル］－１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（１７．１ｍｇ、１１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．２５（ｄｔ，Ｊ＝１８．１，０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄｄ，Ｊ＝２．７，０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄｔ，Ｊ＝７．６，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．１９（ｍ，１Ｈ），７．０３－６．３４（ｍ，３Ｈ），４．１０－３．９３（ｍ，５Ｈ），３．７６－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．０９－２．８６（ｍ，１Ｈ），１．５４（ｓ，９Ｈ），１．１６－１．０２（ｍ，６Ｈ），０．８７－０．５３（ｍ，１８Ｈ），０．０７－－０．３７（ｍ，１２Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　８１６．４８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。ＮＭＲスペクトルは、ｄｂａが不純物として存在することを明らかにした。

【０３７７】

生成物２（モノ－デス－ＴＢＳ　Ｃ５２）。生成物モノ－デス－ＴＢＳを、淡黄色粘性油として得た。メチル４－［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］－４－フルオロ－フェニル］－１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－３－ヒドロキシ－ベンゾエート（７７．８ｍｇ、５１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．２４（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．７５－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９７－６．８５（ｍ，２Ｈ），５．３３－５．１６（ｍ，１Ｈ），４．０２－３．９５（ｍ，５Ｈ），３．７２－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．０３－２．８１（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ），１．０７（ｄｄｄ，Ｊ＝２２．１，１０．７，７．１Ｈｚ，６Ｈ），０．７０－０．６１（ｍ，９Ｈ），－０．１８－０．３８（ｍ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　６９９．７８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。ＮＭＲスペクトルは、還元され、脱保護されたボロネートが

不純物として存在することを明らかにした。

【０３７８】

ステップ６．４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－［４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－３－ヒドロキシ－ベンゾエート（Ｃ５３）

ＴＨＦ（２ｍＬ）中のメチル４－［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］－４－フルオロ－フェニル］－１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－３－ヒドロキシ－ベンゾエートＣ５２（７５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＡＦ（７５μＬの１Ｍ、０．０８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を、水（５ｍＬ）とジクロロメタン（５ｍＬ）との間で分配し、相分離器に通過させた。有機相を収集し、溶媒を真空中で蒸発させた。生成物混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～６０％ＥｔＯＡｃ）によって精製し、白色固体として生成物（２９．７ｍｇ、７２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３０－８．２３（ｍ，１Ｈ），８．０４－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．７４－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．１３－７．０９（ｍ，１Ｈ），７．００－６．８３（ｍ，２Ｈ），６．１２（ｓ，１Ｈ），５．２５（ｓ，１Ｈ），４．０４－３．７９（ｍ，５Ｈ），３．６８－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．００－２．７７（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ），１．０７（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，７．１，３．８Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ５８８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３７９】

ステップ７．合成メチル（Ｅ）－８－フルオロ－２０－イソプロピル－１－ピバロイル－１１，１２－ジヒドロ－１Ｈ－５，１８－（メテノ）ジベンゾ［５，６：１１，１２］［１，４］ジオキサ［７］アザシクロドデシノ［８，９－ｆ］インダゾール－１５－カルボキシレート（Ｃ５４）

トルエン（３０ｍＬ）中のメチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－［４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－３－ヒドロキシ－ベンゾエート（１８ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下で、２－（トリブチル－λ^{5}－ホスファネイリデン）アセトニトリル（４８０μＬ、１．８３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃に一晩加熱した。溶媒を真空中で蒸発させ、混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、白色固体として生成物Ｃ５４（２．２ｍｇ、１２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３３（ｓ，１Ｈ），８．０６－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．８８－７．７７（ｍ，３Ｈ），７．３０－７．２７（ｍ，１Ｈ），６．９０（ｔｄ，Ｊ＝８．５，２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｄｄ，Ｊ＝９．３，２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．１６－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，２Ｈ），３．１８（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８８－２．７３（ｍ，１Ｈ），１．５６（ｓ，９Ｈ），１．０９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．８８－０．８３（ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ５７０．３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３８０】

ステップ８．（Ｅ）－８－フルオロ－２０－イソプロピル－１１，１２－ジヒドロ－１Ｈ－５，１８－（メテノ）ジベンゾ［５，６：１１，１２］［１，４］ジオキサ［７］アザシクロドデシノ［８，９－ｆ］インダゾール－１５－カルボン酸（１４）の合成

ＮａＯＨ（２１μＬの１Ｍ、０．０２１ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（４０μＬ）およびＭｅＯＨ（２０μＬ）中のメチル２２－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－フルオロ－２８－（プロパン－２－イル）－８，１１－ジオキサ－１，２２，２３－トリアザヘキサシクロ［１６．９．１．０２，７．０１２，１７．０１９，２７．０２１，２５］オクタコサ－２（７），３，５，１２，１４，１６，１８（２８），１９，２１（２５），２３

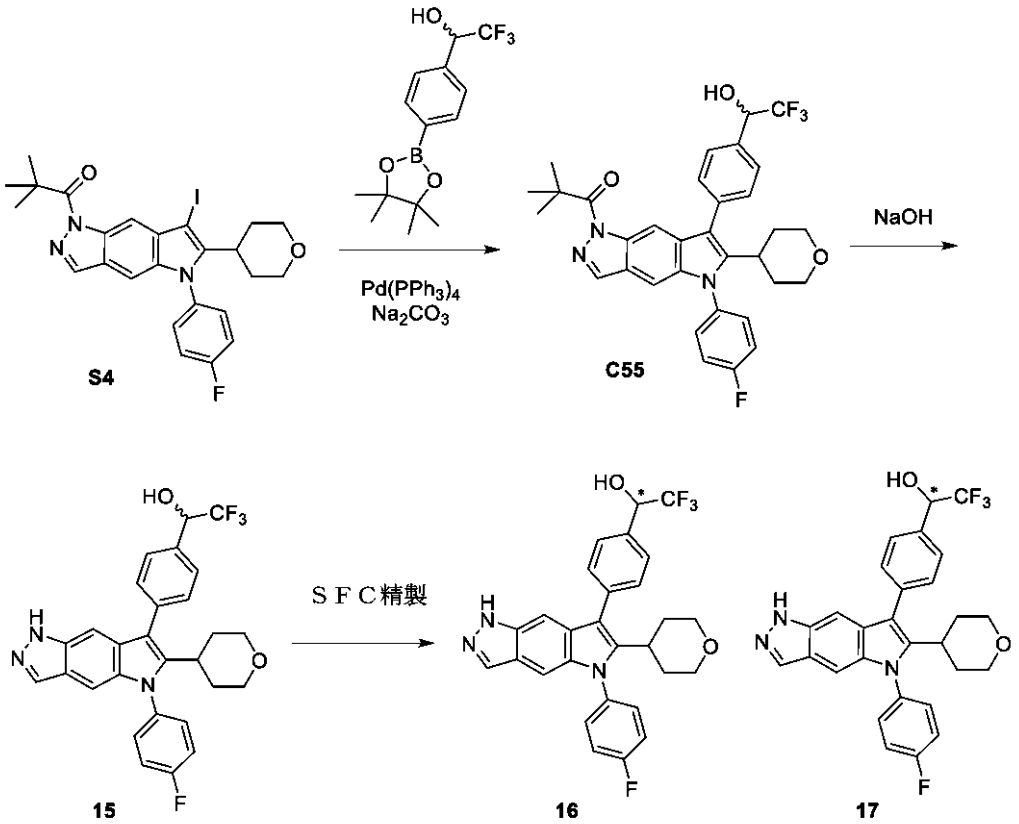
，２６－ウンデカエン－１４－カルボキシレートＣ５４（２ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物を５０℃に５０分間加熱した。溶媒を真空中で蒸発させ、ＨＣｌ（２１μＬの１Ｍ、０．０２１ｍｍｏｌ）を添加した。白色沈殿物を形成し、溶媒を真空中で蒸発させた。生成物混合物を、最小量のＤＭＳＯに溶解し、逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム。勾配：０．２％のギ酸を含む水中の１０～１００％ＭｅＣＮ）によって精製して、白色固体として所望の生成物（１．３ｍｇ、７８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．１９（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．８６－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｔｄ，Ｊ＝８．８，４．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７５－６．６８（ｍ，１Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－３．８６（ｍ，２Ｈ），３．１５（ｔ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），２．８４－２．７２（ｍ，１Ｈ），１．１１（ｄｄ，Ｊ＝６．９，１．５Ｈｚ，３Ｈ），０．８９（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．６Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４７２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３８１】

化合物１５、１６、および１７

２，２，２－トリフルオロ－１－［４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］フェニル］エタノール（１５）、２，２，２－トリフルオロ－１－［４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］フェニル］エタノール（１６）ＥＮＮＴ－１、および２，２，２－トリフルオロ－１－［４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］フェニル］エタノール（１７）ＥＮＴ－２

【化１６５】



ステップ１．１－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－７－［４－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシ－エチル）フェニル］ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｃ５５）の合成

Na_2CO_3（２２５μＬの２Ｍ、０．４５ｍｍｏｌ）の溶液を、１，４－ジオキサン（７５０μＬ）およびＤＭＦ（７５０μＬ）中の１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（１００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）Ｓ４、２，２，２－トリフルオロ－１－［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）フェニル］エタノール（６６ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）および$Pd(PPh_3)_4$（１０ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応物を、１５０℃で３０分間加熱した。水およびCH_2Cl_2を添加し、混合物をCH_2Cl_2（３回）で抽出した。有機相を、相分離器を通して濾過し、合わせて、真空中で濃縮して、生成物を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ５９４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８２】

ステップ２．２，２，２－トリフルオロ－１－［４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］フェニル］エタノール（１５）の合成

ＮａＯＨ（３６ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（７５０μＬ）および水（２５０μＬ）中のＣ５５の溶液に添加した。反応物を、５０℃で４０時間加熱した。混合物のｐＨを、１Ｍ ＨＣｌを添加することによってｐＨ７に調整した。混合物を、$CHCl_3$：ＩＰＡ（３：１）（３回）で抽出した。有機相を、相分離器を通して濾過し、合わせて、真空中で蒸発させた。粗物をＤＭＳＯに溶解し、逆相ＨＰＬＣ（方法：Ｃ１８ Ｗａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅカラム（３０×１５０ｍｍ、５ミクロン）。勾配：０．２％のギ酸を含むH_2O中の１０～１００％ＭｅＣＮ）によって精製して、白色固体として生成物を得た。

【０３８３】

ステップ３．２，２，２－トリフルオロ－１－［４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］フェニル］エタノール（１６）および２，２，２－トリフルオロ－１－［４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］フェニル］エタノール（１７）の調製

ラセミ化合物２，２，２－トリフルオロ－１－［４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］フェニル］エタノール１５（３０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を、キラルＳＦＣ分離によってその構成エナンチマーに分離した。カラム：Ｄａｉｃｅｌ Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＢ、１０×２５０ｍｍ。移動相：２０％ＭｅＯＨ（５ｍＭアンモニア）、８０％CO_2。流量：１５ｍＬ／分。２つの生成物を得た。化合物１６は、第１の溶離鏡像異性体であり、化合物１７は、第２の溶離鏡像異性体であった。

【０３８４】

２，２，２－トリフルオロ－１－［４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］フェニル］エタノール（１６）ＥＮＡＮＴ－１（１０．１ｍｇ、６１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ８．３４（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５５（ｄｔ，Ｊ＝８．９，２．７Ｈｚ，４Ｈ），７．４２（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｔ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，４．１Ｈｚ，２Ｈ），３．２０（ｔ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１１－３．０２（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ５１０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８５】

２，２，２－トリフルオロ－１－［４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］フェニル］エタノール（１７）ＥＮＡＮＴ－２（１２．１ｍｇ、７４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３０

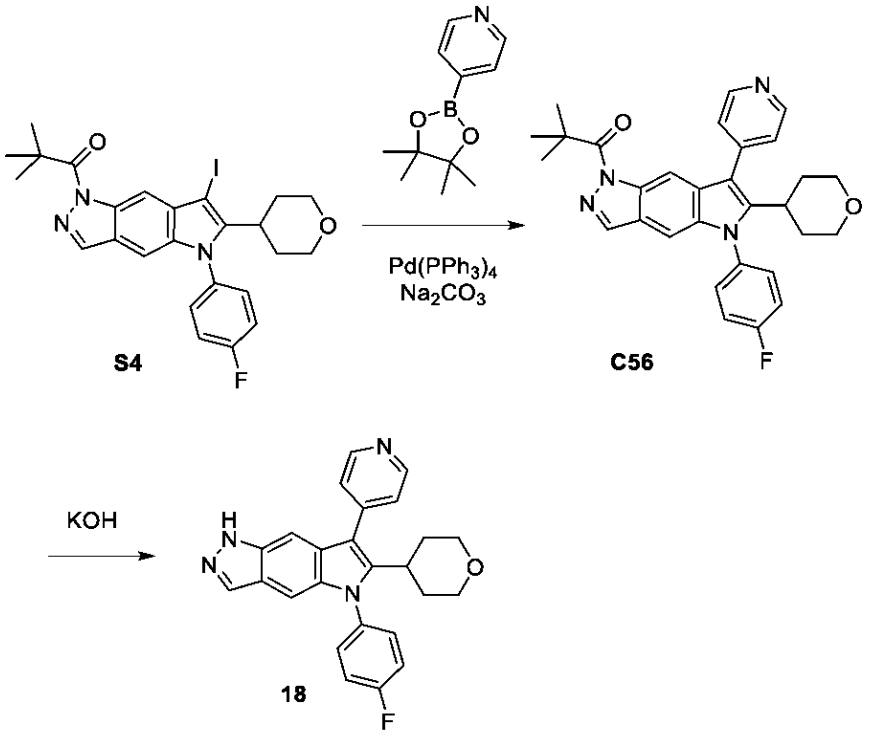
０ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ８．４１（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５９－７．５０（ｍ，４Ｈ），７．４３（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８６－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．１９（ｍ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，２Ｈ），３．０６（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５１０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８６】

化合物１８

５－（４－フルオロフェニル）－７－（４－ピリジル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（１８）

【化１６６】



ステップ１．１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－（４－ピリジル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｃ５６）

１，４－ジオキサン（７５０μＬ）およびＤＭＦ（７５０μＬ）を、１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＳ４（１００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、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）ピリジン（４５ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１０ｍｇ、０．００９ｍｏｌ）を含有するバイアルに、窒素雰囲気下で添加した。次いで、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（２２５μＬの２Ｍ、０．４５ｍｍｏｌ）の溶液を添加し、反応物を１００℃で７時間加熱した。水およびＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$を添加し、混合物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３回）で抽出した。有機相を、相分離器を通して濾過し、真空中で濃縮して、生成物を得、これをさらに精製することなく使用した。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４９７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８７】

ステップ２．５－（４－フルオロフェニル）－７－（４－ピリジル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（１８）の合成

ＫＯＨ（３０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＨ（７５０μＬ）および水（２５０μＬ）中の１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－（４－ピリジル）－６－テトラヒド

ロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＣ５６の溶液に添加した。反応混合物を、５０℃で７２時間加熱した。反応混合物のｐＨを、１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ７に調整した。次いで、混合物を$CHCl_3$：ＩＰＡ（３：１）（３回）で抽出した。有機相を、相分離器を通して濾過し、合わせて、真空中で濃縮した。逆相ＨＰＬＣ（方法：Ｃ１８　Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅカラム（３０×１５０ｍｍ、５ミクロン）。勾配：０．２％のギ酸を含むH_2O中の１０～１００％ＭｅＣＮ）による精製より、白色固体として生成物（２２．６ｍｇ、２９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．６３（ｓ，１Ｈ），８．８７－８．６３（ｍ，２Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｔ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２０－３．１０（ｍ，２Ｈ），３．０４（ｍ，１Ｈ），１．６９（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４１３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

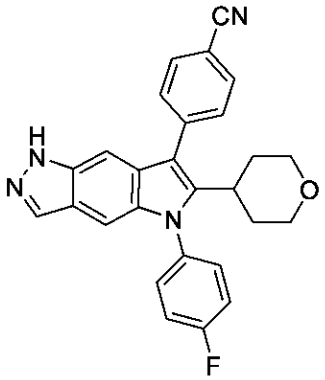
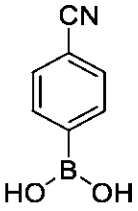
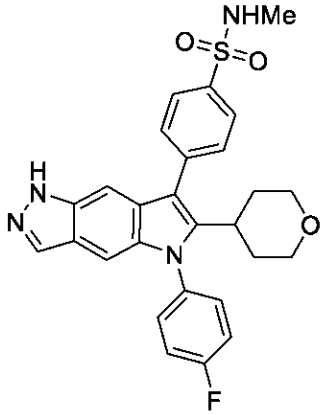
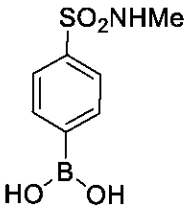
【０３８８】

化合物１９～３２

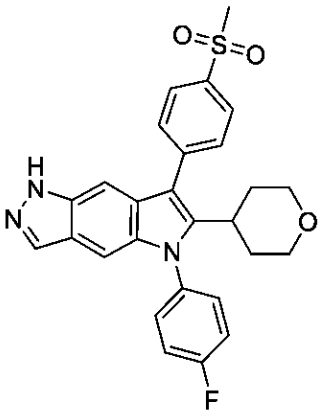
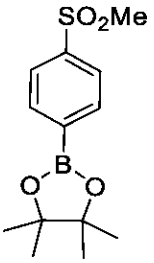
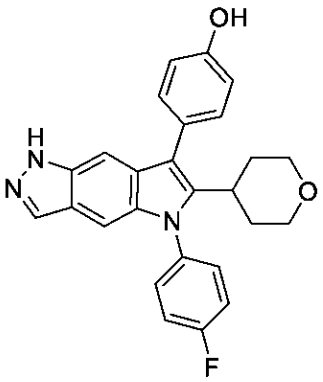
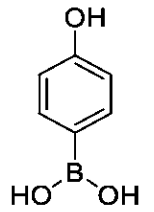
化合物１９～３２を、化合物１８（鈴木カップリング、ピバロイル基脱保護）の調製について記載される方法に従って、２つのステップでＳ４から調製した。いくつかの実施例では、表の脚注に記載されるように、代替の触媒を鈴木カップリングステップで使用する。

【表４－１】

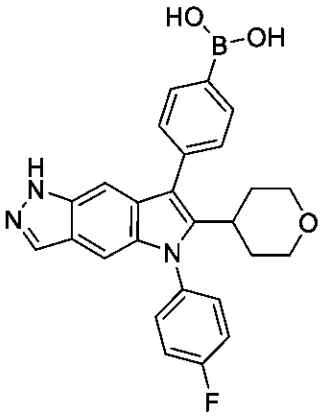
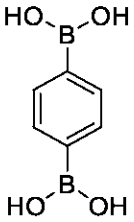
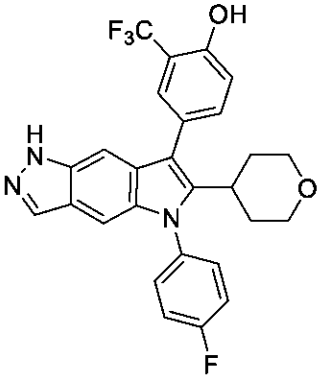
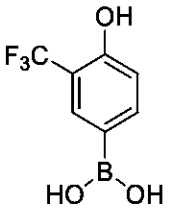
表４．化合物１９～３２の調製方法、構造、物理化学データ

化合物	方法/生成物	ボロン酸またはエステル	^{1}H NMR; LCMS m/z[M+H]$^+$
19	S4 からの化合物 18[1] 		^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ12.62 (s, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 3H), 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.27 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.19 - 3.06 (m, 2H), 3.07 - 2.95 (m, 1H), 1.64 (m, 4H)。LCMS m/z 436.98[M+H]$^+$。
20	S4 からの化合物 18[1] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.59 (br s, 1H), 8.01 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 2H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.59 - 7.48 (m, 3H), 7.26 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.08 (tbr s, 1H), 3.73 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 3.07 - 2.95 (m, 1H), 2.53 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.67 (m, 4H)。LCMS m/z 505.2[M+H]$^+$。

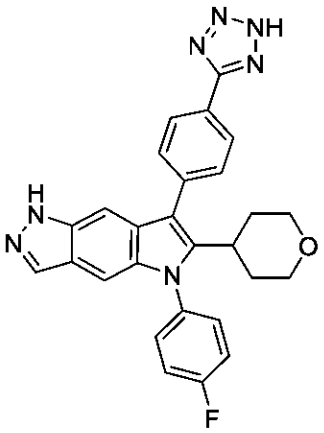
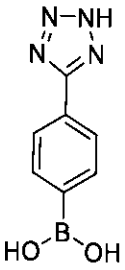
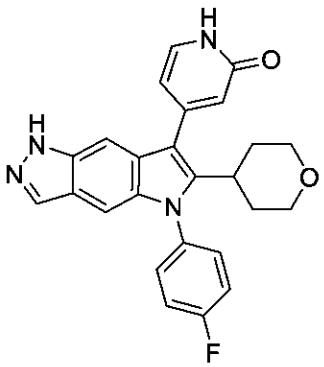
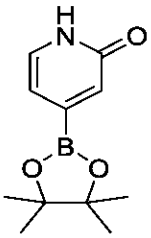
【表４－２】

21	S4 からの化合物 18[1] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.81-12.42 (m, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 2H), 8.01 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.28 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.13 (td, J = 11.3, 4.8 Hz, 2H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 1.75 - 1.58 (m, 4H)。LCMS m/z 490.1[M+H]$^+$。
22	S4 からの化合物 18[1] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.54 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.97 (mz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 3.72 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.98 - 2.83 (m, 1H), 1.77 - 1.54 (m, 4H)。LCMS m/z 428.2[M+H]$^+$。

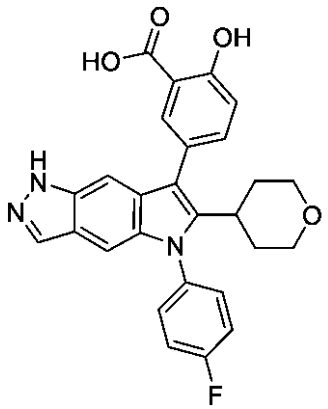
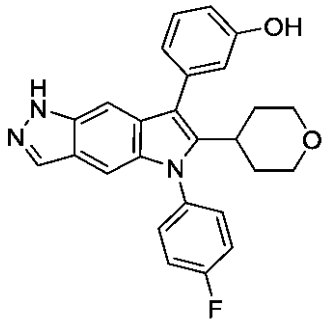
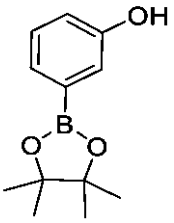
【表４－３】

23	S4 からの化合物 18[2] 		^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ 12.56(d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.99 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.44 (m, 4H), 7.21 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 2H), 3.03 - 2.93 (m, 1H), 1.74 - 1.60 (m, 4H)。LCMS m/z 456.2[M+H]$^+$。
24	S4 からの化合物 18[3] 		^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6)δ12.56 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 4H), 7.50 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.19 - 3.02 (m, 2H), 2.98 - 2.80 (m, 1H), 1.65 (m, 4H)。LCMS m/z 496.2[M+H]$^+$。

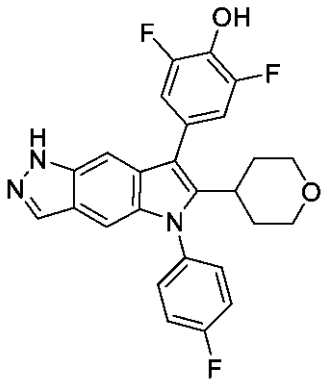
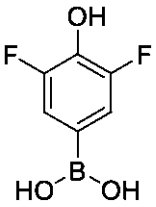
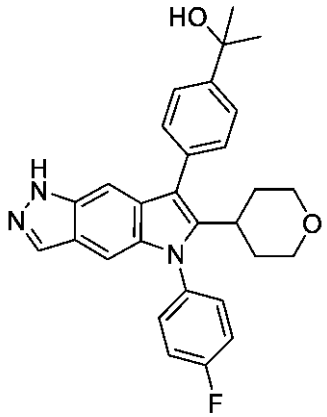
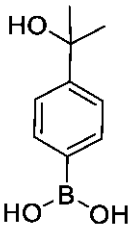
【表４－４】

25	S4 からの化合物 18[3] 		^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ12.60 (s, 1H), 8.26 - 8.16 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.29 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 3.03 (p, J = 8.6, 8.0 Hz, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 4H)。LCMS m/z 480.5[M+H]$^+$。
26	S4 からの化合物 18[1] 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.05 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 3H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.14 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.82- 6.75 (m, 2H), 3.97 - 3.76 (m, 2H), 3.29 (m, 2H,溶媒ピークの後), 3.19 (tt, J = 12.3, 3.4 Hz, 1H), 1.91 (qd, J = 12.5, 4.3 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 12.7 Hz, 2H)。LCMS m/z 429.2[M+H]$^+$。

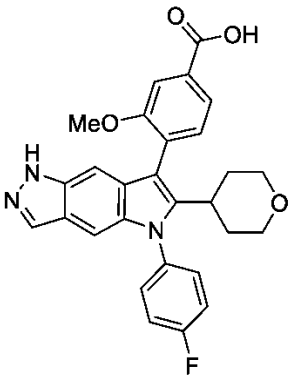
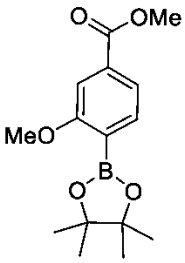
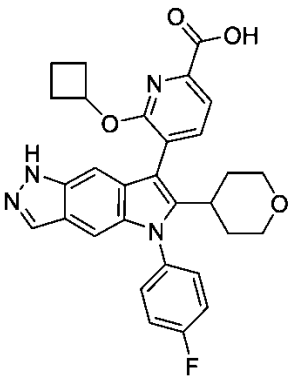
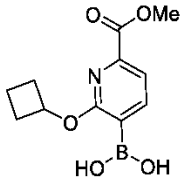
【表４－５】

27	化合物 24[4] から 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.56 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 3H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.18 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.09 (dd, J = 14.1, 11.4 Hz, 2H), 2.91 (h, J = 7.8 Hz, 1H), 1.72- 1.55 (m, 4H)。LCMS m/z 472.2[M+H]$^+$。
28	S4 からの化合物 18[1] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.55 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.98 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.23 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.84 - 6.79 (m, 1H), 3.74 (dd, J = 11.3, 3.9 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 3.03 - 2.90 (m, 1H), 1.72 (qd, J = 12.4, 4.2 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 12.7 Hz, 2H)。LCMS m/z 428.2[M+H]$^+$。

【表４－６】

29	S4 からの化合物 18[1] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.58(d, J = 1.4 Hz, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.22 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 3.82-3.66(m, 2H), 3.17 - 3.02 (m, 2H), 2.93 (h, J = 8.2 Hz, 1H), 1.65 (m, 4H)。LCMS m/z 464.2[M+H]$^+$。
30	S4 からの化合物 18[1] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 4H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.20 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.73 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.16 - 3.03 (m, 2H), 3.03 - 2.91 (m, 1H), 1.69 (m, 4H), 1.53 (s, 6H)。LCMS m/z 470.2[M+H]$^+$。

【表４－７】

31	S4 からの化合物 18[1] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ13.08 (s, 1H), 12.52 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.67 - 7.55 (m, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 1.71 - 1.48 (m, 4H)。LCMS m/z 486.42[M+H]$^+$。
32	S4 から、脚注より参照[5] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ13.10 (s, 1H), 12.59 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.08 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 5.29 (p, J = 8.7 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.73 - 1.53 (m, 6H)。LCMS m/z 527.2[M+H]$^+$。

[1] 逆相ＨＰＬＣによる精製。方法：Ｃ１８　Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅカラム（３０×１５０ｍｍ、５ミクロン）。勾配：０．２％のギ酸を含むＨ$_2$Ｏ中の１０～１００％ＭｅＣＮ。

[2] ９０℃での１，４－ジオキサン中のＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$およびＮａ$_2$ＣＯ$_3$による鈴木カップリング反応。逆相ＨＰＬＣによる精製。方法：Ｃ１８　Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅカラム（３０×１５０ｍｍ、５ミクロン）。勾配：ギ酸アンモニウムを含むＨ$_2$Ｏ中の１０～１００％ＭｅＣＮ。

【表４－８】

[3.] 逆相ＨＰＬＣによる精製。方法：Ｃ１８　Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅカラム（３０×１５０ｍｍ、５ミクロン）。勾配：０．１％のＴＦＡを含むH_2O中の１０～１００％ＭｅＣＮ。

[4.] 化合物２７を、化合物２４の調製における反応の追加の生成物として得た。逆相ＨＰＬＣによる精製。方法：Ｃ１８　Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅカラム（３０×１５０ｍｍ、５ミクロン）。勾配：０．１％のＴＦＡを含むH_2O中の１０～１００％ＭｅＣＮ。

[5.] 鈴木カップリング条件：Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$、ＸＰｈｏｓ、K_3PO_4、１，４－ジオキサン　９０℃。加水分解：ＮａＯＨ

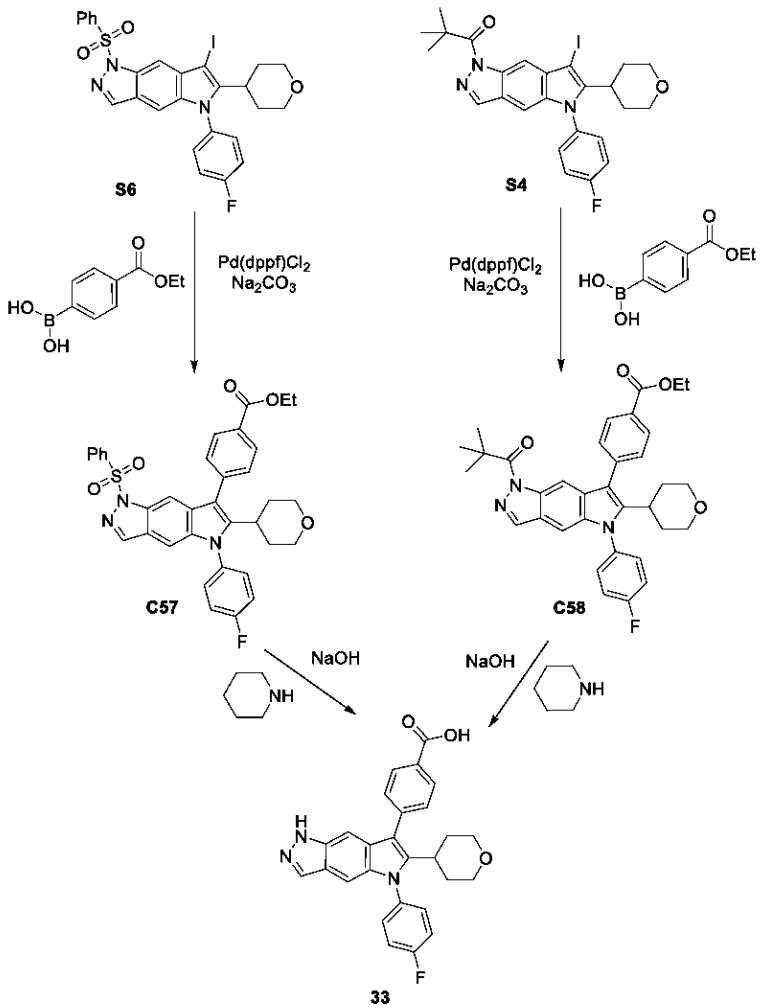
【０３８９】

化合物３３

４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸

【化１６７】

（３３）



Ｓ６からの４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（３３）の調製

ステップ１．エチル４－［１－（ベンゼンスルホニル）－５－（４－フルオロフェニル）

－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ５７）の合成

１，４－ジオキサン（１Ｌ）中の１－（ベンゼンスルホニル）－５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＳ６（１０３．８ｇ、１７２．６ｍｍｏｌ）、（４－エトキシカルボニルフェニル）ボロン酸（６７ｇ、３４５．４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（６．４ｇ、７．８ｍｍｏｌ）およびNa_2CO_3（２７０ｍＬの２Ｍ、５４０ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素で２０分間パージし、次いで９０℃で１時間加熱した。混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）を通して濾過して、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）で洗浄した。濾液を、真空中で乾燥するまで濃縮した。ＥｔＯＡｃ（１Ｌ）および水（３００ｍＬ）を添加した。有機層を分離し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）を通して濾過した。次いで、有機層を、１ＭのＮａＯＨ（３００ｍＬ×２）およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2（２００ｍＬ）に溶解し、溶液をシリカゲルクロマトグラフィー（カラム：３ｋｇのシリカゲル。勾配：ヘプタン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、白色の泡状固体として生成物（約１０２ｇ）を得た。ＴＢＭＥ（５５０ｍＬ）を添加し、懸濁液を室温で１時間撹拌させた。固体を濾過した（２００ｍＬのＭＴＢＥで洗浄）。CH_2Cl_2（３００ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）を添加して、透明な溶液を得、これをＭＰ－ＴＭＴ　Ｐｄ樹脂（４５ｇ）で処理し、一晩撹拌させた。懸濁液を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、白色固体として生成物（９６ｇ、８９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３３－８．２２（ｍ，２Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｔ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．３Ｈｚ，２Ｈ），７．６５－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．３５（ｍ，４Ｈ），７．３５－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，３．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２２（ｔ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０５（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．２，８．９，３．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８３（ｑｄ，Ｊ＝１２．６，４．３Ｈｚ，２Ｈ），１．６４（ｓ，２Ｈ），１．４９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　６２４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３９０】

ステップ２．４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（３３）

ピペリジン（５４ｍＬ、５４６．０ｍｍｏｌ）およびＮａＯＨ（１３５０ｍＬの１Ｍ、１．３５０ｍｏｌ）を、ＴＨＦ（１８００ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１８００ｍＬ）中のエチル４－［１－（ベンゼンスルホニル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートＣ５７（１７０ｇ、２７２．６ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、混合物を５０℃で３．５時間加熱した。冷却時に、ＨＣｌ（７００ｍＬの２Ｍ、１．４０ｍｏｌ）を添加して、混合物をｐＨ＝２に調整した。溶媒体積を、真空中での濃度によって（約３Ｌまで）減少させた。淡黄色の沈殿物を濾過し、濾過ケーキを水（３回）、ＴＢＭＥ（２５０ｍＬ×２）、およびＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ×２）で洗浄した。固体濾過ケーキを真空下で乾燥させた。次いで、固体をＥｔＯＡｃ（１．２Ｌ）に溶解し、溶液を１０分間加熱還流させた。約６００ｍＬの溶媒を、真空下で濃縮して除去した。さらに６００ｍＬのＥｔＯＡｃを添加し、１Ｌの溶媒を除去した後に１０分間還流させるプロセスを繰り返した。最後に、ＥｔＯＡｃ（１Ｌ）を添加し、混合物を還流しながら２時間加熱した。一晩冷却すると、得られた固体を濾過し、ＥｔＯＡｃ（１回）で洗浄した。次いで、この固体を６０℃で４時間真空下で乾燥させ、白色固体として生成物（９７．４ｇ、７８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．０１（ｓ，１Ｈ），１２．６１（ｓ，１Ｈ），８．１７－８．０５（ｍ，２Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．５８（ｍ，４Ｈ），７．５７－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｄｔ，Ｊ＝１１．２，３．１Ｈ

ｚ，２Ｈ），３．２０－２．９２（ｍ，３Ｈ），１．６６（ｈ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４５６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３９１】

Ｓ４からの４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（３３）の調製

ステップ１．エチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ５８）の合成

１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＳ４（１．０ｇ、１．８３ｍｍｏｌ）、（４－エトキシカルボニルフェニル）ボロン酸（５５６．９ｍｇ、２．８７ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（７６．３ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下で入れた。１，４－ジオキサン（８．８ｍＬ）および炭酸ナトリウム（３．２ｍＬの２Ｍ、６．４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を９０℃で３０分間加熱した。シリカゲルクロマトグラフィー（CH_2Cl_2中の０～５％ＥｔＯＡｃ）による精製により、淡褐色固体を得た。最小量のEt_2Oおよびヘプタンを固体に添加し、白色固体沈殿物を濾過した。固体を、ジクロロメタン（約２５ｍＬ）に溶解した。ＭＰ－ＴＭＴ樹脂（１．１ｇ）を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。樹脂を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、白色固体として生成物（６８１．７ｍｇ、６２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．４５（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｄｄ，Ｊ＝８．０，４．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），４．４８（ｑ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，４．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２３（ｔ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．０９－２．９９（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．５８（ｓ，９Ｈ），１．４８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５６８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３９２】

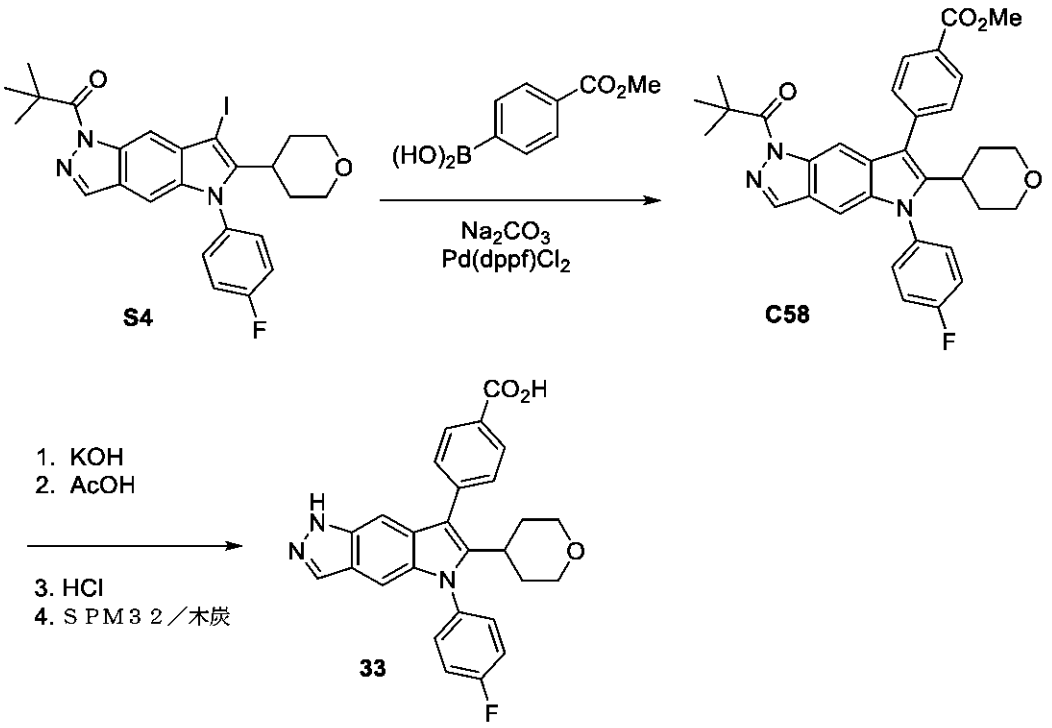
ステップ２．４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（３３）の合成

ＮａＯＨ（６ｍＬの１Ｍ、６．０ｍｍｏｌ）およびピペリジン（２６０μＬ、２．６２９ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（１４ｍＬ）およびＭｅＯＨ（７ｍＬ）中のエチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートＣ５８（６８２ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。混合物を５０℃で１時間加熱した。溶媒を濃縮し、残渣を最小量の水に再溶解した。ＨＣｌ（６ｍＬの１Ｍ、６．０ｍｍｏｌ）を添加し、沈殿物を形成した。固体を濾過し、余分な水で洗浄して、オフホワイト色の固体として生成物（４５５．７ｍｇ、８３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．０２（ｓ，１Ｈ），１２．６０（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，４Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１５－３．０７（ｍ，２Ｈ），３．０５－２．９６（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．６１（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４５６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３９３】

Ｓ４からの４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（３３）の代替調製

【化１６８】



ステップ１．エチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ５８）の合成

窒素下で反応器Ａに、Ｓ４（５．４２ｋｇ）、４－メトキシカルボニルベンゼンボロン酸（１．７８６ｋｇ）、Na_2CO_3（２．９８６ｋｇ）、１，４－ジオキサン（３６Ｌ）、および飲料水（１２．５Ｌ）を添加した。撹拌器を開始し、反応器Ａを１つの真空／窒素サイクルで脱気した。窒素を反応混合物の底部を通じて気泡化し、窒素を反応器の上部を通じて１時間通気しながら室温で撹拌した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2－CH_2Cl_2付加物（０．１８６ｋｇ）を、固体として反応器Ａに充填した。１，４－ジオキサン（１Ｌ）を脱気し（窒素気泡を５分間）、固体を反応器Ａの壁からすすぐために使用した。反応器Ａを、７４℃～７８℃に３．５時間加熱した。次いで、反応物を２０℃で一晩保持した後、３８．１℃まで加熱した。３６．０℃～３８．１℃の温度を維持しながら、飲料水（２４Ｌ）を、１８分間にわたって反応器Ａに添加した。スラリーを２．５時間にわたって２０℃まで冷却し、濾過した（濾過時間２５分）。ケーキを飲料水（２Ｌ×２）で洗浄し、次いで一晩脱液した。湿式濾過ケーキの固体であり、CH_2Cl_2（２５Ｌ）を反応器Ａに充填した。容器に、ＮａＣｌ（１．１ｋｇ）および飲料水（９．９ｋｇ）を充填した。内容物を混合して、ＮａＣｌを溶解した。ブライン溶液を反応器Ａに充填した。撹拌器を開始し、反応器Ａの内容物を２２℃で１５分間混合した。撹拌器を停止させ、層を２２分間分離した。有機層を除去した（乳剤なし）。水層を、CH_2Cl_2（５Ｌ）を反応器Ａに充填させることによって逆抽出した。撹拌器を開始し、１５分間混合した。撹拌器を停止させ、相を１５分間沈降させた。CH_2Cl_2層を除去し、第１のCH_2Cl_2層と組み合わせた。反応器Ｂに、木炭（１ｋｇ）およびCH_2Cl_2中の生成物Ｃ５８の溶液を充填した。撹拌器を開始し、室温で２３．５時間撹拌した。Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）プラグでフィルターをセットし、反応器Ｂの内容物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）フィルターを介して濾過した。Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）ケーキを、CH_2Cl_2（６Ｌ）で洗浄した。CH_2Cl_2溶液を、２つの別々のフラスコ中で真空蒸留によって２．５体積に濃縮した。ヘプタン（７Ｌ）を、回転させながら各フラスコに充填し、厚いスラリーの形成を引き起こした。両方のフラスコを室温で一晩保持し、４体積まで濃縮した。各フラスコを

０～５℃に冷却し、１時間回転させた。各フラスコの内容物を、組み合わせて濾過した。ケーキを、CH_2Cl_2：ヘプタン（１：５）溶液で洗浄した。固体をトレイ中に充填し、５０℃で３日間真空オーブン中で乾燥させて、茶色固体として生成物Ｃ５８（５．３ｋｇ、収率８８％、８．０重量％、１，４－ジオキサン溶媒和物）を得た。

【０３９４】

ステップ２．４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（３３）の合成

Ａ部．加水分解

窒素下で反応器Ａに、エチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ５８）（５．２ｋｇ）、エタノール（２６Ｌ、５体積）、水（１４．３Ｌ、２．７当量）、および４５％ ＫＯＨ（６．１２ｋｇ、４９．１ｍｏｌ、５．２当量）を添加した。撹拌器を開始し、反応混合物を７０～７５℃に１時間加熱した。反応物を室温に冷却し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のプラグを介して濾過した。反応器Ａをエタノール（５Ｌ、１体積）ですすぎ、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）をすすぐために使用した。反応器Ａに、酢酸（２．９６８ｋｇ、４９．５ｍｏｌ、５．２当量）および水（１７Ｌ、３．３体積）を添加した。酢酸／水を、４６℃に加熱し、２００ｒｐｍで撹拌した。エタノール中のＣ５８の溶液を２２分間にわたって酢酸／水に添加して、微細スラリーを得た。温度は、４６．３℃、ｐＨは、６．３６であった。酢酸（１．１７６ｋｇ、１９．７ｍｏｌ、２当量）を添加し、ｐＨプローブで測定されたｐＨは、５．８６であった。ジャケットを、以下のプロファイルで設定し、５０℃で９時間保持し、２０℃まで冷却し、２０℃で一晩保持した。スラリーを２０℃で６時間撹拌した後、濾過した。スラリーを２４時間濾過した。ケーキ（１６Ｌ、３体積）を洗浄するために水を充填し、ケーキをさらに１日間濾過して、カリウム塩として化合物３３（茶色固体、収率約８０％）を得た。

【０３９５】

Ｂ部．遊離酸形成

反応器Ａに、湿式４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（３３）のカリウム塩（３．４ｋｇ）を添加した。飲料水（４４Ｌ）を反応器Ａに添加し、撹拌器を開始した。最初に混合物をゆっくりと撹拌し、次いで１３３ｒｐｍで撹拌して、良好なスラリーを得た。１Ｍ ＨＣｌ（７．４Ｌ）（化合物３３のカリウム塩の８０％単離収率に基づいて０．１当量超過）を反応器Ａに充填した。撹拌を２５℃で３時間維持し、次いで一晩放置した。混合物を、バッチを半分に分割することによって、２つのフィルターで濾過した。８時間濾過した後、ケーキを各フィルターのための飲料水（２Ｌ）で洗浄した。濾過を一晩続け、ケーキを真空濾過で２０時間乾燥させた。化合物３３を真空下で、５０℃で２日間、次いで３０℃で２日間乾燥させ、茶色固体として生成物（遊離酸）（３．４ｋｇ、収率８０％）を得た。

【０３９６】

Ｃ部．パラジウム捕捉

窒素下で反応器Ａに、化合物３３（３．４ｋｇ、７．４７ｍｏｌ）、ＭｅＴＨＦ（３４Ｌ）、ＰｈｏｓｐｈｏｎｉｃｓＳ ＳＰＭ３２（０．６８６ｋｇ）（ＰｈｏｓｐｈｏｎｉｃｓＳ ＳＰＭ３２＝３－メルカプトプロピルエチルスルフィドシリカ、金属捕捉機能化シリカ）、および炭素（０．６８２ｋｇ）を充填した。混合物を、撹拌しながら、６８℃に１７時間加熱した。混合物を４３℃に冷却し、２インチのシリカゲルパッドを裏打ちしたフィルターを介して濾過した。シリカをＭｅＴＨＦ（６Ｌ）ですすいだ。ＭｅＴＨＦ中のＳＰＭ３２（０．６８ｋｇ）、炭素（０．６８１ｋｇ）、および化合物３３の濾液を窒素下で１００Ｌの反応器に充填することによって、第２の処理を行った。ＭｅＴＨＦ（４Ｌ）は、ＭｅＴＨＦ中の化合物３３の溶液を反応器に戻すのを助けるために使用された。撹拌を開始し、混合物を６８℃に加熱した。混合物を２３時間撹拌し、５０～６０℃まで

冷却し、上記のように濾過した。このプロセスをさらに２回繰り返した。濾液を０．２ミクロンフィルターでロータリーエバポレーターフラスコに濾過し、湿潤固体に濃縮した。ＥｔＯＨ（８Ｌ）を添加し、真空蒸留を続けて固体を得た。固体を５０℃で真空下で一晩乾燥させ、化合物３３（１．９５ｋｇ、８％エタノール溶媒和物）を得た。

【０３９７】

Ｄ部．乾燥手順

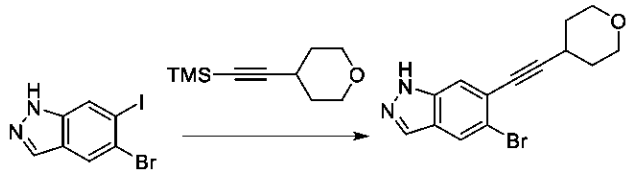
化合物３３（１．９５ｋｇ、８重量％のエタノール溶媒和物）を含有するフラスコに、無水CH_2Cl_2（１０Ｌ）を添加した。混合物を真空下で蒸留し、粘性スラリーにした。CH_2Cl_2（１０Ｌ）を添加し、混合物を真空下で再び留去し、湿った固体を得た。CH_2Cl_2（１０Ｌ）を添加して、スラリーを得た。スラリーを反応器Ａに移し、追加のCH_2Cl_2（１０Ｌ）は、フラスコの残留物を反応器Ａに移すために使用された。撹拌器を開始し、スラリーを３７℃に加熱し、３５～３７℃で２時間保持した。次いで、スラリーを３０分間にわたって、１８℃に冷却し、１８℃で３０分間保持した。スラリーを濾過し、室温で２時間にわたって、CH_2Cl_2（２Ｌ×２）で洗浄した。濾過した固体材料をトレイ中に充填し、真空オーブン中で７０℃で一晩乾燥させた。固体を微細粉末に分解し、さらに４時間乾燥させて、ベージュ色の固体として化合物３３（１．３６ｋｇ、収率７２％、ＥｔＯＨ溶媒和物に対して補正、および０．４％の水）を得た。

【０３９８】

４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（３３）の代替調製

ステップ１．５－ブロモ－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾールの合成

【化１６９】



５－ブロモ－６－ヨード－１Ｈ－インダゾール（Ｃ１）

５－ブロモ－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール（Ｃ２）

５－ブロモ－６－ヨード－１Ｈ－インダゾール（Ｃ１）（４５．０ｇ、１３９．３５ｍｍｏｌ、１当量）をエタノール（２７０ｍＬ、６体積）中に分配する。トリメチル（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）シラン（２７．９５ｇ、１５３．２８ｍｍｏｌ、１．１当量）および水酸化カリウム４０ｗ／ｖ％溶液（４１．０５ｍＬ、２９２．６３ｍｍｏｌ、２．１当量）を充填する。

【０３９９】

排気し、反応器に窒素を複数回散布する。反応物に、パラジウム－ビス（トリフェニルホスフィン）二塩化物（０．９７８ｇ、１．３９ｍｍｏｌ、０．０１当量）およびヨウ化銅（１．３４ｇ、６．９７ｍｍｏｌ、０．０５当量）を添加する。排気し、反応器に窒素を複数回散布する。反応物を７５℃に加熱する。反応が完了したら、反応物を冷却し、ＤＣＭ（２７０ｍＬ、６体積）を充填し、続いて塩化アンモニウム水溶液［９．２重量％］（２７０ｍＬ、６体積）を充填する。撹拌を停止し、層を分離する。有機層を塩化アンモニウム水溶液［９．２重量％］（２７０ｍＬ、６体積）で洗浄する。有機層を含有する反応器に、塩化水素［０．１２５Ｍ］（６０ｍＬ、０．０５４当量）を充填して、５～６のｐＨを得、３０分間以内撹拌する。撹拌を停止し、層を分離する。有機層をＮａＣｌ水溶液［８．７重量％］（２７０ｍｌ、６体積）で洗浄する。有機層を蒸留し、ＤＣＭ（２７０ｍＬ、６体積）を充填して蒸留を続け、２回繰り返す。得られたスラリーを加熱して還流し、シクロヘキサン［９０ｍｌ、２体積］を添加する。反応物を、５時間かけて２０℃

に冷却する。スラリーを濾過し、反応器を、１：１のＤＣＭ／シクロヘキサンの混合物［１体積］ですすぐ。湿式ケーキを４５℃の真空オーブン中で窒素ブリードで乾燥させる。生成物である５－ブロモ－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール（Ｃ２）を、収率８０％で単離する。

【０４００】

上記のステップ１で使用され得る代替試薬および溶媒の例は、以下のとおりである。

溶媒：１－ブタノール、イソプロピルアルコール（ＩＰＡ）、ＴＨＦ／アルコール混合物、ＭｅＴＨＦ／アルコールなどのアルコール性溶媒；

塩基：ＮａＯＨ、K_2CO_3、Na_2CO_3、Cs_2CO_3 ＮａＯｔＢｕ、ＫＯｔＢｕ；

触媒：Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、

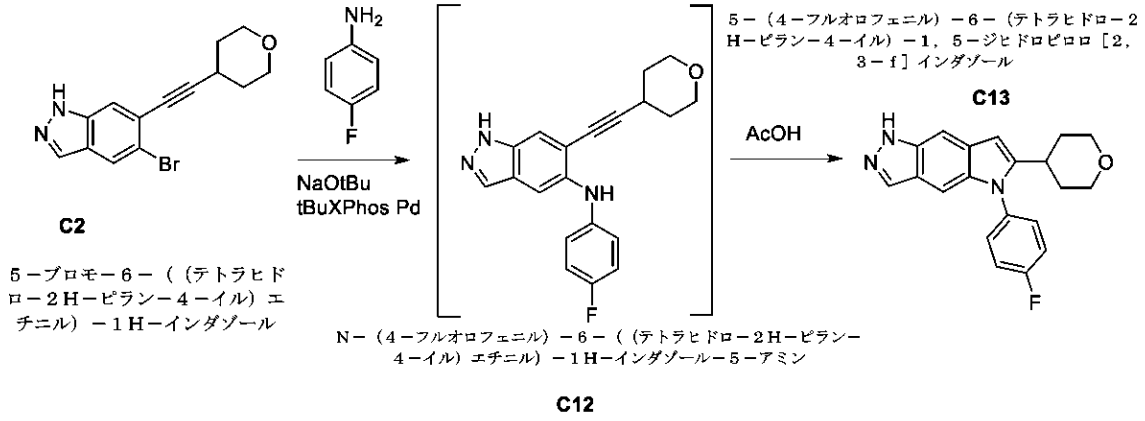
塩基としてＫＯＨを含むＣｕＩまたはＣｕＩ／ＰＰｈ$_3$を使用したパラジウムを用いない反応；

触媒H_2Oを含む塩基としてＤＭＦ中／ＤＢＵを用いた反応。

【０４０１】

ステップ２．５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ１３）の合成

【化１７０】



C2

５－ブロモ－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール

Ｎ－（４－フルオロフェニル）－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミン

C12

５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール

C13

エタノールを含有する反応器（９００ｍＬ、６体積）に、９７％のｔｅｒｔ－ブトキシドナトリウム（９９．２ｇ、１０３２．２ｍｍｏｌ、２．１当量）を添加する。脱気し、窒素を複数回散布する。５－ブロモ－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール（Ｃ２）（１５０ｇ、１９３．９９ｍｍｏｌ、１当量）および４－フルオロアニリン（６０．０８ｇ、５２．２２ｍＬ、５４０．６７ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加する。真空および窒素パージサイクルを３回塗布する

【０４０２】

クロロ（２－ジ－ｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリ－イプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２－アミノエチル）フェニル］パラジウム（ＩＩ）（１１．７９６ｇ、１７．２０３ｍｍｏｌ、０．０３５当量）を加え、脱気し、窒素を３回まで散布する。反応器を６５℃に加熱する。反応が完了したら、酢酸（１４０．２ｇ、１３３．６５ｍＬ、２３３４．７ｍｍｏｌ、４．７５当量）を６０℃で添加し、３時間以内撹拌し続ける。反応が完了したら、反応器を２０℃に冷却し、ＮａＯＨ［０．５Ｍ］（９００ｍＬ、６体積）およびＤＣＭ（６００ｍＬ、４体積）を反応器に添加する。撹拌を停止し、層を分離する。ＤＣＭで水層を再び抽出する。有機層を組み合わせ、有機溶液を３体積まで蒸留する。反応器に、ＤＣＭ（９００ｍＬ、６体積）を充填し、蒸留を継続し、このプロセスをさらに２回繰り返す。反応器を３８℃に加熱し、ｎ－ヘプタン（４５０ｍＬ、３体積）を２時間にわたって添加する。反応器を３時間かけて２０℃まで冷却する。スラリーを濾過し、湿式ケーキを１：１のＤＣＭ／ｎ－ヘプタン（１体積）の比ですすぐ。湿式ケーキを４５℃に設定した真空オーブンに乾燥させる。生成物である５－（４－フルオロフェニ

ル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ１３）を収率８５％で単離する。

【０４０３】

上記のステップ２で使用され得る代替試薬および溶媒の例は、以下のとおりである。

溶媒：１－ブタノール、ｔｅｒｔ－ブタノール、イソプロピルアルコール（ＩＰＡ）、ｔＡｍＯＨ、ＴＨＦ、ＭｅＴＨＦ、ＣＰＭｅ、トルエン、ＤＭＦ、ＡＣＮ、ＤＭＡ、ジグリムなどのアルコール溶媒；

塩基：ＮａＯＨ、K_3PO_4、K_2CO_3、ＮａＯｔＢｕ、ＫＯｔＢｕ；ＮａＯＥｔ；

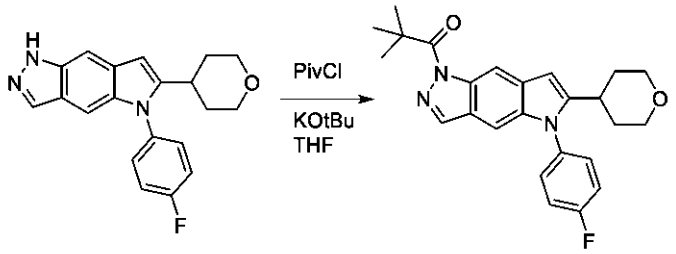
触媒は、概して、あらゆる世代の触媒が作用する必要がある。ＰｄｔＢｕＸＰｈｏｓＧ１～４（試験済み）；（ＰｄＯＡｃ）$_2$ Ｐｄ（シンナミル）Cl_2（リガンドを有する）：ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ、ＳＰＨｏｓ、ＸＰｈｏｓ、ＸａｎｔＰｈｏｓ、ｄｐｐｆ、ＪｏｓｉＰｈｏｓ；ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ（注記：Ｎ－（４－フルオロフェニル）－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミンの５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾールへの環化；

試薬：酸、ルイス酸、例えば、銅塩、および加熱。

【０４０４】

ステップ３．１－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オンの合成

【化１７１】



C13
５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール

C14
１－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン

５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ１３）（３６７．５ｇ、１．０９ｍｏｌ、１当量）をＴＨＦ（５．１５Ｌ、１４体積）に溶解する。反応器を－６℃に冷却し、ＫＯｔＢｕ［ＴＨＦ中２Ｍ］（０．７１Ｌ、１．３当量）を添加する。溶液を２０分以内撹拌する。反応器に、塩化トリメチルアセチル（０．１９３Ｌ、１．４３当量）を－６～０℃で添加し、内容物を０℃で１時間撹拌する。反応が完了したら、反応器を１８～２０℃に１時間にわたって加熱する。反応器に、$NaHCO_3$溶液（１０１ｇ、１．１当量１．５Ｌ、４体積の水）およびＭｔＢＥ（１．５Ｌ、４体積）の水溶液を添加する。内容物を２０℃で３０分以内撹拌する。撹拌を停止し、層を分離する。精製水（１．５Ｌ、４体積）中のＮａＣｌ（３０１ｇ、４．７当量）を混合することによって、ＮａＣｌ水溶液を調製する。ＮａＣｌ水溶液を有機層に添加し、３０分以内撹拌する。撹拌を停止し、層を分離する。ＭＰ－ＴＭＴ樹脂（７３．５ｇ、２０重量％）を反応器に添加し、反応器を５０℃に加熱し、１２時間以内撹拌する。反応器の内容物をセライト床で濾過し、ＭｔＢＥ（０．７Ｌ、２体積）でセライトを洗浄する。有機濾液を２～３体積まで蒸留する。反応器にメタノール（０．９１Ｌ、２．５体積）を添加し、反応器を６０℃に加熱する。１時間撹拌し、反応器にメタノール（０．１８４Ｌ、０．５体積）を添加する。内容物を４０℃に冷却する。内容物を４０℃で１時間撹拌する。メタノール（１．６４Ｌ、４．５

体積）を４時間にわたって添加する。内容物を少なくとも４時間にわたって１０℃に冷却し、１０℃で少なくとも１８時間エージングする。バッチを濾過し、メタノール（１．３８Ｌ、３．７５体積）とＴＨＦ（０．４６Ｌ、１．２５体積）の混合物で湿式ケーキをすすぐ。湿式ケーキを４５℃で真空下で乾燥させる。生成物である１－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン（Ｃ１４）を収率８０％で単離する。

【０４０５】

上記のステップ３で使用され得る代替試薬および溶媒の例は、以下のとおりである。

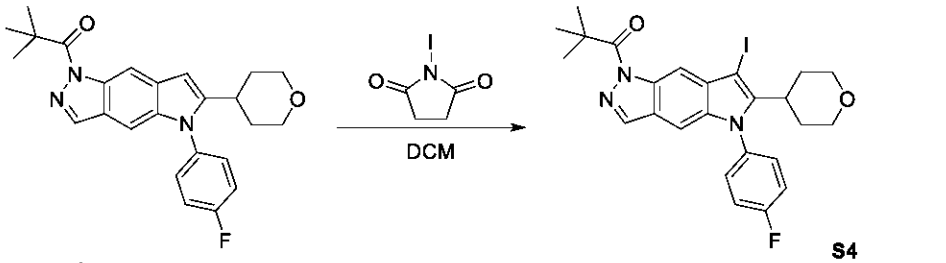
溶媒：ＭｅＴＨＦ、ＤＣＭ、

塩基：Ｌｉ／Ｎａ／Ｋ　ＯｔＢｕ、Ｎａ／Ｋ／ＬｉＯｔＡｍ。

【０４０６】

ステップ４．１－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オンの合成

【化１７２】



C14

１－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン

S4

１－（５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン

１－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン（Ｃ１４）（３０．７６ｇ、７３．３ｍｍｏｌ、１当量、限定試薬）を塩化メチレン（３０７．６ｍＬ、１０体積）に溶解する。反応器を－５℃まで冷却し、Ｎ－ヨードスクシンイミド（１８．２３ｇ、７６．９９ｍｍｏｌ、１．０５当量）を－５．０～０℃で添加する。反応物を－５℃で３０分以内撹拌する。反応の完了時に、チオ硫酸ナトリウム水溶液（$Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$　９ｇ、０．０３７ｍｍｏｌ、０．５当量の精製水（０．１Ｌ、２．４体積）を反応物に０℃で添加する。内容物を０℃で３０分以内撹拌し、その後２０℃まで加温する。撹拌を停止し、層を分離する。精製水（０．１２Ｌ、３．７体積）に溶解した$NaHCO_3$水溶液（$NaHCO_3$　８．７ｇ、０．１ｍｍｏｌ、１．３当量）を有機層に添加する。３０分以内撹拌し、撹拌を停止し、層を分離する。精製水（１３３ｍＬ、４．３体積）中にＮａＣｌ水溶液（ＮａＣｌ　２０ｇ、０．３４ｍｍｏｌ、４．７当量）を添加する。３０分以内撹拌し、撹拌を停止し、層を分離する。有機層を２～３体積まで蒸留する。反応器にＴＨＦ（０．１５Ｌ、５体積）を添加し、２～３体積まで蒸留し、２～３回繰り返す。ＴＨＦ（最大２体積）を反応器に添加して、合計４体積を得る。５６～５８℃の内部温度までスラリーに加熱する。反応器に、５６℃で１時間にわたって、ＭｅＯＨ（０．０６１Ｌ、２体積）を添加する。反応器内容物を５２℃に冷却し、３０分以内撹拌する。５２℃で３時間にわたって、ＭｅＯＨ（０．２５Ｌ、８体積）を反応器に添加する。スラリーを、５℃／時の速度で２０℃まで冷却する。反応器内容物を２０℃で３０分以内撹拌する。スラリーを濾過し、ＭｅＯＨ（０．０３Ｌ、１体積）で湿式ケーキをすすぎ、湿式ケーキを６０℃で真空下で乾燥させる。生成物である１－（５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イ

ル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン（Ｓ４）を収率９０％で単離する。

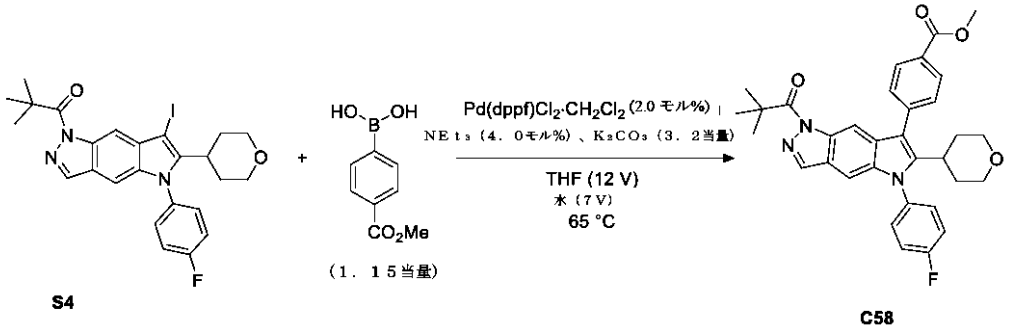
【０４０７】

上記のステップ４で使用され得る代替溶媒としては、ＴＨＦ、ＭｅＴＨＦ、ＣＡＮ、ＥｔＯＡｃ、ＤＭＦ、ジクロロエタン（ＤＣＭ）が挙げられる。

【０４０８】

ステップ５．メチル４－（５－（４－フルオロフェニル）－１－ピバロイル－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエートの合成

【化１７３】



S4

１－（５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン

（４－（メトキシカルボニル）フェニル）ボロン酸

C58

メチル４－（５－（４－フルオロフェニル）－１－ピバロイル－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエート

１－（５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン（Ｓ４）（１０．０ｇ、１８．３ｍｍｏｌ、１．０当量）、４－（メトキシカルボニル）－フェニル）ボロン酸（３．８０ｇ、２１．１ｍｍｏｌ、１．１５当量）、およびテトラヒドロフラン（１００ｍＬ、１０体積）を反応器に添加し、撹拌を開始する。別の容器で２５℃の水（７０ｍＬ、７体積）に炭酸カリウム（８．１１ｇ、５８．７ｍｍｏｌ、３．２当量）を添加することによって、炭酸カリウム水溶液を調製する。３つの真空窒素サイクルを使用して混合物を脱酸素する。反応器に炭酸カリウム水溶液を添加する。得られた二相混合物を３つの連続した真空窒素サイクルで脱酸素する。別の容器で、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．３０ｇ、０．３７ｍｍｏｌ、０．０２０当量）およびテトラヒドロフラン（１０ｍＬ、１体積）の混合物にトリエチルアミン（７４ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ、０．０４当量）を添加する。３つの真空窒素サイクルを使用して脱酸素し、混合物を約１～２時間撹拌する。反応器に触媒スラリーを添加し、追加のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ、１体積）［反応混合物中の総テトラヒドロフラン（１２０ｍＬ、１２体積）］で前方にすすぎ、さらに３回の真空窒素サイクルを行う。反応物を６５℃に加熱する。反応が完了したら、反応器内容物を５５℃に冷却し、層を分離する。反応器にテトラヒドロフラン（１８０ｍＬ、１８体積）およびセライト（１００重量%、１０．００ｇ）を添加し、５５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、テトラヒドロフラン（２０ｍＬ、２体積）でケーキをすすぐ。反応器にＳＥＭ２６（２ｇ；２０重量%）を充填し、混合物を３０～３５℃に１８時間まで加熱する。反応混合物を濾過する。濾液を５体積まで蒸留する。ＴＨＦ（１５０ｍＬ、１５体積）を添加し、約７～８体積まで蒸留する。反応器内容物を６０～６５℃に加熱する。反応器内容物を５０℃に冷却する。エタノール（１４０ｍＬ、１４体積）を２～３時間にわたって５０℃で添加し、３０分間撹拌し続ける。混合物を５℃／時の速度で１０℃まで冷却する。スラリーを１０℃で１時間以内撹拌し、混合物を濾過する。湿式ケーキをエタノール（２０ｍｌ、２×１体積）ですすぐ。６５℃で１２時間以内、真空下で固体を乾燥させた。生成物であるメチル４－（５－（４－フルオロフェニル）－１－ピバロイル－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル

）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエート（Ｃ５８）を収率８０％で単離する。

【０４０９】

上記のステップ５で使用され得る代替試薬および溶媒の例は、以下のとおりである。

溶媒：ジオキサン、ＭｅＴＨＦ、ＩＰＡ、トルエン、ＡＣＮ、ＤＭＳＯ、ＥｔＯＨ、

触媒単座リガンド：PCy_3 Ｐ（ｔＢｕ）$_3$、ＤａｖｅＰｈｏｓ、ＳＰｈｏｓ Ｐｄ（PPh_3）$_2Cl_2$、Ｘｐｈｏｓ、ＣａｔａＣＸｉｕｍ；Ｐｄ（ＡｍＰｈｏｓ）Cl_2、ＲｕＰｈｏｓ、

二座リガンド：Ｐｄ（ｄｉｐｐｆ）Cl_2、Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2、Ｐｄ（ＤＰＥＰｈｏｓ）Cl_2、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・CH_2Cl_2、Ｐｄ（Ｘａｎｔｐｈｏｓ）Cl_2、Ｐｄ（ｄｐｐｂ）Cl_2、

塩基：K_2CO_3、Na_2CO_3、K_3PO_4。

【０４１０】

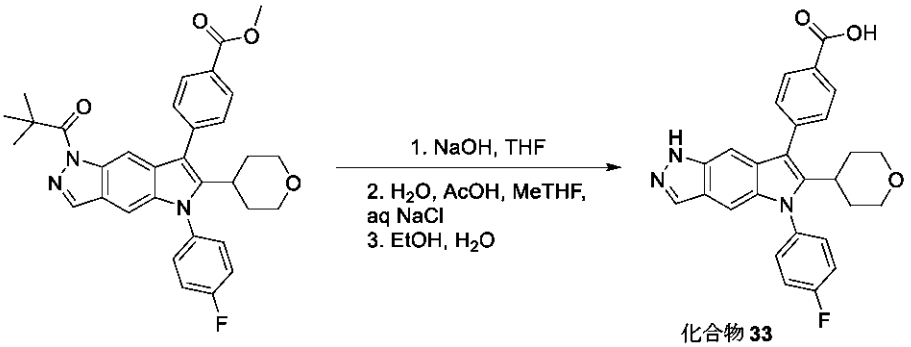
ステップ６．残留アリール二量体をパージするための任意の再結晶手順

メチル４－（５－（４－フルオロフェニル）－１－ピバロイル－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエートを反応器に充填する。ＴＨＦ（９体積）を添加し、反応器内容物を６０℃に加熱する。反応器内容物を５０℃に冷却する。エタノール（１８体積）を２～３時間にわたって添加する。得られた薄いスラリーを、５０℃で３０分間撹拌する。スラリーを、５℃／時の速度で１０℃の内部温度まで冷却する。スラリーを１０℃で１時間以内撹拌し、混合物を濾過する。

【０４１１】

湿式ケーキを、エタノール（２×１～２体積）ｌ（２×１～２体積）ですすぎ、６５℃の真空下で１２時間以内乾燥させる。生成物であるメチル４－（５－（４－フルオロフェニル）－１－ピバロイル－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエートを収率８５％で単離する。

【化１７４】



C58

メチル４－（５－（４－フルオロフェニル）－１－ピバロイル－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエート

４－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）安息香酸

【０４１２】

メチル４－（５－（４－フルオロフェニル）－１－ピバロイル－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエート（Ｃ５８）（２５．１ｇ、４５．３３７ｍｍｏｌ、１当量、限定試薬）およびＴＨＦ（３２６．３ｍＬ、１３体積）を反応器に添加する。反応器に、水酸化ナトリウム［２Ｎ］（５．４４ｇ、６８．０ｍＬ、１３６．０１ｍｍｏｌ、３当量）を添加し、５８℃に加熱する。反応が完了したら、反応器を２０℃に冷却する。反応器に、水（７５．３ｍＬ、３体積）、酢酸（１０．８９ｇ、１０．３８ｍＬ、１８１．３５ｍｍｏｌ

、４当量）および２－ＭｅＴＨＦ（２５１ｍＬ、１０体積）を添加し、３０分以内撹拌した。撹拌を停止し、層を分離する。有機層に水（７５．３ｍＬ、３体積）を添加し、抽出する。層を分離し、水（０．１２０Ｌ、４．７体積）中の６．５重量％塩化ナトリウム水溶液（８．２ｇのＮａＣｌ、０．１４ｍｍｏｌ、３．１当量）を有機層に添加する。３０分以内撹拌し、次いで撹拌を停止し、層を分離する。有機層を２～３体積まで蒸留する。反応器に、ＥｔＯＨ（０．１７６ｍＬ、７体積）を添加し、蒸留を継続する。ＥｔＯＨ（０．１５０Ｌ、６体積）および水（２５．１ｍＬ、１体積）を添加し、スラリーを２～３体積まで蒸留する。反応器に、ＥｔＯＨ（０．１５０Ｌ、６体積）および水（２５．１ｍＬ、１体積）を添加し、３体積まで蒸留を継続する。反応器に、ＥｔＯＨ（０．１５０Ｌ、６体積）および水（２５．１ｍＬ、１体積）を添加し、４０℃で３０分以内撹拌した。反応器を、５℃／時の速度で２０～２５℃まで冷却する。反応器内容物を２０℃で少なくとも３０分間撹拌する。スラリーを濾過し、湿式ケーキを１：１のＥｔＯＨ／H_2Oの混合物（５０ｍｌ、２体積）ですすぐ。湿式ケーキを、６６℃に設定した真空オーブンに移し、材料を１２時間以内乾燥させる。生成物である４－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）安息香酸（化合物３３）を、収率９０％で単離する。

【０４１３】

上記のステップ５で使用され得る代替試薬および溶媒の例は、以下のとおりである。

溶媒：ＭｅＴＨＦ、ＥｔＯＨ、ＭｅＯＨ、ＩＰＡ、

塩基：ＬｉＯＨ、ＮａＯＨ、ＫＯＨ

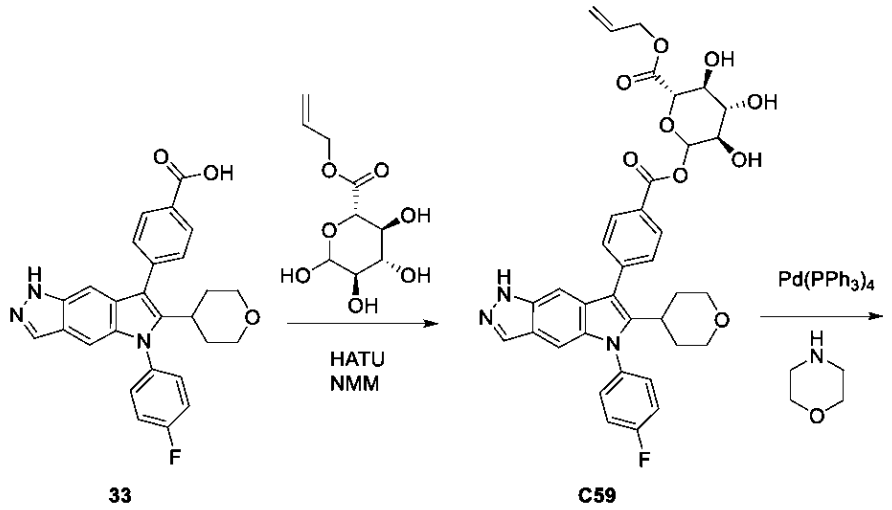
後処理：酢酸、ＨＣｌ。

【０４１４】

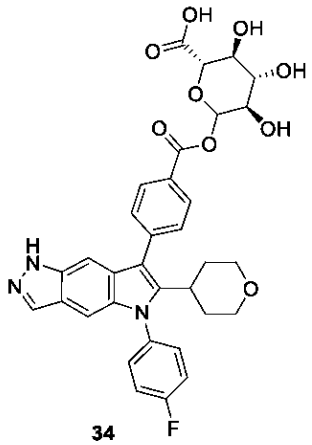
化合物３４

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－６－［４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾイル］オキシ－３，４，５－トリヒドロキシ－テトラヒドロピラン－２－カルボン酸（３４）

【化１７５】



33 C59



34

ステップ１．アリル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－６－［４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾイル］オキシ－３，４，５－トリヒドロキシ－テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート（Ｃ５９）の合成

ＭｅＣＮ（１２ｍＬ）およびＮＭＭ（２１０μＬ、１．９１ｍｍｏｌ）を、４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸３３（４４９ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）、アリル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－３，４，５，６－テトラヒドロヒドロピラン－２－カルボキシレート（２２４ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）、およびＨＡＴＵ（３７０ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）の混合物に添加した。反応物を、室温で一晩撹拌した。混合物をCH_2Cl_2中で希釈し、５０％飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。有機相を相相分離器に通過させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：CH_2Cl_2中の０～１０％メタノール）により、生成物（２２８ｍｇ、３５％）を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　６７２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１５】

ステップ２．（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－６－［４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾイル］オキシ－３，４，５－トリヒドロキシ－テトラヒドロピラン－２－カルボン酸（３４）の合成

CH_2Cl_2（７．２ｍＬ）中のアリル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－６－［４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，

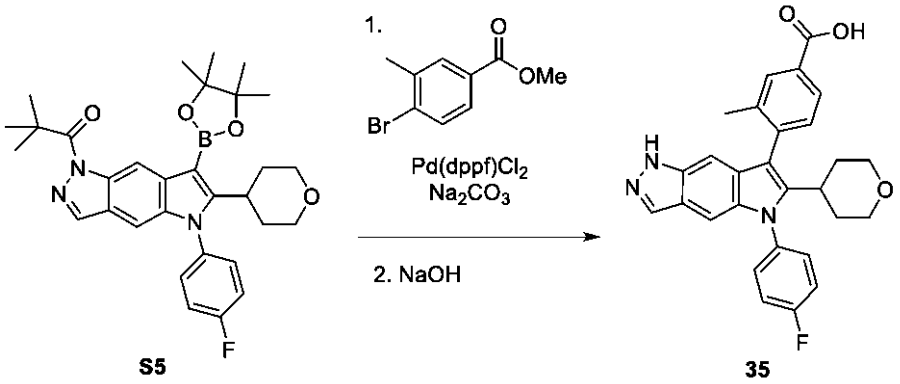
３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾイル］オキシ－３，４，５－トリヒドロキシ－テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート（５４ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の溶液に、モルホリン（１４μＬ、０．１６ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を窒素でパージし、次いでＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（３ｍｇ、０．００３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、３０分間撹拌させた。ＭＰ－ＴＭＴ樹脂を添加し、混合物をさらに４時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮した。逆相クロマトグラフィー（勾配：０．２％ギ酸改質剤を含む水中の０～１００％ＭｅＣＮ）による精製により、所望の生成物（２０．３ｍｇ、４２％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．５５（ｓ，１Ｈ），８．１６－８．１０（ｍ，２Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），５．６５－５．５７（ｍ，１Ｈ），５．５０（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），５．３１－５．１９（ｍ，１Ｈ），３．７７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６６（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，２Ｈ），３．４０－３．３２（ｍ，４Ｈ），３．１１－２．８９（ｍ，３Ｈ），１．６５－１．４８（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　６３２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１６】

化合物３５

４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－３－メチル－安息香酸（３５）

【化１７６】



１－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＳ５（２５７．２ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、メチル４－ブロモ－３－メチル－ベンゾエート（２０２．３ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（３７．８ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下で入れた（脱気／窒素サイクル×３）。１，４－ジオキサン（１．９ｍＬ）および炭酸ナトリウム（６８５μＬの２Ｍ、１．４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を９０℃で４５分間加熱した。冷却時に、混合物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５ｍＬ）で希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドを通して濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、ＴＨＦ（４．２ｍＬ）およびＭｅＯＨ（２．１ｍＬ）に溶解し、水酸化ナトリウム（２．３ｍＬの１Ｍ、２．３１ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、混合物を５０℃で２時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、最小量の水に再溶解した。ＨＣｌ（２．３ｍＬの１Ｍ、２．３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：１％ＡｃＯＨを含有するＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中の５～２０％ＥｔＯＡｃ）による精製により、白色固体として生成物（２４．８ｍｇ、１４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．９７（ｓ，１Ｈ），１２．５２（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，２Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），３．７４－３．６１（ｍ

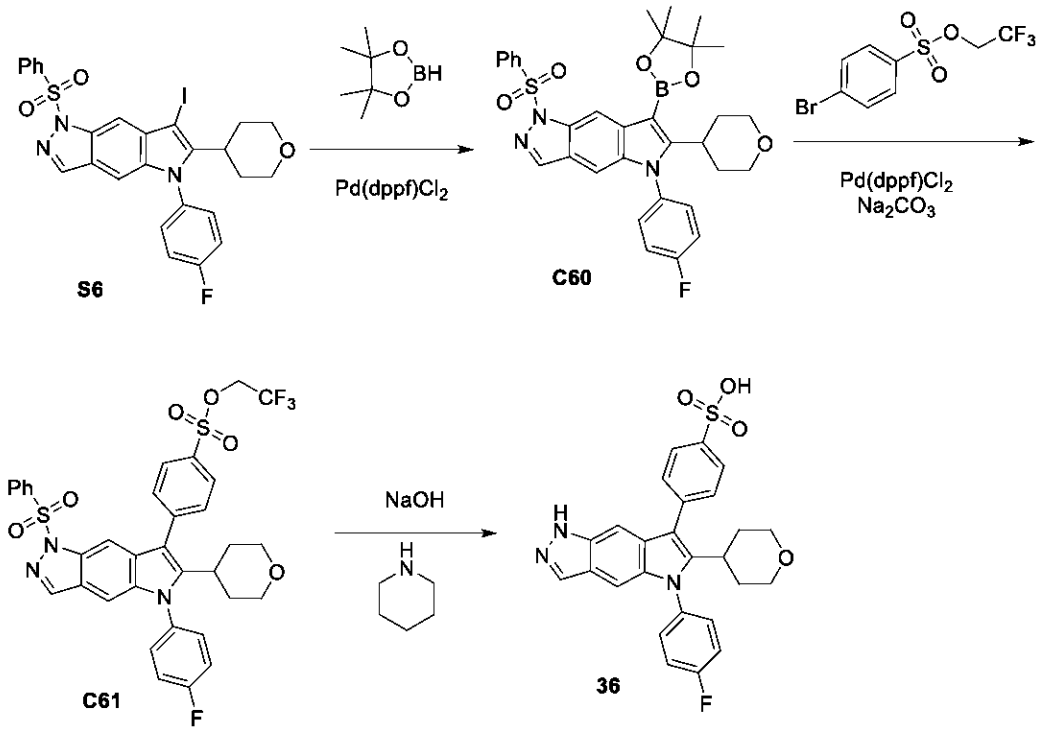
，２Ｈ），３．１０－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．８８－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），１．７６－１．５１（ｍ，３Ｈ），１．４４－１．３１（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４７０．４４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４１７】

化合物３６

４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゼンスルホン酸（３６）

【化１７７】



ステップ１．１－（ベンゼンスルホニル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ６０）の合成

１－（ベンゼンスルホニル）－５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＳ６（９６．７ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５．２ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ）を含有するフラスコを、窒素でパージした。ｍ－キシレン（７６０μＬ）を添加し、溶液を脱気した。Et_3N（８０μＬ）、続いて４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（３６μＬ、０．２５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５０℃で１時間加熱した。混合物を濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：CH_2Cl_2中０～５％ＥｔＯＡｃ）による精製により、淡黄色固体として生成物を得、生成物と共溶出した出発物質から８％の不純物を低減した。生成物を、さらに精製することなく次のステップで使用した（６７．７ｍｇ、６４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．９３（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），４．０２（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，４．１Ｈｚ，２Ｈ），３．３２（ｔ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．１４－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．３６（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｓ，１２Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　６０２．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４１８】

ステップ２．２，２，２－トリフルオロエチル４－［１－（ベンゼンスルホニル）－５－

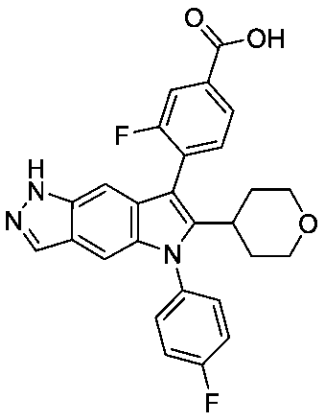
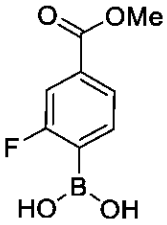
（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゼンスルホネート（Ｃ６１）の合成
１，４－ジオキサン（１５０μＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル４－ブロモベンゼンスルホネート（２４ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、１－（ベンゼンスルホニル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＣ６０（５０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（１１２μＬの２Ｍ、０．２ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５．９ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素でパージし、反応物を９０℃で１．５時間加熱した。冷却時に、水およびCH_2Cl_2を添加し、相分離器を使用して層を分離した。有機層を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ジクロロメタン中の０～２０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、生成物（１７．５ｍｇ、２６％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　７１４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１９】
ステップ３．４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゼンスルホン酸（３６）
ピペリジン（４．１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）およびＮａＯＨ（６１μＬの２Ｍ、０．１２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（８７．５μＬ）およびＴＨＦ（１７５μＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル４－［１－（ベンゼンスルホニル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゼンスルホネートＣ６１（１７．５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応物を５５℃に１時間加熱し、次いで室温で一晩撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、水（１ｍＬ）を添加し、混合物を１Ｍ　ＨＣｌを使用してｐＨ３に酸性化した。次いで、混合物を真空中で濃縮し、逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム。勾配：０．１％のギ酸を含む水中の０～１００％ＭｅＣＮ）によって精製して、生成物（９．４ｍｇ、７３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ８．５０（ｓ，１Ｈ），８．０３－７．９６（ｍ，２Ｈ），７．６３－７．４９（ｍ，４Ｈ），７．４１（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８６－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１６（ｍ，２Ｈ），３．１１－３．０４（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．６５（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４９２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

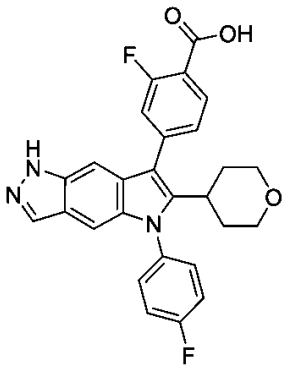
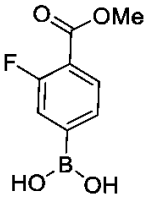
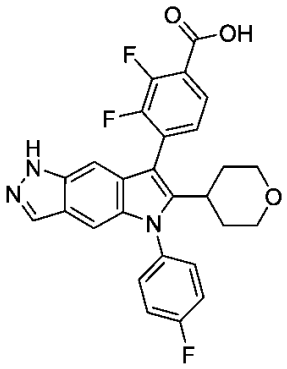
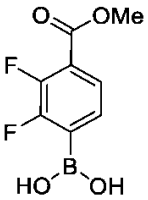
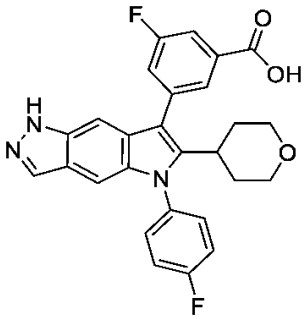
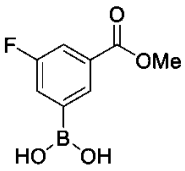
【０４２０】
化合物３７～４４
化合物３７～４４を、Ｓ６からの化合物３３について記載される方法に従って（方法Ｂによって示されるように）、２つのステップでＳ６から調製した。いくつかの実施例では、方法Ａによって示されるように、代替のスズキカップリング条件が使用される。最終生成物の精製は、ＨＰＬＣまたは正常圧力逆相クロマトグラフィーを使用して行われた。
化合物３７～４４における鈴木カップリングステップのカップリング条件：
方法Ａ：ステップ１．ボロン酸またはエステル、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３、K_3PO_4、１，４－ジオキサン－水、８５℃、１時間。ステップ２．ＮａＯＨ、ＴＨＦ－ＭｅＯＨ。
方法Ｂ：ステップ１．ボロン酸またはエステル、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2、２Ｍ　Na_2CO_3、１，４－ジオキサン、９０℃、１時間。ステップ２．ＮａＯＨ、ＴＨＦ－ＭｅＯＨ

【表５－１】

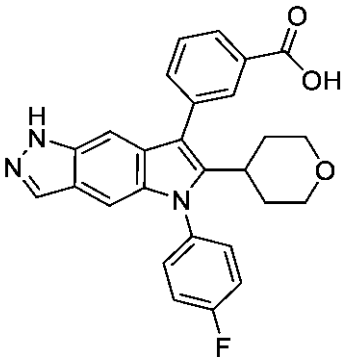
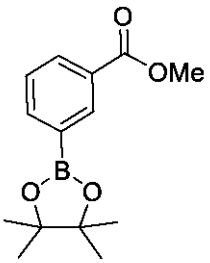
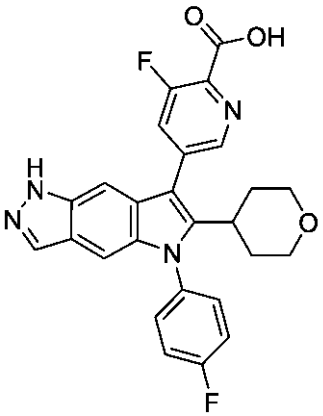
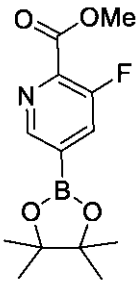
表５．化合物３７～４４の調製方法、構造、物理化学データ

化合物	方法/生成物	ボロン酸またはエステル	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
37	S6 からの方法 A 		NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.00 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.16 (s, 2H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.21 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 3.04 - 2.92 (m, 1H), 1.86 - 1.62 (m, 4H)。LCMS m/z 474.7[M+H]$^+$。

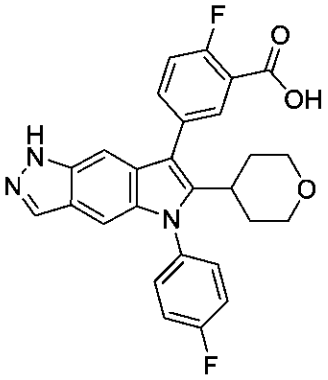
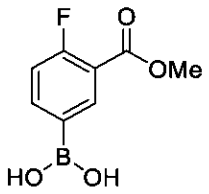
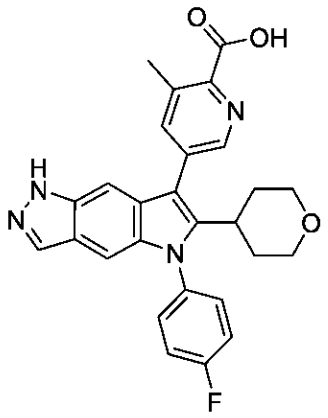
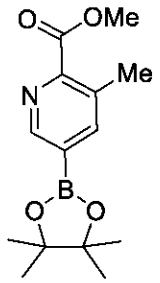
【表５－２】

38	S6 からの方法 B 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4)δ8.10 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.6, 4.8 Hz, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 3.83 (dd, J = 11.4, 3.5 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 1.83 (qd, J = 13.1, 3.9 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 12.6 Hz, 2H)。LCMS m/z 474.4[M+H]$^+$。
39	S6 からの方法 B 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.00 (s, 1H), 7.88 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.82 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 1.85 - 1.64 (m, 4H)。LCMS m/z 492.4[M+H]$^+$。
40	S6 からの方法 B[1] 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.01 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.86 (dd, J = 10.7, 2.8 Hz, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 3.11 - 3.00 (m, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 2H), 1.72 (d, J = 12.6 Hz, 2H)。LCMS m/z 474.4[M+H]$^+$。

【表５－３】

41	S6 からの方法 A[2] 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.15 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.9, 5.1 Hz, 3H), 7.41 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.80 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.70 (d, J = 12.9 Hz, 2H)。LCMS m/z 456.4[M+H]$^+$。
42	S6 からの方法 B 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.64 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.5, 4.8 Hz, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.25 (td, J = 11.2, 3.3 Hz, 2H), 3.09 (tt, J = 11.0, 4.8 Hz, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 4H)。LCMS m/z 475.7[M+H]$^+$。

【表５－４】

43	S6 からの方法 B 		^{1}H NMR (400MHz,メタノール-d_4) δ8.01 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 8.5, 4.8 Hz, 2H), 7.39 (s, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.81 (dd, J = 12.5, 3.3 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 1.86 - 1.67 (m, 4H)。LCMS m/z 474.4[M+H]$^+$。
44	S6 からの方法 B 		^{1}H NMR (400MHz,メタノール-d_4) δ8.61 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.6, 4.8 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 3.06 (dt, J = 11.1, 5.8 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.85 - 1.68 (m, 4H)。LCMS m/z 471.4[M+H]$^+$。

[1] 逆相ＨＰＬＣによる精製。方法：Ｃ１８　Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅカラム（３０×１５０ｍｍ、５ミクロン）。勾配：０．２％ギ酸を含むH_2O中の１０～１００％ＭｅＣＮ。

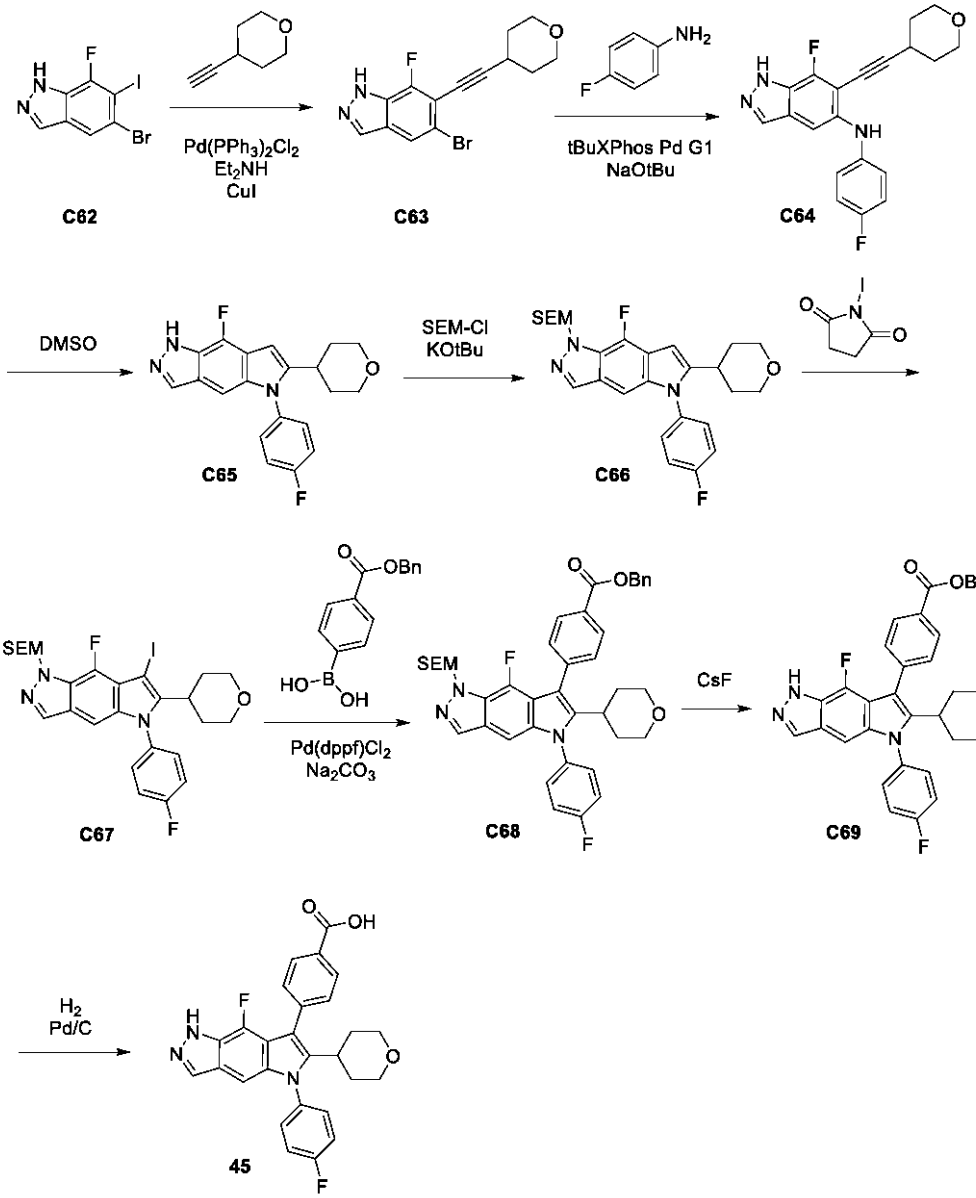
[2] Ｃ１８カラム上の逆相クロマトグラフィーによる精製。勾配：H_2O中１０～１００％ＭｅＣＮ　勾配：H_2O中１０～１００％ＭｅＣＮ。

【０４２１】

化合物４５

４－［８－フルオロ－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（４５）

【化１７８】



ステップ１．５－ブロモ－７－フルオロ－６－（２－テトラヒドロピラン－４－イルエチニル）－１Ｈ－インダゾール（Ｃ６３）の合成

ＤＭＦ（１２ｍＬ）を、窒素雰囲気下で５－ブロモ－７－フルオロ－６－ヨード－１Ｈ－インダゾールＣ６２（２．０ｇ、５．８７ｍｍｏｌ）を含有するバイアルに添加した。反応混合物を、窒素でさらに１０分間パージした。４－エチニルテトラヒドロピラン（８４５ｍｇ、７．６７ｍｍｏｌ）、Et_2NH（２ｍＬ、１９．３ｍｍｏｌ）$PdCl_2(PPh_3)_2$（２１０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）およびＣｕＩ（８３ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を順次添加し、混合物を９０℃まで一晩加熱した。次いで、混合物を乾燥するまで濃縮し、次いで、水およびCH_2Cl_2を添加した。有機相を相分離器を使用して分離し、次いで真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：ヘプタン中のＥｔＯＡｃ）による精製により、生成物５－ブロモ－７－フルオロ－６－（２－テトラヒドロピラン－４－イルエチニル）－１Ｈ－インダゾール（１．３２ｇ、７０％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３２３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２２】

ステップ２．７－フルオロ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）－６－（２－テトラヒドロピラン－４－イルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミン（Ｃ６４）の合成

ＮａＯｔＢｕ（２．５４ｇ、２６．４ｍｍｏｌ）を、ｔＢｕＯＨ（８０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－フルオロ－６－（２－テトラヒドロピラン－４－イルエチニル）－１Ｈ－インダゾールＣ６３（４．７８ｇ、１４．８ｍｍｏｌ）および４－フルオロアニリン（２．１ｍＬ、２２．２ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。混合物を、窒素で１０分間パージした。ｔＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ１（３６５ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を窒素でさらに１０分間パージし、次いで７０℃に１時間加熱した。水およびCH_2Cl_2を添加し、相を相分離器上で分離した。シリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：CH_2Cl_2中の酢酸エチル）による精製により、生成物（４．４８ｇ、８６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．５５（ｓ，１Ｈ），８．１１－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．１１－７．０１（ｍ，２Ｈ），７．０１－６．８８（ｍ，２Ｈ），３．７０（ｄｔ，Ｊ＝１０．２，４．５Ｈｚ，２Ｈ），３．４０（ｔ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，２Ｈ），２．９１（ｄｔ，Ｊ＝９．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），１．７５（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，５．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５０（ｑｄ，Ｊ＝１２．８，１０．８，６．０Ｈｚ，２Ｈ）。

【０４２３】

ステップ３．８－フルオロ－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ６５）の合成

ＤＭＳＯ（１７ｍＬ）中の７－フルオロ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）－６－（２－テトラヒドロピラン－４－イルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミンＣ６４（４２００ｍｇ、１１．９ｍｍｏｌ）の溶液を、マイクロ波中で１５０℃で２時間加熱した。水およびＥｔＯＡｃ／Et_2O（１：１）を添加した。水層をＥｔＯＡｃで洗浄し、有機層を合わせ、次いで、Na_2SO_4で乾燥させた。有機層を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：CH_2Cl_2中の酢酸エチル）による精製により、生成物
（３７５０ｍｇ、８９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．１０（ｓ，１Ｈ），８．１２－８．００（ｍ，１Ｈ），７．５７（ｄｄ，Ｊ＝８．５，５．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），６．６０（ｓ，１Ｈ），３．８５（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２４（ｑ，Ｊ＝１０．８，８．９Ｈｚ，２Ｈ），２．９１－２．７６（ｍ，１Ｈ），１．７０（ｄｄ，Ｊ＝８．１，３．２Ｈｚ，４Ｈ）。

【０４２４】

ステップ４．２－［８－フルオロ－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］スルホニルエチル－トリメチル－シラン（Ｃ６６）

ＫＯｔＢｕ（３６２ｍｇ、３．２３ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（１０．８ｍＬ）中の８－フルオロ－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＣ６５（９２２ｍｇ、２．５１ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、反応物を１０分間撹拌した。次いで、反応物を氷浴上で冷却し、２－トリメチルシリルエタンスルホニルクロリド（４７３μＬ、２．５０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、室温で一晩撹拌した。水およびCH_2Cl_2を添加し、相分離器を使用して層を分離した。有機層を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ジクロロメタン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、位置異性体の混合物として生成物を得、これを分離せずに次のステップで使用した。（７００ｍｇ、４４％）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５１８．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２５】

ステップ５．２－［８－フルオロ－５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］スルホニルエチル－トリメチル－シラン（Ｃ６７）

１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（２９２ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）を、CH_2Cl_2（１７．６ｍＬ）中の２－［８－フルオロ－５－（４－フルオロフェニル）－６－

テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］スルホニルエチル－トリメチル－シランＣ６６（７００ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で少しずつ添加した。反応物を、室温で２時間撹拌させた。混合物を、１Ｍ Na_2SO_3でクエンチした。水およびCH_2Cl_2を添加し、相を相分離器上で分離した。シリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％ＥｔＯＡｃ／ジクロロメタン）による精製により、生成物２（３５２ｍｇ、３４％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　６４４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２６】

ステップ６．４－［８－フルオロ－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１－（２－トリメチルシリルエチルスルホニル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ６８）

１，４－ジオキサン（３２８μＬ）中の２－［８－フルオロ－５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］スルホニルエチル－トリメチル－シランＣ６７（７２ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、（４－ベンジルオキシカルボニルフェニル）ボロン酸（４１．９ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（１２２μＬの２Ｍ、０．２４ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（６．２ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）の混合物を、９０℃で１．５時間撹拌した。水およびCH_2Cl_2を添加し、相分離器を使用して層を分離した。有機層を濃縮して、生成物を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した（７３ｍｇ、６９％）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　７２８．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２７】

ステップ７．４－［８－フルオロ－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（Ｃ６９）の合成

ベンジル４－［８－フルオロ－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１－（２－トリメチルシリルエチルスルホニル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートＣ６８（７３ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）およびＣｓＦ１５２ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の溶液を、ＭｅＣＮ（５．０ｍＬ）中で８０℃で撹拌した。次いで、反応混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、生成物を得た。（２２．８ｍｇ、３１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ８．１５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），８．０３－８．００（ｍ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．５７－７．４８（ｍ，４Ｈ），７．４５－７．３２（ｍ，５Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），５．４３（ｓ，２Ｈ），３．８１－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．１９（ｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９９（ｔ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），１．８４－１．６３（ｍ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５６４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２８】

ステップ８．４－［８－フルオロ－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（４５）

ＥｔＯＨ（３３０μＬ）およびＴＨＦ（３３０μＬ）中のベンジル４－［８－フルオロ－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートＣ６９（２２ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の溶液を、不活性雰囲気下で、炭素触媒（４．１ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）上のＰｄを含有するフラスコに加えた。反応混合物を、H_2（３．０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）のバルーン圧力雰囲気下で、９０分間、水素化条件に供した。反応物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）を通して濾過した。濾液を逆相クロマトグラフィー（勾配：１０ｍＭのギ酸アンモニウムを含有する水中の０～１００％ＭｅＣＮ）によって精製して、生成物（８．２ｍｇ、４０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ８．１１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．５８－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），３．８３－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．１８（ｔ，Ｊ＝

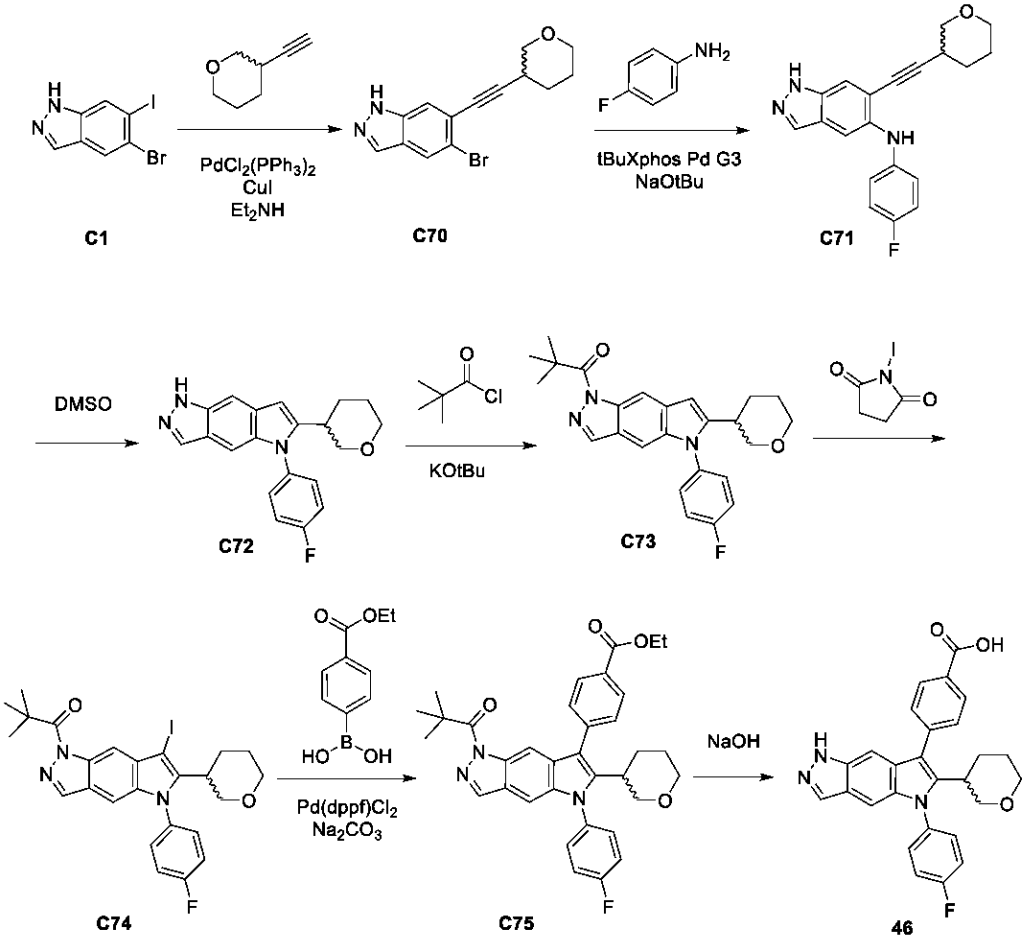
１１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．００（ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８４－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．６３（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４７４．４［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０４２９】

化合物４６

４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－３－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（４６）

【化１７９】



ステップ１．５－ブロモ－６－（２－テトラヒドロピラン－３－イルエチニル）－１Ｈ－インダゾール（Ｃ７０）の合成

窒素雰囲気下で、５－ブロモ－６－ヨード－１Ｈ－インダゾールＣ１（２．５ｇ、７．７４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５．６ｍＬ）溶液に、３－エチニルテトラヒドロピラン（８５２ｍｇ、７．７４ｍｍｏｌ）、Et_2NH（２．４ｍＬ、２３．２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(PPh_3)_2$（２７５ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、およびＣｕＩ（１１０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃に１時間加熱した。水およびCH_2Cl_2を添加し、有機相を相分離器上で分離した。有機層を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：ヘプタン中の酢酸エチル）によって精製して、生成物（１．３２ｇ、５６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．３１（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｔ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），３．９０（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．９，４．１，１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７８－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．４１（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．４７（ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３０５．１［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０４３０】

ステップ２．Ｎ－（４－フルオロフェニル）－６－（２－テトラヒドロピラン－３－イルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミン（Ｃ７１）の合成
ｔＢｕＯＨ（２０．６ｍＬ）中の５－ブロモ－６－（２－テトラヒドロピラン－３－イルエチニル）－１Ｈ－インダゾールＣ７０（１．２７ｇ、４．１６ｍｍｏｌ）、４－フルオロアニリン（５６２μＬ、５．９ｍｍｏｌ）、およびＮａＯｔＢｕ（７０９ｍｇ、７．４ｍｍｏｌ）の溶液を、４０℃で１０分間、窒素でパージした。ｔＢｕＸＰｈｏｓ　ＰｄＧ３を添加し、混合物を、さらに１０分間窒素でパージした。次いで、反応物を７０℃に１時間加熱した。追加の４－フルオロアニリン（５６２μＬ、５．９３ｍｍｏｌ）、ＮａＯｔＢｕ（７０９ｍｇ、７．３８ｍｍｏｌ）、およびｔＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（３．３ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をさらに２時間撹拌した。追加の試薬のさらなる一部を、４－フルオロアニリン（５６２μＬ、５．９３ｍｍｏｌ）、ＮａＯｔＢｕ（７０９ｍｇ、７．３８ｍｍｏｌ）、およびｔＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（３．３ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ）に添加した。次いで、混合物を一晩加熱した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）による精製により、生成物（５３５ｍｇ、３６％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３３６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３１】
ステップ３．５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－３－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ７２）の合成
ＤＭＳＯ（１．８ｍＬ）中のＮ－（４－フルオロフェニル）－６－（２－テトラヒドロピラン－３－イルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミンＣ７１（４６５ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）の溶液を、１５０℃で３０分間加熱した。水を添加し、固体生成物を沈殿させた。固体を濾過し、乾燥させて、生成物（３４５ｍｇ、６６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．６２（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｔ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｑ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｓ，１Ｈ），３．８８－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．４１－３．３５（ｍ，１Ｈ），２．８２－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．４２（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３３６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３２】
ステップ４．１－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－３－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｃ７３）の合成
ＴＨＦ（７．３ｍＬ）中の５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－３－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＣ７２（３２５ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）の溶液を、氷浴中で０℃に冷却した。ＫＯｔＢｕ（２６７μＬ、２．１５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を５分間撹拌させた。次いで、２，２－ジメチルプロパノイルクロリド（４６３μＬ、３．７６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で１時間撹拌させた。シリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％ＥｔＯＡｃ／ジクロロメタン）による精製により、生成物（２６０ｍｇ、５７％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４２０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３３】
ステップ５．１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－テトラヒドロピラン－３－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｃ７４）の合成
１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（１７４ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）を、CH_2Cl_2（２．６ｍＬ）中の１－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－３－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＣ７３（２５２ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で３０分間にわたって少しずつ添加した。１時間後、混合物を１Ｍ　Na_2SO_3で洗浄した。有機相を相分離器を通して収集して、生成物（３００ｍｇ、８７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４０

０ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．４４（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｔ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９０－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．３６－３．２７（ｍ，１Ｈ），２．９７－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．３０（ｍ，１Ｈ），１．９３（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ，１Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ），１．５０－１．４０（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５４６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４３４】

ステップ６．メチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－３－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ７５）の合成

１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－テトラヒドロピラン－３－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＣ７４（２４２ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、（４－エトキシカルボニルフェニル）ボロン酸（１６９ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１６．９ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）の混合物を、バイアルに入れ、窒素でパージした。１，４－ジオキサン（１．４ｍＬ）および炭酸ナトリウム（６７７μＬの２Ｍ、１．３５ｍｍｏｌ）を添加し、次いで反応物を９５℃で１時間撹拌した。水およびＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$を添加した。相を相分離器上で分離した。シリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ヘプタン）による精製により、生成物（１４２ｍｇ、５３％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５６８．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４３５】

ステップ７．４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－３－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（４６）の合成

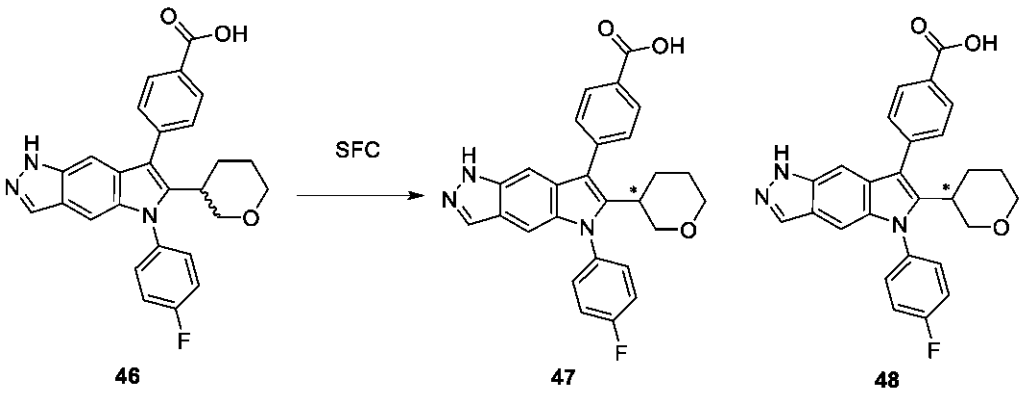
ＮａＯＨ（１６３μＬの１Ｍ、０．１６ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（４７６μＬ）およびＭｅＯＨ（２０２μＬ）中のエチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－３－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートＣ７５（２３ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応物を、５０℃で３０分間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、次いで、最小量の水に再溶解した。ＨＣｌ（１６３μＬの１Ｍ、０．１６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を濾過して、生成物（１１．６ｍｇ、７０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．０３（ｓ，１Ｈ），１２．６０（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．７０－７．５８（ｍ，４Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），３．８７（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ），３．３２－３．２８（ｍ，１Ｈ），３．０３－２．８７（ｍ，２Ｈ），１．８８（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．６３－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．３０（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４５５．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４３６】

化合物４７および４８

４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－３－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸［ＥＮＡＮＴ－１］（４７）および４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－３－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸［ＥＮＡＮＴ－２］（４８）

【化１８０】



46 47 48

ラセミ体４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－３－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸４６（５４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を、キラルＳＦＣ精製により、その構成エナンチオマー４７および４８に分離した。カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ、移動相：３０％　ＩＰＡ（５ｍＭアンモニア）、７０％　CO_2。４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－３－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸［ＥＮＡＮＴ－１］（４７）は、第１の溶出エナンチオマーであった。４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－３－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸［ＥＮＡＮＴ－２］（４８）は、第２の溶出エナンチオマーであった。両方の化合物を、逆相クロマトグラフィー（０．１％のギ酸を含む水中の１０～１００％ＭｅＣＮ）によってさらに精製して、生成物を得た。

【０４３７】

４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－３－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸［ＥＮＡＮＴ－１］（４７）（１３ｍｇ、２７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．０１（ｓ，１Ｈ），１２．６０（ｓ，１Ｈ），８．１７－８．０８（ｍ，２Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．６９－７．５８（ｍ，４Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），３．９１－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．６９（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３２－３．２７（ｍ，１Ｈ），２．９５（ｑ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），１．８９（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．６３－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．２９（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４５６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４３８】

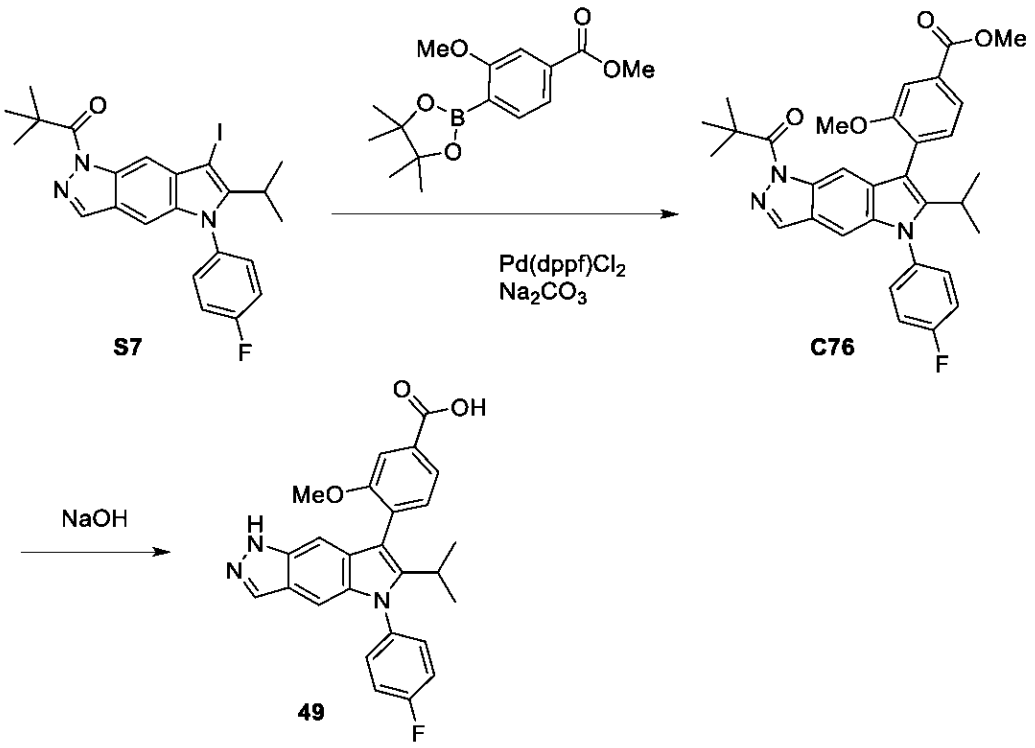
４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－３－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸［ＥＮＡＮＴ－２］（４８）（１３．９ｍｇ、２６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．５９（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．６９－７．５８（ｍ，４Ｈ），７．５６－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），３．９２－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．７３－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．２７（ｓ，１Ｈ），３．０３－２．８８（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．２９（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４５６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４３９】

化合物４９

４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－３－メトキシ－安息香酸（４９）の合成

【化１８１】



ステップ１．４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－３－メトキシ－ベンゾエート（Ｃ７６）

１，４－ジオキサン（４３ｍＬ）中の１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＳ７（４．９０ｇ、９．５０ｍｍｏｌ）、メチル３－メトキシ－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）ベンゾエート（５．１１ｇ、１７．５ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（６０４ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸ナトリウム（１７ｍＬの２Ｍ、３４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素でパージし、溶液を９０℃で９０分間撹拌した。水（１００ｍＬ）およびジクロロメタン（１００ｍＬ）を添加し、混合物をジクロロメタン（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を組み合わせ、相分離器に通過させ、真空中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘプタン中０～１００％ジクロロメタン）による精製。ジクロロメタン（１５０ｍＬ）中の純材料の溶液に、ＭＰ－ＴＭＴパラジウム掃気樹脂（３．０９ｇ）を添加した。懸濁液を、室温で一晩撹拌した。混合物を濾過し、ジクロロメタンで洗浄し、真空中で濃縮して、生成物（２．９８ｇ、５８％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５４２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４４０】

ステップ２．４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－３－メトキシ－安息香酸（４９）の合成

ＴＨＦ（２４ｍＬ）中のメチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－３－メトキシ－ベンゾエートＣ７６（１．２ｇ、２．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ（１２．８４ｍＬの１Ｍ、１２．８４ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を５０℃で１時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、粗材料を最小量の水中に取り込んだ。ＨＣｌ（１２．８ｍＬの１Ｍ、１２．８ｍｍｏｌ）を添加し、沈殿物を形成した。最小量のＤＭＳＯを懸濁液に添加した。逆相カラムクロマトグラフィー（溶出液：０．２％のギ酸改質剤を含む水中の１０～１００％アセトニトリル）による精製により、所望の生成物（１．２９ｇ

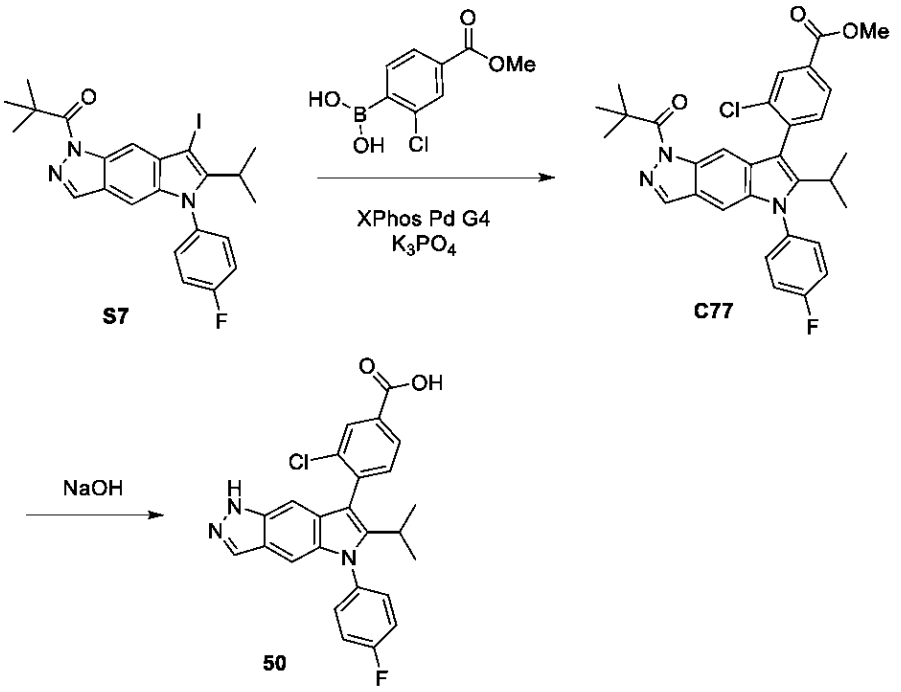
、６６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．０４（ｓ，１Ｈ），１２．５１（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．７１－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．６４－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），２．９９（七重線，Ｊ＝７．６，６．９Ｈｚ，１Ｈ），１．０８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．０１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４４４．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４４１】

化合物５０

３－クロロ－４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（５０）

【化１８２】



ステップ１．メチル３－クロロ－４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ７７）の合成

１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（５０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）Ｓ７、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（８４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、（２－クロロ－４－メトキシカルボニル－フェニル）ボロン酸（２３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、およびＫ$_{3}$ＰＯ$_{4}$（６１ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（３００μＬ）および水（３０μＬ）に溶解した。混合物を窒素でパージし、溶液を８５℃で１時間撹拌した。水およびジクロロメタンを添加し、溶液を相分離器に通過させた。有機層を真空中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘプタン中の０～８０％ジクロロメタン）による精製により、生成物（１８ｍｇ、２３％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５４５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４４２】

ステップ２．３－クロロ－４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（５０）の合成

ＴＨＦ（１．０ｍＬ）およびＭｅＯＨ（５２１μＬ）中の３－クロロ－４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートＣ７７（５２ｍｇ、０．０３

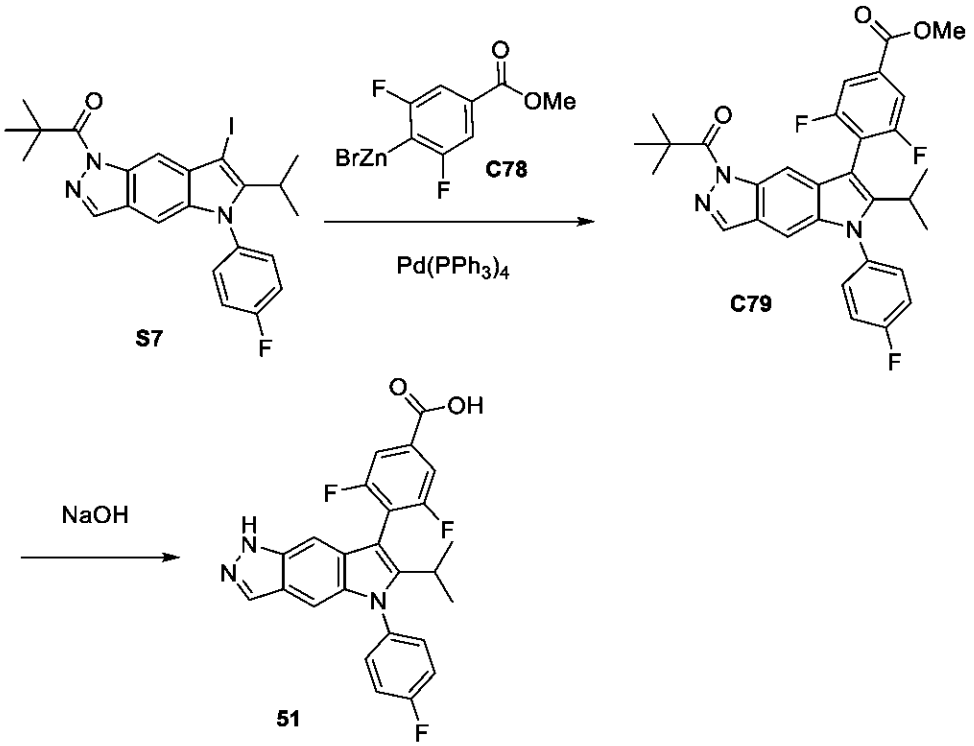
ｍｍｏｌ）およびピペリジン（１８．１μＬ、０．１８ｍｍｏｌ）の溶液（１２ｍＬ）に、ＮａＯＨ（１２．８ｍＬの１Ｍ、１２．８ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を５０℃で１時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、粗反応混合物を最小量の水に溶解した。ＨＣｌ（１２．８ｍＬの１Ｍ、１２．８ｍｍｏｌ）を添加し、沈殿物を形成した。ジクロロメタンを添加し、有機層を相分離器を使用して収集した。逆相カラムクロマトグラフィー（溶出液：０．１％ギ酸改質剤を含む水中のＭｅＣＮ）による精製により、所望の生成物（２４ｍｇ、６２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．３９（ｓ，１Ｈ），１２．５４（ｓ，１Ｈ），８．１６－８．１１（ｍ，１Ｈ），８．０３－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．５４－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），２．９６（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），０．９９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４４８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４４３】

化合物５１

３，５－ジフルオロ－４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（５１）

【化１８３】



ステップ１．メチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－３，５－ジフルオロ－ベンゾエート（Ｃ７９）の合成

Ａ部．有機亜鉛試薬（Ｃ７８）の調製：アセトニトリル（１０００μＬ）のＣｏＢｒ$_{2}$（１５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、ＺｎＢｒ$_{2}$（４０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、およびＺｎ（１８９ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素下で、ブロモベンゼン（７μＬ、０．０７ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（２．５μＬ、０．０３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を１時間撹拌し、次いでメチル４－ブロモ－３，５－ジフルオロ－ベンゾエート（１４６ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液をさらに４８時間撹拌した。反応物を濾過し、上清を反応物のＢ部で直ちに使用した。

【０４４４】

Ｂ部．有機亜鉛試薬とＳ７のカップリング：Ａ部（Ｃ７８）からの上清をフラスコに移

し、５分間脱気した。１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（７６ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）（Ｓ７）およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を添加し、溶液を５０℃で一晩撹拌した。溶媒を真空中で除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘプタン中の０～１０％酢酸エチル）による精製により、生成物（８ｍｇ、９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．１７（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄｄ，Ｊ＝７．４，５．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），３．９６－３．９２（ｍ，３Ｈ），３．０１－２．９０（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．１０－１．００（ｍ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５４８．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４４５】

ステップ２．３，５－ジフルオロ－４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（５１）

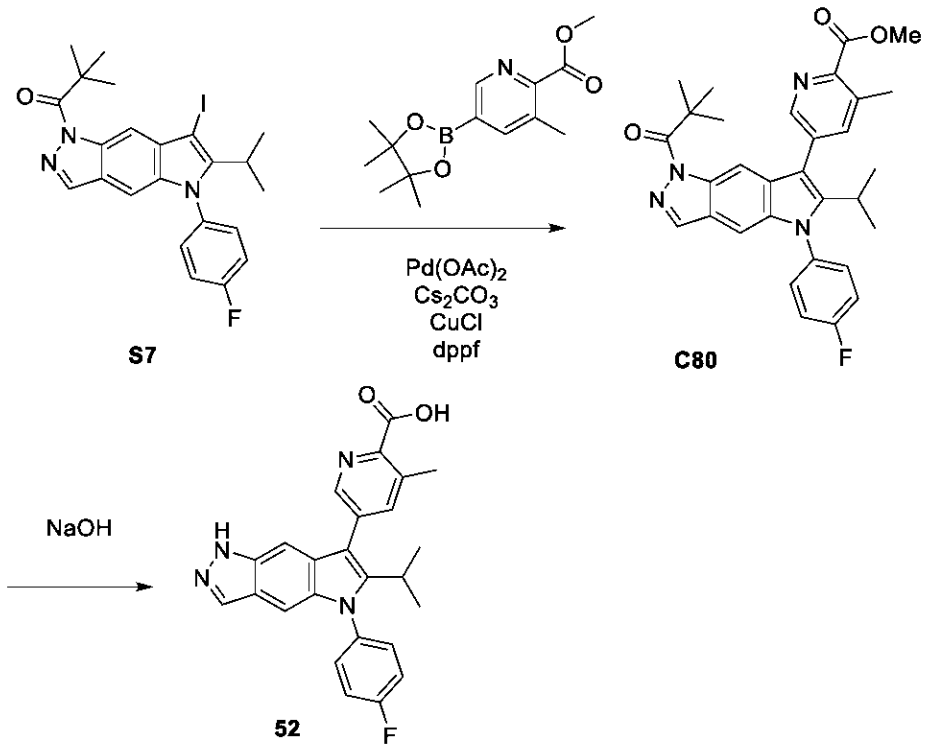
化合物５１を、ステップ２の化合物４９の調製に記載されるように、ＮａＯＨを使用した鹸化によって、Ｃ７９から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．９９（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），７．６３－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），３．１２－３．０１（ｍ，１Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４５０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４４６】

化合物５２

５－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－３－メチル－ピリジン－２－カルボン酸（５２）

【化１８４】



５－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－３－メチル－ピリジン－２－カルボン酸（５２）の合成

ＤＭＦ（１．６ｍＬ）中の１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロ

パン－１－オン（８１ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）（Ｓ７）、メチル３－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボキシレート（８７ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（９５ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、ｄｐｐｆ（１６ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、およびＣｕＣｌ（４３ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素で１０分間パージし、次いで１００℃で４５分間加熱した。ＮａＯＨ（９６５μＬの１Ｍ、０．９７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を３０分間撹拌した。水（５ｍＬ）およびジクロロメタン（５ｍＬ）を添加した。有機層を収集し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）プラグを通して濾過し、過剰のジクロロメタンで洗浄して、生成物（２ｍｇ、３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．５８－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．３９（ｍ，３Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），３．２６－３．２０（ｍ，１Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４２９．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

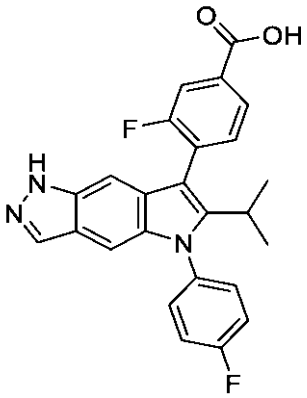
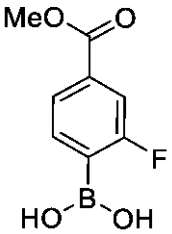
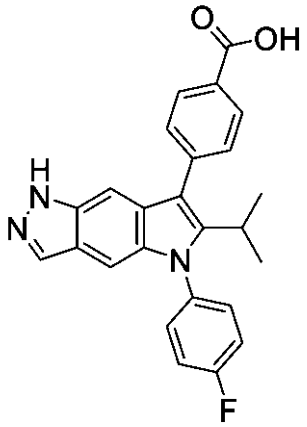
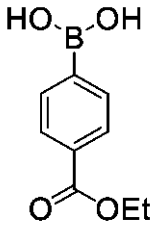
化合物５３～６５

【０４４７】

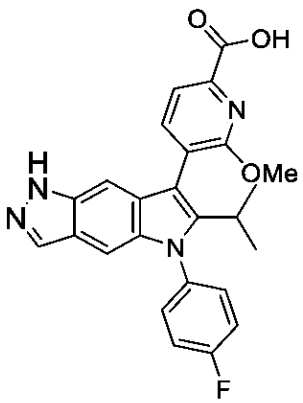
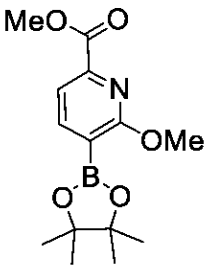
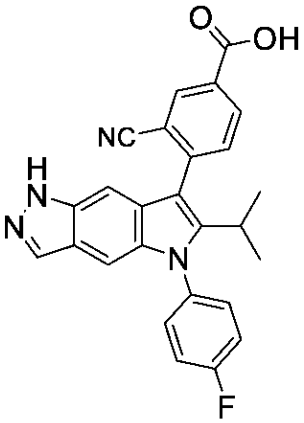
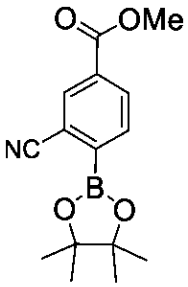
化合物５３～６７（表６を参照）を、化合物４９～５１について記載されるように、クロスカップリングおよび鹸化法を使用して、２つのステップで中間体Ｓ７および適切なボロン酸またはエステル試薬から調製した。これらの方法における修正は、表６および添付の脚注に記載される。

【表６－１】

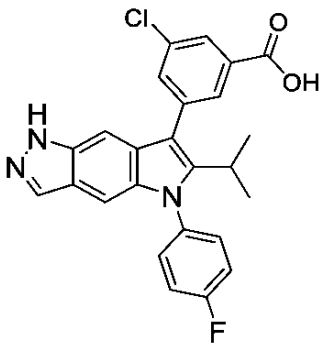
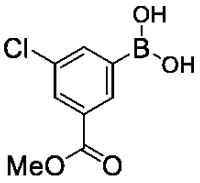
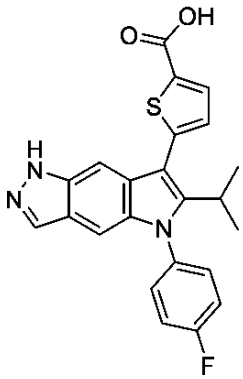
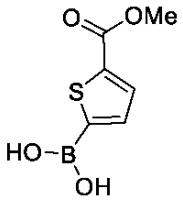
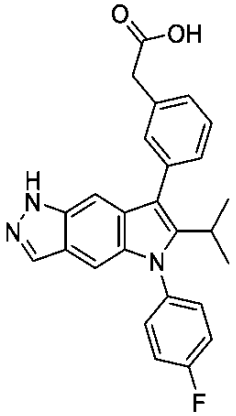
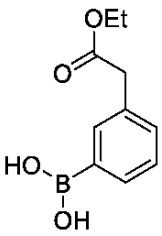
表６．化合物５３～６５の調製方法、構造、物理化学データ

化合物	方法/生成物	ボロン酸またはエステル	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
53	S7 からの化合物 49[1] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ13.32 (s, 1H), 12.58 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 16.0, 8.4 Hz, 3H), 7.50 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (s, 2H), 3.04 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.09 (dd, J = 22.3, 7.1 Hz, 5H)。LCMS m/z 430.7$[M+H]^+$。
54	S7 からの化合物 49[2] 		^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ12.90 (s, 1H), 12.67 (s, 1H), 8.18 - 8.04 (m, 2H), 8.00 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.55 (m, 4H), 7.50 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.18 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 1.13 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。LCMS m/z 414.2$[M+H]^+$。

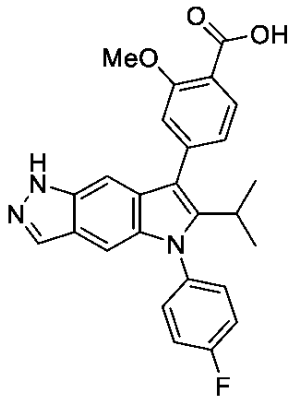
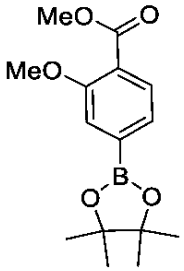
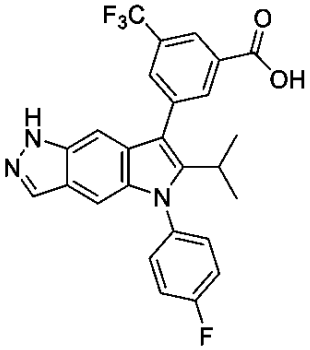
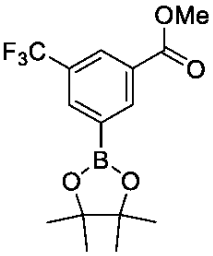
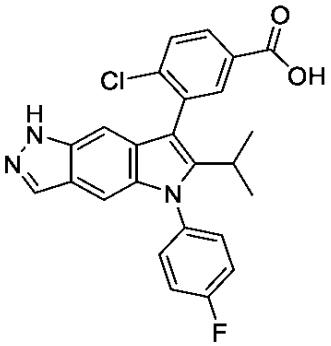
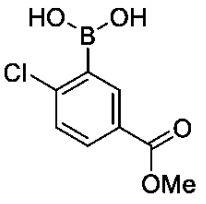
【表６－２】

55	S7からの化合物49 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ13.01 (s, 1H), 12.55 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.93 - 3.89 (m, 3H), 2.99 (dq, J = 14.4, 6.8 Hz, 1H), 1.08 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。LCMS m/z 445.4[M+H]$^+$。
56	S7からの化合物49 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ13.59 (s, 1H), 12.62 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 2H), 7.52 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.04 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。LCMS m/z 439.3[M+H]$^+$。

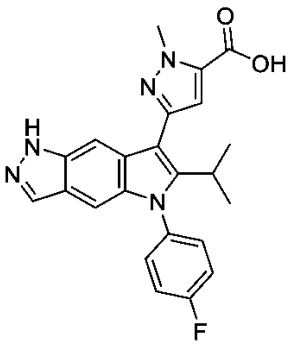
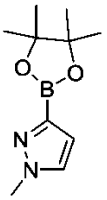
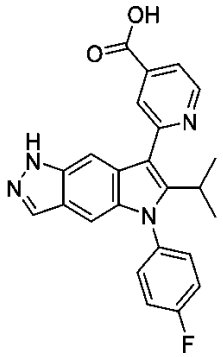
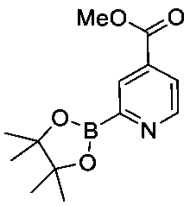
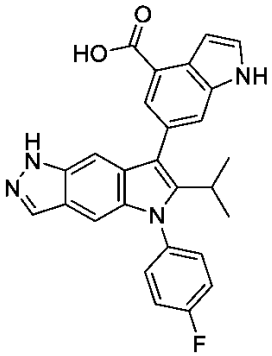
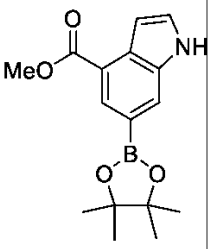
【表６－３】

57	S7 からの化合物 49[3] 		^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ8.07 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.40 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.21 - 3.15 (m, 1H), 1.18 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。 LCMS m/z 448.3$[M+H]^+$。
58	S7 からの化合物 49[1] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ13.08 (s, 1H), 12.67 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 3H), 7.25 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 1.18 (d, J = 7.1 Hz, 6H)。 LCMS m/z 420.3$[M+H]^+$。
59	S7 からの化合物 49[1] 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ7.95 (s, 1H), 7.52-7.42 (m, 4H), 7.42- 7.30 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.24 - 3.10 (m, 1H), 1.15 (d, J = 7.1 Hz, 6H)。 LCMS m/z 428.4$[M+H]^+$。

【表６－４】

60	S7 からの化合物 49 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.01-7.94 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 6H)。LCMS m/z 444.3$[M+H]^+$。
61	S7 からの化合物 49[1,4] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ13.69 (s, 1H), 12.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.12 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 1.13 (d, J = 7.1 Hz, 6H)。LCMS m/z 482.3$[M+H]^+$。
62	S7 からの化合物 50 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.52 (s, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 3H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 2.95 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 1.11 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。LCMS m/z 448.3$[M+H]^+$。

【表６－５】

63	S7 からの化合物 49[5] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ13.48 (s, 1H), 12.60 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.20 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 1.20 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。LCMS m/z 418.3[M+H]$^+$。
64	S7 からの化合物 52[1] 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.85 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 3H), 7.40 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.34 (溶媒ピークにより不明瞭な 1H), 1.20 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。LCMS m/z 415.2[M+H]$^+$。
65	S7 からの化合物 49[6] 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.00-7.94 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.3, 4.9 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.18 (dq, J = 15.7, 8.3, 7.6 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 7.1 Hz, 6H)。LCMS m/z 453.5[M+H]$^+$。

【表６－６】

[1] 逆相ＨＰＬＣによる精製。方法：Ｃ１８　Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅカラム（３０×１５０ｍｍ、５ミクロン）。勾配：０．２％ギ酸を含むH_2O中の１０～１００％ＭｅＣＮ。化合物５３、５８、５９、６１、６４。

[2] ＨＣｌで中和すると、化合物５４が沈殿した。生成物を濾過し、水で洗浄し、酢酸エチル中で沈殿させ、真空中で乾燥させた。次いで、１ＮのＨＣｌで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で乾燥させた。次いで、生成物をＮａＯＨ（０．５Ｍ）中で撹拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。真空中、かつオーブン中で５０℃で一晩乾燥させて、生成物を得た。

[3] 化合物５７：逆相ＨＰＬＣによるステップ１の精製。方法：Ｃ１８　Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅカラム（３０×１５０ｍｍ、５ミクロン）。勾配：H_2O中の１０～１００％ＭｅＣＮ。

[4] 化合物６１：シリカゲルカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～８０％ジクロロメタン）による精製により、ステップ１の生成物を得た。

[5] 化合物６３：Ｃ１８カラム上の逆相クロマトグラフィーによる精製。勾配：０．１％のトリフルオロ酢酸を含むH_2O中の１０～１００％ＭｅＣＮ。

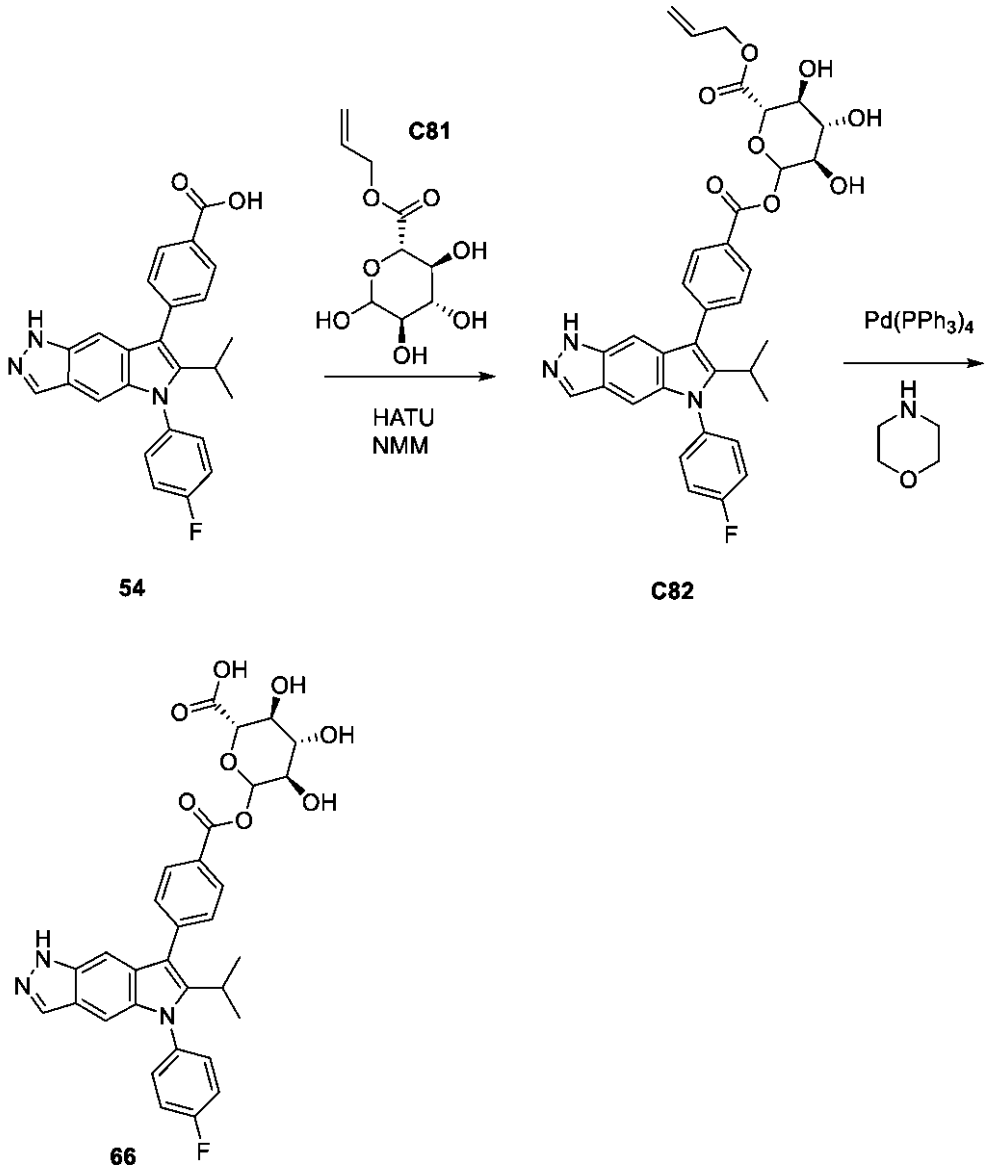
[6] 化合物６５：Ｃ１８カラム上の逆相クロマトグラフィーによる精製。勾配：０．２％のギ酸を含むH_2O中の１０～１００％ＭｅＣＮ。

【０４４８】

化合物６６

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－６－［４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾイル］オキシ－３，４，５－トリヒドロキシ－テトラヒドロピラン－２－カルボン酸（６６）

【化１８５】



ステップ１．アリル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－６－［４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾイル］オキシ－３，４，５－トリヒドロキシ－テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート（Ｃ８２）

ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（５４）（３６８．６ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）、アリル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－３，４，５，６－テトラヒドロキシテトラヒドロピラン－２－カルボキシレートＣ８１（２０９ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）、およびＨＡＴＵ（３３８ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＭＭ（１９６μＬ、１．７８ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を一晩撹拌した。次いで、ＴＨＦ（９ｍＬ）を添加し、溶液を４時間撹拌し、次いでＮ－メチルピロリドン（３ｍＬ）を添加した。この溶液を一晩撹拌し、次いでさらにＮＭＭ（１９６μＬ、１．８ｍｍｏｌ）を添加した。溶媒を真空中で除去し、続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン中の０～１０％メタノール）によって精製して、生成物（１５７ｍｇ、２７％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　６３０．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４４９】

ステップ２．（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－６－［４－［５－（４－フルオロフェニル）

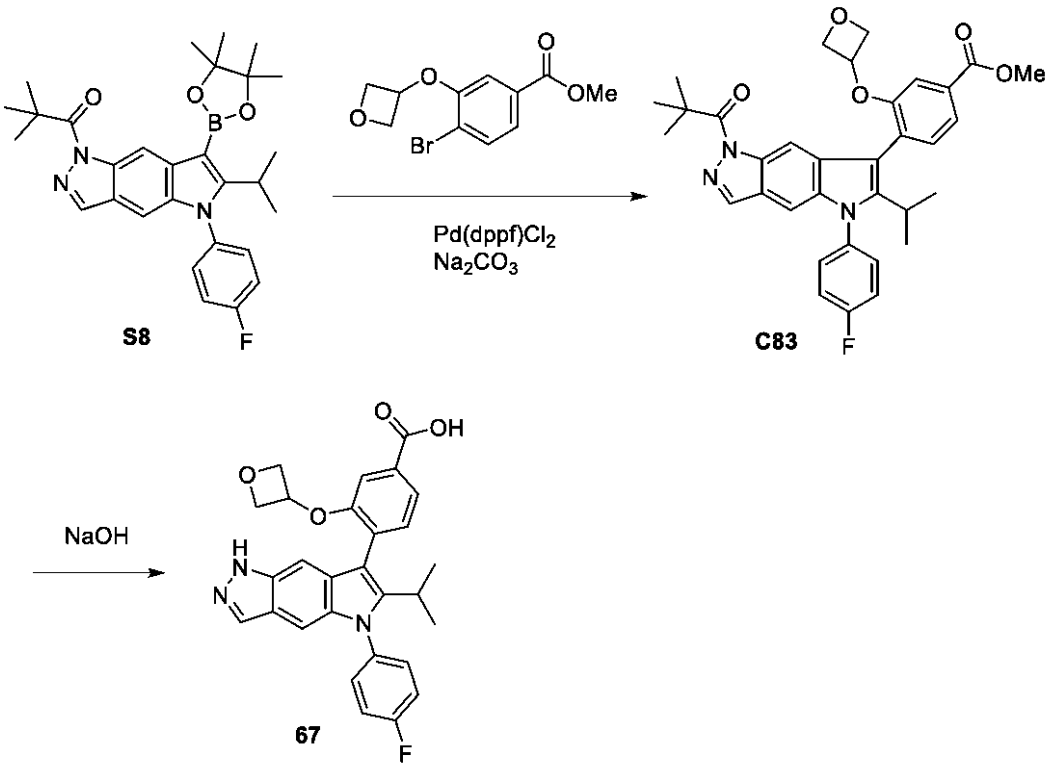
－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾイル］オキシ－３，４，５－トリヒドロキシ－テトラヒドロピラン－２－カルボン酸（６６）
　CH_2Cl_2（２０ｍＬ）中のアリル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－６－［４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾイル］オキシ－３，４，５－トリヒドロキシ－テトラヒドロピラン－２－カルボキシレートＣ８２（１５５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の溶液に、モルホリン（４４μＬ、０．５０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素で１０分間パージし、$Pd(PPh_3)_4$（９ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）を添加した。室温で３０分間撹拌した後、ＭＰ－ＴＭＴパラジウム捕捉樹脂を添加した。この溶液を４時間撹拌し、濾過し、逆相カラムクロマトグラフィー（溶出液：ギ酸改質剤で水中の１０～１００％アセトニトリル）によって精製して、生成物（２１．３ｍｇ、１５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．０４－１２．６８（ｂｓ，１Ｈ），１２．５８（ｓ，１Ｈ），８．２３－８．１４（ｍ，２Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．４９（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５４（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３０（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５０－３．３６（ｍ，３Ｈ），３．２２－３．１２（ｍ，１Ｈ），１．１３（ｄｄ，Ｊ＝７．２，２．１Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５９０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５０】

化合物６７

４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－３－（オキセタン－３－イルオキシ）安息香酸（６７）

【化１８６】



ステップ１．メチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ベンゾエート（Ｃ８３）

　１，４－ジオキサン（１．９ｍＬ）中の１－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イ

ソプロピル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＳ　８（３２０ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４９．１ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（９５３μＬの２Ｍ、１．９ｍｍｏｌ）およびメチル４－ブロモ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ベンゾエート（１８２ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）の溶液を、９５℃で９０分間撹拌した。水とジクロロメタン（１：１）を添加し、混合物を相分離器に通過させ、真空中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘプタン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）による精製により、生成物（２０２ｍｇ、４７％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５８４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５１】

ステップ２．４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－３－（オキセタン－３－イルオキシ）安息香酸（６７）

ＴＨＦ（２０７μＬ）およびＭｅＯＨ（８７μＬ）中のメチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ベンゾエートＣ８３（１０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ（６９．３μＬの１Ｍ、０．０７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で３０分間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、粗物を最小量の水に溶解した。ＨＣｌ（６９．３μＬの１Ｍ、０．０７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を濾過して、生成物（７．０ｍｇ、９１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．１２（ｓ，１Ｈ），１２．５３（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．５５－７．４６（ｍ，３Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｓ，２Ｈ），５．４３－５．３５（ｍ，１Ｈ），４．８６（ｄｔ，Ｊ＝１９．５，６．７Ｈｚ，２Ｈ），４．４９－４．３７（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｐ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５８６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

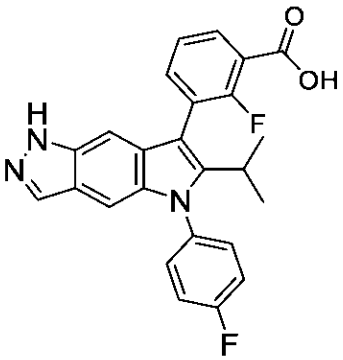
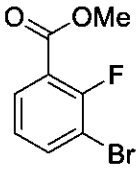
【０４５２】

化合物６８～９６

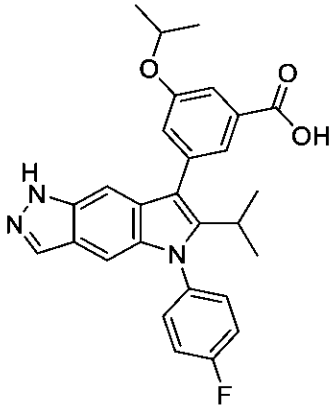
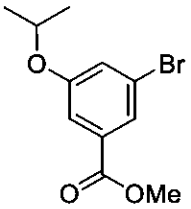
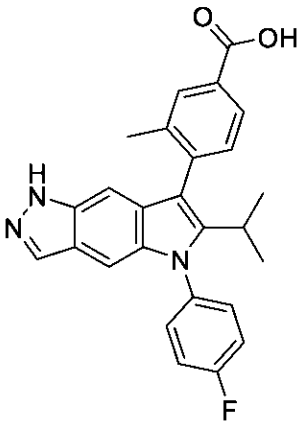
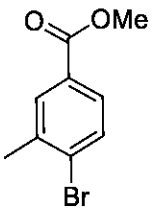
化合物６８～９５（表７を参照）を、化合物６７について記載されるように、適切なハロゲン化アリール試薬を使用し、鈴木法および鹸化法を使用して、単一のステップで中間体Ｓ８から調製した。この方法における修正は、表７および添付の脚注に記載される。

【表７－１】

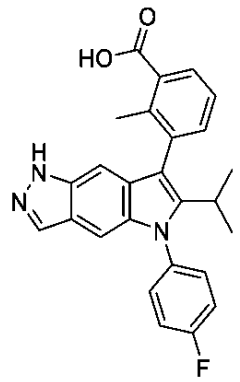
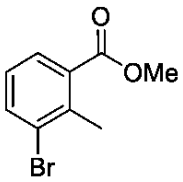
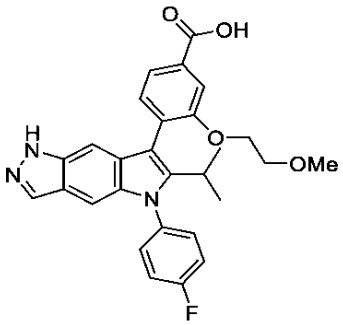
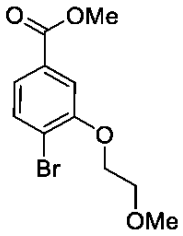
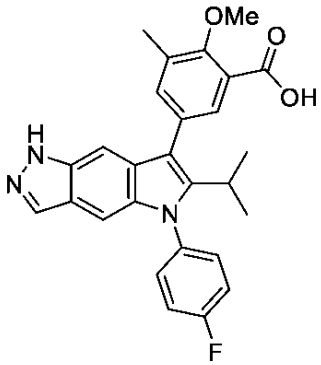
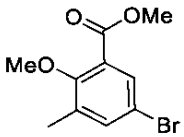
表７．化合物６８～９６の調製方法、構造、物理化学データ

化合物	方法／生成物	ハロゲン化アリール	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
68	S8 からの化合物 67[4] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ13.34 (s, 1H), 12.55 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.01 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 1.10 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。LCMS m/z 432.3$[M+H]^+$。

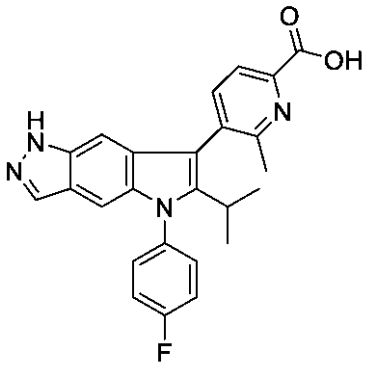
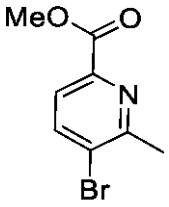
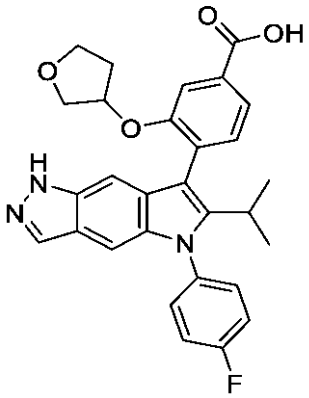
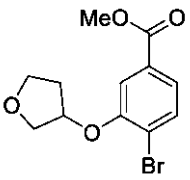
【表７－２】

69	S8 からの化合物 67[4] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ13.10 (s, 1H), 12.56 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 3H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.74 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 3.14 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 5.9, 1.4 Hz, 6H), 1.13 (d, J = 7.1 Hz, 6H)。LCMS m/z 472.4[M+H]$^+$。
70	S8 からの化合物 67[1] 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.06 (s, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.00 (七重線, J = 6.7, 6.0 Hz, 1H), 2.65 (不純物), 2.23 (s, 3H), 1.17 (dd, J = 7.2, 1.4 Hz, 3H), 1.02 (dd, J = 7.1, 1.4 Hz, 3H)。LCMS m/z 428.6[M+H]$^+$。

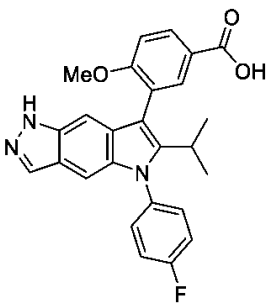
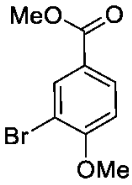
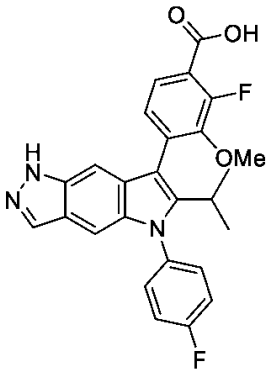
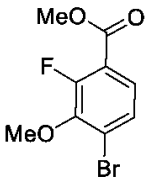
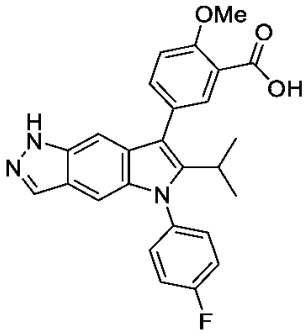
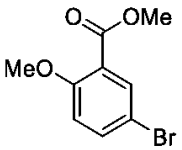
【表７－３】

71	S8 からの化合物 67[1,2,3] 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ7.96 (s, 1H), 7.92-7.85 (m, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 3H), 7.42- 7.34 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 2.99 (dq, J = 15.4, 7.6 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.15 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。LCMS m/z 428.3[M+H]$^+$。
72	S8 からの化合物 67[3,4,5] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ13.06 (s, 1H), 12.51 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.63 - 7.44 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.22-4.08 (m, 2H), 3.55 - 3.43 (m, 2H), 3.09 - 2.96 (m, 4H), 1.05 (dd, J = 14.7, 7.0 Hz, 6H)。LCMS m/z 488.5[M+H]$^+$。
73	S8 からの化合物 67[6] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.94 (s, 1H), 12.55 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 3H), 7.54 - 7.45 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.12 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。LCMS m/z [M+H]$^+$ 458.4。

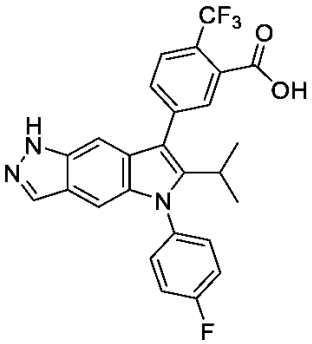
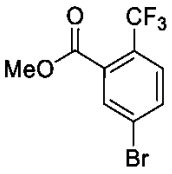
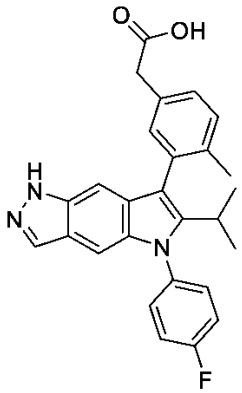
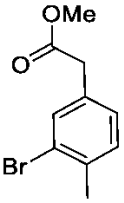
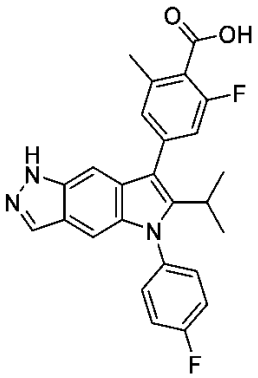
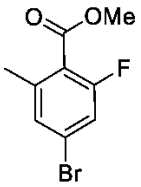
【表７－４】

74	S8 からの化合物 67[12] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ13.14 (s, 1H), 12.57 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 2.93 (七重線, J = 8.9, 8.2 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.10 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。LCMS m/z 429.4[M+H]$^+$。
75	S8 からの化合物 67[7,8] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.52 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.52- 7.45 (m, 3H), 7.04 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.14 - 5.04 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.64 - 3.49 (m, 3H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.22- 2.03 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 1.12-0.99 (m, 6H)。LCMS m/z 500.4[M+H]$^+$。

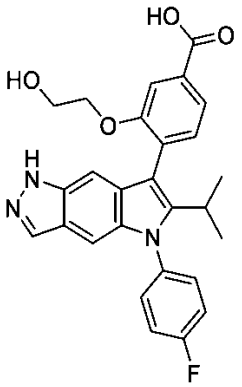
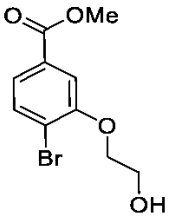
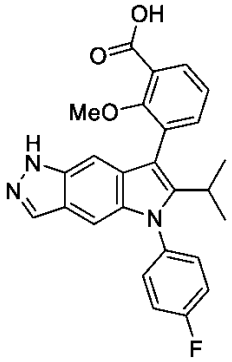
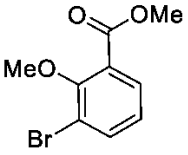
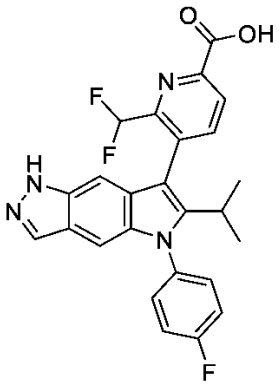
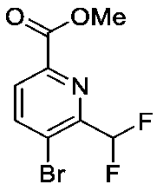
【表７－５】

76	S8 からの化合物 67[1] 		^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ7.88-7.78 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 7.01 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 6.88 - 6.80 (m, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.74 (dq, J = 14.0, 7.1 Hz, 1H), 0.83 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。LCMS m/z 444.3[M+H]$^+$。
77	S8 からの化合物 67[3,9] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ13.17 (s, 1H), 12.56 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.1, 5.0 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.04 (七重線, J = 7.5 Hz, 1H), 1.08 (dd, J = 11.4, 7.1 Hz, 6H)。LCMS m/z 462.4[M+H]$^+$。
78	S8 からの化合物 67[8] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ12.56 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 3H), 7.49 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.09 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 1.11 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。LCMS MS m/z 444.4[M+H]$^+$。

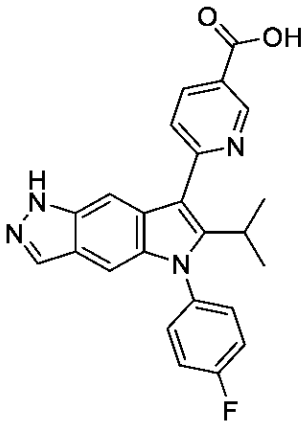
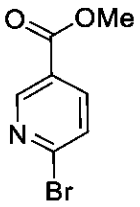
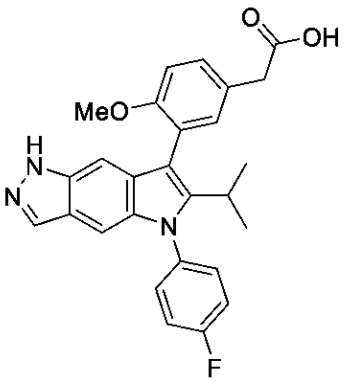
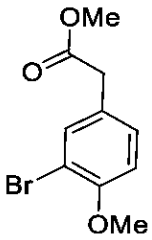
【表７－６】

79	S8 からの化合物 67[7] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ13.72 (s, 1H), 12.62 (s, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.18 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 7.1 Hz, 6H).LCMS m/z 482.4 $[M+H]^+$。
80	S8 からの化合物 67[1,3] 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ7.96 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.25 (m, 5H), 7.14 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.99 (dq, J = 13.9, 7.2 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。LCMS m/z 442.4$[M+H]^+$。
81	S8 からの化合物 67[5] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.58 (s, 1H), 8.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.03 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.16 - 3.13 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.13 (d, J = 7.1 Hz, 6H)。LCMS m/z 446.4$[M+H]^+$。

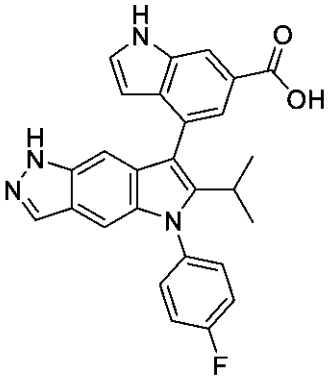
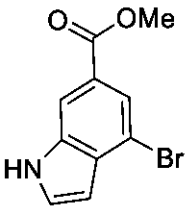
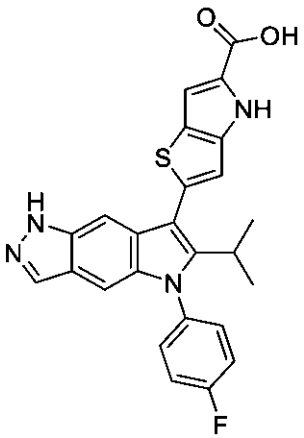
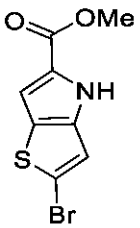
【表７－７】

82	S8 からの化合物 67[3,9] 		^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ7.98 (s, 1H), 7.95 - 7.79 (m, 2H), 7.50 - 7.37 (m, 3H), 7.33 - 7.17 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 4.20 - 4.03 (m, 2H), 3.76 - 3.59 (m, 2H), 3.17 - 3.02 (m, 1H), 1.09 (dd, J = 15.2, 6.9 Hz, 6H)。LCMS m/z 474.4[M+H]$^+$。
83	S8 からの化合物 67[6] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.97 (s, 1H), 12.53 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.05 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 1.11 - 1.03 (m, 6H)。LCMS m/z 444.4[M+H]$^+$。
84	S8 からの化合物 67[3] 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.69 (t, J = 53.9 Hz, 1H), 3.03 (dq, J = 13.4, 6.6, 6.1 Hz, 1H), 1.09 (dd, J = 44.3, 7.1 Hz, 6H)。LCMS m/z 465.2[M+H]$^+$。

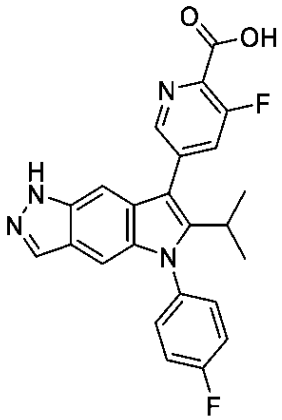
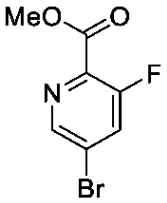
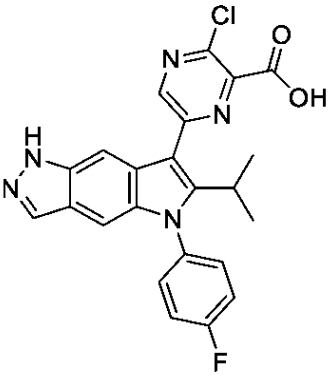
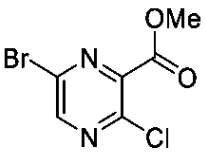
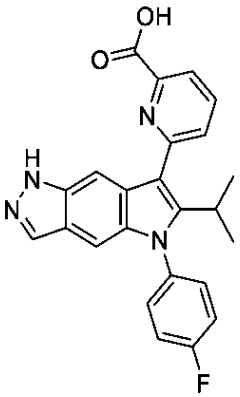
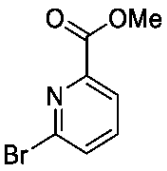
【表７－８】

85	S8 からの化合物 67[12] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ13.31 (s, 1H), 12.68 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 8.6 Hz, 3H), 7.06 (s, 1H), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 6H)。LCMS m/z 415.3$[M+H]^+$。
86	S8 からの化合物 67[1,3] 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ7.72 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 4H), 7.21 - 7.03 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LCMS m/z 458.4$[M+H]^+$。

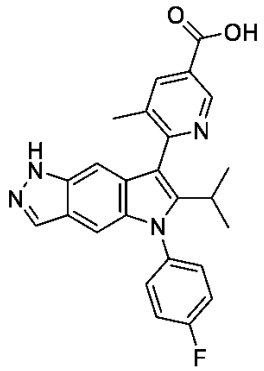
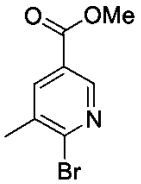
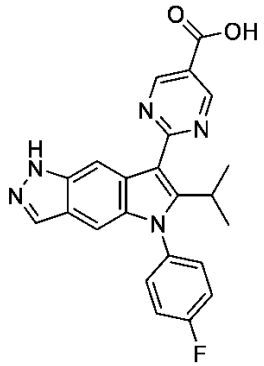
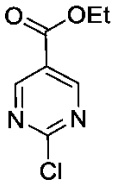
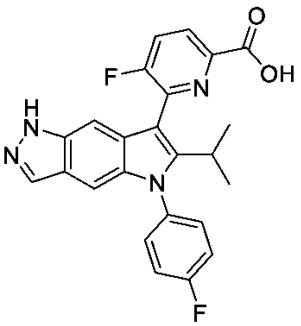
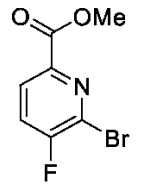
【表７－９】

87	S8 からの化合物 67[13] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.63 (s, 1H), 12.44 (s, 1H), 11.58 (s, 1H), 8.11 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 3H), 7.55 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.23 - 6.17 (m, 1H), 3.08 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。LCMS m/z 453.4[M+H]$^+$。
88	S8 からの化合物 67[11] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.64 (s, 1H), 12.55 (br s, 1H), 11.93 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 7.06 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 3.25(七重線, J = 7.1 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。LCMS m/z 473.3[M+H]$^+$。

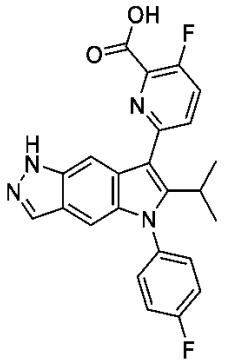
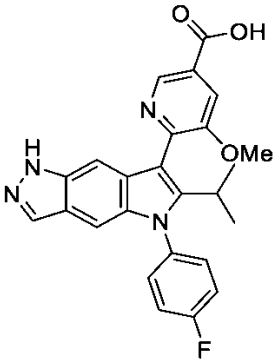
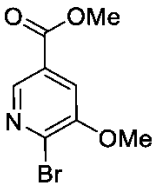
【表７－１０】

89	S8 からの化合物 67[89] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ13.59 (s, 1H), 12.67 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.07 - 7.96 (m, 2H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.52 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 1.14 (d, J = 7.1 Hz, 6H)。 LCMS m/z 433.3[M+H]$^+$。
90	S8 からの化合物 67[1] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ14.34 (s, 1H), 12.76 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.53 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 6H)。 LCMS m/z 450.3[M+H]$^+$。
91	S8 からの化合物 67[12] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ13.16 (s, 1H), 12.65 (s, 1H), 8.11 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 3H), 7.52 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 1.22 (d, J = 7.1 Hz, 6H)。 LCMS m/z 415.4[M+H]$^+$。

【表７－１１】

92	S8 からの化合物 67[8] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ13.39 (s, 1H), 12.54 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 2.93 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。LCMS m/z 429.4 $[M+H]^+$。
93	S8 からの化合物 67[8] 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ9.32 (s, 2H), 8.71 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.42 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.22-4.10 (m, 1H), 1.36 (d, J = 7.1 Hz, 6H)。LCMS m/z 416.4$[M+H]^+$。
94	S8 からの化合物 67[12] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ13.30 (s, 1H), 12.62 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 8.6, 3.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 8.3, 5.0 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.04(七重線, J = 6.7, 6.2 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。LCMS m/z 433.3$[M+H]^+$。

【表７－１２】

95	S8 からの化合物 67[12] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ13.59 (s, 1H), 12.67 (s, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 2H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 3H), 7.51 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 3.27 - 3.13 (m, 1H), 1.20 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。LCMS m/z 433.5[M+H]$^+$。
96	S8 からの化合物 67[8] 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.84 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.39 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.06 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 1.10 (d, J = 7.1 Hz, 6H)。LCMS m/z 445.4[M+H]$^+$。

[1] 化合物７０、７１、７６、８０、８６、９０：逆相ＨＰＬＣによる精製。方法：Ｃ１８ Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅカラム（３０×１５０ｍｍ、５ミクロン）。勾配：H_2O中の１０～１００％ＭｅＣＮが、ステップ１の生成物を得た。

[2] 化合物７１、７６：第２の当量のＮａＯＨを添加し、ステップ２の反応を、一晩行った。逆相カラムクロマトグラフィー（溶出液：０．２％のギ酸改質剤を含む水中の１０～１００％アセトニトリル）による精製により、ステップ２の所望の生成物を得た。

[3] 化合物７２、７６、７７、８０、８１、８２、８４、８６、８８：逆相カラムクロマトグラフィー（溶出液：０．２％のギ酸改質剤を含む水中の１０～１００％アセトニトリル）による精製により、ステップ２の所望の生成物を得た。

[4] 化合物７０、７２：ＮＭＲは、アトロプ異性体を示した。

[5] 化合物７２：（溶出液：ヘプタン中の０～４０％酢酸エチル）のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製により、ステップ１の生成物を得た。

[6] 化合物７３、８３：シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘプタン中の０～８０％ＤＣＭ）による精製により、ステップ１の生成物を得た。

【表７－１３】

[7.] 化合物７５、７９：シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘプタン中の０～１００％CH_2Cl_2）による精製により、ステップ１の生成物を得た。

[8.] 化合物７５、７８、９２、９３、９６：逆相カラムクロマトグラフィー（溶出液：０．１％のギ酸改質剤を含む水中のアセトニトリル）による精製により、ステップ２の所望の生成物を得た。

[9.] 化合物７７、８２：ステップ１において精製するためのカラムクロマトグラフィーの代わりに、溶出液としてジクロロメタンおよび酢酸エチルを使用して、有機物をシリカゲルプラグを通過させた。

[10.] シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：０～１００％ＥｔＯＡｃ：ヘプタン）による精製により、ステップ１の生成物を得た。

[11.] 化合物８８：ステップ２の完了時に、ＨＣｌ　１MおよびCHCl$_3$：ＩＰＡ（３：１）を添加し、混合物をCHCl$_3$：ＩＰＡ（３：１、３回）で抽出した。有機相を組み合わせ、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、揮発物を真空中で蒸発させて、生成物を得た。

[12.] 化合物７４、８５、８９、９１、９４、９５：逆相ＨＰＬＣによる精製。方法：Ｃ１８　Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅカラム（３０×１５０ｍｍ、５ミクロン）。勾配：H_2O中の１０～１００％ＭｅＣＮが、ステップ２の生成物を得た。

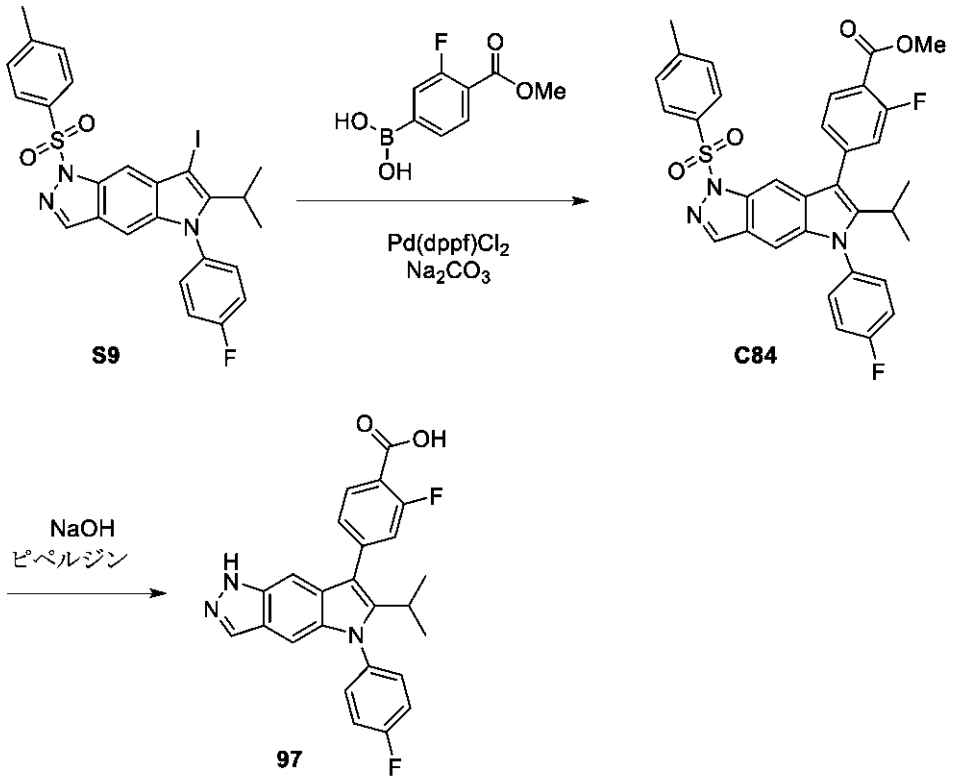
[13.] 化合物８７：ステップ２でＨＣｌを添加した後、水を添加し、酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで有機層を乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。

【０４５３】

化合物９７

２－フルオロ－４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（９７）

【化１８７】



ステップ１：メチル２－フルオロ－４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ８４）。

１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－イソプロピル－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（２００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）Ｓ９およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１５ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素下で、炭酸ナトリウム（約４８８．８μＬの２Ｍ、０．９８ｍｍｏｌ）を添加した。窒素を、反応混合物に１０分間通した。反応物を、マイクロ波反応器内で１００℃で６０分間加熱した。さらにボロン酸（５０ｍｇ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１５ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（約０．３ｍＬの２Ｍ溶液）を、この溶液に添加し、マイクロ波反応器内で１１０℃に１時間加熱した。水およびＥｔＯＡｃを添加し、混合物を、ＥｔＯＡｃ（３回）で抽出した。有機層を収集し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１００％ジクロロメタン、続いて勾配：ジクロロメタン中の０～２０％ＥｔＯＡｃ）による精製により、生成物（１５４ｍｇ、７０％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　６００．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５４】

ステップ２：２－フルオロ－４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（９７）

ＴＨＦ（４ｍＬ）およびＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－フルオロ－４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートＣ８４（１５４ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、ピペリジン（５１μＬ、０．５２ｍｍｏｌ）およびＮａＯＨ（１．３ｍＬの１Ｍ、１．３ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を５０℃に９０分間加熱した。溶媒を真空中で除去し、１Ｍ　ＨＣｌ（１．６ｍＬ）を添加した。溶液をジクロロメタン（３回）で抽出した。有機層を収集し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリ

カゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン中の０～６％メタノール）による精製により、生成物（５２ｍｇ、４３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．２１（ｓ，１Ｈ），１２．６１（ｓ，１Ｈ），８．１６－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．６１（ｄｄｔ，Ｊ＝８．５，５．６，２．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５６－７．３７（ｍ，４Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．１８（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．１４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４３２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

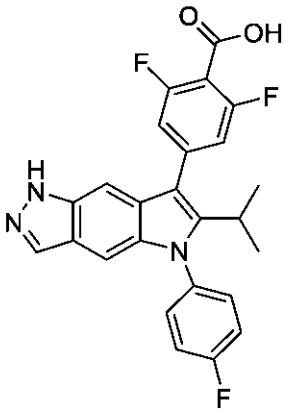
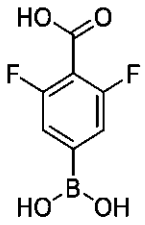
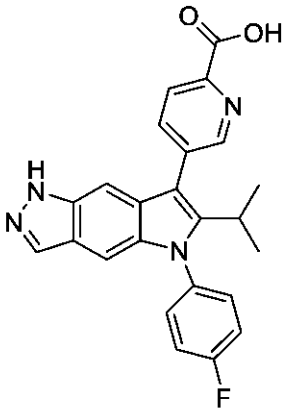
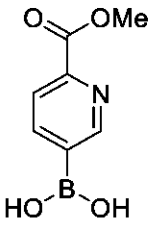
【０４５５】

化合物９８～９９

化合物９８～９９（表８を参照）を、適切なボロン酸試薬を使用し、化合物９７について記載されるように、カップリングおよび脱保護方法を使用して、２つのステップで中間体Ｓ９から調製した。この方法における修正は、表８および添付の脚注に記載される。

【表８】

表８．化合物９８～９９の調製方法、構造、物理化学データ

化合物	方法/生成物	ボロン酸	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
98	S9 からの化合物 97[1] 		^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ13.91 (s, 1H), 12.62 (s, 1H), 8.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.63-7-57 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 9.9, 7.6 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.06 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.19 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。LCMS m/z 450.3$[M+H]^+$。
99	S9 からの化合物 97[2] 		^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ12.66 (s, 1H), 8.78 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.63 (ddt, J = 8.4, 5.6, 2.8 Hz, 2H), 7.57 - 7.41 (m, 2H), 7.31 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.14 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 1.13 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。LCMS m/z 415.3$[M+H]^+$。

[1]. ステップ２のシリカゲルカラムクロマトグラフィー（勾配：０～１０％メタノール：ジクロロメタン）による精製により、生成物を得た。

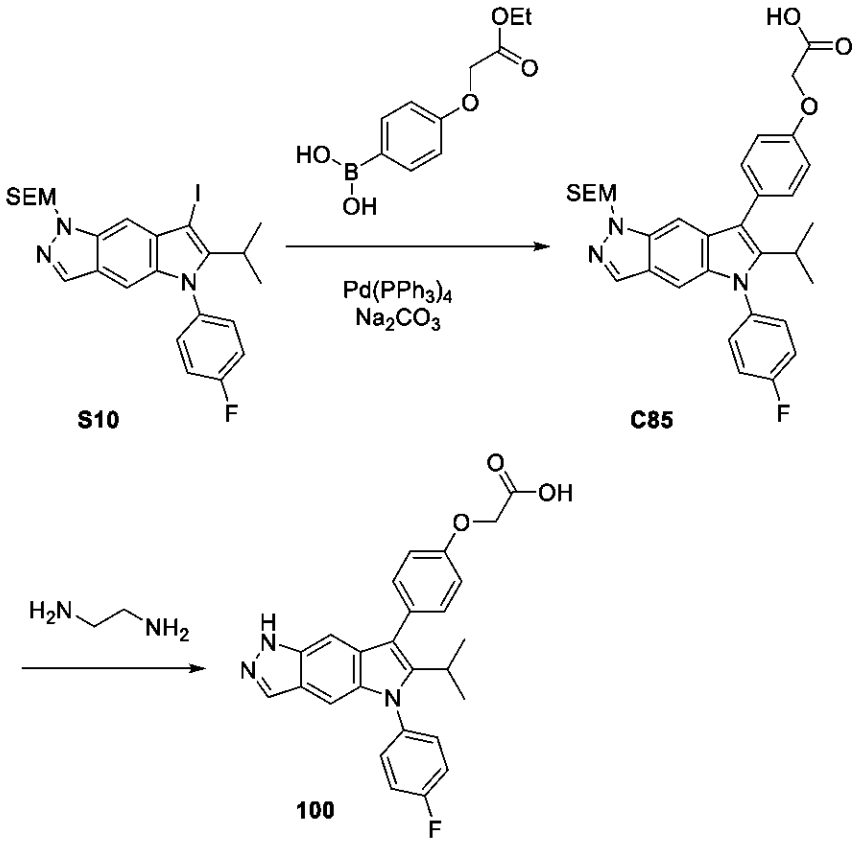
[2]. シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒Ａ：CH_2C1_2中の２０％ＭｅＯＨ（ＭｅＯＨ中の７Ｍ　NH_3を含有する）溶媒Ｂ：ＭｅＯＨ（７Ｍ　NH_3を含有する）。勾配：０～９０％溶媒Ａ：溶媒Ｂ）による精製により、生成物を得た。

【０４５６】

化合物１００

２－［４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］フェノキシ］酢酸（１００）

【化１８８】



ステップ１：２－［４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］フェノキシ］酢酸（Ｃ８５）

ＤＭＦ（１．８ｍＬ）中の２－［［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シランＳ１０（１００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、［４－（２－エトキシ－２－オキソ－エトキシ）フェニル］ボロン酸（８０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１０ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（４５０μＬの２Ｍ、０．９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１２５℃で６０分間加熱した。反応物をジクロロメタンおよび水に希釈し、さらにジクロロメタン（３回）で抽出した。有機相を相分離器を通して収集し、溶媒を真空中で除去した。逆相カラムクロマトグラフィー（溶出液：０．１％のギ酸改質剤を含む水中のアセトニトリル）による精製により、化合物１００（脱保護化合物）のいくつかと共に所望の生成物を得た。混合物を、分離することなく次のステップに使用した。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５７４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５７】

ステップ２：２－［４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］フェノキシ］酢酸（１００）

ＴＨＦ（１ｍＬ）中の２－［４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］フェノキシ］酢酸（ステップ１からの粗物Ｃ８５）の溶液に、エタン－１，２－ジアミン（６２μＬ、０．９３ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、室温で２時間撹拌した。水およびジクロロメタンを添加し、溶液をジクロロメタン（３回）で抽出した。有機相を相分離器を通して収集し、溶媒を真空中で除去した。逆相カラムクロマトグラフィー（溶出液：０．２％のギ酸改質剤を含む水中の０％～４０％アセトニトリル）による精製により、生成物（２３．５ｍｇ、２８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノー

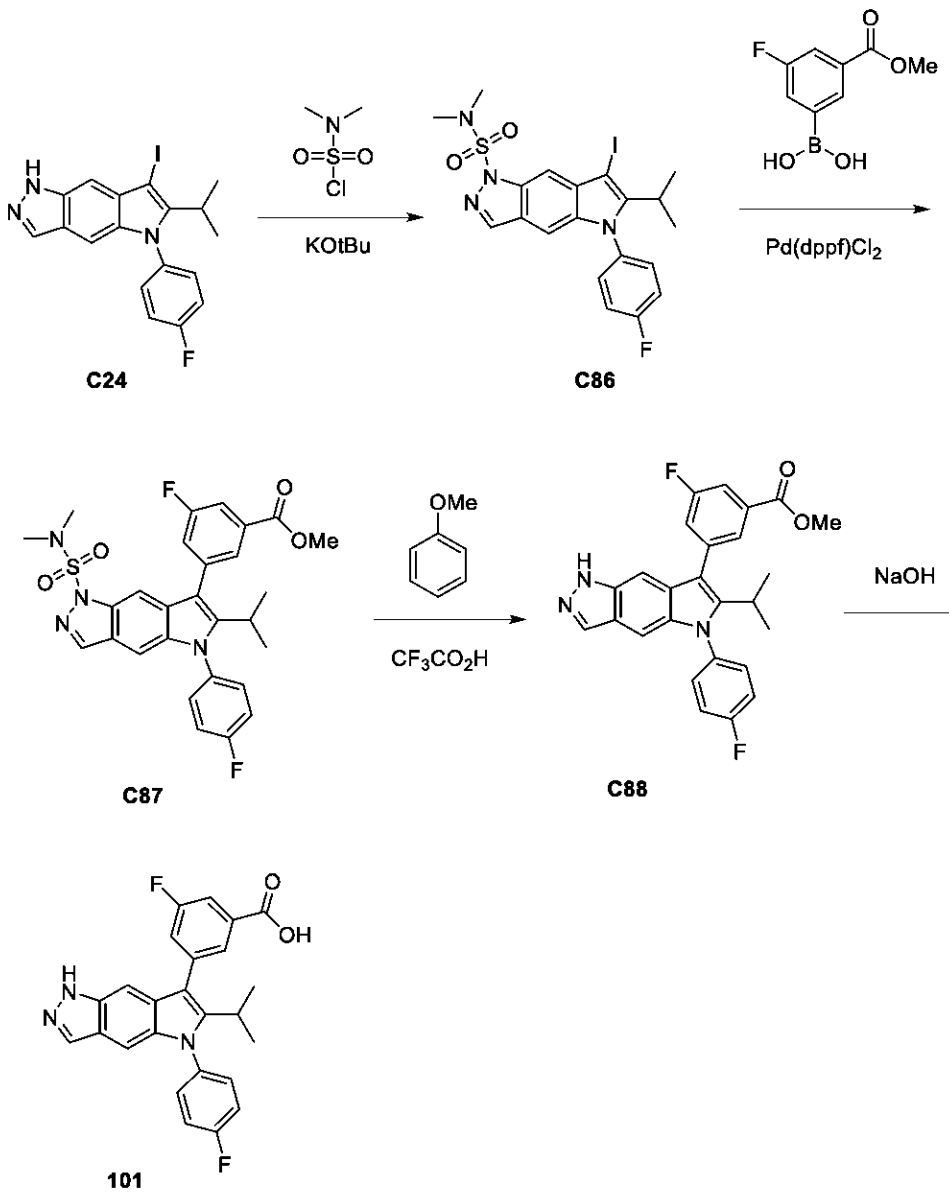
ル－d_4）δ７．９４（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｍ，４Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｍ，３Ｈ），４．７３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１３（七重線，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．１４（ｄ，Ｊ＝７．２，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４４４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５８】

化合物１０１

３－フルオロ－５－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１０１）

【化１８９】



ステップ１．５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－イソプロピル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－スルホンアミド（Ｃ８６）

５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＣ２４（３０６ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（３．６ｍＬ）に溶解し、氷浴中で冷却した。ＫＯｔＢｕ（１０３ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を５分間撹拌した。Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイルクロリド（９０μＬ、０．８４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１時間撹拌させた。NH_4Cl（飽和）水溶液を添加し、次いで水およびジクロロメタンを添加した。相を相分離器上で分離した。シリカゲルクロ

マトグラフィー（溶出液：CH_2Cl_2中の酢酸エチル）による精製により、生成物（１４７ｍｇ、４０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ３．００（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，４Ｈ），２．８９（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，３０Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３０Ｈ），２．８０－２．７５（ｍ，０Ｈ），８．８３（ｓ，５Ｈ），７．６８－７．３７（ｍ，２６Ｈ），７．０２（ｓ，５Ｈ）。ＬＣ　ＭＳ　ｍ／ｚ　５２７．２［Ｍ＋１］＋。

【０４５９】

ステップ２．メチル３－［１－（ジメチルスルファモイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－５－フルオロ－ベンゾエート（Ｃ８７）

ＤＭＦ（３５０μＬ）中の５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－イソプロピル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－スルホンアミドＣ８６（５４ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、（３－フルオロ－５－メトキシカルボニル－フェニル）ボロン酸（３０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（８ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）の溶液を、９０℃で３０分間マイクロ波加熱した。反応物を、ジクロロメタンおよび水で希釈した。有機相を相分離器を通して収集し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）による精製により、生成物（２６ｍｇ、４６％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５５３．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６０】

ステップ３．メチル３－フルオロ－５－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ８８）

CH_2Cl_2（３００μＬ）中のメチル３－［１－（ジメチルスルファモイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－５－フルオロ－ベンゾエートＣ８７（２６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の溶液に、アニソール（１５μＬ、０．１４ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（１００μＬ）を添加した。この溶液を、室温で４８時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、粗生成物をさらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４４６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６１】

ステップ４．３－フルオロ－５－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１０１）

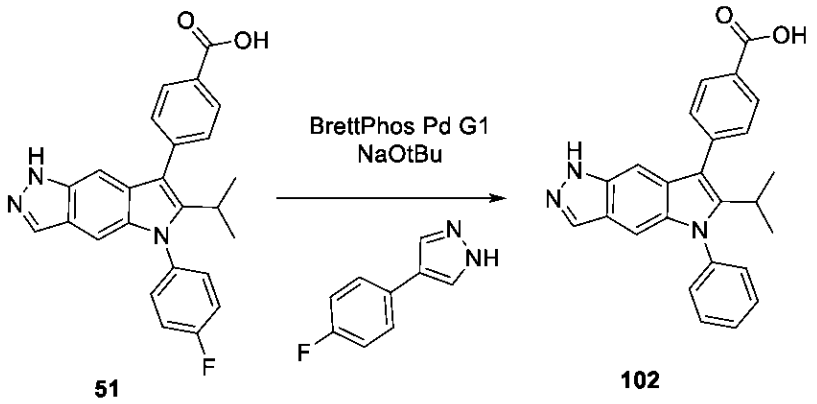
ＭｅＯＨ（１５０μＬ）およびＴＨＦ（３００μＬ）中の３－フルオロ－５－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートＣ８８（２５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム（１７５μＬの２Ｍ、０．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、５５℃で２時間撹拌した。水（１ｍＬ）を添加し、有機溶媒を真空中で除去した。溶液のｐＨをｐＨ３に調整し、水を真空中で除去した。逆相カラムクロマトグラフィー（溶出液：０．１％のギ酸改質剤を含む水中のアセトニトリル）、続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：メタノール中のジクロロメタン）による精製により、生成物（８．７ｍｇ、５２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．５９（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．７９－７．３９（ｍ，７Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），３．２４－２．９６（ｍ，１Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４３２．３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６２】

化合物１０２

４－（６－イソプロピル－５－フェニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）安息香酸（１０２）

【化１９０】



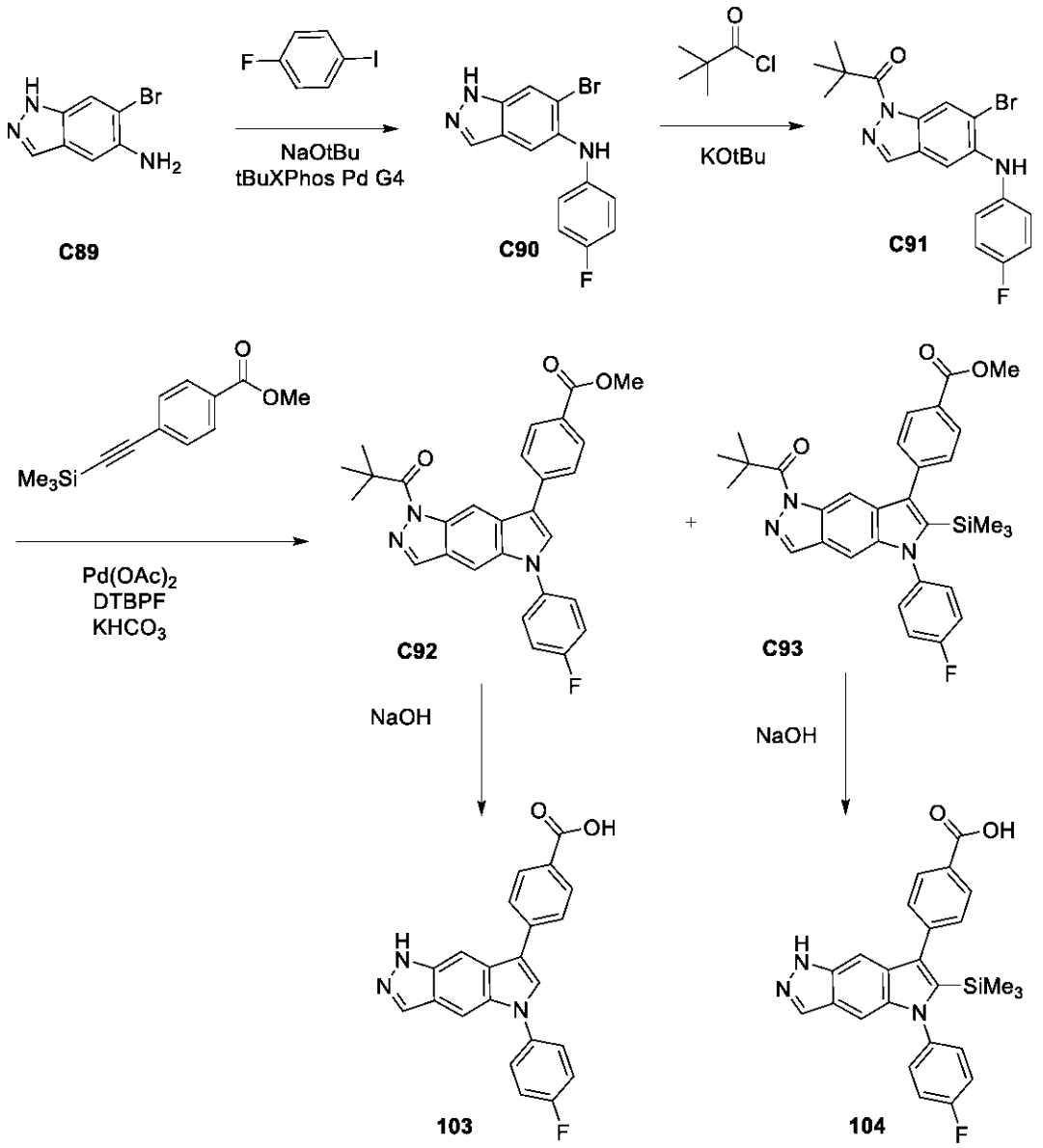
ＮａＯｔＢｕ（３６ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ１（２２ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、３－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール（１８ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、および４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸５１（５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を、窒素雰囲気下で、バイアルに添加した。プロパン－２－オール（１．５ｍＬ）を添加し、混合物を窒素でさらにパージし、次いで１５０℃で１８０分間マイクロ波中で加熱した。混合物を、真空中で乾燥するまで濃縮した。１Ｍ ＨＣｌを添加し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。逆相クロマトグラフィーによる精製（カラム：Ｃ１８。勾配：０．２％のギ酸を含む水中の２０～１００％ＭｅＣＮ）、次いでＨＰＬＣ（勾配：０．２％のギ酸を含む水中の２０～１００％ＭｅＣＮ）による精製により、生成物（２３．９ｍｇ、５４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ１２．９６（ｓ，１Ｈ），１２．５７（ｓ，１Ｈ），８．１３－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．５８（ｍ，５Ｈ），７．５８－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．１９（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ３９６．３［Ｍ＋１］＋。

【０４６３】

化合物１０３および１０４

４－［５－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１０３）および４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－トリメチルシリル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１０４）

【化１９１】



ステップ１．６－ブロモ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミン（Ｃ９０）の合成

ｔＢｕＯＨ（５０ｍＬ）の１－フルオロ－４－ヨード－ベンゼン（１．６ｍＬ、１３．９ｍｍｏｌ）、６－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－アミンＣ８９（２０００ｍｇ、９．４ｍｍｏｌ）、ＮａＯｔＢｕ（３．９ｇ、４０ｍｍｏｌ）、およびｔＢｕＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ４（４３２ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）の溶液を脱気し、窒素でパージした。混合物を、室温で５時間撹拌させた。混合物を酢酸エチルで希釈し、５０％飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、次いでブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）により、生成物（１．８ｇ、６２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１３．０６（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０９－６．８８（ｍ，２Ｈ），６．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．１，４．７Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ３０５．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４６４】

ステップ２．１－［６－ブロモ－５－（４－フルオロアニリノ）インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｃ９１）の合成

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の６－ブロモ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミンＣ９０（７５４ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）の溶液に、１℃（氷水浴）でＫＯｔＢｕ（２．６ｍＬの１Ｍ、２．６ｍｍｏｌ）を添加した。約１０分後、２，２－ジメチルプロパノイルクロリド（３４０μＬ、２．７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を、冷却浴中で３０分間撹拌した。さらに２５μｌの２，２－ジメチルプロパノイルクロリドを添加し、混合物を、氷浴中でさらに約３０分間撹拌した。反応物を水（３ｍＬ）でクエンチし、５分間撹拌し、真空中で乾燥するまで濃縮した。残渣をCH_2Cl_2（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）で洗浄した。有機相を相分離器に通過させ、真空中で乾燥するまで濃縮して、生成物（９７１ｍｇ、１００％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．６１－８．５６（ｍ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．１６－７．０４（ｍ，４Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ３９０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６５】

ステップ３．メチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ９２）の合成

１－［６－ブロモ－５－（４－フルオロアニリノ）インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＣ９１（５１１．３ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）、メチル４－（２－トリメチルシリルエチニル）ベンゾエート（３６２．２ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（１７．２ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、ＤＴＢＰＦ（７３ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、および$KHCO_3$（６５０ｍｇ、６．５ｍｍｏｌ）をバイアルに添加し、混合物を脱気し、窒素でパージした。ＮＭＰ（２．５ｍＬ）を添加し、混合物を窒素でフラッシュした。混合物を１１０℃に１時間加熱した。反応混合物をCH_2Cl_2で希釈し、水で洗浄した。有機相を相分離器に通過させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中の０～１００％酢酸エチル）による精製により、生成物Ｃ９２（２４０ｍｇ、３８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．９８（ｓ，１Ｈ），８．５７－８．５３（ｍ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．８３（ｄｄ，Ｊ＝８．９，４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），１．５４（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４７０．４［Ｍ＋１］$^+$。Ｘ線結晶学は、生成物の位置化学を確認した。

【０４６６】

ステップ３．メチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－トリメチルシリル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ９３）の合成

１－［６－ブロモ－５－（４－フルオロアニリノ）インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＣ９１（４６０ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）、メチル４－（２－トリメチルシリルエチニル）ベンゾエート（３２５ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（１６ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、ＤＴＢＰＦ（６６ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、および$KHCO_3$（５８５ｍｇ、５．８ｍｍｏｌ）をバイアルに添加し、混合物を脱気し、窒素でパージした。ＮＭＰ（２．５ｍＬ）を、追加の窒素でパージした混合物に添加した。混合物を１１０℃に１時間加熱した。反応混合物をCH_2Cl_2で希釈し、水で洗浄した。有機相を相分離器に通過させ、真空中で濃縮した。生成物Ｃ９３を、デス－ＴＭＳ生成物Ｃ９２と他の位置異性体との混合物として得た。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１００％酢酸エチル）による精製により、Ｃ９３を得た。構造は、Ｘ線結晶学で確認された。

メチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－トリメチルシリル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートＣ９３（１９５ｍｇ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．４６（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｔ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．１８－８．１１（ｍ，２Ｈ），７．７２－７．６２（ｍ，４Ｈ），７．５７－７．４６（ｍ，３Ｈ），３．

９２（ｓ，３Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），－０．１４（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５４２．３［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０４６７】

ステップ４．４－［５－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１０３）の合成

メタノール（５００μＬ）およびＴＨＦ（５００μＬ）中のメチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートＣ９２（９ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ水溶液（２００μＬの１Ｍ、０．２ｍｍｏｌ）を添加し、５５℃で１時間撹拌した。混合物を、真空中で乾燥するまで濃縮した。ＥｔＯＡｃを添加し、混合物を１Ｍ　ＨＣｌで洗浄した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム。勾配：ギ酸改質剤を含む水中の１０～１００％ＭｅＣＮ）による精製により、生成物（３．４ｍｇ、４８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ８．１７－８．０９（ｍ，３Ｈ），８．０８－８．０４（ｍ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．９２－７．８６（ｍ，３Ｈ），７．７４－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．３１（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３７２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４６８】

ステップ５．４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－トリメチルシリル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１０４）の合成

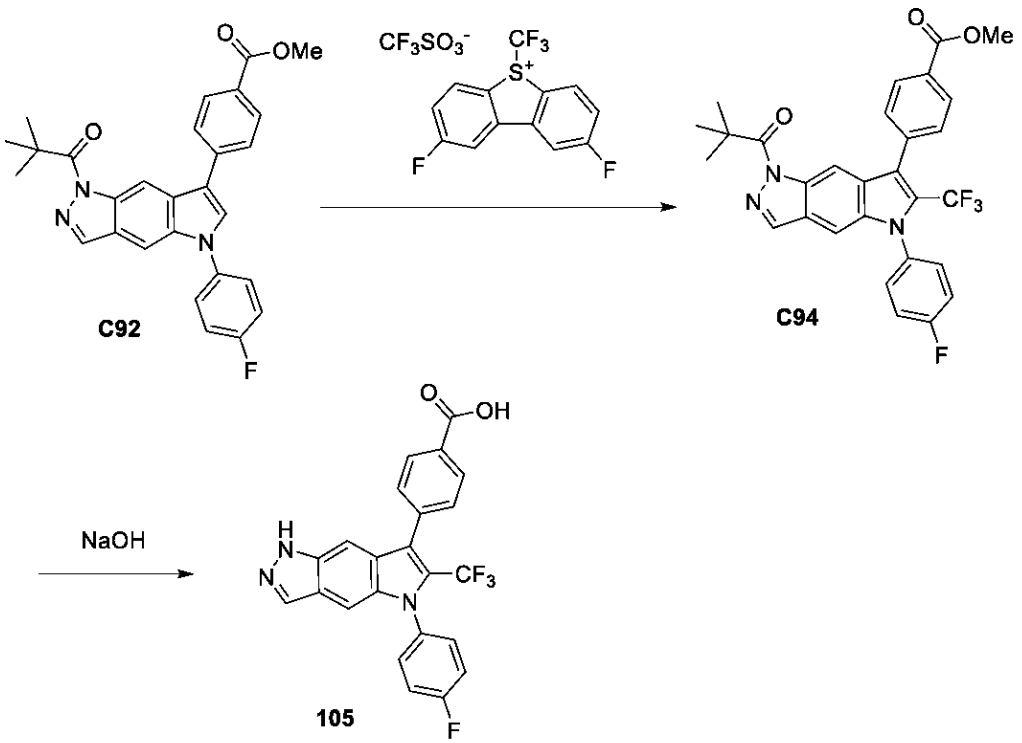
化合物１０４を、Ｃ９２から１０３を調製するために記載される方法を使用して、Ｃ９３から調製した。逆相クロマトグラフィーによる精製（Ｃ１８カラム。勾配：ギ酸アンモニウム改質剤を含む水中の５０～８０％ＭｅＣＮ）、生成物（１２．５ｍｇ、２９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．４－１２．８８（ｂｓ，１Ｈ），１２．６５（ｓ，１Ｈ），８．１５－８．０２（ｍ，３Ｈ），７．７０－７．５６（ｍ，４Ｈ），７．４９（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｔ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．３２（ｍ，１Ｈ），－０．１４（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４４４．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４６９】

化合物１０５

４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１０５）

【化１９２】



ステップ１．メチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－（トリフルオロメチル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ９４）

ＤＭＦ（２ｍＬ）およびＮＭＭ（１０４μＬ、０．９５ｍｍｏｌ）中のメチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートＣ９２（２０２ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）および２，８－ジフルオロ－５－（トリフルオロメチル）－４ａ，９ｂ－ジヒドロジベンゾチオフェン－５－イウムトリフルオロメタンスルホネート（３６５ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で一晩加熱した。１ＮのＨＣｌ（３ｍＬ）を添加し、水溶液をCH_2Cl_2（８ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、生成物（４０ｍｇ、１６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６７－８．６２（ｍ，１Ｈ），８．２３－８．１６（ｍ，２Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．３０（ｍ，３Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），１．５６（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ５３８．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４７０】

ステップ２．４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１０５）

ＮａＯＨ（５００μＬの１Ｍ、０．５ｍｍｏｌ）を、メタノール（１．５ｍＬ）およびＴＨＦ（１．５ｍＬ）中の４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－（トリフルオロメチル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートＣ９４（３０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。混合物を、５５℃で１時間撹拌させた。混合物を真空中で濃縮した。ＥｔＯＡｃを添加し、混合物を１Ｍ ＨＣｌで洗浄した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。逆相クロマトグラフィー（ギ酸改質剤を含む水中の１０～１００％ＭｅＣＮ）による精製により、生成物（４．４ｍｇ、２０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．８８（ｓ，１Ｈ），８．１６－８．０７（ｍ，３Ｈ），７．７４

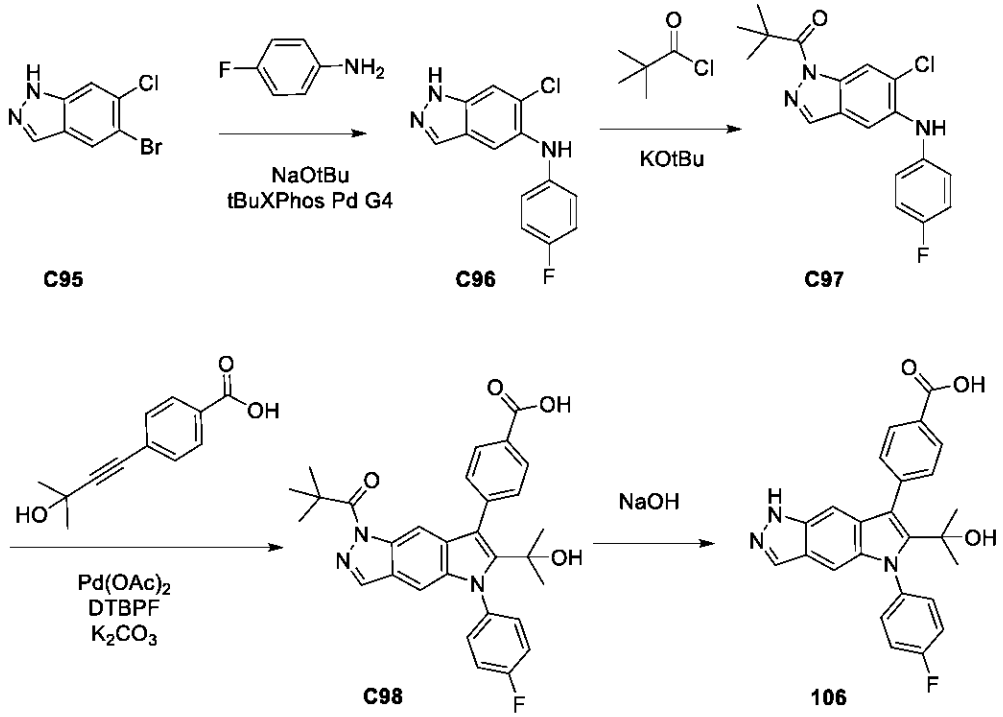
－７．６３（ｍ，４Ｈ），７．５７－７．４６（ｍ，３Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４４０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７１】

化合物１０６

４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１０６）

【化１９３】



ステップ１．６－クロロ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミン（Ｃ９６）の合成

ｔＢｕＯＨ（４９ｍＬ）（１０％ｍ－キシレンを含有する）を、５－ブロモ－６－クロロ－１Ｈ－インダゾールＣ９５（２．０５ｇ、８．９ｍｍｏｌ）、４－フルオロアニリン（９４０μＬ、９．８ｍｍｏｌ）、ＮａＯｔＢｕ（２．６ｇ、２６．６ｍｍｏｌ）、およびｔＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（４１０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の混合物に添加した。混合物を脱気し、窒素でパージし、混合物を室温で４時間撹拌させた。混合物を真空中で濃縮し、次いでCH_2Cl_2で希釈した。混合物を水で洗浄し、次いでブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１００％酢酸エチル）により、生成物（１．８ｇ、７９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．０４（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｔ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．０８－６．９５（ｍ，２Ｈ），６．９１－６．８０（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２６２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７２】

ステップ２．１－［６－クロロ－５－（４－フルオロアニリノ）インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｃ９７）の合成

ＴＨＦ（３６ｍＬ）中の６－クロロ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミンＣ９６（１．８４ｇ、６．９７ｍｍｏｌ）の懸濁液に、１℃（氷水浴）でＫＯｔＢｕ（７．３６ｍＬの１Ｍ、７．４ｍｍｏｌ）を添加した。約１０分後、２，２－ジメチルプロパノイルクロリド（９６５μＬ、７．８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を３０分間撹拌した。反応物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、５分間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。混合物を、CH_2Cl_2（１００ｍＬ）と水（５０ｍＬ）との間で分配した。

有機層を、相分離器に通過させ、真空中で乾燥するまで濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１００％酢酸エチル）による精製により、生成物（２．１ｇ、８６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．４１－８．３７（ｍ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．１５－７．１３（ｍ，２Ｈ），７．１３－７．１１（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３３１．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７３】

ステップ３．４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（Ｃ９８）の合成

４－（３－ヒドロキシ－３－メチルブタ－１－イニル）安息香酸（６９ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、１－［６－クロロ－５－（４－フルオロアニリノ）インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＣ９７（９８ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_{2}$（５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、ＤＴＢＰＦ（１６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、およびＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１９８ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）の混合物を、バイアルに添加し、容器を排気し、窒素（３回）でフラッシュした。ＮＭＰ（１ｍＬ）を添加し、混合物を追加の窒素（３回）でフラッシュした。混合物を１１０℃に１時間加熱した。ＥｔＯＡｃを添加し、混合物を１Ｍ　ＨＣｌで洗浄した。有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$中の０～１０％メタノール）により、生成物（７２ｍｇ、５０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．００（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１１－８．０５（ｍ，２Ｈ），８．０２－７．９９（ｍ，１Ｈ），７．６１－７．５３（ｍ，４Ｈ），７．４３（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０１（ｓ，１Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ），１．３３（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５１４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７４】

ステップ４．４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１０６）

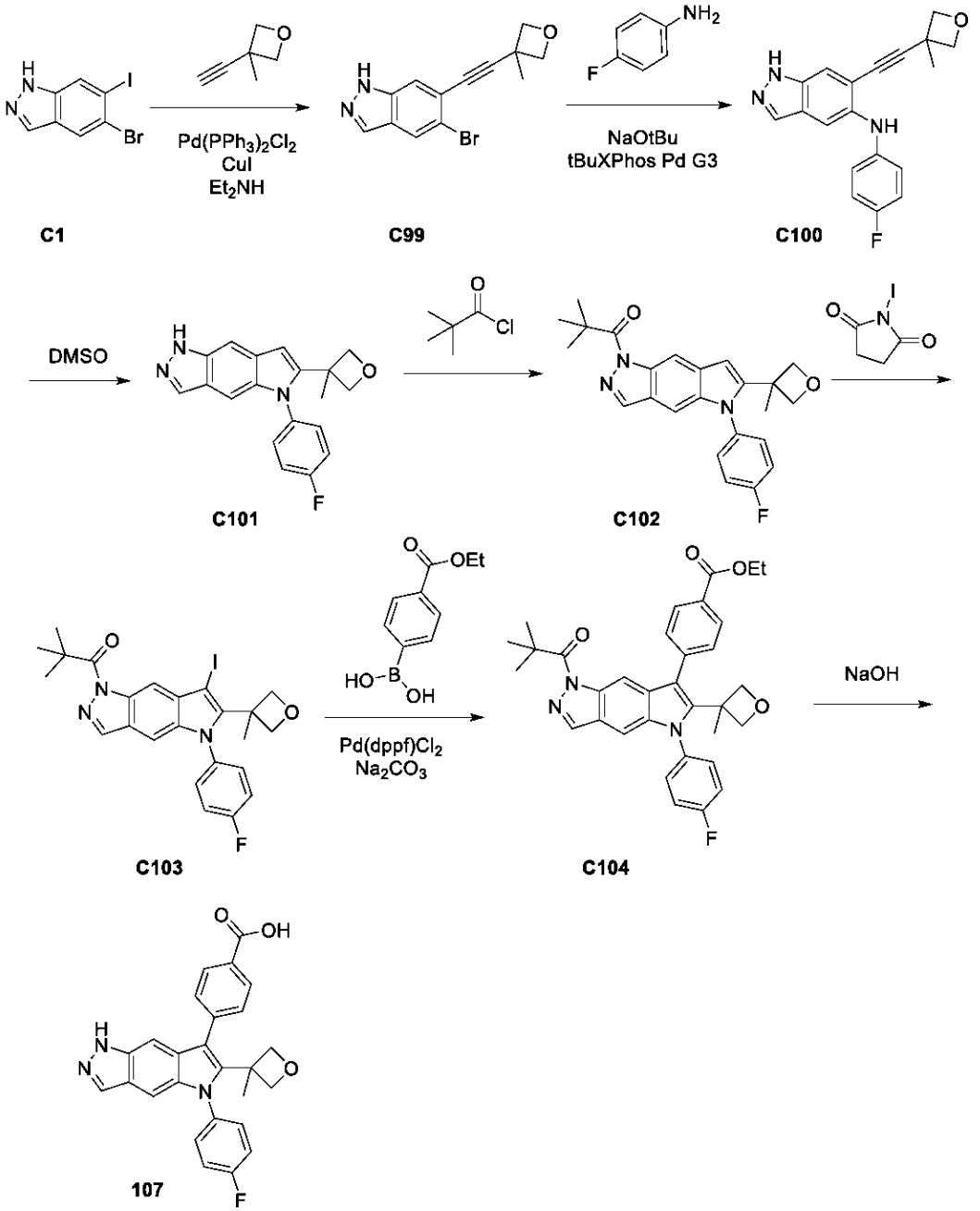
ＮａＯＨ水溶液（１ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ）を、メタノール（２ｍＬ）およびＴＨＦ（２ｍＬ）中の４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸Ｃ９８（７１ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、５５℃で１時間にわたって撹拌した。混合物を、乾燥するまで濃縮した。ＥｔＯＡｃを添加し、混合物を１Ｍ　ＨＣｌで洗浄した。有機層をＭｇＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$中の０～１０％メタノール）による精製により、生成物（２５．２ｍｇ、４１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．９８（ｓ，１Ｈ），１２．５１（ｓ，１Ｈ），８．０９－８．０２（ｍ，２Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．５０（ｍ，４Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），４．９２（ｓ，１Ｈ），１．３２（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４３０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７５】

化合物１０７

４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（３－メチルオキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１０７）

【化１９４】



ステップ１．５－ブロモ－６－［２－（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル］－１Ｈ－インダゾール（Ｃ９９）の合成

ＤＭＦ（１２．５ｍＬ）中の５－ブロモ－６－ヨード－１Ｈ－インダゾールＣ１（２ｇ、６．２ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素下で、３－エチニル－３－メチル－オキセタン（６２６μＬ、６．２ｍｍｏｌ）、ジエチルアミン（１．９１ｍＬ、１８．５ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ＰＰｈ$_3$）$_2$（２２０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、およびＣｕＩ（８８ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃に１時間加熱した。次いで混合物を濃縮し、水およびＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$を添加した。有機層を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：ヘプタン中の酢酸エチル）による精製により、生成物（１．０４ｇ、５８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．３７（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｔ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｔ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８１（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），１．６８（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ２９１

．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４７６】
ステップ２．Ｎ－（４－フルオロフェニル）－６－［２－（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル］－１Ｈ－インダゾール－５－アミン（Ｃ１００）の合成
ｔ－ブタノール（１６．８ｍＬ）中の５－ブロモ－６－［２－（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル］－１Ｈ－インダゾールＣ９９（１．０４ｇ、３．６ｍｍｏｌ）、４－フルオロアニリン（４８２μＬ、５．１０ｍｍｏｌ）、ＮａＯｔＢｕ（６０８ｍｇ、６．３３ｍｍｏｌ）の溶液を、４０℃で１０分間、N_2でパージした。ｔＢｕＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（５６．７ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を、さらに１０分間、N_2でパージした。反応物を７０℃に１時間加熱した。追加の４－フルオロアニリン（４８２μＬ、５．１ｍｍｏｌ）、ＮａＯｔＢｕ（６０８ｍｇ、６．３ｍｍｏｌ）およびｔＢｕＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（５６．７ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を一晩撹拌した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１００％ ＥｔＯＡｃ）による精製により、生成物（５６８ｍｇ、４８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ７．９１－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４６－７．４１（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，４Ｈ），４．７６（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），４．４２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），１．６２（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ３２２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４７７】
ステップ３．５－（４－フルオロフェニル）－６－（３－メチルオキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ１０１）
ＤＭＳＯ（２ｍＬ）中のＮ－（４－フルオロフェニル）－６－［２－（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル］－１Ｈ－インダゾール－５－アミン（５１８ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）の溶液を、１５０℃で２時間加熱した。水を添加し、生成物を沈殿させた。固体沈殿物の濾過により、生成物を得た。５－（４－フルオロフェニル）－６－（３－メチルオキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（４６６ｍｇ、９０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ７．９６（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｔ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．１１－７．０８（ｍ，１Ｈ），６．４６（ｓ，１Ｈ），５．１２（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），４．２３（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６４（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ３２２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４７８】
ステップ４．１－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（３－メチルオキセタン－３－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｃ１０２）の合成
ＴＨＦ（１０．４ｍＬ）中の５－（４－フルオロフェニル）－６－（３－メチルオキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＣ１０１（４６６ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）の溶液を０℃に冷却した。ＫＯｔＢｕ（３６０ｍｇ、３．２１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を５分間撹拌させた。２，２－ジメチルプロパノイルクロリド（６９２μＬ、５．６ｍｍｏｌ）を滴加し、混合物を０℃で１時間撹拌させた。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ジクロロメタン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）による精製により、生成物（５８０ｍｇ、９９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ８．５７（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），５．１２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．２４（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），１．６５（ｓ，３Ｈ），１．５６（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４０６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４７９】
ステップ５．１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（３－メチルオキセタン－３－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｃ１０３）の合成

１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（４１４ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）を、CH_2Cl_2（５．９ｍＬ）中の１－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（３－メチルオキセタン－３－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＣ１０２（５８０ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で少しずつ添加し、反応物を、室温で１時間撹拌させた。反応混合物を、１Ｍ Na_2SO_3で洗浄し、有機相を相分離器を通して収集して、生成物（５１３ｍｇ、６８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．４４（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｔ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．９７（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），１．９３（ｓ，３Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ５３２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８０】

ステップ６．エチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－（３－メチルオキセタン－３－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ１０４）の合成

１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（３－メチルオキセタン－３－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＣ１０３（１００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、（４－エトキシカルボニルフェニル）ボロン酸（７２ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（７．１ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）の混合物を、バイアルに入れた。１，４－ジオキサン（６０４μＬ）およびNa_2CO_3（２８７μＬの２Ｍ、０．６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を９５℃で１時間撹拌した。水およびCH_2Cl_2を添加し、相を相分離器上で分離した。シリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％ＥｔＯＡｃ／ジクロロメタン）による精製により、生成物（４４．６ｍｇ、４５％）を得た。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ５５４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８１】

ステップ７．４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（３－メチルオキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１０７）の合成

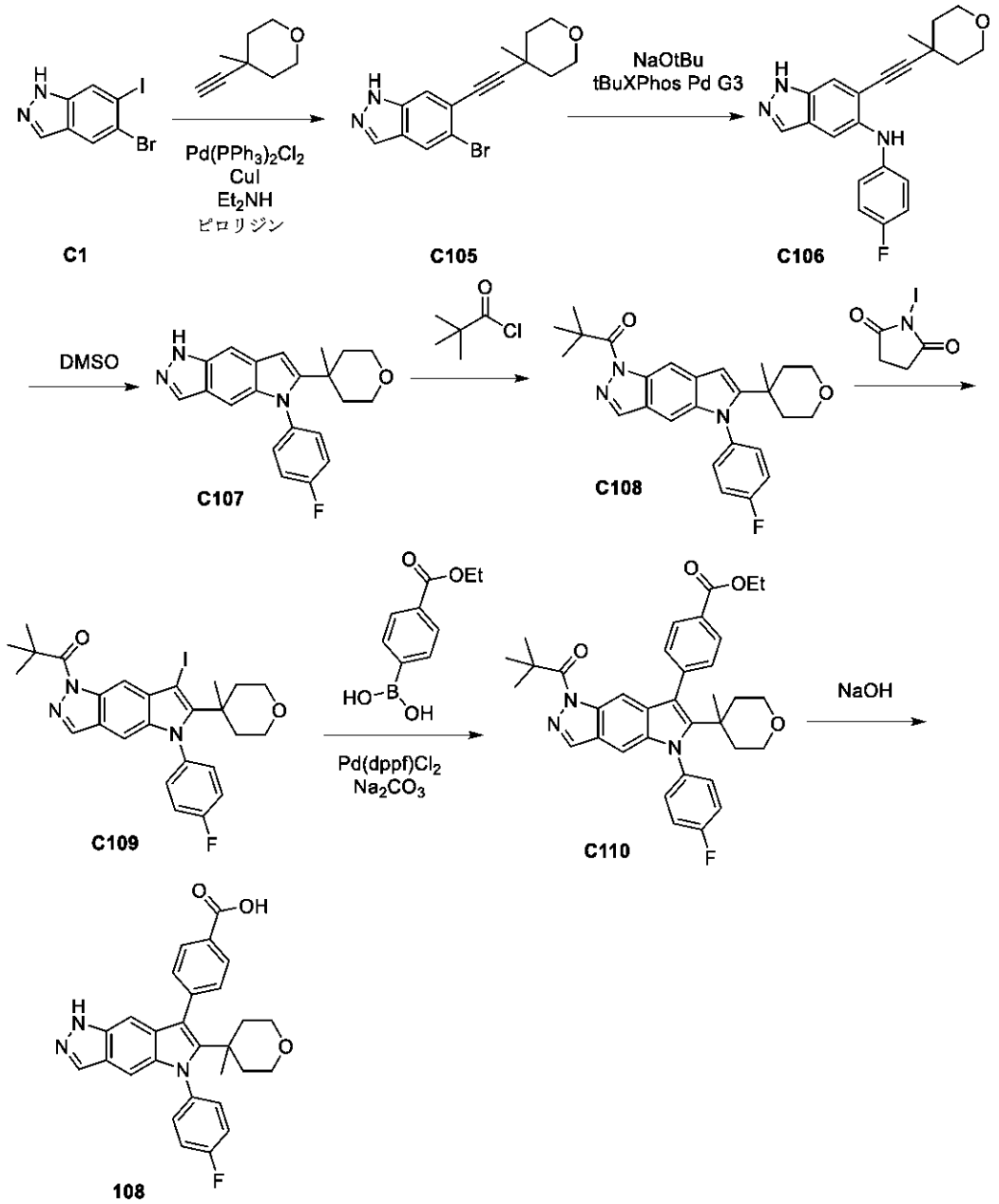
ＮａＯＨ（３３２μＬの１Ｍ、０．３３ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（９１８μＬ）およびＭｅＯＨ（３７９μＬ）中のエチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－（３－メチルオキセタン－３－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートＣ１０４（４５ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。混合物を５０℃で１時間加熱した。真空中での濃縮、続いて逆相クロマトグラフィー（溶出液：０．１％のギ酸を含有する水中のＭｅＣＮ）による精製より、（２１．１ｍｇ、６３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．００（ｓ，１Ｈ），１２．６６（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．７２－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５１－７．４４（ｍ，３Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６５（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．００（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４４２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８２】

化合物１０８

４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（４－メチルテトラヒドロピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１０８）

【化１９５】



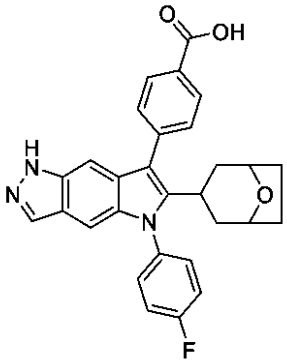
化合物１０８を、化合物１０７の調製について記載される方法と同様の方法で、Ｃ１および４－エチニル－４－メチル－テトラヒドロピランから７つのステップで調製した。逆相クロマトグラフィー（勾配：１０ｍＭギ酸アンモニウムを含有する水中０～１００％ＭｅＣＮ）による精製により、生成物（２．１ｍｇ、２０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．１２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．５７－７．５０（ｍ，４Ｈ），７．３７（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），３．５７－３．３９（ｍ，４Ｈ），１．９２（ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６０－１．５５（ｍ，３Ｈ），１．３４－１．２４（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４７０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４８３】

化合物１０９

４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（８－オキサビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１０９）

【化１９６】



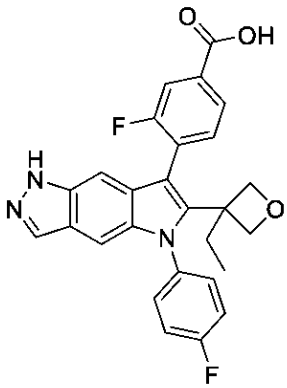
化合物１０９を、化合物１０７および１０８の調製について記載される方法を使用して、Ｃ１および３－エチニル－８－オキサビシクロ［３．２．１］オクタンから７つのステップで調製した。逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム。勾配：０．２％のギ酸を含む水中の１０～１００％アセトニトリル）による精製より、白色固体として生成物（１１．９ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．１８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝８．３，４．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），４．２３（ｓ，２Ｈ），３．４０（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，１Ｈ），１．９９（ｔ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８４－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，２Ｈ），１．４６－１．３６（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４８２．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４８４】

化合物１１０

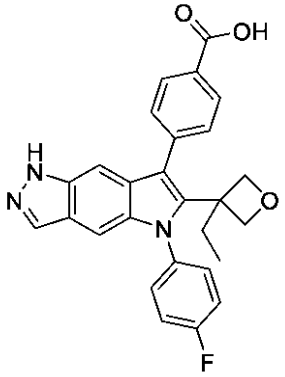
４－［６－（３－エチルオキセタン－３－イル）－５－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－３－フルオロ－安息香酸（１１０）

【化１９７】



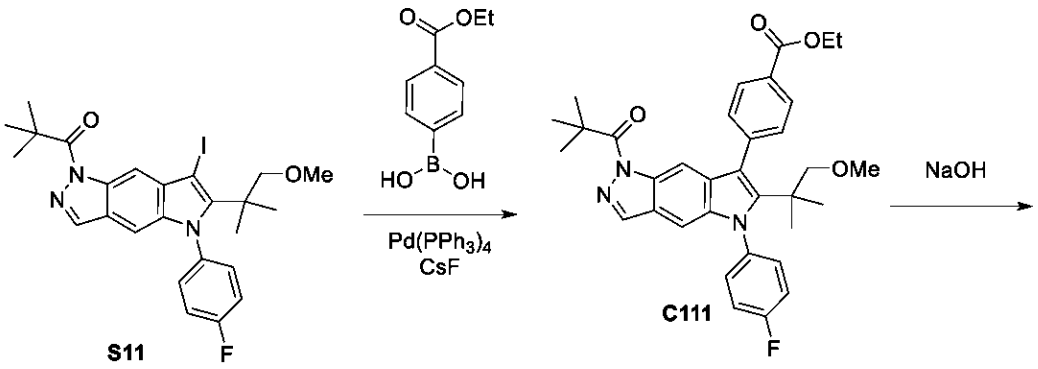
化合物１１０を、化合物１０７および１０８の調製について記載される方法を使用して、Ｃ１および３－エチル－３－エチニル－オキセタンから７つのステップで調製した。（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－フェニル）ボロン酸を、鈴木カップリングステップで使用した。（９．８ｍｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．６１（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，Ｊ＝２１．１，９．１Ｈｚ，２Ｈ），７．６３（ｓ，２Ｈ），７．５１－７．３９（ｍ，３Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），４．８６（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｄｄ，Ｊ＝１６．１，５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．１２－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４７４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

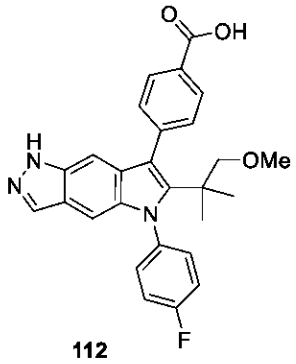
【０４８５】
化合物１１１
４－［６－（３－エチルオキセタン－３－イル）－５－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１１１）
【化１９８】



化合物１１１を、化合物１０７および１０８の調製について記載される方法を使用して、Ｃ１および３－エチル－３－エチニル－オキセタンから７つのステップで調製した。（４－エトキシカルボニルフェニル）ボロン酸を、鈴木カップリングステップで使用した。逆相クロマトグラフィー（勾配：０．１％のギ酸を含有する水中の０～１００％のＭｅＣＮ）による精製により、生成物（１１．７ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．０１（ｓ，１Ｈ），１２．６４（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．６６－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），４．６０（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），３．８０（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．０８（ｑ，Ｊ＝７．０，６．１Ｈｚ，２Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４５６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４８６】
化合物１１２
４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１１２）

【化１９９】





ステップ１．エチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ１１１）の合成

ＤＭＥ（１２０ｍＬ）中の１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＳ１１（５．７ｇ、１０．４ｍｍｏｌ）、（４－エトキシカルボニルフェニル）ボロン酸（４ｇ、２０．６ｍｍｏｌ）、およびＣｓＦ（６．３ｇ、４１．５ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素でパージした。Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１．２ｇ、１．０４ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を一晩還流加熱した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～６０％ＥｔＯＡｃ）によって２回精製した。生成物を、約１００ｍＬのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$：ＥｔＯＡｃ（１：１）に溶解し、次いでＭＰ－ＴＭＴ（１．６ｇ）捕捉樹脂を添加した。混合物を、樹脂を用いて室温で一晩撹拌し、次いで濾過し、濃縮して、生成物を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した（３．５ｇ、５９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．２１－８．１２（ｍ，２Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．５３－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２４（ｍ，２Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．０８（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，５Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ），１．４８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．１７（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５７０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。注記：１．３ｇの脱ヨウ素Ｓ１１を、反応物中で回収した（３３％）。

【０４８７】

ステップ２．４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１１２）の合成

ＮａＯＨ（１．３２ｍＬの１Ｍ、１．３ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（２．５ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１．２５ｍＬ）中のエチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－

（４－フルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートＣ１１（１２５ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。混合物を５０℃に４５分間加熱した。混合物を真空粗物中で濃縮し、最小量の水を添加した。次いで、ＨＣｌ（１．３２ｍＬの１Ｍ、１．３２ｍｍｏｌ）を添加し、沈殿物を形成した。逆相クロマトグラフィー（カラム：Ｃ１８。勾配：０．２％のギ酸を含む水中の１０～１００％アセトニトリル）による精製いより、白色結晶性固体として生成物（１００ｍｇ、１００％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．９１（ｄ，１Ｈ），１２．４９（ｓ，１Ｈ），８．１０－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，４Ｈ），７．５２－７．４６（ｍ，２Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０５（ｓ，２Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），１．１１（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４５８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

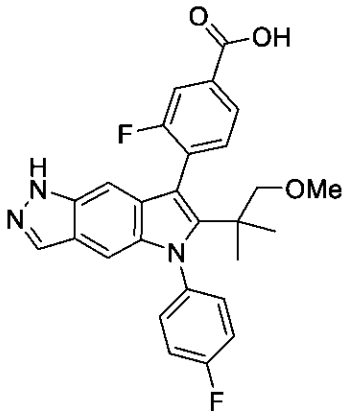
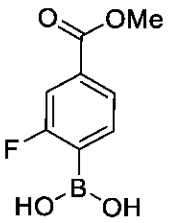
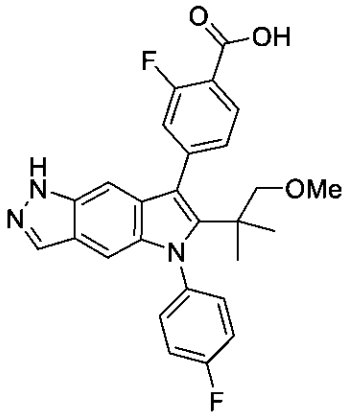
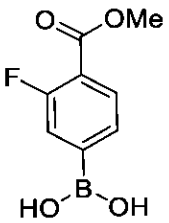
【０４８８】

化合物１１３～１１６

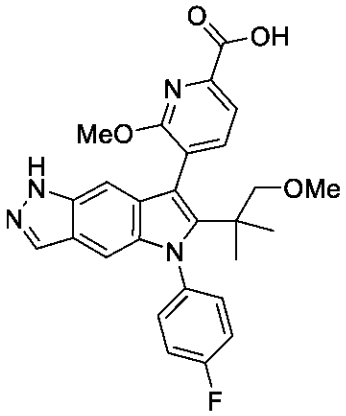
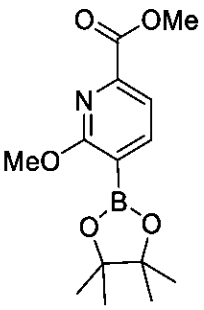
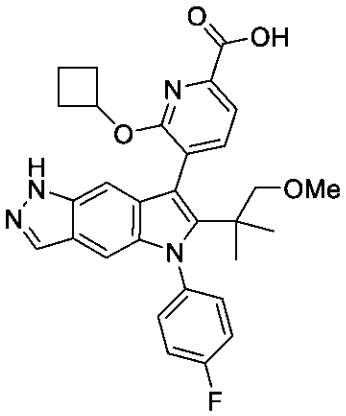
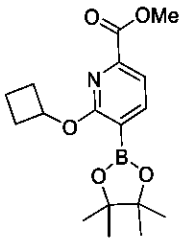
化合物１１３～１１６を、化合物１１２の調製について記載されるように、鈴木カップリング、続いて加水分解を介する２つのステップで、Ｓ１１および適切なボロン酸エステルまたはボロン酸から調製した。これらの方法における任意の修正は、表９および添付の脚注に記載される。いくつかの実施例では、鈴木反応を、ＴＨＦ水中のＰｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$、ＳＰｈｏｓ、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$の存在下で、６０℃で行った。いくつかの実施例では、反応を、１，４－ジオキサン－水中のＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$を用いて６０℃で行った。

【表９－１】

表９．化合物１１３～１１６の調製方法、構造、物理化学データ

化合物	方法/生成物	ボロン酸またはエステル	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
113	S11 からの化合物 112[1,3] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ13.33 (s, 1H), 12.50 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.45 (m, 3H), 6.83 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 3.13 - 2.97 (m, 5H), 1.12 (s, 6H)。LCMS m/z 476.2$[M+H]^+$。
114	S11 からの化合物 112[2,3] 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.03 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.1, 4.9 Hz, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 3H), 7.31 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 5H), 1.18 (s, 6H)。LCMS m/z 476.3$[M+H]^+$。

【表９－２】

115	S11 からの化合物 112[1,3] 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ7.95-7.80 (m, 3H), 7.57 (dd, J = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 7.34 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.14 - 2.97 (m, 5H), 1.13 (d, J = 4.8 Hz, 6H)。LCMS m/z 489.4[M+H]$^+$。
116	S11 からの化合物 112[2,4] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ13.07 (s, 1H), 12.48 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 3H), 6.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 5.29 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 1.92 (p, J = 9.9 Hz, 2H), 1.75 - 1.54 (m, 2H), 1.14 (s, 6H)。LCMS m/z 529.3[M+H]$^+$。

[1] Ｐｄ$_2$ｄｂａ$_3$、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$、ＳＰｈｏｓ、ＴＨＦ－水、６０℃

[2] ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$、１，４－ジオキサン－水、６０℃

[3] 逆相クロマトグラフィー（カラム：Ｃ１８。勾配：０．２％のギ酸を含む水中の１０～１００％ＭｅＣＮ）による精製により、生成物を得た。

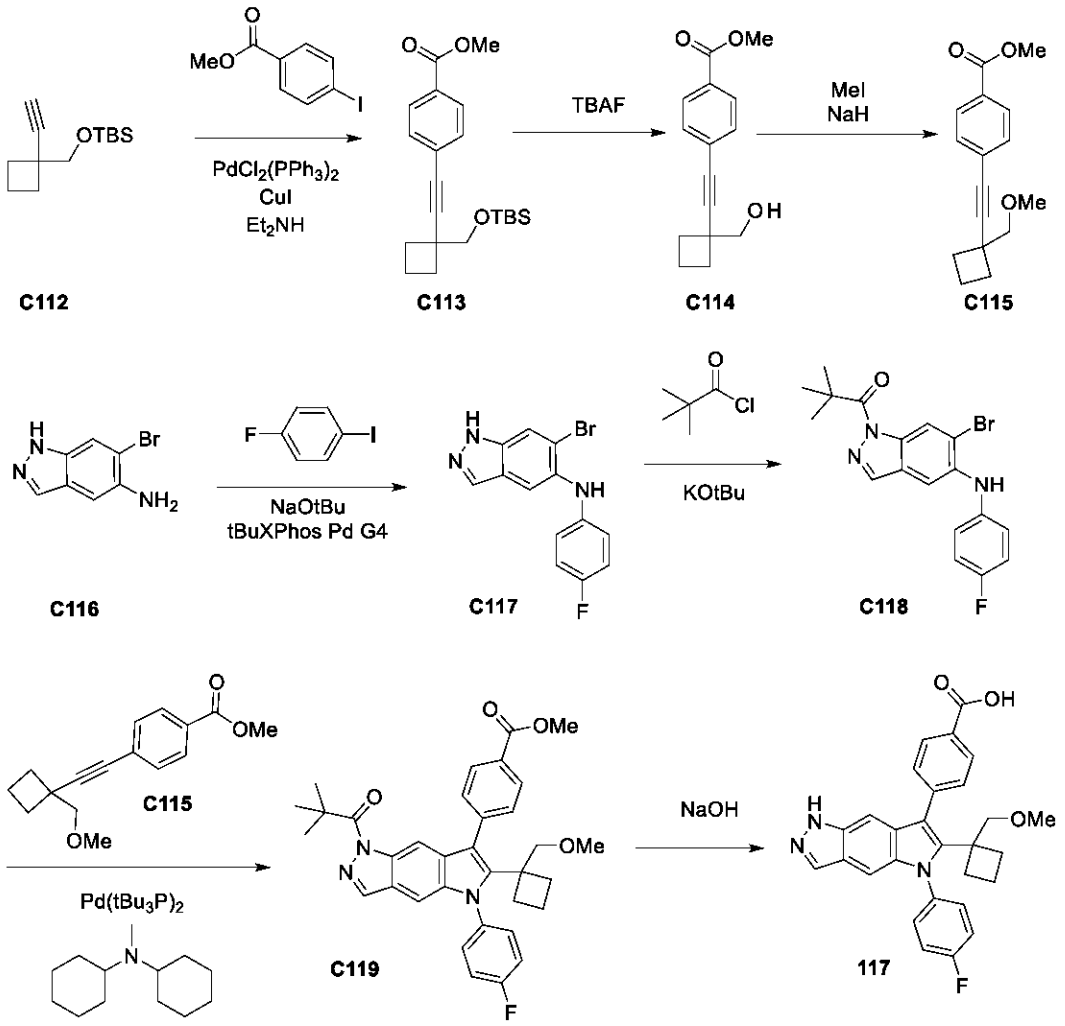
[4] 逆相クロマトグラフィー（カラム：Ｃ１８。勾配：０．１％のトリフルオロ酢酸を含む水中の０～１００％ＭｅＣＮ）による精製により、生成物を得た。

【０４８９】

化合物１１７

４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－［１－（メトキシメチル）シクロブチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１１７）

【化２００】



ステップ１．メチル４－［２－［１－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］シクロブチル］エチニル］ベンゾエート（Ｃ１１３）の合成

ＤＭＦ（１．９ｍＬ）中のメチル４－ヨードベンゾエート（３３０ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素で１０分間パージした。ｔｅｒｔ－ブチル－［（１－エチニルシクロブチル）メトキシ］－ジメチル－シランＣ１１２（３６６ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）、ジエチルアミン（４０５μＬ、３．９ｍｍｏｌ）、続いてＰｄＣｌ$_2$（ＰＰｈ$_3$）$_2$（４５．９ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）およびＣｕＩ（１８．１ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、窒素雰囲気下、９０℃で９０分間加熱した。次いで、混合物を乾燥するまで濃縮し、続いてＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$と水との間で分配した。有機層を相分離器に通過させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）による精製により、生成物（４２３ｍｇ、９２％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３５９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

（Ｃ１１２は、Ｃｈｅｎ，Ｇ．，Ｚｈａｎｇ，Ｘ．，Ｗｅｉ，Ｙ．，Ｔａｎｇ，Ｘ．　ａｎｄ　Ｓｈｉ，Ｍ．（２０１４），Ｃａｔａｌｙｓｔ－Ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ　Ｄｉｖｅｒｇｅｎｔ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ　ｏｆ　Ｐｙｒｒｏｌｅｓ　ｆｒｏｍ　３－Ａｌｋｙｎｙｌ　Ｉｍｉｎｅ　Ｄｅｒｉｖａｔｉｖｅｓ：Ａ　Ｎｏｎｃａｒｂｏｎｙｌａｔｉｖｅ　ａｎｄ　Ｃａｒｂｏｎｙｌａｔｉｖｅ　Ａｐｐｒｏａｃｈ．Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．，５３：８４９２－８４９７によって記載される方法に従って合成した）。

【０４９０】

ステップ２．メチル４－［２－［１－（ヒドロキシメチル）シクロブチル］エチニル］ベンゾエート（Ｃ１１４）の合成

ＴＨＦ（１３．６ｍＬ）中のメチル４－［２－［１－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］シクロブチル］エチニル］ベンゾエートＣ１１３（１５０ｍｇ）の溶液に、ＴＢＡＦ（４１０μＬの１Ｍ、０．４１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。次いで、混合物を、CH_2Cl_2と水との間で分配した。有機層を相分離器に通過させ、次いで真空中で濃縮して、生成物（６０ｍｇ、５９％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２４５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

ステップ３．メチル４－［２－［１－（メトキシメチル）シクロブチル］エチニル］ベンゾエート（Ｃ１１５）の合成

ＴＨＦ（１．０ｍＬ）中のメチル４－［２－［１－（ヒドロキシメチル）シクロブチル］エチニル］ベンゾエートＣ１１４（９０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の溶液を０℃に冷却した。水素化ナトリウム（８．６ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）およびヨウ化メチル（２２．５μＬ、０．３６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。さらに、ヨウ化メチル（２２．５μＬ、０．３６ｍｍｏｌ）および水素化ナトリウム（８．６ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を、室温でさらに２時間撹拌した。混合物を、CH_2Cl_2と水との間で分配した。有機層を相分離器に通過させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：ヘプタン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）による精製により、生成物（４２３ｍｇ、９２％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２５９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４９１】

ステップ４．６－ブロモ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミン（Ｃ１１７）の合成

ｔＢｕＯＨ（５０ｍＬ）中の１－フルオロ－４－ヨード－ベンゼン（１．６ｍＬ、１３．９ｍｍｏｌ）、６－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－アミンＣ１１６（２０００ｍｇ、９．４ｍｍｏｌ）、ＮａＯｔＢｕ（３．９ｇ、４０．１ｍｍｏｌ）、およびｔＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（４３２ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）の溶液を窒素で脱気し、次いで室温で５時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、次いでブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）による精製により、生成物（１．８ｇ、６２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１３．０６（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０９－６．８８（ｍ，２Ｈ），６．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．１，４．７Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３０５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４９２】

ステップ５．１－［６－ブロモ－５－（４－フルオロアニリノ）インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｃ１１８）の合成

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の６－ブロモ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミンＣ１１７（７５４ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ）の懸濁液に、１℃（氷水浴）でＫＯｔＢｕ（２．６ｍＬの１Ｍ、２．６ｍｍｏｌ）を添加した。１０分後、２，２－ジメチルプロパノイルクロリド（９６５μＬ、７．８４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を冷却浴中で３０分間撹拌した。さらに２，２－ジメチルプロパノイルクロリド（２５μＬ）を添加し、混合物をさらに３０分間撹拌した。反応物を水（３ｍＬ）でクエンチし、５分間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。混合物を、CH_2Cl_2（２０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で分配した。有機層を相分離器に通過させ、真空中で濃縮して、生成物（９７１ｍｇ、１００％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．６１－８．５６（ｍ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．１６－７．０４（ｍ，４Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３９０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４９３】

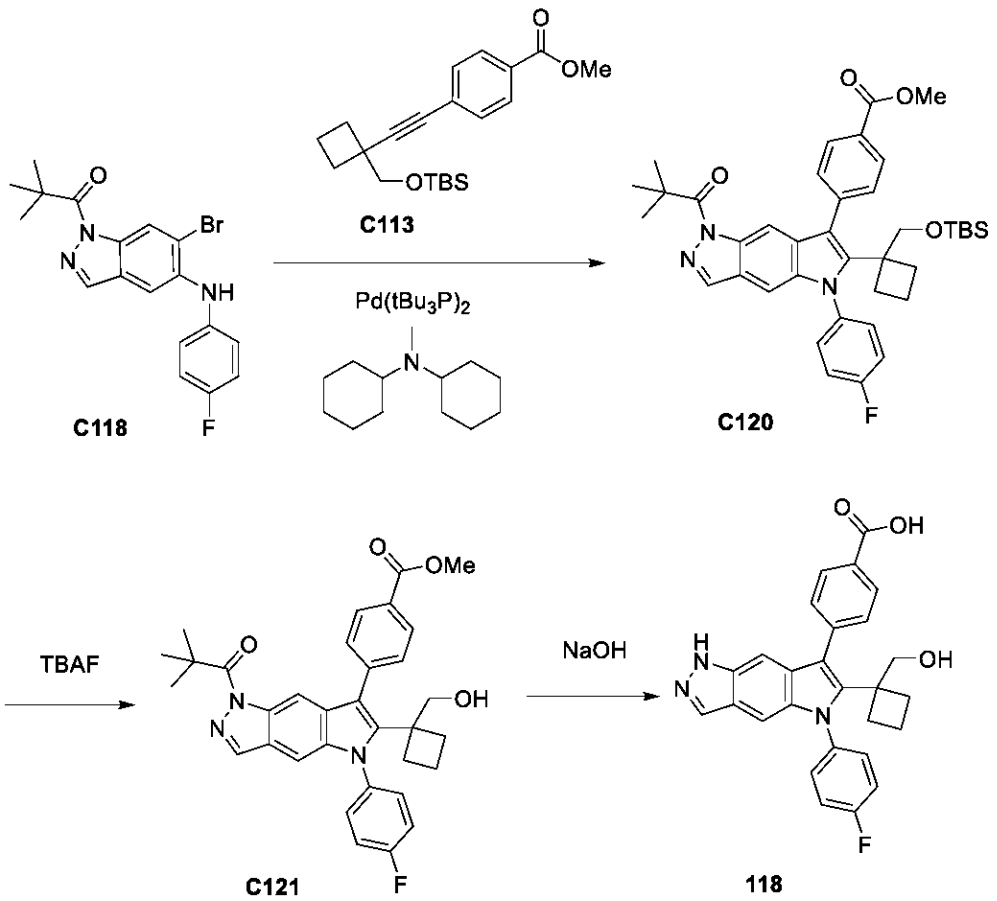
ステップ６：メチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロ

フェニル）－６－［１－（メトキシメチル）シクロブチル］ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ１１９）の合成
１－［６－ブロモ－５－（４－フルオロアニリノ）インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＣ１１８（４０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、メチル４－［２－［１－（メトキシメチル）シクロブチル］エチニル］ベンゾエート（３９．２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＰｔＢｕ$_3$）$_4$（２．５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を、窒素雰囲気下、バイアル中で合わせた。１，４－ジオキサン（５０６μＬ）およびＮ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－シクロヘキサンアミン（５４．１μＬ、０．２５ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応混合物を１１０℃で１時間撹拌した。この反応をＮＨ$_4$Ｃｌでクエンチし、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$と水との間で分配した。有機層を相分離器に通過させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～３０％ＥｔＯＡｃ）による精製により、生成物（２７ｍｇ、４４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．６１－８．５６（ｍ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．１６－７．０４（ｍ，４Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ５６８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４９４】
ステップ７．４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－［１－（メトキシメチル）シクロブチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１１７）の合成
ＮａＯＨ（２１５μＬの１Ｍ、０．２２ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（６１１μＬ）およびＭｅＯＨ（２５２μＬ）中のメチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－（１－メトキシメチル）シクロブチル］ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートＣ１１９（２７ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物を５０℃で３０分間撹拌させ、次いで減圧下で濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー（溶出液：０．１％ギ酸改質剤を含む水中のＭｅＣＮ）による精製により、所望の生成物（８．５ｍｇ、３７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．００（ｓ，１Ｈ），１２．５８（ｓ，１Ｈ），８．０５－７．９５（ｍ，３Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．６５－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），３．７１（ｓ，２Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），２．０８（ｑ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，２Ｈ），１．５５－１．４３（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４７０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４９５】
化合物１１８
４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－［１－（ヒドロキシメチル）シクロブチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１１８）

【化２０１】



ステップ１．４－［６－［１－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］シクロブチル］－１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ１２０）の合成

１－［６－ブロモ－５－（４－フルオロアニリノ）インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＣ１１８（６０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、メチル４－［２－［１－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］シクロブチル］エチニル］ベンゾエート（９３ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）（Ｃ１１３）、およびＰｄ（ｔＢｕ$_3$Ｐ）$_2$（３．８ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ）の混合物に、窒素雰囲気下、１，４－ジオキサン（７６０μＬ）およびＮ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－シクロヘキサンアミン（８１．４μＬ、０．３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１１０℃で１時間撹拌させた。この反応をＮＨ$_4$Ｃｌでクエンチし、ＣＨ$_2$Ｃｌ $_2$と水との間で分配した。有機層を相分離器に通過させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～３０％ＥｔＯＡｃ）による精製により、生成物（１２４ｍｇ、３３％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　６６８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４９６】

ステップ２：４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－［１－（ヒドロキシメチル）シクロブチル］ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ１２１）の合成

ＴＢＡＦ（１８５μＬの１Ｍ、０．１９ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（６．１ｍＬ）中のメチル４－［６－［１－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］シクロブチル］－１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートＣ１２０（１２４ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌させた。混合物を、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$と水との間で分配した。有機層を相分離器に通過させ、真空中に濃縮して、生成物

（９７ｍｇ、９４％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５５４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４９７】

ステップ３：４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－［１－（ヒドロキシメチル）シクロブチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１１８）

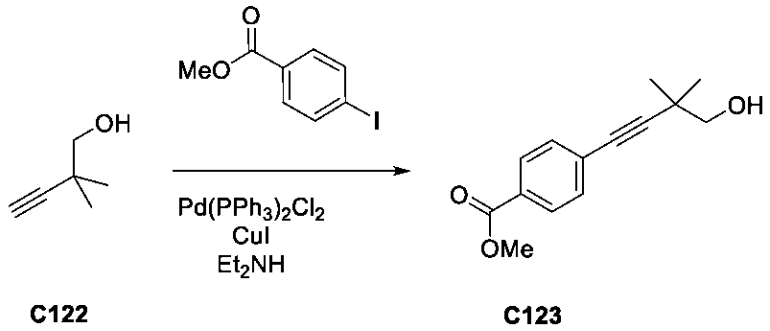
ＮａＯＨ（２２１μＬの１Ｍ、０．２２ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（６１１μＬ）およびＭｅＯＨ（２５２μＬ）中のメチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－［１－（ヒドロキシメチル）シクロブチル］ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（２７ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物を５０℃で３０分間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー（溶出液：０．１％ギ酸改質剤を含む水中のＭｅＣＮ）による精製により、生成物（８．２ｍｇ、３５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．９７（ｓ，１Ｈ），１２．５７（ｓ，１Ｈ），８．０３－７．９６（ｍ，３Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．７０－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．４３（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），５．３４－５．２６（ｍ，１Ｈ），３．８１（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，２Ｈ），２．０９－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．４４（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４５６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４９８】

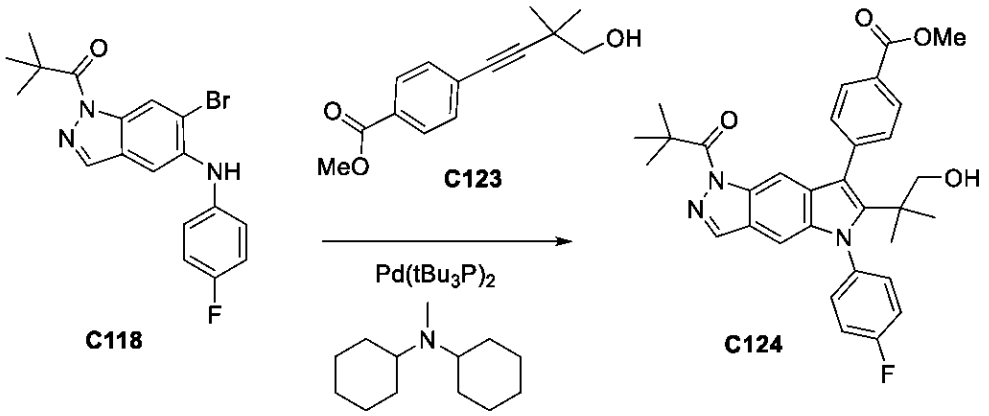
化合物１１９

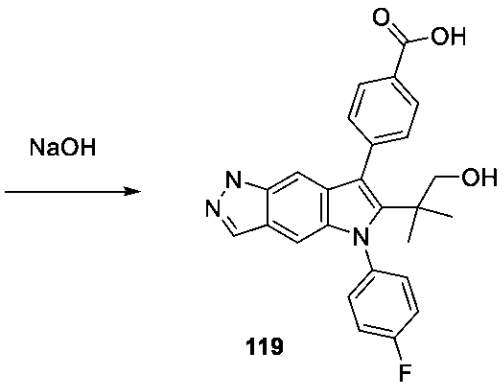
４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１１９）

【化２０２】



C122 C123

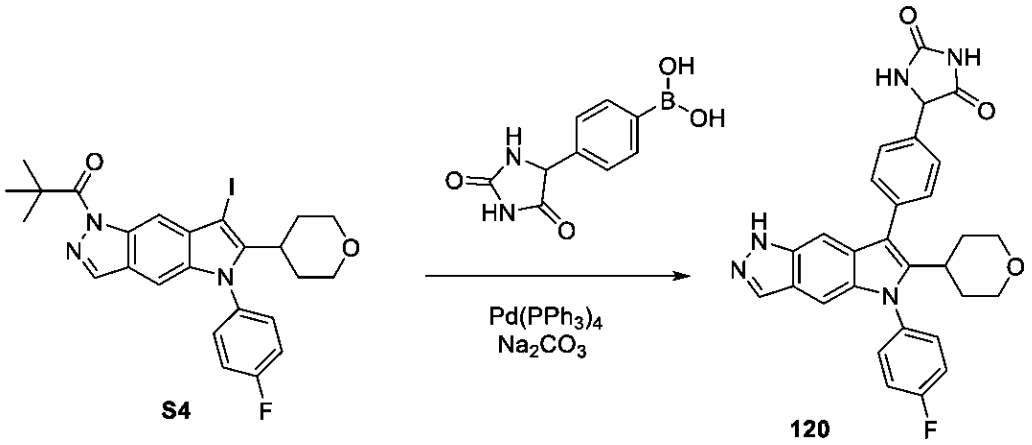




ステップ１．メチル４－（４－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－ブチル－１－イニル）ベンゾエート（Ｃ１２３）の合成

ＮＥｔ$_3$（１０ｍＬ）および１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の２，２－ジメチルブタ－３－イン－１－オールＣ１２２（１ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）およびメチル４－ヨードベンゾエート（４．０ｇ、１５．３ｍｍｏｌ）の溶液を、脱気し、窒素でパージした。ＣｕＩ（１９４ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（４５３ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を、窒素雰囲気下、９０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で乾燥するまで濃縮し、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$と水との間で分配した。有機層を相分離器に通過させ、減圧下で乾燥するまで濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）による精製により、生成物（１．４９ｇ、５８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．０２－７．９５（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．４６（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），３．５４（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．３４（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２３３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

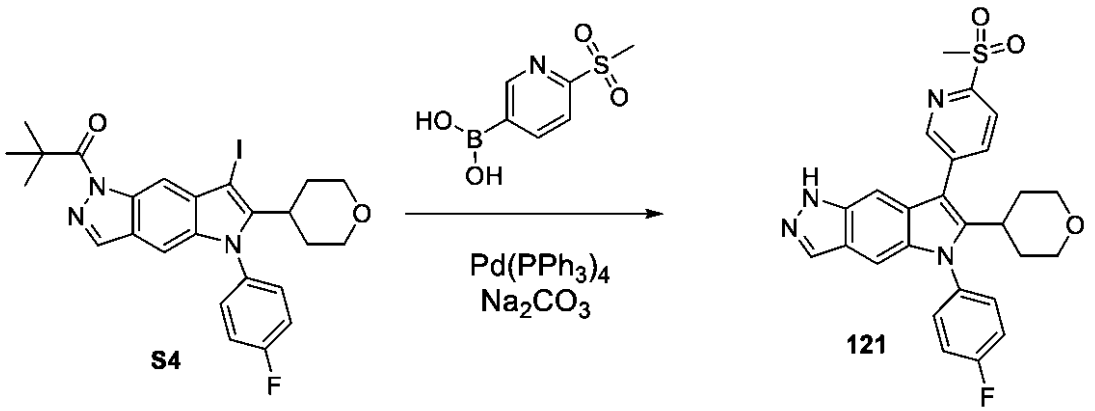
【０４９９】
ステップ２．４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ１２４）
１－［６－ブロモ－５－（４－フルオロアニリノ）インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（８０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）Ｃ１１８、メチル４－（４－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－ブタ－１－イニル）ベンゾエート（７１ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｔＢｕ$_3$Ｐ）$_2$（５．１ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）の混合物に、窒素雰囲気下で、１，４－ジオキサン（１．０ｍＬ）を添加し、続いてＮ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－シクロヘキサンアミン（１０９μＬ、０．５１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１００℃で１時間撹拌した。次いで、反応物をＮＨ$_4$Ｃｌでクエンチし、ＣＨ$_2$Ｃｌ $_2$と水との間で分配した。有機層を、相分離器に通過させ、真空中で乾燥するまで濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：ヘプタン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）による精製により、生成物（１２４ｍｇ、３３％）を得た。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ５４２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０５００】
ステップ３．４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－［１－（ヒドロキシメチル）シクロブチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１１９）
ＮａＯＨ（２２６μＬの１Ｍ、０．２３ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（６０９μＬ）およびＭｅＯＨ（２５２μＬ）中の４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートＣ１２４（３０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。混合物を５０℃で３０分間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー（溶出液：０．１％ギ酸改質剤を含む水中のＭｅＣＮ）による精製により、生成物（１５．０ｍｇ、６４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．９９（ｓ，１Ｈ），１２．４７（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．６６－７．５７（ｍ，４Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，２Ｈ），４．７９（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３１（ｓ，２Ｈ），１．０２（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４４４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０５０１】
化合物１２０
５－［４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］フェニル］イミダゾリジン－２，４－ジオン（１２０）
【化２０３】



５－［４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ

－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］フェニル］イミダゾリジン－２，４－ジオン（１２０）の合成
　Na_2CO_3（２２５μＬの２Ｍ、０．５ｍｍｏｌ）の溶液を、１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＳ４（１００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、［４－（２，５－ジオキソイミダゾリジン－４－イル）フェニル］ボロン酸（５０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、および$Pd(PPh_3)_4$（１０ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（７５０μＬ）およびＤＭＦ（７５０μＬ）に溶解した。混合物を１００℃で２４時間撹拌し、次いでCH_2Cl_2と水との間で分配した。有機層を、相分離器に通過させ、減圧下で乾燥するまで濃縮した。逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｃ１８　Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅカラム３０×１５０ｍｍ、５ミクロン。勾配：０．１％のＴＦＡを含むH_2O中の１０～１００％ＭｅＣＮ）による精製により、生成物（３．２ｍｇ、３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．５５（ｓ，１Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝８．７，５．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５８－７．４７（ｍ，６Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），５．３１（ｓ，１Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，２Ｈ，溶媒からの重複），３．１７－３．０４（ｍ，２Ｈ），３．０１－２．９３（ｍ，１Ｈ），１．６７（ｓ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５１０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５０２】
化合物１２１
５－（４－フルオロフェニル）－７－（６－メチルスルホニル－３－ピリジル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（１２１）
【化２０４】



５－（４－フルオロフェニル）－７－（６－メチルスルホニル－３－ピリジル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１　Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（１２１）
　Na_2CO_3（２２５μＬの２Ｍ、０．５ｍｍｏｌ）の溶液を、１，４－ジオキサン（７５０μＬ）およびＤＭＦ（７５０μＬ）中の１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＳ４（１００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、（６－メチルスルホニル－３－ピリジル）ボロン酸（８８ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、および$Pd(PPh_3)_4$（２１ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応物を１６０℃で１時間撹拌し、次いでCH_2Cl_2と水との間で分配した。有機層を、相分離器に通過させ、真空中で乾燥するまで濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー（勾配：ギ酸改質剤を含む水中の０～４０％アセトニトリル）による精製により、生成物（６９ｍｇ、３９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．６６（ｓ，１Ｈ），８．９５（ｄｄ，Ｊ＝２．２，０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄｄ，Ｊ＝８．１，０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．

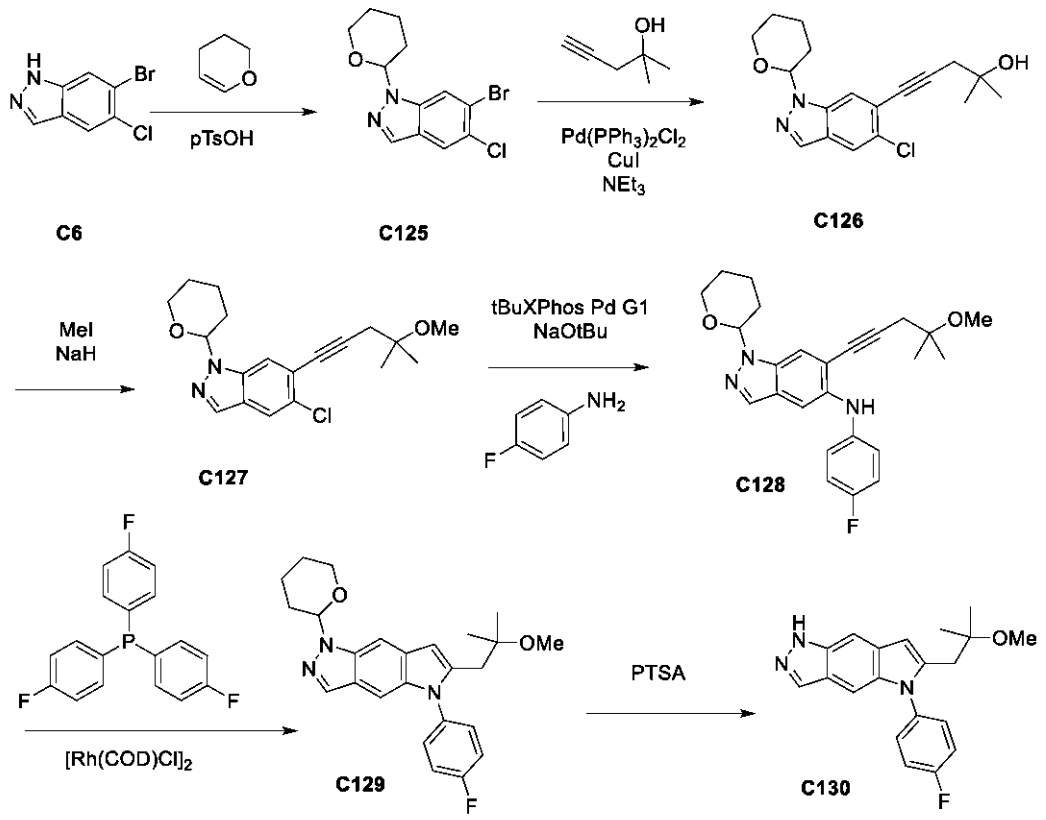
０３（ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，４．０Ｈｚ，２Ｈ），３．４１（ｓ，３Ｈ），３．１４（ｔ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｍ，１Ｈ），１．７２（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２Ｈ），１．６３（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４９１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５０３】

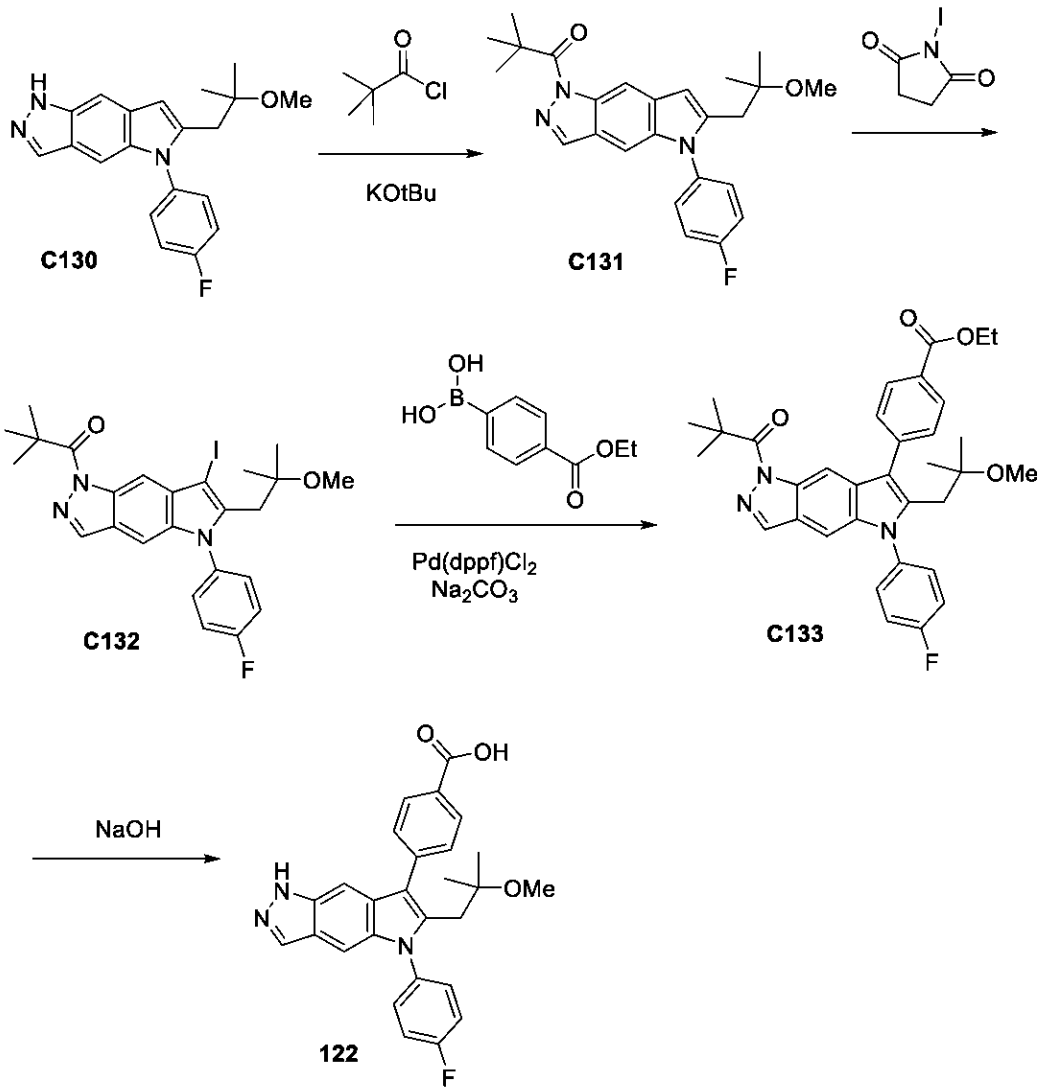
化合物１２２

４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－２－メチル－プロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１２２）

【化２０５】



【化２０６】



ステップ１．６－ブロモ－５－クロロ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－インダゾール（Ｃ１２５）の合成

CH_2Cl_2（３００ｍＬ）中の６－ブロモ－５－クロロ－１Ｈ－インダゾールＣ６（２５ｇ、１００．４ｍｍｏｌ）および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（２８ｍＬ、３０６．９ｍｍｏｌ）の懸濁液に、４－メチルベンゼンスルホン酸一水和物（１．８ｇ、９．４６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を５０℃で１時間撹拌させた。反応物を$NaHCO_3$で洗浄し、ジクロロメタン（３回）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：ヘプタン中の０～３０％ＥｔＯＡｃ）による精製により、生成物（３０．８ｇ、９７％）を得た。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．８７（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，２Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），５．５９（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０８－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．４９（ｍ，１Ｈ），２．５２－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．５３（ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ３１５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５０４】

ステップ２．５－（５－クロロ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－インダゾール－６－イル）－２－メチル－ペンター４－イン－２－オール（Ｃ１２６）

１，４－ジオキサン（３．２ｍＬ）中の６－ブロモ－５－クロロ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－インダゾールＣ１２５（４００ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）、２－メチル

ペンター４－イン－２－オール（１２４ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）、およびＥｔ$_3$Ｎ（３．３ｍＬ）の溶液に、窒素でパージした。ＣｕＩ（２４．１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（５６ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１００℃で１時間撹拌した。混合物を、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$と水との間で分配した。有機層を、相分離器に通過させ、減圧下で乾燥するまで濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：ヘプタン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）による精製により、生成物（２６４ｍｇ、５９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．９４（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｓ，２Ｈ），５．６７（ｄｄ，Ｊ＝９．３，２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．０６－３．９９（ｍ，１Ｈ），２．６９（ｓ，２Ｈ），２．５６－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０３（ｍ，３Ｈ），１．８０－１．６１（ｍ，３Ｈ），１．４３（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３３３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５０５】

ステップ３．５－クロロ－６－（４－メトキシ－４－メチル－ペンター１－イニル）－１－テトラヒドロピラン－２－イル－インダゾール（Ｃ１２７）の合成

ＴＨＦ（９．７ｍＬ）中の５－（５－クロロ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－インダゾール－６－イル）－２－メチル－ペンター４－イン－２－オールＣ１２６（７２０ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＮａＨ（１３５ｍｇの６０ｗ／ｗ％、３．３８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温に加温し、１時間撹拌した。０℃まで冷却すると、ヨウ化メチル（１８７μＬ、３．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温に加温し、１時間撹拌した。追加のＮａＨ（１３５ｍｇの６０ｗ／ｗ％、３．３４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１時間撹拌し、次いで、さらにヨウ化メチル（１８７μＬ、３．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、ＣＨ$_2$Ｃｌ　$_2$と水との間で分配した。有機層を、相分離器に通過させ、減圧下で乾燥するまで濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：ヘプタン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）による精製により、生成物（５６６ｍｇ、８１％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３４７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５０６】

ステップ４．Ｎ－（４－フルオロフェニル）－６－（４－メトキシ－４－メチル－ペンター１－イニル）－１－テトラヒドロピラン－２－イル－インダゾール－５－アミン（Ｃ１２８）の合成

ｔＢｕＯＨ（７．３ｍＬ）中のクロロ－６－（４－メトキシ－４－メチル－ペンター１－イニル）－１－テトラヒドロピラン－２－イル－インダゾールＣ１２７（５６６ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）、ＮａＯｔＢｕ（４６５ｍｇ、４．８４ｍｍｏｌ）、および４－フルオロアニリン（２７１ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素で１０分間脱気した。ｔＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ１（１５４ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃で１時間撹拌し、次いでＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$と水との間で分配した。有機層を、相分離器に通過させ、減圧下で乾燥するまで濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：ヘプタン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）による精製により、生成物（５３０ｍｇ、７７％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４２２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５０７】

ステップ５．５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－２－メチル－プロピル）－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ１２９）の合成

Ｎ－（４－フルオロフェニル）－６－（４－メトキシ－４－メチル－ペンター１－イニル）－１－テトラヒドロピラン－２－イル－インダゾール－５－アミンＣ１２８（５３０ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）、トリス（４－フルオロフェニル）ホスファン（９２．８ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、および［Ｒｈ（ＣＯＤ）Ｃｌ］$_2$（２９．３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素で１０分間パージした。ＤＭＦ（５．３ｍＬ）を添加し、溶液を脱気した。次いで、反応物を１００℃で２４時間撹拌し、次いでＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$と水との間で分配した。有機層を、相分離器に通過させ、減圧下で乾燥するまで濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：ヘプタン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）による精製により

、生成物（３１４ｍｇ、５９％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４２２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５０８】

ステップ６．５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－２－メチル－プロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ１３０）の合成

ＭｅＯＨ（３．１ｍＬ）、ＥｔＯＡｃ（３．１ｍＬ）、および$Ｈ_{2}Ｏ$（１．５ｍＬ）中の５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－２－メチル－プロピル）－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＣ１２９（３１４ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の溶液に、４－メチルベンゼンスルホン酸一水和物（６３８μＬ、３．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を５０℃で１時間撹拌し、次いで$ＣＨ_{2}Ｃｌ_{2}$と飽和重炭酸ナトリウムとの間で分配した。有機層を相分離器に通過させ、減圧下で乾燥するまで濃縮して、生成物（２６５ｍｇ、１０６％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３３８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５０９】

ステップ７．１－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－２－メチル－プロピル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｃ１３１）の合成

ＴＨＦ（５．２ｍＬ）中の５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－２－メチル－プロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＣ１３０（２３３ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＫＯｔＢｕ（１７１ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を添加した。１０分間撹拌した後、２，２－ジメチルプロパノイルクロリド（３２９μＬ、２．６７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で１時間撹拌した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）による精製により、生成物（２３１ｍｇ、５６％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４２２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５１０】

ステップ８．１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（２－メトキシ－２－メチル－プロピル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｃ１３２）の合成

１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（１１８ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を、$ＣＨ_{2}Ｃｌ_{2}$（１．６ｍＬ）中の１－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－２－メチル－プロピル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＣ１３１（２３１ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で少しずつ添加した。この反応混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、混合物を$Ｎａ_{2}ＳＯ_{3}$（１Ｍ）で洗浄した。有機層を相分離器に通過させ、真空中に濃縮して、生成物（１６５ｍｇ、７９％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５４８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５１１】

ステップ９．エチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－２－メチル－プロピル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ１３３）の合成

１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（２－メトキシ－２－メチルプロピル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＣ１３２（５０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、（４－エトキシカルボニルフェニル）ボロン酸（３４．９ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）および$Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ_{2}$（３．４ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ）を、フラスコ中で合わせ、窒素でパージした。１，４－ジオキサン（３０２μＬ）および炭酸ナトリウム（１３９μＬの２Ｍ、０．２８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を９５℃で１時間撹拌した。次いで、反応混合物を$ＣＨ_{2}Ｃｌ_{2}$と水との間で分配した。有機層を、相分離器に通過させ、減圧下で乾燥するまで濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：ヘプタン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）による精製により、生成物（１６ｍｇ、１７％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５７０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５１２】

ステップ１０．４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－２－メチル－プロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１２２）の合成

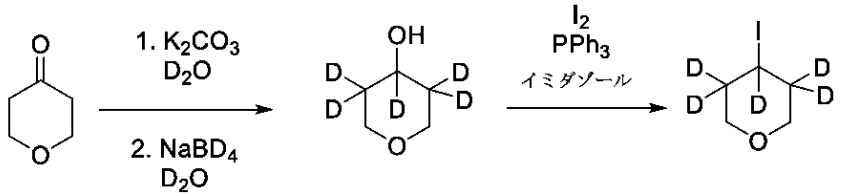
ＴＨＦ（２４４μＬ）およびＭｅＯＨ（１０１μＬ）中のエチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－２－メチルプロピル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートＣ１３３（１２ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ（８６．０μＬの１Ｍ、０．０９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を５０℃で３０分間撹拌した。溶媒を減圧下で乾燥するまで濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー（勾配：０．１％ギ酸改質剤を含む水中のＭｅＣＮ）による精製により、所望の生成物（５．５ｍｇ、６２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．０１（ｓ，１Ｈ），１２．６４（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．６２－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．５３－７．４５（ｍ，３Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），３．１５（ｓ，２Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），０．６７（ｓ，６Ｈ）。（１６ｍｇ、１７％）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４５８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５１３】

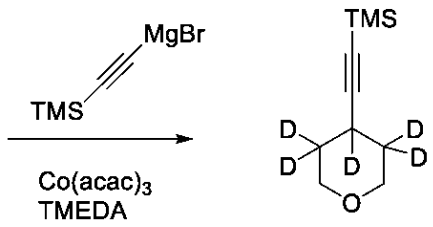
化合物１２３

４－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル－３，３，４，５，５－ｄ５）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）安息香酸（１２３）

【化２０７】

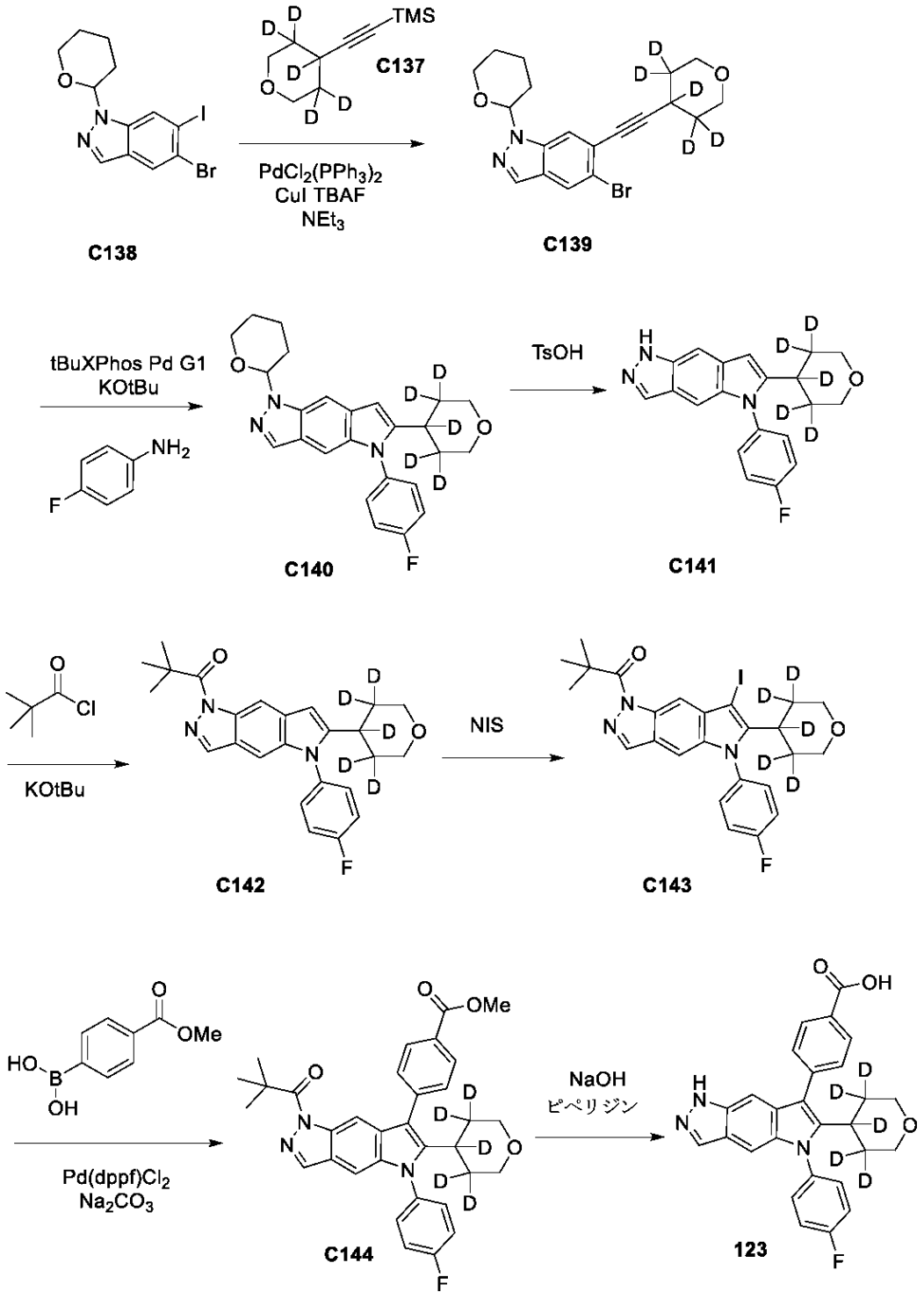


C134 C135 C136



C137

【化２０８】



ステップ１．テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，３，４，５，５－ｄ５－４－オール（Ｃ１３５）の合成

テトラヒドロ－４Ｈ－ピラン－４－オンＣ１３４（５０．０ｇ、４９９ｍｍｏｌ）を、Ｄ２Ｏ（１Ｌ、９９．８％ Ｄ）に溶解し、Ｋ２ＣＯ３（６．９０ｇ、４９．９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２１時間撹拌し、得られた溶液をそのまま次のステップで使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，Ｄ２Ｏ）δ４．０５（ｓ，３Ｈ），３．７８（ｓ，１Ｈ）。

【０５１４】

ＮａＢＤ４（６．２７ｇ、１５０ｍｍｏｌ）を、１５分間にわたって、Ｄ２Ｏ（１Ｌ）

中のテトラヒドロ－４Ｈ－ピラン－４－オン－３，３，５，５－ｄ$_4$（５２．０ｇ、４９９ｍｍｏｌ）の溶液に１０℃で少しずつ添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、混合物を、Ｄ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）中の３５％ＤＣｌでクエンチし、濃縮した。残渣をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３００ｍＬ）に溶解し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し（焼結ガラスフィルター、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で洗浄）、濃縮して、淡黄色油として生成物を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した（４６ｇ、収率８６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ３．９５（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．４３（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ）。

【０５１５】

ステップ２．４－ヨードテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，３，４，５，５－ｄ$_5$（Ｃ１３６）の合成。

テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，３，４，５，５－ｄ$_5$－４－オールＣ１３５（９２．７ｇ、８６５．１ｍｍｏｌ）を、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１．５Ｌ）に溶解し、ＰＰｈ$_3$（２４９．６ｇ、９５１．６ｍｍｏｌ）および１Ｈ－イミダゾール（６４．８ｇ、９５１．６ｍｍｏｌ）を添加した（透明な淡黄色溶液）。混合物を０℃に冷却した。Ｉ$_2$（２３０．５ｇ、９０８．３ｍｍｏｌ）を、０℃で１時間にわたって８回に分けて添加した（橙色懸濁液）。反応混合物を一晩撹拌した。それを、Ｈ$_2$Ｏでクエンチし、相を分離した。有機相を１０％ Ｎａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_5$（２×２００ｍＬ）、Ｈ$_2$Ｏ（２００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。淡黄色の固体残渣を蒸留によって精製した（固体中に閉じ込めた液体生成物で、高温で融解した）。生成物を７０～７７℃で蒸留し、無色液体として生成物（１１０．７ｇ、収率５９％）を得た。

【０５１６】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ３．８１（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５１（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ）。

【０５１７】

ステップ３．トリメチル（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル－３，３，４，５，５－ｄ$_5$）エチニル）シラン（Ｃ１３７）の合成

エチニルトリメチルシラン（３１．０ｇ、４４．６ｍＬ、３１５．６ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（２５０ｍＬ）に溶解させ、ＥｔＭｇＢｒ（３Ｍ、４０．０ｇ、９９．９ｍＬ、２９９．８ｍｍｏｌ）を水浴中で冷却しながらゆっくりと滴加した。反応混合物を５０℃で１時間加熱し、茶色の溶液を得た。氷水浴上で冷却したＴＨＦ（１００ｍＬ）中の４－ヨードテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，３，４，５，５－ｄ$_5$ Ｃ１３６（４１．０ｇ、１８８．９ｍｍｏｌ）を含有するフラスコに、ＴＭＥＤＡ（３２．９ｇ、４２．４ｍＬ、２８３．３ｍｍｏｌ）およびコバルト（ＩＩＩ）（Ｚ）－４－オキソペンター２－エン－２－オレート（７．４ｇ、２０．８ｍｍｏｌ）を添加した。（（トリメチルシリル）エチニル）－マグネシウムブロミド臭化マグネシウム（６０．９ｇ、３０２．２ｍｍｏｌ、依然として約５０℃）を、混合物を氷水浴中で冷却しながら、２０分間にわたって滴加した。冷却浴を除去し、反応混合物を室温で３時間撹拌した。混合物を、氷浴中で冷却しながら、１Ｍのクエン酸水溶液（３００ｍＬ）でクエンチした。ＴＢＭＥを添加し、相を分離した。有機相を、１Ｍのクエン酸水溶液（２００ｍＬ）およびブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、いくつかの固体（４８．３ｇ）を含有する黒色油に濃縮した。粗物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$に溶解し、木炭で１時間撹拌した。混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）プラグを通して濾過し、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（４回）で洗浄し、濃縮して、黒色油（４３．７７ｇ）を得た。蒸留による精製（１２５～１５０℃での加熱；７２～８４℃での蒸気温度；１７～２１ｍｂａｒでの圧力）により、黄色油として生成物２１．６ｇ（収率６１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ３．８７（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４７（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），０．１５（ｓ，５Ｈ）。

【０５１８】

ステップ４．５－ブロモ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル－３，３，４，５，５－ｄ$_5$）エチニル）－１Ｈ－

インダゾール（Ｃ１３９）の合成。
　N_2雰囲気下で、トリメチル（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル－３，３，４，５，５－d_5）エチニル）シランＣ１３７（２７．６ｇ、１４７．４ｍｍｏｌ）および５－ブロモ－６－ヨード－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾールＣ１３８（５０．０ｇ、１２２．８ｍｍｏｌ）を、水（４．４ｍＬ、２４５．７ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３７０ｍＬ）およびEt_3N（２６１ｇ、３５８ｍＬ、２５７９．５ｍｍｏｌ）に溶解した。窒素を、混合物を通して３０分間激しく通気した。ＣｕＩ（９３．６ｍｇ、４９１．３μｍｏｌ）、$PdCl_2(PPh_3)_2$（３４４．９ｍｇ、４９　１．３μｍｏｌ）、およびＴＢＡＦ（３．８ｇ、１４．７ｍＬ、１４．７ｍｍｏｌ）を、脱気しながら添加した。反応混合物を窒素ガスを用いてさらに５分間脱気し、室温で撹拌した（茶色懸濁液）。４時間および２０分後、反応混合物を濾過し（黄色固体を除去）、ＴＨＦ（４×９０ｍＬ）で洗浄し、濃縮した。粗物（黒色粘性油）を、ＭｅＯＨ（２００ｍＬ）およびH_2O（１Ｌ）に溶解した。黒色粘性油を微細なエマルジョンと共に沈殿させ、混合物を放置して一晩沈降させた。H_2O／ＭｅＯＨ混合物をデカントし、橙色固体を有する残りの黒色油を、CH_2Cl_2（３００ｍＬ）に溶解し、Na_2SO_4上で乾燥させた。混合物を濾過し、CH_2Cl_2（４×８０ｍＬ）で洗浄し、濃縮して、黒色油（５８．７ｇ）を得た。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により、橙色固体（４０．８ｇ）を得、これをＥｔＯＡｃ（１７０ｍＬ）に溶解し、室温で一晩撹拌したままにした。白色固体を濾過により収集し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）、ＴＢＭＥ（２×７５ｍＬ）、およびヘプタン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、次いで５０℃で真空乾燥した。３０．７１ｇ（収率６３．４％）。母液を濃縮し（橙色固体９．９ｇ）、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に還流で溶解し、次いでＴＢＭＥ（５０ｍＬ）およびヘプタン（２０ｍＬ）を添加した。混合物を、週末にわたって室温で撹拌し、濾過し、ＴＢＭＥ（４×３０ｍＬ）で洗浄した。５０℃で真空乾燥することにより、オフホワイト固体として生成物（６．２ｇ、収率１３％）を得た。

【０５１９】

　総収量：６．９ｇ（収率７６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．９４（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），５．６７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，３Ｈ），３．７５（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，１０．０，３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６１（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６１－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．６３（ｍ，３Ｈ）。

【０５２０】

ステップ５．５－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル－３，３，４，５，５－d_5）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ１４０）の合成
　５－ブロモ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル－３，３，４，５，５－d_5）エチニル）－１Ｈ－インダゾールＣ１３９（４２．７ｇ、１０８．３ｍｍｏｌ）、ｔＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ１（４．３ｇ、５．４ｍｍｏｌ）およびｔＢｕＸＰｈｏｓ（４５９．７ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）の混合物を、１，４－ジオキサン（１１０ｍＬ）およびｔＢｕＯＨ（３３０ｍＬ）中に懸濁させた。反応混合物を６０℃に加熱し、窒素ガスを溶液を通して３０分間通気した。４－フルオロアニリン（１８．５ｇ、１５．４ｍＬ、１６２．４ｍｍｏｌ）およびＫＯｔＢｕ（３６．４ｇ、３２４．８ｍｍｏｌ）を添加し（６２～８０℃の発熱を観察し、茶色懸濁液）、窒素ガスを懸濁液を通してさらに１０分間通気した。反応混合物を７３～７５℃で約３時間撹拌した。水（３００ｍＬ）、飽和NH_4Cl水溶液（１５０ｍＬ）およびCH_2Cl_2（３００ｍＬ）を添加し、相を分離した。水層をCH_2Cl_2（２×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相を飽和NH_4Cl水溶液（２×１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、茶色固体（６１．４ｇ）に濃縮した。粗生成物をCH_2Cl_2（４５０ｍＬ）に溶解し、木炭（２２ｇ）およびＳｉｌｉａＭｅｔＳ－ＤＭＴ（８ｇ）で１時

間撹拌した。混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）プラグを通して濾過し、CH_2Cl_2（４×８０ｍＬ）で洗浄し、透明な黄褐色溶液を得て、これを茶色固体４３．６ｇに濃縮した。粗生成物をCH_2Cl_2（６０ｍＬ）に溶解し、ｉＰｒＯＨ（３５０ｍＬ）を添加した。CH_2Cl_2を減圧下で除去し、重い沈殿をもたらした。ＴＢＭＥ（１００ｍＬ）を添加し、懸濁液を室温で一晩撹拌した。黄色固体を濾過によって収集し、ｉＰｒＯＨ（３×５０ｍＬ）で洗浄し、５０℃で真空中で乾燥させて、生成物（２６．７ｇ、収率５８％）を得た。母液を約１２０ｍＬまで濃縮し、一晩撹拌したままにした。固体を濾過し、ｉＰｒＯＨ（３×４０ｍＬ）およびＴＢＭＥ（２×４０ｍＬ）で洗浄した。５０℃で真空中で乾燥することにより、ベージュ色の固体２．２５ｇとしてさらなる生成物（収率４．９％）を得た。総収量：２８．９５ｇ（収率６３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．９７（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．４２－７．２２（ｍ，４Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），６．４９（ｓ，１Ｈ），５．７６（ｄｄ，Ｊ＝９．３，２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－３．９１（ｍ，３Ｈ），３．８５－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．３４（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７５－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．１４（ｄｄ，Ｊ＝２１．８，１０．５Ｈｚ，２Ｈ），１．９３－１．６１（ｍ，３Ｈ）。

【０５２１】

ステップ６．５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル－３，３，４，５，５－d_5）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール・ｐＴｓＯＨ（Ｃ１４１）の合成

５－（４－フルオロフェニル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル－３，３，４，５，５－d_5）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＣ１４０（６７．９ｇ、１６０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（６００ｍＬ）、ＥｔＯＡｃ（６００ｍＬ）、およびH_2O（３００ｍＬ）中に懸濁させた。ＴｓＯＨ・H_2O（１５２ｇ、８００ｍｍｏｌ）を添加し、黄色懸濁液である混合物を５５±５℃で１時間撹拌した（色が黒褐色に変化する）。完全変換は、ＨＰＬＣによって決定した。反応混合物を黄色固体に濃縮し、H_2O（約１．４Ｌ）中に懸濁し、１０分間撹拌し、濾過し、H_2O（３×２００ｍＬ）で洗浄した。得られた湿式黄色固体を、５．５ｍＬのＮａＯＨ（１０Ｍ）を含む１．７５ＬのＨ$_2$Ｏ中に再び懸濁し、４５分間（ｐＨ１２超）撹拌した。懸濁液を濾過し、H_2O（４×１５０ｍＬ）およびヘプタン（２×１５０ｍＬ）で洗浄し、５０℃で３．４５時間真空中で乾燥させ、淡黄色固体として生成物７７．２ｇ（収率９７．６％）を得た。

【０５２２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．５３（ｓ，１Ｈ），７．９５－７．８３（ｍ，３Ｈ），７．８－７．２６（ｍ，５Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．５３（ｓ，１Ｈ），３．９８（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．３３（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ）。

【０５２３】

ステップ７．１－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル－３，３，４，５，５－d_5）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン（Ｃ１４２）

５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル－３，３，４，５，５－d_5）－１－トシル－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾールＣ１４１（７７．２ｇ、１５６．０９ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（１．６０Ｌ）中に懸濁し、８℃（氷浴）に冷却した。ＫＯｔＢ（４３．７９ｇ、３９０．２ｍｍｏｌ）を添加し、５分間撹拌した（１４℃まで小さく発熱、茶色懸濁液）。１０℃で、塩化ピバロイル（７５．３ｇ、７６．８ｍＬ、６２４．３ｍｍｏｌ）を滴加し、混合物を１０～２０℃で１５分間撹拌し、次いで室温に１．５時間加温した。反応物を水、ＥｔＯＡｃ、および飽和$NaHCO_3$水溶液でクエンチした。層を分離した。有機相を飽和$NaHCO_3$水溶液（３×１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、黄茶色固体に濃縮した。粗物を、ＥｔＯＨ（４００ｍＬ）中の還流で懸濁し、H_2O（８００ｍＬ）を添加した。

混合物を、撹拌しながら室温まで冷却し、固体を濾過し、次いでH_2O（１５０ｍＬ、黄色濾液）およびヘプタン（２００ｍＬ、濃橙色濾液）で洗浄した。湿式生成物（８５ｇ）をCH_2Cl_2（１Ｌ）に溶解し、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、生成物（５８．６ｇ、８８％）を得た。^1H ＮＭＲ（２９９ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．６７（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．２３（ｍ，４Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３３（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，９Ｈ）。

【０５２４】

ステップ８．１－（５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル－３，３，４，５，５－ｄ$_5$）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン（Ｃ１４３）

CH_2Cl_2（７５０ｍＬ）中の１－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル－３，３，４，５，５－ｄ$_5$）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オンＣ１４２（５８．６ｇ、１３８ｍｍｏｌ）の溶液（暗褐色溶液）を、Ｎ－ヨードコハクチンイミド（３４．２ｇ、１．１当量、１５２ｍｍｏｌ）で４０分間にわたって処理した（橙色懸濁液）。反応混合物を、室温で３０分間撹拌した。混合物を、水（２×１５０ｍＬ）、１０％$Na_2S_2O_5$水溶液（２００ｍＬ）、およびブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、７６ｇの生成物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：CH_2Cl_2、CH_2Cl_2中の１～５％ＥｔＯＡｃの勾配）による精製により、オフホワイト色の固体として生成物を得た。１－（５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル－３，３，４，５，５－ｄ$_5$）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン（６６．０ｇ、収率８６．９％）。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．５９（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．３８－７．２７（ｍ，４Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），４．０１（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．３４（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５９（ｓ，９Ｈ）。^{19}F ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１１０．９６。

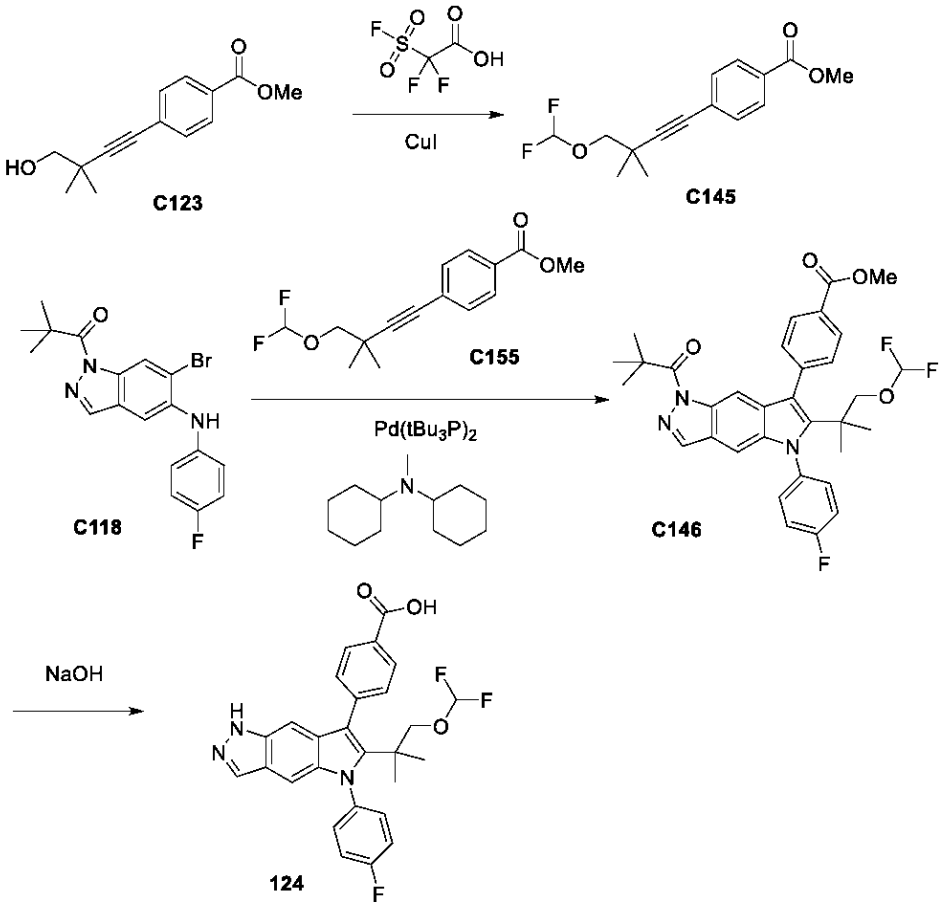
【０５２５】

ステップ９．４－（５－（４－フルオロフェニル）－１－ピバロイル－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル－３，３，４，５，５－ｄ$_5$）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエート（Ｃ１４４）

１－（５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル－３，３，４，５，５－ｄ$_5$）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オンＣ１４３（５６．９ｇ、０．１０ｍｏｌ）および（４－（メトキシカルボニル）フェニル）ボロン酸（３１ｇ、１．７当量、０．１７ｍｏｌ）の混合物を、１，４－ジオキサン（７５０ｍＬ）（黄色の懸濁液）中に懸濁し、窒素で３０分間パージした。２ＭのNa_2CO_3水溶液（０．１８Ｌ、３．６当量、０．３６ｍｏｌ）を添加し、混合物を窒素でさらに５分間パージした。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４．０ｇ、０．０５当量、５．２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を６０～６５℃で６０分間撹拌した（暗赤色懸濁液）。混合物を濃縮し、水（５００ｍＬ）を添加し、混合物をCH_2Cl_2（２×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、シリカゲルのプラグ上でフラッシュした。生成物を、CH_2Cl_2中の１０％ＥｔＯＡｃでシリカプラグからさらに溶出した。生成物画分を、約１Ｌに濃縮した。捕捉樹脂（２５ｇ、ＳｉｌｉａＭｅｔＳ ＤＭＴ、４０～６３μｍ、６０Å）を、混合物に添加し、１時間撹拌した。次いで、混合物を濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：CH_2Cl_2中の１～３％ＥｔＯＡｃ）による精製により、白色固体として生成物（４９．１ｇ、収率８８％）を得た。メチル４－（５－（４－フルオロフェニル）－１－ピバロイル－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル－３

，３，４，５，５－ｄ$_5$）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエート。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．４２（ｓ，１Ｈ），８．２２－８．１２（ｍ，２Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄｄｔ，Ｊ＝８．１，５．３，２．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３８－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．８３（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１８（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５４（ｓ，９Ｈ）。
【０５２６】
ステップ１０．４－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル－３，３，４，５，５－ｄ$_5$）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）安息香酸（１２３）
メチル４－（５－（４－フルオロフェニル）－１－ピバロイル－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル－３，３，４，５，５－ｄ$_5$）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエートＣ１４４（２１．０ｇ、３７．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ（２００ｍＬ）に溶解し、ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）を２Ｍ　ＮａＯＨ水溶液（７５．２ｍＬ、４当量、１５０ｍｍｏｌ）に添加した。混合物を６０℃に１時間加熱した。有機溶媒を蒸発させ、残渣を水（３５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１５０ｍＬ）で洗浄した。水溶液を３Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ１に酸性化し、沈殿物をＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９７：３）に取り込んだ。有機層をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣をＣＨ$_3$ＣＮ（２００ｍＬ）中で還流させ、３０分間撹拌した。室温まで冷却した後に、固体を濾過し、次いで真空中で乾燥させた。材料を還流するＩＰＡ（２００ｍＬ）中で部分的に取り込み、高温で濾過した。濾液を結晶化させ、結晶を濾過によって収集した。生成物をＤＭＳＯ（６０ｍＬ、温水）に溶解し、水（１Ｌ、ＨＰＬＣグレード）にゆっくりと添加した。乳白色溶液を、沈殿物の形態が変化するまで（１０分）、約８０℃に加熱した。次いで、固体を濾過によって収集し、水（２×１００ｍＬ）で洗浄した。生成物を循環オーブン中で４５℃で一晩乾燥させ、白色固体として生成物（１０．４ｇ、収率６０．１％）を得た。４－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル－３，３，４，５，５－ｄ$_5$）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）安息香酸
【０５２７】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．１０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）；７．９８（ｓ，１Ｈ）；７．６７－７．５８（ｍ，４Ｈ）；７．５８－７．４２（ｍ，２Ｈ）；７．２５（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ）；７．０６（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ）；３．７０（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，２Ｈ）；３．０７（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，２Ｈ）。
【０５２８】
^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ－１１２．５７。
【０５２９】
化合物１２４
４－［６－［２－（ジフルオロメトキシ）－１，１－ジメチル－エチル］－５－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１２４）

【化２０９】



ステップ１．メチル４－［４－（ジフルオロメトキシ）－３，３－ジメチル－ブタ－１－イニル］ベンゾエート（Ｃ１４５）の合成

ＭｅＣＮ（２．３ｍＬ）中の４－（４－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－ブチル－１－イニル）ベンゾエートＣ１２３（１９０ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）およびＣｕＩ（２５．３ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、２，２－ジフルオロ－２－フルオロスルホニル－酢酸（６８．８μＬ、０．６７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、５０℃で２時間撹拌させた。水およびCH_2Cl_2を添加し、有機層を相分離器を通して収集した。逆相クロマトグラフィー（カラム：Ｃ１８。勾配：０．１％のギ酸を含む水中の０～１００％ＭｅＣＮ）による精製により、生成物（３８ｍｇ、１９％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２８３．１［Ｍ＋１］$^+$。

【０５３０】

ステップ２．メチル４－［６－［２－（ジフルオロメトキシ）－１，１－ジメチル－エチル］－１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ１４６）の合成

化合物Ｃ１４６を、化合物１１７の合成におけるＣ１１９の調製について記載される方法を使用して、Ｃ１１８（４５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）およびＣ１４５から調製した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）による精製により、生成物（４１ｍｇ、４８％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５９２．１［Ｍ＋１］$^+$。

【０５３１】

ステップ３．４－［６－［２－（ジフルオロメトキシ）－１，１－ジメチル－エチル］－５－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１２４）の合成

化合物１２４を、Ｃ１１９からの化合物１１７の合成について記載されるように、水酸

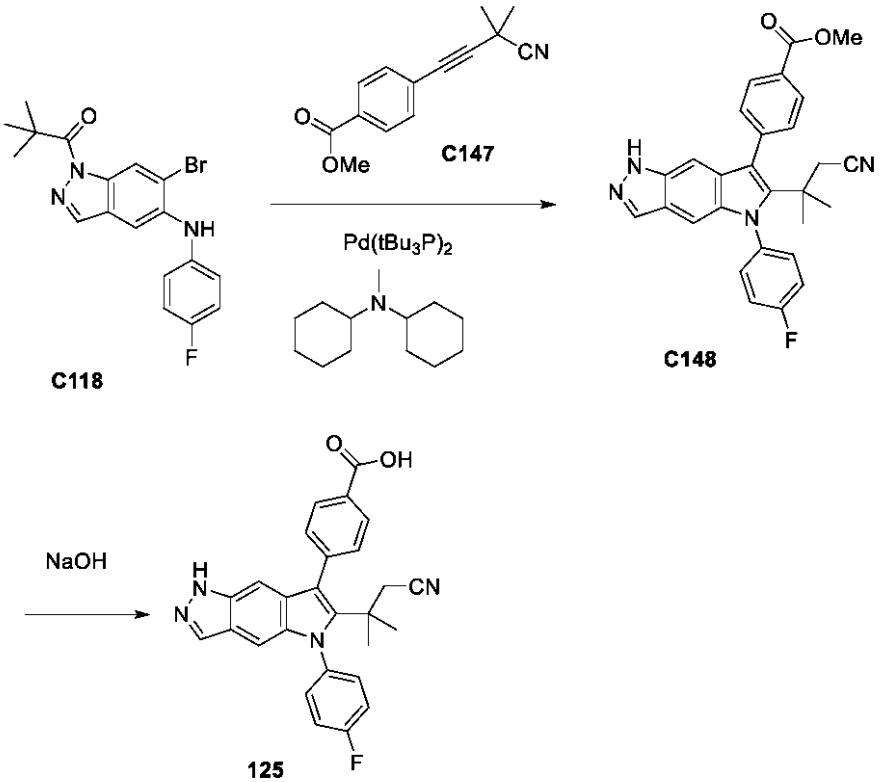
化ナトリウムによる加水分解によって、Ｃ１４６（４１ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）から調製した。逆相クロマトグラフィー（カラム：Ｃ１８。勾配：０．１％のギ酸を含む水中の０～１００％ＭｅＣＮ）による精製により、生成物（２１ｍｇ、５９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．０３（ｓ，１Ｈ），１２．５１（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．５５（ｍ，４Ｈ），７．４９（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８５（ｓ，２Ｈ），６．５８－６．５５（ｍ，１Ｈ），３．６７（ｓ，２Ｈ），１．１２（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４９４．１［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０５３２】

化合物１２５

４－［６－（２－シアノ－１，１－ジメチル－エチル）－５－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１２５）

【化２１０】



ステップ１．メチル４－［６－（２－シアノ－１，１－ジメチル－エチル）－１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートの合成

化合物Ｃ１４８を、Ｃ１４６について記載されるように、Ｃ１１８（５０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）およびＣ１４７から調製した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により、生成物（４２ｍｇ、４４％）を得た。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ５５１．１［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０５３３】

ステップ２．４－［６－（２－シアノ－１，１－ジメチル－エチル）－５－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１２５）の合成

化合物１２５を、Ｃ１１９からの化合物１１７の合成について記載されるように、水酸化ナトリウムによる加水分解によって、Ｃ１４８から調製した。逆相クロマトグラフィー（カラム：Ｃ１８。勾配：０．１％のギ酸を含む水中の０～１００％ＭｅＣＮ）による精製により、生成物（４．８ｍｇ、１３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳ

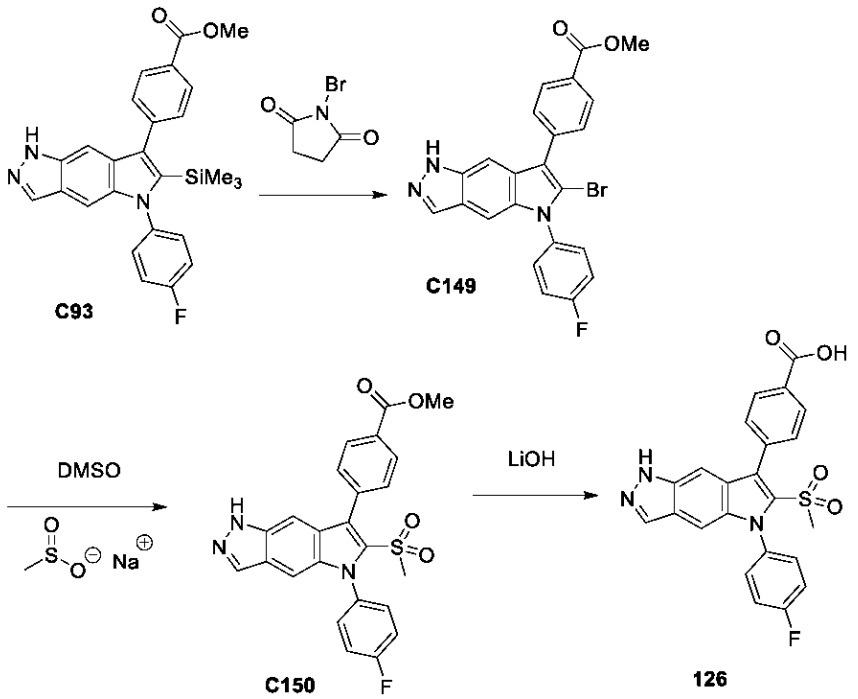
Ｏ－ｄ$_6$）δ１３．０４（ｓ，１Ｈ），１２．５４（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．６９－７．６０（ｍ，４Ｈ），７．５８－７．４８（ｍ，２Ｈ），６．８８（ｓ，２Ｈ），２．６３（ｓ，２Ｈ），１．２５（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４５３．１［Ｍ＋１］$^+$。

【０５３４】

化合物１２６

４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－メチルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１２６）

【化２１１】



ステップ１．メチル４－［６－ブロモ－１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ１４９）の合成

ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３．９ｍＬ）中のメチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－トリメチルシリル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートＣ９３（７６．６ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－ブロモコハク酸イミド（２５ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、室温で一晩撹拌させた。混合物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機相を相分離器に通過させ、減圧下で乾燥するまで濃縮して、メチル４－［６－ブロモ－１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（７４ｍｇ、９５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．６２（ｔ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２１－８．１５（ｍ，２Ｈ），７．８８－７．８１（ｍ，２Ｈ），７．７２－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．４９（ｍ，２Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５４８．１［Ｍ＋１］$^+$。

【０５３５】

ステップ２．メチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－メチルスルホニル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ１５０）の合成

ＤＭＳＯ（１ｍＬ）中もメチル４－［６－ブロモ－１－（２，２－ジメチルプロパノイ

ル）－５－（４－フルオロフェニル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートＣ１４９（５３ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、およびメタンスルフィン酸ナトリウム（５８ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）の溶液を、１１０℃に一晩加熱した。追加のメタンスルフィン酸ナトリウム（５８ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１１０℃で一晩加熱した。水（１０ｍＬ）を添加し、混合物を酢酸エチルで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。水層を追加の酢酸エチル（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで洗浄した。組み合わせた有機層をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１００％酢酸エチル）によって精製して、生成物（１５．５ｍｇ、３０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６６－８．６２（ｍ，１Ｈ），８．２７－８．２１（ｍ，２Ｈ），８．１６－８．１３（ｍ，１Ｈ），７．７６－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３０（ｍ，３Ｈ），４．０１（ｓ，３Ｈ），２．８７（ｓ，３Ｈ），１．５８（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５４８．２［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０５３６】

ステップ３．４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－メチルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１２６）の合成

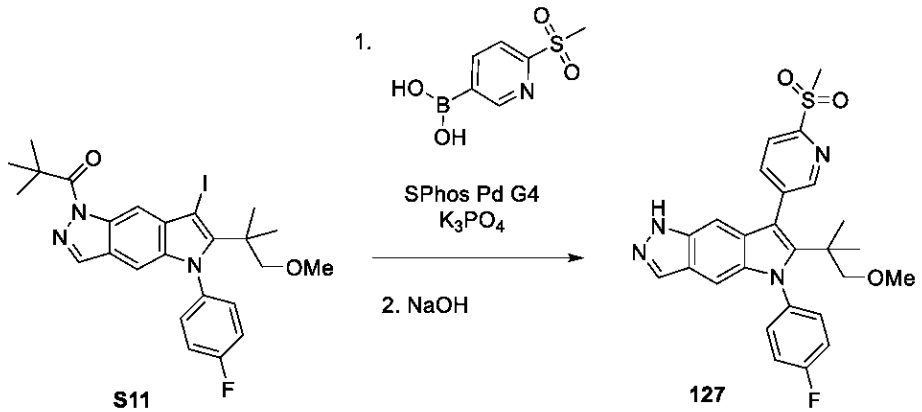
化合物１２６を、メタノール（１ｍＬ）およびＴＨＦ（１ｍＬ）中でＬｉＯＨによる加水分解によって、Ｃ１５０（１５．５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）から調製した。逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム。勾配：０．１％のギ酸改質剤を含む水中の１０～１００％ＭｅＣＮ）による精製により、生成物（６．６ｍｇ、４７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．２１－８．１５（ｍ，２Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．５４（ｔ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３４（ｍ，３Ｈ），２．９９（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４５０．１［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０５３７】

化合物１２７

５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）－７－（６－メチルスルホニル－３－ピリジル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（１２７）

【化２１２】



１，４－ジオキサン（７２０μＬ）および水（１４０μＬ）中の１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＳ１１（５０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、（６－メチルスルホニル－３－ピリジル）ボロン酸（５７ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、およびＫ$_{3}$ＰＯ$_{4}$（６８ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＳＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（１０ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を一晩６０℃に加熱した。追加の（６－メチルスルホニル－３－ピリジル）ボロン酸（５０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をＮ$_{2}$で１０分間脱気した。追加のＳＰｈｏ

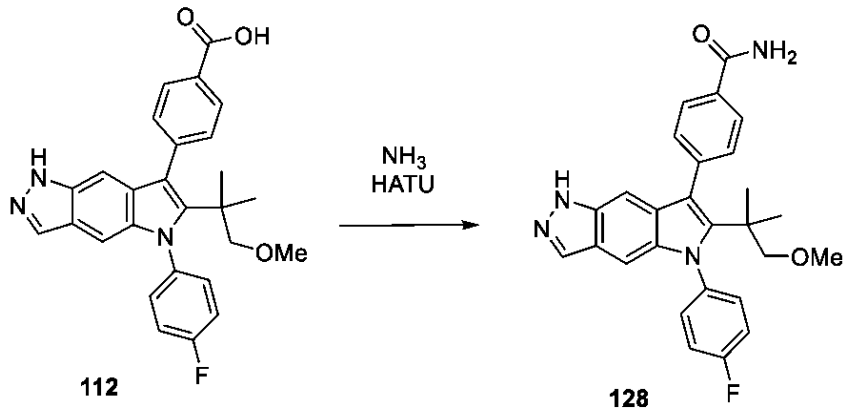
ｓ　Ｐｄ　Ｇ４（１１ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を８０℃に加熱した。混合物を３日間にわたって撹拌させた。反応物を、水（５ｍＬ）およびジクロロメタン（５ｍＬ）で希釈し、相分離器に通過させた。有機相を収集し、真空中で濃縮した。この残渣を、ＴＨＦ（１μＬ）およびＭｅＯＨ（５００μＬ）に溶解し、次いでＮａＯＨ（５４４μＬ、１Ｍ、０．５４ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を５０℃で１時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を水に懸濁し、ＨＣｌ（５４４μＬの１Ｍ、０．５４ｍｍｏｌ）で中和した。ＳＦＣクロマトグラフィーによる精製により、淡黄色固体として生成物（１１．８ｍｇ、２７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．８４（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，２Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄｄ，Ｊ＝８．５，４．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ），３．１６－３．０７（ｍ，５Ｈ），１．１６（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４９３．１［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０５３８】

化合物１２８

４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンズアミド（１２８）

【化２１３】



４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンズアミド（１２８）の合成

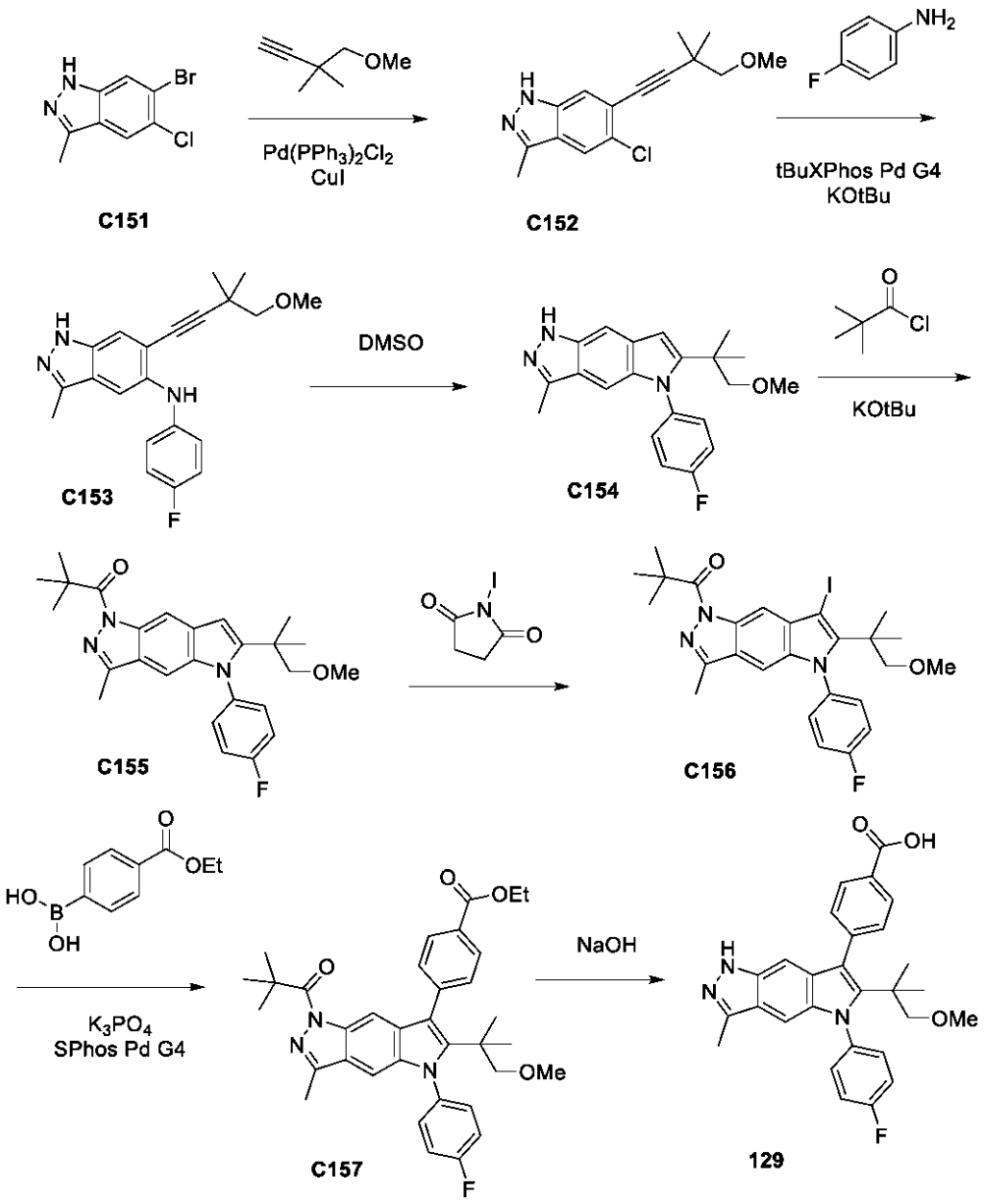
ＤＭＦ（２００μＬ）中に溶解した４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸１１２（１０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の溶液に。ＤＩＰＥＡ（１４μＬ、０．０８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を、室温で５分間撹拌した。アンモニア（３０ｗ／ｗ％の５μＬ、０．０８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１０分間撹拌した。逆相ＨＰＬＣ（方法：Ｃ１８　Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅカラム（３０×１５０ｍｍ、５ミクロン）。勾配：０．２％のギ酸を含むＨ$_{2}$Ｏ中のＭｅＣＮ）による精製より、白色固体として生成物（８．１ｍｇ、８０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．４９（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．５５－７．４０（ｍ，５Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０６（ｓ，２Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ），１．１１（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４５７．２［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０５３９】

化合物１２９

４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１２９）

【化２１４】



１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）－３－メチル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｃ１５６）の調製

Ｃ１５６を、Ｓ１１の調製について記載される方法に従って、５つのステップでＣ１５１から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．４４（ｓ，１Ｈ），７．５４－７．４２（ｍ，４Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），３．５６（ｓ，２Ｈ），３．１５（ｓ，３Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５６２．０［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０５４０】

４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１２９）の調製

化合物１２９を、化合物１２７の調製について記載される方法を使用して、２つのステップで化合物Ｃ１５６から調製した。逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム。勾配：０．２％のギ酸を含む水中の１０～１００％アセトニトリル）により、白色固体として生成

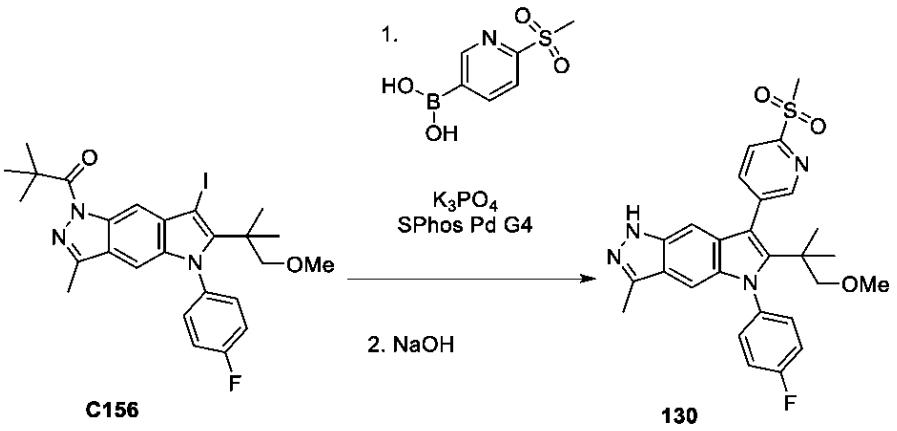
物（９．１ｍｇ、４５％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．０５（ｓ，１Ｈ），１２．０５（ｓ，１Ｈ），８．１４－８．０２（ｍ，２Ｈ），７．５８（ｔｄ，Ｊ＝８．８，７．７，４．６Ｈｚ，４Ｈ），７．４９（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），６．７０（ｓ，１Ｈ），３．０４（ｓ，２Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），１．１０（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４７２．１［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０５４１】

化合物１３０

５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）－３－メチル－７－（６－メチルスルホニル－３－ピリジル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（１３０）

【化２１５】



ステップ１．１－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（１－メトキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－３－メチル－７－（６－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オンの合成

１，４－ジオキサン（５００μＬ）および水（１００μＬ）中の１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）－３－メチル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＣ１５６（５８ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、（６－メチルスルホニル－３－ピリジル）ボロン酸（４０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、およびＫ$_{3}$ＰＯ$_{4}$（９６ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の溶液を、Ｎ$_{2}$で１０分間パージした。ＳＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ４（９ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を８０℃に加熱した。６時間後、反応物をＮ$_{2}$でパージし、追加の（６－メチルスルホニル－３－ピリジル）ボロン酸（３７ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）およびＳＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ４（９ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）を添加した。８０℃での加熱を３日間にわたって継続した。水（５ｍＬ）およびジクロロメタン（５ｍＬ）を添加し、混合物を相分離器に通過させた。有機相を収集し、溶媒を蒸発させ、生成物を次のステップで直接使用した。

【０５４２】

ステップ２．５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）－３－メチル－７－（６－メチルスルホニル－３－ピリジル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（１３０）の合成

ステップ１からの生成物を、ＴＨＦ（２ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１０００μＬ）に溶解し、ＮａＯＨ（６０５μＬの１Ｍ、０．６１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を５０℃に３０分間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗材料を水（２ｍＬ）中に懸濁した。ＨＣｌ（６０５μＬの１Ｍ、０．６１ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を中和させた。ＳＦＣによる精製により、淡黄色固体として生成物を得た。５－（４－フルオロフェニル）－６－（２－メト

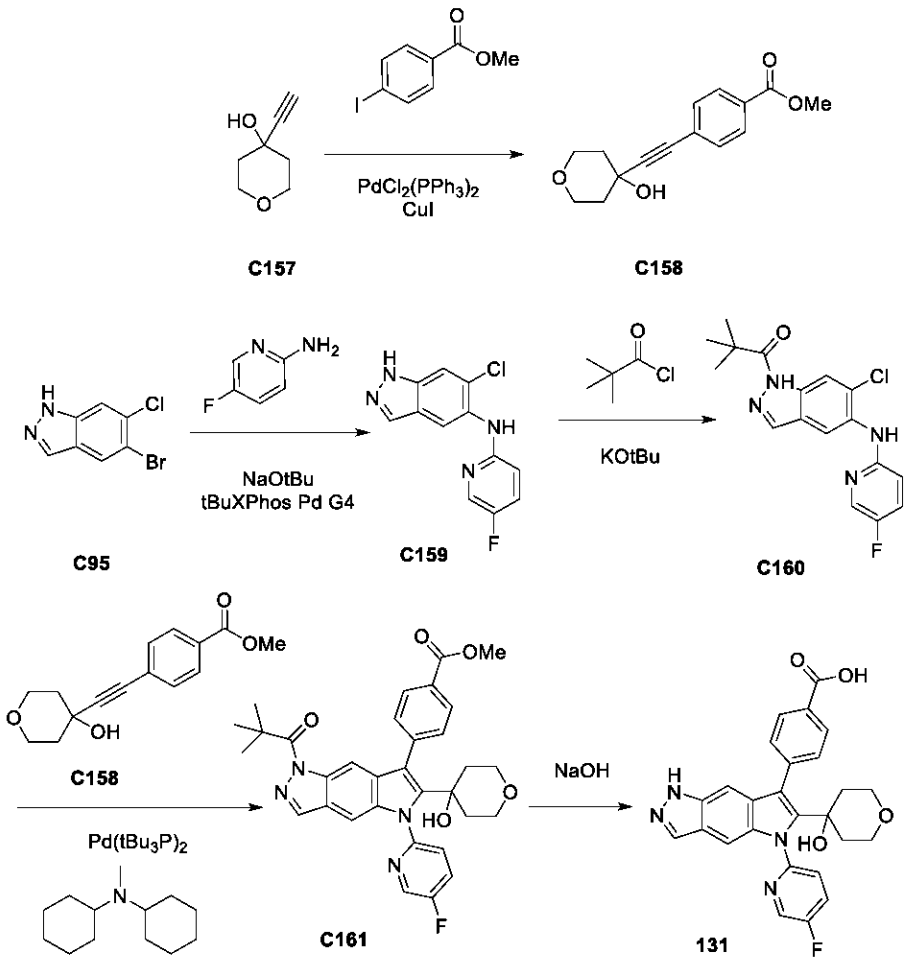
キシ－１，１－ジメチル－エチル）－３－メチル－７－（６－メチルスルホニル－３－ピリジル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（４．３ｍｇ、８％）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５０７．１［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０５４３】

化合物１３１

４－［５－（５－フルオロ－２－ピリジル）－６－（４－ヒドロキシテトラヒドロピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１３１）

【化２１６】



ステップ１．メチル４－［２－（４－ヒドロキシテトラヒドロピラン－４－イル）エチニル］ベンゾエート（Ｃ１５８）の合成

Ｃ１５８を、化合物Ｃ１２３の調製について記載される方法を使用して、Ｃ１５７から調製した（ＮＥｔ$_3$をＥｔ$_2$ＮＨに置換した）。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）による精製により、生成物（０．９２ｇ、９２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．０１－７．８９（ｍ，２Ｈ），７．６３－７．５１（ｍ，２Ｈ），５．８３（ｓ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．７９（ｄｔ，Ｊ＝１１．７，４．６Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．６，８．６，３．１Ｈｚ，２Ｈ），１．９４－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．７１（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．８，８．６，３．８Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２６１．０［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０５４４】

ステップ２．６－クロロ－Ｎ－（５－フルオロ－２－ピリジル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミン（Ｃ１５９）

化合物Ｃ１５９を、化合物１０６の合成におけるＣ９６の調製について記載される方法

を使用して、５－ブロモ－６－クロロ－１Ｈ－インダゾールＣ９５（０．４２ｇ、１．８０ｍｍｏｌ）および５－フルオロピリジン－２－アミン（２３０ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）から調製した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１００％酢酸エチル）による精製により、生成物６－クロロ－Ｎ－（５－フルオロ－２－ピリジル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミン（３２７ｍｇ、６８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．０８（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．０８－８．０３（ｍ，２Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｄｄｄ，Ｊ＝９．２，８．４，３．１Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄｄ，Ｊ＝９．２，３．７Ｈｚ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ２６３．０［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０５４５】

ステップ３．１－［６－クロロ－５－［（５－フルオロ－２－ピリジル）アミノ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｃ１６０）

Ｃ１６０を、化合物１０６の調製におけるＣ９７の合成のために記載されるように、Ｃ１５９から調製した。１－［６－クロロ－５－［（５－フルオロ－２－ピリジル）アミノ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（２２０ｍｇ、５２％）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ３４７．１［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０５４６】

ステップ４および５．４－［５－（５－フルオロ－２－ピリジル）－６－（４－ヒドロキシテトラヒドロピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１３１）

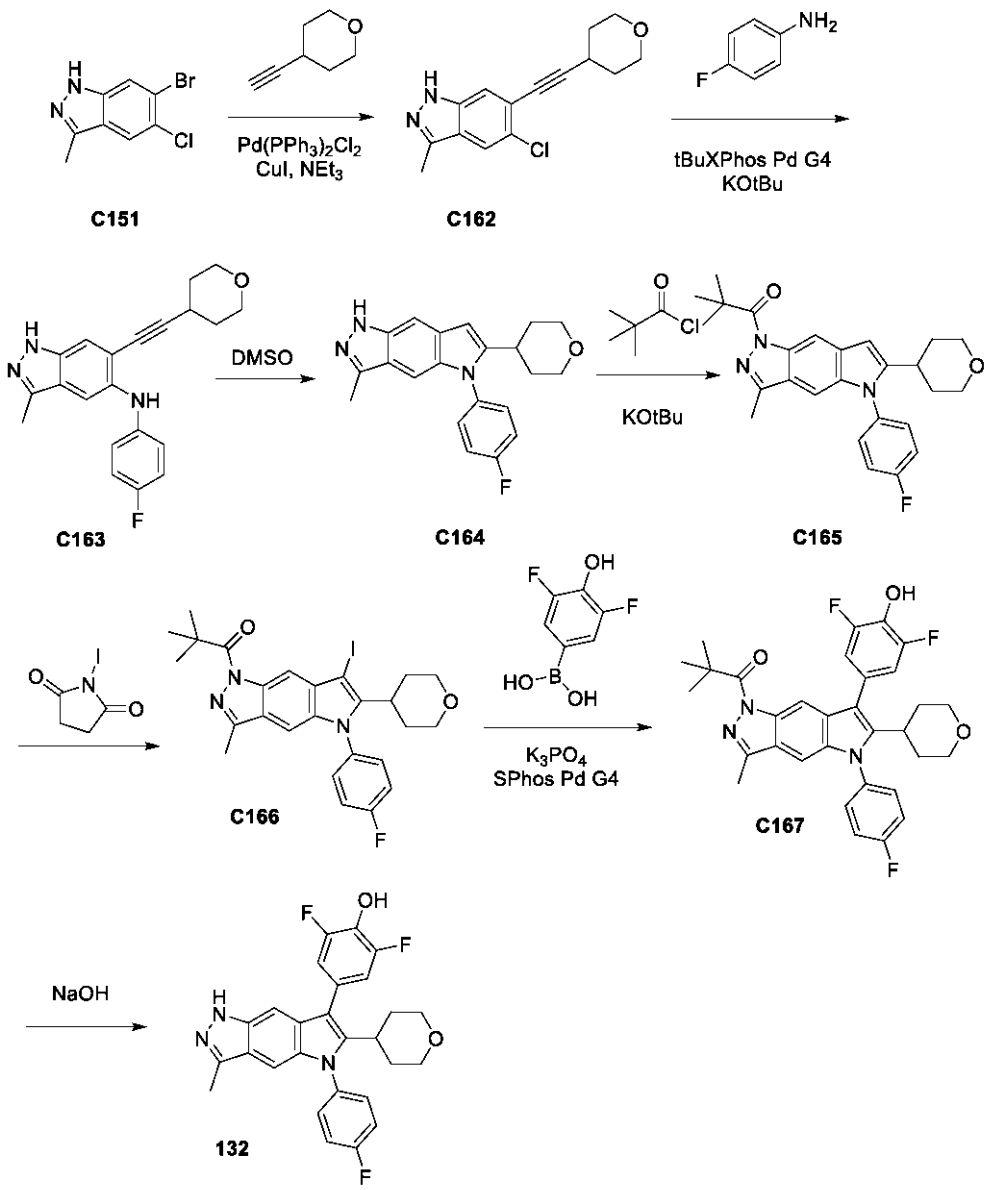
化合物１３１を、１１７の調製について記載される方法を使用して、２つのステップで化合物Ｃ１６０から調製した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ジクロロメタン中の０～１０％メタノール）による精製により、生成物４－［５－（５－フルオロ－２－ピリジル）－６－（４－ヒドロキシテトラヒドロピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（８．３ｍｇ、５８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．１（ｂｓ，１Ｈ），１２．５６（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１３－８．０７（ｍ，２Ｈ），８．０３（ｔｄ，Ｊ＝８．５，３．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝８．７，４．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６３－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｔ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｓ，１Ｈ），３．４８（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，４Ｈ），１．９０（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，１１．２，５．３Ｈｚ，２Ｈ），１．７７（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４７３．２［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０５４７】

化合物１３２

２，６－ジフルオロ－４－［５－（４－フルオロフェニル）－３－メチル－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］フェノール（１３２）

【化２１７】



１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－３－メチル－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ｃ１６６）の調製

中間体Ｃ１６６を、Ｓ１１の調製について記載される方法に従って、Ｃ１５１から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．３７（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．５５－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），３．９０（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，４．１Ｈｚ，２Ｈ），３．２２（ｔ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），２．９８－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．５１（ｍ，３Ｈ），２．３０（ｔｔ，Ｊ＝１３．８，６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．７０－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５５９．９６［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０５４８】

２，６－ジフルオロ－４－［５－（４－フルオロフェニル）－３－メチル－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］フェノール（１３２）の合成

化合物１３２を、化合物１２９の調製について記載される方法を使用して、２つのステップでＣ１６６から調製した。逆相ＨＰＬＣにより、オフホワイト色の固体として生成物２，６－ジフルオロ－４－［５－（４－フルオロフェニル）－３－メチル－６－テトラヒ

ドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］フェノール（６．１ｍｇ、１３％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４７８．１［Ｍ＋１］$^{+}$。

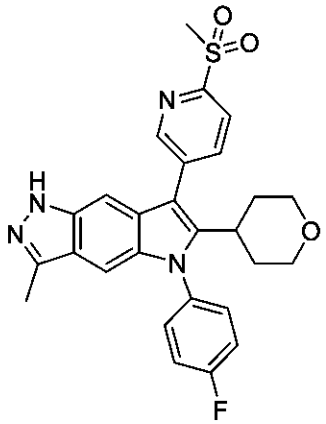
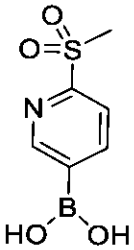
【０５４９】

化合物１３３～１３６

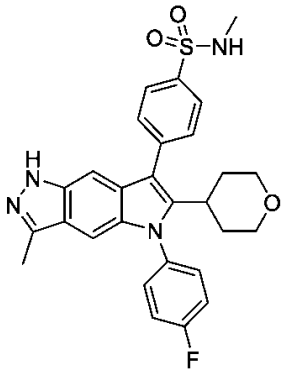
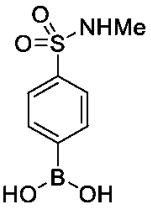
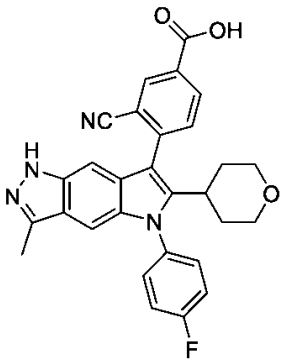
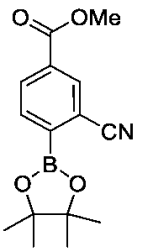
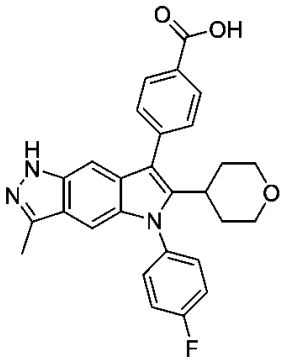
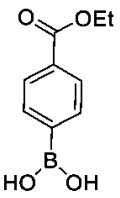
化合物１３３～１３６（表１０を参照）を、化合物１２９および１３０の調製について記載される方法に従って、鈴木カップリング、続いて加水分解を介する２つのステップで中間体Ｃ１７２および適切なボロン酸またはエステルから調製した。ＳＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４を触媒として使用し、K_3PO_4を鈴木カップリングステップにおける塩基として使用した。水酸化ナトリウムを、最終的な脱保護または脱保護／エステル加水分解ステップにおいて使用した。

【表１０－１】

表１０．化合物１３３～１３６の調製方法、構造、物理化学データ

化合物	方法/生成物	ボロン酸またはエステル	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^{+}$
133	C172[1]からの化合物 132 		LCMS m/z 505.1$[M+1]^{+}$

【表１０－２】

134	C172[1]からの化合物 132 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.14 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 2H), 7.53 (q, J = 8.6, 6.6 Hz, 3H), 7.18 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.73 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.73 - 1.56 (m, 4H)。LCMS m/z 519.1[M+1]$^+$。
135	C172[1]からの化合物 132 		LCMS m/z 495.1[M+1]$^+$
136	C172[2]からの化合物 132 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 8.3, 4.9 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.81 (dd, J = 11.4, 3.9 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.11 - 3.00 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.82 (tt, J = 12.5, 6.6 Hz, 2H), 1.72 - 1.64 (m, 2H)。LCMS m/z 470.1[M+1]$^+$

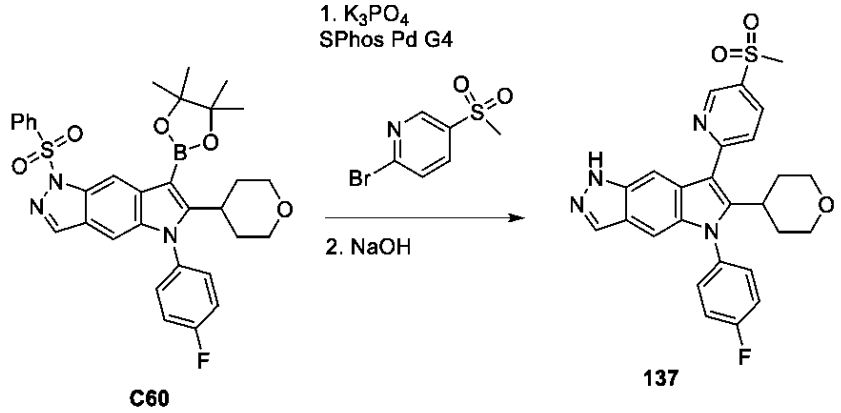
【表１０－３】

[1] 逆相ＨＰＬＣによる精製。方法：Ｃ１８　Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅカラム（３０×１５０ｍｍ、５ミクロン）。勾配：０．２％のギ酸を含むH_2O中のＭｅＣＮ。

[2] 逆相クロマトグラフィー（カラム：Ｃ１８。勾配：０．１％のギ酸を含む水中の１０～１００％ＭｅＣＮ）による精製により、生成物を得た。

【０５５０】

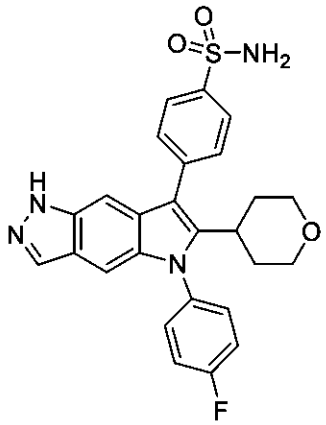
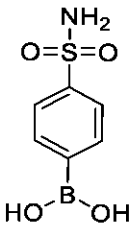
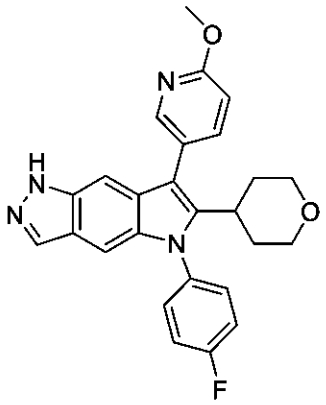
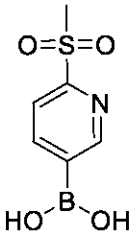
化合物１３７
５－（４－フルオロフェニル）－７－（５－メチルスルホニル－２－ピリジル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（１３７）
【化２１８】



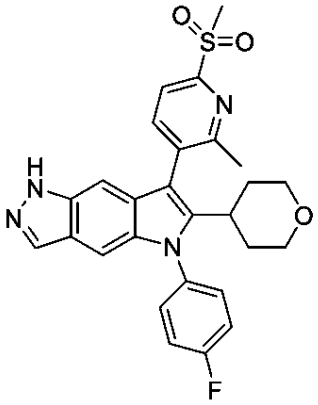
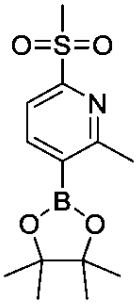
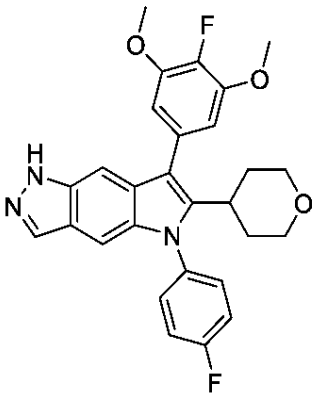
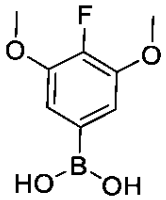
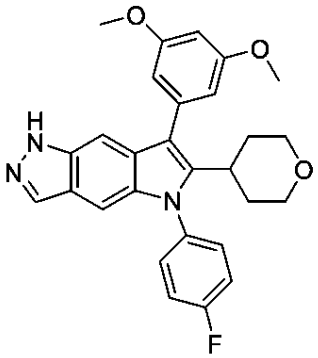
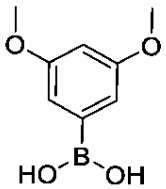
５－（４－フルオロフェニル）－７－（５－メチルスルホニル－２－ピリジル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールの合成
化合物１３７を、化合物１２９について記載される方法に従って、２つのステップでＣ６０（５０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）から合成した。逆相ＨＰＬＣによる精製。方法：Ｃ１８ Ｗａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅカラム（３０×１５０ｍｍ、５ミクロン）。勾配：０．１％のトリフルオロ酢酸を含むH_2O中のＭｅＣＮ（５．７ｍｇ、１４％）。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．７４（ｓ，１Ｈ），９．２１（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄｄ，Ｊ＝８．７，５．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），３．８１－３．７６（ｍ，２Ｈ，水との重複），３．４４（ｓ，３Ｈ），３．３４（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．１９（ｔ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，２Ｈ），１．９９－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４９１．１［Ｍ＋１］$^+$。
【０５５１】
化合物１３８～１４３
化合物１３８～１４３（表１１を参照）を、化合物１３１および１３２の調製について記載される方法に従って、鈴木カップリング、続いて加水分解を介する２つのステップでＳ４および適切なボロン酸またはエステルから調製した。方法における任意の修正は、脚注に記載される。

【表１１－１】

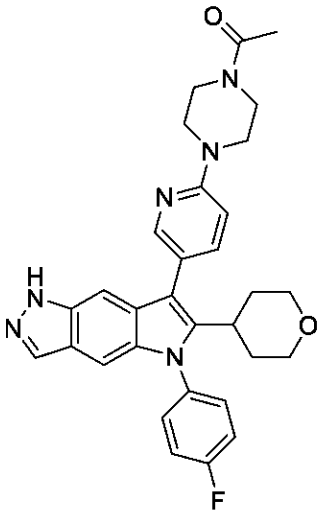
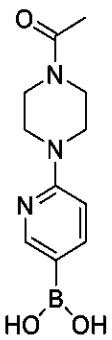
表１１．化合物１３８～１４３の調製方法、構造、物理化学データ

化合物	方法/生成物	ボロン酸またはエステル	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
138	S4[1] からの化合物 132 		LCMS m/z 491.1$[M+1]^+$。
139	S4[1,2] からの化合物 132 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.58 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.14 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.73 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.09 (td, J = 11.2, 3.8 Hz, 2H), 2.90 (m, 1H), 1.73 - 1.56 (m, 4H)。LCMS m/z 443.2$[M+1]^+$。

【表１１－２】

140	S4[3]からの化合物 132 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.57 (s, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 2H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.82 - 3.60 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.07 (q, J = 10.8 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.80 - 1.27 (m, 4H)。LCMS m/z 505.1[M+1]$^+$。
141	S4[3]からの化合物 132 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.57 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.63 - 7.47 (m, 4H), 7.31 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 2H), 3.87 (d, J = 1.6 Hz, 6H), 3.75 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.19 - 3.07 (m, 2H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 4H)。LCMS m/z 490.1[M+1]$^+$。
142	S4[3]からの化合物 132 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.55 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.3, 5.0 Hz, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.10 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 1.80 - 1.60 (m, 4H)。LCMS m/z 472.1[M+1]$^+$。

【表１１－３】

143	S4 から脚注を参照 [1,4] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.57 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.7, 5.1 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.62 (m, 8H), 3.09 (m, 2H), 2.88 (tm, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.68 (m, 4H)。LCMS m/z 539.1[M+1]$^+$。

[1] 逆相ＨＰＬＣによる精製。方法：Ｃ１８　Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅカラム（３０×１５０ｍｍ、５ミクロン）。勾配：０．２％のギ酸を含むH_2O中のＭｅＣＮ。

[2] メトキシで置換された副生成物１３９５－（４－フルオロフェニル）－７－（６－メトキシ－３－ピリジル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾールを、化合物１３８に加えて２つのステップのスズキカップリング／ピバロイル基脱保護から単離した。

[3] 逆相クロマトグラフィー（カラム：Ｃ１８。勾配：０．１％のギ酸を含む水中の１０～１００％ＭｅＣＮ）による精製により、生成物を得た。

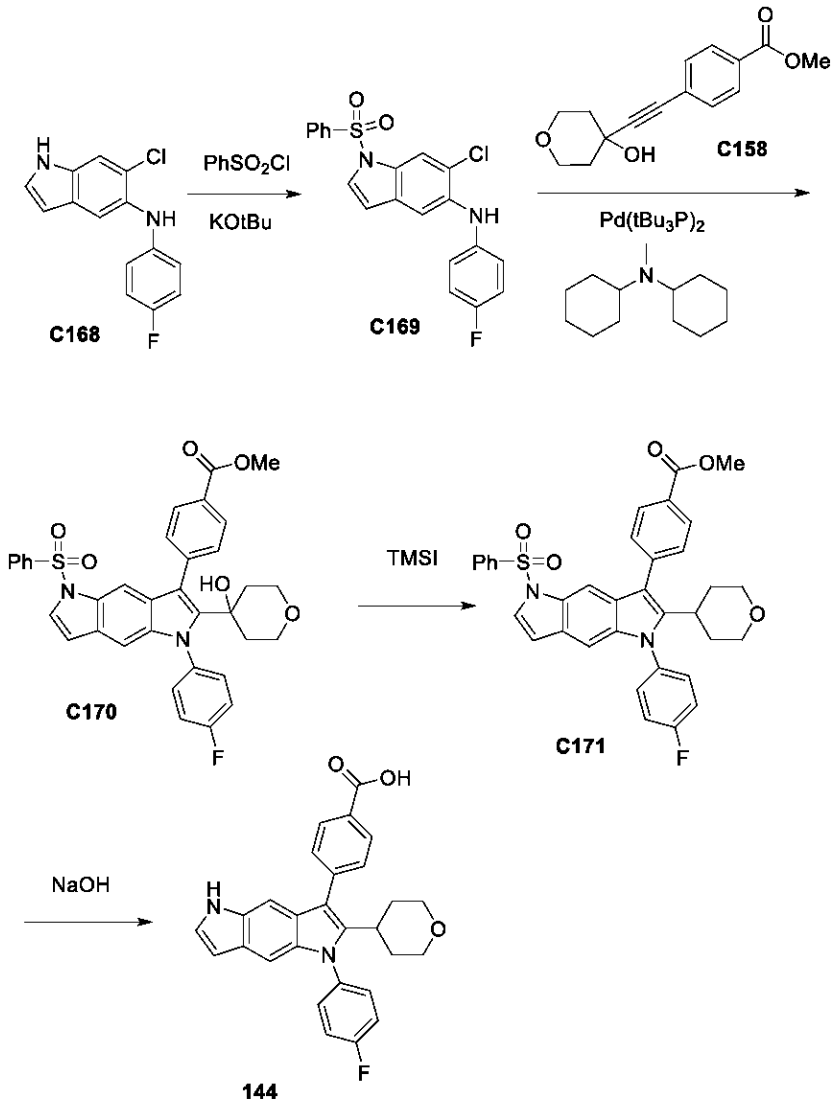
[4] 鈴木カップリングステップは、ＤＭＦおよび１，４－ジオキサン中の$Pd(PPh_3)_4$およびNa_2CO_3を使用して、１５０℃で実施した。

【０５５２】

化合物１４４

４－［１－（４－フルオロフェニル）－２－テトラヒドロピラン－４－イル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インドール－３－イル］安息香酸（１４４）

【化２１９】



ステップ１．１－（ベンゼンスルホニル）－６－クロロ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）インドール－５－アミン（Ｃ１６９）の合成

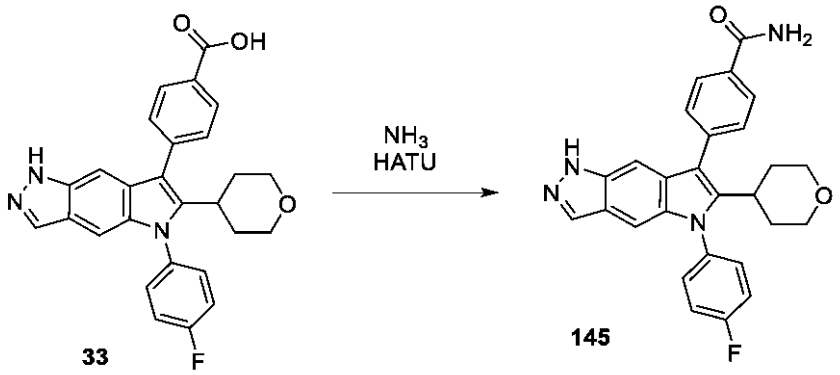
ＴＨＦ（１２ｍＬ）中の６－クロロ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－インドール－５－アミンＣ１６８（４４８ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）の溶液に、約０℃（氷水浴）でＫＯｔＢｕ（１．９ｍＬの１Ｍ、１．９ｍｍｏｌ）を添加した。約１０分後、塩化ベンゼンスルホニル（２８７μＬ、２．２５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を氷浴中で６０分間撹拌した。反応物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、５分間撹拌した。５０％飽和ブライン（４０ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した（１００ｍＬ）。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中の０～１００％酢酸エチル）による精製により、生成物（３０５ｍｇ、４３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ８．０３－７．９２（ｍ，３Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），７．１１－６．９８（ｍ，４Ｈ），６．７５（ｄｄ，Ｊ＝３．７，０．９Ｈｚ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４０１．１［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０５５３】

ステップ２．メチル４－［５－（ベンゼンスルホニル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－（４－ヒドロキシテトラヒドロピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インドー

ル－３－イル］ベンゾエート（Ｃ１７０）
化合物Ｃ１６９を、化合物Ｃ１５６の調製について記載される方法を使用して、Ｃ１７０　１－（ベンゼンスルホニル）－６－クロロ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）インドール－５－アミン（９９．５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）およびＣ１７５　メチル４－［２－（４－ヒドロキシテトラヒドロピラン－４－イル）エチニル］ベンゾエート（１１２ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）から調製した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中の０～１００％酢酸エチル）による精製により、生成物（１２１ｍｇ、８０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．２１－８．１５（ｍ，２Ｈ），７．７２－７．４６（ｍ，１１Ｈ），７．３７（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．８２－６．７４（ｍ，２Ｈ），５．１２（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），３．５２－３．３５（ｍ，４Ｈ），１．８１（ｔｄ，Ｊ＝１２．９，５．３Ｈｚ，２Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　６２４．１［Ｍ＋１］$^{+}$。
【０５５４】
ステップ３．メチル４－［５－（ベンゼンスルホニル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インドール－３－イル］ベンゾエート（Ｃ１７１）の合成
ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中のメチル４－［５－（ベンゼンスルホニル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－（４－ヒドロキシテトラヒドロピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インドール－３－イル］ベンゾエートＣ１７０（９５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、ヨード（トリメチル）シラン（１００μＬ、０．７０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応物を、５０℃で１０分間加熱した。反応物を水でクエンチし、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$によって抽出した。組み合わせた有機層をＭｇＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中の０～１００％酢酸エチル）による精製により、生成物カートリッジ（４１ｍｇ、４４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．２４－８．１８（ｍ，２Ｈ），７．８１－７．７５（ｍ，３Ｈ），７．７０－７．５３（ｍ，８Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），３．７１（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１４－３．０３（ｍ，２Ｈ），３．０２－２．９１（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．５５（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　６０９．１［Ｍ＋１］＋。
【０５５５】
ステップ５．４－［１－（４－フルオロフェニル）－２－テトラヒドロピラン－４－イル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インドール－３－イル］安息香酸（１４４）の合成
化合物１４４を、化合物１２９の調製に記載されるように、８０℃でのＮａＯＨによる加水分解によって、化合物メチル４－［５－（ベンゼンスルホニル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インドール－３－イル］ベンゾエートＣ１７１（４０ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）から調製した。逆相ＨＰＬＣ（方法：Ｃ１８　Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅカラム（３０×１５０ｍｍ、５ミクロン）。勾配：０．２％のギ酸を含むＨ$_{2}$Ｏ中のＭｅＣＮ）による精製より、生成物（１０．８ｍｇ、３７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．０１（ｓ，１Ｈ），１０．６３（ｓ，１Ｈ），８．１３－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．５４（ｍ，４Ｈ），７．４９（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．１９（ｍ，１Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），６．３５－６．２８（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，２Ｈ），３．１７－２．９３（ｍ，３Ｈ），１．７１－１．６０（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４５５．１［Ｍ＋１］$^{+}$。
【０５５６】
化合物１４５
４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンズアミド（１４５）

【化２２０】



４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンズアミド（１４５）の調製

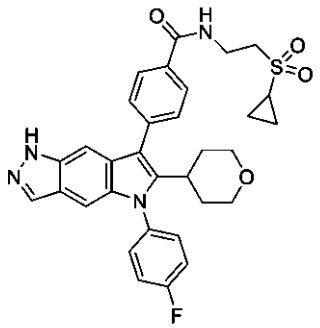
ＤＭＦ（２５０μＬ）中の４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１２μＬ、０．０７ｍｍｏｌ）を添加し、室温で５分間撹拌した。アンモニア（３０ｗ／ｗ％の１０μＬ）を添加し、反応物を、室温で５分間撹拌した。反応物を、水およびジクロロメタンを添加することによって後処理した。混合物をジクロロメタン（３回）で抽出した。有機相を相分離器を通して濾過し、合わせて、揮発物を真空中で蒸発させた。逆相ＨＰＬＣ（方法：Ｃ１８　Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅカラム（３０×１５０ｍｍ、５ミクロン）。勾配：０．２％のギ酸を含むH_2O中のＭｅＣＮ）による精製より、白色固体として生成物（８．４ｍｇ、８２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．５９（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），８．００（ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．５１（ｍ，２Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，２Ｈ），３．１６－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．９９（ｍ，１Ｈ），１．６７（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４５５．２［Ｍ＋１］$^+$。

【０５５７】

化合物１４６

Ｎ－（２－（シクロプロピルスルホニル）エチル）－４－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンズアミド（１４６）

【化２２１】



化合物１４６を、化合物１４５について記載されるように、ＨＡＴＵを用いたアミドカップリング反応を使用して、化合物３３および２－（シクロプロピルスルホニル）エタン－１－アミンから調製した。Ｎ－（２－シクロプロピルスルホニルエチル）－４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３

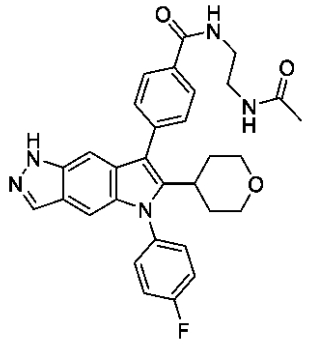
－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンズアミド（２４．７ｍｇ、３５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．０３（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５１－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．２０（ｍ，４Ｈ），７．１６－７．０６（ｍ，１Ｈ），４．１９－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．８３（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，４．１Ｈｚ，２Ｈ），３．４７－３．３８（ｍ，２Ｈ），３．２０（ｔｄ，Ｊ＝１１．９，１．９Ｈｚ，２Ｈ），３．００（ｄｄｔ，Ｊ＝１５．０，９．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．５１（ｔｔ，Ｊ＝７．９，４．８Ｈｚ，１Ｈ），１．８０（ｑｄ，Ｊ＝１２．５，４．２Ｈｚ，２Ｈ），１．６３（ｓ，２Ｈ），１．３２（ｑｄ，Ｊ＝５．８，１．３Ｈｚ，２Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），１．１３（ｔｔ，Ｊ＝７．０，３．０Ｈｚ，２Ｈ）。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ－１１１．６４。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５８７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５５８】

化合物１４７

Ｎ－（２－アセトアミドエチル）－４－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンズアミド（１４７）

【化２２２】



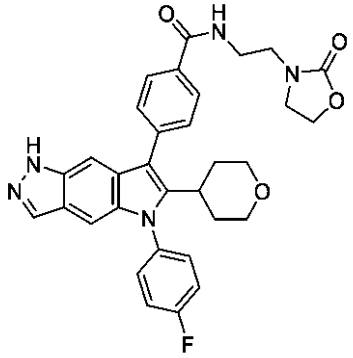
化合物１４７を、化合物１４５について記載されるように、ＨＡＴＵを用いたアミドカップリング反応を使用して、化合物３３およびＮ－（２－アミノエチル）アセトアミドから調製した。Ｎ－（２－アセトアミドエチル）－４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンズアミド（１２．９ｍｇ、２１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．６０（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，４Ｈ），７．７３－７．４１（ｍ，６Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３５（ｍ，３Ｈ）　３．１３（ｄ，Ｊ＝３０．７Ｈｚ，３Ｈ），２．９８（ｓ，１Ｈ），１．８４（ｓ，３Ｈ），１．６７（ｓ，４Ｈ）。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ－１１２．６　ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５４０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５５９】

化合物１４８

４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－Ｎ－［２－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）エチル］ベンズアミド（１４８）

【化２２３】



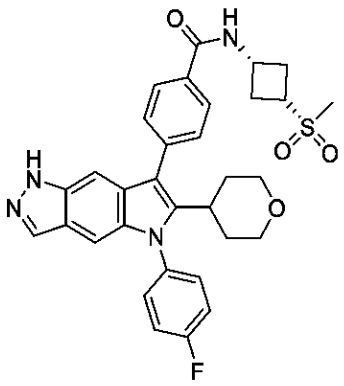
化合物１４８を、化合物１４５について記載されるように、ＨＡＴＵを用いたアミドカップリング反応を使用して、化合物３３および３－（２－アミノエチル）オキサゾリジン－２－オンから調製した。４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－Ｎ－［２－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）エチル］ベンズアミド（５．９ｍｇ、８％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．５８（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），８．０５－７．９２（ｍ，３Ｈ），７．６５－７．４７（ｍ，６Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），４．２７（ｓ，２Ｈ），３．７１（ｄｄ，Ｊ＝１９．９，９．６Ｈｚ，３Ｈ），３．５５－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．３６（ｄ，Ｊ＝２０．５Ｈｚ，３Ｈ），３．１０（ｓ，２Ｈ），３．００（ｓ，１Ｈ），１．６７（ｓ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５６８．２［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０５６０】

化合物１４９

４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－Ｎ－（３－メチルスルホニルシクロブチル）ベンズアミド（１４９）

【化２２４】



化合物１４９を、化合物１４５について記載されるように、ＨＡＴＵを用いたアミドカップリング反応によって、化合物３３および３－メチルスルホニルシクロブタンアミン塩酸塩から調製した。４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－Ｎ－（３－メチルスルホニルシクロブチル）ベンズアミド（３．１ｍｇ、３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．６１（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１３－７．９２（ｍ，３Ｈ），７．５６（ｄｔ，Ｊ＝４０．４，８．５Ｈｚ，７Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），４．５７－４．４０（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｍ，４Ｈ），３．３４（ｓ，１Ｈ），３．０９（ｓ，３Ｈ），２．９２（ｍ，

４Ｈ），１．６５（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５８７．１［Ｍ＋１］$^{+}$。

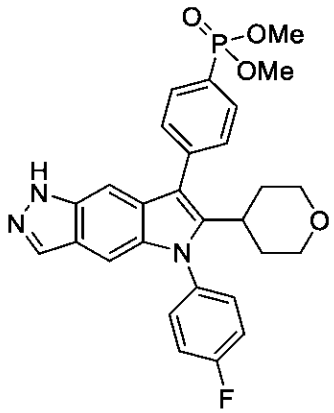
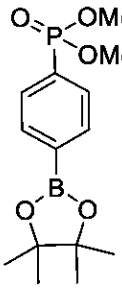
【０５６１】

化合物１５０～１５９

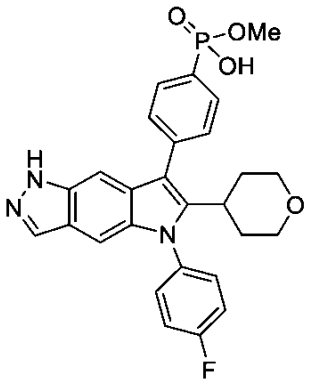
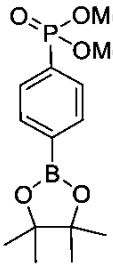
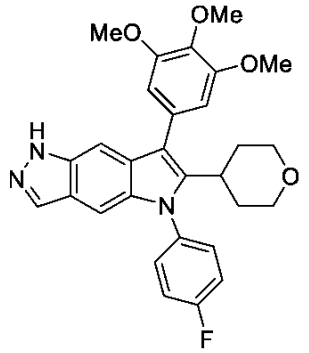
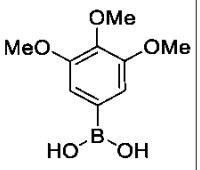
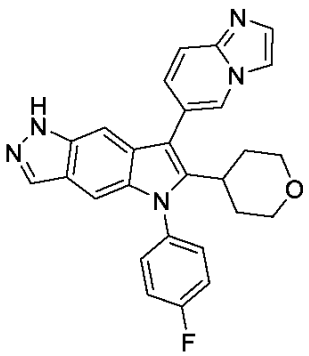
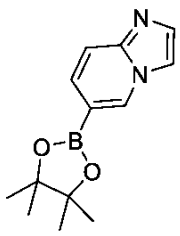
化合物１５０～１５９（表１２を参照）を、化合物１３２の調製について記載される方法を使用して、Ｓ４から調製した。ＳＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４またはＰｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$を、鈴木反応ステップにおける触媒として使用した。これらの条件における任意の修正は、表および添付の脚注に記載される。

【表１２－１】

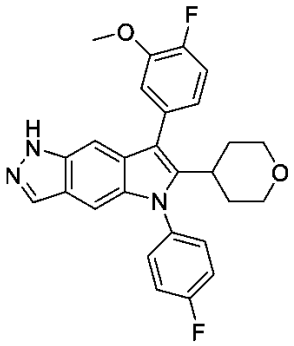
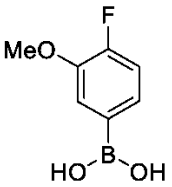
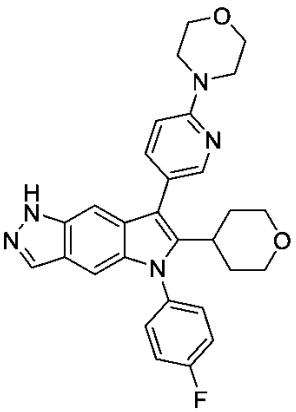
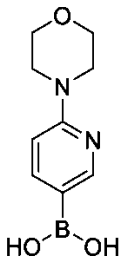
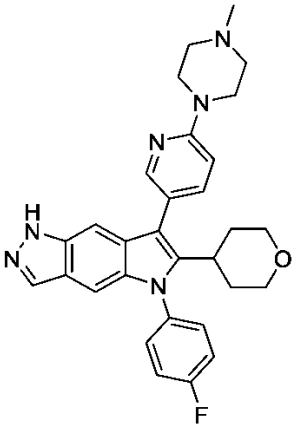
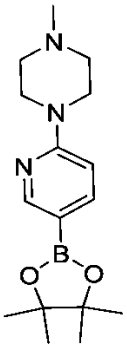
表１２．化合物１４８～１５６の調製方法、構造、物理化学データ

化合物	方法/生成物	ボロン酸またはエステル	^{1}H NMR;LCMS m/z [M+H]$^{+}$
150	S4[1]からの化合物 132 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d$_{4}$) δ8.28 (s, 1H), 8.02 - 7.85 (m, 3H), 7.72 (ddt, J = 7.8, 4.1, 1.1 Hz, 2H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.30 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 11.1 Hz, 8H), 3.22 (td, J = 11.8, 2.1 Hz, 2H), 3.15 - 2.99 (m, 1H), 1.81 (qd, J = 12.4, 4.3 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 13.0 Hz, 2H)。LCMS m/z 520.0[M+1]$^{+}$。

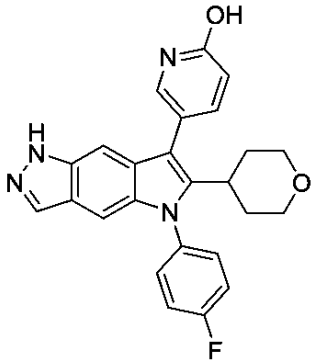
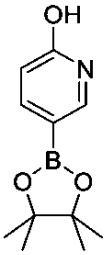
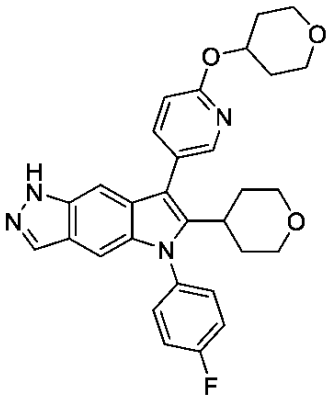
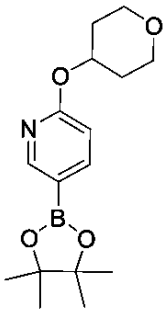
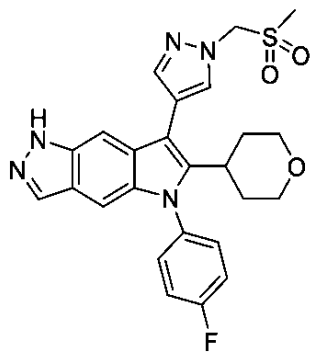
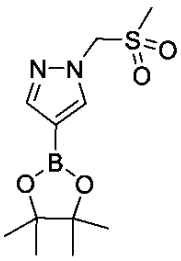
【表１２－２】

151	S4[1]からの化合物 132 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.05-7.89 (m, 3H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.29 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.87 - 3.71 (m, 5H), 3.29 - 3.12 (m, 2H), 3.12 - 2.95 (m, 1H), 1.82 (qd, J = 12.5, 4.3 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 12.9 Hz, 2H)。LCMS m/z 506.0[M+1]$^+$。
152	S4[2]からの化合物 132 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.53 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.58 (ddt, J = 8.4, 5.6, 2.8 Hz, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.32 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 3.18 - 2.97 (m, 3H), 1.80 - 1.64 (m, 4H)。LCMS m/z 502.1[M+1]$^+$。
153	S4 から脚注を参照[3] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.61 (s, 1H), 8.84 - 8.60 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.73 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.20 - 3.04 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 1.70 (m, 4H)。LCMS m/z 452.2[M+1]$^+$。

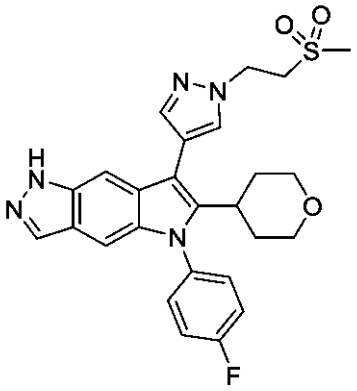
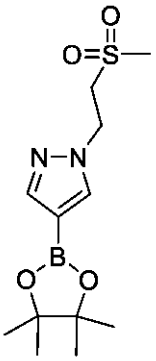
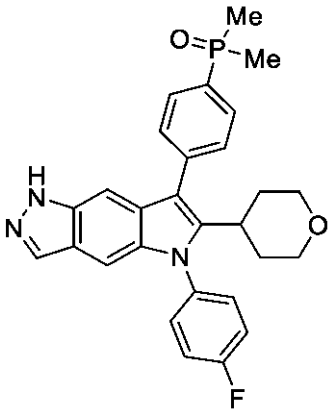
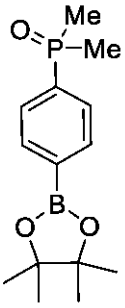
【表１２－３】

154	S4[2]からの化合物 132 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.56 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.74 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.17 - 3.04 (m, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 1.72 - 1.61 (m, 4H)。LCMS m/z 460.1[M+1]$^+$。
155	S4 から脚注を参照[3] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.57 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.83 - 3.67 (m, 6H), 3.55 (m, 4H), 3.10 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 1.68 (m, 4H)。LCMS m/z 498.1[M+1]$^+$。
156	S4 から脚注を参照[3] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.57 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.10 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.68 (m, 4H)。LCMS m/z 511.2[M+1]$^+$。

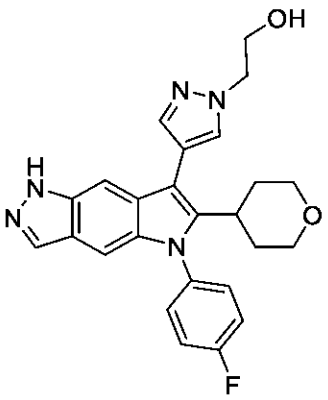
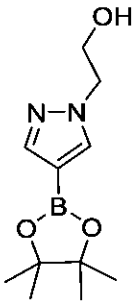
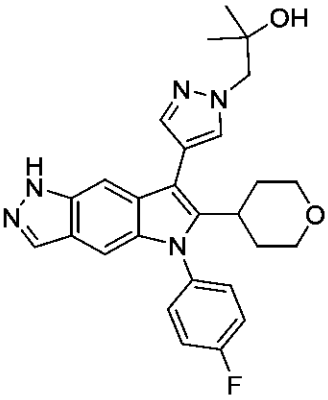
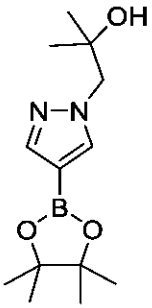
【表１２－４】

157	S4 から脚注を参照 [3] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.61 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.63 - 7.45 (m, 5H), 7.42 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.21 - 3.05 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 1.69 (m, 4H)。LCMS m/z 429.2[M+1]$^+$。
158	S4 から脚注を参照 [3] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.58 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.30 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.73 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.58 - 3.49 (m, 2H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.79 - 1.55 (m, 6H)。LCMS m/z 513.2[M+1]$^+$。
159	S4 から脚注を参照 [3,4] 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.13-7.92 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 3H), 7.13 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.84 (dd, J = 11.5, 4.3 Hz, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.05 (s, 4H), 1.98 - 1.84 (m, 2H), 1.68 (d, J = 13.2 Hz, 2H)。LCMS m/z 494.2[M+1]$^+$。

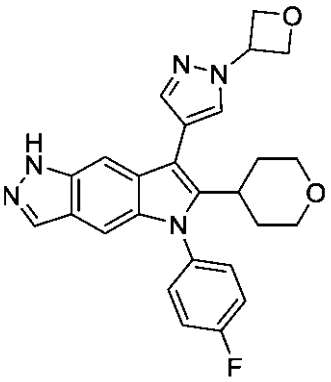
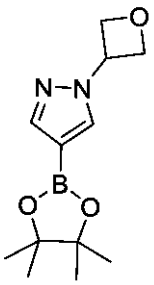
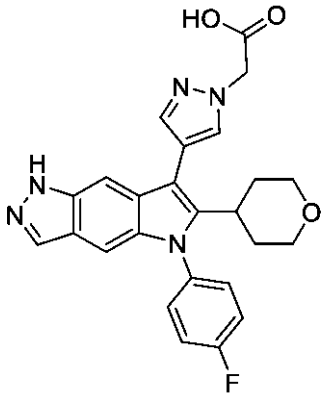
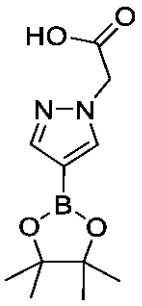
【表１２－５】

160	S4 から脚注を参照 [3,4] 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.04 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.13 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.82 - 4.74 (m, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.25 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.10 - 2.95 (m, 1H), 2.86 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.91 (qd, J = 12.7, 4.4 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 12.5 Hz, 2H)。LCMS m/z 507.0[M+1]$^+$。
161	S4 から脚注を参照 [5] 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.02-7.90 (m, 3H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.29 (t, J = 1.1 Hz,1H), 7.12 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 2H), 3.21 (td, J = 11.8, 2.0 Hz, 2H), 3.06 (tt, J = 12.2, 3.5 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 13.4 Hz, 6H), 1.86 - 1.55 (m, 4H)。LCMS m/z 488.0[M+1]$^+$。

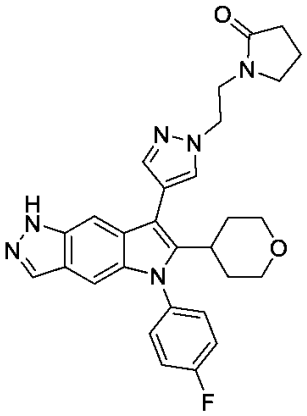
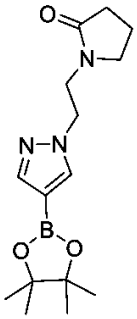
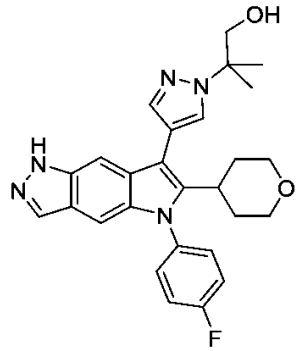
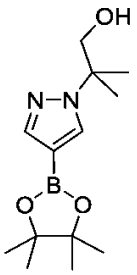
【表１２－６】

162	S4 から脚注を参照 [3,4] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.60 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.36 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.28 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.81 - 3.72 (m, 2H), 3.16 (td, J = 11.7, 2.0 Hz, 2H), 3.08 - 2.94 (m, 1H), 1.75 (qd, J = 12.5, 4.2 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 12.9 Hz, 2H)。 LCMS m/z 446.2[M+1]$^+$。
163	S4 から脚注を参照 [3,4] 		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.59 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.32 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.76 (dd, J = 11.4, 4.0 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 3.07 - 2.90 (m, 1H), 1.88 - 1.68 (m, 2H), 1.63 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.15 (s, 6H)。 LCMS m/z 558.3[M+1]$^+$。

【表１２－７】

164	S4 から脚注を参照 [2,3] 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ7.96 (mz, 2H), 7.77 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.35 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.79 - 5.64 (m, 1H), 5.23 - 5.09 (m, 4H), 3.84 (dd, J = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 3.02 (tt, J = 12.5, 3.5 Hz, 1H), 1.90 (qd, J = 12.5, 4.4 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 12.8 Hz, 2H)。LCMS m/z 542.14$[M+1]^+$。
165	S4 から脚注を参照 [2,3] 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d4) δ7.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.42 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.84 (dd, J = 11.6, 4.2 Hz, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 3.05 (ddd, J = 12.4, 8.9, 3.5 Hz, 1H), 1.93 (qd, J = 12.6, 4.3 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 12.8 Hz, 2H)。LCMS m/z 544.17$[M+1]^+$。

【表１２－８】

166	S4 から脚注を参照 [2,3] 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d$_4$) δ7.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.32 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 2H), 3.89 - 3.77 (m, 4H), 3.35 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 3.06 - 2.92 (m, 1H), 2.35 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.98 - 1.83 (m, 2H), 1.68 (d, J = 13.2 Hz, 2H)。LC MS m/z 597.22[M+1]$^+$。
167	S4 から脚注を参照 [6] 		^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d$_4$) δ7.95(s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 3H), 7.08 (m, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 3.10 - 2.97 (m, 1H), 1.90 (qd, J = 12.6, 4.2 Hz, 2H), 1.66 (m, 8H)。LCMS m/z 474.1[M+1]$^+$。

[1] ２つの生成物を加水分解ステップで得た。逆相クロマトグラフィー（カラム：Ｃ１８。勾配：水中の１０～１００％ＭｅＣＮ）による精製により、化合物１４８および１４９を得た。

[2] 逆相クロマトグラフィー（カラム：Ｃ１８。勾配：０．２％のギ酸を含む水中の１０～１００％ＭｅＣＮ）による精製により、生成物を得た。

[3] 鈴木カップリングステップを、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$触媒およびＮａ$_2$ＣＯ$_3$によるＳ４および適切なボロン酸エステルまたはボロン酸の反応によって行った。反応を、ＤＭＦと１，４－ジオキサンの混合物中、マイクロ波条件下、１４０℃で行った。

[4] 逆相ＨＰＬＣによる精製。方法：Ｃ１８　Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅカラム（３０×１５０ｍｍ、５ミクロン）。勾配：０．１％のトリフルオロ酢酸を含むＨ$_2$Ｏ中のＭｅＣＮ。

【表１２－９】

[5.] 鈴木カップリングステップを、ＳＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３およびK_3PO_4を使用して行った。２－（４－ジメチルホスホリルフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランを、$Pd_2(dba)_3$、ｘａｎｔｐｈｏｓ、およびNEt_3を使用して２－（４－ヨードフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランおよびメチルホスホノイルメタンをカップリングすることによって調製した。

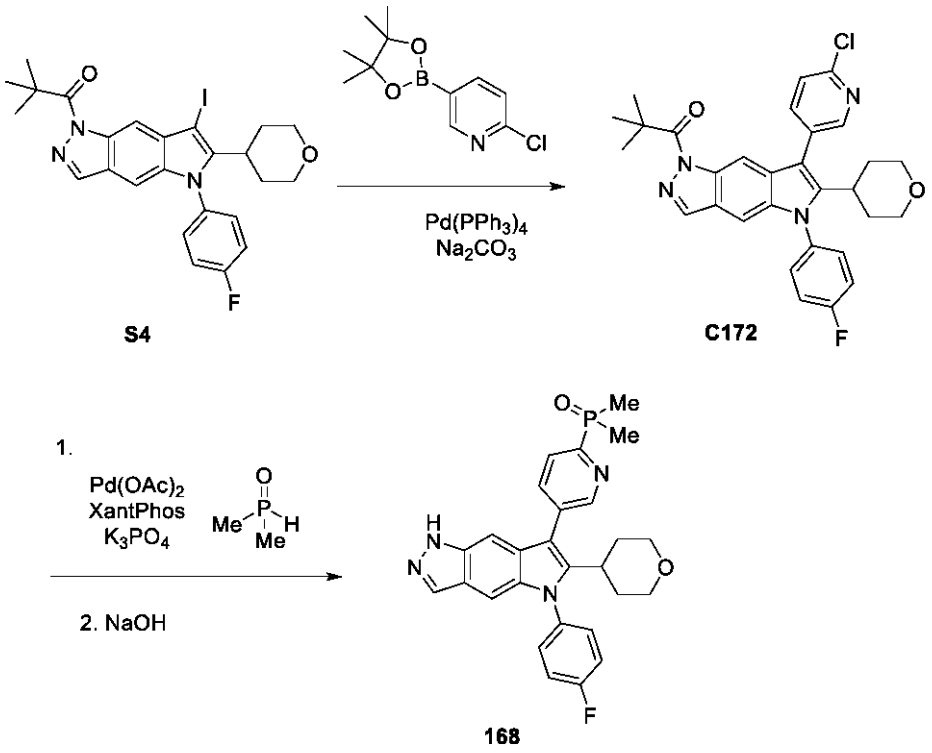
[6.] 鈴木カップリングステップは、$Pd(PPh_3)_4$およびNa_2CO_3を使用して、１２５℃　μＷでマイクロ波中で１時間加熱して行った。ピバロイル基脱保護は、５０℃でのエタノール加熱中のＮａＯＨを使用して行った。逆相ＨＰＬＣによる精製。方法：Ｃ１８　Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅカラム（３０×１５０ｍｍ、５ミクロン）。勾配：０．１％のトリフルオロ酢酸を含むH_2O中のＭｅＣＮ。次いで、生成物を、ヘプタン：ジクロロメタン（８：２）で粉砕して、生成物１６７　２－［４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ピラゾール－１－イル］－２－メチルプロパン－１－オールを得た。

【０５６２】

化合物１６８

７－（６－ジメチルホスホリル－３－ピリジル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（１６８）

【化２２５】



ステップ１．７－（６－クロロ－３－ピリジル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ１７２）の合成

１，４－ジオキサン（０．６ｍＬ）およびＤＭＦ（０．６ｍＬ）中の１－［５－（４－

フルオロフェニル）－７－ヨード－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（５０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、２－クロロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（２６ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（５ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（１３６μＬの２Ｍ、０．３ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応物を、１００℃で１８時間加熱した。水およびジクロロメタンを添加した。混合物をジクロロメタン（３回）で抽出した。有機相を相分離器を通して濾過し、合わせて、揮発物を真空中で蒸発させた。逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム。勾配：ギ酸を含有する水中の０～４０％のＣＨ$_3$ＣＮ）による精製により、白色固体として生成物を得た。１－［７－（６－クロロ－３－ピリジル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（１９．４ｍｇ、４０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．４８（ｄｄ，Ｊ＝２．４，０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝８．１，０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄｄｄ，Ｊ＝８．８，５．０，２．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３７－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９２－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．２２（ｔｄ，Ｊ＝１１．８，２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．９７（ｔｔ，Ｊ＝１２．３，３．５Ｈｚ，１Ｈ），１．８５－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．５５（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ５３１．１［Ｍ＋１］$^+$。

【０５６３】

ステップ２．７－（６－ジメチルホスホリル－３－ピリジル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（１６８）の合成

Ａ部．ＤＭＦ（５００μＬ）中の１－［７－（６－クロロ－３－ピリジル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（２０ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（２５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、Ｘａｎｔｈｏｓ（５ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＯＡｃ）$_2$（２ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）の混合物に、メチルホスホノイルメタン（９ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１５０℃で２０分間加熱した。水およびジクロロメタンを添加した。混合物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３回）で抽出した。有機相を相分離器を通して濾過し、合わせて、揮発物を真空中で蒸発させた。粗物を、次のステップにおいて、１－［７－（６－ジメチルホスホリル－３－ピリジル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンでそのまま使用した。

【０５６４】

Ｂ部：エタノール（１ｍＬ）中の１－［７－（６－ジメチルホスホリル－３－ピリジル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（Ａ部からの溶液に、ＮａＯＨ（１５０μＬの１Ｍ、０．１５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、５０℃で１８時間加熱した。水およびジクロロメタンを添加した。混合物をジクロロメタン（３回）で抽出した。有機相を相分離器を通して濾過し、合わせて、揮発物を真空中で蒸発させた。逆相ＨＰＬＣ（方法：Ｃ１８ Ｗａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅカラム（３０×１５０ｍｍ、５ミクロン）。勾配：０．２％のギ酸を含むＨ$_2$Ｏ中のＭｅＣＮ）による精製より、白色固体として生成物を得た。７－（６－ジメチルホスホリル－３－ピリジル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（１１ｍｇ、６０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ９．０３－８．８１（ｍ，１Ｈ），８．１９（ｄｄｄ，Ｊ＝７．９，５．

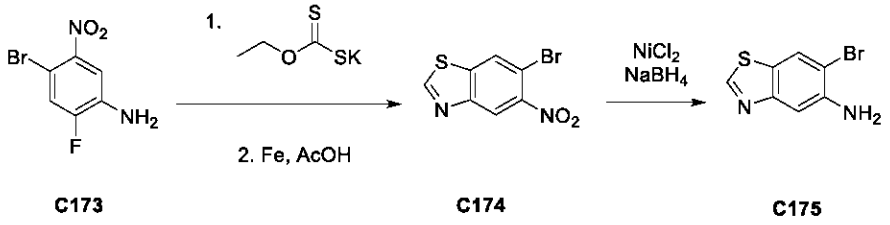
３，１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄｄｄ，Ｊ＝７．８，３．６，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．６Ｈｚ，２Ｈ），３．２３（ｔｄ，Ｊ＝１１．３，３．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０７（ｔｔ，Ｊ＝１１．０，４．９Ｈｚ，１Ｈ），１．９３（ｓ，３Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８５－１．６７（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４８９．１［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０５６５】

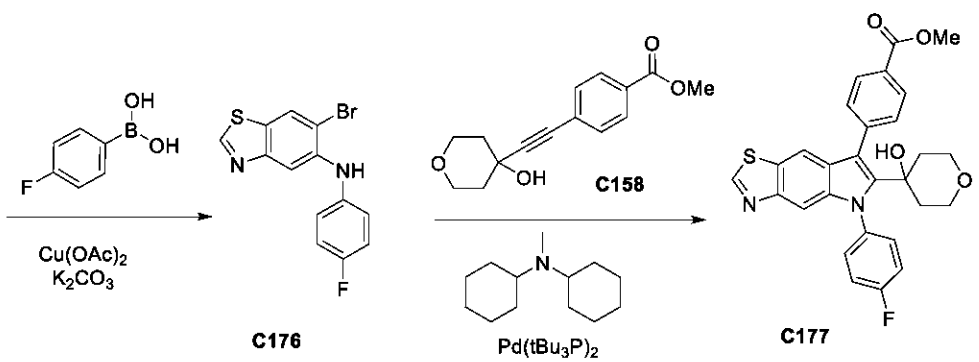
化合物１６９

４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（４－ヒドロキシテトラヒドロピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］［１，３］ベンゾチアゾール－７－イル］安息香酸（１６９）

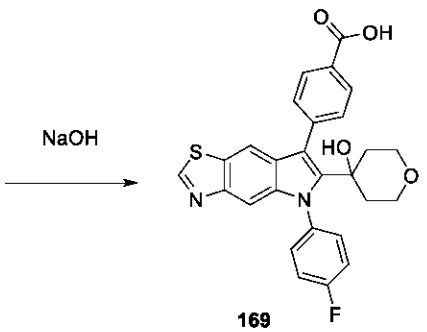
【化２２６】



C173　　C174　　C175



C176　　C177



169

ステップ１．６－ブロモ－５－ニトロ－１，３－ベンゾチアゾール（Ｃ１７４）の合成

Ａ部．ＤＭＦ（６０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－フルオロ－５－ニトロ－アニリンＣ１７３（５ｇ、２１．３ｍｍｏｌ）およびカリウムエトキシカルボチオイルスルファニル（７ｇ、４３．７ｍｍｏｌ）の混合物を１１０℃で１８時間撹拌した。室温まで冷却すると、混合物を水（２００ｍＬ）および濃縮ＨＣｌ（１０ｍＬ）で希釈した。得られた固体沈殿物を真空濾過によって収集し、水で洗浄して、６－ブロモ－５－ニトロ－３Ｈ－１，３－ベンゾチアゾール－２－チオン（６ｇ、９７％）を得、これをＢ部で直接使用した。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２９０．０［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０５６６】

Ｂ部：ＡｃＯＨ（６０ｍＬ）、ＥｔＯＨ（１５ｍＬ）、ＴＨＦ（１５ｍＬ）、および水（１５ｍＬ）中の６－ブロモ－５－ニトロ－３Ｈ－１，３－ベンゾチアゾール－２－チオ

ン（６ｇ、９７％）の溶液に、Ｆｅ（６．６ｇ、１１８．２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、１１０℃で４時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）の層を通して濾過した。濾液をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して、生成物を得た。６－ブロモ－５－ニトロ－１，３－ベンゾチアゾール（３．８ｇ、６９％）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２６０．０［Ｍ＋１］$^+$。

【０５６７】

ステップ２．６－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－５－アミン（Ｃ１７５）の合成

ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）およびＴＨＦ（１０ｍＬ）中の６－ブロモ－５－ニトロ－１，３－ベンゾチアゾールＣ１７４（３．８ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃に冷却した。$NiCl_2$（２．５ｇ、１９．３ｍｍｏｌ）および水素化ホウ素ナトリウム（１．６ｇ、４２．３ｍｍｏｌ）を分割して溶液に添加した。水素化ホウ素ナトリウム（３ｇ、７９．３ｍｍｏｌ）の追加の部分を添加し、混合物を３０分間撹拌した。反応物を水でクエンチし、CH_2Cl_2で希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）の層を通して濾過した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～４０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、生成物を得た。６－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－５－アミン（８５０ｍｇ、２５％）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２３０．０［Ｍ＋１］$^+$。

【０５６８】

ステップ３．６－ブロモ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－アミン（Ｃ１７６）の合成

ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の６－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－５－アミン（１７０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、（４－フルオロフェニル）ボロン酸（２００ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）、酢酸銅（ＩＩ）（２７０ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（２１０ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）の混合物を２日間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）層を通して濾過した。次いで、有機層を水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～３０％ＥｔＯＡｃ）による精製により、生成物を得た。６－ブロモ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－アミン（６０ｍｇ、２５％）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３２３．０［Ｍ＋１］$^+$。

【０５６９】

ステップ４．４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（４－ヒドロキシテトラヒドロピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］［１，３］ベンゾチアゾール－７－イル］安息香酸の合成（１６９）

６－ブロモ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－アミンＣ１７６（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、メチル４－［２－（４－ヒドロキシテトラヒドロピラン－４－イル）エチニル］ベンゾエート（７３ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、およびＮ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル‐シクロヘキサンアミン（８５μＬ、０．４０ｍｍｏｌ）の混合物に、１，４－ジオキサン（１．０ｍＬ）を添加し、窒素で５分間パージした。$Pd(tBu_3P)_2$（８．５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を窒素でフラッシュした。混合物を１１０℃に一晩加熱した。混合物を減圧下で乾燥するまで濃縮し、CH_2Cl_2（１０ｍＬ）で希釈し、水（８ｍＬ）およびブライン（８ｍＬ）で洗浄した。有機層を、相分離器に通過させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～８０％酢酸エチル）による精製により、生成物を得、これを次の加水分解ステップで使用した。メチル４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（４－ヒドロキシテトラヒドロピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］［１，３］ベンゾチアゾール－７－イル］ベンゾエート（２８ｍｇ、３６％）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５０３．０［Ｍ＋１］$^+$。

【０５７０】

ＴＨＦ（１ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（４－ヒドロキシテトラヒドロピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］［１，３

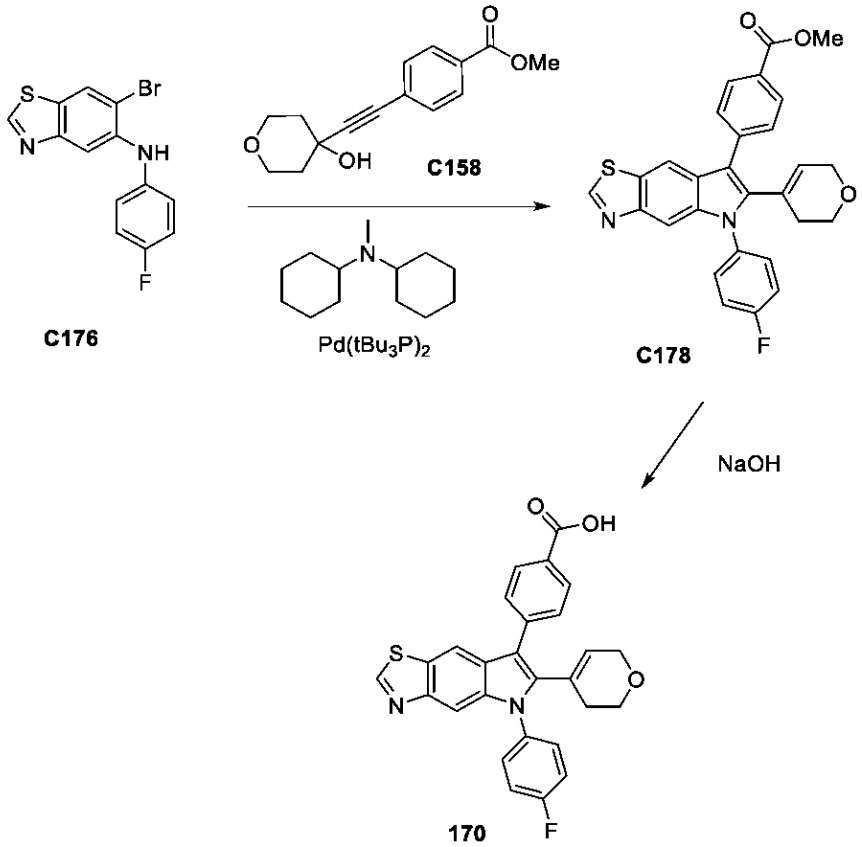
］ベンゾチアゾール－７－イル］ベンゾエートＣ１７７（２８ｍｇ、３６％）の溶液に、ＮａＯＨ（１ｍＬの１Ｍ、１．０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物をｐＨ＝３に調整し、次いで濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ジクロロメタン中の０～５％ＭｅＯＨ）による精製、次いで逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム。勾配：０．２％のギ酸を含むH_2O中の１０～１００％CH_3CN）による精製より、生成物を得た。４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（４－ヒドロキシテトラヒドロピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］［１，３］ベンゾチアゾール－７－イル］安息香酸（７．２ｍｇ、９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ９．０７（ｓ，１Ｈ），８．２４－８．０７（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．４９（ｍ，６Ｈ），７．３９－７．２８（ｍ，３Ｈ），３．６６（ｔｄ，Ｊ＝１１．８，２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５７－３．４５（ｍ，２Ｈ），２．０９－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．６２（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４８９．０［Ｍ＋１］$^+$。

【０５７１】

化合物１７０

４－［６－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－５－（４－フルオロフェニル）ピロロ［２，３－ｆ］［１，３］ベンゾチアゾール－７－イル］安息香酸（１７０）

【化２２７】



ステップ１．メチル４－［６－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－５－（４－フルオロフェニル）ピロロ［２，３－ｆ］［１，３］ベンゾチアゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ１７８）の合成

１，４－ジオキサン（１．２ｍＬ）中の６－ブロモ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－アミンＣ１７６（６０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、メチル４－［２－（４－ヒドロキシテトラヒドロピラン－４－イル）エチニル］ベンゾエートＣ１５８（７５ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、およびＮ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－シクロヘキサンアミン（１１０μＬ、０．５１ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素で５分間パージした。Ｐｄ（ｔＢｕ$_3$Ｐ）$_2$（１０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をさらに

窒素でフラッシュした。反応バイアルを密閉し、混合物を１１０℃まで一晩加熱した。次いで、反応物を減圧下でほぼ乾燥するまで濃縮した。混合物をCH_2Cl_2（１０ｍＬ）で希釈し、水／ブライン（８ｍＬ）で洗浄した。有機層を、相分離器に通過させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～８０％酢酸エチル）により、２つの生成物Ｃ１７７　メチル４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（４－ヒドロキシテトラヒドロピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］［１，３］ベンゾチアゾール－７－イル］ベンゾエート（５７ｍｇ、６１％）、ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５０３．０［Ｍ＋１］$^+$およびメチル４－［６－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－５－（４－フルオロフェニル）ピロロ［２，３－ｆ］［１，３］ベンゾチアゾール－７－イル］ベンゾエートＣ１７８（２０ｍｇ、２２％）、ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４８５．０［Ｍ＋１］$^+$を得た。Ｃ１７８を、さらに精製することなく、次のステップで使用した。

【０５７２】

ステップ２．４－［６－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－５－（４－フルオロフェニル）ピロロ［２，３－ｆ］［１，３］ベンゾチアゾール－７－イル］安息香酸（１７０）の合成

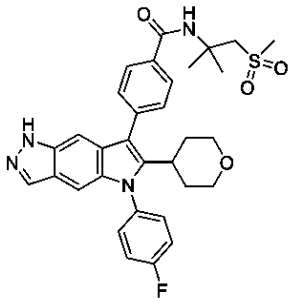
ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中のメチル４－［６－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－５－（４－フルオロフェニル）ピロロ［２，３－ｆ］［１，３］ベンゾチアゾール－７－イル］ベンゾエートＣ１７８（１５ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ（３００μＬの１Ｍ、０．３０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１時間撹拌し、次いで、混合物をｐＨ＝２に調整した。逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム。勾配：０．２％のギ酸を含むH_2O中の１０～９０％CH_3CN）による精製より、４－［６－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－５－（４－フルオロフェニル）ピロロ［２，３－ｆ］［１，３］ベンゾチアゾール－７－イル］安息香酸１７０（５．１ｍｇ、３３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ９．２０（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．６５－７．５２（ｍ，７Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），５．１７（ｓ，１Ｈ），３．４９（ｔ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），１．９３－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．６１（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４７１．８［Ｍ＋１］$^+$。

【０５７３】

化合物１７１

Ｎ－（１，１－ジメチル－２－メチルスルホニル－エチル）－４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンズアミド（１７１）

【化２２８】



化合物１７１を、化合物１４５について記載されるように、ＨＡＴＵおよびＤＩＰＥＡを用いたアミドカップリング反応によって、化合物３３および２－メチル－１－（メチルスルホニル）プロパン－２－アミンから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．６０（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），８．０３－７．９１（ｍ，２Ｈ），７．６６－７．５６（ｍ，４Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．２１（ｔ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｓ，２Ｈ），３．７７－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），３．０９

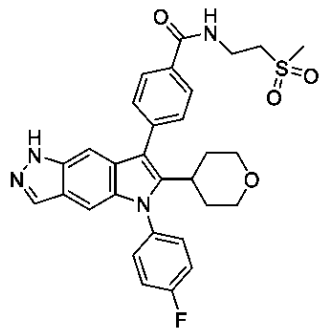
（ｔｄ，Ｊ＝１１．３，４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），１．６８（ｔｄ，Ｊ＝９．７，８．４，３．４Ｈｚ，４Ｈ），１．６１（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５８９．２［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０５７４】

化合物１７２

４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－Ｎ－（２－メチルスルホニルエチル）ベンズアミド（１７２）

【化２２９】



化合物１７２を、化合物１４５について記載されるように、ＨＡＴＵおよびＤＩＰＥＡを用いたアミドカップリング反応によって、化合物３３および２－（メチルスルホニル）エタン－１－アミンから調製した。

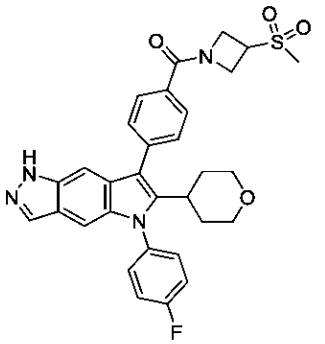
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．５９（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０９－７．９１（ｍ，２Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，４Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８１－３．６７（ｍ，６Ｈ），３．４４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０９（ｓ，４Ｈ），２．９９（ｓ，１Ｈ），１．６６（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５６１．１［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０５７５】

化合物１７３

［４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］フェニル］－（３－メチルスルホニルアゼチジン－１－イル）メタノン（１７３）

【化２３０】



化合物１７３を、化合物１４５について記載されるように、ＨＡＴＵおよびＤＩＰＥＡを用いたアミドカップリング反応によって、化合物３３および３－（メチルスルホニル）アゼチジンから調製した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．５９（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ

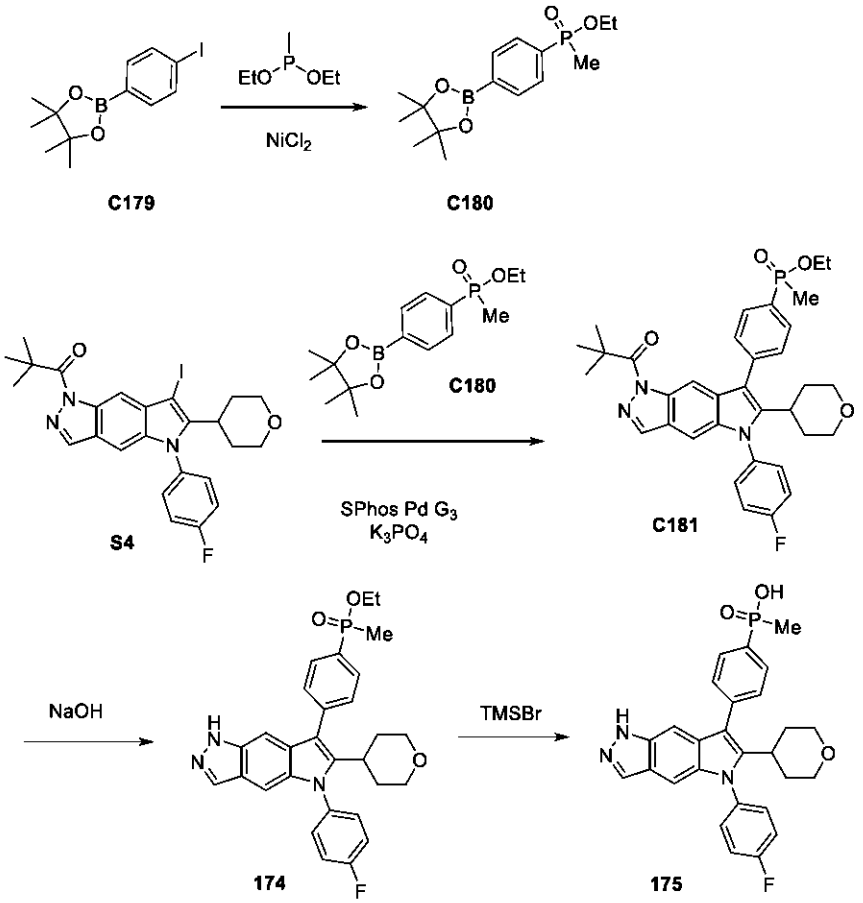
＝８．２Ｈｚ，４Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７９（ｓ，１Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），４．３１（ｓ，１Ｈ），３．８３－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．１１（ｓ，５Ｈ），３．０２（ｓ，１Ｈ），１．７７－１．５９（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５７３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５７６】

化合物１７４および化合物１７５

７－［４－［エトキシ（メチル）ホスホリル］フェニル］－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（１７４）および［４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］フェニル］－メチル－ホスフィン酸（１７５）

【化２３１】



２－［４－［エトキシ（メチル）ホスホリル］フェニル］－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（Ｃ１８０）の合成

ジエトキシ（メチル）ホスファン（１８０ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）を、２－（４－ヨードフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（３３０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）およびＮｉＣｌ$_2$（１３ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の混合物に添加した。混合物を、窒素で５分間パージした。反応混合物を１７０℃で２時間撹拌した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ジクロロメタン中０～８％ＭｅＯＨ）による精製により、無色油として２－［４－［エトキシ（メチル）ホスホリル］フェニル］－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランＣ１８０（７０ｍｇ、２３％）の生成物を得た、ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３３１．０［Ｍ＋１］$^{+}$。ボロン酸生成物［４－［エトキシ（メチル）ホスホリル］フェニル］ボロン酸（７０ｍｇ、３１％）も得た。Ｃ１８１を、さらに精製することなく、次のステップに使用した。

【０５７７】
７－［４－［エトキシ（メチル）ホスホリル］フェニル］－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（１７４）の合成
Ａ部．１，４－ジオキサン（５００μＬ）および水（１００μＬ）を、１－［５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＳ４（５７ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、２－［４－［エトキシ（メチル）ホスホリル］フェニル］－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランＣ１８０（４８ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、およびK_3PO_4（７０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を充填したバイアルに添加した。この溶液を、N_2で１０分間パージした。ＳＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１０ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を８０℃に３０分間加熱した。水（５ｍＬ）およびジクロロメタン（５ｍＬ）を添加し、混合物を相分離器に通過させた。有機相を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ジクロロメタン中の０～５％ＭｅＯＨ）によって精製して、白色固体として生成物Ｃ１８１を得た。１－［７－［４－［エトキシ（メチル）ホスホリル］フェニル］－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オン（５５ｍｇ、８８％）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　６０２．０［Ｍ＋１］＋。
【０５７８】
Ｂ部．ＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）およびＴＨＦ（１．５ｍＬ）中の１－［７－［４－［エトキシ（メチル）ホスホリル］フェニル］－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オンＣ１８１（５５ｍｇ）の溶液に、ＮａＯＨ（７５０μＬの１Ｍ、０．７５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１時間撹拌した。次いで、反応物を濃縮し、ｐＨ＝２に調整した。混合物は、化合物１７４および化合物１７５の両方を含有した。この溶液をジクロロメタンで抽出し、相分離器で分離した。有機相をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ジクロロメタン中の０～１０％ＭｅＯＨ）により精製し、生成物７－［４－［エトキシ（メチル）ホスホリル］フェニル］－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール１７４（４．２ｍｇ、８％）を得た、ＬＭＳ　ｍ／ｚ　５１８．１４［Ｍ＋１］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ１０．０４（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０１－７．９０（ｍ，２Ｈ），７．７２－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｍ，１Ｈ），４．１１－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，４．１Ｈｚ，２Ｈ），３．２５（ｔ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．０５（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．４，８．９，３．４Ｈｚ，１Ｈ），１．９９－１．７１（ｍ，５Ｈ），１．６６（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），１．４１（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。化合物１７４および１７５の非分離混合物も得て、これをさらに精製することなく、次のステップに使用した。
【０５７９】
［４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］フェニル］－メチル－ホスフィン酸（１７５）の合成
ジクロロメタン（２ｍＬ）中の化合物１７４および１７５の混合物に、臭化トリメチルシリル（１００μＬ、０．７６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム。勾配：０．２％のギ酸を含有する水中の１０～９０％ＭｅＣＮ）による精製により、生成物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．１５－７．８９（ｍ，４Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，３Ｈ），７．２９（ｍ，２Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，２Ｈ

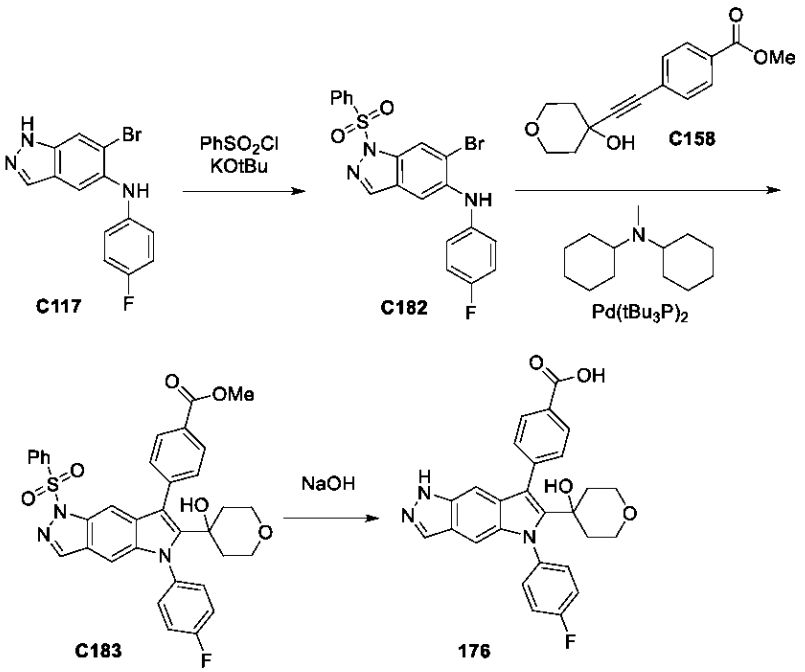
），３．２１（ｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０９－２．９０（ｍ，２Ｈ），１．８２（ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ，４Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４９０．０［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０５８０】

化合物１７６

４－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（４－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）安息香酸（１７６）

【化２３２】



ステップ１．１－（ベンゼンスルホニル）－６－ブロモ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）インダゾール－５－アミン（Ｃ１８２）の合成

ＴＨＦ（５５ｍＬ）中の６－ブロモ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミンＣ１１７（２ｇ、６．５ｍｍｏｌ）の懸濁液に、１℃（氷水浴）でＫＯｔＢｕ（７．２ｍＬの１Ｍ、７．２ｍｍｏｌ）を添加した。約１０分後、塩化ベンゼンスルホニル（１．１１ｍＬ、８．７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を冷却浴中で６０分間撹拌した。反応物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、５分間撹拌した。次いで、混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中の０～１００％酢酸エチル）による精製により、生成物Ｃ１８２　１－（ベンゼンスルホニル）－６－ブロモ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）インダゾール－５－アミン（２．３６ｇ、８１％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４４６．１［Ｍ＋１］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲは、生成物が、Ｎ１およびＮ$_{2}$上のフェニルスルホニル基を用いた２つのインダゾール位置異性体の混合物を含有することを示した。

【０５８１】

ステップ２．メチル４－［１－（ベンゼンスルホニル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－（４－ヒドロキシテトラヒドロピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ１８３）の合成

１，４－ジオキサン（８．２ｍＬ）を、１－（ベンゼンスルホニル）－６－ブロモ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）インダゾール－５－アミン（３９４．６ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）Ｃ１８２、メチル４－［２－（４－ヒドロキシテトラヒドロピラン－４－イル）エチニル］ベンゾエートＣ１８３（４２０ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）、およびＮ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－シクロヘキサンアミン（４７８μＬ、２．２ｍｍｏｌ）の混合物に添

加した。混合物を排気し、窒素でフラッシュした。Ｐｄ（ＰｔＢｕ$_3$）$_2$（４９ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を排気し、窒素でさらなる時間フラッシュした。反応バイアルを密封し、８０℃まで一晩加熱した。混合物を濃縮して乾燥させ、ジクロロメタン（１０ｍＬ）で希釈し、水／ブライン（８ｍＬ）で洗浄した。有機相を相分離器に通過させ、減圧下で乾燥するまで濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１００％酢酸エチル）による精製により、生成物Ｃ１８３（５３１．８ｍｇ、９４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．４７（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．７２－７．６１（ｍ，６Ｈ），７．５９－７．４９（ｍ，４Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２２（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），３．５１－３．３９（ｍ，４Ｈ），１．９０－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　６２６．２［Ｍ＋１］$^+$。

【０５８２】

ステップ３．４－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（４－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）安息香酸（１７６）の合成

メタノール（１ｍＬ）およびＴＨＦ（１ｍＬ）中のメチル４－［１－（ベンゼンスルホニル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－（４－ヒドロキシテトラヒドロピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（４４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ（７００μＬの１Ｍ、０．７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を６５℃で２時間撹拌した。混合物を、減圧下で乾燥するまで濃縮した。ＥｔＯＡｃを添加し、混合物を１Ｍ　ＨＣｌで洗浄した。有機層をＭｇＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ジクロロメタン中の０～１０％ＭｅＯＨ）による精製により、生成物（１４．４ｍｇ、４４％）を得た。

【０５８３】

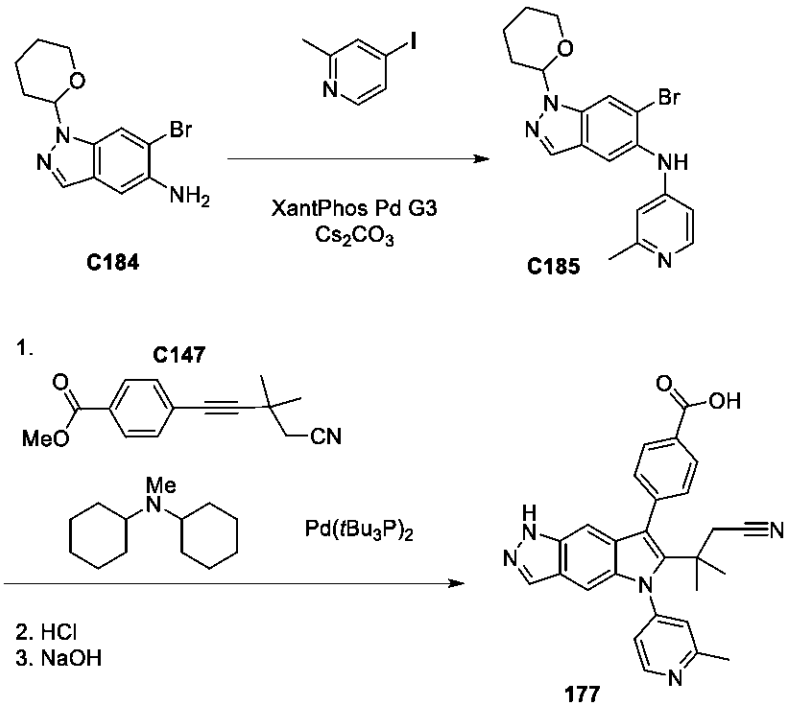
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．０３（ｓ，１Ｈ），１２．５１（ｓ，１Ｈ），８．１３－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５２（ｍ，４Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．９７－６．８８（ｍ，２Ｈ），５．１３（ｓ，１Ｈ），３．５４－３．３７（ｍ，４Ｈ），１．８５（ｔｄ，Ｊ＝１２．７，１２．２，５．２Ｈｚ，２Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４７２．２［Ｍ＋１］$^+$。

【０５８４】

化合物１７７

４－（６－（１－シアノ－２－メチルプロパン－２－イル）－５－（２－メチルピリジン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）安息香酸（１７７）

【化２３３】



化合物１７７を、２－メチル４－ヨードピリジンを用いたＮ－アリール化、次いで化合物１２５の調製について記載されるように、Ｃ１４７を用いたラロック環化によって、２つのステップで化合物Ｃ１８４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．７４（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），８．２３－８．１４（ｍ，２Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．６９－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．０７－７．００（ｍ，２Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．５９（ｓ，２Ｈ），１．３６（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４５０．２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

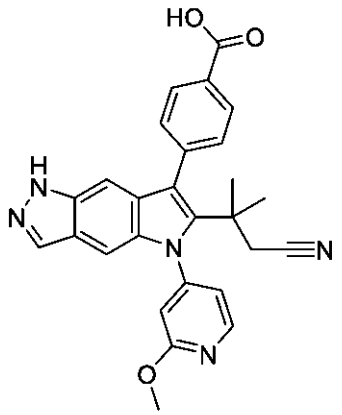
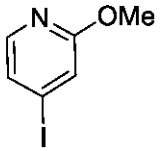
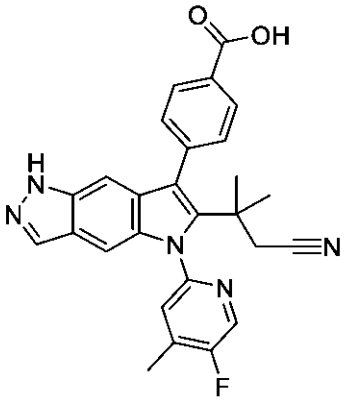
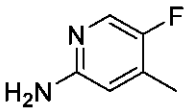
【０５８５】

化合物１７８～１８２

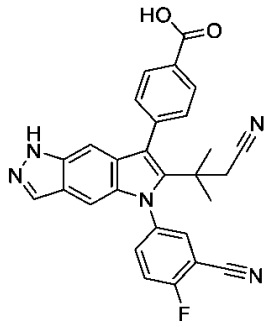
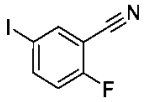
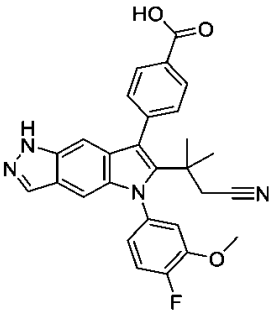
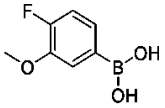
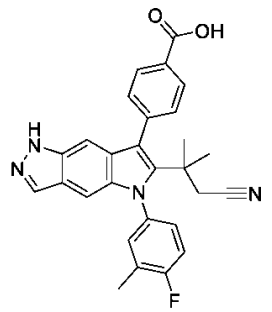
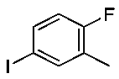
化合物１７８～１８２（表１３）を、化合物１２５の調製について記載される方法を使用して、２つのステップでアルキンＣ１４７および適切なアリールアニリンから調製した。アリールアニリンを、Ｂｕｃｈｗａｌｄ条件を使用してＮ－アリール化することによって、Ｃ１８４またはＣ８９、および適切なハロゲン化アリールから調製した。あるいは、アリールアニリンを、化合物Ｃ９６の調製について記載されるように、Ｃ９５から調製した。

【表１３－１】

表１３．化合物１７８～１８３の調製方法、構造、物理化学データ

化合物	構造	ヨウ化アリールまたはアニリン	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
178[1]			^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.43 (dd, J = 5.4, 0.6 Hz, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 2H), 7.98 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.61 (s, 2H), 1.37 (mz, 6H)。LCMS m/z 466.22$[M+H]^+$。
179[2]			^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ13.25-12.84 (bs, 1H), 12.59 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.18 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.47 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.18 (s, 6H)。LCMS m/z 468.21$[M+H]^+$。

【表１３－２】

180[1]			^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.10 (dd, J = 5.6, 2.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.67 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.00 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.59 (s, 2H), 1.33 (s, 6H)。LCMS m/z 478.32[M+H]$^+$。
181[1]			^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.22-8.13 (m, 2H), 8.01 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 11.1, 8.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 8.5, 3.9, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.69 - 2.49 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。LCMS m/z 483.37[M+H]$^+$。
182[3]			^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ13.06 (s, 1H), 12.52 (s, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 2H), 7.99 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 6.95 - 6.81 (m, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.36 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 2.0 Hz, 6H)。LCMS m/z 467.36[M+H]$^+$。

[1]. Ｃ１８４から調製した。

[2]. Ｃ９５から調製した。

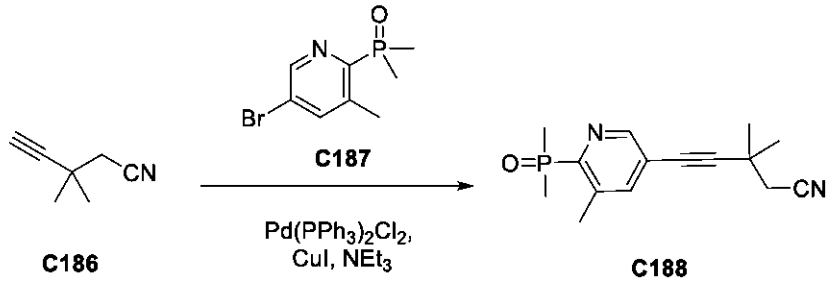
[3]. Ｃ８９から調製した。

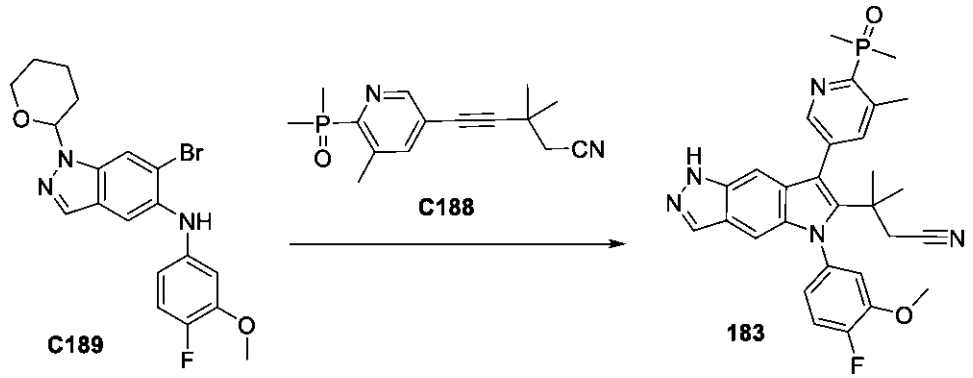
【０５８６】

化合物１８３

３－（７－（６－（ジメチルホスホリル）－５－メチルピリジン－３－イル）－５－（４－フルオロ－３－メトキシフェニル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－６－イル）－３－メチルブタンニトリル（１８３）

【化２３４】





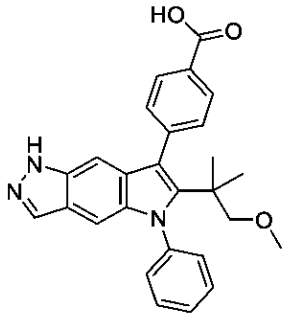
化合物１８３を、化合物１２５の調製について記載される方法を使用して、Ｃ１８９およびＣ１８８から調製した。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５３０．１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５８７】

化合物１８４

４－［６－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）－５－フェニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（１８４）

【化２３５】



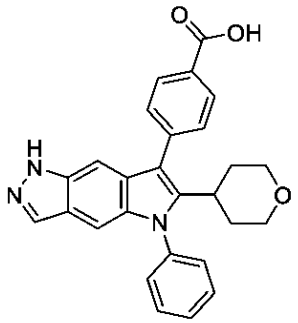
化合物１８４を、化合物１０２の調製について記載される方法を使用して、化合物１１２を還元することによって調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．９９（ｓ，１Ｈ），１２．４６（ｓ，１Ｈ），８．１２－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．４９（ｍ，７Ｈ），６．８８－６．８２（ｍ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｓ，２Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），１．１１（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４４０．２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５８８】

化合物１８５

４－（５－フェニル－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）安息香酸（１８５）

【化２３６】



化合物１８５を、化合物１０２の調製について記載される還元方法を使用して、化合物３３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．９９（ｓ，１Ｈ），１２．５８（ｓ，１Ｈ），８．１６－８．０８（ｍ，２Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．６０（ｍ，５Ｈ），７．６０－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２４（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７７－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．１４－２．９６（ｍ，３Ｈ），１．７７－１．５９（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４３８．２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

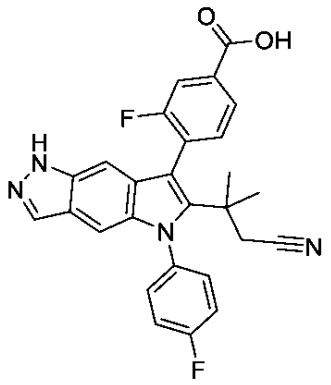
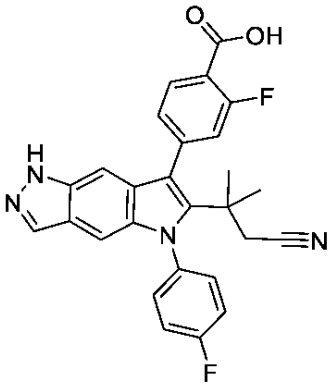
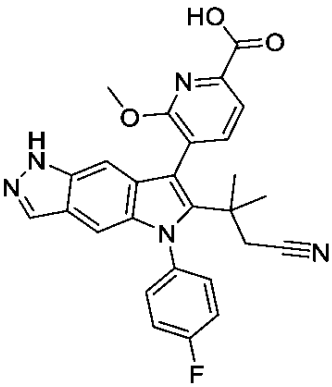
【０５８９】

化合物１８６～２０２

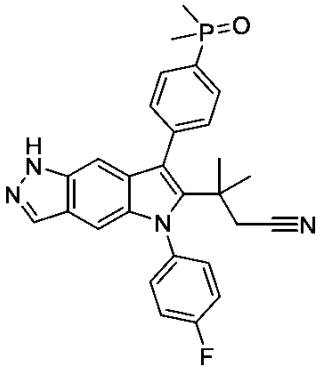
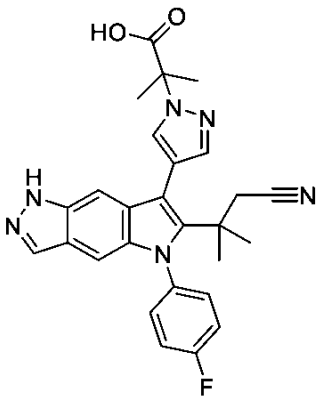
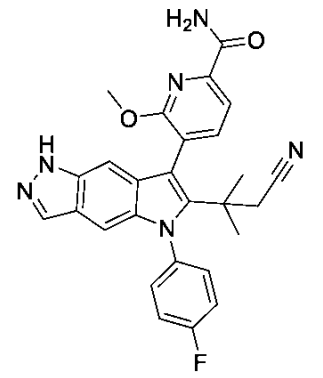
化合物１８６～２０２（表１４）を、化合物１２５の調製（ラロック環化法）について記載されるように、Ｃ１１８またはＣ１１７および適切なアルキンから調製した。アルキンを、化合物Ｃ１８８の調製について記載されるように、Ｃ１８６および適切なハロゲン化アリールから調製した。いくつかの実施例では、化合物を、３－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－６－イル］－３－メチル－ブタンニトリルから鈴木カップリングすることによって調製した（実施例１８９および１９２および１９５を参照されたい）。

【表１４－１】

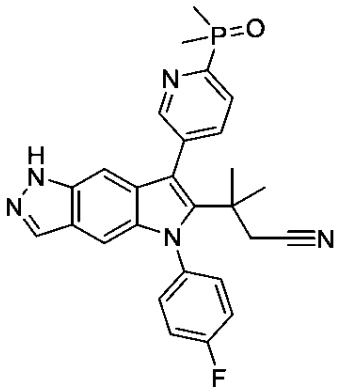
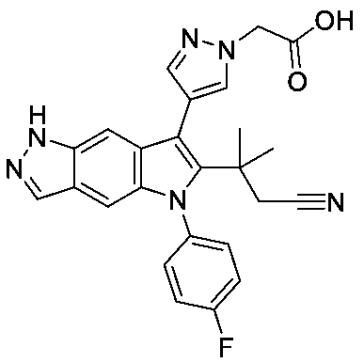
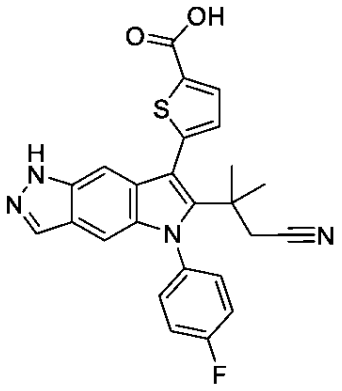
表１４．化合物１８６～２０２の調製方法、構造、および物理化学データ

化合物	方法/生成物	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
186	化合物 125 については、	NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ13.40 (s, 1H), 12.57 (s, 1H), 8.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 9.8, 1.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.54 (tt, J = 8.9, 3.1 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.88 - 6.86 (m, 1H), 2.64 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 3.4 Hz, 6H)。LCMS m/z 471.275$[M+H]^+$。
187	化合物 125 については、	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ13.37 (s, 1H), 12.57 (s, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 2H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 6.93 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 2.66 (s, 2H), 1.26 (s, 6H)。LCMS m/z 471.23$[M+H]^+$。
188	化合物 125 については、	^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ13.18 (s, 1H), 12.54 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.96 - 7.83 (m, 2H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.63 - 7.47 (m, 3H), 6.86 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.62 (s, 2H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。LCMS m/z 484.28$[M+H]^+$。

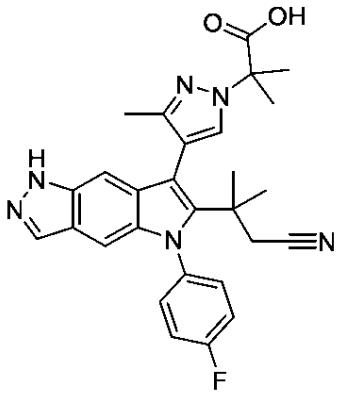
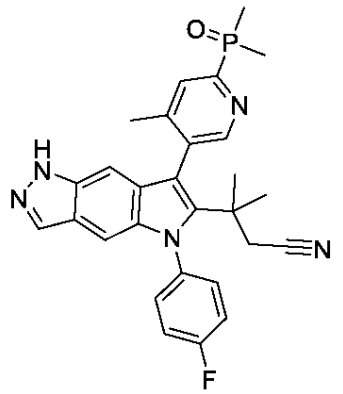
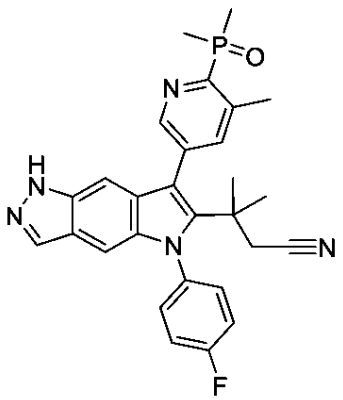
【表１４－２】

189[1]	化合物 6 については、鈴木カップリング 	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.01-7.91 (m, 3H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 6.96 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.58 (s, 2H), 1.90 (d, J = 13.4 Hz, 6H), 1.32 (s, 6H);^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.02-7.90 (m, 3H), 7.74 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 2H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 6.96 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.58 (s, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.32 (s, 6H)。LCMS m/z 485.335$[M+H]^+$。
190	化合物 125 については、 	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ7.99 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.18 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 2.68 (s, 2H), 1.95 (s, 6H), 1.35 (s, 6H)。LCMS m/z 485.4$[M+H]^+$。
191	化合物 125 については、 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.54 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.48 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.62 (s, 2H), 1.24 (d, J = 8.6 Hz, 6H)。LCMS m/z 483.37$[M+H]^+$。

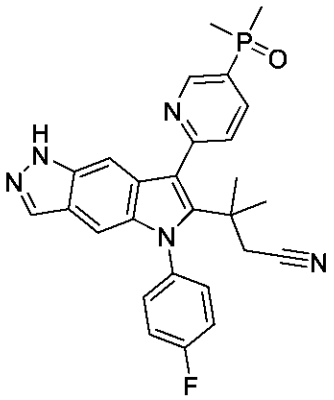
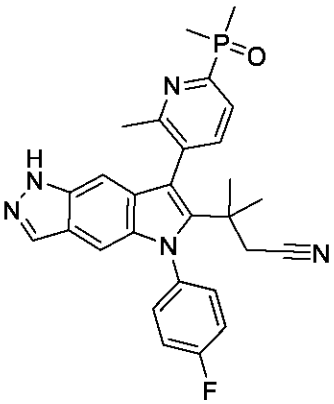
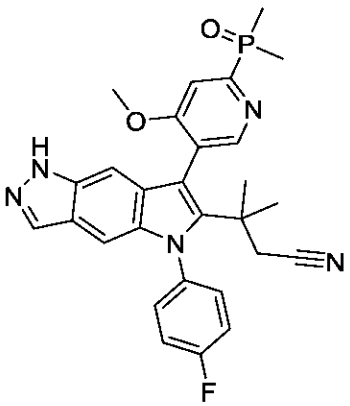
【表１４－３】

192[1]	化合物６については、鈴木カップリング 	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.98-8.87 (m, 1H), 8.23 - 8.11 (m, 2H), 7.97 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 6.96 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.61 (s, 2H), 1.92 (dd, J = 13.7, 6.0 Hz, 6H), 1.31 (s, 6H)。LCMS m/z 486.25$[M+H]^+$。
193	化合物６については、鈴木カップリング 	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ7.93 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.33 (m, 2H), 7.26 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.37 (s, 6H)。LCMS m/z 457.36$[M+H]^+$。
194	化合物 125[2] 	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ7.97 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 2H), 7.49 - 7.35 (m, 2H), 7.25 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 2.67 (s, 2H), 1.41 (s, 6H)。LCMS m/z 459.31$[M+H]^+$。

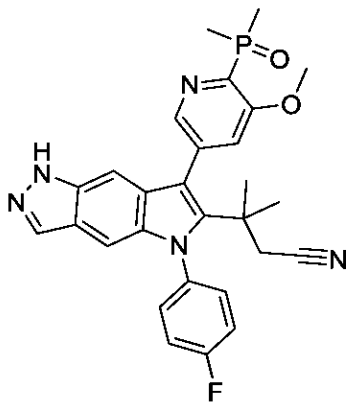
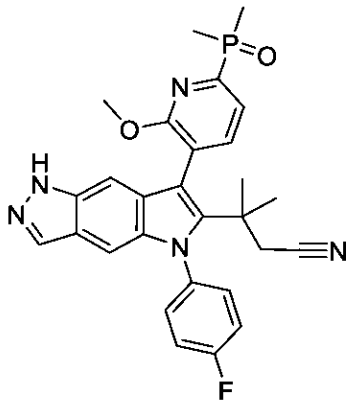
【表１４－４】

195[1]	化合物 6 については、鈴木カップリング 	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ7.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 (ddd, J = 11.3, 4.9, 2.6 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 7.6, 4.9, 2.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.09 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.91 (d, J = 8.6 Hz, 6H), 1.38 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)。LCMS m/z 499.4$[M+H]^+$。
196	化合物 125 については、 	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.76 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 6.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 2.59 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.90 (dd, J = 13.7, 6.3 Hz, 6H), 1.29 (s, 6H)。LCMS m/z 500.35$[M+H]^+$。
197	化合物 125 については、 	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.74-8.64(m, 1H), 7.99 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 2H), 7.52 - 7.35 (m, 2H), 6.97 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 2.88 - 2.76 (m, 3H), 2.60 (s, 2H), 1.96 (dd, J = 13.5, 6.0 Hz, 6H), 1.31 (s, 6H)。LCMS m/z 500.34$[M+H]^+$。

【表１４－５】

198	化合物 125 については、	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ9.12 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.53 - 8.40 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.77 (s, 2H), 1.98 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 1.33 (s, 6H)。LCMS m/z 486.39$[M+H]^+$。
199	化合物 125 については、	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.01 (m, 2H), 7.86 - 7.78 (m, 0.5H), 7.70 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 2.5H), 6.98 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.59 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.91 (dd, J = 13.7, 9.9 Hz, 6H), 1.29 (d, J = 1.8 Hz, 6H)。LCMS m/z 500.35$[M+H]^+$。
200	化合物 125 については、	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.67 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.70 - 2.49 (m, 2H), 1.92 (dd, J = 13.8, 7.4 Hz, 6H), 1.32 (d, J = 11.4 Hz, 6H)。LCMS m/z 516.42$[M+H]^+$。

【表１４－６】

201	化合物 125 については、	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.48 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.59 (qd, J = 6.4, 3.1 Hz, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 7.01 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.75 - 2.52 (m, 2H), 1.98 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.32 (m, 6H)。LCMS m/z 516.33$[M+H]^+$。
202	化合物 125 については、	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.01 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.70 - 2.50 (m, 2H), 1.91 (dd, J = 13.7, 7.2 Hz, 6H), 1.32 (d, J = 12.8 Hz, 6H)。LCMS m/z 516.25$[M+H]^+$。

1. ３－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－６－イル］－３－メチル－ブタンニトリルから鈴木カップリングすることによって調製した。

2. トシル保護中間体。メチル５－（４－シアノ－３，３－ジメチル－ブター１－イニル）チオフェン－２－カルボキシレート。

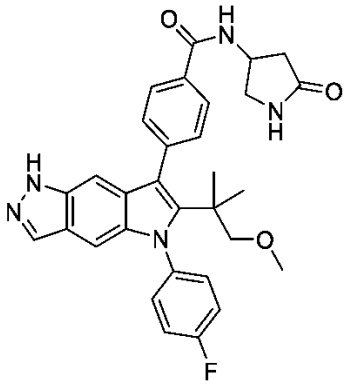
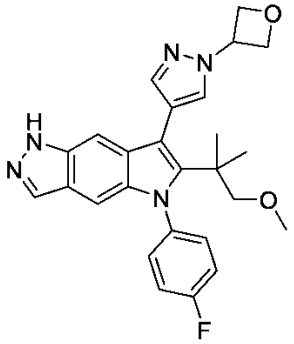
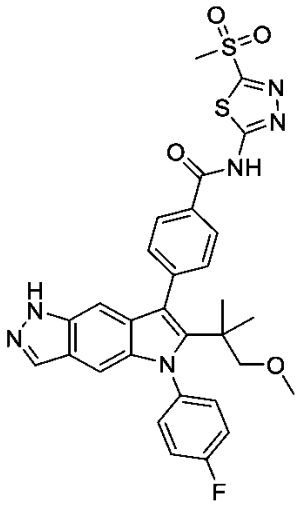
【０５９０】

化合物２０３～２５４

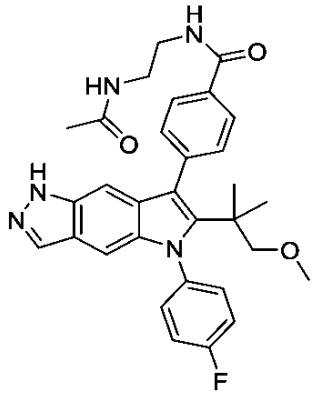
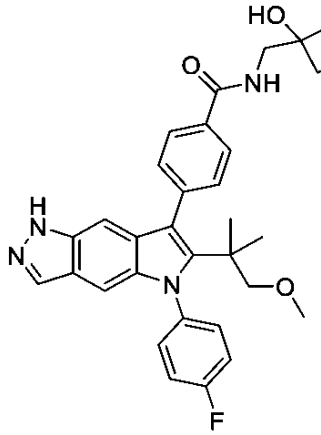
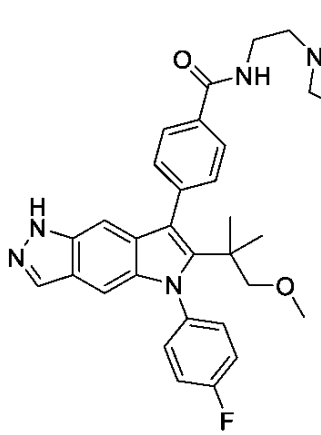
化合物１２８の調製について記載されるように、適切なアミンを用いてアミドカップリングすることによって、化合物１１２から化合物２０３～２５４（表１５）を調製した。いくつかの実施例では、化合物１２７の調製について記載されるように、適切なボロン酸をＳ１１とスズキカップリングすることによって化合物を調製する。いくつかの実施例では、化合物１１９について記載される方法に従って、ラロックインドール形成によって化合物を調製した。

【表１５－１】

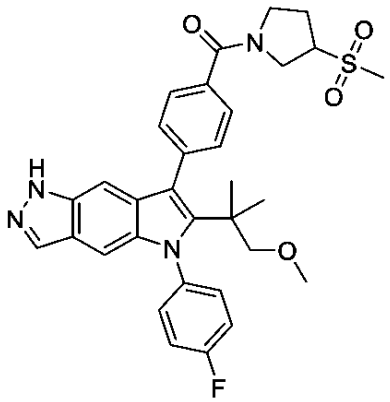
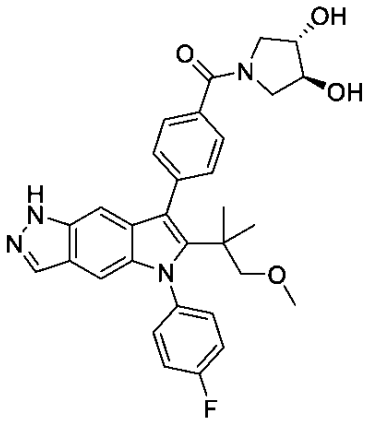
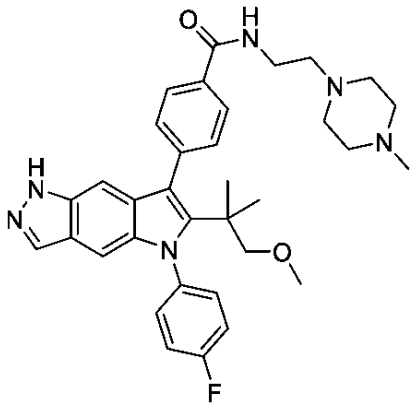
表１５．化合物２０３～２５４の調製方法、構造、物理化学データ

化合物	方法/生成物	^{1}H NMR; LCMS m/z[M+H]$^+$
203	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.52 (s, 1H), 8.87 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (m, 4H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.88 - 6.78 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 10.0, 7.3 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 10.1, 4.6 Hz, 1H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.33 (dd, J = 16.8, 5.5 Hz, 1H), 1.11 (s, 6H)。LCMS m/z 540.4[M+H]$^+$。
204	S11 からの化合物 127 については 	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ7.91 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.09 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.76 - 5.62 (m, 1H), 5.14 (m, 4H), 3.18 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.20 (s, 6H)。LCMS m/z 460.3[M+H]$^+$。
205	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ13.84 (s, 1H), 12.52 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 6.87 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.13 (s, 6H)。LCMS m/z 619.28[M+H]$^+$。

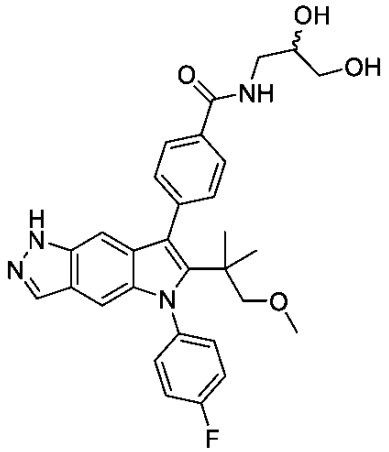
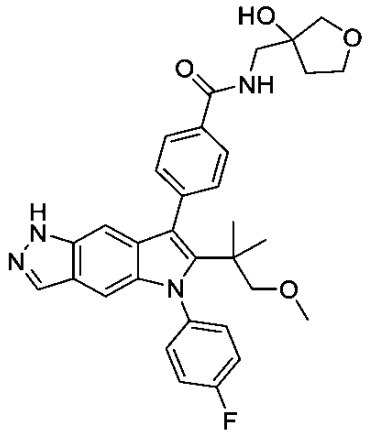
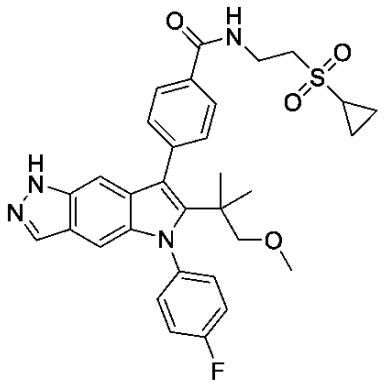
【表１５－２】

206	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.50 (s, 1H), 8.62 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.98 (m, 3H), 7.58 (dd, J = 8.6, 5.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.49 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.11 (s, 6H)。LCMS m/z 542.43[M+H]$^+$。
207	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.49 (s, 1H), 8.72 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.99 (dm, 3H), 7.63 - 7.52 (m, 4H), 7.49 (dd, J = 9.9, 7.6 Hz, 2H), 6.89 - 6.76 (m, 2H), 4.57 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.12-2.97 (m, 6H), 1.11 (d, J = 3.6 Hz, 6H)。NH_2CH_2 からのメチレンは、水と重複する LCMS m/z 543.38[M+H]$^+$。
208	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.47 (s, 1H), 8.69 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 9.0, 7.0 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 8.9, 7.1 Hz, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.11 (s, 6H)。2H は、水のシグナルと重複する。LCMS m/z 570.42[M+H]$^+$。

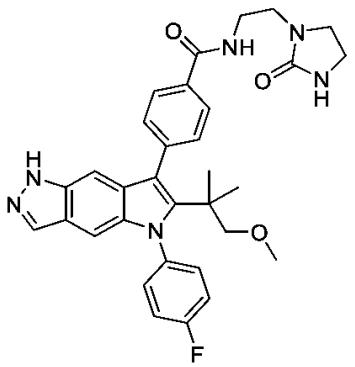
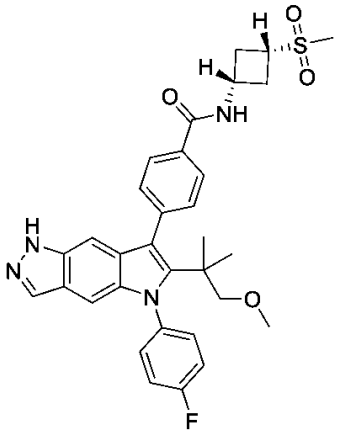
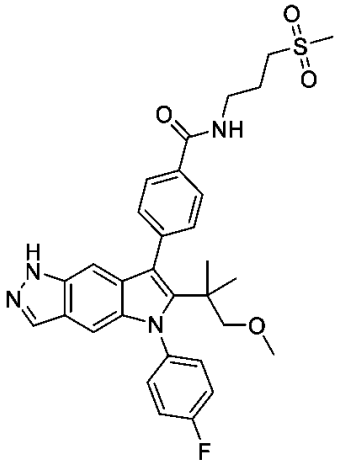
【表１５－３】

209	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.49 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.65 (m 2H), 7.59 (m, 2H), 7.56 - 7.43 (m, 4H), 6.88 (m, 1H), 6.83 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 1.12 (s, 6H)。LCMS m/z 589.39[M+H]$^+$。
210	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.49 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.43 (m, 4H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.03 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.83 (dd, J = 11.1, 3.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 3.07 (s, 2H), 3.01 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 1.12 (s, 6H)。2H は、水のピークの後ろにある (behinf) 可能性がある。LCMS m/z 543.38[M+H]$^+$。
211	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.49 (s, 1H), 8.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.11 (s, 6H)。水および DMSO シグナルの後ろにある可能性があるメチレンからの 12H が存在する。LCMS m/z 583.47[M+H]$^+$。

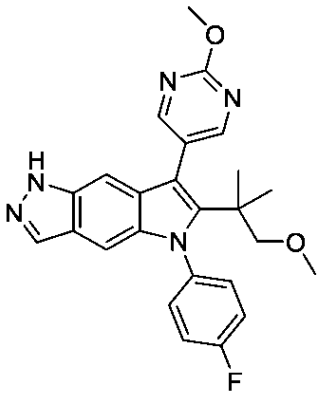
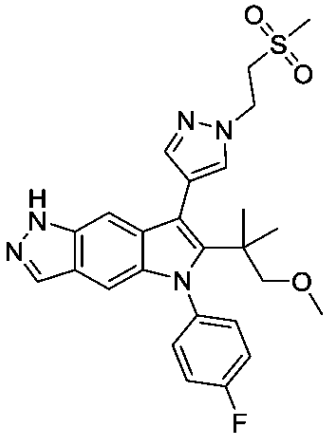
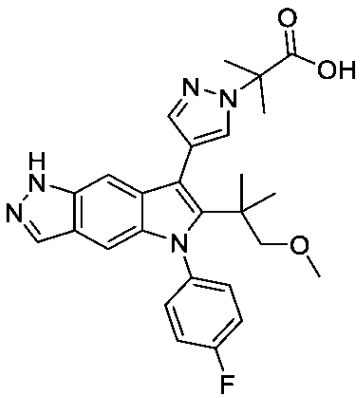
【表１５－４】

212	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.49 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.04 - 7.92 (m, 3H), 7.58 (dd, J = 8.7, 4.9 Hz, 2H), 7.55 - 7.44 (m, 4H), 6.83 (dt, J = 5.1, 1.2 Hz, 2H), 3.69 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 11.9, 6.5 Hz, 2H;水と重複する), 3.26 (dt, J = 12.9, 6.1 Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.11 (s, 6H)。LCMS m/z 531.37[M+H]$^+$。
213	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.49 (s, 1H), 8.55 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.05 - 7.90 (m, 3H), 7.57 (m, 4H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.89 - 3.74 (m, 3H), 3.71 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.03 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.01 (dt, J = 12.6, 8.6 Hz, 1H), 1.87 - 1.73 (m, 1H), 1.11 (s, 6H)。*1H は、水と重複する。LCMS m/z 557.42[M+H]$^+$。
214	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.48 (s, 1H), 8.81 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.63 - 7.53 (m, 4H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.87 - 6.77 (m, 2H), 3.77 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.85 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 1.11 (s, 6H), 1.05 (m, 4H)。LCMS m/z 589.39[M+H]$^+$。

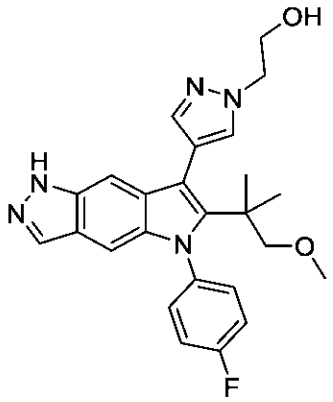
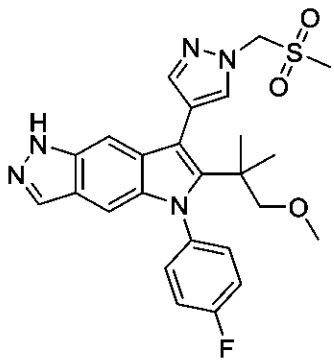
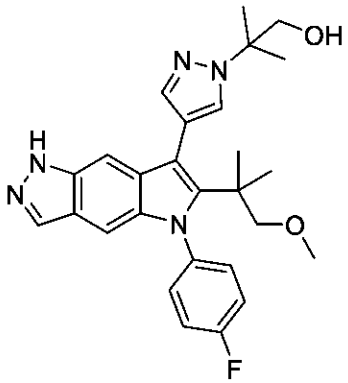
【表１５－５】

215	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.48 (s, 1H), 8.64 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.04 - 7.85 (m, 3H), 7.58 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.47 (m, 4H), 3.31 - 3.23 (m, 4H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.11 (s, 6H)。 LCMS m/z 569.47[M+H]$^+$。
216	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.51 (s, 1H), 8.96 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.83 (m, 2H), 4.49 (p, J = 8.2 Hz, 1H), 3.79 (p, J = 8.8 Hz, 1H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 1.11 (s, 6H)。 LCMS m/z 589.34[M+H]$^+$。
217	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.52 (s, 1H), 8.69 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.04 - 7.91 (m, 3H), 7.58 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.23 (dd, J = 9.8, 6.1 Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (m, 6H), 2.01 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 1.11 (s, 6H)。CH_2 から 2H は、水のピークの後ろにある。LCMS m/z 577.38[M+H]$^+$。

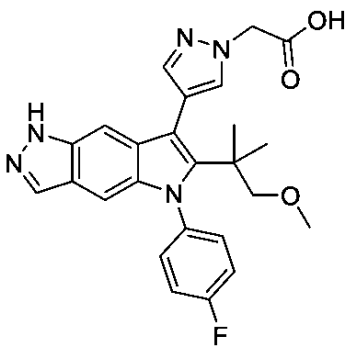
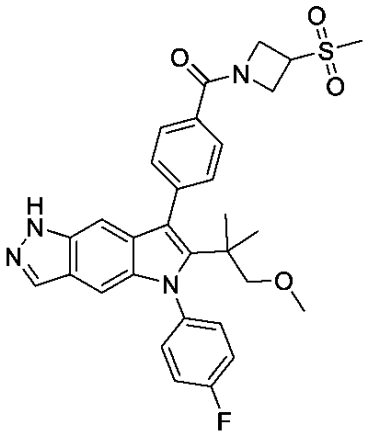
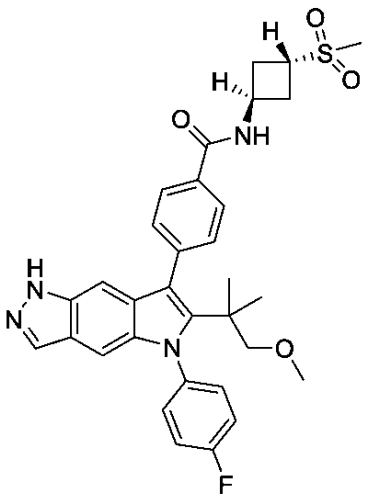
【表１５－６】

218	S11 からの化合物 127 については 	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.62 (s, 2H), 7.94 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.28 (m, 2H), 7.00 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 1.16 (s, 6H)。LCMS m/z 446.26$[M+H]^+$。
219	S11 からの化合物 127 については 	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.09 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.10 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 6.9, 5.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.91 (m, 3H), 1.20 (s, 6H)。LCMS m/z 510.28$[M+H]^+$。
220	S11 からの化合物 127 については 	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ7.91 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.14 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.21 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.20 (s, 6H)。LCMS m/z 490.33$[M+H]^+$。

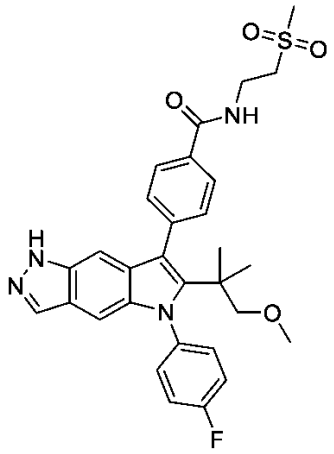
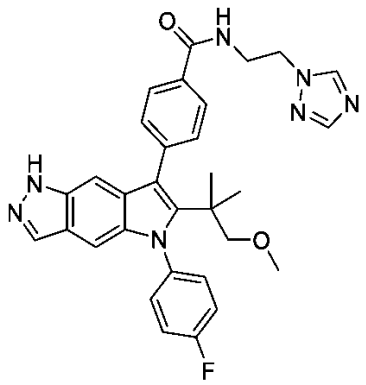
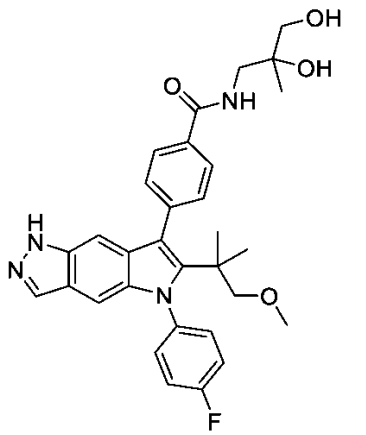
【表１５－７】

221	S11 からの化合物 127 については 	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ7.90 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.14 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.20 (s, 6H)。LCMS m/z 448.29$[M+H]^+$。
222	S11 からの化合物 127 については 	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ7.92 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.12 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.06 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.21 (s, 6H)。LCMS m/z 496.29$[M+H]^+$。
223	S11 からの化合物 127 については 	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.01 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.36 (m, 2H), 7.25 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.30 (s, 6H)。LCMS m/z 476.33$[M+H]^+$。

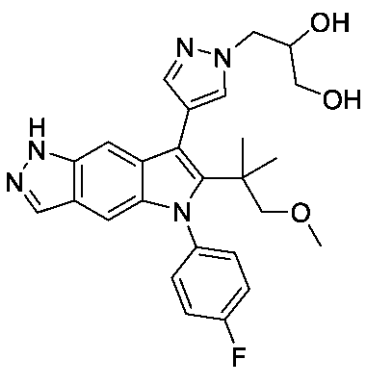
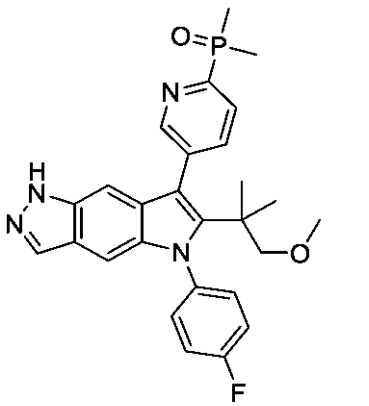
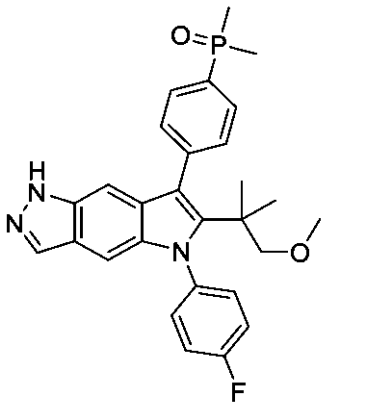
【表１５－８】

224	S11 からの化合物 127 については 	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ7.90 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.22 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 1.21 (s, 6H)。 LCMS m/z 462.24$[M+H]^+$。
225	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.48 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.64 - 7.53 (m, 4H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.36 (m, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.12 (s, 6H)。 LCMS m/z 575.26$[M+H]^+$。
226	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.50 (s, 1H), 8.89 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.04 - 7.91 (m, 3H), 7.63 - 7.52 (m, 4H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.83 (m, 2H), 4.66 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 3.98 - 3.78 (m, 1H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.79 - 2.68 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 1.10 (s, 6H)。 LCMS m/z 589.35$[M+H]^+$。

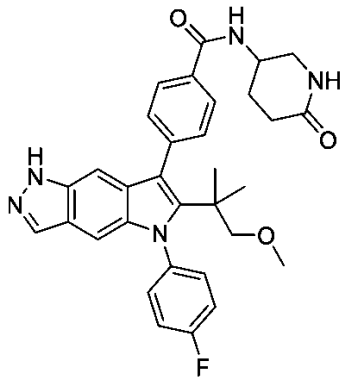
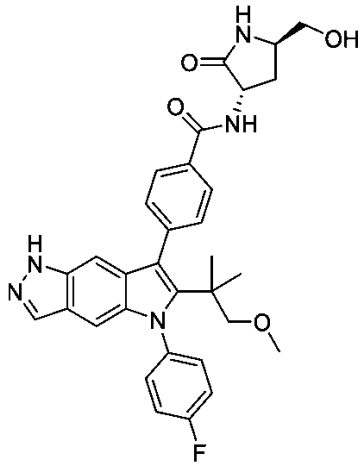
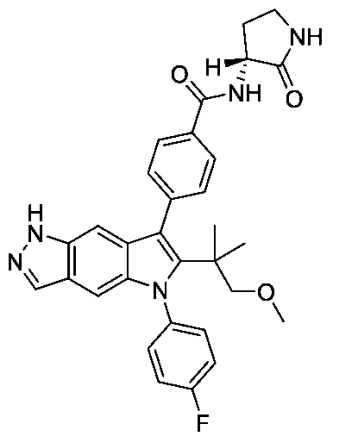
【表１５－９】

227	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.49 (s, 1H), 8.83 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 3H), 7.62-7.53 (m, 4H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.87 - 6.80 (m, 2H), 3.75 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.11 (s, 6H)。LCMS m/z 563.29[M+H]$^+$。
228	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.48 (s, 1H), 8.71 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.83 (m, 2H), 4.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.72 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (m, 3H), 1.11 (s, 6H)。LCMS m/z 552.27[M+H]$^+$。
229	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.50 (s, 1H), 8.45 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.42 m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.11 (m, 9H)。LCMS m/z 545.34[M+H]$^+$。

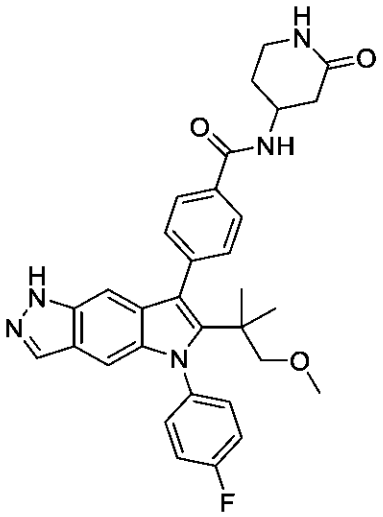
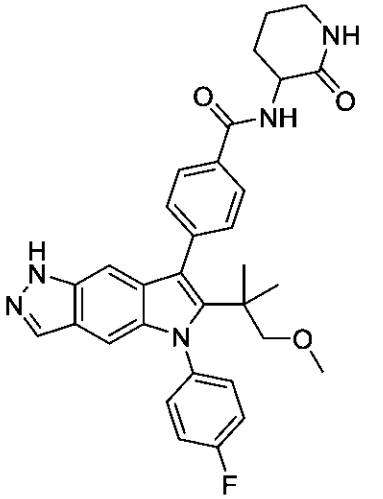
【表１５－１０】

230	S11 からの化合物 127 については 	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ7.90 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.13 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 4.09 (dq, J = 7.2, 5.1 Hz, 1H), 3.65 - 3.48 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 1.20 (s, 6H)。LCMS m/z 478.29$[M+H]^+$。
231	S11 からの化合物 127 については 	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.87 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 8.15 (ddd, J = 7.8, 5.3, 0.9 Hz, 1H), 8.09 (ddd, J = 7.8, 3.6, 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 6.93 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.10 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.90 (m, 6H), 1.15 (s, 6H)。LCMS m/z 491.32$[M+H]^+$。
232	S11 からの化合物 127 については 	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ7.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 6.92 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.10 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.16 (s, 6H)。LCMS m/z 490.33$[M+H]^+$。

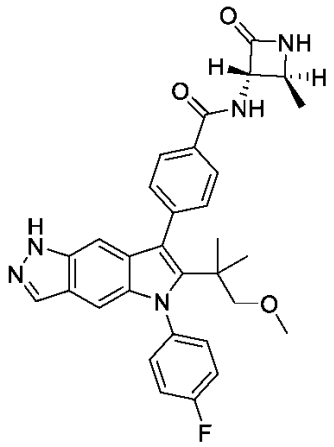
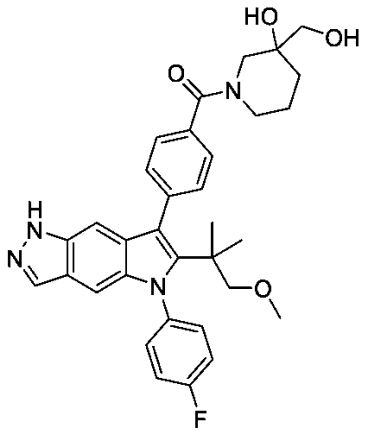
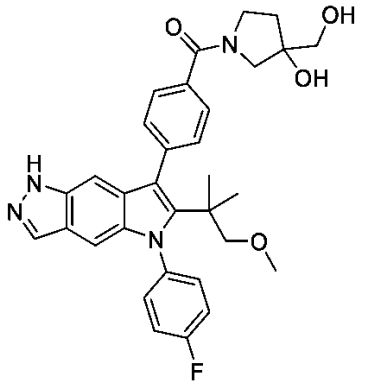
【表１５－１１】

233	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.51 (s, 1H), 8.54 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.02-7.92 (m, 3H), 7.62-7.52 (m, 4H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 6.83 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.07 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.41 - 2.27 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.11 (s, 6H)。1 つの CH は、水ピークと重複する可能性がある LCMS m/z 554.44[M+H]$^+$。
234	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.50 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 7.62-7.52 (m, 4H), 7.49 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.72 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.27 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.22- 2.09 (m, 1H), 1.11 (s, 6H)。LCMS m/z 570.46[M+H]$^+$。
235	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.49 (s, 1H), 8.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 4H), 7.49 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.63 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.08 (p, J = 9.6 Hz, 1H), 1.12 (s, 6H)。LCMS m/z 540.4[M+H]$^+$。

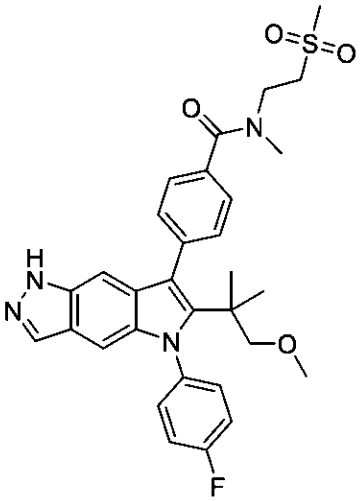
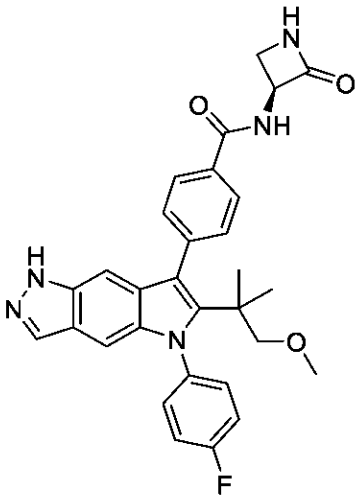
【表１５－１２】

236	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.50 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 3H), 7.66 - 7.52 (m, 5H), 7.49 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.83 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.40 - 2.24 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.11 (s, 6H)。 LCMS m/z 554.44[M+H]$^+$。
237	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.48 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.27 - 3.16 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.87 (m, 3H), 1.12 (s, 6H)。 LCMS m/z 554.39[M+H]$^+$。

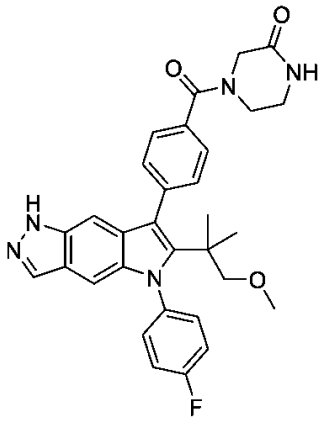
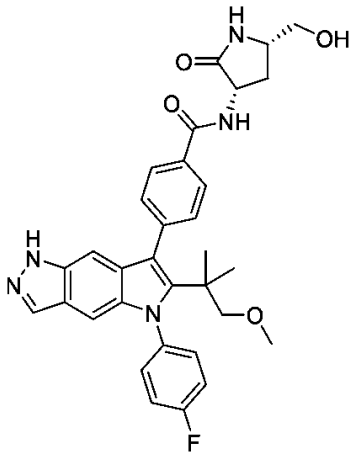
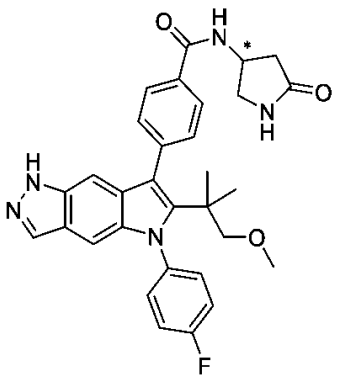
【表１５－１３】

238	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.51 (s, 1H), 9.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.58 (m, 4H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.60 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.11 (s, 6H)。 LCMS m/z 540.44$[M+H]^+$。
239	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.48 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.49 (m, 6H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.30 - 3.11 (m, 3H), 3.07 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.93 - 1.64 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.12 (s, 6H)。 LCMS m/z 571.41$[M+H]^+$。
240[1]	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.47 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 4H), 6.87 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.01 - 4.82 (m, 2H), 3.66 (m, 3H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.06 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.12 (s, 6H)。 LCMS m/z 557.42$[M+H]^+$。

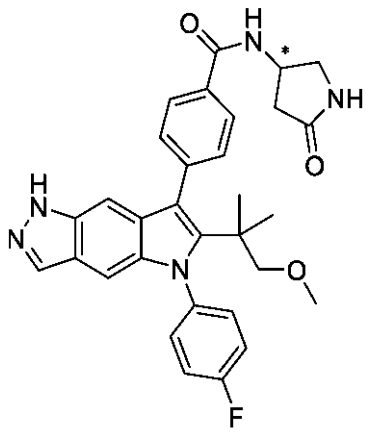
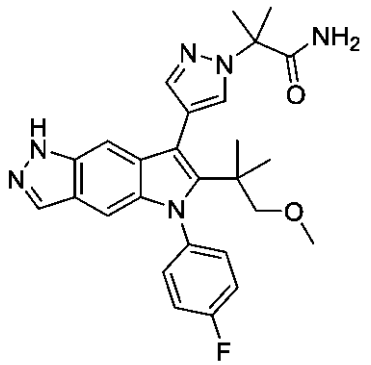
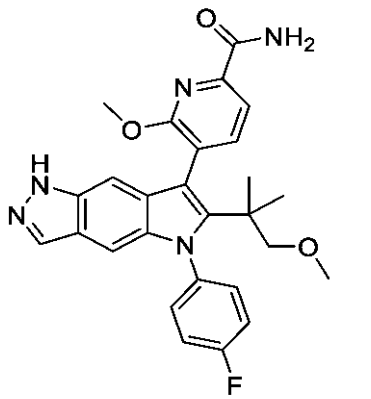
【表１５－１４】

241	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.47 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.63 - 7.39 (m, 8H), 6.87 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.55 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.11 (s, 2H), 3.06 (s, 5H), 3.01 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 1.11 (s, 6H)。NMR は、配座異性体を示す。LCMS m/z 577.42$[M+H]^+$。
242	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)δ12.50(s, 1H), 9.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.58 (m, 4H), 7.49 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 3.52 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.11 (s, 6H)。水のピークの後ろに C-H がある可能性がある。LCMS m/z 526.4$[M+H]^+$。

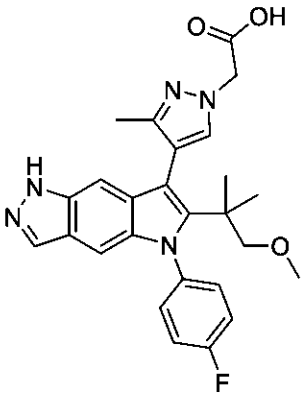
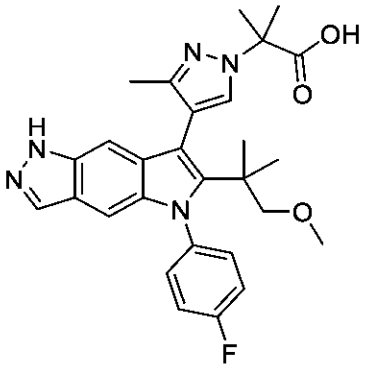
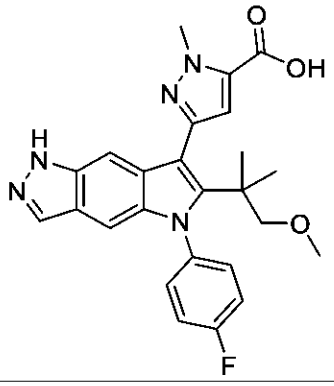
【表１５－１５】

243	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.48 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 4H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.12 (s, 6H)。CH_2 多重線は、水のピークの後ろにある可能性がある。LCMS m/z 540.44$[M+H]^+$。
244	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.49 (s, 1H), 8.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 4H), 7.49 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.90 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.69 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 1.75 (q, J = 10.4 Hz, 1H), 1.12 (s, 6H)。LCMS m/z 570.51$[M+H]^+$。
245	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.01-7.94 (m, 2H), 7.92 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 6.92 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.85 - 4.80 (m, 1H), 3.85 (dd, J = 10.5, 7.4 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 10.5, 4.5 Hz, 1H), 3.10 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.80 (dd, J = 17.3, 8.6 Hz, 1H), 2.50 (dd, J = 17.3, 5.5 Hz, 1H), 1.16 (s, 6H)。LCMS m/z 540.34$[M+H]^+$。

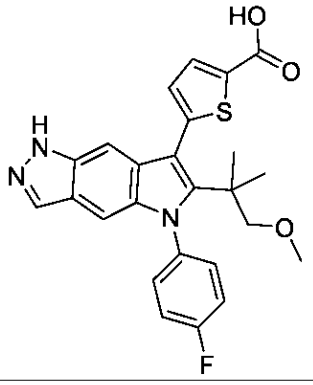
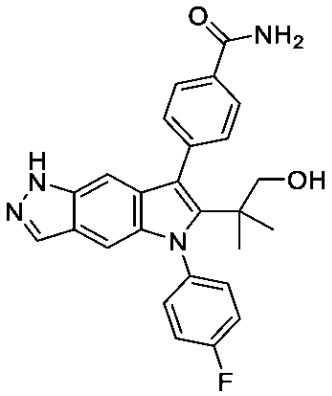
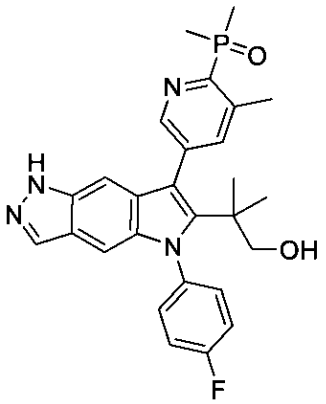
【表１５－１６】

246	化合物 112 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.01-7.94 (m, 2H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 6.86 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.85 - 4.79 (m, 1H), 3.85 (dd, J = 10.5, 7.3 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 10.5, 4.6 Hz, 1H), 3.10 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.80 (dd, J = 17.2, 8.6 Hz, 1H), 2.50 (dd, J = 17.2, 5.5 Hz, 1H), 1.16 (s, 6H)。LCMS m/z 540.39$[M+H]^+$。
247	S11 からの化合物 127 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.53 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 - 7.41 (m, 4H), 7.31 (s, 1H), 7.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.14 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.81 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)。LCMS m/z 489.42$[M+H]^+$。
248	S11 からの化合物 127 については 	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.49 (s, 1H), 8.18 - 8.07 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.05 - 3.00 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.10 (s, 6H)。LCMS m/z 488.38$[M+H]^+$。

【表１５－１７】

249	S11 からの化合物 127 については 	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.12 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.93 (m, 1.1 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.13 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.20 (m, 6H)。LCMS m/z 476.41$[M+H]^+$。
250	S11 からの化合物 127 については 	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.11 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.07 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.24 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.92 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.20 (d, J = 11.5 Hz, 6H)。LCMS m/z 504.41$[M+H]^+$。
251	S11 からの化合物 127 については 	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.12 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.20 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.21 (s, 6H)。LCMS m/z 462.37$[M+H]^+$。

【表１５－１８】

252	S11 からの化合物 127 については 	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ7.93 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 6.87 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.18 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 1.24 (s, 6H)。LCMS m/z 464.32$[M+H]^+$。
253	化合物 119 からの化合物 128 については 	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.04-7.96 (m, 2H), 7.92 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 6.92 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 1.11 (s, 6H)。LCMS m/z 443.36$[M+H]^+$。
254	化合物 119 についてのラロック法 	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.67 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.37 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.03 - 1.88 (m, 6H), 1.10 (s, 6H)。LCMS m/z 491.23$[M+H]^+$。

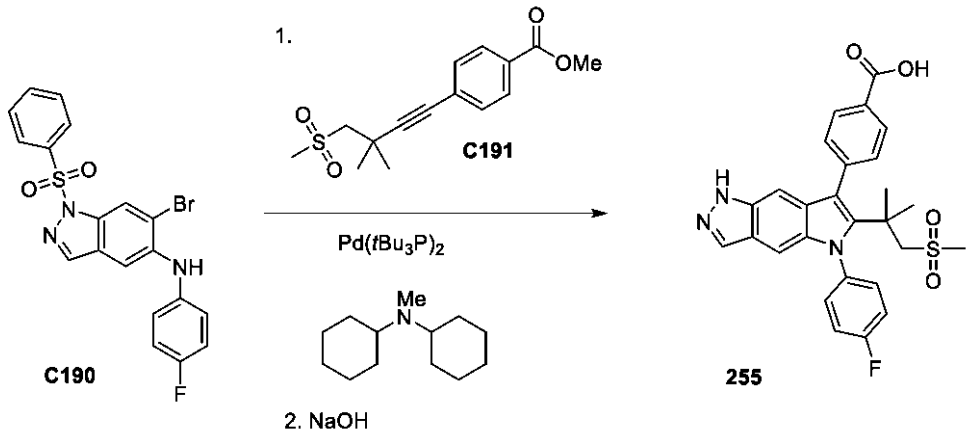
１．保護ボロン酸

【０５９１】

化合物２５５

４－［６－（１，１－ジメチル－２－メチルスルホニル－エチル）－５－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（２５５）

【化２３７】



化合物２５５～２５８（表１６）を、ラロックインドール環化によって、続いて、化合物１２５について記載されるように、加水分解によるＮ－トシル基およびメチルエステルを除去することによって、Ｃ１９０およびＣ１９１から調製した。

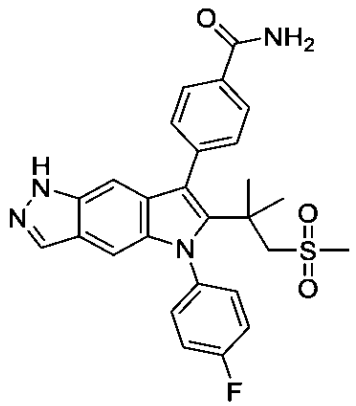
【０５９２】

１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．１８－８．１０（ｍ，２Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．６６－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｍ，２Ｈ），６．９２（ｔ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３９（ｓ，２Ｈ），２．８１（ｓ，３Ｈ），１．４０（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５０６．３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

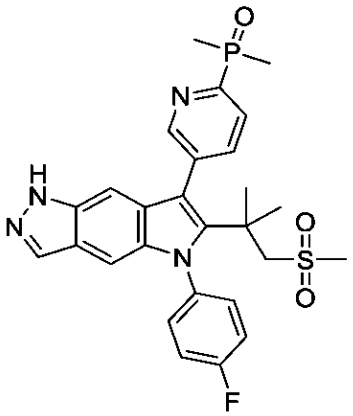
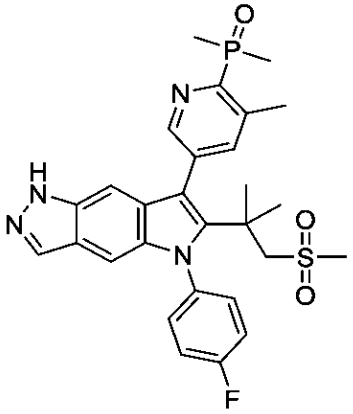
化合物２５６～２５８

【表１６－１】

表１６．化合物２５６～２５８の調製方法、構造、物理化学データ

化合物	構造	方法	^{1}H NMR;LCMS m/z $[M+H]^{+}$
256		化合物 255 については、	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.51 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 2H), 7.61 - 7.50 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.32 (s, 6H)。CH_2 は、水ピークと重複する LCMS m/z 505.36$[M+H]^{+}$。

【表１６－２】

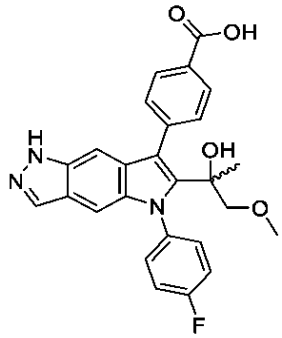
257		化合物 255 については、	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.93 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.20 - 8.09 (m, 2H), 7.95 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 6.90 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.91 (dd, J = 13.7, 6.9 Hz, 6H), 1.38 (s, 6H)。LCMS m/z 539.4[M+H]$^+$。
258		化合物 255 については、	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.76-8.63 (m, 1H), 7.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 6.90 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.78 (br s, 3H), 1.94 (dd, J = 13.5, 7.8 Hz, 6H), 1.38 (s, 6H)。LCMS m/z 553.18[M+H]$^+$。

【０５９３】

化合物２５９

４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（１－ヒドロキシ－２－メトキシ－１－メチル－エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（２５９）

【化２３８】



化合物２５９を、化合物２５５の調製について記載される方法を使用して、Ｃ１９０およびメチル４－（３－ヒドロキシ－４－メトキシ－３－メチル－ブタ－１－イニル）ベンゾエートから調製した。

【０５９４】

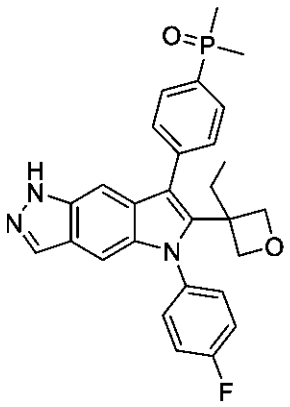
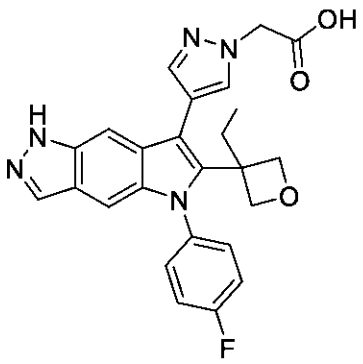
化合物２６０～２７７

化合物２６０～２７７（表１７）を、化合物１０７～１１１について記載される経路を使用して、Ｃ１および適切なアルキンから調製した。いくつかの実施例では、化合物を、化合物１２５について記載されるように、ラロックインドール法を使用して、Ｃ１１７またはＣ１９０から調製した。

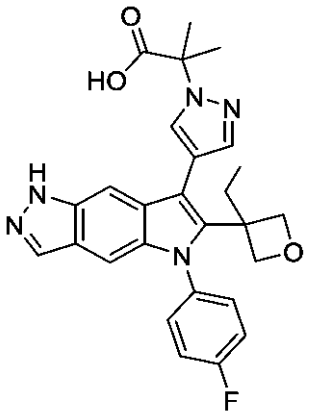
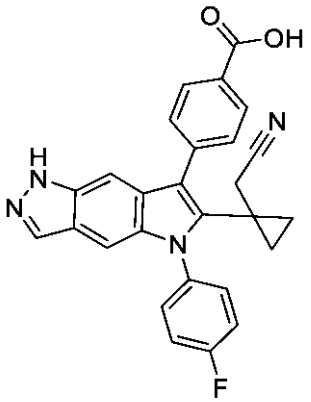
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．５２（ｓ，１Ｈ），８．００－７．８９（ｍ，３Ｈ），７．６０－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．３０（ｍ，４Ｈ），６．９７（ｔ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｓ，１Ｈ），３．２２（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０３（ｓ，３Ｈ），１．２６（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４６０．３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【表１７－１】

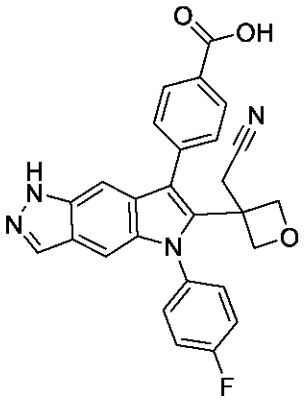
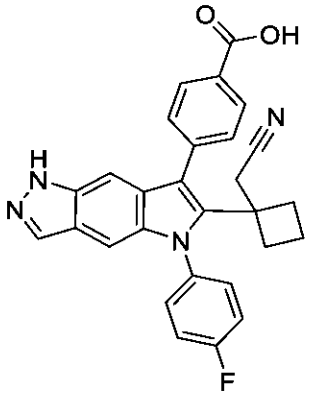
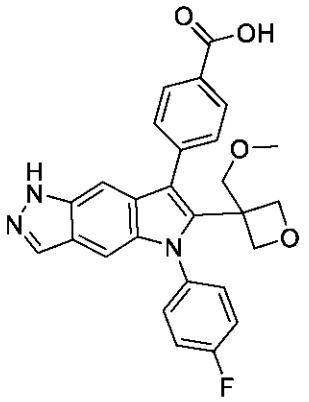
表１７．化合物２６０～２７７の調製方法、構造、物理化学データ

化合物	構造	方法	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
260		鈴木法。化合物 107～111 については	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ7.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 7.05 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 2.19 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。LCMS m/z 488.34$[M+H]^+$。
261		鈴木法。化合物 107～111 については	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ7.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.86 (m, 2H), 3.93 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.15 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LCMS m/z 460.34$[M+H]^+$。

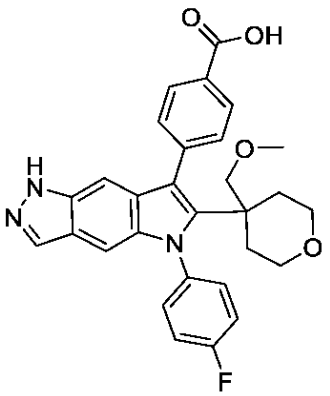
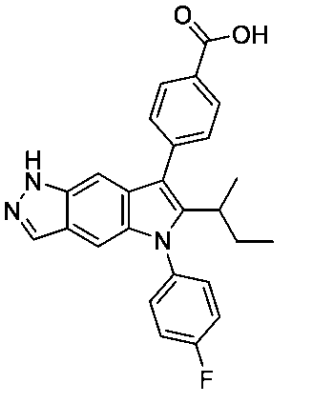
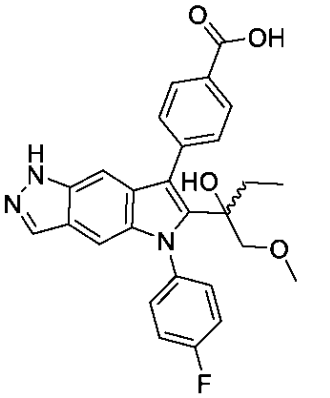
【表１７－２】

262		鈴木法。化合物 107～111 については	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ7.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.40 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.15 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.93 (s, 6H), 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LCMS m/z 488.38[M+H]$^+$。
263		化合物 125 から C117 からのラロック法	^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ13.33-12.91 (bs, 1H), 12.81 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.92-7.83 (m, 3H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.46 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.37-7.22 (m, 4H), 3.13 (s, 2H), 0.96-0.87 (m, 2H), 0.59-0.51(m, 2H);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.10(s, 1H), 12.83 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.47 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.36-7.25 (m, 4H), 3.14 (s, 2H), 0.96-0.88 (m, 2H), 0.58-0.49 (m, 2H)。LCMS m/z 451.28[M+H]$^+$。

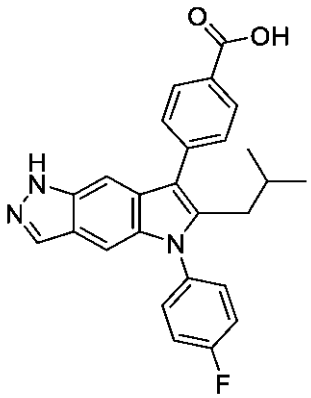
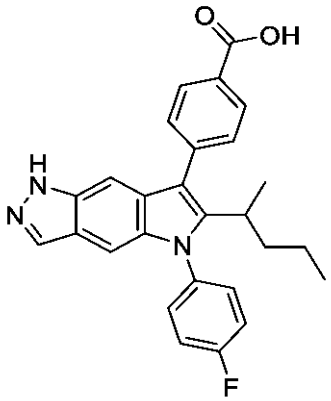
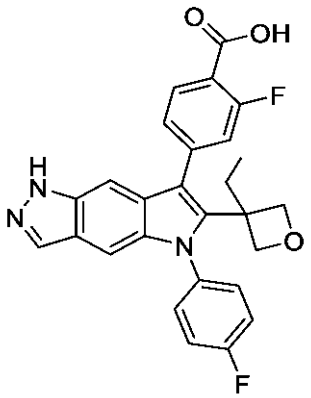
【表１７－３】

264		化合物 125 から C117 からのラロック法	^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ13.06 (s, 1H), 12.71 (s, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 2H), 8.04 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 4H), 7.50 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H)。 LCMS m/z 467.31[M+H]$^+$。
265		化合物 125 から C117 からのラロック法	^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ13.01 (s, 1H), 12.62 (s, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 2H), 8.00 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 2.04 - 1.87 (m, 1H), 1.61 - 1.44 (m, 3H)。 LCMS m/z 465.33[M+H]$^+$。
266		化合物 125 から C117 からのラロック法	^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ12.96 (s, 1H), 12.66 (s, 1H), 8.11 - 7.97 (m, 3H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.53 - 7.41 (m, 3H), 7.00 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.82 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H)。 LCMS m/z 472.31[M+H]$^+$。

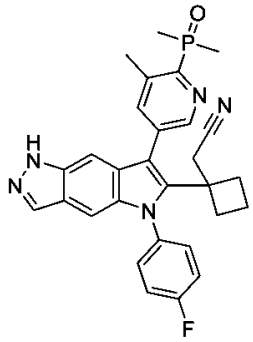
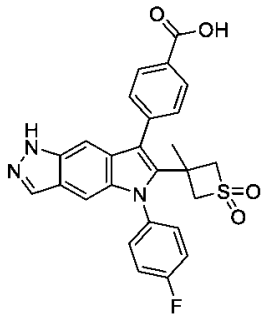
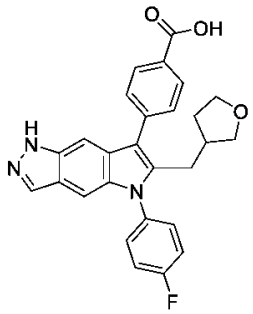
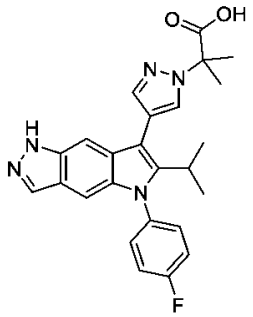
【表１７－４】

267		化合物 125 から C117 からのラロック法	^{1}H NMR (300MHz, アセトン-d6) δ12.19-11.18 (bs, 2H), 8.24 - 8.09 (m, 2H), 7.97 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.50 - 7.37 (m, 2H), 7.07 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.54 - 3.39 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.51 - 1.39 (m, 2H)。LCMS m/z 500.43[M+H]$^+$。
268[1]		化合物 125 から C190 からのラロック法	^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d$_6$) δ12.97 (s, 1H), 12.58 (s, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 2H), 8.00 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 4H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.28 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 1.52 - 1.27 (m, 2H), 1.18 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.67 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。LCMS m/z 428.33[M+H]$^+$。
269		化合物 125 から C190 からのラロック法	^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d$_6$) δ12.51 (s, 1H), 8.01 - 7.88 (m, 3H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 4H), 6.91 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.23 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.60 - 1.41 (m, 2H), 0.70 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。LCMS m/z 474.38[M+H]$^+$。

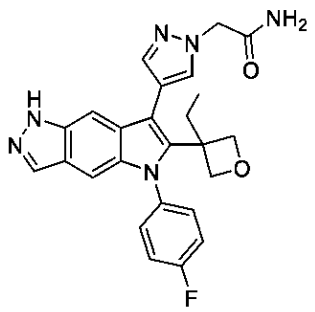
【表１７－５】

270		化合物 125 から C190 からのラロック法	^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ12.90 (s, 1H), 12.64 (s, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 2H), 8.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 2H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.56 - 7.45 (m, 3H), 7.30 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.48 - 1.35 (m, 1H), 0.57 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。LCMS m/z 428.29[M+H]$^+$。
271		化合物 125 から C117 からのラロック法	^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ12.95 (s, 1H), 12.57 (s, 1H), 8.16 - 8.04 (m, 2H), 7.99 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.45 (m, 6H), 7.28 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.07 - 2.91 (m, 1H), 1.45 - 1.22 (m, 2H), 1.19 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 0.61 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。LCMS m/z 442.33[M+H]$^+$。
272		鈴木法。化合物 107 ～111 については	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.05 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.42 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.04 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.18 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LCMS m/z 474.24[M+H]$^+$。

【表１７－６】

273		化合物 125 から C117 からのラロック法	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.84 (m, 1H), 8.05 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.85 - 2.73 (m, 3H), 2.36 (q, J = 10.8, 10.4 Hz, 2H), 2.01 (q, J = 8.0, 6.4 Hz, 1H), 1.96 - 1.89 (m, 6H), 1.67 (m, 1H), 1.58 (m, 2H)。LCMS m/z 512.24[M+H]$^+$。
274		化合物 125 から C117 からのラロック法	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.29-8.13 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 4.35 - 4.22 (m, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 2.09 (s, 3H)。LCMS m/z 490.33[M+H]$^+$。
275		光酸化還元法 [2] 脚注を参照。	^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ12.68 (s, 2H), 8.16 - 8.07 (m, 2H), 8.04 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 3H), 7.31 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.43 - 3.30 (m, 3H), 3.03 - 2.91 (m, 3H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 1.69 - 1.54 (m, 1H), 1.26 - 1.13 (m, 1H)。LCMS m/z 456.28[M+H]$^+$。
276		鈴木法。化合物 107～111 については	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ7.97-7.93 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.15(七重線, J = 7.1 Hz, 1H), 1.94 (s, 6H), 1.20 (d, J = 7.1 Hz, 6H)。LCMS m/z 446.17[M+H]$^+$。

【表１７－７】

277[3]		化合物261からアンモニアを用いたアミドカップリング。	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ7.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 3H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.02 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.86 (m, 2H), 3.94 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.15 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。LCMS m/z 459.22[M+H]$^+$。

[1] メチル４－（３－ヒドロキシ－４－メチル－ペント－１－イニル）ベンゾエートを、カップリングパートナーのアルキンとして使用する。経路には除去ステップが含まれる。

[2] 化合物２７５を、光酸化還元カップリング反応によって、続いて、ＴＨＦ中のＮａＯＨ、ピペリジンによる処理によって、トシル保護基およびエステル基を同時に除去することによって、メチル４－［１－（ベンゼンスルホニル）－６－ブロモ－５－（４－フルオロフェニル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートおよび３－（ブロモメチル）テトラヒドロフランから調製した。光酸化還元カップリング条件：乾燥ボックス内のバイアルに、ビス［２－（２，４－ジフルオロフェニル）－５－トリフルオロメチルピリジン］［２－２’－ビピリジル］ヘキサフルオロリン酸イリジウム（２ｍｇ、０．００２ｍｍｏｌ）、４－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（４－ｔｅｒｔ－ブチル－２－ピリジル）ピリジン（５ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）、およびジクロロニッケル１，２－ジメトキシエタン（４ｍｇ、０．０１８２０ｍｍｏｌ）を添加した。１，２－ジメトキシエタン（２．５ｍＬ）に溶解したビス（トリメチルシリル）シリル－トリメチル－シラン（４９μＬ、０．１５８８ｍｍｏｌ）、２，６－ジメチルピリジン（３７μＬ、０．３１９４ｍｍｏｌ）、３－（ブロモメチル）テトラヒドロフラン（２５０ｍｇ、１．５１５ｍｍｏｌ）およびメチル４－［１－（ベンゼンスルホニル）－６－ブロモ－５－（４－フルオロフェニル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（９１ｍｇ、０．１４８４ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下でシリンジを介して第１のバイアルに添加した。混合物を、１００％　ＬＥＤ電力、４７００ＲＰＭファンで１８時間Ｍｅｒｃｋ光反応器で照射し、次いで減圧下で乾燥するまで濃縮した。

[3] ＨＡＴＵ試薬を使用した。

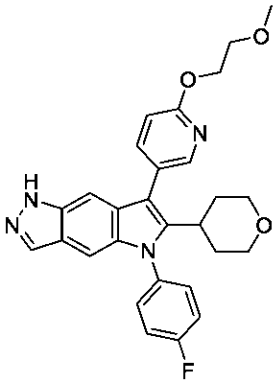
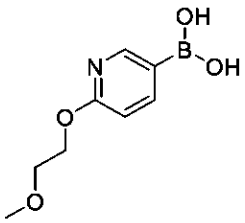
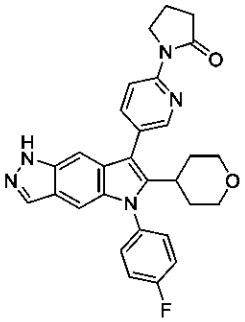
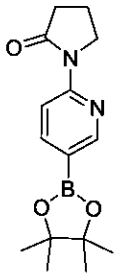
【０５９５】

化合物２７８～２９２

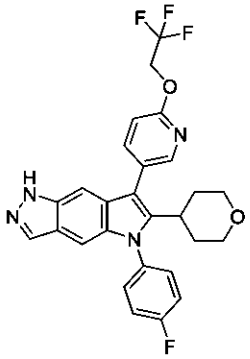
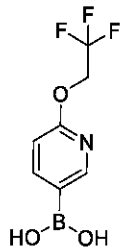
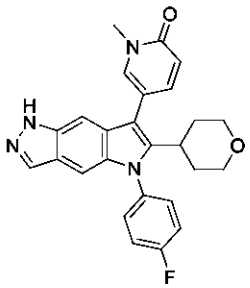
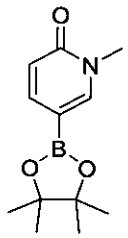
化合物２７８～２９２（表１８）を、化合物１８～４５の調製について記載されるように、Ｓ４から調製した。

【表１８－１】

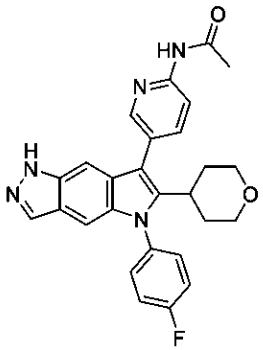
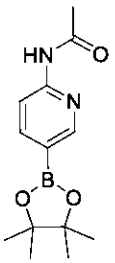
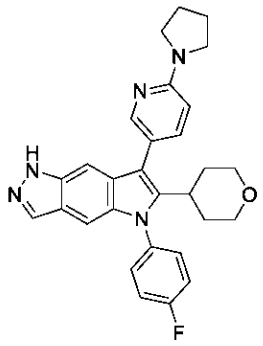
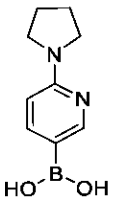
表１８．化合物２７８～２９２の調製方法、構造、および物理化学データ

化合物	構造	ホウ酸塩試薬	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
278			^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.20 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.49 (ddt, J = 8.2, 5.6, 2.8 Hz, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 7.22 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 4.60 - 4.46 (m, 2H), 3.89 - 3.73 (m, 4H), 3.46 (s, 3H), 3.20 (td, J = 11.8, 2.2 Hz, 2H), 2.97 (tt, J = 12.0, 3.7 Hz, 1H), 1.77 (qd, J = 12.4, 12.0, 4.3 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 12.4 Hz, 2H)。LCMS m/z 487.21$[M+H]^+$。
279			^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.48 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.25 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 2H), 3.81 (dd, J = 11.5, 4.0 Hz, 2H), 3.27 - 3.15 (m, 2H), 3.07 - 2.90 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.22 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.69 (d, J = 12.9 Hz, 2H)。LCMS m/z 496.2$[M+H]^+$。

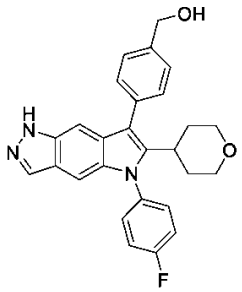
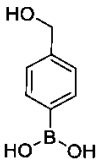
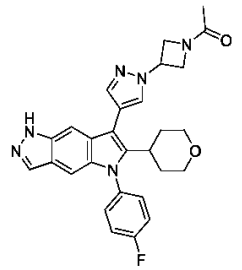
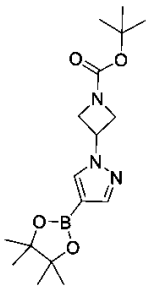
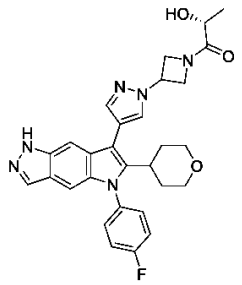
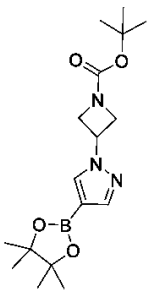
【表１８－２】

280			^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.26 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.22 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 4.96 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 3.89 - 3.70 (m, 2H), 3.20 (td, J = 11.7, 2.3 Hz, 2H), 2.97 (tt, J = 12.0, 3.8 Hz, 1H), 1.76 (qd, J = 12.2, 11.7, 4.2 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 13.1 Hz, 2H)。LCMS m/z 511.19[M+H]$^+$。
281			^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ7.97 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.30 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 9.2, 0.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.78 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.24 (td, J = 11.8, 2.0 Hz, 2H), 2.97 (tt, J = 12.1, 3.6 Hz, 1H), 1.84 (qd, J = 12.5, 4.3 Hz, 2H), 1.76 - 1.63 (m, 2H)。LCMS m/z 443.19[M+H]$^+$。

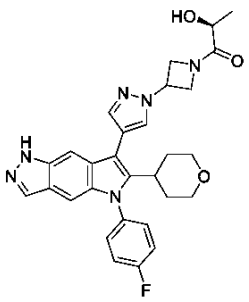
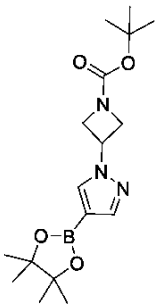
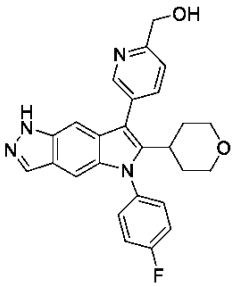
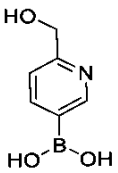
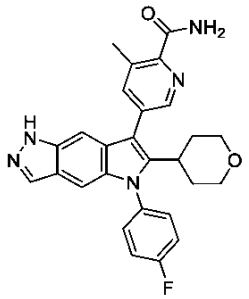
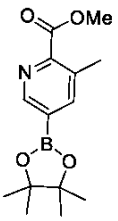
【表１８－３】

282			^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.40 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.40 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 11.3, 4.1 Hz, 2H), 3.26 - 3.16 (m, 2H), 3.07 - 2.90 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.79 (qd, J = 12.3, 11.7, 4.2 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 12.9 Hz, 2H)。LCMS m/z 470.19[M+H]$^+$。
283			^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ8.20 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.27 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.05 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 3.88 - 3.68 (m, 2H), 3.61 - 3.39 (m, 4H), 3.15 (td, J = 11.8, 1.8 Hz, 2H), 2.86 (tt, J = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 2.07 - 1.91 (m, 4H), 1.79 (qd, J = 12.5, 4.3 Hz, 3H), 1.62 - 1.45 (m, 2H)。LCMS m/z 482.25[M+H]$^+$。

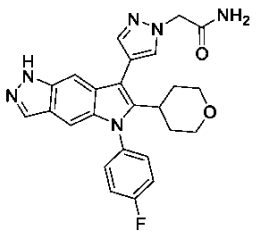
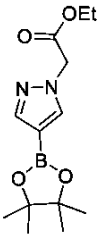
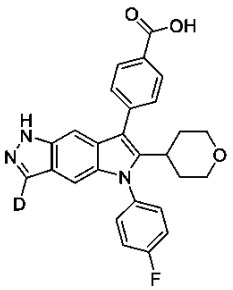
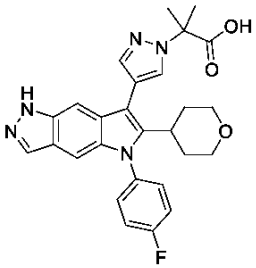
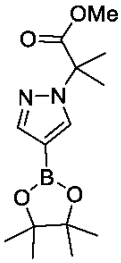
【表１８－４】

284			^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ7.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.44 (m, 7H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.23 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.78 (dd, J = 11.6, 4.1 Hz, 2H), 3.23 - 3.12 (m, 2H), 3.01 (tt, J = 12.2, 3.5 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 12.8, 4.3 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 13.0 Hz, 2H)。LCMS m/z 442[M+H]$^+$。
285			^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4+CDCl3) δ7.94 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 3H), 7.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.78 - 4.70 (m, 2H), 4.59 - 4.50 (m, 1H), 4.46 (dd, J = 10.6, 5.5 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 11.7, 4.1 Hz, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.67 (d, J = 13.1 Hz, 2H)。LCMS m/z 499.31[M+H]$^+$。
286			^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ7.9 6(d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 3H), 7.10 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.43 (tq, J = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.87 - 4.79 (m, 1H), 4.63 - 4.43 (m, 2H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 3.92 - 3.76 (m, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 3.02 (tt, J = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 1.90 (qd, J = 12.6, 4.3 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LCMS m/z 529.38[M+H]$^+$。

【表１８－５】

287			^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ7.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 3H), 7.10 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.51 - 5.35 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.65 - 4.43 (m, 2H), 4.36 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 11.6, 4.0 Hz, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 1.90 (qd, J = 12.6, 4.3 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LCMS m/z 529.38[M+H]$^+$。
288			^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.63-8.56 (m, 1H), 8.06 - 7.95 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 9.3, 8.0 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.80 (dd, J = 11.1, 3.8 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.21 (td, J = 11.5, 2.8 Hz, 2H), 3.01 (tt, J = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 1.74 (dd, J = 11.3, 3.8 Hz, 3H)。LCMS m/z 443[M+H]$^+$。
289			^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.62 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 - 8.08 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.58 - 7.47 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.83 - 3.67 (m, 2H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.66 (m, 4H)。LCMS m/z 470.37[M+H]$^+$。

【表１８－６】

290			^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.64 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 3H), 7.49 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.86 - 3.66 (m, 2H), 3.17 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 3.10 - 2.95 (m, 1H), 1.74 (dd, J = 14.1, 10.1 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 12.8 Hz, 2H)。LCMS m/z 459.35[M+H]$^+$。
291[1]		脚注１を参照。	^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ13.12-12.82 (bs, 1H), 12.57 (s, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 2H), 7.71 - 7.57 (m, 4H), 7.57 - 7.44 (m, 2H), 7.26 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.18 - 2.93 (m, 3H), 1.77 - 1.56 (m, 4H)。LCMS m/z 457.36[M+H]$^+$。
292			^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ7.93 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.39 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.08 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 11.5, 4.1 Hz, 2H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 3.00 (tt, J = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 1.95 (s, 6H), 1.88 (qd, J = 12.6, 4.3 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 12.6 Hz, 2H)。LCMS m/z 488.21[M+H]$^+$。

[1]. 化合物２９１を化合物３３から調製した。ＭｅＯＤ（１４ｍＬ）中の化合物３３（１００ｍｇ）の溶液を、ＮａＨで処理した。混合物をバイアル内で密封し、７０℃で３日間加熱した。混合物を濃縮し、ＤＭＳＯ－Ｄ６（３ｍＬ）およびＤ$_2$Ｏ（０．２５ｍＬ）で希釈し、Ｃ１８カラム上に注入した。逆相クロマトグラフィー（カラム：Ｃ１８。勾配：０．１％のギ酸を含む水中の１０～１００％ＭｅＣＮ）による精製により、生成物を得た。

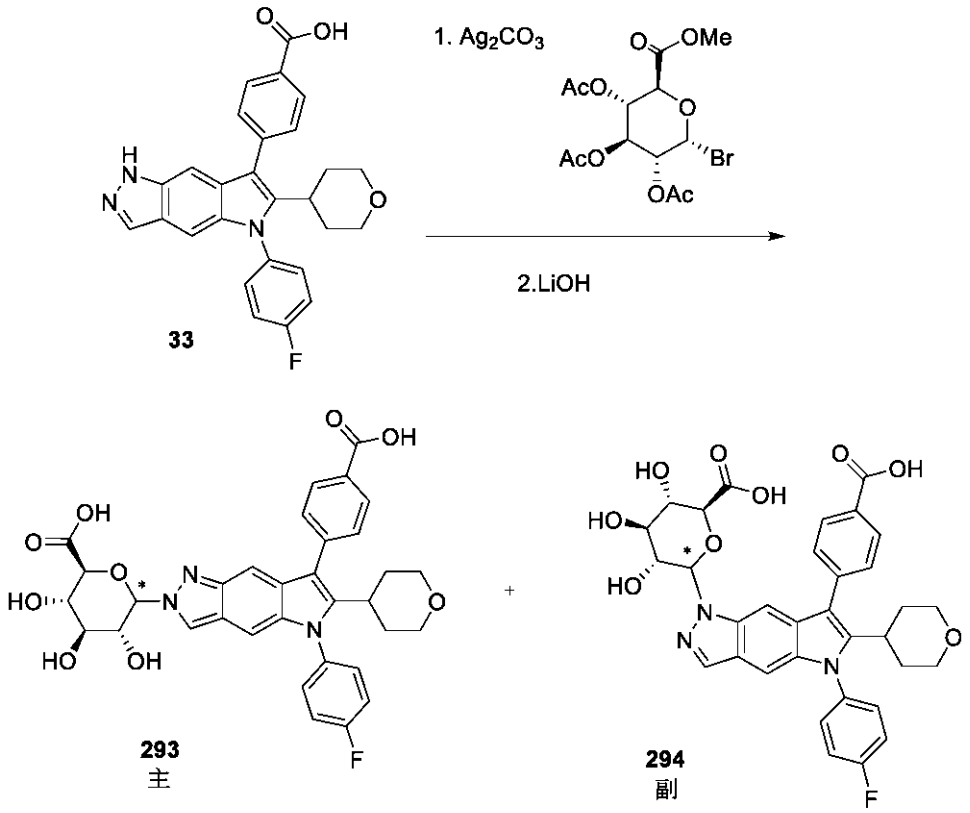
【０５９６】

化合物２９３および２９４

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－６－（７－（４－カルボキシフェニル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－２（５Ｈ）－イル）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－６ｌ３－ピラン－２－カルボン酸（２９３）および（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－６－（７－（４－カルボキシフェニル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－６ｌ３－ピラン－２－カルボン酸（２

９４）

【化２３９】



ベンゼン（１１ｍＬ）を、メチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－ブロモ－テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート（１．１３ｇ、２．８４５ｍｍｏｌ）、４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸３３（２８１ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、およびAg_2O_3（８５１ｍｇ、３．０９ｍｍｏｌ）の混合物に添加した。混合物を、窒素下、密封バイアル中で７０℃で一晩撹拌した。混合物を、乾燥するまで濃縮した。メタノール（１１ｍＬ）およびＴＨＦ（１１ｍＬ）を添加し、次いでＬｉＯＨ溶液（３．１ｍＬの２Ｍ、６．２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）パッドを通して濾過し、プラグを追加のＴＨＦおよびメタノールで洗浄した。反応混合物を、減圧下で乾燥するまで濃縮した。

【０５９７】

混合物を、約８ｍＬのＤＭＳＯ：水（３：１）で希釈し、Ｃ１８　１５０ｇのカラム上に注入した。逆相クロマトグラフィー（カラム：Ｃ１８。勾配：水中で１０～４５％アセトニトリル、次いで、化合物が溶出するまで水中で４５％ＭｅＣＮで等濃であり、最後に１００％のＡＣＮ（すべて０．１％のギ酸を含む）による精製により、２つのピークを得た。第１の溶出ピークは、化合物２９３に対応し、第２の溶出ピークは、化合物２９４に対応した。

【０５９８】

化合物２９３（ピーク１）（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－６－（７－（４－カルボキシフェニル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－２（５Ｈ）－イル）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－６ｌ３－ピラン－２－カルボン酸２９３（１６７．０ｍｇ、４２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．９４（ｓ，２Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），８．１８－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．７２－７．５８（ｍ，４Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４６－７．３８（ｍ，１Ｈ），６．９

７（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．５３－５．２１（ｍ，３Ｈ），４．０６－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．８２－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．５９－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．０５（ｍ，２Ｈ），３．０５－２．９１（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．５３（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　６３２．３６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５９９】

化合物２９４（ピーク２）（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－６－（７－（４－カルボキシフェニル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－６ｌ３－ピラン－２－カルボン酸２９４（７．１ｍｇ、２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．１２－１２．７（ｂｓ，２Ｈ），８．１８－８．０７（ｍ，３Ｈ），７．７０－７．５７（ｍ，４Ｈ），７．５７－７．４６（ｍ，３Ｈ），７．１３－７．０８（ｍ，１Ｈ），５．７９（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），５．２５－４．９６（ｍ，３Ｈ），４．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，２Ｈ），３．４５（ｓ，２Ｈ），３．１０（ｓ，３Ｈ），１．６５（ｓ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　６３２．３６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

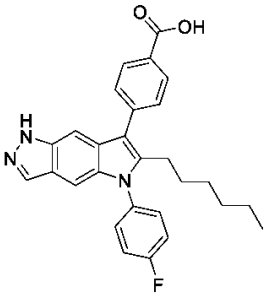
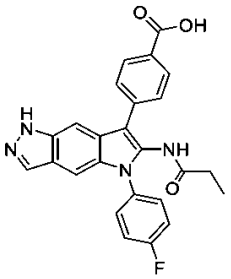
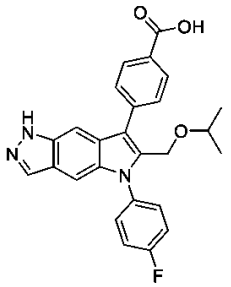
【０６００】

化合物２９５～２９７

化合物２９５～２９７を、脚注に記載されている修正を用いて、表１９に記載されるように調製した。

【表１９－１】

表１９．化合物２９５～２９７の調製方法、構造、および物理化学データ

化合物	構造	方法	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
295[1]		化合物255については、C190からのラロック法。	^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ12.90 (s, 1H), 12.64 (s, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 2H), 8.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.55 (m, 1H), 7.50 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.35 - 1.20 (m, 2H), 1.09 - 0.87 (m, 6H), 0.74 - 0.64 (m, 3H)。LCMS m/z 456.33$[M+H]^+$。
296		脚注2を参照。	^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ12.77 (s, 2H), 9.98 (s, 1H), 8.13 - 8.01 (m, 3H), 7.84 - 7.70 (m, 3H), 7.57 - 7.39 (m, 5H), 2.12 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 0.89 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。LCMS m/z 443.28$[M+H]^+$。
297		脚注3を参照。	LCMS m/z 444.19$[M+H]^+$。

[1]. メチル４－（３－ヒドロキシオクト－１－イニル）ベンゾエートを、ラロックインドール環化におけるアルキンとして使用した。Ｅｔ$_3$ＳｉＨおよびＮａＩを使用した還元ステップを、ＮａＯＨで処理する前に適用した。類似の方法については、化合物１７６を参照されたい。

[2]. プロペンアミドを用いたメチル４－［１－（ベンゼンスルホニル）－６－ブロモ－５－（４－フルオロフェニル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートのＢｕｃｈｗａｌｄアミノ化から調製した。条件：１１０℃で１，４－ジオキサン中のＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$。メチル４－［１－（ベンゼンスルホニル）－６－ブロモ－５－（４－フルオロフェニル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートを、Ｃ１４９に類似の方法で調製した。

【表１９－２】

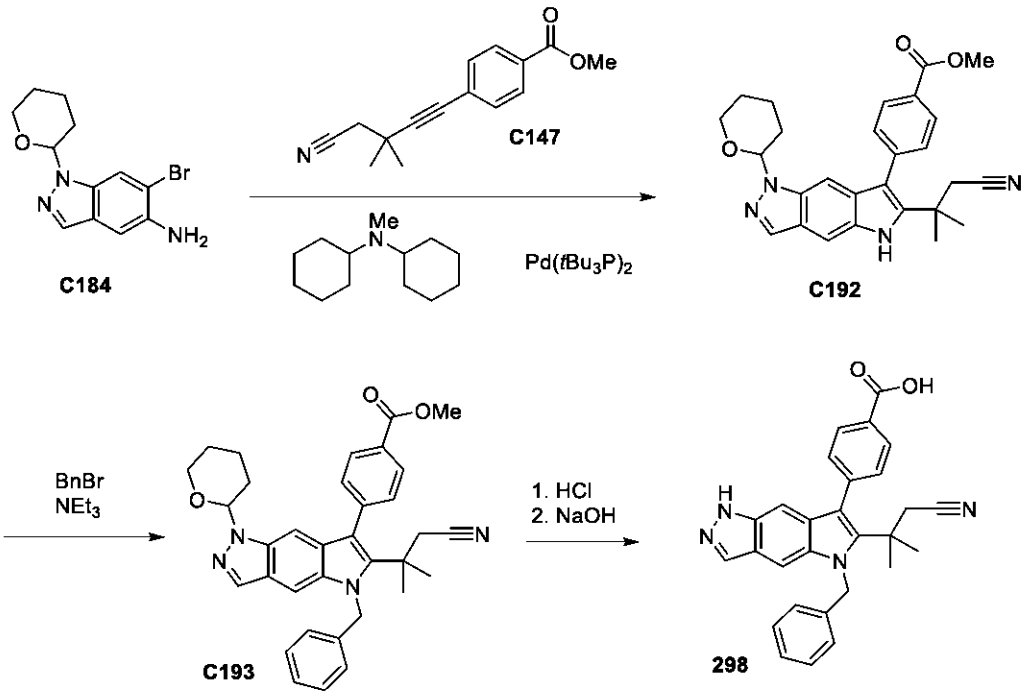
[3.] 化合物２９７を、６－ブロモ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）－１－テトラヒドロピラン－２－イル－インダゾール－５－アミンとエチル４－（３－ヒドロキシプロパ－１－イニル）ベンゾエートとの間のラロック環化によって調製した。得られた中間体エチル４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－（ヒドロキシメチル）－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートを、ヨードプロパンでアルキル化した。ＮａＯＨによるエステル加水分解、続いてＨＣｌによる処理により、ＴＨＰ保護基を除去するで、化合物２９７を得た。

【０６０１】

化合物２９８

４－［５－ベンジル－６－（２－シアノ－１，１－ジメチル－エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（２９８）

【化２４０】



ステップ１．メチル４－［６－（２－シアノ－１，１－ジメチル－エチル）－１－テトラヒドロピラン－２－イル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ１９２）

６－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－インダゾール－５－アミン（６７４ｍｇ、２．１１９ｍｍｏｌ）、メチル４－（４－シアノ－３，３－ジメチル－ブチル－１－イニル）ベンゾエート（１．００ｇ、４．１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰｔＢｕ$_3$）$_2$（１１０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１３ｍＬ）中に懸濁した。次いで、Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－シクロヘキサンアミン（１．２ｍＬ、５．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を８５℃で１８時間、窒素下で加熱した。水およびＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$を添加した。混合物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３回）で抽出した。有機相を、相分離器に通し、合わせて、真空中で濃縮した。粗物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇのシリカゲル、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中の０～３％ＭｅＯＨ）によって精製した。淡茶色固体、メチル４－［６－（２－シアノ－１，１－ジメチル－エチル）－１－テトラヒドロピラン－２－イル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（７７６．０

ｍｇ、７６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．０１（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．１０－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），５．７０（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．７４（ｍ，１Ｈ），３．５９（ｍ，１Ｈ），２．９０（ｓ，２Ｈ），２．４０（ｍ，１Ｈ），１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８７（ｍ，１Ｈ），１．７１（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｍ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４５７．２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６０２】

ステップ２．メチル４－［５－ベンジル－６－（２－シアノ－１，１－ジメチル－エチル）－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ１９３）

メチル４－［６－（２－シアノ－１，１－ジメチル－エチル）－１－テトラヒドロピラン－２－イル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（２０ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２０８．１μＬ）に溶解した。次いで、Ｅｔ$_{3}$Ｎ（９μＬ、０．０６５ｍｍｏｌ）、続いて臭化ベンジル（７．５μＬ、０．０６３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を、室温で９０分間撹拌した。この混合物をさらに精製することなく、次のステップに進めた。

【０６０３】

ステップ３．４－［５－ベンジル－６－（２－シアノ－１，１－ジメチル－エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（２９８）の合成

Ａ部：ＤＭＦ（０．４ｍＬ）中のメチル４－［５－ベンジル－６－（２－シアノ－１，１－ジメチル－エチル）－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートＣ１９３（４０ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中のＨＣｌ（２００μＬの４Ｍ、０．８ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。この混合物を約２週間撹拌した。水およびＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$を添加した。混合物をＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（３回）で抽出した。有機相を、相分離器に通し、合わせて、真空中で濃縮して、メチル４－［５－ベンジル－６－（２－シアノ－１，１－ジメチル－エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートを得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４６３．３５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６０４】

Ｂ部：メチル４－［５－ベンジル－６－（２－シアノ－１，１－ジメチル－エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートをＥｔＯＨ（０．３ｍＬ）中に懸濁し、ＮａＯＨ水溶液（１００μＬの２Ｍ、０．２０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、６０℃で４８時間加熱した。ＨＣｌ水溶液１．０ＭおよびＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$を添加した。混合物を、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（３回）で抽出した。有機相を、相分離器に通し、合わせて、真空中で濃縮した。逆相ＨＰＬＣによる精製。方法：Ｃ１８　Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅカラム（３０×１５０ｍｍ、５ミクロン）。勾配：０．１％のトリフルオロ酢酸を含むＨ$_{2}$Ｏ中のＭｅＣＮより、白色固体として生成物を得た。４－［５－ベンジル－６－（２－シアノ－１，１－ジメチル－エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（トリフルオロ酢酸塩）（６．１ｍｇ、１５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．２０－８．１０（ｍ，２Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．０４－６．９３（ｍ，３Ｈ），５．８０（ｓ，２Ｈ），２．８６（ｓ，２Ｈ），１．４７（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４４９．３３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

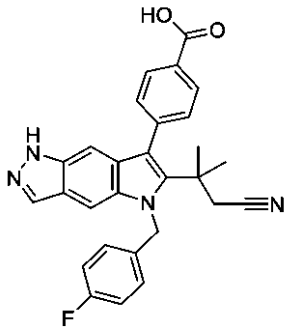
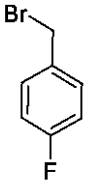
【０６０５】

化合物２９９～３０５

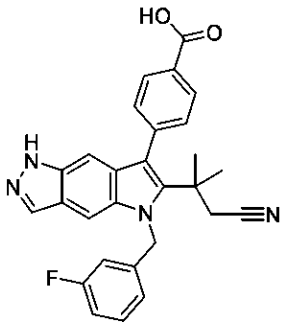
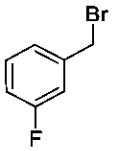
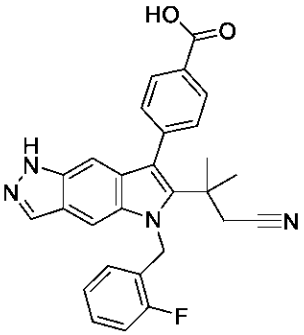
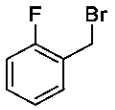
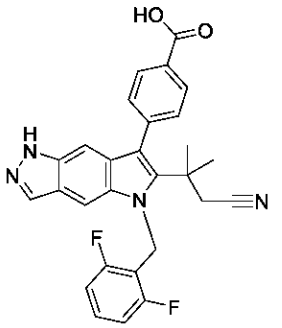
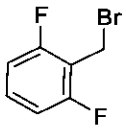
化合物２９９～３０５（表２０）を、中間体Ｃ１９２のアルキル化のための種々のアルキル化剤を使用して、化合物２９８について記載される経路に従って作製した。

【表２０－１】

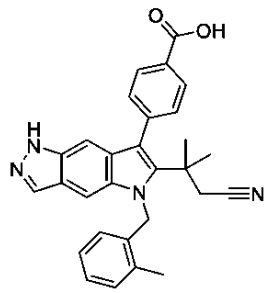
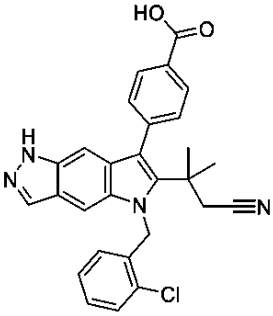
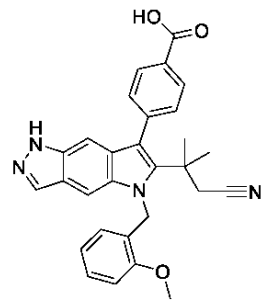
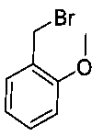
表２０．化合物２９９～３０５の調製方法、構造、および物理化学データ

化合物	構造	アルキル化剤	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
299			^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.18-8.12 (m, 2H), 8.03 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.40 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.11 - 6.92 (m, 5H), 5.79 (s, 2H), 2.87 (s, 2H), 1.47 (s, 6H)。LCMS m/z 467.3$[M+H]^+$。

【表２０－２】

300			^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.21-8.07 (m, 2H), 7.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.38 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 6.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 2.87 (s, 2H), 1.47 (s, 6H)。LCMS m/z 467.34$[M+H]^+$。
301			^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.22-8.10 (m, 2H), 7.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.38 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.20 (m,z 1H), 6.97 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 6.41 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 1.46 (s, 6H); ^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.20-8.10 (m, 2H), 7.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.40 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.20 (ddd, J = 10.5, 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 2H), 6.46 - 6.37 (m, 1H), 5.82 (s, 2H), 2.86 (s, 2H), 1.47 (s, 6H)。LCMS m/z 467.315$[M+H]^+$。
302			^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.21-8.09 (m, 2H), 7.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.38 - 7.25 (m, 2H), 6.99 - 6.88 (m, 3H), 5.87 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 1.55 (s, 6H)。LCMS m/z 485.44$[M+H]^+$。

【表２０－３】

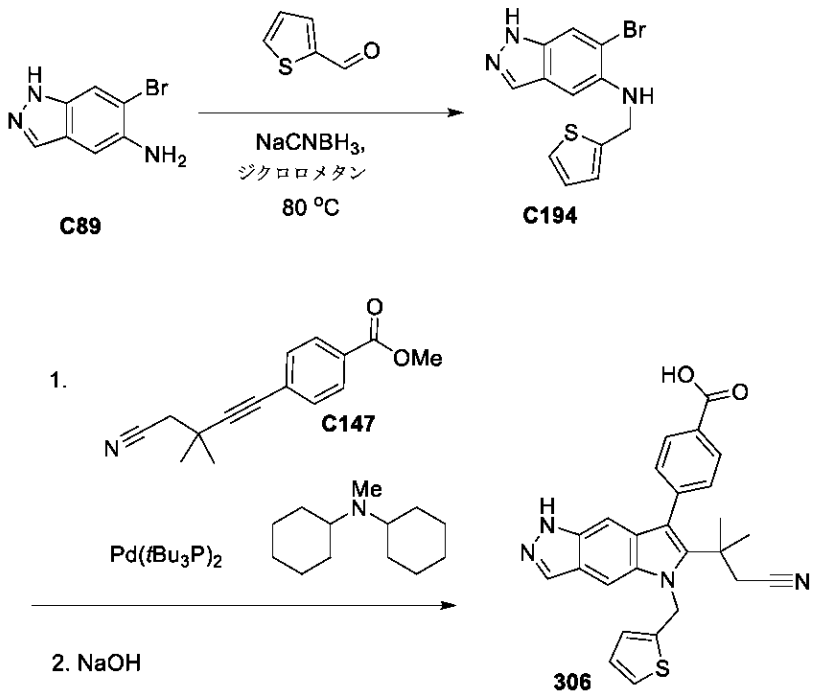
303			^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.19-8.10 (m, 2H), 7.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.31 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.1, 6.9 Hz, 1H), 6.29 - 6.19 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.45 (s, 6H)。LCMS m/z 463.41[M+H]$^+$。
304			^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.21-8.09(m, 2H), 7.97 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 1.45 (s, 6H);^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.25-8.09 (m, 2H), 7.99 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 1.46 (s, 6H)。LCMS m/z 483.34[M+H]$^+$。
305			^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.23-8.08 (m, 2H), 7.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.35 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 9.0, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.72 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.81 (s, 2H), 1.45 (s, 6H)。LCMS m/z 479.44[M+H]$^+$。

【０６０６】

化合物３０６

４－（６－（１－シアノ－２－メチルプロパン－２－イル）－５－（チオフェン－２－イルメチル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）安息香酸（３０６）

【化２４１】



Ａ部：６－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－アミン（２０ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）、チオフェン－２－カルバルデヒド（約１２．７０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｔＢｕ$_3$Ｐ）$_2$（５ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、ポリマー支持酢酸（１０μＬ、０．１８ｍｍｏｌ）を、ＤＣＥ（０．３ｍＬ）中に懸濁した。反応物を、８０℃で１８時間加熱した。反応混合物を濾過し、ビーズをメタノールで洗浄した。混合物を真空中で濃縮し、粗生成物Ｃ１９４をさらに精製することなく次のステップに進めた。

【０６０７】

Ｂ部：粗生成物Ｃ１９４およびメチル４－（４－シアノ－３，３－ジメチル－ブタ－１－イニル）ベンゾエート（３５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（０．４ｍＬ）中に懸濁し、次いでＮａＯＨ（２００μＬの１Ｍ、０．２０ｍｍｏｌ）を添加した。窒素気流を反応バイアルに吹きつけ、Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－シクロヘキサンアミン（５０μＬ、０．２３ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、１１０℃で２４時間加熱した。

【０６０８】

Ｃ部：ＮａＯＨ水溶液（２００μＬの１Ｍ）を反応物に添加し、混合物を６０℃で５時間加熱した。この後、ＬＣ－ＭＳクロマトグラムを得て、生成物の形成を確認した。水およびＣＨＣｌ$_3$：ＩＰＡ（３：１）を添加した。混合物を、ＣＨＣｌ$_3$：ＩＰＡ（３：１）（３回）で抽出した。有機相を、相分離器に通し、合わせて、真空中で濃縮した。逆相ＨＰＬＣによる精製。方法：Ｃ１８　Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅカラム（３０×１５０ｍｍ、５ミクロン）。勾配：０．２％のギ酸を含むＨ$_2$Ｏ中のＭｅＣＮにより、生成物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ８．１０－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．２７（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｔ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄｄ，Ｊ＝５．１，３．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｄｄ，Ｊ＝３．５，１．３Ｈｚ，１Ｈ），５．９０（ｓ，２Ｈ），２．８７（ｓ，２Ｈ），１．５１（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４５５．２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

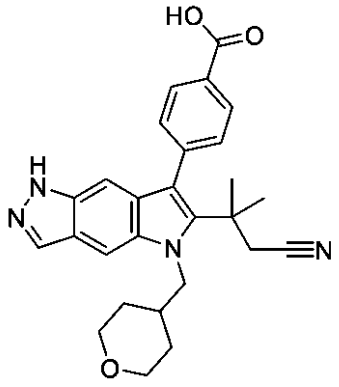
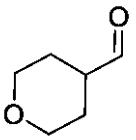
【０６０９】

化合物３０７～３１９

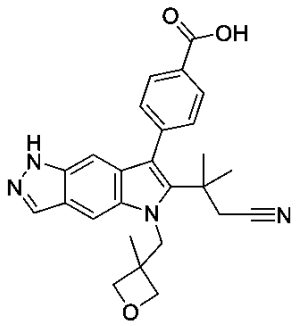
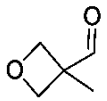
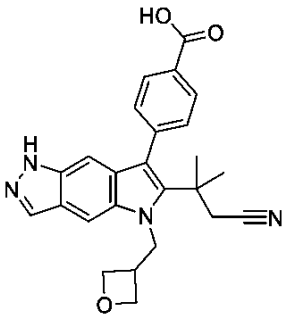
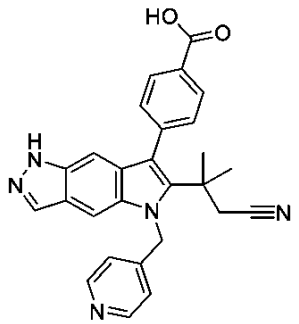
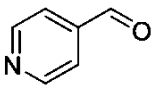
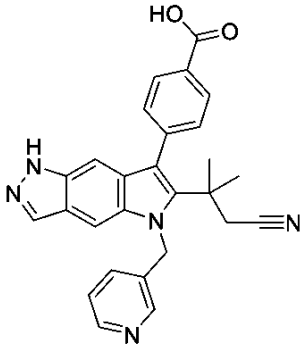
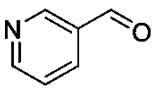
化合物３０７～３１９（表２１）を、化合物３０６の調製について記載される方法を使用して、調製した。

【表２１－１】

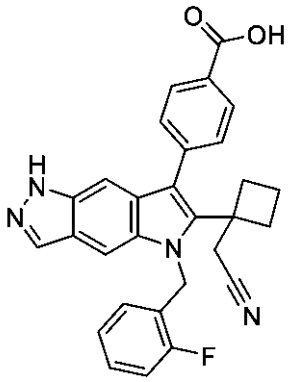
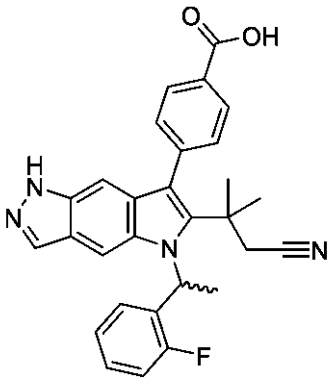
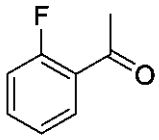
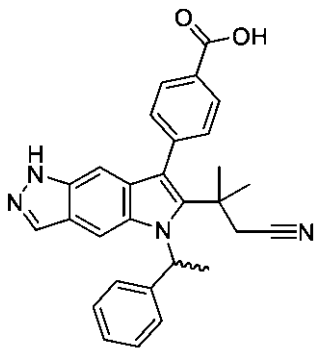
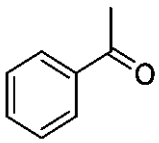
表２１．化合物３０７～３１９の調製方法、構造、物理化学データ

化合物	構造	アルデビドまたはケトン試薬/方法	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
307		 化合物 306 については	^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ8.20 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.18 - 8.14 (m, 1H), 7.62 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.31 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 11.2, 4.0 Hz, 2H), 3.33 (dd, J = 12.5, 10.2 Hz, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.51 - 2.33 (m, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.57 - 1.39 (m, 4H)。LCMS m/z 457.45$[M+H]^+$。

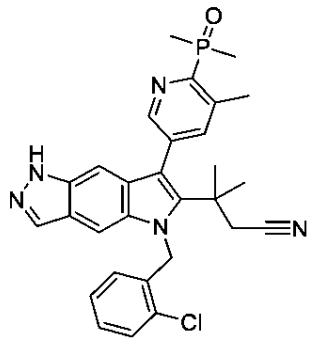
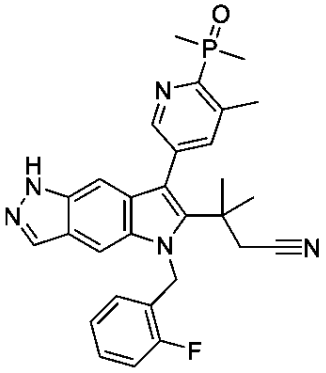
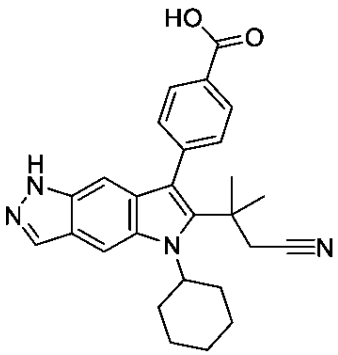
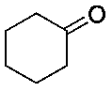
【表２１－２】

308		 化合物 306 については	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.15-8.11 (m, 2H), 8.11 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 3H), 6.96 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.29 - 4.15 (m, 2H), 3.70 - 3.49 (m, 2H), 2.86 (s, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.29 (s, 3H)。LCMS m/z 443.19$[M+H]^+$。
309		 化合物 306 については	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.14 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 2H), 7.73 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 6.91 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.73 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 4H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 1.52 (s, 6H)。LCMS m/z 429.32$[M+H]^+$。
310		 化合物 306 については	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.50-8.42 (m, 2H), 8.15 (d, J = 8.4, 2H), 7.97 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.98 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 2.87 (s, 2H), 1.46 (s, 6H)。LCMS m/z 450.28$[M+H]^+$。
311		 化合物 306 については	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.62 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.16 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 1.48 (s, 6H)。LCMS m/z 450.29$[M+H]^+$。

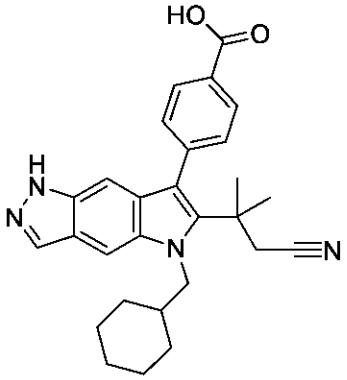
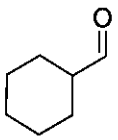
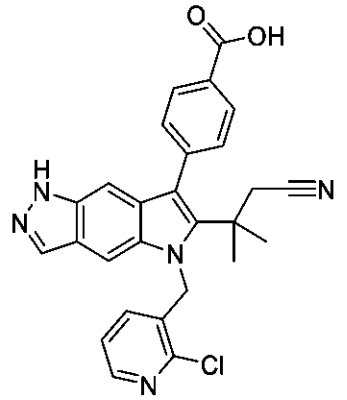
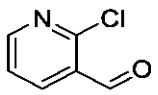
【表２１－３】

312[1]		表の脚注を参照。	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.17-8.09 (m, 2H), 7.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.40 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.97 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.46 - 6.35 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.49 - 2.34 (m, 2H), 2.19 - 2.02 (m, 3H), 1.71 (m, 1H)。LCMS m/z 479.35$[M+H]^+$。
313		 化合物 306 については	^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ12.99 (s, 1H), 12.40 (s, 1H), 8.13 - 7.99 (m, 2H), 7.90 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.43 - 7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.12 (m, 3H), 6.84 - 6.68 (m, 1H), 6.40 - 6.23 (m, 1H), 3.15 - 2.94 (m, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 3H), 1.46 (d, J = 12.6 Hz, 6H)。LCMS m/z 481.34$[M+H]^+$。
314		 化合物 306 については	^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ13.02 (s, 1H), 12.39 (s, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 2H), 7.87 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.22 (m, 3H), 6.93 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 1H), 6.30 - 6.16 (m, 1H), 3.21 - 2.98 (m, 2H), 2.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.47 (d, J = 2.1 Hz, 6H)。LCMS m/z 463.26$[M+H]^+$。

【表２１－４】

315		C188[2]を用いたラロックインドール法	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 1H), 7.52 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.79 (m, 3H), 2.00 - 1.91 (m, 6H), 1.44 (s, 6H)。LCMS m/z 530.29[M+H]$^+$。
316		C188[3]を用いたラロックインドール法	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.72-8.64 (m, 1H), 8.00 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 2H), 6.43 - 6.34 (m, 1H), 5.84 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.83 - 2.75 (m, 3H), 1.95 (dd, J = 13.5, 6.9 Hz, 6H), 1.45 (s, 6H)。LCMS m/z 514.3[M+H]$^+$。
317		 化合物306については	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.16-8.05 (m, 3H), 7.99 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 2H), 6.84 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 4.64 - 4.42 (m, 1H), 2.92 (s, 2H), 2.75 (q, J = 12.2 Hz, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.95 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.59 (dd, J = 23.4, 9.2 Hz, 3H), 1.52 (s, 6H)。LCMS m/z 441.29[M+H]$^+$。

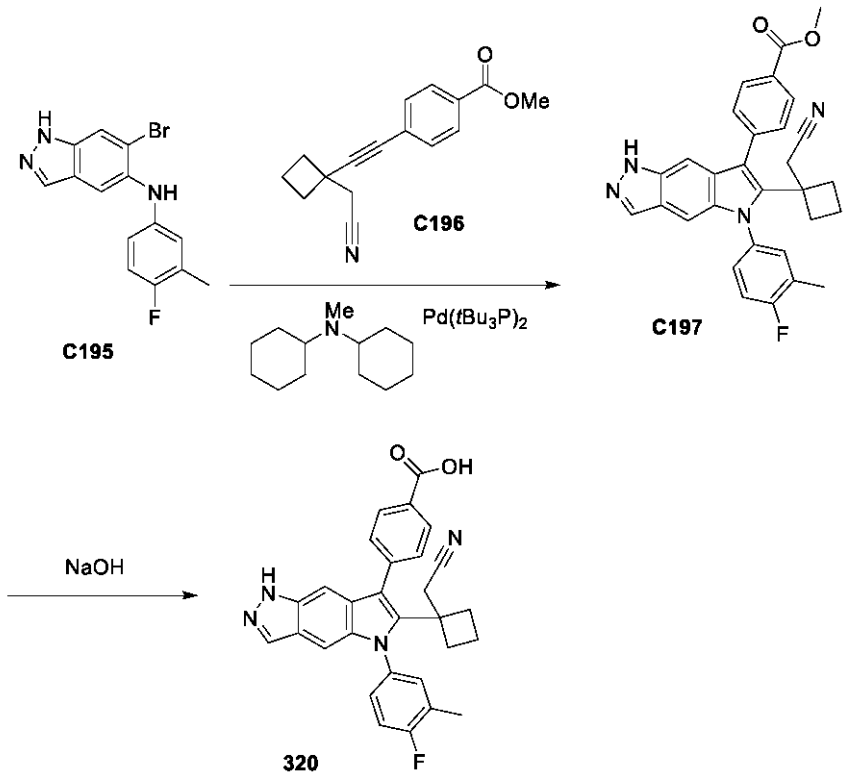
【表２１－５】

318		 化合物306については	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.13-8.09 (m, 2H), 8.08 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 6.92 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.83 - 1.60 (m, 3H), 1.52 (m, 8H), 1.18 (m, 5H)。LCMS m/z 455.29$[M+H]^+$。
319		 化合物306については	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ8.29 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 2H), 7.99 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 1.46 (s, 6H)。LCMS m/z 484.15$[M+H]^+$。

1. ６－ブロモ－Ｎ－［（２－フルオロフェニル）メチル］－１Ｈ－インダゾール－５－アミンとメチル４－［２－［１－（シアノメチル）シクロブチル］エチニル］ベンゾエートＣ１９６との間のラロックインドール環化によって調製した。
2. ６－ブロモ－Ｎ－［（２－クロロフェニル）メチル］－１－テトラヒドロピラン－２－イル－インダゾール－５－アミン。
3. ６－ブロモ－Ｎ－［（２－フルオロフェニル）メチル］－１－テトラヒドロピラン－２－イル－インダゾール－５－アミン。

【０６１０】
化合物３２０
４－［６－［１－（シアノメチル）シクロブチル］－５－（４－フルオロ－３－メチル－フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（３２０）

【化２４２】



化合物３２０を、化合物１２５の調製について記載される方法に従って、Ｃ１９５およびアルキンＣ１９６から調製した。Ｃ１９５を、Ｃ１１６および１－フルオロ－４－ヨード－２－メチル－ベンゼンから調製し、４－［６－［１－（シアノメチル）シクロブチル］－５－（４－フルオロ－３－メチル－フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸を得た。

【０６１１】

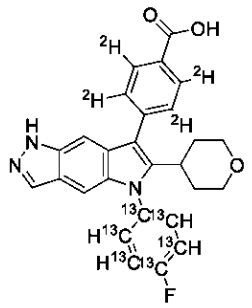
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．９９（ｓ，１Ｈ），１２．６１（ｓ，１Ｈ），８．０９－８．０３（ｍ，２Ｈ），８．０３－７．９７（ｍ，１Ｈ），７．７９－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．２１（ｍ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．１９（ｓ，２Ｈ），２．３９－２．３２（ｍ，３Ｈ），２．３２－２．２（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．４５（ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４７９．２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６１２】

化合物３２１

４－（５－（４－フルオロフェニル－１，２，３，４，５，６－１３Ｃ６）－６－（テトラヒドロピラン－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾイン－２，３，５，６－ｄ$_{4}$酸（３２１）

【化２４３】



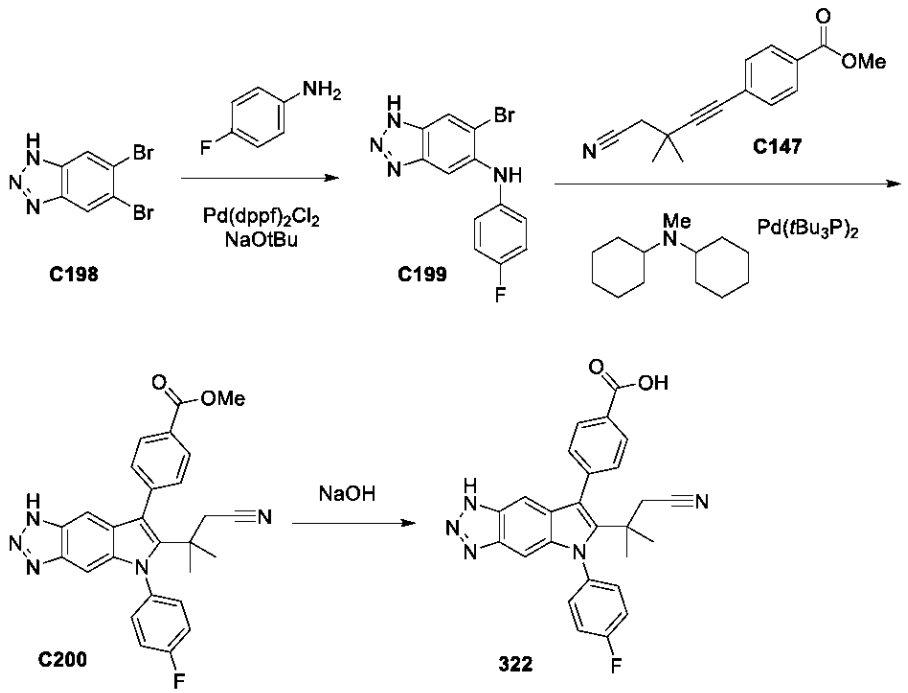
化合物３２１を、化合物Ｓ４および化合物３３の調製について記載される手順を使用して、４－フルオロ－２λ３，３λ３，５λ３，６λ３－ベンゼンアミン－$^{13}C_6$および（４－（エトキシカルボニル）フェニル－２，３，５，６－d_4）ボロン酸を使用して、Ｃ２から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．９９（ｓ，１Ｈ），１２．６０（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９７－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．１８（ｍ，２Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，２Ｈ），３．１７－２．９５（ｍ，３Ｈ），１．７２－１．６１（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４６６．３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１３】

化合物３２２

４－［６－（２－シアノ－１，１－ジメチル－エチル）－５－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］ベンゾトリアゾール－７－イル］安息香酸（３２２）

【化２４４】



ステップ１．６－ブロモ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－５－アミン（Ｃ１９９）の合成

Ｊｏｓｉｐｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１８５ｍｇ、０．２００２ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（１１ｍＬ）中の５，６－ジブロモ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール（５５７ｍｇ、２．０１１ｍｍｏｌ）、４－フルオロアニリン（２３１μＬ

、２．４０７ｍｍｏｌ）、およびｔ－ブトキシドナトリウム（５９０ｍｇ、６．１４ｍｍｏｌ）の脱気溶液に添加した。窒素雰囲気を設定を通して維持し、バイアルを密封した。反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。混合物を、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）に吸収し、４０ｇのＳｉ金カートリッジで精製した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）による精製により、６－ブロモ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－５－アミン（３３８ｍｇ、５４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１５．３５（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．２９－７．０７（ｍ，５Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ３０７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６１４】

ステップ２～３．４－［６－（２－シアノ－１，１－ジメチル－エチル）－５－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］ベンゾトリアゾール－７－イル］安息香酸（３２２）の合成

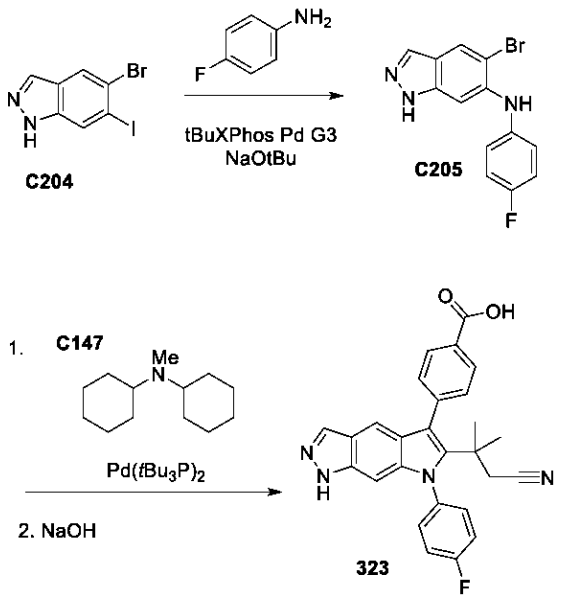
化合物３２２を、化合物１２５の調製について記載される方法を使用して、２つのステップでＣ１９９から調製した。逆相クロマトグラフィー（カラム：Ｃ１８。勾配：０．１％のギ酸を含む水中の１０～１００％ＭｅＣＮ）による精製により、所望の生成物を得た。所望の画分を減圧下で濃縮して乾燥させ、４－［６－（２－シアノ－１，１－ジメチル－エチル）－５－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］ベンゾトリアゾール－７－イル］安息香酸（トリフルオロ酢酸（０．５））（１８．７ｍｇ、５８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１５．４２－１５．００（ｂｓ，１Ｈ），１３．０９（ｓ，１Ｈ），８．１７－８．０９（ｍ，２Ｈ），７．７６－７．６２（ｍ，４Ｈ），７．６２－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．３４－６．７３（ｍ，２Ｈ），２．６４（ｓ，２Ｈ），１．２５（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４５４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６１５】

化合物３２３

４－［６－（２－シアノ－１，１－ジメチル－エチル）－７－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｆ］インダゾール－５－イル］安息香酸（３２３）

【化２４５】



４－［６－（２－シアノ－１，１－ジメチル－エチル）－７－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｆ］インダゾール－５－イル］安息香酸（３２３）の合成

化合物３２３を、化合物３２４の調製について記載される方法を使用して、化合物Ｃ２

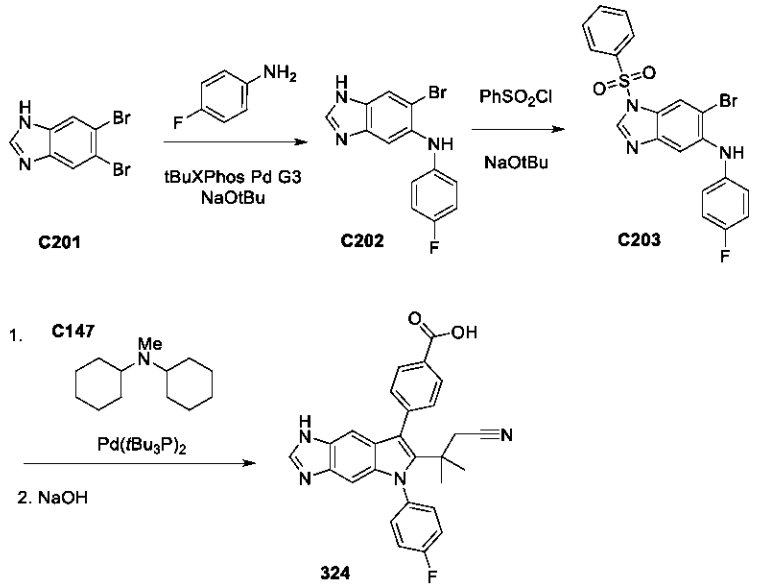
０４から調製した。この実施例では、トシル保護基の添加を省略した。４－［６－（２－シアノ－１，１－ジメチル－エチル）－７－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｆ］インダゾール－５－イル］安息香酸（２９．５ｍｇ、６７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．０６（ｓ，１Ｈ），１２．４９（ｓ，１Ｈ），８．１２－８．０５（ｍ，２Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．４９（ｍ，６Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｔ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．６２（ｓ，２Ｈ），１．２４（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４５３．３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６１６】

化合物３２４

４－［６－（２－シアノ－１，１－ジメチル－エチル）－７－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｆ］インダゾール－５－イル］安息香酸（３２４）

【化２４６】



ステップ１．６－ブロモ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－アミン（Ｃ２０２）の合成

化合物２０２を、化合物Ｃ１９９の調製について記載される方法を使用して、ｔＢｕＸＰｈｏｓＰｄ Ｇ３を使用して、Ｃ２０１をアミノ化することによって調製した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）による精製により、６－ブロモ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－アミン（２７０ｍｇ、３９％）を得た。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ３０６．０１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６１７】

ステップ２．１－（ベンゼンスルホニル）－６－ブロモ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）ベンズイミダゾール－５－アミン（Ｃ２０３）の合成

化合物２０３を、Ｃ４からの化合物Ｃ５の調製について記載される方法を使用して、Ｃ２０２から調製した。Ｓｉ ４０ｇ金カートリッジ上で精製し、ヘプタン中の０～１００％酢酸エチルで溶出して、Ｎ－１およびＮ－２インダゾールで保護された所望の生成物の混合物である１－（ベンゼンスルホニル）－６－ブロモ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）ベンズイミダゾール－５－アミン（１００ｍｇ、４１％）を得た。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４４６．１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６１８】

ステップ３．メチル４－［１－（ベンゼンスルホニル）－６－（２－シアノ－１，１－ジメチル－エチル）－５－（４－フルオロフェニル）ピロロ［２，３－ｆ］ベンズイミダゾール－７－イル］ベンゾエート（３２３）の合成

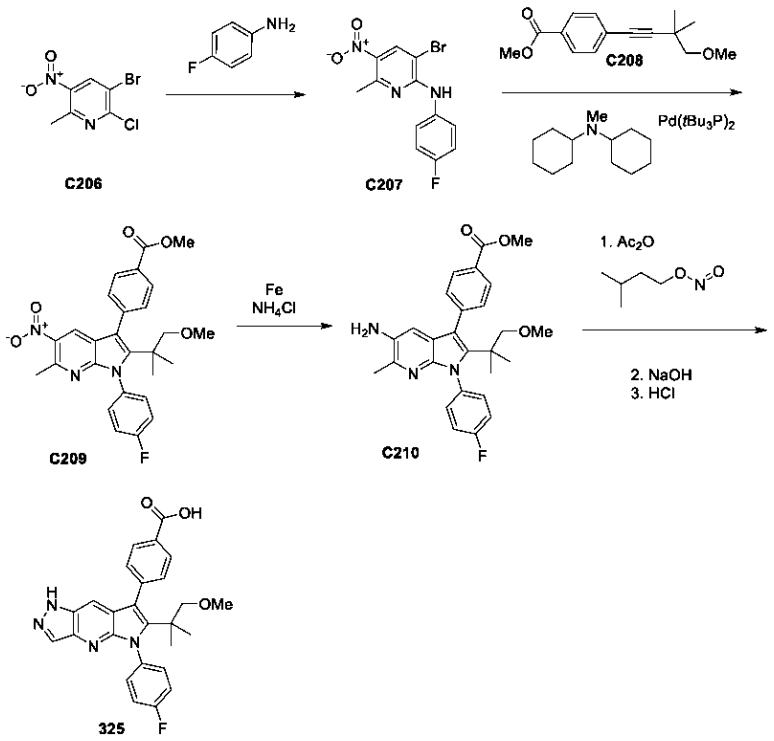
化合物３２４を、化合物１２５の調製について記載される方法を使用して、Ｃ２０３およびＣ１４７から調製した。４－［６－（２－シアノ－１，１－ジメチル－エチル）－５－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］ベンズイミダゾール－７－イル］安息香酸（８．５ｍｇ、２０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．１０（ｓ，２Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），８．１１－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．６９－７．５８（ｍ，４Ｈ），７．５８－７．４６（ｍ，２Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），６．６６（ｓ，１Ｈ），２．６２（ｓ，２Ｈ），１．２４（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４５３．２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６１９】

化合物３２５

４－［４－（４－フルオロフェニル）－５－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル－２，４，１０，１１－テトラザトリシクロ［７．３．０．０３，７］ドデカ－１，３（７），５，８，１１－ペンタエン－６－イル］安息香酸（３２５）

【化２４７】



ステップ１．３－ブロモ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）－６－メチル－５－ニトロ－ピリジン－２－アミン（Ｃ２０７）の合成

１００ｍＬの丸底フラスコに、３－ブロモ－２－クロロ－６－メチル－５－ニトロ－ピリジン（２．６９ｇ、１０．７０ｍｍｏｌ）を充填し、ＤＭＳＯ（２２ｍＬ）を添加した。４－フルオロアニリン（３ｍＬ、３１．６７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１２０℃に加熱した。３０分後、反応混合物を室温まで冷却し、水（５００ｍＬ）に注ぎ、緑色沈殿物を形成した。この沈殿物を真空濾過によって収集し、十分な水で洗浄した。粗材料を、溶出液としてヘプタン中の０～２０％ＥｔＯＡｃを含む８０ｇのシリカゲル金カラムを使用して、カラムクロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を、からし色固体として得た。３－ブロモ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）－６－メチル－５－ニトロ－ピリジン－２－アミン（３．１８８８ｇ、８９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．１４（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄｄｄ，Ｊ＝９．１，５．０，１．７Ｈｚ，２Ｈ），７．２１（ｔｄ，Ｊ＝８．８，１．７Ｈｚ，２Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３２５．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６２０】

ステップ２．メチル４－［１－（４－フルオロフェニル）－２－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）－６－メチル－５－ニトロ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル］ベンゾエート（Ｃ２０９）の合成

化合物Ｃ２０９を、化合物１２５の調製について記載されるように、ラロックインドール環化を使用して、Ｃ２０７およびＣ２０８から調製した。メチル４－［１－（４－フルオロフェニル）－２－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）－６－メチル－５－ニトロ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル］ベンゾエート（３６９．２ｍｇ、５１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．１７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４８－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．２５（ｍ，２Ｈ），４．０１（ｓ，３Ｈ），３．０８（ｓ，３Ｈ），３．０４（ｓ，２Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），１．１６（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４９２．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６２１】

ステップ３．メチル４－［５－アミノ－１－（４－フルオロフェニル）－２－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）－６－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル］ベンゾエート（Ｃ２１０）の合成

０．５～２ｍＬのマイクロ波バイアルに、メチル４－［１－（４－フルオロフェニル）－２－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）－６－メチル－５－ニトロ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル］ベンゾエートＣ２０９（３０ｍｇ、０．０６０５７ｍｍｏｌ）、NH_4Cl（１８ｍｇ、０．３３６５ｍｍｏｌ）、および鉄（２１ｍｇ、０．３７６０ｍｍｏｌ）を充填した。ＭｅＯＨ（２５０μＬ）を添加し、反応物を、週末にわたって８０℃に加熱した。帰還時には、すべての出発材料が消費されていた。水（５ｍＬ）およびジクロロメタン（５ｍＬ）を添加し、混合物を相分離器に通過させた。溶媒を蒸発させ、粗材料を最小量のＤＭＳＯ中に取り込み、１５．５ｇの金Ｃ１８カラム上の０．２％のギ酸を含む水中の１０～１００％アセトニトリルの勾配を使用して、逆相クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を、白色固体として得た。メチル４－［５－アミノ－１－（４－フルオロフェニル）－２－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）－６－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル］ベンゾエート（１３．０ｍｇ、４１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．１２（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．７Ｈｚ，２Ｈ），７．５７－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．４５（ｄｔ，Ｊ＝６．６，３．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．０７（ｓ，３Ｈ），３．０３（ｓ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），１．１２（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４６２．１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６２２】

４－［４－（４－フルオロフェニル）－５－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル－２，４，１０，１１－テトラザトリシクロ［７．３．０．０３，７］ドデカ－１，３（７），５，８，１１－ペンタエン－６－イル］安息香酸（３２５）

１ドラムのバイアルに、メチル４－［５－アミノ－１－（４－フルオロフェニル）－２－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）－６－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル］ベンゾエート（１３ｍｇ、０．０２４８１ｍｍｏｌ）およびＫＯＡｃ（３ｍｇ、０．０３０５７ｍｍｏｌ）を充填した。クロロホルム（２５０μＬ）を添加し、混合物を６５℃で３０分間撹拌した。次いで、無水酢酸（７μＬ、０．０７４１９ｍｍｏｌ）を滴加し、続いて亜硝酸イソアミル（４μＬ）を滴加した。混合物を、３時間撹拌させた。１，４，７，１０，１３，１６－ヘキサオキサシクロオクタデカン（１ｍｇ、０．００３７８３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を、６５℃で一晩撹拌した。反応混合物を、水（５ｍＬ）で洗浄し、相分離器に通過させた。有機相を収集し、溶媒を蒸発させた。粗材料を、ＴＨＦ（２４０μＬ）およびＭｅＯＨ（１２０μＬ）中に取り込み、ＮａＯＨ（１４　μＬの１Ｍ、０．１４９０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を５０℃に加熱した。３０分後、反応はＬＣＭＳによって完了した。溶媒を蒸発させ、粗材料を最小量の水中に取

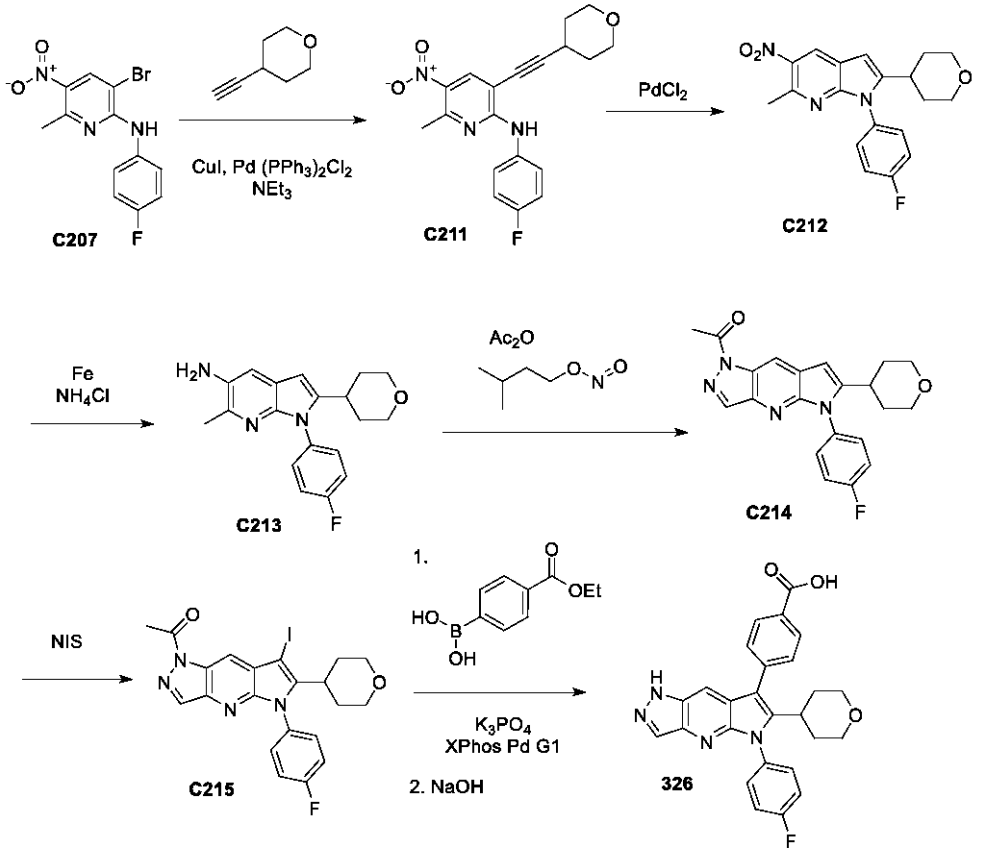
り込んだ。ＨＣｌ（１４９μＬの１Ｍ、０．１４９０ｍｍｏｌ）を添加し、沈殿物を形成した。溶媒を蒸発させ、粗材料を最小量のＤＭＳＯ中に取り込んだ。逆相クロマトグラフィーによる精製により、１５．５ｇの金Ｃ１８カラム上の０．２％のギ酸を含む水中の１０～１００％アセトニトリルの勾配を使用して、オフホワイト色の固体として所望の生成物を得た。４－［４－（４－フルオロフェニル）－５－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）－２，４，１０，１１－テトラザトリシクロ［７．３．０．０３，７］ドデカ－１，３（７），５，８，１１－ペンタエン－６－イル］安息香酸（３．３ｍｇ、２６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．１５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｄｔ，Ｊ＝９．３，３．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１１－３．０２（ｍ，５Ｈ），１．１９（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４５９．１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６２３】

化合物３２６

４－［４－（４－フルオロフェニル）－５－テトラヒドロピラン－４－イル－２，４，１０，１１－テトラザトリシクロ［７．３．０．０３，７］ドデカ－１，３（７），５，８，１１－ペンタエン－６－イル］安息香酸（３２６）

【化２４８】



ステップ１．Ｎ－（４－フルオロフェニル）－６－メチル－５－ニトロ－３－（２－テトラヒドロピラン－４－イルエチニル）ピリジン－２－アミン（Ｃ２１１）

化合物２１１を、Ｃ２の調製について記載される方法に従って、薗頭カップリングによってＣ２０７から調製した。Ｎ－（４－フルオロフェニル）－６－メチル－５－ニトロ－３－（２－テトラヒドロピラン－４－イルエチニル）ピリジン－２－アミン（１．０１３２ｇ、６５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．９０（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝８．７，５．１Ｈｚ，２Ｈ），７．２６－７．１５（ｍ，２Ｈ），３．８３（ｄｔ，Ｊ＝１１．３，４．２Ｈｚ，２Ｈ），３．４

６（ｔ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０５－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），１．９５－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．６２（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ３５６．０４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６２４】

ステップ２．１－（４－フルオロフェニル）－６－メチル－５－ニトロ－２－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（Ｃ２１２）の合成

１００ｍＬの丸底フラスコに、Ｎ－（４－フルオロフェニル）－６－メチル－５－ニトロ－３－（２－テトラヒドロピラン－４－イルエチニル）ピリジン－２－アミン（９５７ｍｇ、２．６４９ｍｍｏｌ）およびＰｄＣｌ$_{2}$（１６０ｍｇ、０．９０２３ｍｍｏｌ）を充填した。ＭｅＣＮ（３１ｍＬ）を添加し、反応物を５０℃に加熱した。２４時間後、反応はＬＣＭＳによって完了した。溶媒を蒸発させ、粗材料を、溶出液としてヘプタン中の０～３０％ＥｔＯＡｃを含む４０ｇのシリカゲル金カラムを使用して、カラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を、淡橙色固体として得た。１－（４－フルオロフェニル）－６－メチル－５－ニトロ－２－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（５３４．４ｍｇ、５４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７２（ｓ，１Ｈ），７．６０－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４５（ｔｄ，Ｊ＝８．６，１．７Ｈｚ，２Ｈ），６．６８（ｓ，１Ｈ），３．８４（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２８－３．１７（ｍ，２Ｈ），２．８５（ｐ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），１．７８－１．５８（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ３５６．０４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６２５】

ステップ３．１－（４－フルオロフェニル）－６－メチル－２－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－アミン（Ｃ２１３）の合成

１０～２０ｍＬのマイクロ波バイアルに、１－（４－フルオロフェニル）－６－メチル－５－ニトロ－２－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（５３０ｍｇ、１．４２３ｍｍｏｌ）、ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（１０３０ｍｇ、１９．２６ｍｍｏｌ）、および鉄（８５０ｍｇ、１５．２２ｍｍｏｌ）を充填した。ＭｅＯＨ（８ｍＬ）を添加し、反応物を、３６時間にわたって８０℃に加熱した。反応物を濾過し、固体を過剰のＭｅＯＨおよびＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$で洗浄した。濾液を蒸発させ、粗材料を最小量のＤＭＳＯ中に取り込み、５０ｇの金Ｃ１８カラム上の０．２％のギ酸を含む水中の１０～１００％アセトニトリルの勾配を使用して、逆相クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を、淡茶色固体として得た。１－（４－フルオロフェニル）－６－メチル－２－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－アミン（１２５．５ｍｇ、２４％）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ３２６．０８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６２６】

ステップ４．１－［４－（４－フルオロフェニル）－５－テトラヒドロピラン－４－イル－２，４，１０，１１－テトラザトリシクロ［７．３．０．０３，７］ドデカ－１（９），２，５，７，１１－ペンタエン－１０－イル］エテノン（Ｃ２１４）の合成

１－（４－フルオロフェニル）－６－メチル－２－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－アミン（１２５ｍｇ、０．３８４２ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（１１６ｍｇ、１．１８２ｍｍｏｌ）、および１，４，７，１０，１３，１６－ヘキサオキサシクロオクタデカン（２１７ｍｇ、０．８２１０ｍｍｏｌ）。クロロホルム（５ｍＬ）を添加し、続いて無水酢酸（１１０μＬ、１．１６６ｍｍｏｌ）および亜硝酸イソアミル（１１０μＬ、０．８１８８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を６０℃に加熱した。６日後、溶液を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$で洗浄し、混合物を相分離器に通過させた。有機相を収集し、溶媒を蒸発させた。粗材料を、溶出液としてヘプタン中の０～４０％ＥｔＯＡｃを含む２４ｇのシリカゲル金カラムを使用して、カラムクロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を、淡黄色固体として得た。１－［４－（４－フルオロフェニル）－５－テトラヒドロピラン－４－イル－２，４，１０，１１－テトラザトリシクロ［７．３．０．０３，７］ドデカ－１（９），２，５，７，１１－ペンタエン－１０－イル］エタノ

ン（２６．３ｍｇ、１８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８１（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６３－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．４３（ｍ，２Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９０－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．２１（ｍ，２Ｈ），３．００－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），１．７６－１．６６（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３７９．０３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６２７】

ステップ５．４－［４－（４－フルオロフェニル）－５－テトラヒドロピラン－４－イル－２，４，１０，１１－テトラザトリシクロ［７．３．０．０３，７］ドデカ－１，３（７），５，８，１１－ペンタエン－６－イル］安息香酸（３２６）の合成

２０ｍＬのシンチレーションバイアルに、１－［４－（４－フルオロフェニル）－５－テトラヒドロピラン－４－イル－２，４，１０，１１－テトラザトリシクロ［７．３．０．０３，７］ドデカ－１（９），２，５，７，１１－ペンタエン－１０－イル］エタノン（２５ｍｇ、０．０６６０７ｍｍｏｌ）およびＮＩＳ（４５ｍｇ、０．２０００ｍｍｏｌ）を充填した。ＤＣＭ（２０００μＬ）を添加し、反応物を室温で撹拌した。溶媒を蒸発させ、粗材料を、溶出液としてヘプタン中の０～４０％ＥｔＯＡｃを１２ｇのシリカゲル金カラムを使用して、カラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物Ｃ２１５を、さらに精製することなく、次のステップに使用した。

【０６２８】

０．５～２ｍＬのマイクロ波バイアルに、１－［４－（４－フルオロフェニル）－６－ヨード－５－テトラヒドロピラン－４－イル－２，４，１０，１１－テトラザトリシクロ［７．３．０．０３，７］ドデカ－１（９），２，５，７，１１－ペンタエン－１０－イル］エテノン、（４－エトキシカルボニルフェニル）ボロン酸（３０ｍｇ、０．１５４６ｍｍｏｌ）、および$K_{3}PO_{4}$（６５ｍｇ、０．３０６２ｍｍｏｌ）を充填した。ジオキサン（２５０μＬ）および水（５０μＬ）を添加し、N_{2}で１０分間脱気した。次いで、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ１（５ｍｇ、０．００６４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を８０℃に加熱した。２．５時間後、水（５ｍＬ）およびジクロロメタン（５ｍＬ）を添加し、混合物を相分離器に通過させた。有機相を収集し、溶媒を蒸発させた。粗材料を、次の反応に直接供した。

【０６２９】

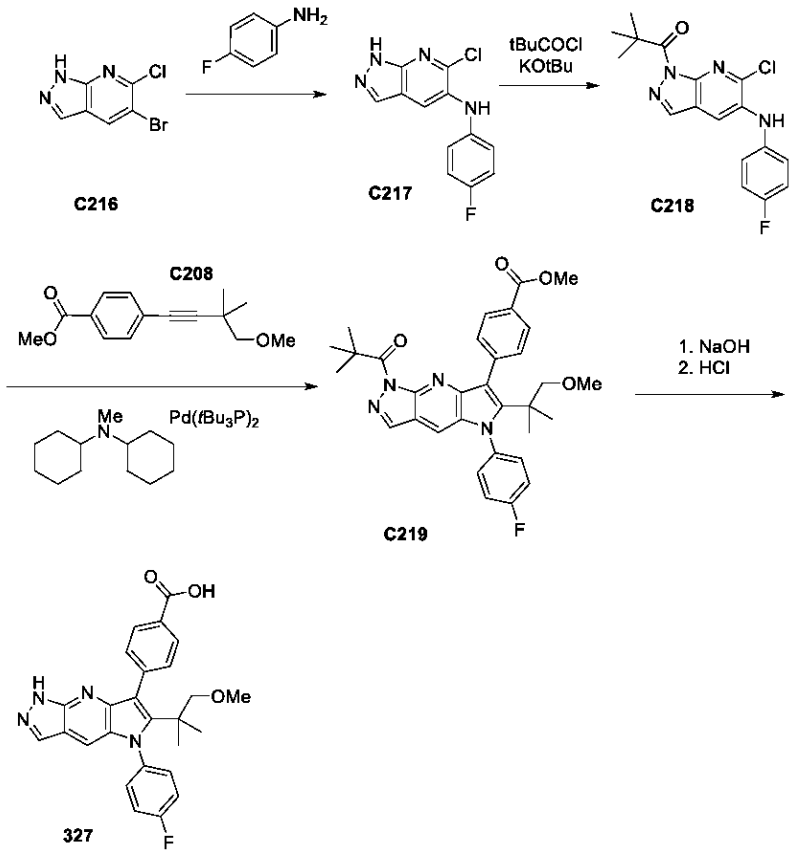
２０ｍＬのシンチレーションバイアルに、粗反応混合物を充填し、ＴＨＦ（１０００μＬ）およびＭｅＯＨ（５００μＬ）に溶解させた。ＮａＯＨ（３９６μＬの１Ｍ、０．３９６０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を５０℃に加熱した。３０分後、反応はＬＣＭＳによって完了した。溶媒を蒸発させ、粗材料を最小量の水中に取り込んだ。ＨＣｌ（３９６μＬの１Ｍ、０．３９６０ｍｍｏｌ）を添加し、沈殿物を形成した。溶媒を蒸発させ、粗材料を最小量のＤＭＳＯ中に取り込み、１５．５ｇの金Ｃ１８カラム上の０．２％のギ酸改質剤を含む水中の１０～１００％アセトニトリルの勾配を使用して、逆相クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を、白色固体として得た。４－［４－（４－フルオロフェニル）－５－テトラヒドロピラン－４－イル－２，４，１０，１１－テトラザトリシクロ［７．３．０．０３，７］ドデカ－１，３（７），５，８，１１－ペンタエン－６－イル］安息香酸（２．５ｍｇ、８％）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６３０】

化合物３２７

４－［１０－（４－フルオロフェニル）－１１－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル－２，４，５，１０－テトラザトリシクロ［７．３．０．０３，７］ドデカ－１，３（７），５，８，１１－ペンタエン－１２－イル］安息香酸（３２７）

【化２４９】



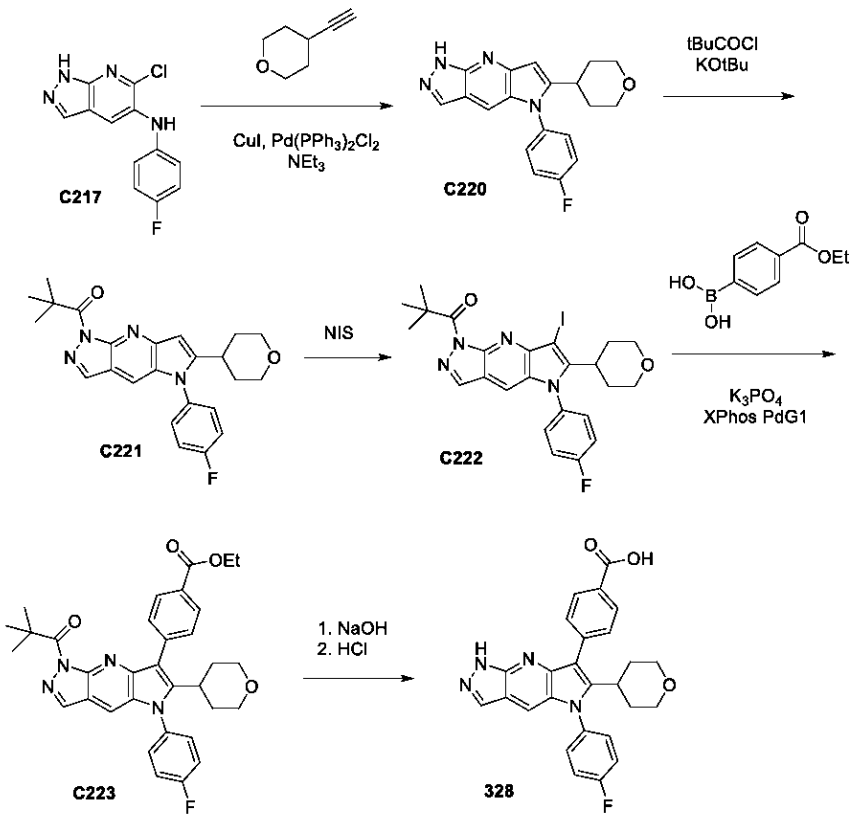
化合物３２７を、化合物１２５の調製について記載される方法を使用して、Ｃ２１８から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．１４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．６５－７．５２（ｍ，４Ｈ），７．４３－７．３４（ｍ，３Ｈ），３．３９－３．２７（ｍ，５Ｈ），１．２０（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４５９．１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６３１】

化合物３２８

４－［１０－（４－フルオロフェニル）－１１－（２－テトラヒドロピラン－４－イル－２，４，５，１０－テトラザトリシクロ［７．３．０．０３，７］ドデカ－１，３（７），５，８，１１－ペンタエン－１２－イル］安息香酸（３２８）

【化２５０】



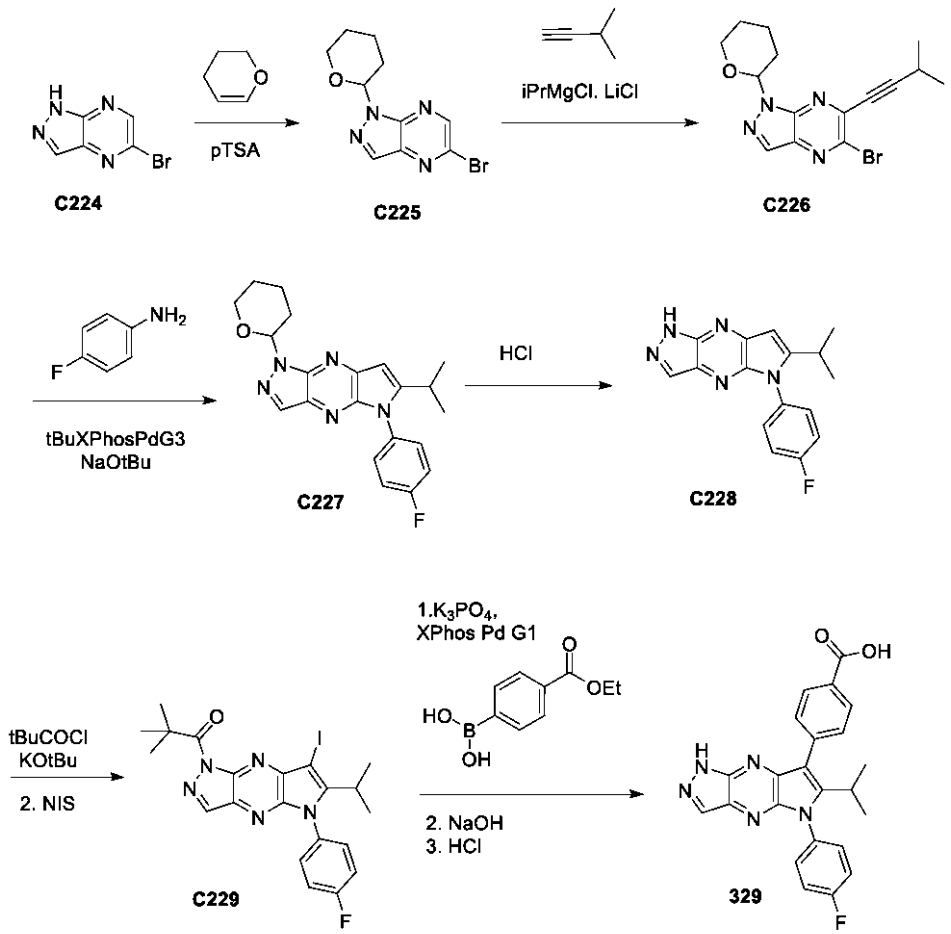
化合物３２８を、化合物１０８の調製について記載される方法を使用して、Ｃ２１７から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．１４（ｓ，１Ｈ），１２．９７（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，３Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝８．５，４．９Ｈｚ，４Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），３．７４（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１８－３．０４（ｍ，３Ｈ），１．７７－１．６５（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６３２】

化合物３２９

４－［１０－（４－フルオロフェニル）－１－イソプロピル－２，４，５，８，１０－ペンタザトリシクロ［７．３．０．０３，７］ドデカ－１，３（７），５，８，１１－ペンタエン－１２－イル］安息香酸（３２９）

【化２５１】



ステップ１．５－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（Ｃ２２５）の合成

ジクロロメタン（２２ｍＬ）中の５－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１．３１５ｇ、６．６０８ｍｍｏｌ）および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（１．８ｍＬ、１９．７３ｍｍｏｌ）の溶液に、ｐ－ＴｓＯＨ（水（１））（１２６ｍｇ、０．６６２４ｍｍｏｌ）を添加した。

【０６３３】

反応物を、室温で一晩撹拌し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液でクエンチした。相を分離し、水相をジクロロメタンで２回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（１００：０～５０：５０）で溶出するシリカゲルカートリッジ（４０ｇのカラム）による精製により、５－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１．６７ｇ、８７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．５５（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），６．０２（ｄｄ，Ｊ＝１０．３，２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７４（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．６４（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ２９６．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３４】

ステップ２：５－ブロモ－６－（３－メチルブタ－１－イニル）－１－テトラヒドロピラン－２－イル－４，７－ジヒドロピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（Ｃ２２６）の合成

５－ブロモ－６－（３－メチルブタ－１－イニル）－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン

室温で、ＴＨＦ（１．０ｍＬ）中の３－メチルブタ－１－イン（７２ｍｇ、１．０５７ｍｍｏｌ）の溶液に、クロロ（イソプロピル）マグネシウムクロロリチウム（５９８μＬの１．３Ｍ、０．７７７４ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。混合物を１５分間撹拌した後、反応物を４０℃で４５分間加熱し、－７８℃まで冷却した。ＴＨＦ（１．０ｍＬ）中の５－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１００ｍｇ、０．３５３２ｍｍｏｌ）の溶液を滴加した。反応物を－７８℃で３０分間撹拌し、次いで０℃まで加温し、３０分間撹拌した。混合物を室温に加温し、１時間撹拌した後、６５℃で４５分間加熱した。生成物を、その後の反応で直ちに使用した。５－ブロモ－６－（３－メチルブタ－１－イニル）－１－テトラヒドロピラン－２－イル－４，７－ジヒドロピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１２４ｍｇ、８０％）　ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３５１．０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６３５】

ステップ３～９．４－［１０－（４－フルオロフェニル）－１１－イソプロピル－２，４，５，８，１０－ペンタザトリシクロ［７．３．０．０３，７］ドデカ－１，３（７），５，８，１１－ペンタエン－１２－イル］安息香酸（３２９）の合成

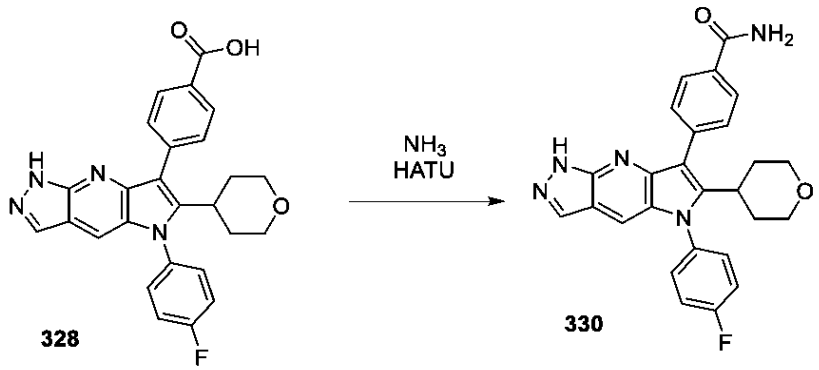
化合物３２９を、Ｃ２からのＳ３の調製、次いで化合物１０７の調製のために記載されるように、Ｃ２２６から調製した。ＨＣｌによる処理によるＴＨＰ保護基の除去のための追加のステップを行った。４－［１０－（４－フルオロフェニル）－１１－イソプロピル－２，４，５，８，１０－ペンタザトリシクロ［７．３．０．０３，７］ドデカ－１，３（７），５，８，１１－ペンタエン－１２－イル］安息香酸（５．３ｍｇ、１３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．６１（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７２－７．６５（ｍ，４Ｈ），７．５３－７．４４（ｍ，２Ｈ），３．３４－３．２７（水ピークを重複，ｍ，１Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４１６．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６３６】

化合物３３０

４－［１０－（４－フルオロフェニル）－１１－テトラヒドロピラン－４－イル－２，４，５，１０－テトラザトリシクロ［７．３．０．０３，７］ドデカ－１，３（７），５，８，１１－ペンタエン－１２－イル］ベンズアミド（３３０）

【化２５２】



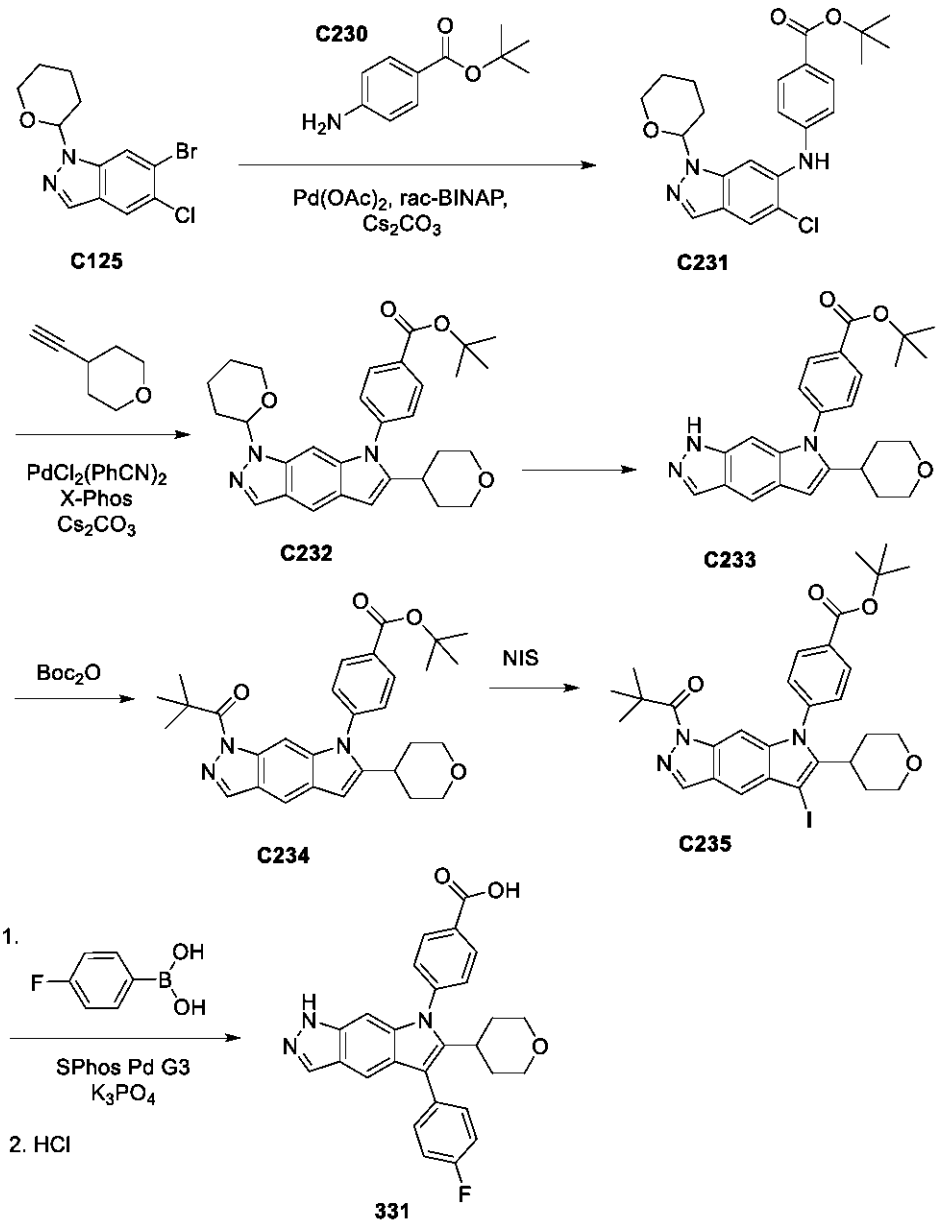
化合物３３０を、化合物１２８の調製について記載される方法を使用して、化合物３２８から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．３９（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），８．１２－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．７２－７．６１（ｍ，４Ｈ），７．５４－７．４３（ｍ，２Ｈ），３．７９（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，３．９Ｈｚ，２Ｈ），３．１９（ｔｄ，Ｊ＝１１．６，２．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１５－３．０４（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．６５（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４５６．３７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６３７】

化合物３３１

４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（３３１）

【化２５３】



ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル４－［（５－クロロ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－インダゾール－６－イル）アミノ］ベンゾエート（Ｃ２３１）の合成

３０ｍＬのマイクロ波バイアル中に、６－ブロモ－５－クロロ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－インダゾール（１ｇ、３．１６９ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノベンゾエート（７４８ｍｇ、３．８７１ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（１４２ｍｇ、０．１５５１ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－ＢＩＮＡＰ（１２０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、およびCs_2CO_3（１．６３ｇ、５．０３ｍｍｏｌ）を充填した。ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－アミノベンゾエート（７４８ｍｇ、３．８７１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、N_2を用いて気泡化した。バイアルを密封し、８０℃で１０時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃおよび水中で分配し、ＥｔＯＡｃ（３回）で抽出した。有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲル、ＥｔＯＡｃ／ヘプタン０～５０％）、次いで２回目（２４ｇのシリカゲル、ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ０～３０％）による精製により、生成物を得た。

ｔｅｒｔ－ブチル４－［（５－クロロ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－インダゾール－６－イル）アミノ］ベンゾエート（９４８ｍｇ、７０％）^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．９９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｔ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．４６（ｓ，１Ｈ），５．５８（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０８－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．８３－３．５３（ｍ，１Ｈ），２．５２（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．３，１０．１，６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２４－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．６２（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４２８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６３８】

ステップ２．ｔｅｒｔ－ブチル４－（１－テトラヒドロピラン－２－イル－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［３，２－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエート（Ｃ２３２）の合成

３０ｍＬのマイクロ波チューブに、$PdCl_2(PhCN)_2$（４２ｍｇ、０．１０９５ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（１５７ｍｇ、０．３２９３ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．８ｇ、５．５２５ｍｍｏｌ）、およびアセトニトリル（５ｍＬ）を充填した。混合物を、N_2を用いて気泡化した。アセトニトリル（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［（５－クロロ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－インダゾール－６－イル）アミノ］ベンゾエート（９４０ｍｇ、２．１９７ｍｍｏｌ）を添加した。５分後、アセトニトリル（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［（５－クロロ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－インダゾール－６－イル）アミノ］ベンゾエート（９４０ｍｇ、２．１９７ｍｍｏｌ）を添加した。バイアルを密封し、８０℃で３時間加熱した。混合物を濃縮した。残渣を水中に懸濁し、８ｍＬの１Ｎ ＨＣｌを添加した。混合物を、ＤＣＭ（３回）で抽出した。有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇのシリカゲル、ＥｔＯＡｃ／ヘプタン０～５０％）により、生成物を得た。ｔｅｒｔ－ブチル４－（１－テトラヒドロピラン－２－イル－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［３，２－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエート（４４８ｍｇ、３７％）^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．２５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－３．８５（ｍ，３Ｈ），３．７７－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．３５（ｔｔ，Ｊ＝１１．６，２．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８７（ｔｄ，Ｊ＝１１．２，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６２（ｍ，１Ｈ），２．２６－１．７３（ｍ，８Ｈ），１．６８（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ５０２．２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６３９】

ステップ３．ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエート（Ｃ２３３）の合成

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（１－テトラヒドロピラン－２－イル－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［３，２－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエート（２２２ｍｇ、０．４０４９ｍｍｏｌ）の溶液に、メタノール（塩酸塩）（３ｍＬの１．２５Ｍ、３．７５０ｍｍｏｌ）（ＭｅＯＨ中のＨＣｌ）を添加した。混合物を密封バイアルに入れ、５０℃で３時間撹拌した。混合物をドライアイスで冷却し、２－メチルプロパン－２－オレート（カリウムイオン（１））（１．３ｍＬの１Ｍ、１．３００ｍｍｏｌ）を中和した（ｐＨ約９）。混合物を蒸発させた。残渣をＤＣＭに溶解し、ブラインを添加した。混合物を、ＤＣＭ（３回）で抽出した。有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー（４ｇのシリカゲル、ＥｔＯＡｃ／ヘプタン０～５０％）による精製により、生成物を得た。白色固体。ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエート（１３１ｍｇ、６７％）^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ク

ロロホルム－ｄ）δ１０．１１（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．０２（ｑ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．６，４．２，２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．４９－３．２６（ｍ，２Ｈ），２．８９（ｄｄｔ，Ｊ＝１５．３，１１．０，４．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９４－１．７０（ｍ，４Ｈ），１．６７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４１８．２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６４０】

ステップ４．ｔｅｒｔ－ブチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［３，２－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ２３４）の合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエート（５０ｍｇ、０．１０６１ｍｍｏｌ）および２，２－ジメチルプロパノイル２，２－ジメチルプロパノエート（２ｍＬ、９．８５８ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で９０分間加熱した。混合物を真空中で、７０℃で蒸発させた。残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液中に懸濁し、ＤＣＭ（３回）で抽出した。有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー（２×４ｇのシリカゲル、０～３０％）により、白色固体として生成物を得た。ｔｅｒｔ－ブチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［３，２－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（５７ｍｇ、１０７％）^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．２１－８．１０（ｍ，２Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．２９（ｍ，２Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，３．７Ｈｚ，２Ｈ），３．２６（ｔｄ，Ｊ＝１１．６，２．７Ｈｚ，２Ｈ），２．８８－２．７２（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．６３（ｍ，４Ｈ），１．５９（ｓ，９Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ５０２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６４１】

ステップ５．ｔｅｒｔ－ブチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－ヨード－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［３，２－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（Ｃ２３５）の合成

ＤＣＭ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［３，２－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（１２４ｍｇ、０．２４７２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＩＳ（１１５ｍｇ、０．５１１１ｍｍｏｌ）を添加した。１０分後、反応をＬＣＭＳによって完了させた。３０分後、混合物を２×４ｇのシリカゲルに充填し、溶出液としてヘプタン中の０～３０％ＥｔＯＡｃで溶出した。ｔｅｒｔ－ブチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－ヨード－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［３，２－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（１５４ｍｇ、９９％）^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３４－８．１６（ｍ，３Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），４．０３（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，４．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３４（ｔｄ，Ｊ＝１１．８，１．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｔｔ，Ｊ＝１２．４，３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．４８（ｑｄ，Ｊ＝１２．６，４．４Ｈｚ，２Ｈ），１．６９（ｓ，９Ｈ），１．６５－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．５５（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ６２８．２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６４２】

ステップ６．ｔｅｒｔ－ブチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［３，２－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエートの合成

３０ｍＬのマイクロ波バイアルに、ｔｅｒｔ－ブチル４－［１－（２，２－ジメチルプ

ロパノイル）－５－ヨード－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［３，２－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（６３ｍｇ、０．１００４ｍｍｏｌ）、（４－フルオロフェニル）ボロン酸（３７ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（７４ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）およびＳＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（６ｍｇ、０．００７６７０ｍｍｏｌ）を充填した。ジオキサン（７ｍＬ）および水（２００μＬ）を添加した。懸濁液を、N_2を用いて気泡化した。バイアルを密閉し、マイクロ波下で、１００℃で２時間加熱し、室温まで冷却し、蒸発させた。残渣を水中に懸濁し、ＤＣＭ（３回）で抽出した。有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー（４ｇのシリカゲル、ＥｔＯＡｃ／ヘプタン０～３０％）により、生成物を得た。ｔｅｒｔ－ブチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［３，２－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（５８．７ｍｇ、９８％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．２５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｔ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．４２（ｍ，４Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），３．９０－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．２０（ｔｄ，Ｊ＝１１．８，１．９Ｈｚ，２Ｈ），２．９７（ｔｔ，Ｊ＝１２．３，３．５Ｈｚ，１Ｈ），１．９３－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．７０（ｓ，９Ｈ），１．６５（ｍ，２Ｈ），１．５５（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５９５．４２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６４３】

ステップ７．４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（３３１）の合成

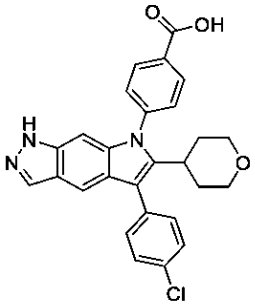
ＴＨＦ（２ｍＬ）およびH_2O（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［３，２－ｆ］インダゾール－７－イル］ベンゾエート（５８．７ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）の溶液を、ＬｉＯＨ（２００μＬの５Ｍ、１．０ｍｍｏｌ）で１８時間処理した。混合物を濃縮した。残渣をＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶解し、６Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、ＤＭＳＯ（１ｍＬ）で希釈し、綿プラグを通して濾過した。濾液を、逆ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ、アセトニトリル／水／０．１％　ＴＦＡ　０～９０％）によって精製した。純粋な画分を収集し、凍結乾燥して、生成物を得た。４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（トリフルオロ酢酸塩）（２７．９ｍｇ、４０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．５３（ｓ，１Ｈ），８．３１－８．１４（ｍ，２Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７７－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．４７（ｍ，３Ｈ），７．４６－７．３０（ｍ，２Ｈ），６．７９（ｓ，１Ｈ），３．８３－３．４９（ｍ，２Ｈ），３．０８（ｔｄ，Ｊ＝１１．２，４．３Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｐ，Ｊ＝８．４，７．６Ｈｚ，１Ｈ），１．６５（ｄｄ，Ｊ＝８．０，３．３Ｈｚ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４５６．２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６４４】

化合物３３２

４－［５－（４－クロロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（３３２）

【化２５４】



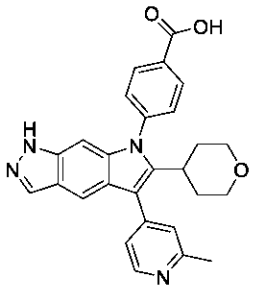
化合物３３２を、化合物３３１の調製について記載される方法に従って、Ｃ２３２から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．５３（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５６－７．４９（ｍ，３Ｈ），６．７９（ｔ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８８－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．０９（ｄｑ，Ｊ＝１１．２，６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９４（ｑ，Ｊ＝７．４，６．９Ｈｚ，１Ｈ），１．６５（ｄｄ，Ｊ＝８．２，３．２Ｈｚ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４７２．１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６４５】

化合物３３３

４－［５－（２－メチル－４－ピリジル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（３３３）

【化２５５】



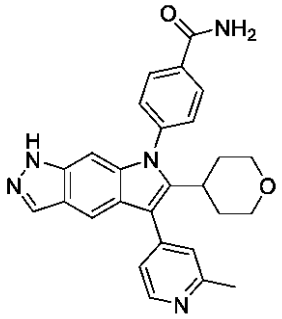
化合物３３３を、化合物３３１の調製について記載される方法に従って、Ｃ２３２から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．３９（ｓ，１Ｈ），１２．６３（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），８．３１－８．１７（ｍ，２Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．７４（ｔ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２６－３．０４（ｍ，３Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），１．７０（ｑ，Ｊ＝１２．１，１１．５Ｈｚ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４５３．２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６４６】

化合物３３４

４－（５－（２－メチルピリジン－４－イル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［３，２－ｆ］インダゾール－７（１Ｈ）－イル）ベンズアミド（３３４）

【化２５６】



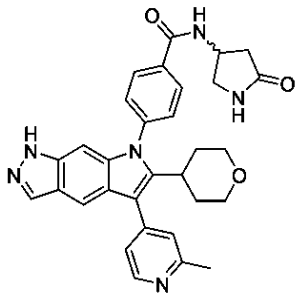
化合物３３４を、化合物１２８の調製について記載される方法に従って、化合物３３３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．６３（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２４－８．１５（ｍ，２Ｈ），８．１２－８．０４（ｍ，１Ｈ），７．８７（ｍ，１Ｈ），７．８２（ｍ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．６０（ｍ，２Ｈ），６．８４（ｔ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，４．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２５（ｍ，２Ｈ），３．１８（ｍ，１Ｈ），２．７８（ｓ，３Ｈ），１．８４（ｑｄ，Ｊ＝１２．２，１１．５，４．１Ｈｚ，２Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４５２．３５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６４７】

化合物３３５

４－（５－（２－メチルピリジン－４－イル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［３，２－ｆ］インダゾール－７（１Ｈ）－イル）－Ｎ－（５－オキソピロリジン－３－イル）ベンズアミド（３３５）

【化２５７】



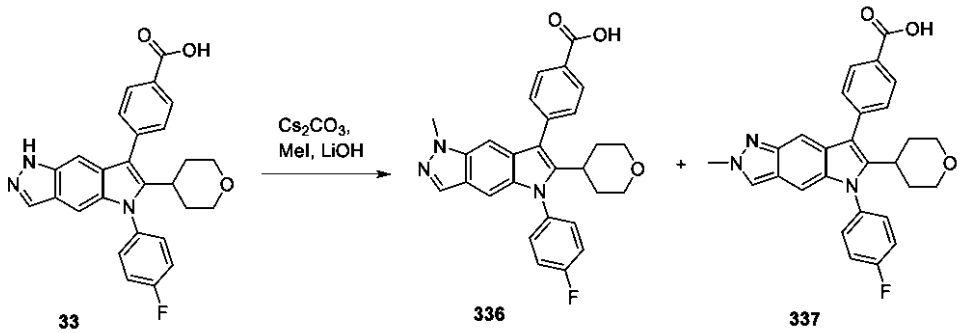
化合物３３５を、化合物１２８の調製について記載される方法を使用して、ＨＡＴＵカップリングによって、化合物３３３および４－アミノピロリジン－２－オンから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．５６（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１８－８．１３（ｍ，２Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５６（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝５．５，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｔ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８２（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，７．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８０（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，３．９Ｈｚ，２Ｈ），３．４３（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２７－３．１７（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．４９（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，５．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８１（ｑｄ，Ｊ＝１２．３，１１．９，４．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７２（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５３５．３８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６４８】

化合物３３６および３３７

４－［５－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（３３６）および４－［５－（４－フルオロフェニル）－２－メチル－６－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（３３７）

【化２５８】



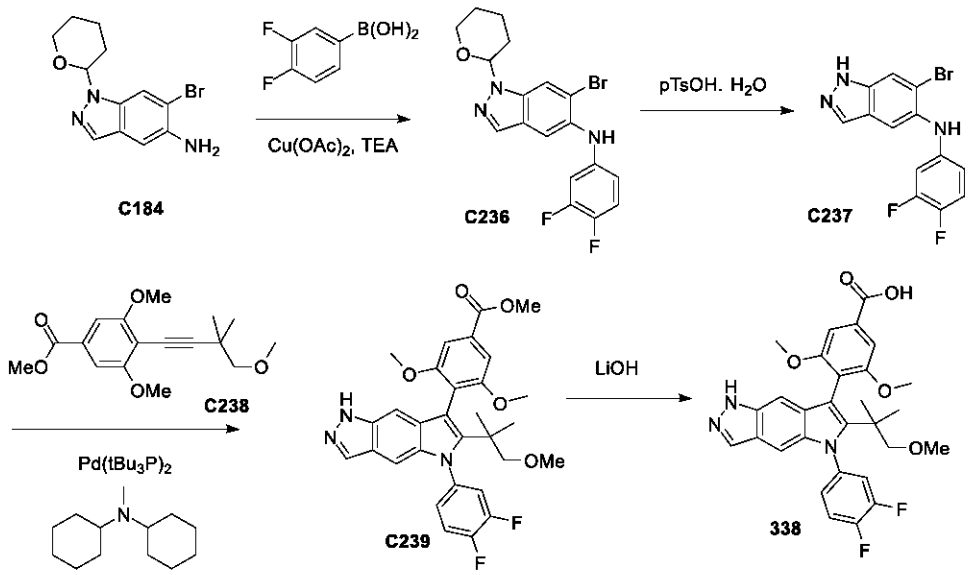
テトラヒドロフラン（１ｍＬ）中の３３（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（１０８ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、ヨウ化メチル（１７μＬ、０．２７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素でフラッシュし、６５℃で１５時間撹拌した。メタノール（１ｍＬ）およびＬｉＯＨ（５００μＬの２Ｍ、１．０ｍｍｏｌ）を添加し、さらに撹拌を６５℃で４時間続け、混合物を乾燥するまで濃縮し、ＤＭＳＯ／水の混合物で希釈し、Ｃ１８　５０ｇのカートリッジ上に注入した。逆相クロマトグラフィー（カラム：Ｃ１８。勾配：０．１％のギ酸を含む水中の１０～１００％ＭｅＣＮ）による精製により、３３６（１３．５ｍｇ、４９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．２５－１２．６８（ｂｓ，１Ｈ），８．１６－８．０７（ｍ，２Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．５７（ｍ，４Ｈ），７．５７－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．７８－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．１７－２．９４（ｍ，３Ｈ），１．７４－１．５６（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４７０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$および３３７（１２．５ｍｇ、３６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．３５－１２．５（ｂｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），８．１８－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．７０－７．５６（ｍ，４Ｈ），７．５６－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｓ，３Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１８－２．９１（ｍ，３Ｈ），１．７６－１．５４（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４７０．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６４９】

化合物３３８

４－［５－（３，４－ジフルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－３，５－ジメトキシ－安息香酸（３３８）

【化２５９】



ステップ１：６－ブロモ－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－１－テトラヒドロピラン－２－イル－インダゾール－５－アミン（Ｃ２３６）の合成

ジクロロメタン（３００ｍＬ）中のＣ１８４（２０．４ｇ、６８．８８ｍｍｏｌ）および３，４－ジフルオロフェニル）ボロン酸（３５．１５ｇ、２２２．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（３２ｍＬ、２２９．６ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、５７ｇの３６Åふるいを添加し、続いてＣｕ（ＯＡｃ）$_2$（２５．３２ｇ、２０４．９ｍｍｏｌ）を添加した。青緑色の反応物を、室温で１５時間撹拌した。反応物を濾過し、濾液をジクロロメタン（２００ｍＬ）で希釈し、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（５００ｍＬ）で洗浄し、これに、ＮＨ$_4$ＯＨ溶液（１２０ｍＬ）を添加する。有機層を水で洗浄し、分離し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、真空中で蒸発させて、暗茶色の油を得た。油をジクロロメタンに溶解し、シリカゲルのプラグ上で濾過した。プラグを、生成物のすべてが溶出するまで、１０％ＥｔＯＡｃ／ジクロロメタンで溶出した。濾液を真空中で蒸発させ、Ｃ２３６（１５．５ｇ、５５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．９８－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｄｔ，Ｊ＝１０．１，８．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．１，６．８，２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６９（ｄｔｄ，Ｊ＝８．６，３．３，１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．７９（ｓ，１Ｈ），５．６４（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｄｄｔ，Ｊ＝１１．７，３．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．６１（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．１１（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１９．４，１３．２，６．０，３．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８６－１．５７（ｍ，３Ｈ）。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ－１３６．０７（ｄ，Ｊ＝２２．０Ｈｚ），－１４７．１９（ｄ，Ｊ＝２２．０Ｈｚ）　ｐｐｍ。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４０８．２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

【０６５０】

ステップ２：６－ブロモ－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミン（Ｃ２３７）の合成

ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中のＣ２３６（１．２１ｇ、２．９６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴｓＯＨ（水（１））（８２０ｍｇ、４．３１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２時間還流させ、約１００ｍＬの飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液中に注いだ（注意：ガスの発生が観察された）。オフホワイト色の固体が沈殿し、これを濾過し、水で洗浄した。濾過ケーキをＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に溶解し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、シリカゲルのプラグ上で濾過した。プラグをＥｔＯＡｃで溶出し、濾液を真空中で蒸発させて、オフホワイト色の固体を得た。固体をジクロロメタンで粉砕し、溶媒を蒸発させた。これをもう一度繰り返し、得

られた固体を真空中で乾燥させて、Ｃ２３７（９００ｍｇ、９４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．１４（ｓ，１Ｈ），８．１０－７．８６（ｍ，２Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝３０．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｄｔ，Ｊ＝１０．７，９．１Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．３，７．０，２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄｑ，Ｊ＝９．６，２．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ）。^{19}Ｆ ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ－１３８．１４（ｄ，Ｊ＝２３．２Ｈｚ），－１５２．５７（ｄ，Ｊ＝２３．１Ｈｚ） ｐｐｍ。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ３２４．０６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

【０６５１】

ステップ３：メチル４－［５－（３，４－ジフルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－３，５－ジメトキシ－ベンゾエート（Ｃ２３９）の合成

１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中のＣ２３７（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、Ｃ２３８（６０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、およびＮ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－シクロヘキサンアミン（１００μＬ、０．４７ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素で１０分間脱気した。次いで、Ｐｄ（ｔ－Ｂｕ$_{3}$Ｐ）$_{2}$（６ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をさらに５分間脱気し、次いで１０５℃で加熱し、１５時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を相分離器に通過させ、濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（２４ｇカラム、０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製し、Ｃ２３９（３８ｍｇ、４５％）を得た。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ５５０．３２［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０６５２】

ステップ４：４－［５－（３，４－ジフルオロフェニル）－６－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－３，５－ジメトキシ－安息香酸（３３８）の合成

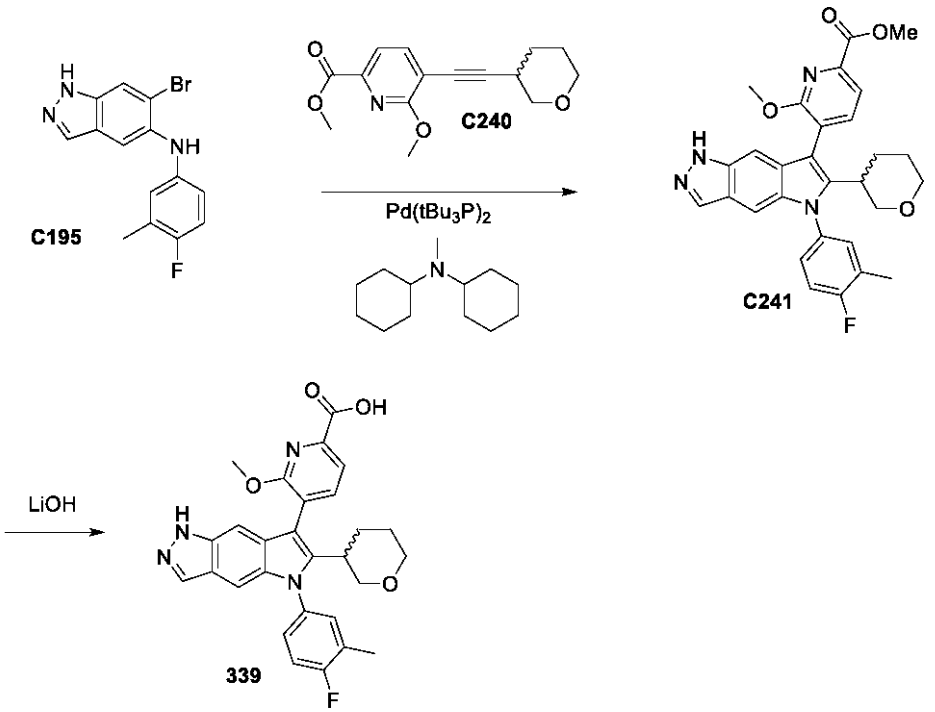
ＴＨＦ（１ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）、および水（０．５ｍＬ）中のＣ２３９（３８ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＯＨ（１６．５６ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、室温で４５分間撹拌した。次いで、反応物を、１Ｍ ＨＣｌで酸性化し、ＥｔＯＡｃで抽出し、濃縮した。粗材料を、逆相ＨＰＬＣによって精製した。方法：Ｃ１８ Ｗａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅカラム（３０×１５０ｍｍ、５ミクロン）。勾配：０．１％のトリフルオロ酢酸を含む水中のＭｅＣＮにより、３３８（１３．２ｍｇ、３３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．３８（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｓ，３Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｔ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．０７（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，２Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），１．０８（ｓ，７Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ５３６．２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

【０６５３】

化合物３３９

メチル５－［５－（４－フルオロ－３－メチル－フェニル）－６－テトラヒドロピラン－３－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－６－メトキシ－ピリジン－２－カルボキシレート（３３９）

【化２６０】



ステップ１：メチル５－［５－（４－フルオロ－３－メチル－フェニル）－６－テトラヒドロピラン－３－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－６－メトキシ－ピリジン－２－カルボキシレート（Ｃ２４１）の合成

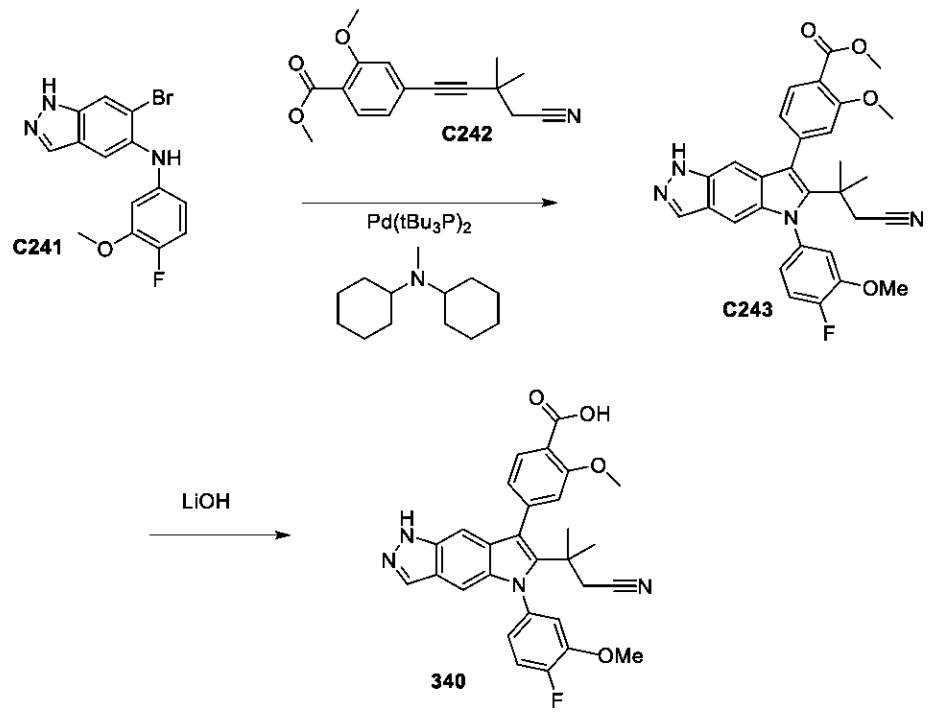
Ｃ２４０（３００ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）、Ｃ１９５（３５１ｍｇ、１．０９６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｔ－Ｂｕ$_3$Ｐ）$_2$（６０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、およびＮ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－シクロヘキサンアミン（９１２ｍｇ、４．７ｍｍｏｌ）の溶液をジオキサン（５ｍＬ）中で混合し、反応物を、窒素で１分間脱気した。反応物を、１２０℃で１５時間加熱した。反応物を、室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥させて濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲル、ヘキサン中の１０～９０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、Ｃ２４１（１８０ｍｇ、２９％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５１５．３５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

【０６５４】

ステップ２：５－［５－（４－フルオロ－３－メチル－フェニル）－６－テトラヒドロピラン－３－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－６－メトキシ－ピリジン－２－カルボン酸（３３９）の合成

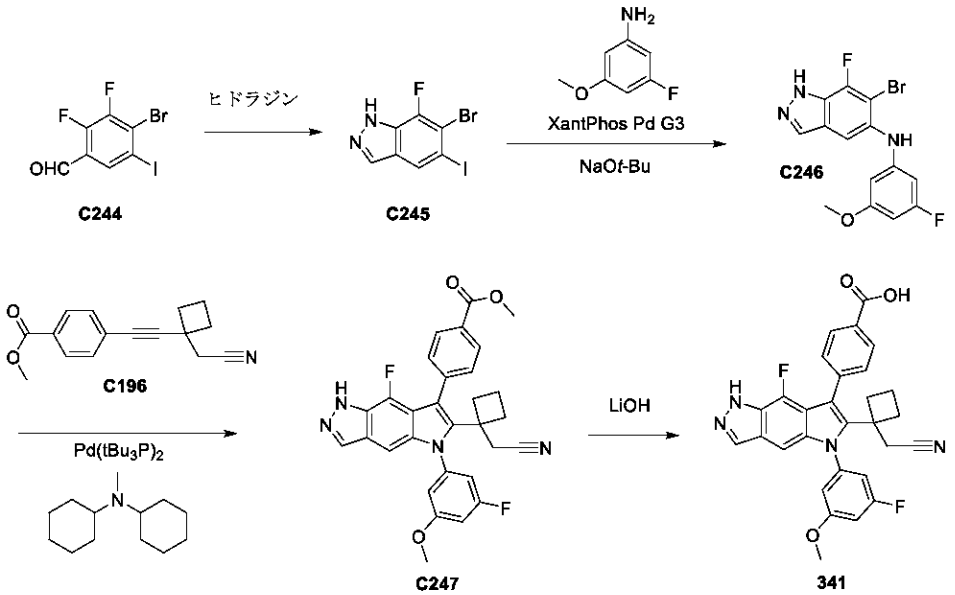
ＴＨＦ（８ｍＬ）、ＭｅＯＨ（４ｍＬ）、および水（４ｍＬ）中のＣ２４１（１６０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＯＨ･Ｈ$_2$Ｏ（１５８ｍｇ、３．８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、６０℃で１５時間撹拌した。次いで、室温まで冷却した後、１ＭＨＣｌを添加して、ｐＨを５に慎重に調整し、反応物を、ジクロロメタン（１０ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー（１０～９０％水－アセトニトリル、０．１％ギ酸）によって精製して、３３９（１３０ｍｇ、７９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．２０（ｓ，１Ｈ），１２．６８（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．９４－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝７．４，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄｄ，Ｊ＝３．６，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），４．０１－３．７８（ｍ，３Ｈ），３．５４－３．２９（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），１．９２（ｑ，Ｊ＝１４．４，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．６３（ｄ，Ｊ＝２０．６Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５０１．２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

【０６５５】
化合物３４０
４－［６－（２－シアノ－１，１－ジメチル－エチル）－５－（４－フルオロ－３－メトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］－２－メトキシ－安息香酸（３４０）
【化２６１】



化合物３４０を、適切な試薬を使用して中間体Ｃ１８４から調製し、化合物３３８と同じ手順を使用してＣ２４１およびＣ２４２を生成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．０５－７．９３（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｄｄ，Ｊ＝１１．１，８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．１８（ｔｄ，Ｊ＝９．３，８．６，２．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０４（ｄｔ，Ｊ＝１５．２，１．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，３Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），２．７２－２．５２（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ５１３．２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０６５６】
化合物３４１
４－［６－［１－（シアノメチル）シクロブチル］－８－フルオロ－５－（３－フルオロ－５－メトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（３４１）

【化２６２】



ステップ１：６－ブロモ－７－フルオロ－５－ヨード－１Ｈ－インダゾール（Ｃ２４５）の合成

２－ＭｅＴＨＦ（７００ｍＬ）中のＣ２４４（１１４．７ｇ、３３０．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ヒドラジン･Ｈ$_2$Ｏ（１００ｍＬ、２．０４０ｍｏｌ）を添加し、反応物を４日間還流した。反応物を水（５００ｍＬ）中に注ぎ、ＭＴＢＥ（５００ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空中で蒸発させた。残った固体をヘプタンで粉砕し、真空中で乾燥して、Ｃ２３５（６０ｇ、５３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．９２（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ）。^{19}Ｆ ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ－１１３．４６。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ３４０．７２［Ｍ＋Ｈ］＋；

【０６５７】

ステップ２：６－ブロモ－７－フルオロ－Ｎ－（３－フルオロ－５－メトキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミン（Ｃ２４６）の合成

ジオキサン（１１．７５ｍＬ）中のＣ２４５（１ｇ、２．９３３ｍｍｏｌ）、３－フルオロ－５－メトキシ－アニリン（４９３μＬ、４．１０８ｍｍｏｌ）、およびＮａＯｔ－Ｂｕ（７０５ｍｇ、７．３３６ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素で１０分間パージした。次いで、ＸａｎｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（２７９ｍｇ、０．２９４２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を、窒素でさらに５分間パージした。次いで、反応物を、９０℃で１５時間撹拌した。反応物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１２０ｍＬ）を添加し、続いて飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液および６Ｍ ＨＣｌを添加して、ｐＨを約２に調節する。２つの層を分離し、有機層を１Ｍ ＨＣｌで洗浄し、乾燥するまで濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製し、Ｃ２４７（３５７ｍｇ、３４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．７６（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），６．１８－６．１２（ｍ，２Ｈ），６．０８（ｄｔ，Ｊ＝１１．４，２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ３５４．０１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

【０６５８】

ステップ３および４：４－［６－［１－（シアノメチル）シクロブチル］－８－フルオロ－５－（３－フルオロ－５－メトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（３４１）の合成

ジオキサン（８６５μＬ）中のＣ２４６（５９ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）およびＣ１９６（８５ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素で２分間気泡化した。次いで、Ｎ－シ

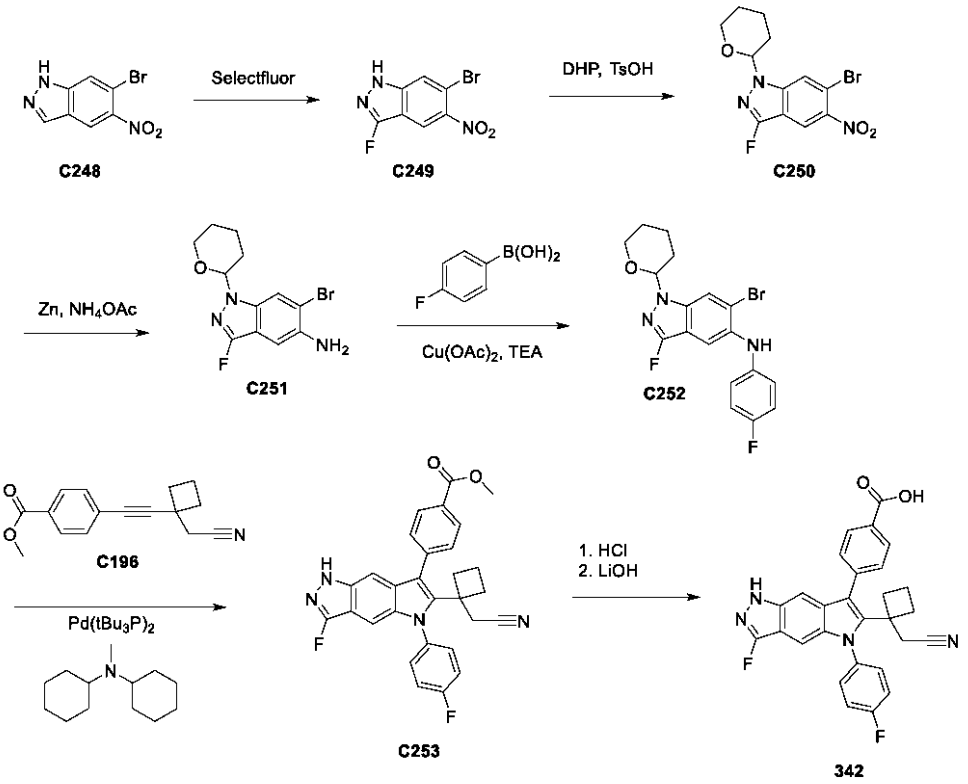
クロヘキシル－Ｎ－メチル－シクロヘキサンアミン（８９μＬ、０．４１ｍｍｏｌ）を添加し、窒素を５分間通気した。次いで、Ｐｄ（ｔＢｕ$_3$Ｐ）$_2$（９ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）を添加し、窒素をさらに５分間通気した。反応物を、８０℃で１５時間撹拌した。次いで、追加のＰｄ（ｔＢｕ$_3$Ｐ）$_2$（９ｍｇ、０．０１７６１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を、１００℃で２時間撹拌し、５０℃まで冷却した。メタノール（１．２ｍＬ）、ＴＨＦ（１．２ｍＬ）、およびＬｉＯＨ（６５０μＬの２．５Ｍ、１．６３ｍｍｏｌ）を順次添加し、反応物を、５０℃で１時間撹拌した。反応混合物を、乾燥するまで濃縮し、ＤＭＳＯ／水（２：１、２ｍＬ）で希釈し、逆相クロマトグラフィー（カラム：Ｃ１８。勾配：０．１％のギ酸を含む水中の０～１００％アセトニトリル）によって精製して、３４１（２２．９ｍｇ、２６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １３．１０（ｓ，１Ｈ），１２．９９（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０３－７．９５（ｍ，２Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．５Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｄｔ，Ｊ＝９．１，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．０９（ｍ，１Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），３．２３（ｓ，２Ｈ），２．３５－２．２３（ｍ，２Ｈ），１．９４（ｐ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），１．５８－１．４２（ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ５１３．２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

【０６５９】

化合物３４２

４－［６－［１－（シアノメチル）シクロブチル］－３－フルオロ－５－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（３４２）

【化２６３】



ステップ１：６－ブロモ－３－フルオロ－５－ニトロ－１Ｈ－インダゾール（Ｃ２５０）の合成

アセトニトリル（２０ｍＬ）およびＡｃＯＨ（２０ｍＬ）中のＣ２４９（２．４１ｇ、１０ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｓｅｌｅｃｔｆｌｕｏｒ（登録商標）（３．５３ｇ、１１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、１００℃で１６時間撹拌した。冷却後、塩を濾過し、得られた濾液を濃縮して、Ｃ２５０（１．１４ｇ、４４％）を得た。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ（Ｍ

＋１）$^{+}$：２６０．０。
【０６６０】
ステップ２：６－ブロモ－３－フルオロ－５－ニトロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール（Ｃ２５１）の合成
ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のＣ２５０（２ｇ、７．７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴｓＯＨ（１．４６ｇ、８．４７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２４時間撹拌し、次いで水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥＡ（５０ｍＬ×３）によって抽出した。有機層を真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中のＥｔＯＡｃ５０％）によって精製して、Ｃ２５１（１．３ｇ、５０％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３４４．０
【０６６１】
ステップ３：６－ブロモ－３－フルオロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミン（Ｃ２５２）の合成
メタノール（３０ｍＬ）中のＣ２５１（１．３ｇ、３．８ｍｍｏｌ）の混合物に、亜鉛粉末（１．２３ｇ、１　９ｍｍｏｌ、５当量）およびＮＨ４ＯＡｃ（０．４５ｇ、５．７ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中のＥｔＯＡｃ５０％）によって精製して、Ｃ２５２（３５０ｍｇ、２９％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：７．９５（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），５．５７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２０（ｓ，２　Ｈ），３．８５－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．６８（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．４９（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３１４．１。
【０６６２】
ステップ４：６－ブロモ－３－フルオロ－Ｎ－（４－フルオロフェニル）－１－テトラヒドロピラン－２－イル－インダゾール－５－アミン（Ｃ２５２）の合成
ジクロロメタン（１５ｍＬ）中の１ｇの３６分子ふるい、Ｃ２５１（１ｇ、３．１８ｍｍｏｌ）および（４－フルオロフェニル）ボロン酸（１．４４ｇ、１０．３ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ＴＥＡ（１．５ｍＬ、１０．８ｍｍｏｌ）およびＣｕ（ＯＡｃ）$_{2}$（１．７５ｇ、９．６４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を４時間撹拌し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）を添加し、混合物を乾燥するまで濃縮した。残渣を８０ｇのＳｉ金カートリッジに乾燥充填させた。（勾配：ヘプタン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）により、Ｃ２５２（８６０ｍｇ、６２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．２１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），７．０９－７．００（ｍ，２Ｈ），６．９６－６．８８（ｍ，２Ｈ），５．８０（ｄｔ，Ｊ＝９．７，２．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９２－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．６９（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．５０（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４０８．１５［Ｍ＋Ｈ］＋；
【０６６３】
ステップ５～７：４－［６－［１－（シアノメチル）シクロブチル］－３－フルオロ－５－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸（３４２）の合成
ジオキサン（７４５μＬ）中のＣ１９６（６３ｍｇ、０．２４８３ｍｍｏｌ）およびＣ２５２（５３ｍｇ、０．１２１５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－シクロヘキサンアミン（６７μＬ、０．３１２８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を、窒素で５分間気泡化した。次いで、Ｐｄ（ｔＢｕ$_{3}$Ｐ）$_{2}$（６．５ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）を添加し、窒素を混合物にさらに５分間通した。反応物を、８０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、粗物Ｃ２５３を得て、これを直接次のステップに進

めた。

【０６６４】

ＭｅＯＨ（１ｍＬ）およびＨＣｌ（２０３μＬの６Ｍ、１．２１８ｍｍｏｌ）中の前のステップからの粗物の溶液を、５０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、所望の生成物を示し、ＴＨＦ（１ｍＬ）を溶液に添加した。次いで、ＬｉＯＨ（９７５μＬの２．５Ｍ、２．４４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を５０℃で１５分間撹拌し、乾燥するまで濃縮した。残渣を、Ｓｉ金１２ｇカラム上のシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。（勾配：ジクロロメタン中の０～１０％のメタノール）により、３４２（１２．６ｍｇ、２０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．０５（ｓ，１Ｈ），１２．０２（ｓ，１Ｈ），８．１３－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．７９－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．７２－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．５５－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．１２（ｍ，１Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），３．１９（ｓ，２Ｈ），２．３６－２．２２（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．４５（ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ４８３．２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０６６５】

実施例２．化合物のＡＡＴ調節物質特性を検出および測定するためのアッセイ

Ａ．ＡＡＴ機能アッセイ（ＭＳＤアッセイ ＮＬ２０－ＳＩ細胞株）

α－１抗トリプシン（ＡＡＴ）は、セルピン（セリンプロテアーゼ阻害剤）であり、酵素と共有結合することによって酵素を不活性化する。このアッセイは、ヒト好中球エラスターゼ（ｈＮＥ）と不可逆的複合体を形成するＡＡＴの能力を判定することによって、開示される化合物１～３４２の存在下で試料中の機能的に活性なＡＡＴの量を測定した。実際には、試料（細胞上清、血液試料、またはその他）を、過剰のｈＮＥでインキュベートして、試料中のすべての機能的ＡＡＴと共にＡＡＴ－エラスターゼ複合体を形成することを可能にした。次いで、この複合体を、抗ＡＡＴ抗体でコーティングされたマイクロプレートに捕捉した。プレートに捕捉された複合体を、標識抗エラスターゼ抗体で検出し、試料中に存在する濃度範囲にわたる一連のＡＡＴ標準を使用して定量化した。Ｍｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（ＭＳＤ）プレートリーダー、スルホタグ標識、およびマイクロプレートを使用して、高感度および幅広いダイナミックレンジを得た。

【表Ｇ】

材料：

試薬／プレート	濃度
ヤギ抗ヒトα１－抗トリプシン	１ｍｇ／ｍＬで１
ポリクローナル抗体	ｍＬ
リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）中、５μｇ／ｍＬで使用する	
ヒト好中球エラスターゼ	１００μｇ凍結乾
３．４μＭ（０．１ｍｇ＋１ｍＬ　ＰＢＳ）のストック	燥
ＭＳＤアッセイ緩衝液（１％ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ））中で１μｇ／ｍＬ（３４ｎｍ）での作用	
マウス抗ヒト好中球エラスターゼモノクローナル抗体	９００μｇ／ｍＬ
ＭＳＤ金スルホタグＮ－ヒドロキシスキシンイミド（ＮＨＳ）エステルを使用して、１２：１でスルホタグ化した；ＭＳＤアッセイ緩衝液（１％　ＢＳＡ）中で０．４５μｇ／ｍＬで使用する	
Ｍ－ＡＡＴ（α－１－抗トリプシン)	５ｍｇ凍結乾燥
ＭＳＤブロッカーＡ（ＢＳＡ）	２５０ｍＬ
ブロックのためのＰＢＳ中の５％溶液	
アッセイ緩衝液のためのＰＢＳ中の１％溶液	
ＭＳＤ読み取り緩衝液Ｔ（４回）（界面活性剤を含む)	１Ｌまたは２５０
ＭＳＤ３８４高結合プレート	ｍＬ
希釈用ポリプロピレン３８４ウェルプレート	
組織培養処理黒色ウェル３８４ウェルプレート	

機器（複数可）：

Ｍｅｓｏ　Ｓｅｃｔｏｒ　Ｓ６００

Ｂｒａｖｏ

洗濯機ディスペンサー

Ｍｕｌｔｉｄｒｏｐ　Ｃｏｍｂｉ

アッセイプロトコル

細胞培養１日目

１．Ｐｅｎ／Ｓｔｒｅｐ（Ｐ／Ｓ）を含有するＯｐｔｉＭＥＭ（商標）中で、ヒトＺ－ＡＡＴを発現するＮＬ２０ヒト気管支上皮細胞を収穫する

２．３０μＬ（３８４ウェルプレート）中に１６，０００細胞／ウェルで播種する

３．プレートを短時間で速度（１２００ｒｐｍ）まで遠心分離し、３７℃のインキュベーターに一晩置く

２日目：捕捉抗体を有する複合添加およびコーティングプレート

複合添加：

１．４０μＬのＯｐｔｉＭＥＭ（商標）（Ｐ／Ｓ）をドキシサイクリン（１：１０００ストック＝０．１μＭ最終）と共に、フード内のｍｕｌｔｉｄｒｏｐ　Ｃｏｍｂｉを使用して複合プレートの各ウェルに分配する

２．インキュベーターから細胞プレートを取り外し、フリップ／ブロットし、ＢＲＡＶＯに移動して化合物を直ちに移す

３．プレートをインキュベーターに一晩戻す

ＭＳＤプレートをコーティングする
１．ＰＢＳ（ＢＳＡなし）中、５μｇ／ｍＬ（１：２００）まで希釈捕捉抗体（ポリクローナルヤギ抗ＡＡＴ）。
２．標準カセットを装備したＭｕｌｔｉｄｒｏｐを使用して、２５μＬの希釈捕捉抗体をＭＳＤ　３８４ウェルのすべてのウェルに分注する。
３．４℃で一晩インキュベートする
ブロッカーＡ（ＢＳＡ）溶液を調製する
１．製造業者の指示に従って、５％ＭＳＤブロッカーＡ（ＢＳＡ）の溶液を調製する。
２．必要に応じて、ＰＢＳ中の５％ＭＳＤブロッカーＡを１％（ブロッカーＡ）にさらに希釈する。
３日目：ＭＳＤアッセイの実行
ブロックプレート
１．５０μＬの洗浄緩衝液（ＰＢＳ＋０．５％のＴｗｅｅｎ　２０）でプレートを１回洗浄し、３５μＬの５％のブロックＡ緩衝液を添加して、洗浄機ディスペンサー上の非特異的結合をブロックする。
２．シェーカー上のプレートを６００ｒｐｍで１時間回転させる
Ｍ－ＡＡＴ基準を調製する
１．Ｍ－ＡＡＴストックを１％ＢＳＡブロッカーＡ中に１．６μｇ／ｍＬに希釈し（ストックを－７０℃で）、次いで１％ブロッカーＡ中で１２×１：２の連続希釈を調製する。
２．ＭＳＤプレートの上部出発最終濃度は、３２０ｎｇ／ｍＬである。これらの希釈液は、３２０、１６０、８０、４０、２０、１０、５、２．５、１．２５、０．６２５、０．３１２、０．１５６ｎｇ／ｍＬの最終濃度に対応する。
希釈プレート
１．Ｍｕｌｔｉｄｒｏｐ　Ｃｏｍｂｉを用いたカラム１／２４（標準）を除くすべてのウェルに８０μＬの１％アッセイ緩衝液を添加する
２．第１列および第２４列に希釈基準を追加する
３．希釈プレート１２００ｒｐｍで短期間遠心分離する
細胞プレート
１．１６ピン吸引器を使用して、フードのセルプレートから基準を満たすカラムを吸引する
ヒト好中球エラスターゼ（ｈＮＥ）を調製する
１．１％ブロッカーＡ中で希釈することによって、１μｇ／ｍＬのヒト好中球エラスターゼを調製する。
ａ．小さな１００μｇバイアル－１ｍＬのＰＢＳ（１００μｇ／ｍＬ）を添加する
ｉ．次いで、これを１％アッセイ緩衝液中１：１００に希釈して、最終的な１μｇ／ｍＬの濃度にすることができる。
ＭＳＤ－ｈＮＥを追加（２０μＬ／ウェル）
１．ＭＳＤプレートを少なくとも１時間ブロックした後、５０μＬの洗浄緩衝液（ＰＢＳ＋０．５％Ｔｗｅｅｎ　２０）で１回プレートを洗浄し、次いで各ウェルに２０μＬのｈＮＥを添加する。
Ｂｒａｖｏ－細胞プレート－希釈プレート－ＭＳＤプレート
細胞プレートからＢＲＡＶＯ吸引液１０μＬを使用して、希釈プレートに移す（９倍希釈）
１．２５μＬを３回混合し、５μＬを吸引し、ＭＳＤプレートに移す（５倍希釈）
２．１０μＬを３回混合する。全希釈度は、４５倍である。
３．プレートを、６００ｒｐｍで１．５時間振動させる
機能検出ｈＮＥ抗体を添加する
１．洗浄緩衝液でプレートを１回洗浄する
２．洗浄機／ディスペンサーを使用して、１％ブロッカーＡ中で０．４５μｇ／ｍＬ（１：２０００）に希釈した２５μＬのスルホタグ抗エラスターゼモノクローナルマウス

）を、機能的に活性なＭＳＤプレートのすべてのウェルに添加する。
　　注記：十分なシグナルに必要な希釈は、標識抗体の新しいロットごとに決定されなければならない。
　３．６００ｒｐｍで１時間、室温で振盪しながらインキュベートする。
最終洗浄およびＭＳＤイメージャーの読み取り
　１．プレートを１回洗浄し、２５μＬの洗浄緩衝液をプレートに添加する。
　２．読み取り緩衝液を２個作製する
　３．ＭＳＤプレートから洗浄緩衝液を取り除く
　４．ＢＲＡＶＯを使用して３５μＬの読み取り緩衝液２回をＭＳＤプレートに転送し、ＭＳＤに移動してすぐに読み取る
ＭＳＤ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｗｏｒｋｂｅｎｃｈ ４．０ソフトウェアおよびＥＣ$_{50}$値におけるデータ分析を、Ｇｅｎｅｄａｔａを使用して決定した。データについては表２２を参照のこと。

【０６６６】

Ｂ．生化学アッセイ（Ｚ－ＡＡＴエラスターゼ活性アッセイ）
このアッセイは、精製されたＺ－ＡＡＴタンパク質および精製されたヒト好中球エラスターゼ（ｈＮＥ）を使用して、Ｚ－ＡＡＴセルピン活性における化合物１～３４２の調節を測定した。通常、活性単量体Ｚ－ＡＡＴが、トリプシンまたはエラスターゼなどのプロテアーゼに遭遇すると、ＡＡＴおよびプロテアーゼの両方が不可逆的に不活性化される１：１の共有「自殺」複合体を形成する。しかしながら、Ｚ－ＡＡＴに結合する化合物は、セルピン活性の低減をもたらし得る。そのような場合、プロテアーゼが、化合物結合Ｚ－ＡＡＴに遭遇すると、プロテアーゼは、そのものが不活性化されることなく、Ｚ－ＡＡＴを切断し、不活性化する。

【表Ｈ】

材料
試薬
　ＰＢＳ緩衝液（培地調製）＋０．０１％　ＢＲＩＪ３５洗剤（Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍカタログ番号２０３７２８）
　Ｏｐｔｉ－MEM培地（Ｆｉｓｈｅｒ　１１０５８－０２１）
　ヒト好中球エラスターゼ（ｈＮＥ、Ａｔｈｅｎｓ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　＃１６－１４－０５１２００）
　　５０mMの酢酸Ｎａ（ｐＨ５．５、１５０mMのＮａＣｌ）中で調製し、－８０℃で保存した３．４μMのストック（０．１ｍｇ／ｍＬ　）。
　エラスターゼ基質Ｖ（ＥＳＶ、蛍光ペプチド基質ＭｅＯＳｕｃ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｖａｌ－AMC、Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍカタログ番号３２４７４０）
　　－２０℃で保管したＤＭＳＯ中の２０mMのストック
　ヒト血漿から精製されたＺ－ＡＡＴタンパク質；
　　患者番号０６１－ＳＳＮから、－８０℃で保存した、１２．９μＭ（０．６７ｍｇ／ｍＬ）　Ｚ－ＡＡＴ　Ｖｅｒｔｅｘ　Ｃａｍｂｒｉｄｇｅサンプル４９４２

プレート
　Ｃｏｒｎｉｎｇ　４５１１（３８４ウェル黒色低体積）
機器
　ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ（登録商標）ＥｎＶｉｓｉｏｎ（商標）
アッセイプロトコル
Ｚ－ＡＡＴの化合物とのプレインキュベーション

１．７．５μＬのＺ－ＡＡＴ（２０ｎＭ）を、ＧＣＡプレート中の化合物１～３４２と共に室温で１時間インキュベートした。

ｈＮＥの添加

１．　ＧＣＡプレートに、７．５ｕｌのＨＮＥ溶液（ＰＢＳ＋０．０１％　ＢＲＩＪ３５中３ｎＭ）を添加した。

２．プレートを３０分間インキュベートし、Ｚ－ＡＡＴ／ＨＮＥ自殺複合体の形成を可能にする。

ＰＥ　Ｅｎｖｉｓｉｏｎ上の基質および読み取りプレートの追加

１．７．５μＬの基質（ＰＢＳ＋０．０１％　ＢＲＩＪ　３５中のエラスターゼ基質（ＥＳＶ）の３００μＭ溶液）をＧＣＡプレートに分注した。

２．Ｅｎｖｉｓｉｏｎ上で直ちに読み取る。

【０６６７】

Ｃ．化合物１～３４２のためのＩＣ$_{50}$およびＥＣ$_{50}$データ

式（Ｉ）の化合物は、ＡＡＴ活性のモジュレーターとして有用である。以下の表２２は、上記の手順（上記の実施例２Ａに記載のアッセイ）を使用した、化合物１～３４２のＩＣ$_{50}$およびＥＣ$_{50}$を示す。以下の表２２において、以下の意味が適用される。ＩＣ$_{50}$およびＥＣ$_{50}$について、「＋＋＋」は、０．４μＭ未満を意味し、「＋＋」は、０．４μＭ～１．０μＭを意味し、「＋」は、１．０μＭ超を意味し、「Ｎ／Ａ」は、評価されていない活性を意味する。ＩＣ$_{50}$について、「Ｎ．Ｄ．」は、３０μｍまで検出されない活性を意味する。

【表２２－１】

表２２．化合物１～３４２のためのＩＣ$_{50}$およびＥＣ$_{50}$データ

化合物	Ｚ－ＡＡＴエラスターゼ活性（ＩＣ$_{50}$）	ＮＬ２０　Ｆｕｎｃ．（ＥＣ$_{50}$）
１	＋	＋＋＋
２	＋	＋＋＋
３	Ｎ．Ｄ．	＋＋
４	＋	＋＋
５	Ｎ．Ｄ．	＋
６	Ｎ．Ｄ．	＋
７	＋	＋＋＋
８	＋	＋＋
９	Ｎ．Ｄ．	＋＋
１０	＋	＋＋＋
１１	＋	＋＋＋
１２	Ｎ．Ｄ．	＋
１３	＋	＋＋＋
１４	Ｎ．Ｄ．	＋
１５	Ｎ．Ｄ．	＋＋
１６	Ｎ．Ｄ．	＋
１７	Ｎ．Ｄ．	＋＋

【表２２－２】

１８	Ｎ．Ｄ．	＋
１９	Ｎ．Ｄ．	＋
２０	Ｎ．Ｄ．	＋＋＋
２１	Ｎ．Ｄ．	＋＋
２２	Ｎ．Ｄ．	＋
２３	Ｎ．Ｄ．	＋
２４	Ｎ．Ｄ．	＋
２５	＋	＋
２６	Ｎ．Ｄ．	＋
２７	＋	＋
２８	Ｎ．Ｄ．	＋
２９	Ｎ．Ｄ．	＋＋＋
３０	Ｎ．Ｄ．	＋＋
３１	＋	＋＋
３２	＋	＋＋
３３	＋	＋＋＋
３４	＋	＋
３５	＋	＋＋＋
３６	＋	＋
３７	＋	＋＋＋
３８	＋	＋＋
３９	＋	＋＋
４０	Ｎ．Ｄ．	＋＋
４１	Ｎ．Ｄ．	＋＋
４２	Ｎ．Ｄ．	＋
４３	Ｎ．Ｄ．	＋
４４	Ｎ．Ｄ．	＋
４５	＋	＋＋＋
４６	Ｎ．Ｄ．	＋＋＋
４７	＋	＋＋＋
４８	＋	＋＋
４９	＋	＋＋＋
５０	＋	＋＋＋
５１	＋	＋＋＋

【表２２－３】

５２	＋	＋＋
５３	＋	＋＋＋
５４	＋	＋＋＋
５５	＋	＋＋＋
５６	＋＋＋	＋＋＋
５７	＋	＋＋＋
５８	＋	＋＋＋
５９	＋	＋＋
６０	＋	＋＋
６１	Ｎ．Ｄ．	＋＋
６２	Ｎ．Ｄ．	＋
６３	Ｎ．Ｄ．	＋
６４	Ｎ．Ｄ．	＋
６５	Ｎ．Ｄ．	＋＋
６６	＋	＋
６７	＋	＋＋＋
６８	＋	＋＋＋
６９	＋	＋＋＋
７０	＋	＋＋＋
７１	＋	＋＋＋
７２	＋	＋＋＋
７３	Ｎ．Ｄ．	＋＋＋
７４	＋	＋＋＋
７５	＋	＋＋＋
７６	Ｎ．Ｄ．	＋＋＋
７７	＋	＋＋＋
７８	Ｎ．Ｄ．	＋＋
７９	＋	＋＋
８０	＋	＋＋
８１	＋	＋＋
８２	＋	＋＋
８３	＋	＋＋
８４	＋	＋＋
８５	＋	＋＋

【表２２－４】

８６	Ｎ．Ｄ．	＋
８７	＋	＋
８８	Ｎ／Ａ	＋
８９	＋	＋
９０	Ｎ．Ｄ．	＋
９１	Ｎ．Ｄ．	＋
９２	＋	＋
９３	Ｎ．Ｄ．	＋
９４	Ｎ．Ｄ．	＋
９５	Ｎ．Ｄ．	＋
９６	Ｎ．Ｄ．	＋
９７	＋	＋＋＋
９８	＋	＋＋
９９	Ｎ．Ｄ．	＋
１００	＋	＋
１０１	Ｎ．Ｄ．	＋＋＋
１０２	＋＋	＋＋＋
１０３	Ｎ．Ｄ．	＋
１０４	＋＋	＋＋＋
１０５	＋	＋＋＋
１０６	＋	＋＋
１０７	Ｎ．Ｄ．	＋
１０８	＋＋	＋＋＋
１０９	＋	＋＋＋
１１０	＋	＋＋＋
１１１	＋	＋＋＋
１１２	＋	＋＋＋
１１３	＋	＋＋＋
１１４	＋	＋＋＋
１１５	Ｎ．Ｄ．	＋＋
１１６	＋	＋＋＋
１１７	＋	＋＋＋
１１８	＋	＋
１１９	＋	＋＋

【表２２－５】

１２０	＋	＋
１２１	Ｎ．Ｄ．	＋＋
１２２	Ｎ．Ｄ．	＋
１２３	＋	＋＋＋
１２４	＋	＋＋＋
１２５	＋＋	＋＋＋
１２６	＋	＋
１２７	Ｎ．Ｄ．	＋＋＋
１２８	＋	＋＋＋
１２９	＋	＋＋＋
１３０	Ｎ．Ｄ．	＋＋
１３１	Ｎ．Ｄ．	＋
１３２	Ｎ．Ｄ．	＋＋
１３３	Ｎ．Ｄ．	＋
１３４	Ｎ．Ｄ．	＋
１３５	＋	＋
１３６	＋	＋＋＋
１３７	Ｎ．Ｄ．	＋
１３８	Ｎ．Ｄ．	＋＋
１３９	Ｎ．Ｄ．	＋＋
１４０	Ｎ．Ｄ．	＋
１４１	Ｎ．Ｄ．	＋
１４２	Ｎ／Ａ	＋
１４３	Ｎ．Ｄ．	＋
１４４	Ｎ．Ｄ．	＋＋＋
１４５	Ｎ．Ｄ．	＋＋
１４６	Ｎ．Ｄ．	＋
１４７	Ｎ．Ｄ．	＋
１４８	Ｎ．Ｄ．	＋
１４９	＋	＋
１５０	Ｎ．Ｄ．	＋＋＋
１５１	Ｎ．Ｄ．	＋
１５２	Ｎ．Ｄ．	＋
１５３	Ｎ．Ｄ．	＋＋

【表２２－６】

１５４	Ｎ．Ｄ．	＋
１５５	Ｎ／Ａ	＋
１５６	Ｎ．Ｄ．	＋
１５７	Ｎ．Ｄ．	＋
１５８	Ｎ．Ｄ．	＋
１５９	＋	＋
１６０	＋	＋
１６１	Ｎ．Ｄ．	＋
１６２	＋	＋
１６３	Ｎ．Ｄ．	＋
１６４	＋	＋＋
１６５	Ｎ／Ａ．	＋
１６６	＋	＋
１６７	＋	＋
１６８	＋	＋
１６９	Ｎ．Ｄ．	＋
１７０	＋	＋
１７１	Ｎ．Ｄ．	＋
１７２	＋	＋
１７３	＋	＋
１７４	Ｎ．Ｄ．	＋＋＋
１７５	Ｎ．Ｄ．	＋
１７６	＋	＋
１７７	Ｎ／Ａ	＋
１７８	＋	＋
１７９	Ｎ．Ｄ．	＋
１８０	Ｎ．Ｄ．	＋
１８１	＋＋＋	Ｎ／Ａ
１８２	＋＋＋	＋＋＋
１８３	＋＋	＋＋＋
１８４	＋	＋＋＋
１８５	＋	＋＋＋
１８６	＋＋	＋＋＋
１８７	＋＋	＋＋

【表２２－７】

１８８	＋	＋
１８９	＋＋	＋＋＋
１９０	＋＋	＋＋
１９１	＋	＋＋＋
１９２	＋	＋＋
１９３	＋	＋
１９４	＋	＋
１９５	Ｎ／Ａ	＋
１９６	＋	＋＋
１９７	＋＋	＋＋＋
１９８	＋	＋
１９９	＋	＋
２００	＋	＋
２０１	＋	＋
２０２	＋	＋＋
２０３	＋	＋＋
２０４	Ｎ．Ｄ．	＋＋
２０５	Ｎ．Ｄ．	＋＋
２０６	Ｎ．Ｄ．	＋
２０７	＋	＋
２０８	Ｎ．Ｄ．	＋
２０９	Ｎ．Ｄ．	＋
２１０	Ｎ．Ｄ．	＋
２１１	Ｎ．Ｄ．	＋
２１２	＋	＋
２１３	Ｎ．Ｄ．	＋
２１４	＋	＋
２１５	Ｎ．Ｄ．	＋
２１６	Ｎ．Ｄ．	＋
２１７	＋	＋
２１８	＋	＋＋
２１９	Ｎ．Ｄ．	＋
２２０	＋	＋＋
２２１	Ｎ．Ｄ．	＋

【表２２－８】

２２２	＋	＋
２２３	＋	＋
２２４	Ｎ．Ｄ．	＋
２２５	Ｎ．Ｄ．	＋＋
２２６	Ｎ．Ｄ．	＋
２２７	Ｎ．Ｄ．	＋
２２８	＋	＋
２２９	Ｎ．Ｄ．	＋
２３０	＋	＋
２３１	＋	＋＋
２３２	＋	＋＋
２３３	＋	＋
２３４	＋	＋
２３５	＋	＋
２３６	Ｎ．Ｄ．	＋
２３７	＋	＋
２３８	＋	＋＋
２３９	Ｎ．Ｄ．	＋
２４０	Ｎ．Ｄ．	＋
２４１	Ｎ．Ｄ．	＋
２４２	＋	＋＋
２４３	＋	＋
２４４	＋	＋
２４５	＋	＋＋
２４６	＋	＋＋
２４７	＋	＋＋
２４８	Ｎ．Ｄ．	＋
２４９	Ｎ．Ｄ．	＋
２５０	Ｎ．Ｄ．	＋
２５１	Ｎ．Ｄ．	＋
２５２	＋	＋＋＋
２５３	＋＋＋	＋＋＋
２５４	＋	＋＋
２５５	＋	＋

【表２２－９】

２５６	＋	＋＋＋
２５７	Ｎ．Ｄ．	＋
２５８	Ｎ．Ｄ．	＋＋
２５９	Ｎ．Ｄ．	＋
２６０	Ｎ．Ｄ．	＋
２６１	Ｎ．Ｄ．	＋
２６２	＋	＋
２６３	Ｎ．Ｄ．	＋
２６４	Ｎ．Ｄ．	＋
２６５	＋	＋＋＋
２６６	Ｎ．Ｄ．	＋
２６７	＋	＋＋＋
２６８	＋＋	＋＋＋
２６９	＋	＋＋＋
２７０	＋	＋＋＋
２７１	＋＋	＋＋＋
２７２	＋	＋
２７３	Ｎ．Ｄ．	＋＋
２７４	Ｎ．Ｄ．	＋
２７５	＋	＋
２７６	Ｎ．Ｄ．	＋
２７７	＋	＋
２７８	＋	＋＋
２７９	Ｎ．Ｄ．	＋
２８０	Ｎ．Ｄ．	＋
２８１	Ｎ．Ｄ．	＋
２８２	Ｎ．Ｄ．	＋
２８３	Ｎ．Ｄ．	＋
２８４	＋	＋＋＋
２８５	Ｎ．Ｄ．	＋
２８６	＋	＋
２８７	Ｎ．Ｄ．	＋
２８８	Ｎ．Ｄ．	＋
２８９	Ｎ．Ｄ．	＋＋

【表２２－１０】

２９０	＋	＋
２９１	＋	＋＋＋
２９２	Ｎ．Ｄ．	＋
２９３	Ｎ．Ｄ．	＋
２９４	Ｎ．Ｄ．	＋
２９５	Ｎ．Ｄ．	＋
２９６	＋	＋
２９７	Ｎ．Ｄ．	＋
２９８	＋	＋
２９９	＋	＋
３００	Ｎ．Ｄ．	＋
３０１	＋	＋＋
３０２	Ｎ．Ｄ．	＋
３０３	＋	＋
３０４	＋	＋＋＋
３０５	Ｎ．Ｄ．	＋
３０６	＋	＋
３０７	Ｎ．Ｄ．	＋
３０８	Ｎ．Ｄ．	＋
３０９	Ｎ．Ｄ．	＋
３１０	Ｎ．Ｄ．	＋
３１１	Ｎ．Ｄ．	＋
３１２	Ｎ．Ｄ．	＋
３１３	＋	＋
３１４	＋	＋
３１５	Ｎ．Ｄ．	＋
３１６	Ｎ．Ｄ．	＋
３１７	＋	＋＋
３１８	Ｎ．Ｄ．	＋
３１９	＋	＋
３２０	＋＋	＋＋＋
３２１	＋	＋＋＋
３２２	Ｎ．Ｄ．	＋
３２３	Ｎ．Ｄ．	＋

【表２２－１１】

３２４	Ｎ．Ｄ．	＋
３２５	Ｎ．Ｄ．	＋
３２６	Ｎ／Ａ	＋
３２７	＋	＋
３２８	＋	＋
３２９	Ｎ．Ｄ．	＋
３３０	＋	＋
３３１	＋	＋＋＋
３３２	＋	＋＋
３３３	Ｎ．Ｄ．	＋
３３４	Ｎ．Ｄ．	＋
３３５	Ｎ．Ｄ．	＋
３３６	Ｎ．Ｄ．	＋
３３７	Ｎ．Ｄ．	＋
３３８	＋	Ｎ／Ａ
３３９	Ｎ．Ｄ．	＋
３４０	Ｎ／Ａ	Ｎ／Ａ
３４１	Ｎ／Ａ	Ｎ／Ａ
３４２	＋＋	Ｎ／Ａ

【０６６８】

実施例３：化合物３３の固体形態

Ｂｒｕｋｅｒ－Ｂｉｏｓｐｉｎ　４mm　ＨＦＸプローブを備えたＢｒｕｋｅｒ－Ｂｉｏｓｐｉｎ　４００ＭＨｚ広角分光計を使用した。試料を、４mmのＺｒO_2ローターにパックし、マジック角スピニング（ＭＡＳ）条件下で回転させ、回転速度は、通常、１２．５ｋＨｚに設定した。^{13}Ｃ交差分極（ＣＰ）ＭＡＳ実験の適切なリサイクル遅延を設定するために、^{1}Ｈ　Ｍａｓ　T_1飽和回復緩和実験を使用して、プロトン緩和時間を測定した。^{19}Ｆ　ＭＡＳ実験の適切なリサイクル遅延を設定するために、^{19}Ｆ　ＭＡＳ　T_1飽和回復緩和実験を使用して、フッ素緩和時間を測定した。炭素ＣＰＭＡＳ実験のＣＰ接触時間を、２ｍｓに設定した。直線ランプ（５０％～１００％）を有するＣＰプロトンパルスを用いた。炭素Ｈａｒｔｍａｎｎ－Ｈａｈｎマッチを、外部参照試料（グリシン）で最適化した。炭素スペクトルおよびフッ素スペクトルの両方を、約１００ｋＨｚの磁場強度を有するＴＰＰＭ１５デカップリング配列を使用して、プロトンデカップリングで記録した。

【０６６９】

１．化合物３３の形態Ａ

Ａ．合成手順

メチル４－（５－（４－フルオロフェニル）－１－ピバロイル－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエート（２５．１ｇ、４５．３３７ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（３２６．３ｍＬ、１３体積）に溶解した。水酸化ナトリウム［２Ｎ］（５．４４ｇ、６８．０ｍＬ、１３６．０１ｍｍｏｌ、３当量）を添加し、混合物を５５～６０℃に加熱した。反応が完了すると、反応混合物を２０℃に冷却し、水（７５．３ｍＬ、３体積）および酢酸（１０．８

９ｇ、１０．３８ｍＬ、１８１．３５ｍｍｏｌ、４当量）を添加した。２－ＭｅＴＨＦ（２５１ｍＬ、１０体積）を添加し、水性後処理を行った。有機層を、ＮａＣｌ（８．２ｇ、０．１４ｍｍｏｌ、３．１当量）を水（０．１２０Ｌ、４．７体積）に溶解させることによって、水（７５．３ｍＬ、３体積）で洗浄し、続いて、６．５重量％の塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機層および溶媒交換を、エタノール中に留去した。ＥｔＯＨ（０．１５０Ｌ、６体積）および水（２５．１ｍＬ、１体積）の混合物を添加し、蒸留を継続し、このステップを１回繰り返した。ＥｔＯＨ（０．１５０Ｌ、６体積）および水（２５．１ｍＬ、１体積）を、反応器に添加し、混合物を４０℃で撹拌した。混合物を２０～２５℃に冷却し、生成物を濾過によって単離した。化合物３３を、窒素ブリードで６６℃で真空下で乾燥させた。化合物３３を、９９．８％超の面積を有する９０％超の収率で単離した。

【０６７０】

Ｂ．Ｘ線粉末回折

Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトルを、密封チューブ源およびＰＩＸｃｅｌ １Ｄ Ｍｅｄｉｐｉｘ－２検出器（Ｍａｌｖｅｒｎ ＰＡＮａｌｙｔｉｃａｌ Ｉｎｃ，Ｗｅｓｔｂｏｒｏｗ，Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ）を備えたＰＡＮａｌｙｔｉｃ Ｅｍｐｙｒｅａｎシステムを使用して、反射モードで室温で記録した。Ｘ線発生器は、４５ｋＶの電圧および４０ｍＡの電流で銅放射（１．５４０６０Å）で動作した。粉末試料を、逆充填試料ホルダーに入れ、機器に装填した。試料を、０．０１３１３０３°のステップサイズおよび４９．７２５秒／ステップで、約３°～約４０°２θの範囲で走査した。ＸＲＰＤ回折図を、図１Ａに示し、ＸＲＰＤデータを表２３に要約する。

【表２３】

表２３：化合物３３の形態ＡのＸＲＰＤピーク

ピーク番号	角度（° ２Θ±０．２）	強度％
１	１９．２	１００．０
２	１６．０	２６．８
３	１９．５	２５．１
４	１４．２	２４．３
５	１６．２	２０．９
６	１５．５	２０．８
７	２１．８	２０．２
８	１１．０	２０．０
９	２１．３	１７．１
１０	２０．９	１４．７
１１	１７．５	１３．４
１２	２５．５	１０．４

【０６７１】

Ｃ．固体状態ＮＭＲ

（１）^{13}Ｃ ＣＰＭＡＳ分析

化合物３３の形態Ａの固体状態^{13}Ｃ ＮＭＲデータを、図１Ｂに提供し、以下の表２４に要約する。

【表２４】

表２４：化合物３３の形態Ａの固体状態ＮＭＲ

ピーク番号	化学シフト［ｐｐｍ］	強度［ｒｅｌ］
１	１７３．５	３８．２
２	１６４．７	８．８
３	１６２．１	１２．９
４	１４２．９	２９．０
５	１４２．３	３８．２
６	１３７．６	２５．４
７	１３６．５	２１．６
８	１３２．８	３７．１
９	１３１．８	８１．１
１０	１３０．８	１００．０
１１	１２７．９	３５．４
１２	１２２．１	３０．１
１３	１１８．６	３０．６
１４	１１６．８	２３．４
１５	１１２．８	２８．１
１６	９８．２	２６．９
１７	９５．０	３５．４
１８	６７．４	５３．６
１９	６６．７	４８．７
２０	３５．９	６５．３
２１	３０．８	３９．５

【０６７２】

（２）^{19}Ｆ　ＭＡＳ分析

化合物３３の形態Ａの固体状態^{19}Ｆ　ＮＭＲデータを、図１Ｃに提供し、以下の表２５に要約する。

【表２５】

表２５：化合物３３の形態Ａの固体状態ＮＭＲ

ピーク番号	化学シフト［ｐｐｍ］	強度［ｒｅｌ］
１	－１０９．３	１２．５

【０６７３】

Ｄ．熱重量分析

化合物３３の形態Ａの熱重量分析を、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　ＴＧＡ　Ｑ５００００を使用して測定した。サーモグラムは、周囲温度から１５０℃までで０．１％の重量損失を示した。化合物３３の形態ＡのＴＧＡサーモグラムを、図１Ｄに提供する。

【０６７４】

Ｅ．示差走査熱量分析

化合物３３の形態ＡのＤＳＣを、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ Ｑ２０００ ＤＳＣを使用して測定した。ＤＳＣサーモグラムを、図１Ｅに提供し、３４６℃での吸熱ピークを示す。

【０６７５】

Ｆ．ＩＲ分光法

化合物３３の形態ＡのＩＲスペクトルを、ダイヤモンドＡＴＲサンプリングアクセサリを装着したＴｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｎｉｃｏｌｅｔ ｉＳ５０分光計を使用して収集した。化合物３３の形態ＡのＩＲスペクトルを、図１Ｆに示し、ＩＲデータの解釈を以下の表２６に要約する。

【表２６】

表２６：化合物３３の形態ＡのＩＲスペクトルの解釈

周波数（cm^{-1}）	部分	振動
３２９５	Ｏ－Ｈ	伸長
３０４４	芳香族Ｃ－Ｈ	伸長
２９５６、２８３８	脂肪族Ｃ－Ｈ	伸長
１６８３	酸Ｃ＝Ｏ	伸長
１６１０、１５１０	芳香環Ｃ－Ｃ／Ｃ＝Ｃ	伸長
１２２３	芳香族Ｃ－Ｆ	伸長
９３５	複素芳香族環	環変形

【０６７６】

２．化合物３３の形態Ｂ

Ａ．合成手順：

１５ｍｇの化合物３３の形態Ａを、ガラスバイアル中の０．３ｍＬのＤＣＭ中で懸濁し、磁気共役棒を用いて室温で３日間撹拌した。空気乾燥固体を、化合物３３の形態Ｂとして単離した。

【０６７７】

Ｂ．Ｘ線粉末回折：

Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトルを、密封チューブ源およびＰＩＸｃｅｌ １Ｄ Ｍｅｄｉｐｉｘ－３検出器（Ｍａｌｖｅｒｎ ＰＡＮａｌｙｔｉｃａｌ Ｉｎｃ，Ｗｅｓｔｂｏｒｏｗ，Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ）を備えたＰＡＮａｌｙｔｉｃ Ｅｍｐｙｒｅａｎシステムを使用して、透過モードで室温で記録した。Ｘ線発生器は、４５ｋＶの電圧および４０ｍＡの電流で銅放射（１．５４０６０Å）で動作した。粉末試料を、マイラーフィルムを備えた９６ウェル試料ホルダーに入れ、機器に装填した。試料を、０．０１３１３０３°のステップサイズおよび４９秒／ステップで、約３°～約４０°２θの範囲で走査した。ＸＲＰＤ回折図を、図２Ａに示し、ＸＲＰＤデータを表２７に要約する。

【表２７】

表２７：化合物３３の形態ＢのＸＲＰＤピーク

ピーク番号	角度（°２Θ±０．２）	強度%
１	１８．１	１００．０
２	１８．４	８０．１
３	２０．２	７３．８
４	１９．８	６０．３
５	１１．０	５５．９
６	２０．６	４０．３
７	２２．３	３３．９
８	１４．３	２８．４
９	１７．１	２６．１
１０	９．２	２４．３
１１	２４．７	２２．９
１２	１６．２	２２．７
１３	９．９	２０．８
１４	４．５	２０．６
１５	２８．９	１５．５
１６	１２．７	１４．５
１７	１５．１	１２．８
１８	１６．８	１１．８
１９	２１．４	１１．６
２０	２７．４	１０．６
２１	２３．６	１０．４
２２	２６．６	１０．３

【０６７８】

Ｃ．固体状態ＮＭＲ

（１）^{13}Ｃ　ＣＰＭＡＳ分析

化合物３３の形態Ｂの固体状態^{13}Ｃ　ＮＭＲデータを、図２Ｂに提供し、以下の表２８に要約する。

【表２８】

表２８：化合物３３の形態Ｂの固体状態ＮＭＲ

ピーク番号	化学シフト［ｐｐｍ］	強度［ｒｅｌ］
１	１７０．１	２１．７６
２	１６７．９	１９．７
３	１６３．０	１６．４８
４	１６０．７	２０．７
５	１４６．３	１１．３
６	１４３．９	２０．６
７	１３９．３	４９．５
８	１３８．３	４０．３
９	１３３．１	１００．０
１０	１３１．２	９８．５
１１	１３０．１	８７．１
１２	１２８．９	８６．０
１３	１２１．８	２５．６
１４	１２０．４	２７．７
１５	１１８．８	２８．８
１６	１１５．９	４７．４
１７	１１２．０	１０．４
１８	１００．９	２１．１
１９	９９．１	２７．５
２０	９７．４	３３．２
２１	６８．８	２４．２
２２	６７．０	５３．４
２３	３５．９	３２．５
２４	３４．１	４２．３
２５	３１．９	５２．０

【０６７９】

（２）^{19}Ｆ　ＭＡＳ分析

化合物３３の形態Ｂの固体状態^{19}Ｆ　ＮＭＲデータを、図２Ｃに提供し、以下の表２９に要約する。

【表２９】

表２９：化合物３３の形態Ｂの固体状態ＮＭＲ

ピーク番号	化学シフト［ｐｐｍ］	強度［ｒｅｌ］
１	－１１０．２	９．９
２	－１１１．６	１２．５
３	－１１５．６	２．７６

【０６８０】

Ｄ．熱重量分析

化合物３３の形態Ｂの熱重量分析を、ＴＡ　ＩｎｓｔｒｕｍｅｎｔからのＴＡ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　５５０　ＴＧＡを使用して測定した。約１～５ｍｇの重量を有する試料を、窒素パージで１０℃／分の加熱速度で２５℃から３７５℃に走査した。データを、Ｔｈｅｒｍａｌ　Ａｄｖａｎｔａｇｅ　Ｑ　Ｓｅｒｉｅｓ（商標）ソフトウェアによって収集し、Ｔｒｉｏｓおよび／またはＵｎｉｖｅｒｓａｌ　Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェア（ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｎｅｗ　Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）によって分析した。サーモグラムは、周囲温度から２５０℃までで最小限の重量損失を示した。化合物３３の形態ＢのＴＧＡサーモグラムを、図２Ｄに提供する。

【０６８１】

Ｅ．示差走査熱量分析：

化合物３３の形態ＢのＤＳＣを、ＴＡ　ＩｎｓｔｒｕｍｅｎｔからのＴＡ　Ｑ２０００　ＤＳＣを使用して測定した。１～１０ｍｇの重量を有する試料を、アルミニウムパンに秤量した。このパンを、熱量計セル中の試料位置に置いた。空のパンを参照位置に置いた。熱量計セルを閉じ、セルに窒素流を通した。加熱プログラムを、１０℃／分の加熱速度で、３８０℃の温度に試料を加熱するように設定した。実施が完了した時点で、データを、Ｔｒｉｏｓおよび／またはＵｎｉｖｅｒｓａｌ　Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェア（ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｎｅｗ　Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）によって分析した。サーモグラムは、約３４２℃で吸熱ピークを示した。ＤＳＣサーモグラムは、図２Ｅに提供され、３４６℃で吸熱ピークを示す。

【０６８２】

３．化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａ

Ａ．合成手順

５０ｍｇの化合物３３の形態Ａを、ＤＣＭ、ＥｔＯＨ、およびＴＨＦの１ｍｌ溶媒混合物（５４：３６：１０体積）に懸濁し、バイアルを磁気撹拌棒を用いて室温で１日間撹拌した。固体を、化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａとして単離した。

【０６８３】

Ｂ．Ｘ線粉末回折：

ＸＲＰＤパターンは、Ｖａｎｔｅｃ－１検出器を備えたＢｒｕｋｅｒ　Ａｄｖａｎｃｅを使用して、反射モードで室温で取得する。試料を、０．０１４４５３１°のステップサイズ、および０．２５秒／ステップの時間を有する連続モードで、３～４０°２θのシリコン試料ホルダー上で分析した。試料を、１５ｒｐｍで回転した。ＸＲＰＤ回折図を、図３Ａに示し、ＸＲＰＤデータを表３０に要約する。

【表３０】

表３０：化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態ＡのＸＲＰＤピーク

ピーク番号	角度（°２Θ±０．２）	相対強度％
１	２０．９	１００．０
２	１８．３	８７．８
３	１４．４	５９．５
４	１７．２	５９．４
５	２０．３	４３．２
６	２２．８	２８．３
７	２２．６	２４．１
８	２７．７	２３．９
９	８．８	２３．３
１０	７．１	２３．３
１１	２８．３	２１．６
１２	９．０	１８．８
１３	２６．６	１７．４
１４	１０．１	１４．７
１５	１３．９	１４．３
１６	２３．４	１２．９
１７	２７．１	１２．３
１８	１３．３	１１．７
１９	２１．７	１０．７
２０	２４．０	１０．０

【０６８４】

Ｃ．熱重量分析

化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａの熱重量分析を、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ ＴＧＡ Ｑ５０００を使用して測定した。約１～５ｍｇの重量を有する試料を、窒素パージで１０℃／分の加熱速度で２５℃から３５０℃に走査した。データを、Ｔｈｅｒｍａｌ Ａｄｖａｎｔａｇｅ Ｑ Ｓｅｒｉｅｓ（商標）ソフトウェアによって収集し、Ｔｒｉｏｓおよび／またはＵｎｉｖｅｒｓａｌ Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェア（ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｎｅｗ Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）によって分析した。サーモグラムは、周囲温度から１７５℃までで約７％の重量損失を示した。化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態ＡのＴＧＡサーモグラムを、図３Ｂに提供する。

【０６８５】

Ｄ．示差走査熱量分析

化合物３３のＤＣＭ形態ＡのＤＳＣを、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ Ｑ２０００ ＤＳＣを使用して測定した。１～１０ｍｇの重量を有する試料を、アルミニウムパンに秤量した。このパンを、熱量計セル中の試料位置に置いた。空のパンを参照位置に置いた。熱量計セルを閉じ、セルに窒素流を通した。加熱プログラムを、２℃／分（６０秒毎に±０．３２℃を調節する）の加熱速度で、３５０℃の温度に試料を加熱するように設定した。

実施が完了した時点で、データを、Ｔｒｉｏｓおよび／またはＵｎｉｖｅｒｓａｌ Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェア（ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｎｅｗ Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）によって分析した。ＤＳＣサーモグラムは、図３Ｃに提供され、約３４１℃で吸熱ピークを示す。

【０６８６】

４．化合物３３の水和物形態Ａ

Ａ．合成手順

１０ｍｇの化合物３３の形態Ａを、２ｍＬのガラスバイアル中で秤量して、２００～３００μＬの水を、小さな磁気撹拌棒を用いて添加した。試料を、室温で２週間撹拌した。次いで、固体を、化合物３３の水和物形態Ａとして単離した。

【０６８７】

Ｂ．Ｘ線粉末回折

Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトルを、密封チューブ源およびＰＩＸｃｅｌ １Ｄ Ｍｅｄｉｐｉｘ－３検出器（Ｍａｌｖｅｒｎ ＰＡＮａｌｙｔｉｃａｌ Ｉｎｃ，Ｗｅｓｔｂｏｒｏｗ，Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ）を備えたＰＡＮａｌｙｔｉｃ Ｅｍｐｙｒｅａｎシステムを使用して、透過モードで室温で記録した。Ｘ線発生器は、４５ｋＶの電圧および４０ｍＡの電流で銅放射（１．５４０６０Å）で動作した。粉末試料を、マイラーフィルムを備えた９６ウェル試料ホルダーに入れ、機器に装填した。試料を、０．０１３１３０３°のステップサイズおよび４９秒／ステップで、約３°～約４０°２θの範囲で走査した。ＸＲＰＤ回折図を、図４Ａに示し、ＸＲＰＤデータを表３１に要約する。

【表３１】

表３１：化合物３３の水和物形態ＡのＸＲＰＤピーク

ピーク番号	角度（° ２Θ±０．２）	相対強度%
１	１９．５	１００．０
２	１０．４	７９．９
３	１６．６	３２．７
４	１３．６	２５．６
５	１８．４	２４．４
６	２１．６	２０．８
７	１７．５	１８．９
８	２１．１	１７．６
９	１８．９	１７．６
１０	２１．８	１２．３
１１	２０．８	１１．５
１２	２４．８	１０．５
１３	２１．４	１０．１

【０６８８】

Ｃ．単結晶解明

水和物構造を有する単結晶を、エタノール／水から成長させた。Ｘ線回折データを、Ｃｕ Ｋα放射線（λ＝１．５４１７８Å）およびＣＭＯＳ検出器を備えたＢｒｕｋｅｒ回折計上で１００Ｋで取得した。ＳＨＥＬＸプログラム（Ｓｈｅｌｄｒｉｃｋ，Ｇ．Ｍ．，Ａｃｔａ Ｃｒｙｓｔ．，（２００８）Ａ６４，１１２－１２２）を使用して、構造を解

いて精製し、結果を以下の表３２に要約する。

【表３２】

表３２：化合物３３の水和物形態Ａの単結晶解明

結晶系	三斜晶系
空間群	Ｐ－１
ａ（Å）	９．９７５０（１６）
ｂ（Å）	１０．４２３２（８）
ｃ（Å）	１１．３００３（５）
α（°）	７４．０６０（６）
β（°）	７８．９１４（７）
γ（°）	８４．１４１（１１）
Ｖ（Å^3）	１１０７．１（２）
Ｚ／Ｚ′	２／１
温度	１００Ｋ

【０６８９】

Ｄ．固体状態ＮＭＲ

（１）^{13}Ｃ　ＣＰＭＡＳ分析

化合物３３の水和物形態Ａの固体状態^{13}Ｃ　ＮＭＲデータを、図４Ｂに提供し、以下の表３３に要約する。

【表３３－１】

表３３：化合物３３の水和物形態Ａの固体状態ＮＭＲ

ピーク番号	化学シフト［ｐｐｍ］	強度［ｒｅｌ］
１	１７２．３	４２．８
２	１６３．８	１１．７
３	１６１．３	１７．８
４	１４４．４	３１．８
５	１４１．６	４１．７
６	１３９．０	３５．４
７	１３６．８	２８．６
８	１３４．８	６７．３
９	１３２．４	８４．０
１０	１２９．６	１００．０
１１	１２８．９	８７．３
１２	１２３．１	３９．９
１３	１１７．２	４０．０
１４	１１６．５	３３．５

【表３３－２】

１５	１１２．１	３３．７
１６	９７．７	６４．８
１７	６７．９	６４．７
１８	３６．１	４８．８
１９	３２．８	３４．３
２０	２９．４	１６．９
２１	２８．４	２５．８

【０６９０】
（２）^{19}Ｆ　ＭＡＳ分析
化合物３３の水和物（ｈｙｄａｔｅ）形態Ａの固体状態^{19}Ｆ　ＮＭＲデータを、図４Ｃに提供し、以下の表３４に要約する。
【表３４】

表３４：化合物３３の水和物形態Ａの固体状態ＮＭＲ

ピーク番号	化学シフト［ｐｐｍ］	強度［ｒｅｌ］
１	－１０３．１	１２．５

【０６９１】
Ｅ．熱重量分析
化合物３３の水和物形態Ａの熱重量分析を、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　ＴＧＡ　Ｑ５０００を使用して測定した。約１～５ｍｇの重量を有する試料を、窒素パージで１０℃／分の加熱速度で２５℃から３５０℃に走査した。データを、Ｔｈｅｒｍａｌ　Ａｄｖａｎｔａｇｅ　Ｑ　Ｓｅｒｉｅｓ（商標）ソフトウェアによって収集し、ＴｒｉｏｓおよびまたはＵｎｉｖｅｒｓａｌ　Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェア（ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｎｅｗ　Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）によって分析した。サーモグラムは、周囲温度から６０℃までで約１０％の重量損失を示した。化合物３３の水和物形態ＡのＴＧＡサーモグラムを、図４Ｄに提供する。
【０６９２】
Ｆ．示差走査熱量分析
化合物３３の水和物形態ＡのＤＳＣを、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｑ２０００　ＤＳＣを使用して測定した。１～１０ｍｇの重量を有する試料を、アルミニウムパンに秤量した。このパンを、熱量計セル中の試料位置に置いた。空のパンを参照位置に置いた。熱量計セルを閉じ、セルに窒素流を通した。加熱プログラムを、１０℃／分の加熱速度で、３６０℃の温度に試料を加熱するように設定した。実施が完了した時点で、データを、ＴｒｉｏｓおよびまたはＵｎｉｖｅｒｓａｌ　Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェア（ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｎｅｗ　Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）によって分析した。図４Ｅに提供されるＤＳＣサーモグラムは、約８９および３４２℃で２つの吸熱ピークを示す。
【０６９３】
５．化合物３３のＭｅＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ溶媒和物／水和物形態Ａ
異なるＡＰＩ／溶媒／水比を有する、化合物３３の等構造ＭｅＯＨ／Ｈ$_2$Ｏの一群であって、そのうちの１つが、ＭｅＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ溶媒和物と同様のＰＸＲＤパターンを有する。
【０６９４】
Ａ．合成手順
１０ｍｇの化合物３３の形態Ａを、２ｍＬのガラスバイアル中で秤量して、２００～３

００μＬのＭｅＯＨを、小さな磁気撹拌棒を用いて添加した。試料を、室温で２週間撹拌した。次いで、固体を、化合物ＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態Ａとして単離した。

【０６９５】

Ｂ．Ｘ線粉末回折

Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトルを、密封チューブ源およびＰＩＸｃｅｌ　１Ｄ　Ｍｅｄｉｐｉｘ－３検出器（Ｍａｌｖｅｒｎ　ＰＡＮａｌｙｔｉｃａｌ　Ｉｎｃ，Ｗｅｓｔｂｏｒｏｗ，Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ）を備えたＰＡＮａｌｙｔｉｃ　Ｅｍｐｙｒｅａｎシステムを使用して、透過モードで室温で記録した。Ｘ線発生器は、４５ｋＶの電圧および４０ｍＡの電流で銅放射（１．５４０６０Å）で動作した。粉末試料を、マイラーフィルムを備えた９６ウェル試料ホルダーに入れ、機器に装填した。試料を、０．０１３１３０３°のステップサイズおよび４９秒／ステップで、約３°～約４０°２θの範囲で走査した。ＸＲＰＤ回折図を、図５Ａに示し、ＸＲＰＤデータを表３５に要約する。

【表３５】

表３５：化合物３３のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態ＡのＸＲＰＤピーク

ピーク番号	角度（° ２Θ±０．２）	相対強度%
１	１９．４	１００．０
２	１０．４	５５．６
３	１８．２	２８．７
４	１６．６	２５．０
５	１３．５	２０．２
６	２１．０	１９．１
７	２１．６	１８．１
８	１８．８	１７．９
９	１７．４	１３．０
１０	２１．３	１０．０
１１	２１．７	１０．７
１２	２４．０	１０．０

【０６９６】

Ｃ．単結晶解明

ＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$構造を有する単結晶を、メタノールから成長させた。Ｘ線回折データを、Ｃｕ　$Ｋ_α$放射線（λ＝１．５４１７８Å）およびＣＭＯＳ検出器を備えたＢｒｕｋｅｒ回折計上で１００Ｋで取得した。ＳＨＥＬＸプログラム（Ｓｈｅｌｄｒｉｃｋ，Ｇ．Ｍ．，Ａｃｔａ　Ｃｒｙｓｔ．，（２００８）Ａ６４，１１２－１２２）を使用して、構造を解いて精製し、結果を以下の表３６に要約する。

【表３６】

表３６：化合物３３のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態Ａの単結晶解明

結晶系	三斜晶系
空間群	Ｐ－１
ａ（Å）	１０．０２２９（３）
ｂ（Å）	１０．４２５４（３）
ｃ（Å）	１１．２４６７（４）
α（°）	７４．４９６３（９）
β（°）	７９．６２４１（９）
γ（°）	８４．９８２６（９）
Ｖ（$Å^3$）	１１１２．９６（６）
Ｚ／Ｚ′	２／１
温度	１００Ｋ

【０６９７】

Ｄ．熱重量分析

化合物３３のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態Ａの熱重量分析を、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ ＴＧＡ Ｑ５０００を使用して測定した。約１～５ｍｇの重量を有する試料を、窒素パージで１０℃／分の加熱速度で２５℃から３５０℃に走査した。データを、Ｔｈｅｒｍａｌ Ａｄｖａｎｔａｇｅ Ｑ Ｓｅｒｉｅｓ（商標）ソフトウェアによって収集し、ＴｒｉｏｓおよびまたはＵｎｉｖｅｒｓａｌ Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェア（ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｎｅｗ Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）によって分析した。図５Ｂに提供されるＴＧＡサーモグラムは、周囲温度から１５０℃までで３．３％の重量損失を示す。

【０６９８】

Ｅ．示差走査熱量分析

化合物３３のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$溶媒和物／水和物形態ＡのＤＳＣを、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ Ｑ２０００ ＤＳＣを使用して測定した。１～１０ｍｇの重量を有する試料を、アルミニウムパンに秤量した。このパンを、熱量計セル中の試料位置に置いた。空のパンを参照位置に置いた。熱量計セルを閉じ、セルに窒素流を通した。加熱プログラムを、１０℃／分の加熱速度で、３５７℃の温度に試料を加熱するように設定した。実施が完了した時点で、データを、ＴｒｉｏｓおよびまたはＵｎｉｖｅｒｓａｌ Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェア（ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｎｅｗ Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）によって分析した。図５Ｃに提供されるＤＳＣサーモグラムは、約１１１および３４８℃で２つの吸熱ピークを示す。

【０６９９】

６．化合物３３の形態Ｃ

Ａ．合成手順

試料を４５℃に１０分間加温し、続いて５０℃に５分間加温した後、２１０．９ｍｇの化合物３３の形態Ａを秤量し、４２ｍＬのＭｅＯＨに溶解した。室温まで冷却した後、それをストック溶液として使用した。化合物３３を、ＭｅＯＨ／水（２／１（体積））で撹拌し、６ｍＬのストック溶液および３ｍＬの水を４５℃で３日間混合することによって調製した。次いで、固体を、化合物３３の形態Ｃとして単離した。

【０７００】

Ｂ．Ｘ線粉末回折

Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトルを、密封チューブ源およびＰＩＸｃｅｌ １Ｄ Ｍ

ｅｄｉｐｉｘ－３検出器（Ｍａｌｖｅｒｎ　ＰＡＮａｌｙｔｉｃａｌ　Ｉｎｃ，Ｗｅｓｔｂｏｒｏｗ，Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ）を備えたＰＡＮａｌｙｔｉｃ　Ｅｍｐｙｒｅａｎシステムを使用して、透過モードで室温で記録した。Ｘ線発生器は、４５ｋＶの電圧および４０ｍＡの電流で銅放射（１．５４０６０Å）で動作した。粉末試料を、マイラーフィルムを備えた９６ウェル試料ホルダーに入れ、機器に装填した。試料を、０．０１３１３０３°のステップサイズおよび４９秒／ステップで、約３°～約４０°２θの範囲で走査した。ＸＲＰＤ回折図を、図６Ａに示し、ＸＲＰＤデータを表３７に要約する。

【表３７】

表３７：化合物３３の形態ＣのＸＲＰＤピーク

ピーク番号	角度（°２Θ±０．２）	相対強度％
１	１９．０	１００．０
２	２１．０	４２．４
３	９．４	２０．２
４	１８．２	１５．４
５	１５．４	１５．３
６	２１．５	１４．８
７	２０．２	１４．５
８	１９．６	１０．５

【０７０１】

７．化合物３３の形態Ｄ

Ａ．合成手順

約１５ｍｇの化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａを、４ｍＬのバイアルに秤量し、これを２ｍＬのＭｅＯＨと共に２０ｍＬのバイアルに入れた。２０ｍＬのバイアルをキャップで密封し、１０日間室温に保ち、溶媒蒸気を固体試料と相互作用させた。次いで、固体を、化合物３３の形態Ｄとして取り出した。

【０７０２】

Ｂ．Ｘ線粉末回折

ＸＲＰＤは、Ｓｉゼロバックグラウンドホルダ上でＰａｎａｌｙｔｉｃａｌ　Ｘ’Ｐｅｒｔ^3　Ｐｏｗｄｅｒ　ＸＲＰＤを用いて実施した。２θ位置を、ＰａｎａｌｙｔｉｃａｌＳｉ参照標準ディスクに対して較正した。使用されたパラメータを、表３８に列挙する。ＸＲＰＤ回折図を、図７Ａに示し、ＸＲＰＤデータを表３９に要約する。

【表３８】

表３８：化合物３３の形態ＤのＸＲＰＤ試験のパラメータ

パラメータ	反射モード
Ｘ線波長	Ｃｕ、ｋα Ｋα１（Å）：１．５４０５９８、 Ｋα２（Å）：１．５４４４２６、 Ｋα２／Ｋα１強度比：０．５０
Ｘ線チューブ設定	４５ｋＶ、４０ｍＡ
発散スリット	固定１／８°
スキャンモード	継続的
スキャン範囲 （° ２Θ）	３～４０
スキャンステップ時間［秒］	１８．８７
ステップサイズ （° ２Θ）	０．０１３１
試験時間	４分１５秒

【表３９】

表３９：化合物３３の形態ＤのＸＲＰＤピーク

ピーク番号	角度（° ２Θ±０．２）	相対強度％
１	１０．４	１００．０
２	２０．５	７５．３
３	１４．４	５４．１
４	２０．１	５１．１
５	７．８	３９．９
６	８．２	３４．５
７	８．６	２６．３
８	１５．３	２５．１
９	２４．０	１８．５
１０	１８．９	１７．６
１１	２４．３	１７．１
１２	１８．６	１５．６
１３	１３．７	１５．５
１４	２１．９	１２．９

【０７０３】

Ｃ．熱重量分析

化合物３３の形態Ｄの熱重量分析を、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔからの ＴＡ　Ｄｉｓｃ

ｏｖｅｒｙ　５５０　ＴＧＡを使用して測定した。約１～５ｍｇの重量を有する試料を、窒素パージで１０℃／分の加熱速度で２５℃から２９０℃に走査した。データを、Ｔｈｅｒｍａｌ　Ａｄｖａｎｔａｇｅ　Ｑ　Ｓｅｒｉｅｓ（商標）ソフトウェアによって収集し、Ｔｒｉｏｓおよび／またはＵｎｉｖｅｒｓａｌ　Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェア（ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｎｅｗ　Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）によって分析した。図７Ｂに提供されるＴＧＡサーモグラムは、周囲温度から２２０℃までで約５％の重量損失を示す。

【０７０４】

Ｄ．示差走査熱量分析

化合物３３の形態ＤのＤＳＣを、ＴＡ　ＩｎｓｔｒｕｍｅｎｔからのＴＡ　Ｑ２０００ＤＳＣを使用して測定した。１～１０ｍｇの重量を有する試料を、アルミニウムパンに秤量した。このパンを、熱量計セル中の試料位置に置いた。空のパンを参照位置に置いた。熱量計セルを閉じ、セルに窒素流を通した。加熱プログラムを、１０℃／分の加熱速度で、３００℃の温度に試料を加熱するように設定した。実施が完了した時点で、データを、Ｔｒｉｏｓおよび／またはＵｎｉｖｅｒｓａｌ　Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェア（ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｎｅｗ　Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）によって分析した。図７Ｃに提供されるＤＳＣサーモグラムを、約１６２、２４０、および２５０℃の複数の発熱および吸熱ピークを示す。

【０７０５】

８．化合物３３の形態Ｅ

Ａ．合成手順

試料を４５℃に１０分間加温し、続いて５０℃に５分間加温した後、２１０．９ｍｇの化合物３３の形態Ａを秤量し、４２ｍＬのＭｅＯＨに溶解した。室温まで冷却した後、それをストック溶液として使用した。６ｍＬのストック溶液を、冷却室に移動させ、３日間撹拌した。次いで、固体を、化合物３３の形態Ｅとして単離した。

【０７０６】

Ｂ．Ｘ線粉末回折

Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトルを、密封チューブ源およびＰＩＸｃｅｌ　１Ｄ　Ｍｅｄｉｐｉｘ－３検出器（Ｍａｌｖｅｒｎ　ＰＡＮａｌｙｔｉｃａｌ　Ｉｎｃ，Ｗｅｓｔｂｏｒｏｗ，Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ）を備えたＰＡＮａｌｙｔｉｃ　Ｅｍｐｙｒｅａｎシステムを使用して、透過モードで室温で記録した。Ｘ線発生器は、４５ｋＶの電圧および４０ｍＡの電流で銅放射（１．５４０６０Å）で動作した。粉末試料を、マイラーフィルムを備えた９６ウェル試料ホルダーに入れ、機器に装填した。試料を、０．０１３１３０３°のステップサイズおよび４９秒／ステップで、約３°～約４０°２θの範囲で走査した。ＸＲＰＤ回折図を、図８Ａに示し、ＸＲＰＤデータを表４０に要約する。

【表４０】

表４０：化合物３３の形態ＥのＸＲＰＤピーク

ピーク番号	角度（° ２Θ±０．２）	相対強度％
１	２０．７	１００．０
２	１２．６	６５．２
３	１７．９	４６．６
４	１１．２	４５．０
５	７．９	４２．７
６	１６．２	３１．２
７	２２．８	２４．９
８	２１．１	２４．４
９	１２．８	２１．２
１０	１９．９	１９．１
１１	１３．７	１９．０
１２	２７．０	１６．３
１３	２２．５	１５．１
１４	１５．３	１４．５
１５	２８．９	１３．１
１６	２５．０	１２．９
１７	２４．１	１１．１

【０７０７】

９．化合物３３の形態Ｆ

Ａ．合成手順

０．２ｇの化合物ＡのＴＨＦ溶媒和物形態Ａおよび２ｍＬのＥｔＯＨを、磁気撹拌棒を備えたバイアルに添加し、２０℃で一晩スラリー化した。次いで、固体を、化合物３３の形態Ｆとして単離した。

【０７０８】

Ｂ．Ｘ線粉末回折

Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトルを、密封チューブ源およびＰＩＸｃｅｌ １Ｄ Ｍｅｄｉｐｉｘ－３検出器（Ｍａｌｖｅｒｎ ＰＡＮａｌｙｔｉｃａｌ Ｉｎｃ，Ｗｅｓｔｂｏｒｏｗ，Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ）を備えたＰＡＮａｌｙｔｉｃ Ｅｍｐｙｒｅａｎシステムを使用して、透過モードで室温で記録した。Ｘ線発生器は、４５ｋＶの電圧および４０ｍＡの電流で銅放射（１．５４０６０Å）で動作した。粉末試料を、マイラーフィルムを備えた９６ウェル試料ホルダーに入れ、機器に装填した。試料を、０．０１３１３０３°のステップサイズおよび４９秒／ステップで、約３°～約４０°２θの範囲で走査した。ＸＲＰＤ回折図を、図９Ａに示し、ＸＲＰＤデータを表４１に要約する。

【表４１】

表４１：化合物３３の形態ＦのＸＲＰＤピーク

ピーク番号	角度（°２Θ±０．２）	相対強度%
１	１９．２	１００．０
２	１８．４	８４．７
３	１５．１	４０．６
４	１８．３	３７．６
５	２２．８	３７．５
６	１１．６	３５．６
７	１７．８	３３．５
８	２１．４	２８．１
９	２４．９	２３．７
１０	２３．０	２１．９
１１	１４．２	２１．２
１２	１９．０	２０．５
１３	１４．９	１９．４
１４	２０．４	１７．０
１５	１２．２	１６．９
１６	２３．３	１４．３
１７	８．６	１３．４
１８	２１．６	１２．６
１９	１３．０	１２．５
２０	２５．８	１２．２
２１	１７．４	１２．１
２２	１７．３	１１．９
２３	１１．４	１１．８
２４	２６．４	１１．０
２５	７．７	１１．０
２６	２４．０	１０．９
２７	２４．２	１０．８
２８	２２．６	１０．６

【０７０９】

Ｃ．熱重量分析

化合物３３の形態Ｆの熱重量分析を、ＴＡ　ＩｎｓｔｒｕｍｅｎｔからのＴＡ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　ＴＧＡを使用して測定した。約１～１０ｍｇの重量を有する試料を、窒素パージで１０℃／分の加熱速度で２５℃から３００℃に走査した。データを、Ｔｈｅｒｍａｌ　Ａｄｖａｎｔａｇｅ　Ｑ　Ｓｅｒｉｅｓ（商標）ソフトウェアによって収集し、Ｔｒｉｏｓおよび／またはＵｎｉｖｅｒｓａｌ　Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェア（ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｎｅｗ　Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）によって分析した。図９ＢのＴＳＣサーモグラムは、周囲温度からの２００℃までで７．４％の重量損失を示す。

【０７１０】
Ｄ．示差走査熱量分析
化合物３３の形態ＦのＤＳＣを、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔからの ＴＡ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　ＤＳＣを使用して測定した。１～５ｍｇの重量を有する試料を、アルミニウムパンに秤量した。このパンを、熱量計セル中の試料位置に置いた。空のパンを参照位置に置いた。熱量計セルを閉じ、セルに窒素流を通した。加熱プログラムを、１０℃／分の加熱速度で、３００℃の温度に試料を加熱するように設定した。実施が完了した時点で、データを、Ｔｒｉｏｓおよび／またはＵｎｉｖｅｒｓａｌ　Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェア（ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｎｅｗ　Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）によって分析した。図９Ｃに提供されたＤＳＣサーモグラムは、約１４７℃で吸熱ピークおよび約１７４℃で発熱ピークを示す。
【０７１１】
１０．化合物３３の形態Ｇ
Ａ．合成手順
約２０ｍｇの化合物３３の形態Ａを、２ｍＬのガラスバイアル中の０．２ｍＬのＥｔＯＨ中に懸濁し、スラリーを５℃で１日間磁気撹拌した。次いで、固体を、化合物３３の形態Ｇとして単離した。
【０７１２】
Ｂ．Ｘ線粉末回折
ＸＲＰＤは、Ｓｉゼロバックグラウンドホルダ上でＰａｎａｌｙｔｉｃａｌ　Ｘ’Ｐｅｒｔ^3　Ｐｏｗｄｅｒ　ＸＲＰＤを用いて実施した。２θ位置を、ＰａｎａｌｙｔｉｃａｌＳｉ参照標準ディスクに対して較正した。使用されたパラメータを、表４２に列挙する。ＸＲＰＤ回折図を、図１０Ａに示し、ＸＲＰＤデータを表４３に要約する。
【表４２】

表４２：化合物３３の形態ＧのＸＲＰＤ試験のパラメータ

パラメータ	反射モード
Ｘ線波長	Ｃｕ、ｋα Ｋα１（Å）：１．５４０５９８、 Ｋα２（Å）：１．５４４４２６、 Ｋα２／Ｋα１強度比：０．５０
Ｘ線チューブ設定	４５ｋＶ、４０ｍＡ
発散スリット	固定１／８°
スキャンモード	継続的
スキャン範囲 （° ２Θ）	３～４０
スキャンステップ時間［秒］	１８．８７
ステップサイズ （° ２Θ）	０．０１３１
試験時間	４分１５秒

【表４３】

表４３：化合物３３の形態ＧのＸＲＰＤピーク

ピーク番号	角度（° ２Θ±０．２）	相対強度%
１	２０．２	１００．０
２	１９．８	６７．７
３	２０．８	５２．４
４	９．３	４０．１
５	１０．８	３５．８
６	２４．２	３５．６
７	２１．６	３２．６
８	１８．４	２７．０
９	１１．５	２０．５
１０	２３．４	１６．３
１１	２２．６	１５．３
１２	１９．１	１４．９
１３	１７．５	１４．８
１４	１２．６	１１．４
１５	２５．５	１０．９

【０７１３】

Ｃ．熱重量分析

化合物３３の形態Ｇの熱重量分析を、ＴＡ　ＩｎｓｔｒｕｍｅｎｔからのＴＡ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　５５０　ＴＧＡを使用して測定した。約１～５ｍｇの重量を有する試料を、窒素パージで１０℃／分の加熱速度で２５℃から２９０℃に走査した。データを、Ｔｈｅｒｍａｌ　Ａｄｖａｎｔａｇｅ　Ｑ　Ｓｅｒｉｅｓ（商標）ソフトウェアによって収集し、ＴｒｉｏｓおよびまたはＵｎｉｖｅｒｓａｌ　Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェア（ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｎｅｗ　Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）によって分析した。図１０Ｂに提供されたＴＳＣサーモグラムは、周囲温度から７５℃までで３％の重量損失、ならびに７５～１８０℃でさらに３％の重量損失を示す。

【０７１４】

Ｄ．示差走査熱量分析

化合物３３の形態ＧのＤＳＣを、ＴＡ　ＩｎｓｔｒｕｍｅｎｔからのＴＡ　Ｑ２０００　ＤＳＣを使用して測定した。１～１０ｍｇの重量を有する試料を、アルミニウムパンに秤量した。このパンを、熱量計セル中の試料位置に置いた。空のパンを参照位置に置いた。熱量計セルを閉じ、セルに窒素流を通した。加熱プログラムを、１０℃／分の加熱速度で、２５０℃の温度に試料を加熱するように設定した。実施が完了した時点で、データを、ＴｒｉｏｓおよびまたはＵｎｉｖｅｒｓａｌ　Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェア（ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｎｅｗ　Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）によって分析した。図１０Ｃに提供されるＤＳＣサーモグラムは、約８６および２５０℃で吸熱ピークを示す。

【０７１５】

１１．化合物３３の形態Ｈ

Ａ．合成手順

約１５ｍｇの化合物３３の形態Ａを、０．１～０．２ｍＬのＥｔＯＨに溶解して、３ｍ

Ｌのバイアル中に透明な溶液を得た。次いで、この溶液を、３ｍＬの水と共に２０ｍＬのバイアルに入れた。２０ｍＬのバイアルをキャップで密封し、水蒸気が溶液と相互作用するのに十分な時間室温に保った。沈殿物を、化合物３３の形態Ｈとして単離した。

【０７１６】

Ｂ．Ｘ線粉末回折

ＸＲＰＤは、Ｓｉゼロバックグラウンドホルダ上でＰａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｘ’Ｐｅｒｔ^3 Ｐｏｗｄｅｒ ＸＲＰＤを用いて実施した。２θ位置を、Ｐａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｓｉ参照標準ディスクに対して較正した。使用されたパラメータを、表４４に列挙する。ＸＲＰＤ回折図を、図１１Ａに示し、ＸＲＰＤデータを表４５に要約する。

【表４４】

表４４：化合物３３の形態ＨのＸＲＰＤ試験のパラメータ

パラメータ	反射モード
Ｘ線波長	Ｃｕ、ｋα Ｋα１（Å）：１．５４０５９８、 Ｋα２（Å）：１．５４４４２６、 Ｋα２／Ｋα１強度比：０．５０
Ｘ線チューブ設定	４５ｋＶ、４０ｍＡ
発散スリット	固定１／８°
スキャンモード	継続的
スキャン範囲 （° ２Θ）	３～４０
スキャンステップ時間［秒］	１８．８７
ステップサイズ （° ２Θ）	０．０１３１
試験時間	４分１５秒

【表４５】

表４５：化合物３３の形態ＨのＸＲＰＤピーク

ピーク番号	角度（° ２Θ±０．２）	相対強度％
１	５．０	１００．０
２	１９．５	８６．２
３	１８．３	３６．８
４	１８．９	２０．６
５	２０．７	１３．２
６	１５．０	１０．８
７	１７．６	１０．７
８	８．８	１０．３

【０７１７】

Ｃ．熱重量分析

化合物３３の形態Ｈの熱重量分析を、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔからの ＴＡ Ｄｉｓｃ

ｏｖｅｒｙ ５５０ ＴＧＡを使用して測定した。約１～５ｍｇの重量を有する試料を、窒素パージで１０℃／分の加熱速度で２５℃から２９０℃に走査した。データを、Ｔｈｅｒｍａｌ Ａｄｖａｎｔａｇｅ Ｑ Ｓｅｒｉｅｓ（商標）ソフトウェアによって収集し、ＴｒｉｏｓおよびまたはＵｎｉｖｅｒｓａｌ Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェア（ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｎｅｗ Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）によって分析した。図１１Ｂに提供されるＴＧＡサーモグラムは、周囲温度から１５０℃までで１．６％の重量損失を示す。

【０７１８】

Ｄ．示差走査熱量分析

化合物３３の形態ＨのＤＳＣを、ＴＡ ＩｎｓｔｒｕｍｅｎｔからのＴＡ Ｑ２０００ＤＳＣを使用して測定した。１～１０ｍｇの重量を有する試料を、アルミニウムパンに秤量した。このパンを、熱量計セル中の試料位置に置いた。空のパンを参照位置に置いた。熱量計セルを閉じ、セルに窒素流を通した。加熱プログラムを、１０℃／分の加熱速度で、３００℃の温度に試料を加熱するように設定した。実施が完了した時点で、データを、Ｔｒｉｏｓおよび／またはＵｎｉｖｅｒｓａｌ Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェア（ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｎｅｗ Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）によって分析した。図１１Ｃに提供されたＤＳＣサーモグラムは、約１３５℃で吸熱ピークを示す。

【０７１９】

１２．化合物３３の形態Ｉ

Ａ．合成手順

固体形態は、２ Ｍｅ－ＴＨＦ／ＴＨＦからＥｔＯＨ／水への生化合物３３の蒸留結晶化後に観察した。具体的には、ＥｔＯＨ反応性化合物３３（ＸＲＰＤ回折図については図１２Ａ、およびＸＲＰＤ回折データについては、表４６を参照）を、５０ｍｌのＥｔＯＨを添加した後、初期にサンプリングし、これを以前に水で洗浄し、続いて５０ｍｌのＥｔＯＨを添加し、蒸留を２サイクル行った。化合物３３を、１００ｍＬのＥｔＯＨ／水（３：１）で添加し、周囲温度で一晩撹拌した後、サンプリングした粗生成物（ＸＲＰＤ回折図については、図１２Ｂ、ＸＲＰＤ回折データについては、表４７を参照）は、湿式ケーキであった。化合物３３の形態Ｉは、６６℃で一晩窒素ブリードした真空オーブン中で乾燥させた後の固体であった（ＸＲＰＤ回折図については、図１２Ｃ、およびＸＲＰＤ回折データについては、表４８を参照）。

【０７２０】

Ｂ．Ｘ線粉末回折

Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトルを、密封チューブ源およびＰＩＸｃｅｌ １Ｄ Ｍｅｄｉｐｉｘ－３検出器（Ｍａｌｖｅｒｎ ＰＡＮａｌｙｔｉｃａｌ Ｉｎｃ，Ｗｅｓｔｂｏｒｏｗ，Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ）を備えたＰＡＮａｌｙｔｉｃ Ｅｍｐｙｒｅａｎシステムを使用して、透過モードで室温で記録した。Ｘ線発生器は、４５ｋＶの電圧および４０ｍＡの電流で銅放射（１．５４０６０Å）で動作した。粉末試料を、マイラーフィルムを備えた９６ウェル試料ホルダーに入れ、機器に装填した。試料を、０．０１３１３０３°のステップサイズおよび４９秒／ステップで、約３°～約４０°２θの範囲で走査した。

【表４６】

表４６：ＥｔＯＨ反応性化合物３３（初期サンプリング）のＸＲＰＤピーク

ピーク番号	角度（°２Θ±０．２）	相対強度%
１	１９．６	１００．０
２	２０．２	６７．９
３	１９．２	６３．９
４	１０．６	４９．１
５	１７．１	４７．７
６	９．７	２９．７
７	１２．８	２２．９
８	２０．８	２０．８
９	１１．１	２０．０
１０	１８．５	１９．４
１１	２３．３	１３．７
１２	１３．８	１０．５

【表４７－１】

表４７：ＥｔＯＨで一晩反応した化合物３３のＸＲＰＤピーク

ピーク番号	角度（°２Θ±０．２）	相対強度%
１	４．９	１００．０
２	１９．１	７５．０
３	１９．０	６２．２
４	１８．５	５５．９
５	２０．１	４５．３
６	１８．７	４２．９
７	２０．４	４２．４
８	１９．４	３４．２
９	９．７	３１．４
１０	１７．０	２８．２
１１	１２．０	２１．２
１２	２１．０	１８．４
１３	２２．７	１８．４
１４	１５．６	１４．０
１５	２１．９	１３．６

【表４７－２】

１６	１３．９	１２．１
１７	１０．５	１１．６
１８	２１．５	１１．１
１９	１４．２	１０．９
２０	９．３	１０．８
２１	１４．８	１０．７

【表４８】

表４８：化合物３３の形態ＩのＸＲＰＤピーク

ピーク番号	角度（°２Θ±０．２）	相対強度％
１	１９．０	１００．０
２	９．３	１９．２
３	２１．０	１５．９
４	１８．３	１３．８
５	２０．２	１３．６
６	１５．４	１３．３
７	１８．６	１０．８

【０７２１】

Ｃ．熱重量分析

化合物３３の形態Ｉの熱重量分析を、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ ＴＧＡ Ｑ５００を使用して測定した。約１～５ｍｇの重量を有する試料を、窒素パージで１０℃／分の加熱速度で２５℃から３５０℃に走査した。データを、Ｔｈｅｒｍａｌ Ａｄｖａｎｔａｇｅ Ｑ Ｓｅｒｉｅｓ（商標）ソフトウェアによって収集し、Ｔｒｉｏｓおよび／またはＵｎｉｖｅｒｓａｌ Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェア（ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｎｅｗ Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）によって分析した。図１２Ｄに提供されるＴＧＡサーモグラムは、周囲温度から２３０℃までで９．４％の重量損失、および２３０～３５０℃でさらに６．０％の重量損失を示す。

【０７２２】

Ｄ．示差走査熱量測定解析：

化合物３３の形態ＩのＤＳＣを、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ Ｑ２０００ ＤＳＣを使用して測定した。１～１０ｍｇの重量を有する試料を、アルミニウムパンに秤量した。このパンを、熱量計セル中の試料位置に置いた。空のパンを参照位置に置いた。熱量計セルを閉じ、セルに窒素流を通した。加熱プログラムを、２℃／分（６０秒毎に±０．３２℃を調節する）の加熱速度で、３５０℃の温度に試料を加熱するように設定した。実施が完了した時点で、データを、Ｔｒｉｏｓおよび／またはＵｎｉｖｅｒｓａｌ Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェア（ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｎｅｗ Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）によって分析した。図１２Ｅに提供されるＤＳＣサーモグラムは、約２００および２８３℃で２つの吸熱ピークを示す。

【０７２３】

１３．化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａ

Ａ．合成手順：

化合物３３の形態Ａ（１０．４ｇ、２２．８３３ｍｍｏｌ、１当量）を、ＴＨＦ／H_2O（９：１）（１００．４ｍＬ、１０体積）に溶解し、反応混合物を６０℃に加熱した。６０℃で加熱を１５分間続けた後、水（１８．７２ｍＬ、１．８体積）を添加した。反応物を５３℃まで冷却した。反応物をさらに２０℃に冷却し、水（７４．８８ｍＬ、７．２体積）を１時間にわたって２０℃で行った。次いで、反応混合物をさらに１時間撹拌した。生成物を濾過によって単離し、窒素ブリードで６４℃で真空オーブン中で乾燥させた。化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａを、収率９５％で単離した。化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａを作製するための例示的な代替溶媒の組み合わせには、２０体積ＩＰＡを有するＴＨＦ／水９：１体積／体積、１体積ＭｅＯＨを有するＴＨＦ／水９：１０．５体積／体積、および０．１体積ＩＰＡを有するＴＨＦ／水１０：９．５体積／体積が含まれる。

【０７２４】

あるいは、１０ｍｇの化合物３３の形態Ａを、２ｍＬのガラスバイアルおよび小さな磁気撹拌棒を用いて添加した２００～３００μｌのＴＨＦ中で秤量することができる。試料を、室温で２週間撹拌する。次いで、固体を、化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａとして単離することができる。

【０７２５】

Ｂ．Ｘ線粉末回折

Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトルを、密封チューブ源およびＰＩＸｃｅｌ １Ｄ Ｍｅｄｉｐｉｘ－３検出器（Ｍａｌｖｅｒｎ ＰＡＮａｌｙｔｉｃａｌ Ｉｎｃ，Ｗｅｓｔｂｏｒｏｗ，Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ）を備えたＰＡＮａｌｙｔｉｃ Ｅｍｐｙｒｅａｎシステムを使用して、透過モードで室温で記録した。Ｘ線発生器は、４５ｋＶの電圧および４０ｍＡの電流で銅放射（１．５４０６０Å）で動作した。粉末試料を、マイラーフィルムを備えた９６ウェル試料ホルダーに入れ、機器に装填した。試料を、０．０１３１３０３°のステップサイズおよび４９秒／ステップで、約３°～約４０°２θの範囲で走査した。ＸＲＰＤ回折図を、図１３Ａに示し、ＸＲＰＤデータを表４９に要約する。

【表４９】

表４９：化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態ＡのＸＲＰＤピーク

ピーク番号	角度（° ２Θ±０．２）	相対強度％
１	１９．４	１００．０
２	１９．１	５８．０
３	２１．５	３７．４
４	８．５	２３．７
５	１１．３	１８．４
６	２０．５	１７．２
７	２１．２	１５．１
８	１７．１	１４．９
９	９．５	１４．７
１０	２１．１	１３．８
１１	２３．１	１２．６
１２	２２．９	１２．３
１３	８．２	１０．９
１４	１７．８	１０．４

【０７２６】

Ｃ．単結晶解明

ＴＨＦ溶媒和物構造を有する単結晶を、エタノール／水から成長させた。Ｘ線回折データを、Ｃｕ　Ｋα放射線（λ＝１．５４１７８Å）およびＣＭＯＳ検出器を備えたＢｒｕｋｅｒ回折計上で１００Ｋで取得した。ＳＨＥＬＸプログラム（Ｓｈｅｌｄｒｉｃｋ，Ｇ．Ｍ．，Ａｃｔａ　Ｃｒｙｓｔ．，（２００８）　Ａ６４，１１２－１２２）を使用して、構造を解いて精製し、結果を以下の表５０に要約する。

【表５０】

表５０：化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａの単結晶解明

結晶系	斜方晶系
空間群	$Pca2_1$
a（Å）	２５．１１５４（５）
b（Å）	１１．９７６９（２）
c（Å）	１７．７３６８（４）
α（°）	９０
β（°）	９０
γ（°）	９０
Ｖ（$Å^3$）	５３３５．３１
Ｚ／Ｚ′	４／２
温度	１００Ｋ

【０７２７】

Ｄ．固体状態ＮＭＲ

（１）^{13}Ｃ　ＣＰＭＡＳ分析

化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａの固体状態^{13}Ｃ　ＮＭＲデータを、図１３Ｂに提供し、以下の表５１に要約する。

【表５１－１】

表５１：化合物３３の溶媒和物形態Ａの固体状態ＮＭＲ

ピーク番号	化学シフト［ｐｐｍ］	強度［ｒｅｌ］
１	１６７．２	２５．２
２	１６５．８	２０．５
３	１６３．１	１２．６
４	１６０．７	２２．７
５	１４４．５	２９．２
６	１４０．０	２０．７
７	１３８．５	２０．８
８	１３７．２	４８．６
９	１３３．９	１００．０
１０	１３１．７	５０．５
１１	１２９．４	８２．４
１２	１２１．２	４６．９
１３	１１７．９	１９．６
１４	１１５．６	２２．０

【表５１－２】

１５	１１４．３	３６．９
１６	１１３．３	２４．４
１７	９９．３	２９．４
１８	９８．５	２９．３
１９	９６．５	２２．６
２０	９６．１	２３．０
２１	６９．０	９５．８
２２	６８．０	９６．８
２３	３５．７	４７．２
２４	３１．１	１３．８
２５	２９．８	１５．９
２６	２５．７	８２．３
２７	２５．３	８７．５

【０７２８】

（２）^{19}Ｆ　ＭＡＳ分析

化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａの固体状態^{19}Ｆ　ＮＭＲデータを、図１３Ｃに提供し、以下の表５２に要約する。

【表５２】

表５２：化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａの固体状態ＮＭＲ

ピーク番号	化学シフト［ｐｐｍ］	強度［ｒｅｌ］
１	－１１０．５	１２．５
２	－１１３．０	６．８

【０７２９】

Ｅ．熱重量分析

化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａの熱重量分析を、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ ＴＧＡ Ｑ５０００を使用して測定した。約１～５ｍｇの重量を有する試料を、窒素パージで１０℃／分の加熱速度で２５℃から３５０℃に走査した。データを、Ｔｈｅｒｍａｌ Ａｄｖａｎｔａｇｅ Ｑ Ｓｅｒｉｅｓ（商標）ソフトウェアによって収集し、Ｔｒｉｏｓおよび／またはＵｎｉｖｅｒｓａｌ Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェア（ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｎｅｗ Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）によって分析した。図１３Ｄに提供されるＴＧＡサーモグラムは、周囲温度から１７０℃までで１３．４％の重量損失を示す。

【０７３０】

Ｆ．示差走査熱量分析

化合物３３のＴＨＦ形態ＡのＤＳＣを、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ Ｑ２０００ ＤＳＣを使用して測定した。１～１０ｍｇの重量を有する試料を、アルミニウムパンに秤量した。このパンを、熱量計セル中の試料位置に置いた。空のパンを参照位置に置いた。熱量計セルを閉じ、セルに窒素流を通した。加熱プログラムを、１０℃／分の加熱速度で、３６０℃の温度に試料を加熱するように設定した。実施が完了した時点で、データを、Ｔｒｉｏｓおよび／またはＵｎｉｖｅｒｓａｌ Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェア（ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｎｅｗ Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）によって分析した。図１３Ｅに提供されるＤＳＣサーモグラムは、約１６１および３４７℃で２つの吸熱ピークを示す。

【０７３１】

１４．化合物３３の形態Ｊ

Ａ．合成手順

約１６．２ｍｇの化合物３３の形態Ａを、３ｍＬのガラスバイアルに秤量した。次いで、０．５ｍＬの溶媒、ＴＨＦ：ＥｔＯＨ：水６：１：１（ｖ／ｖ／ｖ）を添加して、室温で飽和溶液を得た。この試料を１時間スラリー化し、次いで、０．２２μｍの孔径を有するナイロン膜を使用して新しいバイアルに濾過した。次いで、約２ｍｇの予め調製したポリマー混合物（ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ポリ塩化ビニル（ＰＶＣ）、ヒプロメロース（ＨＰＭＣ）、メチルセルロース（ＭＣ）（１：１：１：１：１の質量比）を濾液に添加し、室温で撹拌して、１日間沈殿を誘発した。沈殿が発生しなかったため、透明な溶液を低速蒸発（穴を突き抜けたパラフィルムで覆われたバイアル）に移し、沈殿を誘発した。沈殿した固体を、化合物３３の形態Ｊとして単離した。

【０７３２】

Ｂ．Ｘ線粉末回折

ＸＲＰＤは、Ｓｉゼロバックグラウンドホルダ上でＰａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｘ’Ｐｅｒｔ^3 Ｐｏｗｄｅｒ ＸＲＰＤを用いて実施した。２θ位置を、Ｐａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｓｉ参照標準ディスクに対して較正した。使用されたパラメータを、表５３に列挙する。ＸＲＰＤ回折図を、図１４Ａに示し、ＸＲＰＤデータを表５４に要約する。

【表５３】

表５３：化合物３３の形態ＪのＸＲＰＤ試験のパラメータ

パラメータ	反射モード
Ｘ線波長	Ｃｕ、ｋα Ｋα１（Å）：１．５４０５９８、 Ｋα２（Å）：１．５４４４２６、 Ｋα２／Ｋα１強度比：０．５０
Ｘ線チューブ設定	４５ｋＶ、４０ｍＡ
発散スリット	固定１／８°
スキャンモード	継続的
スキャン範囲 （° ２Θ）	３～４０
スキャンステップ時間［秒］	１８．８７
ステップサイズ （° ２Θ）	０．０１３１
試験時間	４分１５秒

【表５４】

表５４：化合物３３の形態ＪのＸＲＰＤピーク

ピーク番号	角度（° ２Θ±０．２）	相対強度％
１	６．６	１００．０
２	１５．０	７７．０
３	１９．４	７４．８
４	１０．３	５５．８
５	１６．０	４４．３
６	１９．９	４１．２
７	１６．８	３９．２
８	２０．６	３５．３
９	２０．８	２７．４
１０	１５．６	２０．６
１１	２１．４	１９．７
１２	２２．５	１６．１
１３	７．５	１５．６
１４	２０．１	１４．０
１５	２１．７	１２．０
１６	１７．９	１１．０

【０７３３】

Ｃ．熱重量分析

化合物３３の形態Ｊの熱重量分析を、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔからの ＴＡ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ５５０ ＴＧＡを使用して測定した。約１～５ｍｇの重量を有する試料を、窒素パージで１０℃／分の加熱速度で２５℃から２９０℃に走査した。データを、Ｔｈｅｒｍａｌ Ａｄｖａｎｔａｇｅ Ｑ Ｓｅｒｉｅｓ（商標）ソフトウェアによって収集し、Ｔｒｉｏｓおよび／またはＵｎｉｖｅｒｓａｌ Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェア（ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｎｅｗ Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）によって分析した。図１４Ｂに提供されるＴＧＡサーモグラムは、周囲温度から１８０℃までで２０．３％の重量損失を示す。

【０７３４】

１５．化合物３３の形態Ｋ

Ａ．合成手順

約１５ｍｇの化合物３３の形態Ａを、０．１～０．２ｍＬのＴＨＦに溶解して、３ｍＬのバイアル中に透明な溶液を得た。次いで、この溶液を、３ｍＬの水と共に２０ｍＬのバイアルに入れた。２０ｍＬのバイアルをキャップで密封し、水蒸気が溶液と相互作用するのに十分な時間室温に保った。沈殿物を、化合物３３の形態Ｋとして単離した。

【０７３５】

Ｂ．Ｘ線粉末回折

ＸＲＰＤは、Ｓｉゼロバックグラウンドホルダ上でＰａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｘ’Ｐｅｒｔ^3 Ｐｏｗｄｅｒ ＸＲＰＤを用いて実施した。２θ位置を、ＰａｎａｌｙｔｉｃａｌＳｉ参照標準ディスクに対して較正した。使用されたパラメータを、表５５に列挙する。ＸＲＰＤ回折図を、図１５Ａに示し、ＸＲＰＤデータを表５６に要約する。

【表５５】

表５５：化合物３３の形態ＫのＸＲＰＤ試験のパラメータ

パラメータ	反射モード
Ｘ線波長	Ｃｕ、ｋα Ｋα１（Å）：１．５４０５９８、 Ｋα２（Å）：１．５４４４２６、 Ｋα２／Ｋα１強度比：０．５０
Ｘ線チューブ設定	４５ｋＶ、４０ｍＡ
発散スリット	固定１／８°
スキャンモード	継続的
スキャン範囲 （° ２Θ）	３～４０
スキャンステップ時間［秒］	１８．８７
ステップサイズ （° ２Θ）	０．０１３１
試験時間	４分１５秒

【表５６】

表５６：化合物３３の形態ＫのＸＲＰＤピーク

ピーク番号	角度（°２Θ±０．２）	相対強度％
１	９．７	１００．０
２	２０．５	６８．２
３	１９．７	５９．２
４	１９．４	５８．１
５	１９．１	４５．９
６	１１．２	２６．１
７	２１．０	２３．７
８	１７．０	２０．０
９	１４．５	１９．０
１０	２４．４	１２．６

【０７３６】

Ｃ．熱重量分析

化合物３３のＴＨＦ形態Ｋの熱重量分析を、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔからの ＴＡ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　５５０　ＴＧＡを使用して測定した。約１～５ｍｇの重量を有する試料を、窒素パージで１０℃／分の加熱速度で２５℃から２９０℃に走査した。データを、Ｔｈｅｒｍａｌ　Ａｄｖａｎｔａｇｅ　Ｑ　Ｓｅｒｉｅｓ（商標）ソフトウェアによって収集し、Ｔｒｉｏｓおよび／またはＵｎｉｖｅｒｓａｌ　Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェア（ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｎｅｗ　Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）によって分析した。図１５Ｂに提供されるＴＧＡサーモグラムは、周囲温度から１００℃までで９．４％の重量損失、および２３０～３５０℃でさらに６．０％の重量損失を示す。

【０７３７】

Ｄ．示差走査熱量分析

化合物３３の形態ＫのＤＳＣを、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔからの ＴＡ　Ｑ２０００　ＤＳＣを使用して測定した。１～１０ｍｇの重量を有する試料を、アルミニウムパンに秤量した。このパンを、熱量計セル中の試料位置に置いた。空のパンを参照位置に置いた。熱量計セルを閉じ、セルに窒素流を通した。加熱プログラムを、１０℃／分の加熱速度で、約３００℃の温度に試料を加熱するように設定した。実施が完了した時点で、データを、Ｔｒｉｏｓおよび／またはＵｎｉｖｅｒｓａｌ　Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェア（ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｎｅｗ　Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）によって分析した。図１５Ｃに提供されたＤＳＣサーモグラムは、約１１６℃で発熱ピーク、および約１５６℃で吸熱ピークを示す。

【０７３８】

１６．化合物３３の２－ＭｅＴＨＦ溶媒和物形態Ａ

Ａ．合成手順

約２０ｍｇの化合物３３の形態Ａを、２ｍＬのガラスバイアル中の０．２ｍＬの２－ＭｅＴＨＦ中に懸濁し、スラリーを、室温で２日間、または５℃で１日間磁気撹拌した。次いで、固体を、化合物３３の２－ＭｅＴＨＦ溶媒和物形態Ａとして単離した。

【０７３９】

Ｂ．Ｘ線粉末回折

ＸＲＰＤは、Ｓｉゼロバックグラウンドホルダ上でＰａｎａｌｙｔｉｃａｌ　Ｘ’Ｐｅｒｔ　Ｐｏｗｄｅｒ　ＸＲＰＤを用いて実施した。２θ位置を、Ｐａｎａｌｙｔｉｃａｌ　Ｓ

ｉ参照標準ディスクに対して較正した。使用されたパラメータを、表５７に列挙する。ＸＲＰＤ回折図を、図１６Ａに示し、ＸＲＰＤデータを表５８に要約する。

【表５７】

表５７：化合物３３の２－ＭｅＴＨＦ溶媒和物形態ＡのＸＲＰＤ試験のパラメータ

パラメータ	反射モード
Ｘ線波長	Ｃｕ、ｋα Ｋα１（Å）：１．５４０５９８、 Ｋα２（Å）：１．５４４４２６、 Ｋα２／Ｋα１強度比：０．５０
Ｘ線チューブ設定	４５ｋＶ、４０ｍＡ
発散スリット	固定１／８°
スキャンモード	継続的
スキャン範囲 （° ２Θ）	３～４０
スキャンステップ時間［秒］	１８．８７
ステップサイズ （° ２Θ）	０．０１３１
試験時間	４分１５秒

【表５８】

表５８：化合物３３の２－ＭｅＴＨＦ溶媒和物形態ＡのＸＲＰＤピーク

ピーク番号	角度（° ２Θ±０．２）	相対的 強度％
１	１８．１	１００．０
２	１９．０	２４．３
３	２１．３	２２．６
４	２０．８	１３．３
５	２０．０	１３．０
６	１８．７	１２．２
７	１３．８	１０．４

【０７４０】

Ｃ．熱重量分析

化合物３３の２－ＭｅＴＨＦ溶媒和物形態Ａの熱重量分析を、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ ＴＧＡ Ｑ５０００を使用して測定した。約１～５ｍｇの重量を有する試料を、窒素パージで１０℃／分の加熱速度で２５℃から３５０℃に走査した。データを、Ｔｈｅｒｍａｌ Ａｄｖａｎｔａｇｅ Ｑ Ｓｅｒｉｅｓ（商標）ソフトウェアによって収集し、Ｔｒｉｏｓおよび／またはＵｎｉｖｅｒｓａｌ Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェア（ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｎｅｗ Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）によって分析した。図１６Ｂに提供されるＴＧＡサーモグラムは、周囲温度から１６０℃までで１５％の重量損失を示す。

【０７４１】

Ｄ．示差走査熱量分析

化合物３３の２－ＭｅＴＨＦ形態ＡのＤＳＣを、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｑ２０００　ＤＳＣを使用して測定した。１～５ｍｇの重量を有する試料を、アルミニウムパンに秤量した。このパンを、熱量計セル中の試料位置に置いた。空のパンを参照位置に置いた。熱量計セルを閉じ、セルに窒素流を通した。加熱プログラムを、１０℃／分の加熱速度で、約３５７℃まで試料を加熱するように設定した。実施が完了した時点で、データを、Ｔｒｉｏｓおよび／またはＵｎｉｖｅｒｓａｌ　Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェア（ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｎｅｗ　Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）によって分析した。図１６Ｃに提供されるＤＳＣサーモグラムは、約１３０および３４２℃の２つの吸熱ピークを示す。

【０７４２】

１７．化合物３３の形態Ｌ

Ａ．合成手順

約１５ｍｇの化合物３３の形態Ａを、３ｍＬのバイアル中の１～２ｍＬの２－ＭｅＴＨＦに溶解した。視覚的に透明な溶液を、室温でゆっくりと蒸発させた。固体を、化合物３３の形態Ｌとして単離した。

【０７４３】

別の手順では、約１５　ｍｇの化合物３３の形態Ａを、０．２ｍＬの２－ＭｅＴＨＦ　／ヘプタン（１：１、ｖ：ｖ）と共に添加した。次いで、混合物を磁気撹拌で５０℃に加熱し、２時間平衡化した後、ＰＴＦＥ膜（０．２０μｍの孔径）を使用して濾過した。濾液を、０．１℃／分の速度で５℃までゆっくりと冷却し、沈殿した固体を化合物３３の形態Ｌとして単離した。

【０７４４】

Ｂ．Ｘ線粉末回折

ＸＲＰＤは、Ｓｉゼロバックグラウンドホルダ上でＰａｎａｌｙｔｉｃａｌ　Ｘ’Ｐｅｒｔ^3　Ｐｏｗｄｅｒ　ＸＲＰＤを用いて実施した。２θ位置を、ＰａｎａｌｙｔｉｃａｌＳｉ参照標準ディスクに対して較正した。使用されたパラメータを、表５９に列挙する。ＸＲＰＤ回折図を、図１７Ａに示し、ＸＲＰＤデータを表６０に要約する。

【表５９】

表５９：化合物３３の２－ＭｅＴＨＦ溶媒和物形態ＡのＸＲＰＤ試験のパラメータ

パラメータ	反射モード
Ｘ線波長	Ｃｕ、ｋα Ｋα１（Å）：１．５４０５９８、 Ｋα２（Å）：１．５４４４２６、 Ｋα２／Ｋα１強度比：０．５０
Ｘ線チューブ設定	４５ｋＶ、４０ｍＡ
発散スリット	固定１／８°
スキャンモード	継続的
スキャン範囲 （°２Θ）	３～４０
スキャンステップ時間［秒］	１８．８７
ステップサイズ （°２Θ）	０．０１３１
試験時間	４分１５秒

【表６０－１】

表６０：化合物３３の２－ＭｅＴＨＦ溶媒和物形態ＡのＸＲＰＤピーク

ピーク番号	角度（°２Θ±０．２）	相対強度％
１	１４．６	１００．０
２	１８．６	８６．７
３	１４．５	７３．２
４	７．０	４９．７
５	７．０	４６．４
６	２１．０	４０．２
７	２０．９	３８．４
８	１８．８	３６．２
９	１７．３	２６．５
１０	２２．２	２２．２
１１	２０．２	２１．４
１２	２０．４	１７．４
１３	３１．７	１６．８
１４	９．９	１６．０
１５	２８．６	１５．６

【表６０－２】

１６	１６．３	１５．２
１７	２３．１	１５．１
１８	１９．７	１３．４
１９	８．８	１３．２
２０	２２．７	１３．０
２１	２７．１	１２．８
２２	１３．７	１２．６
２３	１７．９	１２．５
２４	１７．６	１２．２
２５	２３．６	１０．４
２６	２１．９	１０．４

【０７４５】

Ｃ．熱重量分析

化合物３３の形態Ｌの熱重量分析を、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔからの ＴＡ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　５５０　ＴＧＡを使用して測定した。約１～５ｍｇの重量を有する試料を、窒素パージで１０℃／分の加熱速度で２５℃から約２９０℃に走査した。データを、Ｔｈｅ

ｒｍａｌ Ａｄｖａｎｔａｇｅ Ｑ Ｓｅｒｉｅｓ（商標）ソフトウェアによって収集し、Ｔｒｉｏｓおよび／またはＵｎｉｖｅｒｓａｌ Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェア（ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｎｅｗ Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）によって分析した。図１７Ｂに提供されるＴＧＡサーモグラムは、周囲温度から２００℃まで７．８％の重量損失を示す。

【０７４６】

Ｄ．示差走査熱量分析

化合物３３の形態ＬのＤＳＣを、ＴＡ ＩｎｓｔｒｕｍｅｎｔからのＴＡ Ｑ２０００ＤＳＣを使用して測定した。１～１０ｍｇの重量を有する試料を、アルミニウムパンに秤量した。このパンを、熱量計セル中の試料位置に置いた。空のパンを参照位置に置いた。熱量計セルを閉じ、セルに窒素流を通した。加熱プログラムを、１０℃／分の加熱速度で、約２７０℃まで試料を加熱するように設定した。実施が完了した時点で、データを、Ｔｒｉｏｓおよび／またはＵｎｉｖｅｒｓａｌ Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェア（ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｎｅｗ Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）によって分析した。図１７Ｃに提供されたＤＳＣサーモグラムは、約１５９℃の吸熱ピークを示す。

【０７４７】

１８．化合物３３の形態Ｍ

Ａ．合成手順

約１５ｍｇの化合物３３の形態Ｍを、４ｍＬのバイアルに秤量し、これを２ｍＬのＭＴＢＥと共に２０ｍＬのバイアルに入れた。２０ｍＬのバイアルをキャップで密封し、１０日間室温に保ち、溶媒蒸気を固体試料と相互作用させた。

【０７４８】

Ｂ．Ｘ線粉末回折

ＸＲＰＤは、Ｓｉゼロバックグラウンドホルダ上でＰａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｘ’Ｐｅｒｔ^3 Ｐｏｗｄｅｒ ＸＲＰＤを用いて実施した。２θ位置を、Ｐａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｓｉ参照標準ディスクに対して較正した。使用されたパラメータを、表６１に列挙する。ＸＲＰＤ回折図を、図１８Ａに示し、ＸＲＰＤデータを表６２に要約する。

【表６１】

表６１：化合物３３の形態MのＸＲＰＤ試験のパラメータ

パラメータ	反射モード
Ｘ線波長	Ｃｕ、ｋα Ｋα１（Å）：１．５４０５９８、 Ｋα２（Å）：１．５４４４２６ Ｋα２／Ｋα１強度比：０．５０
Ｘ線チューブ設定	４５ｋＶ、４０ｍＡ
発散スリット	固定１／８°
スキャンモード	継続的
スキャン範囲 （° ２Θ）	３～４０
スキャンステップ時間 ［秒］	１８．８７
ステップサイズ （° ２Θ）	０．０１３１
試験時間	４分１５秒

【表６２】

表６２：化合物３３の形態MのＸＲＰＤピーク

ピーク番号	角度（° ２Θ±０．２）	強度%
１	１８．３	１００．０
２	１８．９	３５．４
３	２１．２	３０．０
４	８．４	１５．９
５	１１．３	１５．４
６	２０．６	１５．２
７	２１．７	１５．１
８	１６．０	１４．９
９	７．０	１４．８
１０	１７．２	１２．８
１１	９．４	１１．４
１２	１３．８	１０．１

【０７４９】

Ｃ．熱重量分析

ＴＧＡデータは、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔからの ＴＡ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ５５０ ＴＧＡを使用して収集した。ＴＧＡは、ニッケル参照基準を用いて較正した。使用された詳細なパラメータを、表６３に列挙する。図１８Ｂに提供されるＴＳＣサーモグラムは、周囲温度から約２００℃までで約１５％の重量損失を示す。

【表６３】

表６３：ＴＧＡおよびＤＳＣ分析に使用されたパラメータ

パラメータ	ＴＧＡ	ＤＳＣ
方法	ランプ	ランプ
試料パン	プラチナ、オープン	圧着アルミニウム
温度	室温から３００℃	
加熱速度	１０℃／分	
パージガス	N_2	

【０７５０】

Ｄ．示差走査熱量分析

ＤＳＣは、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔからの ＴＡ Ｑ２０００ ＤＳＣを使用して行った。ＤＳＣを、インジウム参照基準を用いて較正した。使用された詳細なパラメータを、表６３に列挙する。図１８Ｃに提供されるサーモグラムは、約１１５℃で吸熱ピークを示す。

【０７５１】

１９．化合物３３の形態Ｎ

Ａ．合成手順

約１５ｍｇの化合物３３の形態Ａを、ガラスバイアル中の０．３ｍＬのＥｔＯＡｃ中で

懸濁した。懸濁液を室温で磁気撹拌した後、残留固体を単離した。

【０７５２】

Ｂ．Ｘ線粉末回折

ＸＲＰＤは、Ｓｉゼロバックグラウンドホルダ上でＰａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｘ’Ｐｅｒｔ^3 Ｐｏｗｄｅｒ ＸＲＰＤを用いて実施した。２θ位置を、Ｐａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｓｉ参照標準ディスクに対して較正した。使用されたパラメータを、表６４に列挙する。ＸＲＰＤ回折図を、図１９Ａに示し、ＸＲＰＤデータを表６５に要約する。

【表６４】

表６４：化合物３３の形態ＮのＸＲＰＤ試験のパラメータ

パラメータ	反射モード
Ｘ線波長	Ｃｕ、ｋα Ｋα１（Å）：１．５４０５９８、 Ｋα２（Å）：１．５４４４２６ Ｋα２／Ｋα１強度比：０．５０
Ｘ線チューブ設定	４５ｋＶ、４０ｍＡ
発散スリット	固定１／８°
スキャンモード	継続的
スキャン範囲 （° ２Θ）	３～４０
スキャンステップ時間［秒］	１８．８７
ステップサイズ （° ２Θ）	０．０１３１
試験時間	４分１５秒

【表６５－１】

表６５：化合物３３の形態ＮのＸＲＰＤピーク

ピーク番号	角度（° ２Θ±０．２）	強度%
１	１９．６	１００．０
２	２０．５	７１．２
３	１８．７	６９．６
４	１５．６	６６．０
５	１８．２	６３．６

【表６５－２】

６	２１．８	４３．０
７	２３．１	３９．０
８	２５．６	３６．４
９	２１．５	３４．９
１０	１１．７	３３．０
１１	１４．３	３１．３
１２	２４．０	２８．８
１３	２６．１	２５．３
１４	１２．３	２４．７
１５	１３．０	２３．９
１６	１９．２	２１．７
１７	１７．６	１９．９
１８	１７．１	１８．０
１９	２２．２	１５．０
２０	８．８	１４．６
２１	２６．８	１４．３
２２	４．２	１３．９
２３	２２．７	１３．７
２４	２８．４	１２．５
２５	１２．６	１１．１
２６	２８．０	１０．４

【０７５３】

Ｃ．熱重量分析

ＴＧＡデータは、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔからの ＴＡ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　５５０ ＴＧＡを使用して収集した。ＴＧＡは、ニッケル参照基準を用いて較正した。使用された詳細なパラメータを、表６６に列挙する。図１９Ｂに提供されるＴＧＡサーモグラムは、周囲温度から約２１７℃までで約９％の重量損失を示す。

【表６６】

表６６：ＴＧＡおよびＤＳＣ分析に使用されたパラメータ

パラメータ	ＴＧＡ	ＤＳＣ
方法	ランプ	ランプ
試料パン	プラチナ、オープン	圧着アルミニウム
温度	室温から３００℃	
加熱速度	１０℃／分	
パージガス	N_2	

【０７５４】
Ｄ．示差走査熱量分析
ＤＳＣは、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔからの ＴＡ　Ｑ２０００　ＤＳＣを使用して行った。ＤＳＣを、インジウム参照基準を用いて較正した。使用された詳細なパラメータを、表６６に列挙する。図１９Ｃに提供されるＤＳＣサーモグラムは、約１７７、３４５℃で吸熱ピークを示す。
【０７５５】
２０．化合物３３の形態Ｏ
Ａ．合成手順：
約２０ｍｇの化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａを、２ｍＬのガラスバイアル中の０．１～０．３ｍＬのＥｔＯＡｃ中で懸濁した。懸濁液を室温（ＲＴ）で２日間磁気撹拌した後、残りの固体を単離した。
【０７５６】
Ｂ．Ｘ線粉末回折
ＸＲＰＤは、Ｓｉゼロバックグラウンドホルダ上でＰａｎａｌｙｔｉｃａｌ　Ｘ’Ｐｅｒｔ^3　Ｐｏｗｄｅｒ　ＸＲＰＤを用いて実施した。２θ位置を、Ｐａｎａｌｙｔｉｃａｌ　Ｓｉ参照標準ディスクに対して較正した。使用されたパラメータを、表６７に列挙する。ＸＲＰＤ回折図を、図２０Ａに示し、ＸＲＰＤデータを表６８に要約する。
【表６７】
表６７：化合物３３の形態ＯのＸＲＰＤ試験のパラメータ

パラメータ	反射モード
Ｘ線波長	Ｃｕ、ｋα Ｋα１（Å）：１．５４０５９８、 Ｋα２（Å）：１．５４４４２６ Ｋα２／Ｋα１強度比：０．５０
Ｘ線チューブ設定	４５ｋＶ、４０ｍＡ
発散スリット	固定１／８°
スキャンモード	継続的
スキャン範囲 （°２Θ）	３～４０
スキャンステップ時間［秒］	１８．８７
ステップサイズ （°２Θ）	０．０１３１
試験時間	４分１５秒

【表６８】

表６８：化合物３３の形態ＯのＸＲＰＤピーク

ピーク番号	角度（° ２Θ±０．２）	強度%
１	７．０	１００．０
２	２１．２	７０．６
３	１７．４	６４．５
４	１０．４	４１．３
５	１９．５	３８．５
６	１８．８	３１．８
７	１６．９	３１．３
８	２２．９	２８．２
９	２０．４	２８．１
１０	２１．６	２２．３
１１	２３．３	１９．６
１２	８．８	１６．０
１３	１６．６	１４．６
１４	２２．３	１３．７
１５	１５．５	１３．１
１６	８．３	１１．５

【０７５７】

Ｃ．熱重量分析

ＴＧＡデータは、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔからの ＴＡ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ５５０ ＴＧＡを使用して収集した。ＴＧＡは、ニッケル参照基準を用いて較正した。使用された詳細なパラメータを、表６９に列挙する。図２０Ｂに提供されるＴＧＡサーモグラムは、周囲温度から約２００℃までで約７ %の重量損失を示す。

【表６９】

表６９：ＴＧＡおよびＤＳＣ分析に使用されたパラメータ

パラメータ	ＴＧＡ	ＤＳＣ
方法	ランプ	ランプ
試料パン	プラチナ、オープン	圧着アルミニウム
温度	室温から３００℃	
加熱速度	１０℃／分	
パージガス	N_2	

【０７５８】

２１．化合物３３のカリウム塩形態Ａ

Ａ．合成手順

４０１ｍｇの化合物３３の形態Ａを、５０℃で６０ｍＬのアセトンに溶解して、透明な溶液を得た。７４ｍｇのＫＯＨを、ＫＯＨ水溶液に対して３ｍＬの水に溶解した。３ｍＬ

の化合物３３のアセトン溶液を、ガラスバイアル中に室温で分配し、０．１ｍＬのＫＯＨ水溶液をそれに添加した。化合物３３のＫ塩Ａを、室温での蒸発によって得た。

【０７５９】

Ｂ．Ｘ線粉末回折

ＸＲＰＤは、Ｓｉゼロバックグラウンドホルダ上でＰａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｘ’Ｐｅｒｔ^3 Ｐｏｗｄｅｒ ＸＲＰＤを用いて実施した。２θ位置を、ＰａｎａｌｙｔｉｃａｌＳｉ参照標準ディスクに対して較正した。使用されたパラメータを、表７０に列挙する。ＸＲＰＤ回折図を、図２１Ａに示し、ＸＲＰＤデータを表７１に要約する。

【表７０】

表７０：化合物３３のＫ塩形態ＡのＸＲＰＤ試験のパラメータ

パラメータ	反射モード
Ｘ線波長	Ｃｕ、ｋα Ｋα１（Å）：１．５４０５９８、 Ｋα２（Å）：１．５４４４２６ Ｋα２／Ｋα１強度比：０．５０
Ｘ線チューブ設定	４５ｋＶ、４０ｍＡ
発散スリット	固定１／８°
スキャンモード	継続的
スキャン範囲（° ２Θ）	３～４０
スキャンステップ時間［秒］	１８．８７
ステップサイズ（° ２Θ）	０．０１３１
試験時間	４分１５秒

【表７１】

表７１：化合物３３のＫ塩形態ＡのＸＲＰＤピーク

ピーク番号	角度（° ２Θ±０．２）	強度%
１	２０．７	１００．０
２	１１．７	８５．９
３	１８．０	５３．９

【０７６０】

Ｃ．熱重量分析

ＴＧＡデータは、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔからの ＴＡ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ５５０ ＴＧＡを使用して収集した。ＴＧＡは、ニッケル参照基準を用いて較正した。使用された詳細なパラメータを、表７２に列挙する。図２１Ｂに提供されるＴＧＡサーモグラムは、周囲温度から約１９０℃までで約１６％の重量損失を示す。

【０７６１】

Ｄ．示差走査熱量分析

ＤＳＣは、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔからの ＴＡ Ｑ２０００ ＤＳＣを使用して行った。ＤＳＣを、インジウム参照基準を用いて較正した。使用された詳細なパラメータを、

表７２に列挙する。図２１Ｃに提供されるＤＳＣサーモグラムは、約１４０℃および３４２℃での吸熱ピークを示す。

２２．化合物３３のカリウム塩形態Ｂ

【０７６２】

Ａ．合成手順

３９９ｍｇの化合物３３の形態Ａを、超音波処理して５０℃で１０ｍＬの１，４－ジオキサンに溶解して、透明な溶液を得た。７４ｍｇのＫＯＨを、ＫＯＨ水溶液に対して３ｍＬの水に溶解した。０．５ｍＬの化合物１．４－ジオキサン溶液を、ガラスバイアル中に室温で分配し、０．１ｍＬのＫＯＨ水溶液をそれに添加した。化合物３３のＫ塩Ｂを、室温で単離した。

【０７６３】

Ｂ．Ｘ線粉末回折

ＸＲＰＤは、Ｓｉゼロバックグラウンドホルダ上でＰａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｘ’Ｐｅｒｔ^3 Ｐｏｗｄｅｒ ＸＲＰＤを用いて実施した。２θ位置を、ＰａｎａｌｙｔｉｃａｌＳｉ参照標準ディスクに対して較正した。使用されたパラメータを、表７３に列挙する。ＸＲＰＤ回折図を、図２２Ａに示し、ＸＲＰＤデータを表７４に要約する。

【表７３】

表７３：化合物３３のＫ塩形態ＢのＸＲＰＤ試験のパラメータ

パラメータ	反射モード
Ｘ線波長	Ｃｕ、ｋα Ｋα１（Å）：１．５４０５９８、 Ｋα２（Å）：１．５４４４２６ Ｋα２／Ｋα１強度比：０．５０
Ｘ線チューブ設定	４５ｋＶ、４０ｍＡ
発散スリット	固定１／８°
スキャンモード	継続的
スキャン範囲 （° ２Θ）	３～４０
スキャンステップ時間［秒］	１８．８７
ステップサイズ （° ２Θ）	０．０１３１
試験時間	４分１５秒

【表７４】

表７４：化合物３３のK塩形態ＢのＸＲＰＤピーク

ピーク番号	角度（° ２Θ±０．２）	強度%
1	１０．８	１００．０
2	２１．７	７４．８
3	１７．５	５８．１
4	９．１	４０．４
5	６．９	３４．６
6	１５．３	３３．２
7	２０．０	３２．３
8	２０．６	２１．０
9	１３．７	１８．０

【０７６４】

Ｃ．熱重量分析

ＴＧＡデータは、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔからの ＴＡ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ５５０ ＴＧＡを使用して収集した。ＴＧＡは、ニッケル参照基準を用いて較正した。使用された詳細なパラメータを、表７５に列挙する。図２２Ｂに提供されるＴＧＡサーモグラムは、周囲温度から約１７０℃までで約１２％の重量損失を示す。

【表７５】

表７５：ＴＧＡおよびＤＳＣ分析に使用されたパラメータ

パラメータ	ＴＧＡ	ＤＳＣ
方法	ランプ	ランプ
試料パン	プラチナ、オープン	圧着アルミニウム
温度	室温から３００℃	
加熱速度	１０℃／分	
パージガス	N_2	

【０７６５】

Ｄ．示差走査熱量分析

ＤＳＣは、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔからの ＴＡ Ｑ２０００ ＤＳＣを使用して行った。ＤＳＣを、インジウム参照基準を用いて較正した。使用された詳細なパラメータを、表７５に列挙する。図２２Ｃに提供されるＤＳＣサーモグラムは、約９８℃、１４６℃、および３４２℃での吸熱ピークを示す。

【０７６６】

２３．化合物３３のカリウム塩形態Ｃ

Ａ．合成手順

４０２ｍｇの化合物３３の形態Ａを、５０℃で６０ｍＬのアセトン／水（ｖ／ｖ、９：１）に溶解して、透明な溶液を得た。７４ｍｇのＫＯＨを、ＫＯＨ水溶液に対して３ｍＬの水に溶解した。３ｍＬの化合物３３のアセトン／水溶液を、ガラスバイアル中に室温で分配し、０．１ｍＬのＫＯＨ水溶液をそれに添加した。化合物３３の Ｋ塩Ｃを、室温での蒸発によって得た。

【０７６７】
Ｂ．Ｘ線粉末回折
ＸＲＰＤは、Ｓｉゼロバックグラウンドホルダ上でＰａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｘ’Ｐｅｒｔ^3 Ｐｏｗｄｅｒ ＸＲＰＤを用いて実施した。２θ位置を、ＰａｎａｌｙｔｉｃａｌＳｉ参照標準ディスクに対して較正した。使用されたパラメータを、表７６に列挙する。ＸＲＰＤ回折図を、図２３Ａに示し、ＸＲＰＤデータを表７７に要約する。
【表７６】
表７６：化合物３３のＫ塩形態ＣのＸＲＰＤ試験のパラメータ

パラメータ	反射モード
Ｘ線波長	Ｃｕ、ｋα Ｋα１（Å）：１．５４０５９８、 Ｋα２（Å）：１．５４４４２６ Ｋα２／Ｋα１強度比：０．５０
Ｘ線チューブ設定	４５ｋＶ、４０ｍＡ
発散スリット	固定１／８°
スキャンモード	継続的
スキャン範囲（° ２Θ）	３～４０
スキャンステップ時間［秒］	１８．８７
ステップサイズ（° ２Θ）	０．０１３１
試験時間	４分１５秒

【表７７】
表７７：化合物３３のＫ塩形態ＣのＸＲＰＤピーク

ピーク番号	角度（° ２Θ±０．２）	強度%
１	１６．８	１００．０
２	６．７	７７．７
３	１９．３	７４．１
４	１０．５	４６．２

【０７６８】
Ｃ．熱重量分析
ＴＧＡデータは、ＴＡ ＩｎｓｔｒｕｍｅｎｔからのＴＡ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ５５０ＴＧＡを使用して収集した。ＴＧＡは、ニッケル参照基準を用いて較正した。使用された詳細なパラメータを、表７８に列挙する。図２３Ｂに提供されるＴＧＡサーモグラムは、周囲温度から約１９０℃までで約１７%の重量損失を示す。

【表７８】

表７８：ＴＧＡおよびＤＳＣ分析に使用されたパラメータ

パラメータ	ＴＧＡ	ＤＳＣ
方法	ランプ	ランプ
試料パン	プラチナ、オープン	圧着アルミニウム
温度	室温から３００℃	
加熱速度	１０℃／分	
パージガス	N_2	

【０７６９】

Ｄ．示差走査熱量分析

ＤＳＣは、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔからの ＴＡ　Ｑ２０００　ＤＳＣを使用して行った。ＤＳＣを、インジウム参照基準を用いて較正した。使用された詳細なパラメータを、表７８に列挙する。図２３Ｃに提供されるＤＳＣサーモグラムは、約１１０、１４５、および３２８℃での吸熱ピークを示す。

【０７７０】

実施例４：化合物３３の非晶質形態の噴霧乾燥分散体（ＳＤＤ）

化合物３３の非晶質形態の様々な噴霧乾燥分散体（ＳＤＤ）を、５０％または８０％の薬物負荷（ＤＬ）のいずれかを使用し、異なるポリマー（例えば、ＨＰＭＣＡＳ－Ｈ、ＰＶＰＶＡ、ＨＰＭＣ　Ｅ１５）、異なる有機溶媒系（例えば、ＤＣＭ、ＥｔＯＨ、ＴＨＦ、Ｍｅ－ＴＨＦ）、および異なる量の水を使用して調製した。

【０７７１】

Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトルを、密封チューブ源およびＰＩＸｃｅｌ　１Ｄ　Ｍｅｄｉｐｉｘ－３検出器（Ｍａｌｖｅｒｎ　ＰＡＮａｌｙｔｉｃａｌ　Ｉｎｃ，Ｗｅｓｔｂｏｒｏｗ，Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ）を備えたＰＡＮａｌｙｔｉｃ　Ｅｍｐｙｒｅａｎシステムを使用して、透過モードで室温で記録した。Ｘ線発生器は、４５ｋＶの電圧および４０ｍＡの電流で銅放射（１．５４０６０Å）で動作した。粉末試料を、マイラーフィルムを備えた９６ウェル試料ホルダーに入れ、機器に装填した。試料を、０．０１３１３０３°のステップサイズおよび４９秒／ステップで、約３°～約４０°２θの範囲で走査した。

【０７７２】

ｓｓＮＭＮ解析には、Ｂｒｕｋｅｒ－Ｂｉｏｓｐｉｎ　４ｍｍ　ＨＦＸプローブを備えたＢｒｕｋｅｒ－Ｂｉｏｓｐｉｎ　４００ＭＨｚ広角分光計を使用した。試料を、４ｍｍのZrO_2ローターにパックし、マジック角スピニング（ＭＡＳ）条件下で回転させ、回転速度は、通常、１２．５ｋＨｚに設定した。^{13}C交差分極（ＣＰ）ＭＡＳ実験の適切なリサイクル遅延を設定するために、^{1}H　Ｍａｓ　T_1飽和回復緩和実験を使用して、プロトン緩和時間を測定した。^{19}F　ＭＡＳ実験の適切なリサイクル遅延を設定するために、^{19}F　ＭＡＳ　T_1飽和回復緩和実験を使用して、フッ素緩和時間を測定した。炭素ＣＰＭＡＳ実験のＣＰ接触時間を、２ｍｓに設定した。直線ランプ（５０％～１００％）を有するＣＰプロトンパルスを用いた。炭素Ｈａｒｔｍａｎｎ－Ｈａｈｎマッチを、外部参照試料（グリシン）で最適化した。炭素スペクトルおよびフッ素スペクトルの両方を、約１００ｋＨｚの磁場強度を有するＴＰＰＭ１５デカップリング配列を使用して、プロトンデカップリングで記録した。

【０７７３】

１．化合物３３　５０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む１０％水］（第Ｉ相の臨床懸濁液に使用された組成物）

Ａ．合成手順

１２５ｇの化合物３３を、ボトルに秤量した。２８７５ｇのＤＣＭ／ＥｔＯＨ／水（５６．８／３３．７／９．５）を添加した。透明な溶液を得たとき、ボトルにキャップをし、内容物を周囲温度で約１時間撹拌した。１２５ｇのヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸コハク酸塩Ｈグレード（ＨＰＭＣＡＳ－Ｈ）を添加した。透明な溶液を得たとき、ボトルにキャップをし、内容物を周囲温度で約２時間撹拌した。次いで、この溶液を噴霧乾燥させて、非晶質化合物３３を作製した。

【０７７４】

Ｂ．Ｘ線粉末回折

Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトルを、ＰＡＮａｌｙｔｉｃ Ｅｍｐｙｒｅａｎシステムを使用して、透過モードで室温で記録した。ＸＲＰＤ回折図を、図２４Ａに示す。

【０７７５】

Ｂ．示差走査熱量測定

化合物３３の非晶質形態の調節された示差走査熱量分析を、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ＤＳＣを使用して実施した。図２４Ｂに提供されるサーモグラムは、約１４０℃でのガラス転移、約１７５℃での再結晶化、および約２１５℃での溶融吸熱を示す。

【０７７６】

Ｃ．熱重量分析

化合物３３の非晶質形態の熱重量分析を、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ＴＧＡを使用して実施した。図２４Ｃに提供されるサーモグラムは、約０．３７の重量損失を示す。

【０７７７】

２．５０％ ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ＰＶＰＶＡを含む１０％水］

Ａ．合成手順

１ｇの化合物３３を、ボトルに秤量した。２３ｇのＤＣＭ／ＥｔＯＨ／水（５６．８／３３．７／９．５）を添加した。透明な溶液を得たとき、ボトルにキャップをし、内容物を周囲温度で約１時間撹拌した。１ｇのポリビニルピロリドン／酢酸ビニルＰＶＰＶＡを添加した。透明な溶液を得たとき、ボトルにキャップをし、内容物を周囲温度で約２時間撹拌した。次いで、この溶液を噴霧乾燥させて、非晶質化合物３３を作製した。

【０７７８】

Ｂ．Ｘ線粉末回折

Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトルを、ＰＡＮａｌｙｔｉｃ Ｅｍｐｙｒｅａｎシステムを使用して、透過モードで室温で記録した。ＸＲＰＤ回折図を、図２５Ａに示す。

【０７７９】

Ｃ．示差走査熱量測定

化合物３３の非晶質形態の調節された示差走査熱量分析を、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ＤＳＣを使用して実施した。図２５Ｂに提供されるサーモグラムは、約１５３℃でのガラス転移を示す。

【０７８０】

３．化合物３３５０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＥ１５を含む１０％水］

Ａ．合成手順

１ｇの化合物３３を、ボトルに秤量した。２３ｇのＤＣＭ／ＥｔＯＨ／水（５６．８／３３．７／９．５）を添加した。透明な溶液を得たとき、ボトルにキャップをし、内容物を周囲温度で約１時間撹拌した。１ｇのヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）Ｅ１５を添加した。透明な溶液を得たとき、ボトルにキャップをし、内容物を周囲温度で約２時間撹拌した。次いで、この溶液を噴霧乾燥させて、非晶質化合物３３を作製した。

【０７８１】

Ｂ．Ｘ線粉末回折

Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトルを、ＰＡＮａｌｙｔｉｃ Ｅｍｐｙｒｅａｎス

テムを使用して、透過モードで室温で記録した。ＸＲＰＤ回折図を、図２６Ａに示す。
【０７８２】
Ｃ．示差走査熱量測定
化合物３３の非晶質形態の調節された示差走査熱量分析を、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ＤＳＣを使用して実施した。図２６Ｂに提供されるサーモグラムは、約１５５℃でのガラス転移を示す。
【０７８３】
４．化合物３３５０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む１％水］
Ａ．合成手順
１２５ｇの化合物３３を、ボトルに秤量した。５０ｇのＤＣＭ／ＥｔＯＨ／水（７０／２９／１）を添加した。透明な溶液を得たとき、ボトルにキャップをし、内容物を周囲温度で約１時間撹拌した。１２５ｇのＨＰＭＣＡＳ－Ｈを添加した。透明な溶液を得たとき、ボトルにキャップをし、内容物を周囲温度で約２時間撹拌した。次いで、この溶液を噴霧乾燥させて、非晶質化合物３３を作製した。
【０７８４】
Ｂ．Ｘ線粉末回折
Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトルを、ＰＡＮａｌｙｔｉｃ Ｅｍｐｙｒｅａｎシステムを使用して、透過モードで室温で記録した。ＸＲＰＤ回折図を、図２７Ａに示す。
【０７８５】
Ｃ．示差走査熱量測定
化合物３３の非晶質形態の調節された示差走査熱量分析を、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ＤＳＣを使用して実施した。図２７Ｂに提供されるサーモグラムは、約１４５℃でのガラス転移、および約１９５℃での再結晶化を示す。
【０７８６】
Ｄ．熱重量分析
化合物３３の非晶質形態の熱重量分析を、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ＴＧＡを使用して実施した。図２７Ｃに提供されるサーモグラムは、約０．５３の重量損失を示す。
【０７８７】
５．化合物３３５０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む１％水］
Ａ．合成手順
３６０ｇの化合物３３を、ボトルに秤量した。１１．２８８ｇのＤＣＭ／ＥｔＯＨ／水（６５．９８／２７．１７／０．８７）を添加した。透明な溶液を得たとき、ボトルにキャップをし、内容物を周囲温度で約１時間撹拌した。３６０ｇのＨＰＭＣＡＳ－Ｈを添加した。透明な溶液を得たとき、ボトルにキャップをし、内容物を周囲温度で約２時間撹拌した。次いで、この溶液を噴霧乾燥させて、非晶質化合物３３を作製した。
【０７８８】
Ｂ．Ｘ線粉末回折
Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトルを、ＰＡＮａｌｙｔｉｃ Ｅｍｐｙｒｅａｎシステム（ＥＬＮ １９０５２４－００９）を使用して、透過モードで室温で記録した。ＸＲＰＤ回折図を、図２８Ａに示す。
【０７８９】
Ｃ．示差走査熱量測定
化合物３３の非晶質形態の調節された示差走査熱量分析を、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ＤＳＣを使用して実施した。図２８Ｂに提供されるサーモグラムは、約１４５℃でのガラス転移、約２００℃での再結晶化、および約２７５℃での溶融吸熱を示す。
【０７９０】

Ｄ．熱重量分析
化合物３３の非晶質形態の熱重量分析を、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ＴＧＡを使用して実施した。図２８Ｃに提供されるサーモグラムは、約０．４０の重量損失を示す。
【０７９１】
６．化合物３３５０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む１％水］）
Ａ．合成手順
４７ｇの化合物３３を、ボトルに秤量した。１４５０ｍＬのＤＣＭ／ＥｔＯＨ／水（５９／４０／１）を添加した。透明な溶液を得たとき、ボトルにキャップをし、内容物を周囲温度で約１時間撹拌した。４７ｇのＨＰＭＣＡＳ－Ｈを添加した。透明な溶液を得たとき、ボトルにキャップをし、内容物を周囲温度で約２時間撹拌した。次いで、この溶液を噴霧乾燥させて、非晶質化合物３３を作製した。
【０７９２】
Ｂ．Ｘ線粉末回折
Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトルを、ＰＡＮａｌｙｔｉｃ Ｅｍｐｙｒｅａｎシステムを使用して、透過モードで室温で記録した。ＸＲＰＤ回折図を、図２９Ａに示す。
【０７９３】
Ｃ．示差走査熱量測定
化合物３３の非晶質形態の調節された示差走査熱量分析を、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ＤＳＣを使用して実施した。図２９Ｂに提供されるサーモグラムは、約１４４℃でのガラス転移、および約２１３℃での再結晶化を示す。
【０７９４】
７．化合物３３５０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＴＨＦ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む水］
Ａ．合成手順
１６ｇの５０％ＤＬ化合物３３（ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む）を、ボトルに秤量した。１４４ｇのＴＨＦ／水（９０／１０）を添加した。透明な溶液を得たとき、ボトルにキャップをし、内容物を周囲温度で約２時間撹拌した。次いで、この溶液を噴霧乾燥させて、非晶質化合物３３を作製した。
【０７９５】
Ｂ．Ｘ線粉末回折
Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトルを、ＰＡＮａｌｙｔｉｃ Ｅｍｐｙｒｅａｎシステムを使用して、透過モードで室温で記録した。ＸＲＰＤ回折図を、図３０Ａに示す。
【０７９６】
Ｃ．示差走査熱量測定
化合物３３の非晶質形態の調節された示差走査熱量分析を、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ＤＳＣを使用して実施した。図３０Ｂに提供されるサーモグラムは、約１４０℃でのガラス転移、および約１９５℃での再結晶化を示す。
【０７９７】
Ｄ．熱重量分析
化合物３３の非晶質形態の熱重量分析を、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ＴＧＡを使用して実施した。図３０Ｃに提供されるサーモグラムは、約０．４０の重量損失を示す。
【０７９８】
Ｅ．固体状態ＮＭＲ分析
ＴＨＦからのＨＰＭＣＡＳを含む５０％ＤＬ化合物３３の噴霧乾燥分散体の^{13}Ｃ ｓｓＮＭＲデータを、図３０Ｄに提供し、以下の表７９Ａに要約する。

【表７９－１】

表７９Ａ：５０％　化合物３３／ＨＰＣＭＡＳのＳＤＤの１３Ｃ　ｓｓＮＭＲ

ピーク番号	化学シフト［ｐｐｍ］	強度［ｒｅｌ］
１	１７３．１	１１．４
２	１７０．０	２２．２
３	１６７．２	１２．６
４	１６３．９	９．８
５	１６１．５	１５．１
６	１４４．４	１３．１
７	１４１．２	１８．３
８	１３７．８	３９．３
９	１３０．９	１００．０
１０	１２１．７	２６．６
１１	１１６．５	３４．９
１２	１０３．０	２５．７
１３	９８．４	３０．６
１４	８３．５	３５．２
１５	７４．１	６５．１
１６	６８．５	５８．２

【表７９－２】

１７	６０．５	５３．４
１８	３５．８	３９．２
１９	３０．７	２３．３
２０	２０．６	３０．８
２１	１６．５	９．６

【０７９９】

ＴＨＦからのＨＰＭＣＡＳを含む５０％ＤＬ化合物３３の噴霧乾燥分散体の^{19}Ｆ　ｓｓＮＭＲデータを、図３０Ｅに提供し、以下の表７９Ｂに要約する。

【表７９－３】

ピーク番号	化学シフト［ｐｐｍ］	強度［ｒｅｌ］
１	－１１２．６	１２．５

【０８００】

８．化合物３３　５０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［２－ＭｅＴＨＦ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む水］

Ａ．合成手順

６ｇの化合物３３を、ボトルに秤量した。１０８ｇの２－ＭｅＴＨＦ／ＥｔＯＨ／水（８０／１３／７）を添加した。透明な溶液を得たとき、ボトルにキャップをし、内容物を周囲温度で約１時間撹拌した。６ｇのＨＰＭＣＡＳ－Ｈを添加した。透明な溶液を得たとき、ボトルにキャップをし、内容物を周囲温度で約２時間撹拌した。次いで、この溶液を噴霧乾燥させて、非晶質化合物３３を作製した。

【０８０１】

Ｂ．Ｘ線粉末回折

Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトルを、ＰＡＮａｌｙｔｉｃ　Ｅｍｐｙｒｅａｎシステムを使用して、透過モードで室温で記録した。ＸＲＰＤ回折図を、図３１Ａに示す。

【０８０２】

Ｃ．示差走査熱量測定

化合物３３の非晶質形態の調節された示差走査熱量分析を、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　ＤＳＣを使用して実施した。図３１Ｂに提供されるサーモグラムは、約１４５℃でのガラス転移、および約１８０℃での再結晶化を示す。

【０８０３】

Ｄ．熱重量分析

化合物３３の非晶質形態の熱重量分析を、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　ＴＧＡを使用して実施した。図３１Ｃに提供されるサーモグラムは、約０．６５の重量損失を示す。

【０８０４】

９．化合物３３８０　ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む水］

Ａ．合成手順

１６０ｇの化合物３３を、ボトルに秤量した。３８００ｇのＤＣＭ／ＥｔＯＨ／水（５６．８／３３．７／９．５）を添加した。透明な溶液を得たとき、ボトルにキャップをし、内容物を周囲温度で約１時間撹拌した。４０ｇのＨＰＭＣＡＳ－Ｈを添加した。透明な溶液を得たとき、ボトルにキャップをし、内容物を周囲温度で約２時間撹拌した。次いで、この溶液を噴霧乾燥させて、非晶質化合物３３を作製した。

【０８０５】

Ｂ．Ｘ線粉末回折

Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトルを、ＰＡＮａｌｙｔｉｃ　Ｅｍｐｙｒｅａｎシステムを使用して、透過モードで室温で記録した。ＸＲＰＤ回折図を、図３２Ａに示す。

【０８０６】

Ｃ．示差走査熱量測定

化合物３３の非晶質形態の調節された示差走査熱量分析を、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　ＤＳＣを使用して実施した。図３２Ｂに提供されるサーモグラムは、約１６４℃でのガラス転移、および約１８０℃での再結晶化を示す。

【０８０７】

Ｄ．熱重量分析

化合物３３の非晶質形態の熱重量分析を、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　ＴＧＡを使用して実施した。図３２Ｃに提供されるサーモグラムは、約０．０２の重量損失を示す。

【０８０８】

１１．化合物３３　８０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む水、ＴＨＦ溶媒和物ＤＳから開始］

Ａ．合成手順

７．９ｇの化合物３３のＴＨＦ溶媒和物を、ボトルに秤量した。５００ｇのＤＣＭ／ＥｔＯＨ／水（５６．８／３３．７／９．５）を添加した。透明な溶液を得たとき、ボトルにキャップをし、内容物を周囲温度で約１時間撹拌した。２．０ｇのＨＰＭＣＡＳ－Ｈを添加した。透明な溶液を得たとき、ボトルにキャップをし、内容物を周囲温度で約２時間

撹拌した。次いで、この溶液を噴霧乾燥させて、非晶質化合物３３を作製した。

【０８０９】

Ｂ．Ｘ線粉末回折

Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトルを、ＰＡＮａｌｙｔｉｃ　Ｅｍｐｙｒｅａｎシステムを使用して、透過モードで室温で記録した。ＸＲＰＤ回折図を、図３３Ａに示す。

【０８１０】

Ｃ．示差走査熱量測定

化合物３３の非晶質形態の調節された示差走査熱量分析を、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　ＤＳＣを使用して実施した。図３３Ｂに提供されるサーモグラムは、約１６５℃でのガラス転移を示す。

【０８１１】

１１．化合物３３８０％　ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＴＨＦ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む水］

Ａ．合成手順

２００ｇの化合物３３を、ボトルに秤量した。２８７５ｇのＴＨＦ／水（９０／１０）を添加した。透明な溶液を得たとき、ボトルにキャップをし、内容物を周囲温度で約１時間撹拌した。５０ｇのＨＰＭＣＡＳ－Ｈを添加した。透明な溶液を得たとき、ボトルにキャップをし、内容物を周囲温度で約２時間撹拌した。次いで、この溶液を噴霧乾燥させて、非晶質化合物３３を作製した。

【０８１２】

Ｂ．Ｘ線粉末回折

Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトルを、ＰＡＮａｌｙｔｉｃ　Ｅｍｐｙｒｅａｎシステムを使用して、透過モードで室温で記録した。ＸＲＰＤ回折図を、図３４Ａに示す。

【０８１３】

Ｃ．示差走査熱量測定

化合物３３の非晶質形態の調節された示差走査熱量分析を、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　ＤＳＣを使用して実施した。図３４Ｂに提供されるサーモグラムは、約１６７℃でのガラス転移を示す。

【０８１４】

Ｄ．固体状態ＮＭＲ分析

ＴＨＦからのＨＰＭＣＡＳを含む８０％化合物３３の噴霧乾燥分散体の^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲデータを、図３４Ｃに提供し、以下の表８０Ａに要約する。

【表８０－１】

表８０Ａ：８０％化合物３３／ＨＰＣＭＡＳのＳＤＤの^{13}Ｃ　ｓｓＮＭＲ

ピーク番号	化学シフト［ｐｐｍ］	強度［ｒｅｌ］
１	１７３．０	５．７
２	１６９．６	１１．１
３	１６３．８	８．７
４	１６１．２	１２．７
５	１４４．１	１３．６
６	１４０．９	１８．３
７	１３７．６	３７．９

【表８０－２】

８	１３０．９	１００．０
９	１２１．６	２４．２
１０	１１６．３	３５．０
１１	１０３．２	８．１
１２	９８．１	２５．１
１３	８２．９	９．４
１４	７４．６	１７．６
１５	６８．２	４４．３
１６	６０．５	１３．４
１７	３５．６	３８．６
１８	３１．５	２０．０
１９	２０．１	８．３

【０８１５】

ＴＨＦからのＨＰＭＣＡＳを含む８０％ＤＬ化合物３３の噴霧乾燥分散体の^{19}Ｆ　ｓｓＮＭＲデータを、図３４Ｄに提供し、表８０Ｂに要約する。

【表８０－３】

表８０Ｂ：８０％化合物３３／ＨＰＣＭＡＳのＳＤＤの^{19}Ｆ　ｓｓＮＭＲ

ピーク番号	化学シフト［ｐｐｍ］	強度［ｒｅｌ］
１	－１１２．６	１２．５

【０８１６】

１２．化合物３３８０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＴＨＦ／ＰＶＰＶＡを含む水］

Ａ．合成手順

１．６ｇの化合物３３を、ボトルに秤量した。１８ｇのＴＨＦ／水（９０／１０）を添加した。透明な溶液を得たとき、ボトルにキャップをし、内容物を周囲温度で約１時間撹拌した。０．４ｇのＰＶＰＶＡを添加した。透明な溶液を得たとき、ボトルにキャップをし、内容物を周囲温度で約２時間撹拌した。次いで、この溶液を噴霧乾燥させて、非晶質化合物３３を作製した。

【０８１７】

Ｂ．Ｘ線粉末回折

Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトルを、ＰＡＮａｌｙｔｉｃ　Ｅｍｐｙｒｅａｎシステムを使用して、透過モードで室温で記録した。ＸＲＰＤ回折図を、図３５Ａに示す。

【０８１８】

Ｃ．示差走査熱量測定

化合物３３の非晶質形態の調節された示差走査熱量分析を、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　ＤＳＣを使用して実施した。図３５Ｂに提供されるサーモグラムは、約１７７℃でのガラス転移、約２０５℃での再結晶化、および約２３０℃での溶融吸熱を示す。

【０８１９】

１３．化合物３３　８０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［ＴＨＦ／ＨＰＭＣ　Ｅ１５を含む水］

Ａ．合成手順

１．６ｇの化合物３３を、ボトルに秤量した。１８ｇのＴＨＦ／水（９０／１０）を添加した。透明な溶液を得たとき、ボトルにキャップをし、内容物を周囲温度で約１時間撹拌した。０．４ｇのＨＰＭＣ　Ｅ１５を添加した。透明な溶液を得たとき、ボトルにキャップをし、内容物を周囲温度で約２時間撹拌した。次いで、この溶液を噴霧乾燥させて、非晶質化合物３３を作製した。

【０８２０】

Ｂ．Ｘ線粉末回折

Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトルを、ＰＡＮａｌｙｔｉｃ　Ｅｍｐｙｒｅａｎシステムを使用して、透過モードで室温で記録した。ＸＲＰＤ回折図を、図３６Ａに示す。

【０８２１】

Ｃ．示差走査熱量測定

化合物３３の非晶質形態の調節された示差走査熱量分析を、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　ＤＳＣを使用して実施した。図３６Ｂに提供されるサーモグラムは、約１７２℃でのガラス転移、約２１０℃での再結晶化、および約３２０℃での溶融吸熱を示す。

【０８２２】

１４．化合物３３８０％ＤＬ非晶質噴霧乾燥分散体［２－ＭｅＴＨＦ／ＥｔＯＨ／ＨＰＭＣＡＳ－Ｈを含む水］

Ａ．合成手順

１６ｇの化合物３３を、ボトルに秤量した。１８０ｇの２－ＭｅＴＨＦ／ＥｔＯＨ／水（８０／１３／７）を添加した。透明な溶液を得たとき、ボトルにキャップをし、内容物を周囲温度で約１時間撹拌した。４ｇのＨＰＭＣＡＳ－Ｈを添加した。透明な溶液を得たとき、ボトルにキャップをし、内容物を周囲温度で約２時間撹拌した。次いで、この溶液を噴霧乾燥させて、非晶質化合物３３を作製した。

【０８２３】

Ｂ．Ｘ線粉末回折

Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトルを、ＰＡＮａｌｙｔｉｃ　Ｅｍｐｙｒｅａｎシステムを使用して、透過モードで室温で記録した。ＸＲＰＤ回折図を、図３７Ａに示す。

【０８２４】

Ｃ．示差走査熱量測定

化合物３３の非晶質形態の調節された示差走査熱量分析を、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　ＤＳＣを使用して実施した。図３７Ｂのサーモグラムは、約１６９℃でのガラス転移、および約２００℃での再結晶化を示す。

【０８２５】

Ｄ．熱重量分析

化合物３３の非晶質形態の熱重量分析を、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　ＴＧＡを使用して実施した。図３７Ｃのサーモグラムは、約０．０７の重量損失を示す。

【０８２６】

１５．化合物３３の純粋な非晶質噴霧乾燥材料［ＤＣＭ／ＥｔＯＨ／ポリマーを含まない水］

Ａ．合成手順

３．５ｇの化合物３３を、ボトルに秤量した。１００ｍＬのＤＣＭ／ＥｔＯＨ／水（６０／３９／１）を添加した。透明な溶液を得るために、ボトルにキャップをし、内容物を周囲温度で約１時間撹拌した。次いで、この溶液を噴霧乾燥させて、非晶質化合物３３を作製した。

【０８２７】

Ｂ．Ｘ線粉末回折：

Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトルを、ＰＡＮａｌｙｔｉｃ　Ｅｍｐｙｒｅａｎシステムを使用して、透過モードで室温で記録した。ＸＲＰＤ回折図を、図３８Ａに示す。

【０８２８】
Ｃ．示差走査熱量測定
化合物３３の純粋な非晶質形態の調節された示差走査熱量分析を、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　ＤＳＣを使用して実施した。図３８Ｂのサーモグラムは、約１８６℃でガラス転移を示す。
【０８２９】
Ｄ．純粋な非晶質化合物３３のＳＳＮＭＲ
純粋な非晶質化合物３３の固体状態^{13}Ｃ　ＮＭＲデータを、図３８Ｃに提供し、以下の表７９に要約する。
【表８１－１】

表８１Ａ：純粋な非晶質化合物３３の^{13}Ｃ　ｓｓ　ＮＭＲ

ピーク番号	化学シフト［ｐｐｍ］	強度［ｒｅｌ］
１	１７２．５	４．９
２	１７０．１	８．２
３	１６７．０	７．６
４	１６３．７	８．４
５	１６１．６	１１．３
６	１４４．５	１２．４
７	１４０．８	１７．７
８	１３７．４	３５．３
９	１３０．７	１００．０
１０	１２１．４	２２．８
１１	１１５．７	３５．８
１２	９７．６	２３．０
１３	６７．９	４２．９
１４	３５．５	３９．３
１５	３１．５	２０．０

【０８３０】
純粋な非晶質化合物３３の固体状態^{19}Ｆ　ｓｓＮＭＲデータを、図３８Ｄに提供し、表８０に要約する。
【表８１－２】

表８１Ｂ：純粋な非晶質化合物３３のための^{19}Ｆ　ｓｓＮＭＲ

ピーク番号	化学シフト［ｐｐｍ］	強度［ｒｅｌ］
１	－１１２．８	１２．５

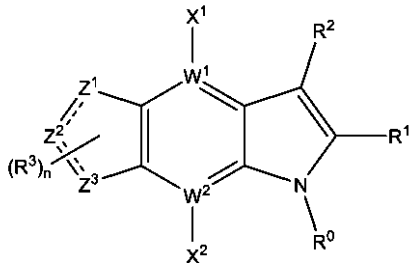
【０８３１】
他の実施形態
本開示は、本発明の単なる例示的な実施形態を提供する。当業者は、本開示ならびに添付の図面および特許請求の範囲から、以下の特許請求の範囲で定義される本発明の精神および範囲から逸脱することなく、種々の変更、改変、および変形を行うことができることを容易に認識するであろう。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

（項目１）

式（Ｉ）の化合物、

【化２６４】



（Ｉ）、

その互変異性体、上述のいずれかの薬学的に許容される塩、および／または上述のいずれかの重水素化誘導体であって、

式中、

（ｉ）R^0が、以下から選択され、

（ａ）C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、前記アルキル基が、１～４個のR^Aで任意に置換される、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに

（ｂ）１～４個のR^Aで任意に置換された５～１４員の芳香族環であって、

各R^Aが、独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、チオール、スルホン酸、スルホンアミド、スルフィンアミド、アミノ、アミド、カルボン酸、５～１０員の芳香族環、ならびにC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基から選択され、

R^Aの前記アミド中のアミド窒素原子が、オキソで任意にさらに置換されたヘテロシクリル基で任意に置換され、

前記C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルスルフィンアミド、アミノアルキル、およびアルキルアミドから選択され、

前記５～１０員の芳香族環ならびにC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、ハロゲン、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基ならびにメトキシから１～４個の置換基で任意に置換され、

R^A基が、R^2基上のR^B基に任意に結合される、５～１４員の芳香族環、

（ｉｉ）R^1が、以下から選択され、

（ａ）水素、

（ｂ）C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、前記アルキル基が、

ハロゲン、

シアノ、

シアノアルキル、

ヒドロキシ、

アルキルスルホニル、ならびに

C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、前記C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル基およびアルキル基から独立して選択され、前記C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、

ハロゲン、

ヒドロキシ、ならびに

C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、

（ｃ）

ハロゲン、

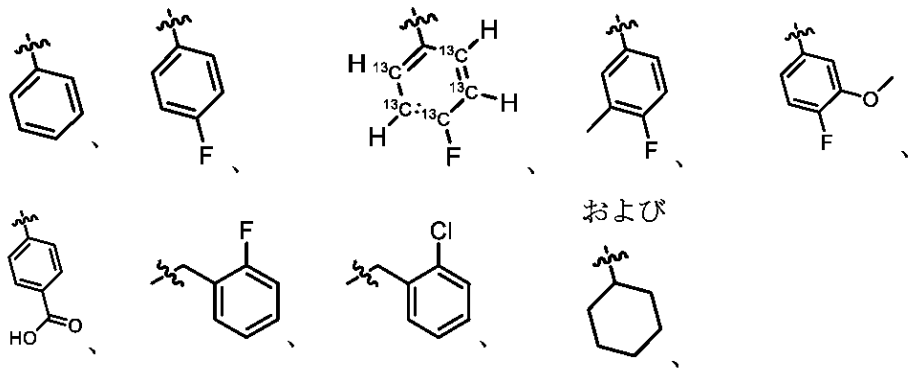
シアノ、
シアノアルキル、
スルホン、
スルホンアミド、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンまたはアルコキシ基で任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_8$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基または環状チオアルキル基、
（ｄ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖または分枝鎖アルキル基で任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、
（ｅ）
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される１個または２個の置換基で任意に置換された、アミノスルホニル基、
（ｆ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニルアミノ基、ならびに
（ｇ）
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される１または２個の置換基で任意に置換された、ホスフィンオキシド基、
（ｈ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状トリアルキルシリル基、
（ｉ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルアミド、
（ｉｉｉ）Ｒ^{2}が、５員および６員の複素環（オキソおよび／またはＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖および分枝鎖アルキル基で任意に置換された）、ならびにＯ、ＮおよびＳから選択される０～４個のヘテロ原子を含む５～６員の芳香族環から選択され、前記５員の芳香族環が、１～４個のＲ^{B}基で任意に置換され、前記６員の芳香族環が、１～５個のＲ^{B}基で任意に置換され、前記Ｒ^{B}基が、独立して、
アミドであって、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基（ヘテロアリールで任意に置換された）、４～６員ヘテロシクリル（オキソ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ヒドロキシアルキル、アミド、アルキルスルホニル、およびアセトアミドで任意に置換された）から選択される１～３個の基で任意に置換されるか、または前記アミド窒素原子が、３～８員ヘテロシクリル環（アルキルスルホニルまたはＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基で任意に置換された）の一部を形成する、アミド、
イミダゾリジン－２，４－ジオン、
ヘテロシクリルであって、オキソ、アシル、ならびにＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基（オキソ、ヒドロキシ、およびアシルから独立して選択される１～３個の基で任意にさらに置換された）から独立して選択される１個以上の基で任意に置換された、ヘテロシクリル、
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、または環状アルキル基で任意にエステル化された亜リン酸、
ジ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルホスフィンオキシド、
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、または環状アルキル基で任意にエステル化された（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルホスフィン酸、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、
ウロン酸またはＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、もしくは環状アルキル基で任意にエステル化されたカルボン酸、
オキソ、
ジヒドロキシルボリル、
Ｏ、Ｎ、およびＳから独立して選択される０～４個のヘテロ原子を含む５および６員の芳香族環であって、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～２個の置換基で任意に置換され、これらが、
ヒドロキシ、

カルボン酸、
ピロリジン－２－オン、
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、ならびに
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、５および６員の芳香族環、
スルホン酸、
アルキルスルホンアミド、
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、
アミノスルホニル基であって、
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される１個または２個の置換基で任意に置換された、アミノスルホニル基、
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、
ハロゲン、
ヒドロキシ、
カルボン酸、
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、
オキソで任意に置換されたヘテロシクリル、および
アミド、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基であって、
ハロゲン、
ヒドロキシ、
カルボン酸、
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、ならびに
テトラゾリル基であって、
ハロゲン、
ヒドロキシ、
カルボン酸、
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から選択される置換基で任意に置換された、テトラゾリル基、から選択され、
前記５員または６員の芳香族環上の２つの隣接する水素が、Ｏ、Ｎ、およびＳから独立して選択される０～４個のヘテロ原子を含む第２の５員または６員の芳香族環への結合によって置き換えられて、１～６個のＲ^{B}基で任意に置換された二環式Ｒ^{2}基を形成することができ、
（ｉｖ）Ｘ^{1}およびＸ^{2}が、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基から選択され、前記Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキル基から独立して選択され、前記Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基が、１～４個の独立して選択されるハロゲンによって任意に置換され、
（ｖ）Ｗ^{1}およびＷ^{2}の各々が、独立して、ＣおよびＮから選択され、
（ｖｉ）各
【化２６５】

が、単結合または二重結合を表すが、但し、１つの

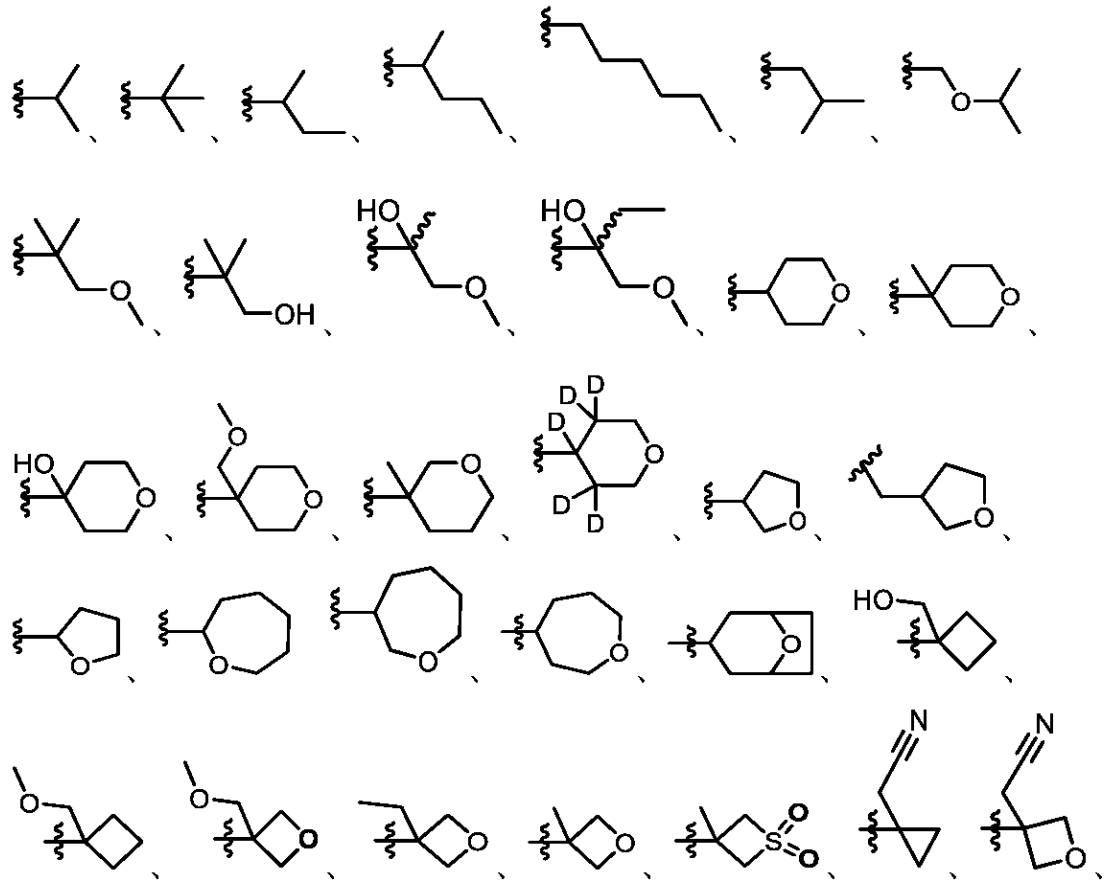
【化２６６】

のみが二重結合であることを条件とし、
（ｖｉｉ）各R^3が、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびにC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から選択され、前記C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに前記C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基が、ハロゲン、ヒドロキシ基、およびカルボン酸から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、
（ｖｉｉｉ）ｎが、０、１、２、および３から選択される整数であり、
（ｉｘ）Z^1、Z^2、およびZ^3が、独立して、炭素、窒素、硫黄、および酸素から選択され、
Z^1、Z^2、および／またはZ^3が、炭素または窒素である場合、炭素または窒素の価電子が、水素原子、ハロゲン、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびにC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基で完了し、前記C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに前記C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基が、ハロゲン、ヒドロキシ基、およびカルボン酸から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されている、式（Ｉ）の化合物、その互変異性体、上述のいずれかの薬学的に許容される塩、および／または上述のいずれかの重水素化誘導体。
（項目２）
R^0が、アリール環、ヘテロアリール環、およびC_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から選択され、これらの各々が、ハロゲン、カルボン酸、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、アリール環、ならびにヘテロアリール環から独立して選択される１～２個の置換基で任意に置換されている、項目１に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。
（項目３）
R^0が、
【化２６７】

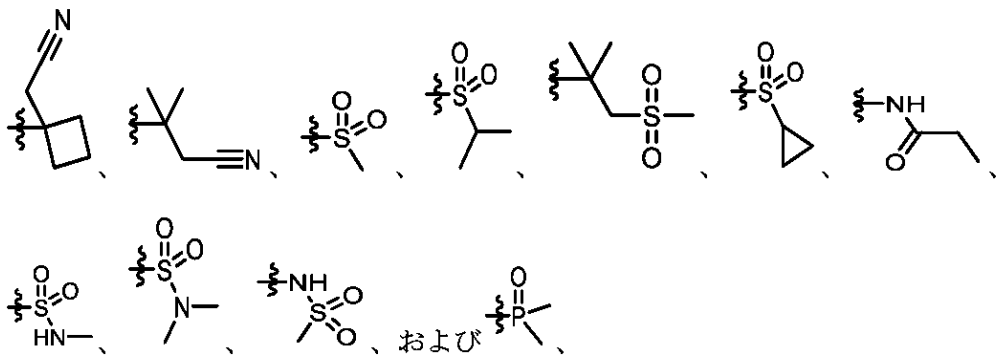


から選択される、項目１または２に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。
（項目４）
R^1が、
水素、メチル、トリメチルシリル、トリフルオロメチル、

【化２６８】



【化２６９】

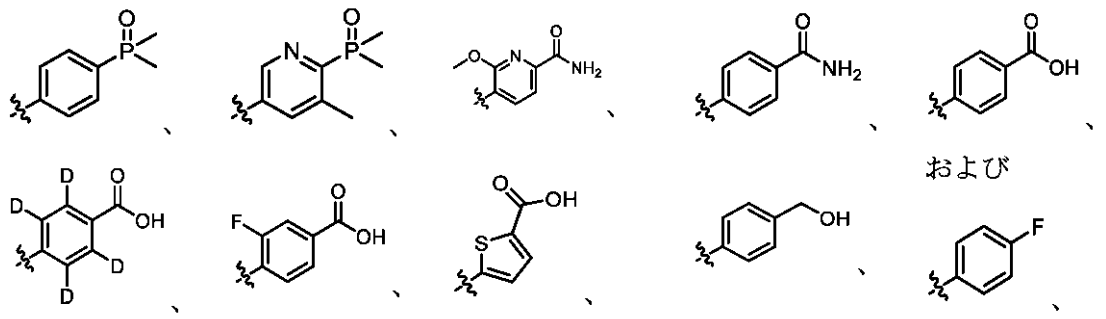


から選択される、項目１～３のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。

（項目５）

R^2が、

【化２７０】



から選択される、項目１～４のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。

（項目６）

Z^1、Z^2、およびZ^3のうちの２つが、窒素であり、他方が、炭素および窒素から選択される、項目１～５のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。

（項目７）

各R^3が、独立して、水素、重水素、ハロゲン、C_1～C_6直鎖アルキル基、およびヘテロシクリル基から選択される、項目１～６のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。

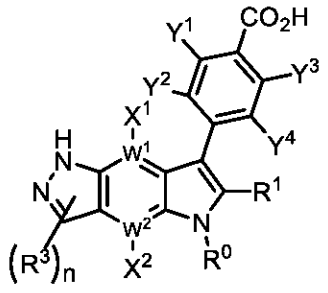
（項目８）

X^1およびX^2が、独立して、水素およびハロゲンから選択される、項目１～７のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。

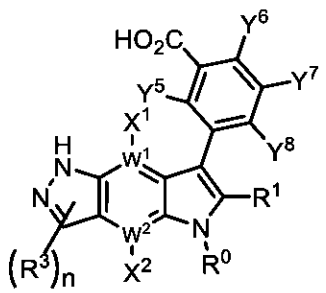
（項目９）

式Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈの化合物から選択される、項目１に記載の化合物、

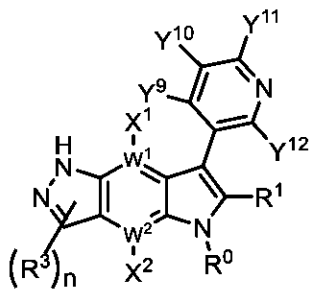
【化２７１】



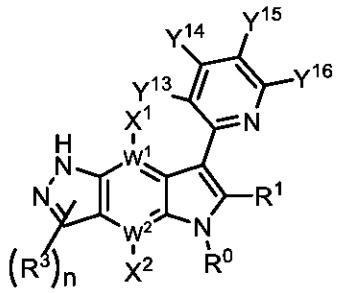
I-A



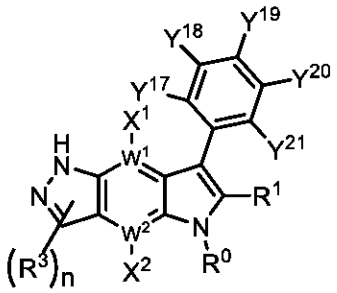
I-B



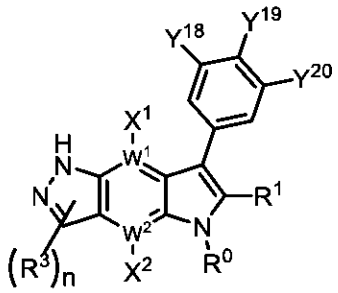
I-C



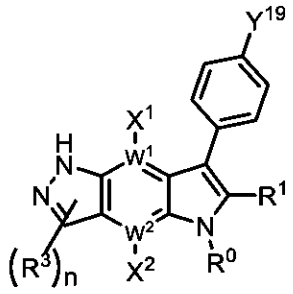
I-D



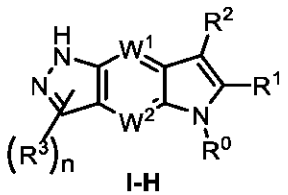
I-E



I-F



I-G



I-H

その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体であって、式中、

R^0、R^1、R^2、R^3、およびｎが、式（Ｉ）の化合物について定義され、

X^1およびX^2が、独立して、水素およびフッ素から選択されるか、またはX^1が、フッ素であり、X^2が、水素であるか、またはX^2が、フッ素であり、X^1が、水素であるか、またはX^1およびX^2が、各々水素であり、

W^1およびW^2の各々が、独立して、ＣおよびＮから選択され、

Y^1、Y^2、Y^3、およびY^4が、独立して、

水素、

シアノ、

ハロゲン基、

C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、

C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基であって、

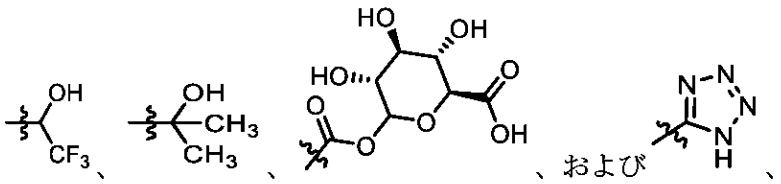
ヒドロキシ、

C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに

C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、か

ら選択され、
　Ｙ^{5}、Ｙ^{6}、Ｙ^{7}、およびＹ^{8}が、独立して、
　　水素、
　　ハロゲン基、
　　ヒドロキシ、
　　１～４個の独立して選択されるハロゲン置換基で任意に置換された、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
　　Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択され、
　Ｙ^{9}、Ｙ^{10}、Ｙ^{11}、Ｙ^{12}、Ｙ^{13}、Ｙ^{14}、Ｙ^{15}、およびＹ^{16}が、独立して、
　　カルボン酸、
　　水素、
　　ハロゲン基、
　　Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、
　　１～４個の独立して選択されるハロゲン置換基で任意に置換された、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
　　Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択され、
　Ｙ^{17}、Ｙ^{18}、Ｙ^{19}、Ｙ^{20}、およびＹ^{21}が、
　　水素、
　　カルボン酸、
　　ハロゲン基、
　　シアノ、
　　ヒドロキシ、
　　Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、これらが、
　　　ハロゲン、
　　　ヒドロキシ、ならびに
　　　カルボン酸、
　　カルボン酸基で任意に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、
　　ジヒドロキシボリル、
　　スルホン酸、
　　ウロン酸で任意にエステル化されたカルボン酸、
　　テトラゾリル基、
　　アミノスルホニル基であって、
　　　Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
　　Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、から独立して選択される１個または２個の置換基で任意に置換された、アミノスルホニル基、から選択されるが、
　但し、式Ｉ～Ｅにおいて、Ｙ^{17}、Ｙ^{18}、Ｙ^{19}、Ｙ^{20}、およびＹ^{21}のうちの少なくとも１つが、水素であることを条件とする、式Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、およびＩ－Ｈの化合物から選択される、項目１に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。
（項目１０）
　Ｙ^{17}、Ｙ^{18}、Ｙ^{19}、Ｙ^{20}、およびＹ^{21}のうちの１つ以上が、メチル、メトキシ、シアノ、フッ素、ヒドロキシ、－ＣＦ$_{3}$、－Ｂ（ＯＨ）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨＭｅ、－ＳＯ$_{2}$Ｍｅ、－ＳＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＨ$_{2}$ＣＯ$_{2}$Ｈ、

【化２７２】

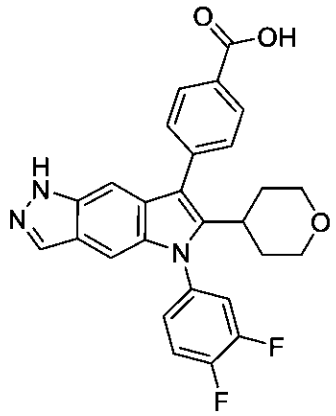
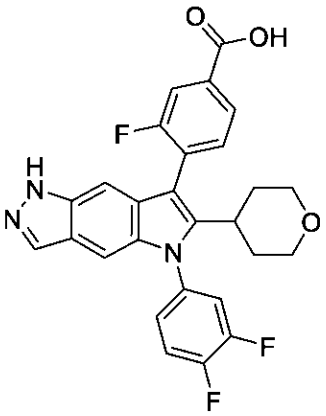
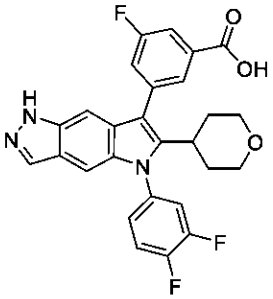
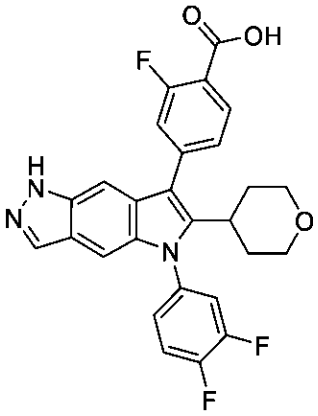
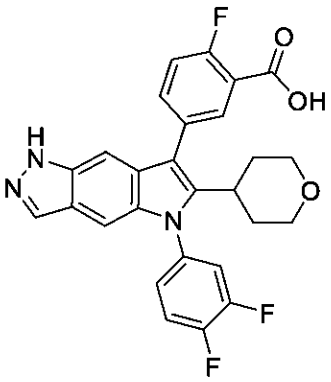
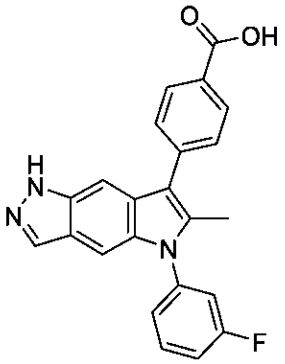
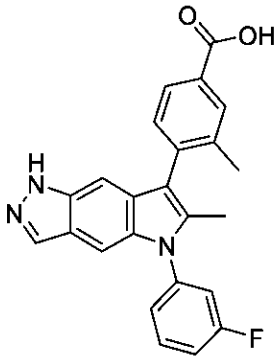
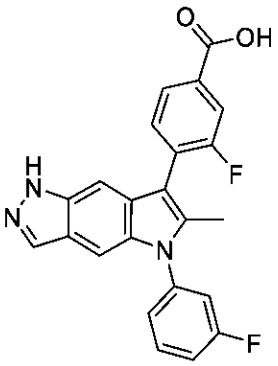
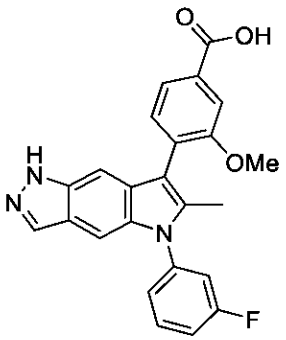


から選択される、項目９に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および／または前記塩の重水素化誘導体。

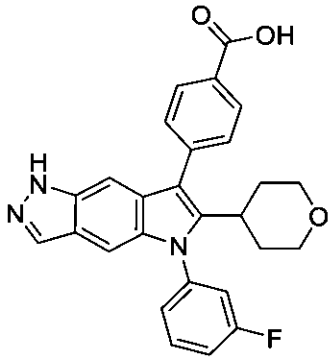
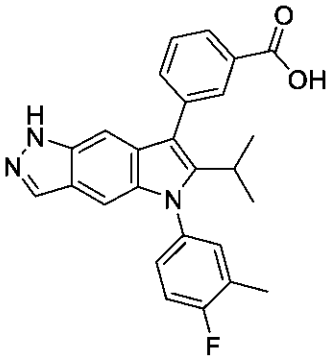
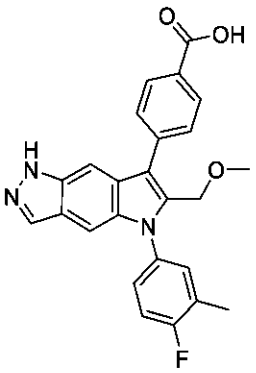
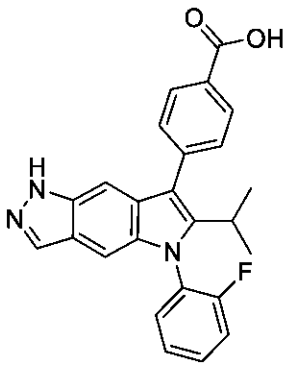
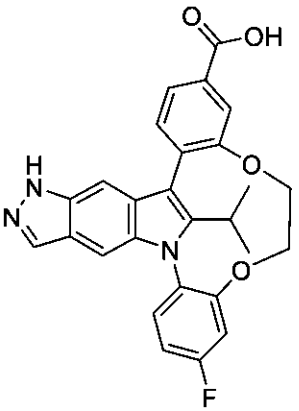
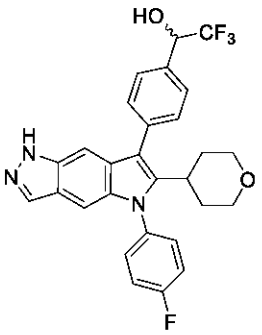
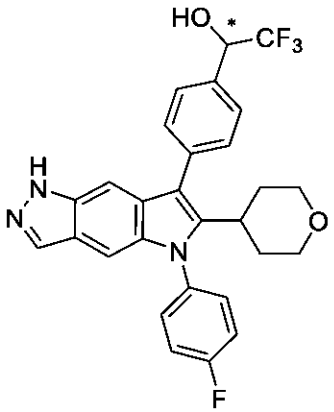
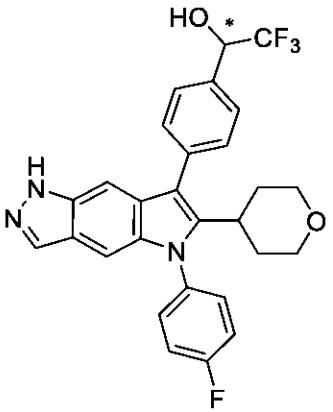
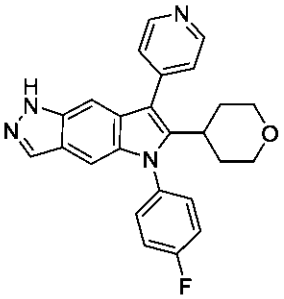
（項目１１）

以下から選択される、化合物、

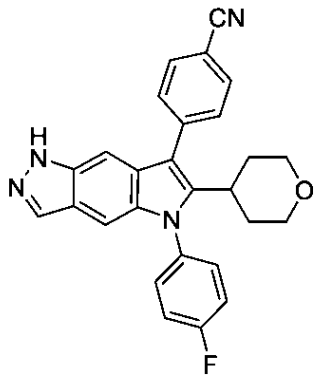
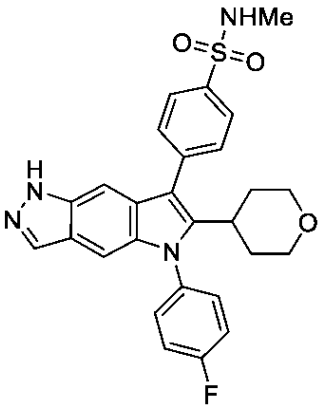
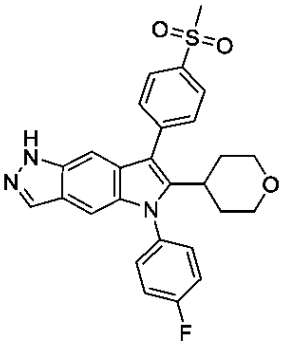
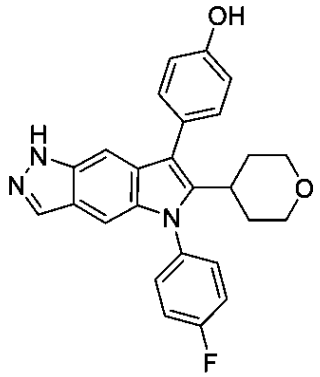
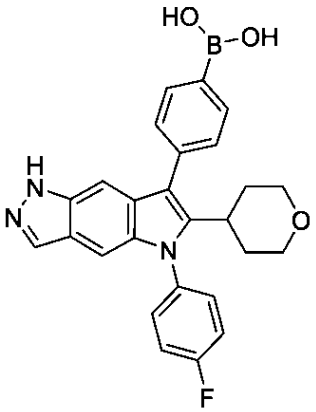
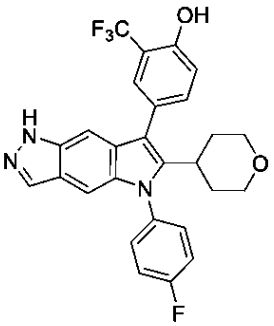
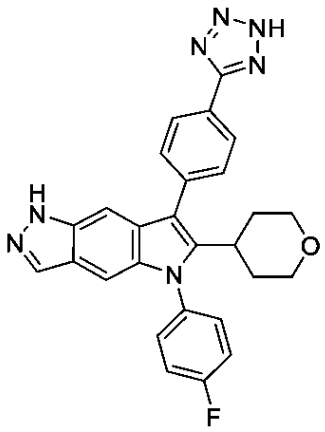
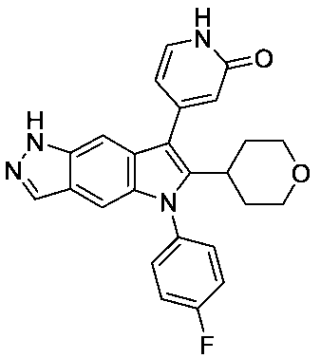
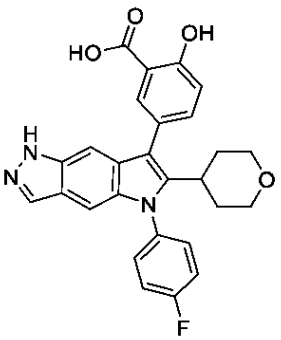
【化２７３】

1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		

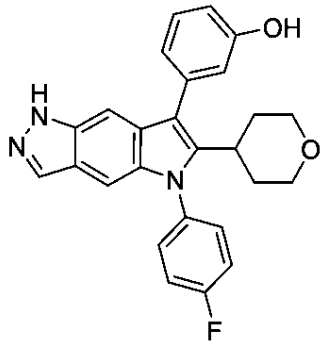
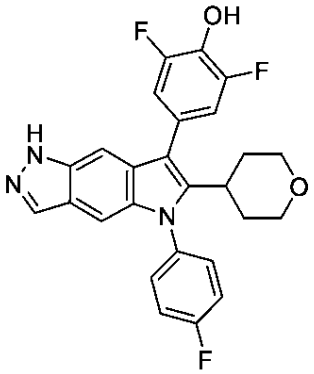
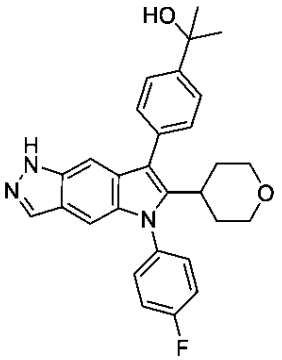
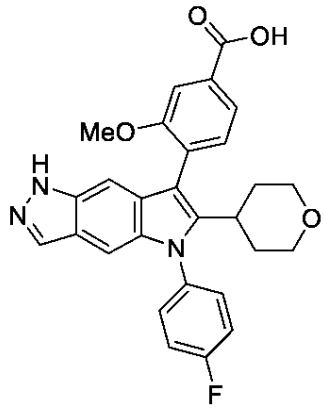
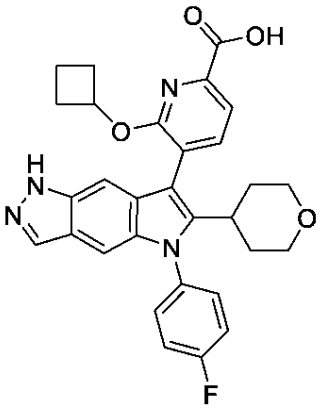
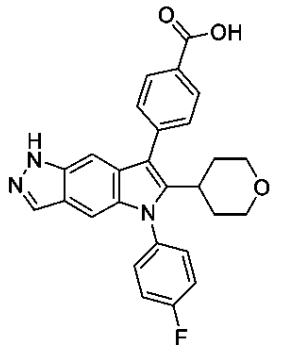
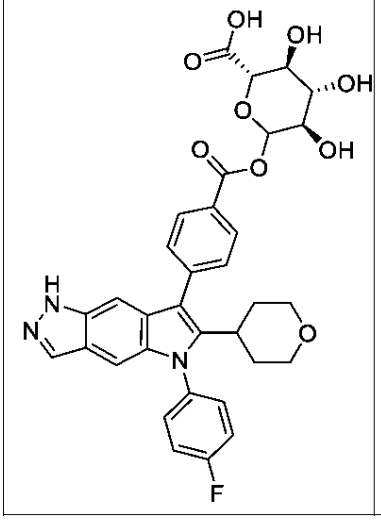
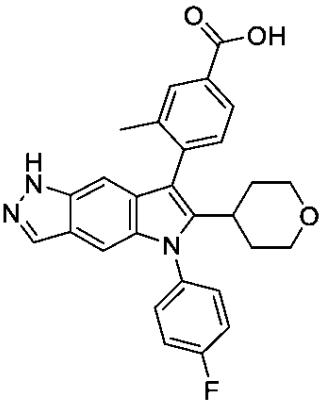
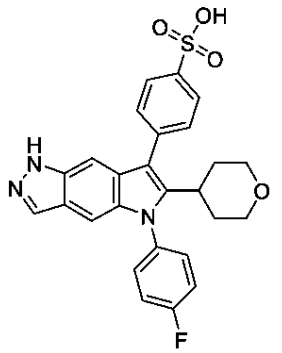
【化２７４】

１０	１１	１２
		
１３	１４	１５
		
１６	１７	１８
		

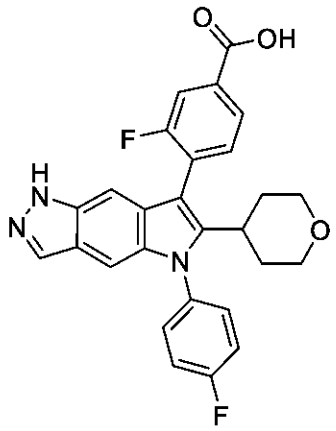
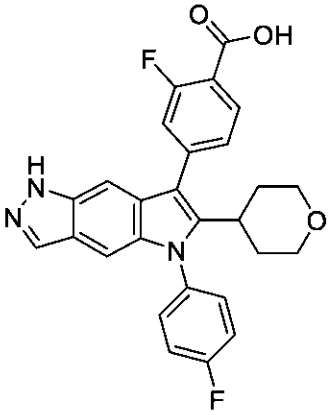
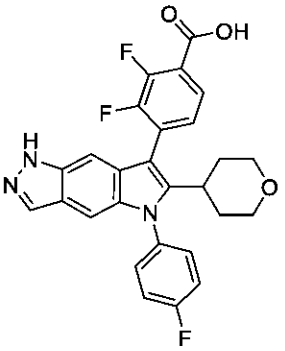
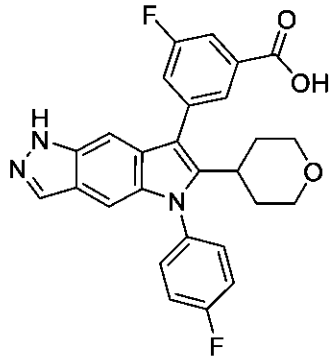
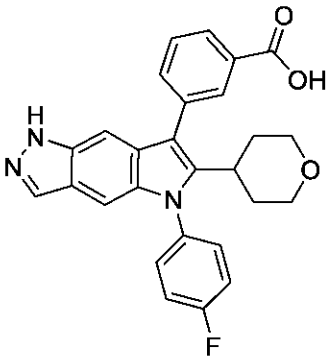
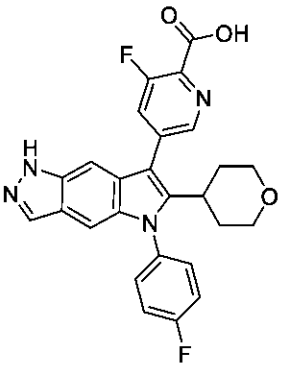
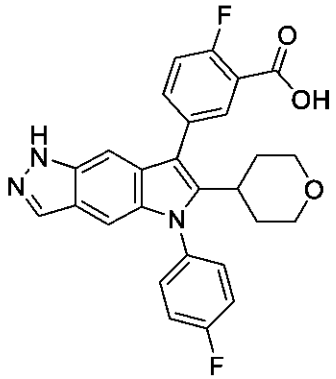
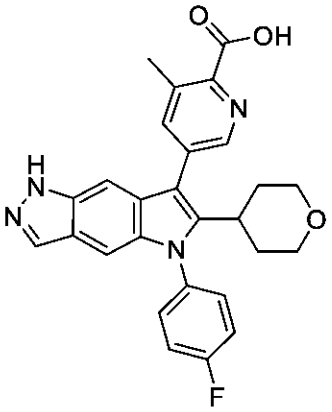
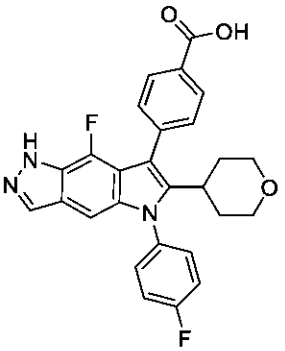
【化２７５】

１９	２０	２１
		
２２	２３	２４
		
２５	２６	２７
		

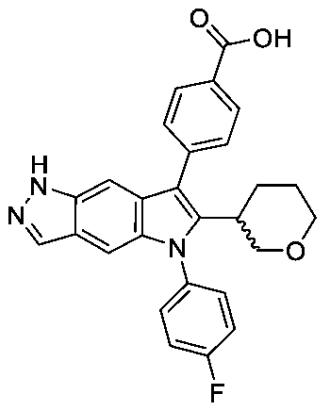
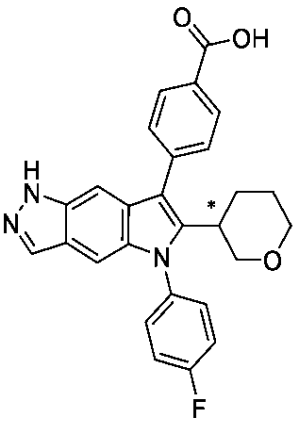
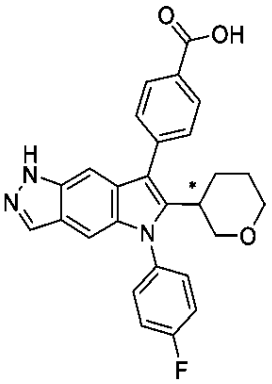
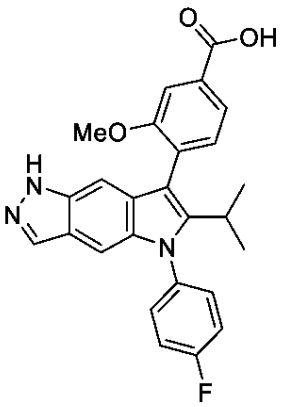
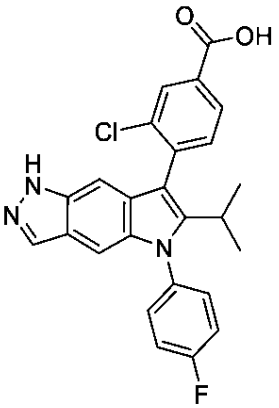
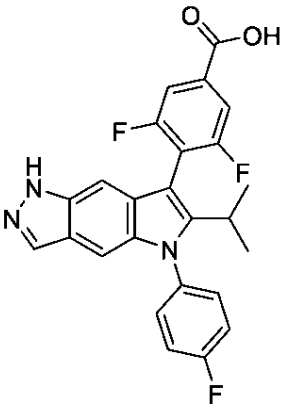
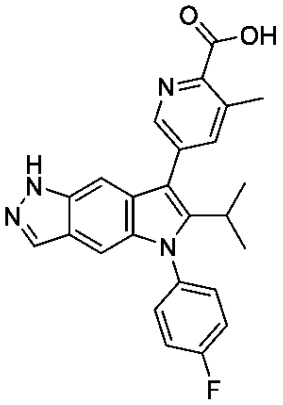
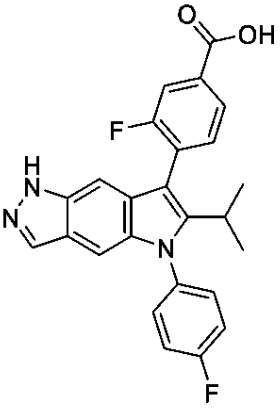
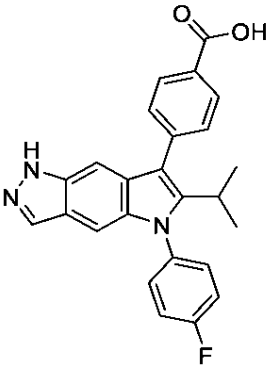
【化２７６】

２８	２９	３０
		
３１	３２	３３
		
３４	３５	３６
		

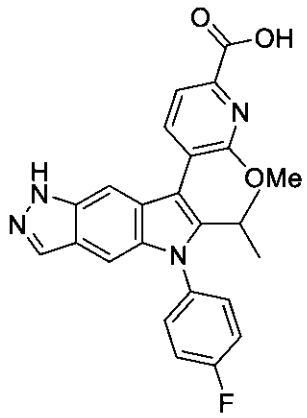
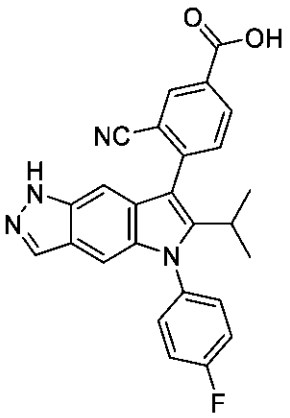
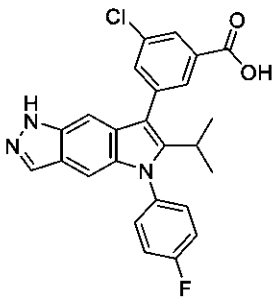
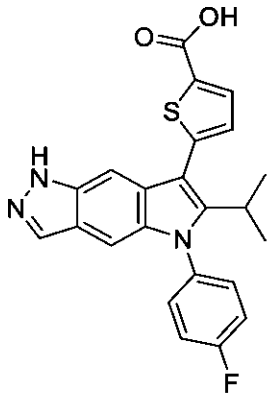
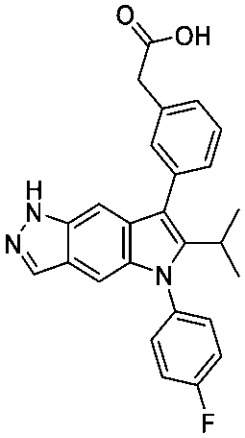
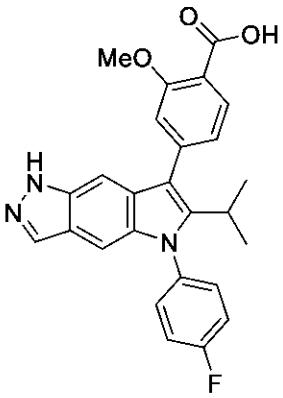
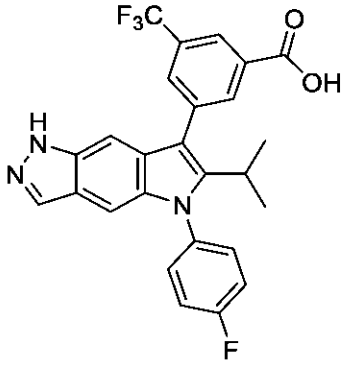
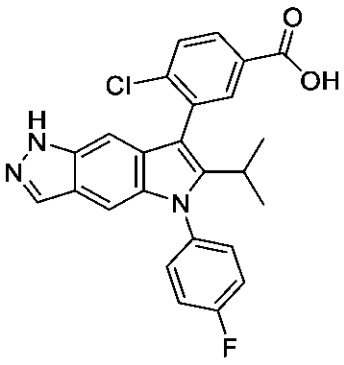
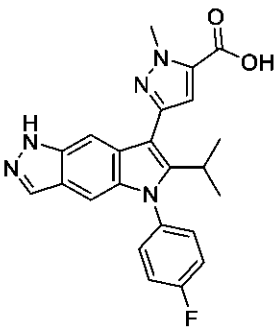
【化２７７】

３７	３８	３９
		
４０	４１	４２
		
４３	４４	４５
		

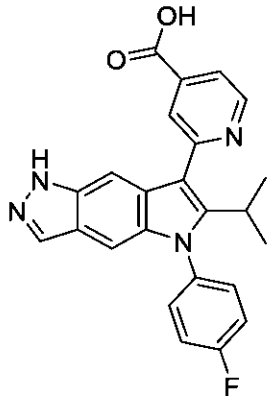
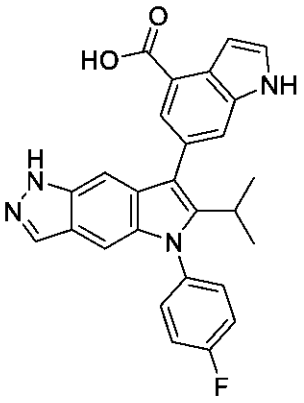
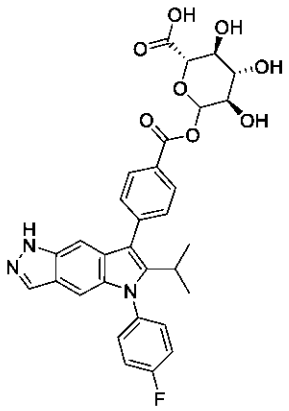
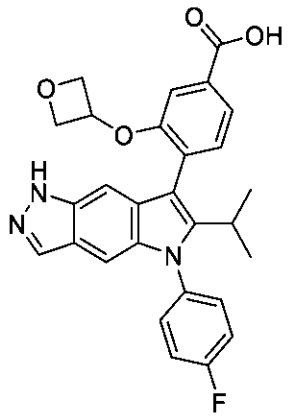
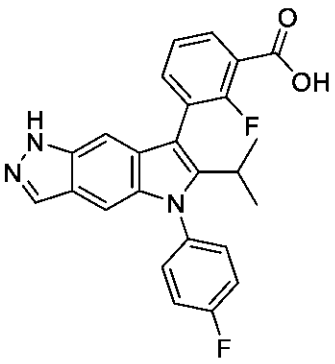
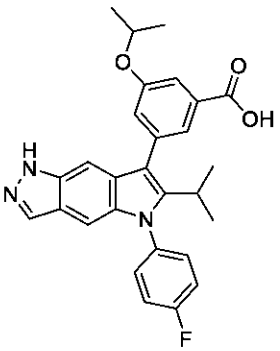
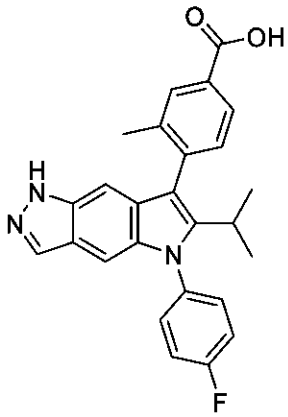
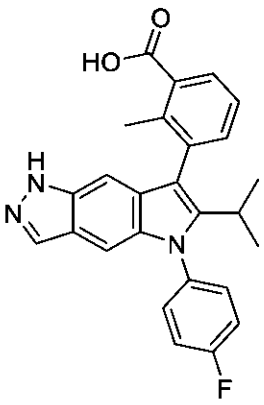
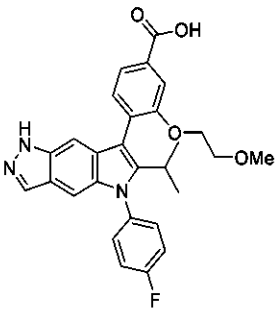
【化２７８】

４６	４７	４８
		
４９	５０	５１
		
５２	５３	５４
		

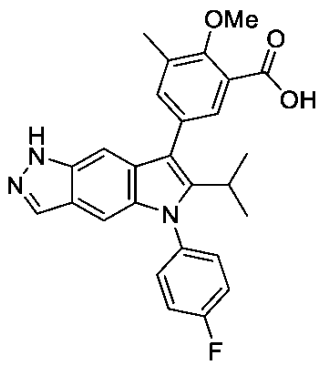
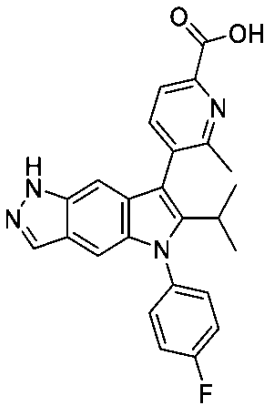
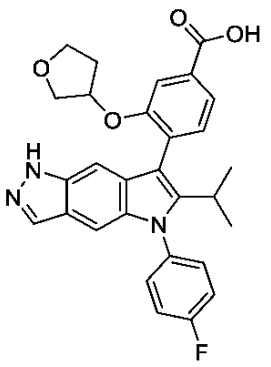
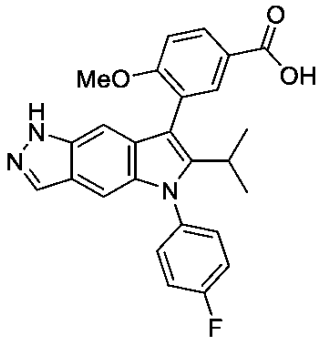
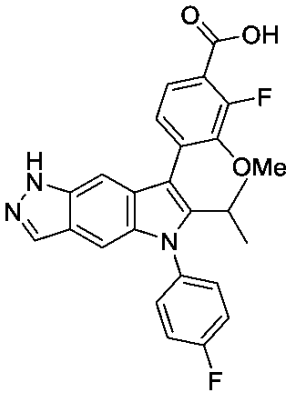
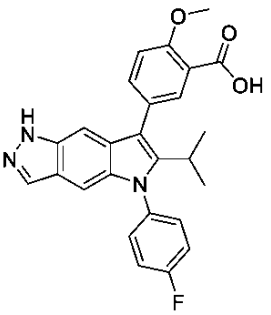
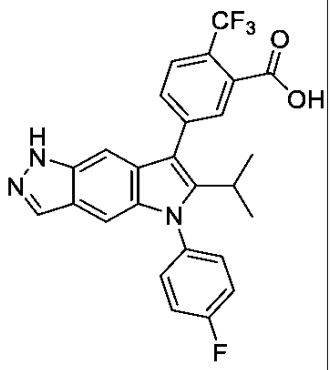
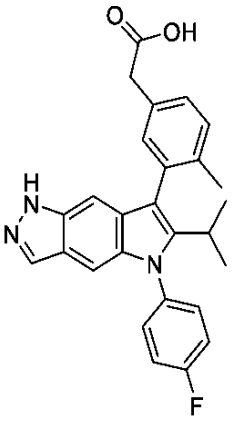
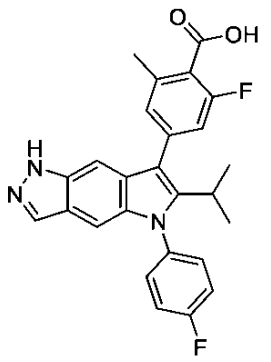
【化２７９】

５５	５６	５７
		
５８	５９	６０
		
６１	６２	６３
		

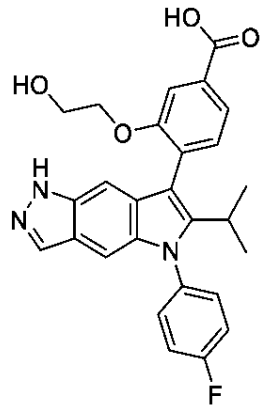
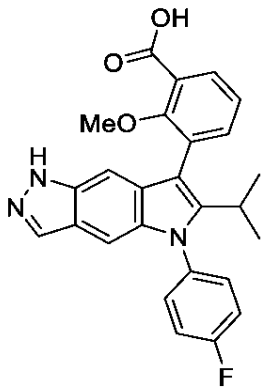
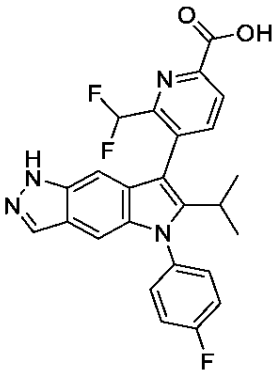
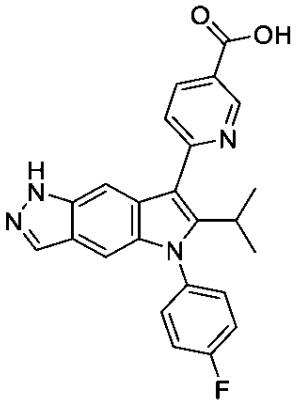
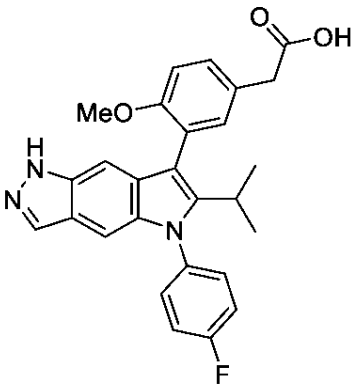
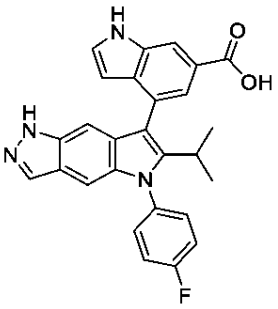
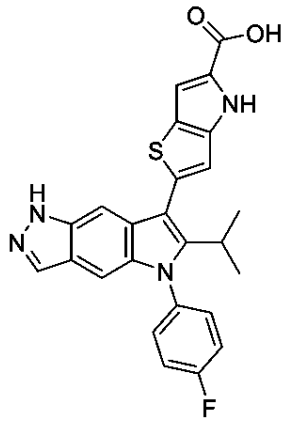
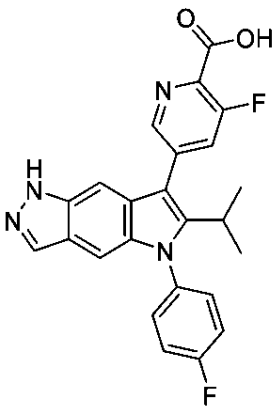
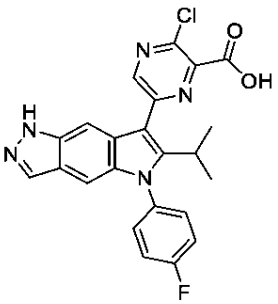
【化２８０】

６４	６５	６６
		
６７	６８	６９
		
７０	７１	７２
		

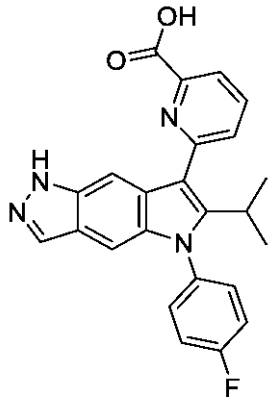
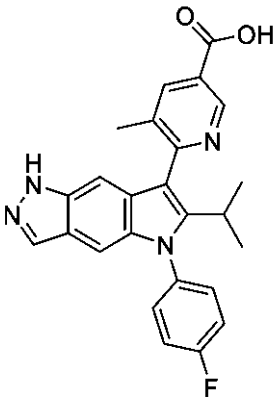
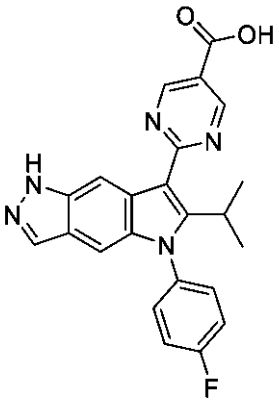
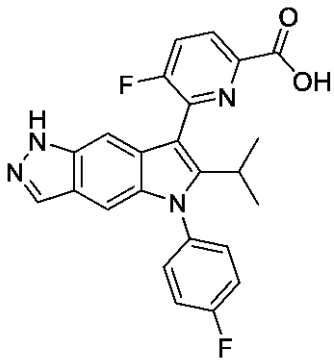
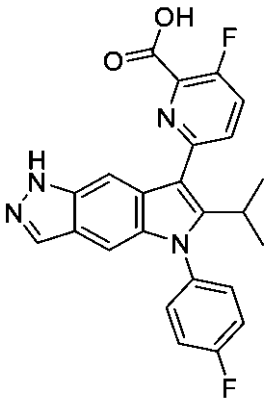
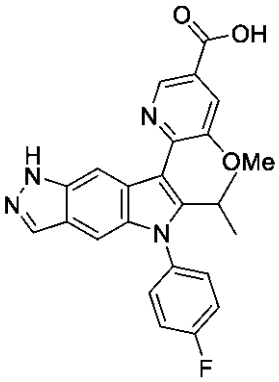
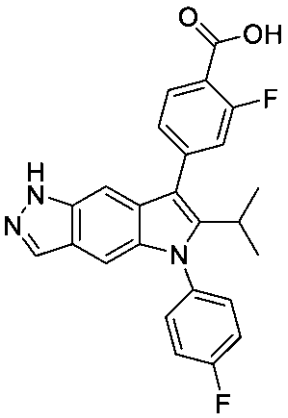
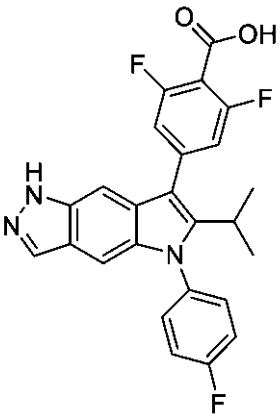
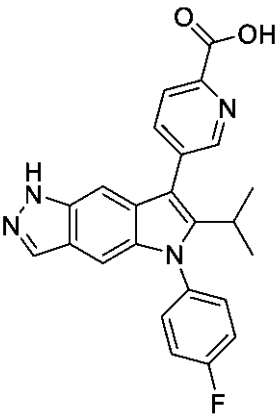
【化２８１】

７３	７４	７５
		
７６	７７	７８
		
７９	８０	８１
		

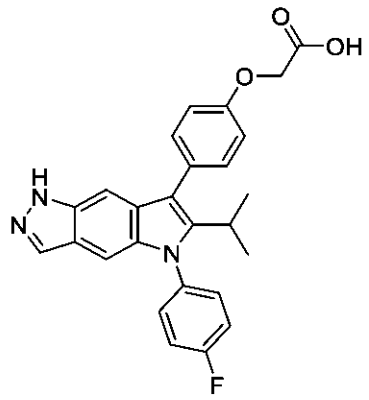
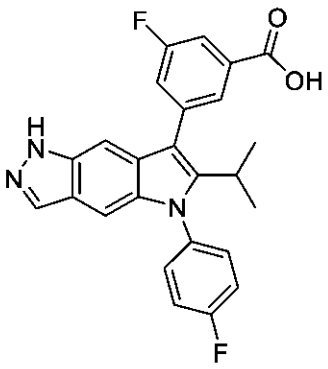
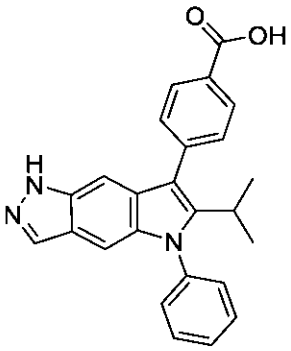
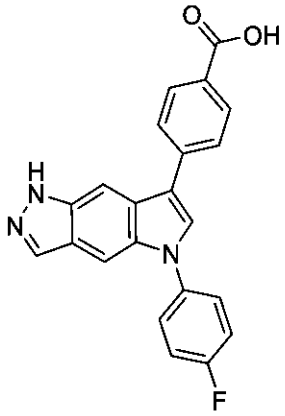
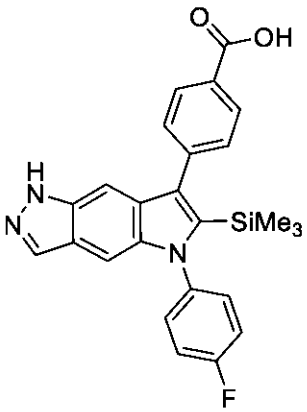
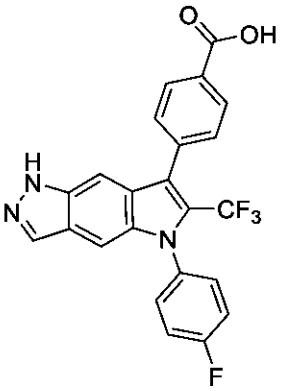
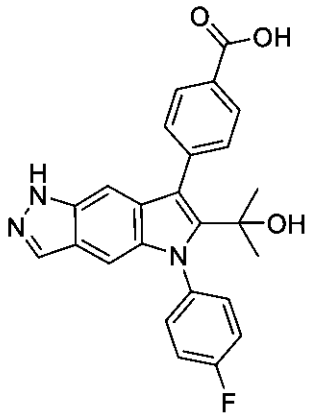
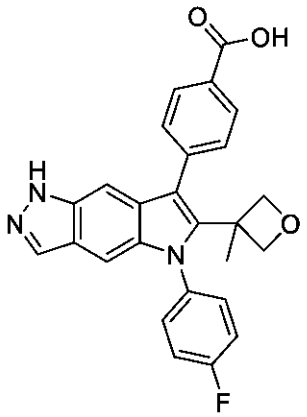
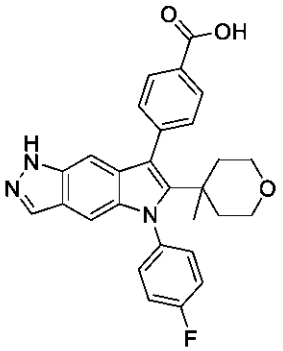
【化２８２】

８２	８３	８４
		
８５	８６	８７
		
８８	８９	９０
		

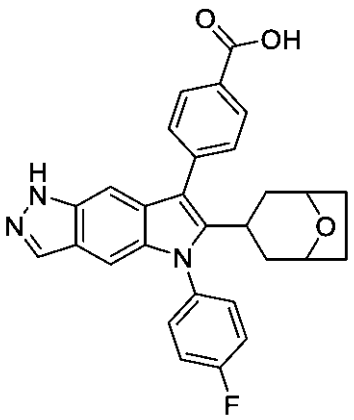
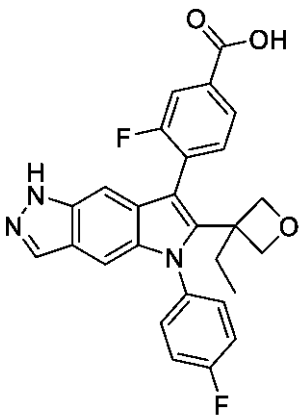
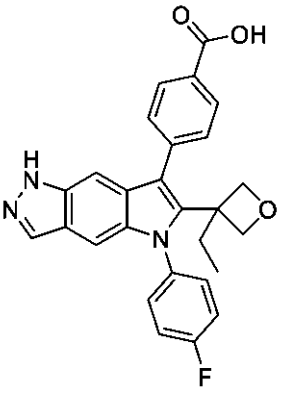
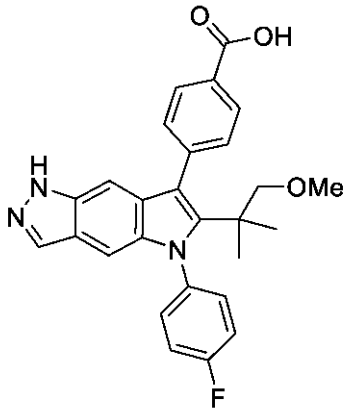
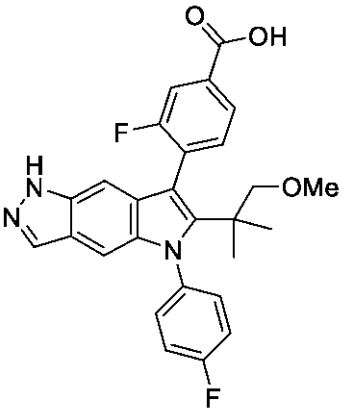
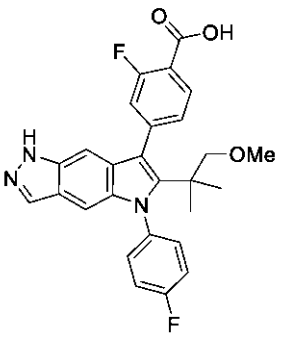
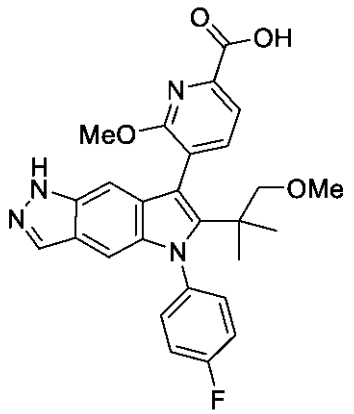
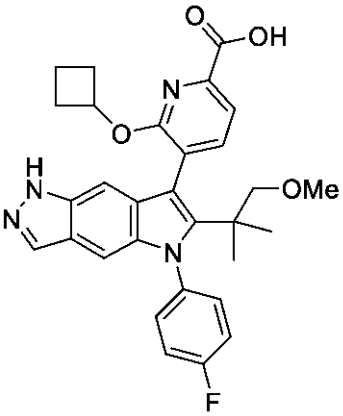
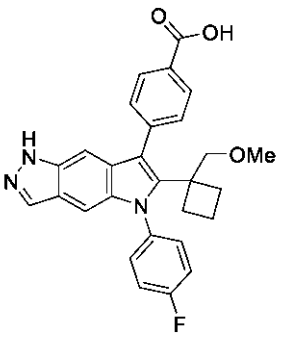
【化２８３】

９１	９２	９３
		
９４	９５	９６
		
９７	９８	９９
		

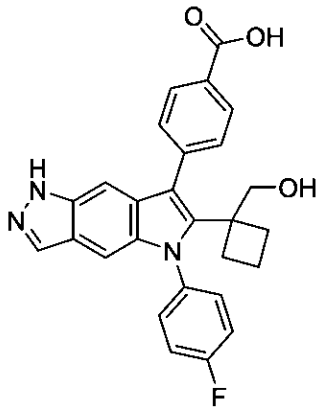
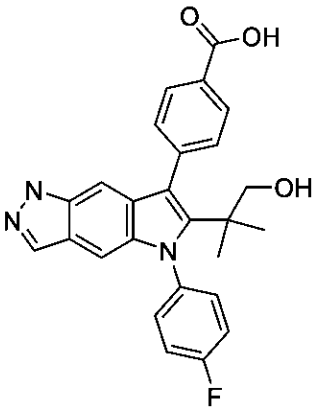
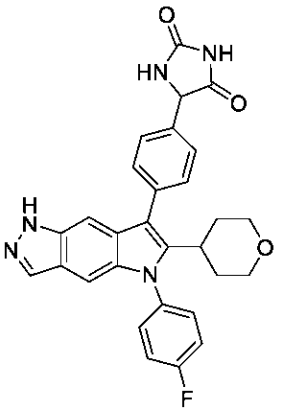
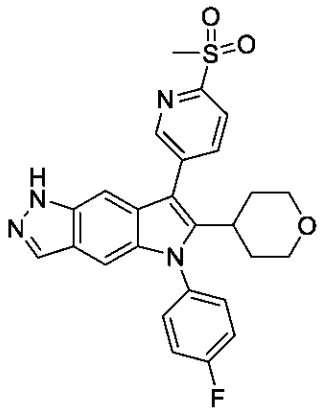
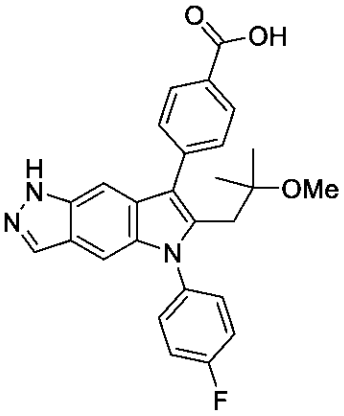
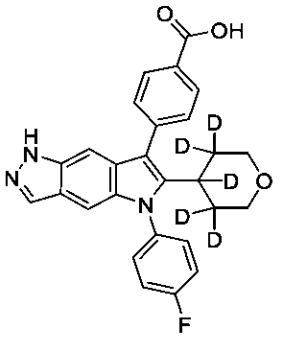
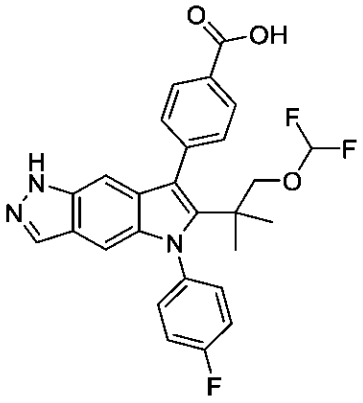
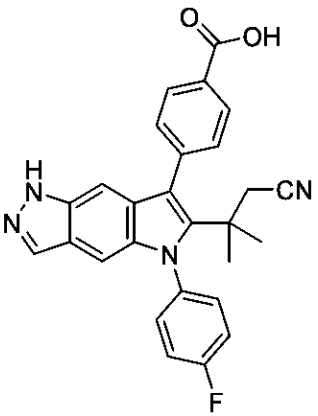
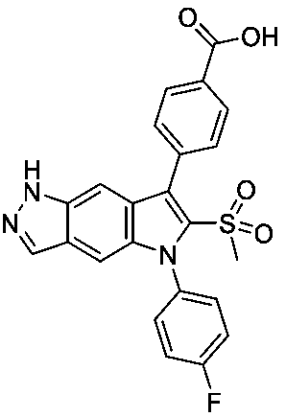
【化２８４】

１００	１０１	１０２
		
１０３	１０４	１０５
		
１０６	１０７	１０８
		

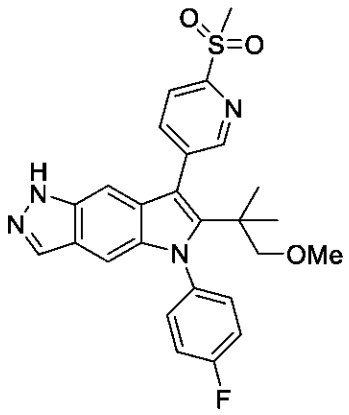
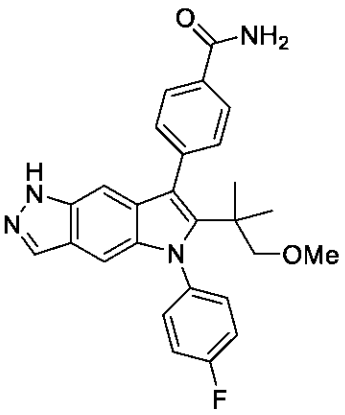
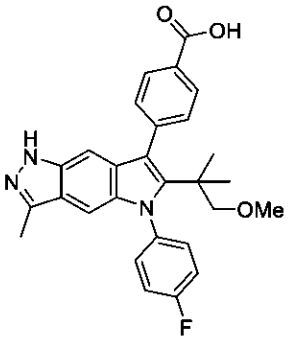
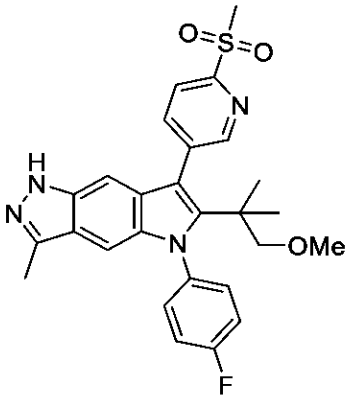
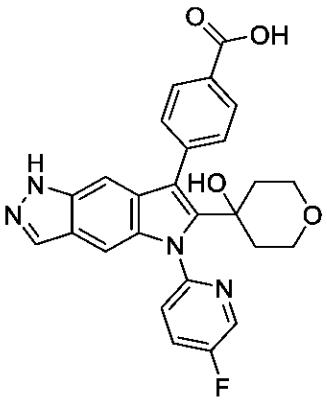
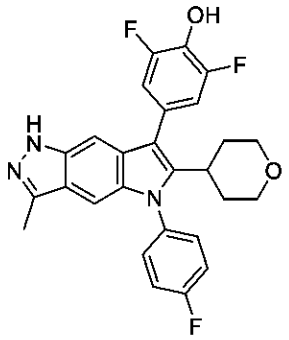
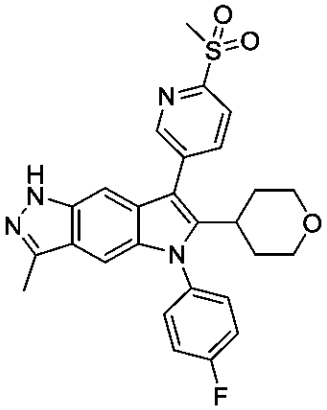
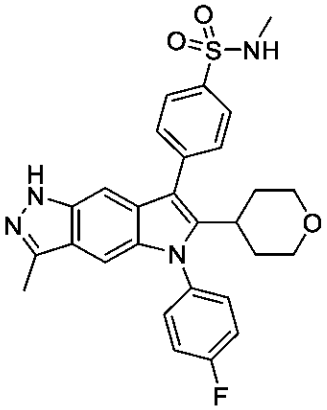
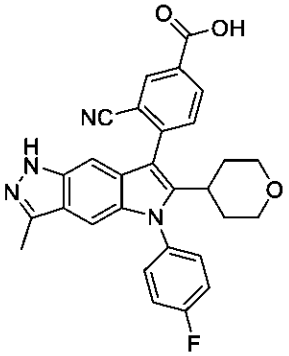
【化２８５】

１０９	１１０	１１１
		
１１２	１１３	１１４
		
１１５	１１６	１１７
		

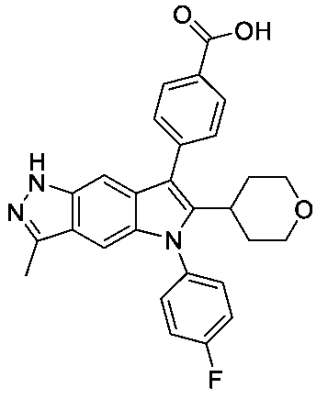
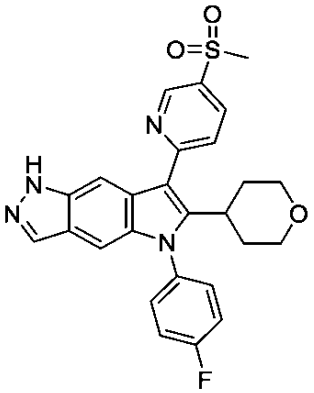
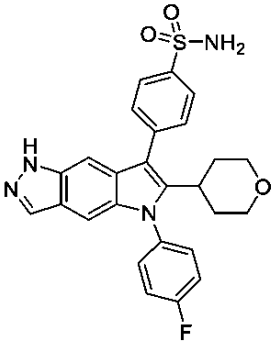
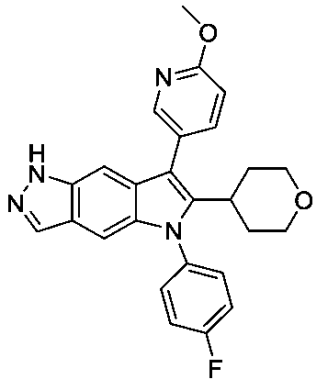
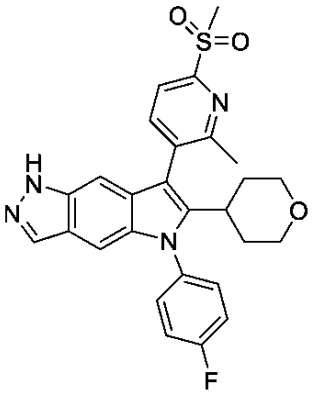
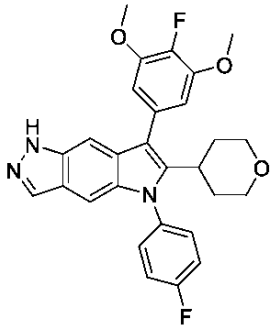
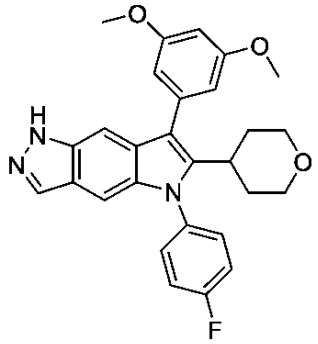
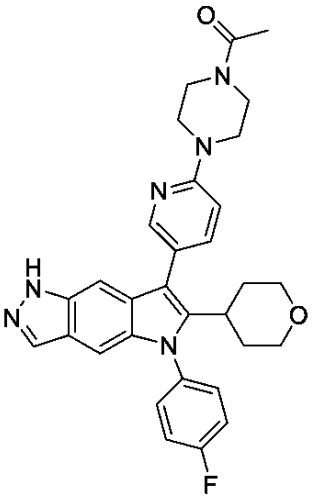
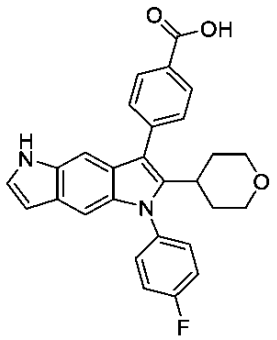
【化２８６】

１１８	１１９	１２０
		
１２１	１２２	１２３
		
１２４	１２５	１２６
		

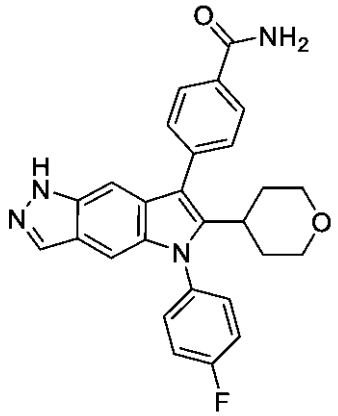
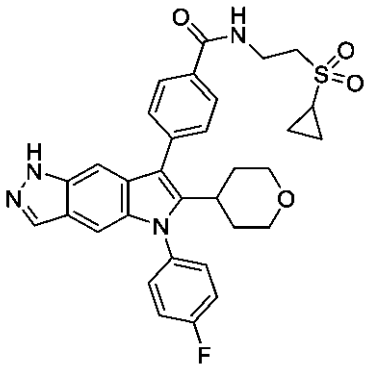
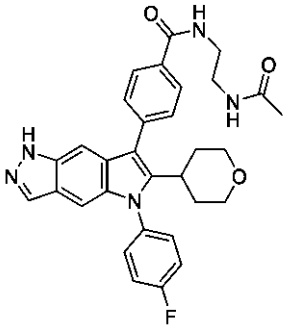
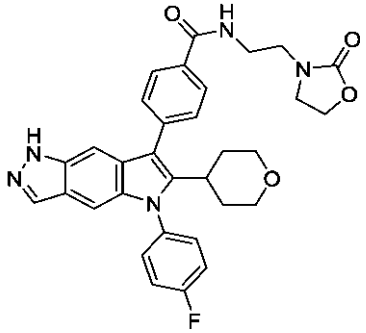
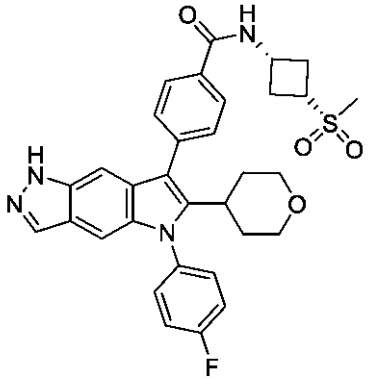
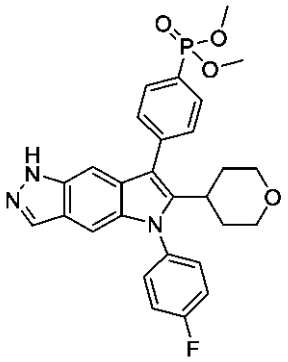
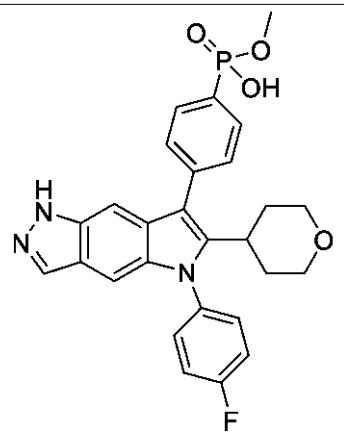
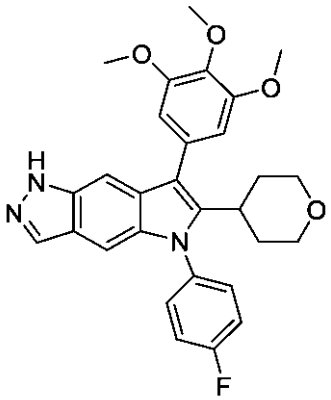
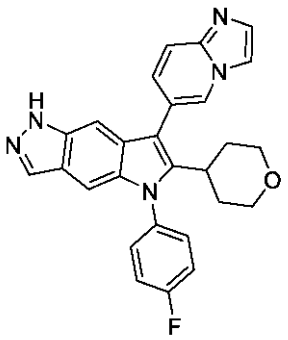
【化２８７】

１２７	１２８	１２９
		
１３０	１３１	１３２
		
１３３	１３４	１３５
		

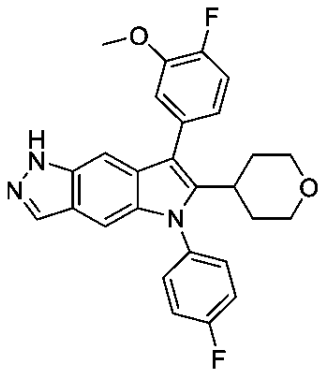
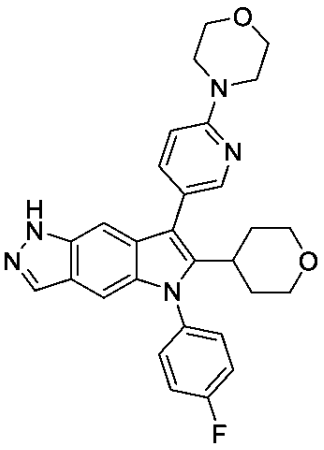
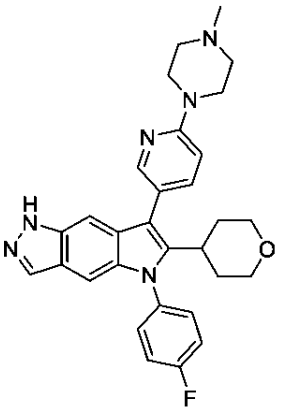
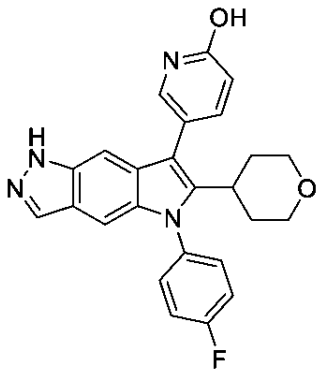
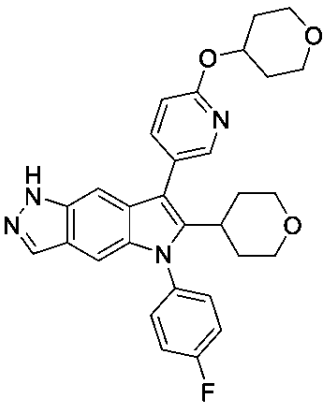
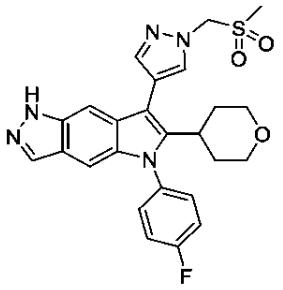
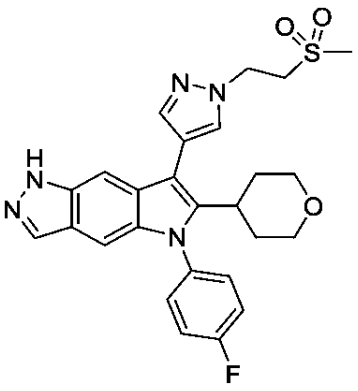
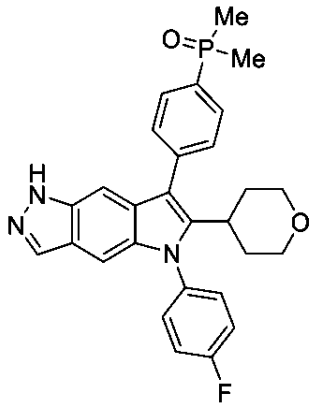
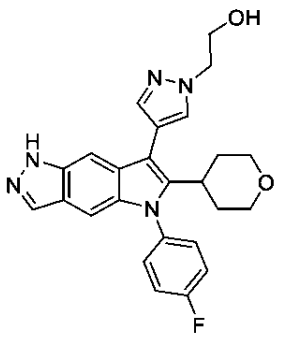
【化２８８】

１３６	１３７	１３８
		
１３９	１４０	１４１
		
１４２	１４３	１４４
		

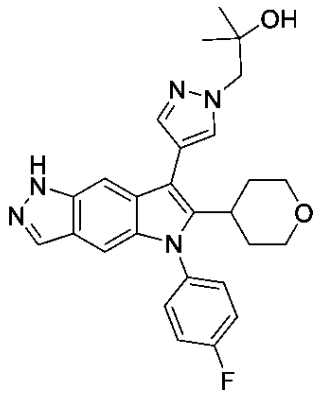
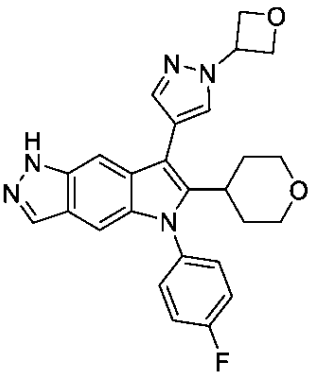
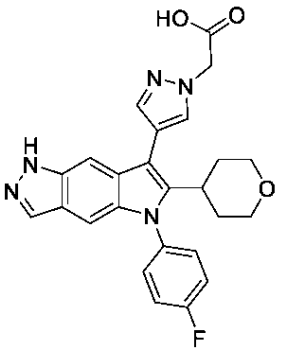
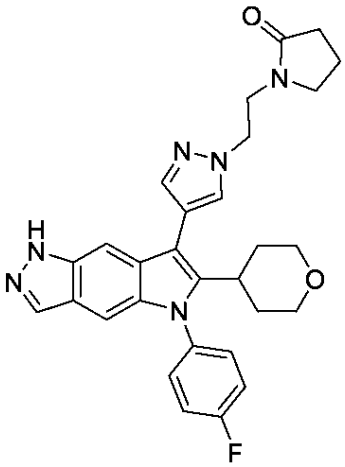
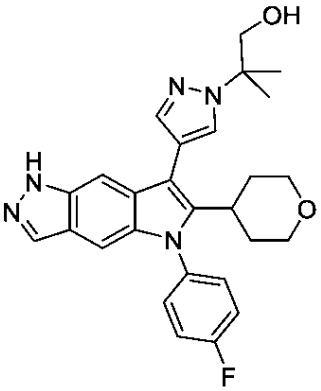
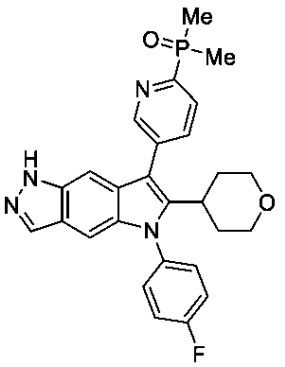
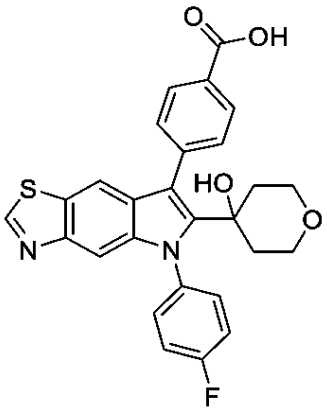
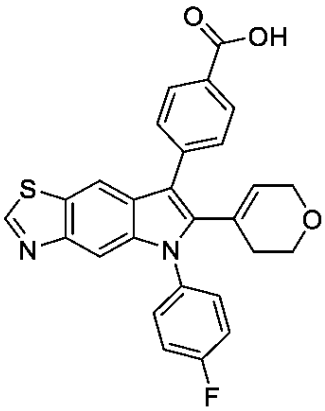
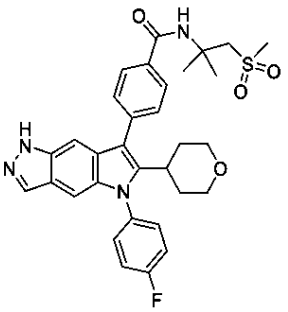
【化２８９】

１４５	１４６	１４７
		
１４８	１４９	１５０
		
１５１	１５２	１５３
		

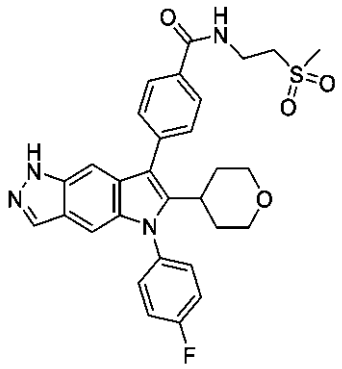
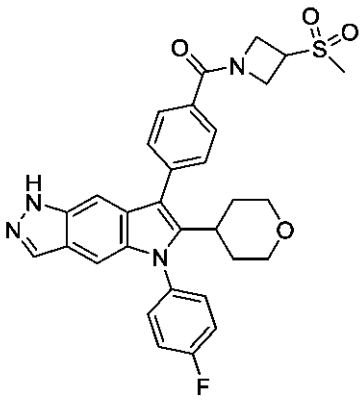
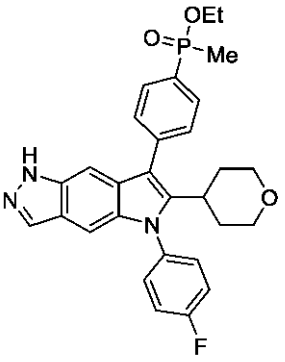
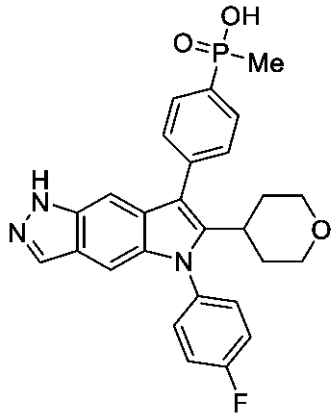
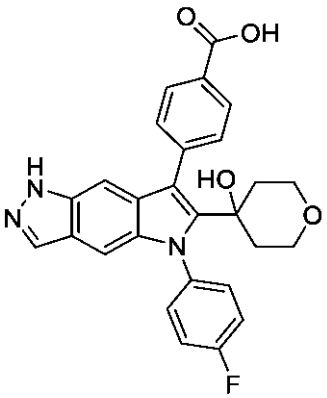
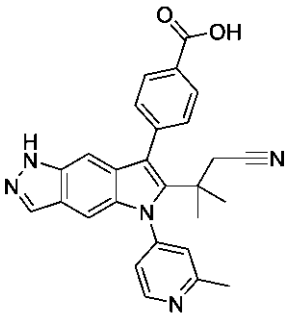
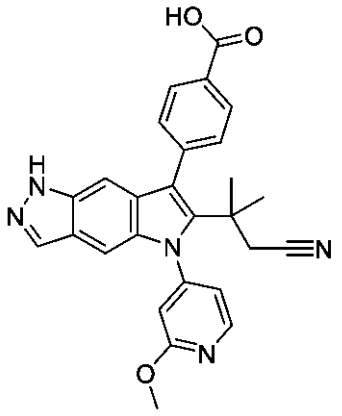
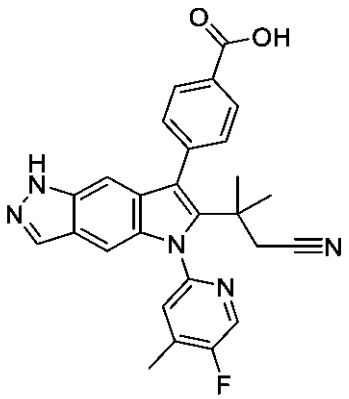
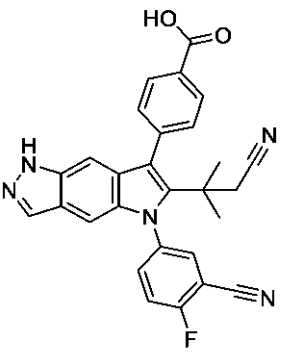
【化２９０】

１５４	１５５	１５６
		
１５７	１５８	１５９
		
１６０	１６１	１６２
		

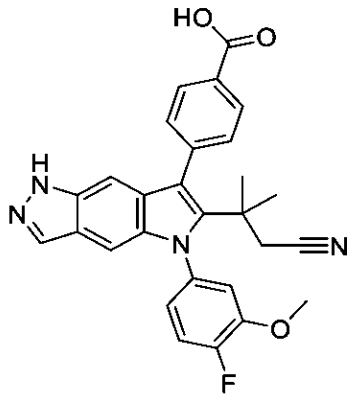
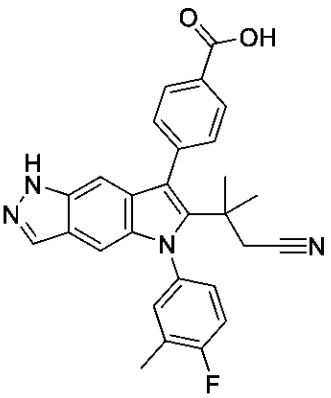
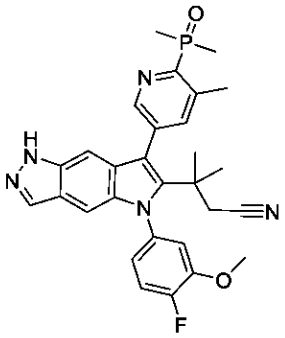
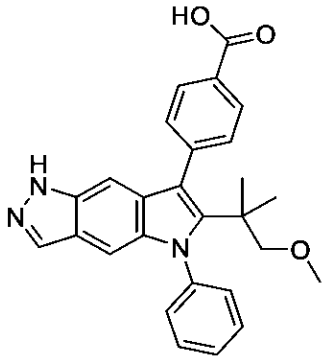
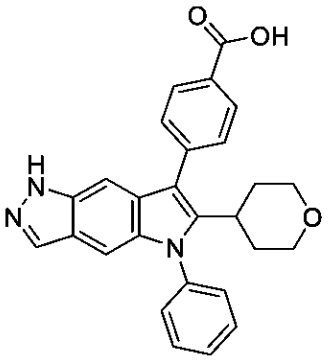
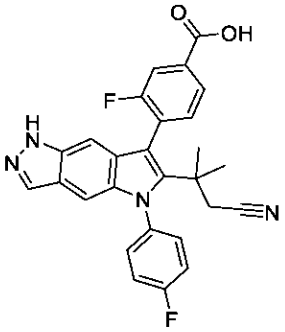
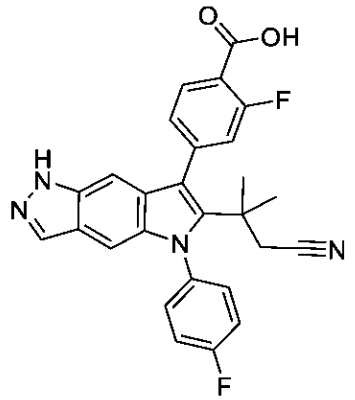
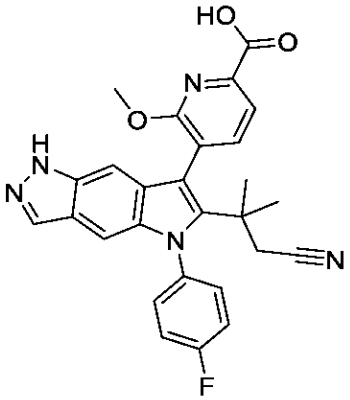
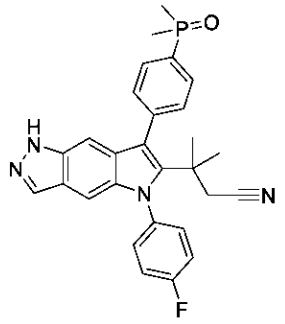
【化２９１】

１６３	１６４	１６５
		
１６６	１６７	１６８
		
１６９	１７０	１７１
		

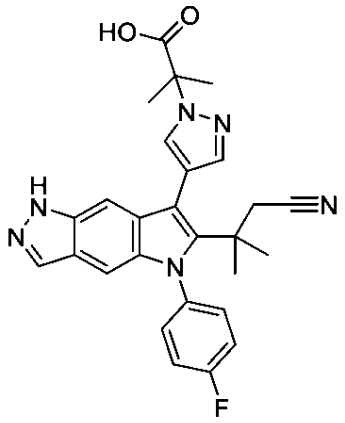
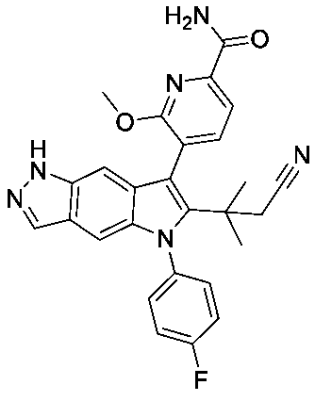
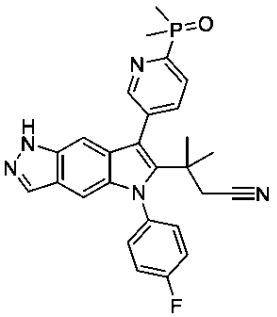
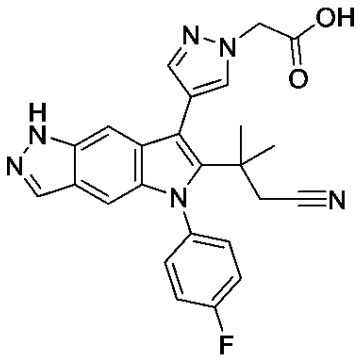
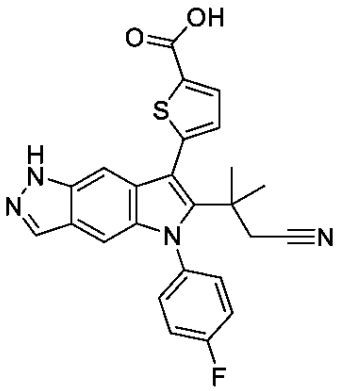
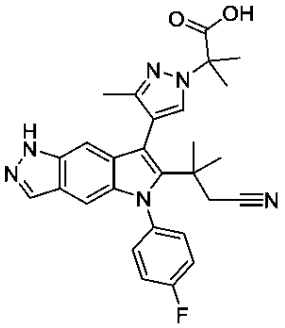
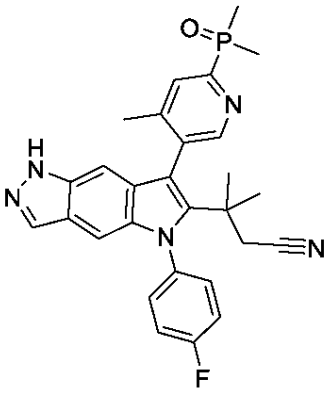
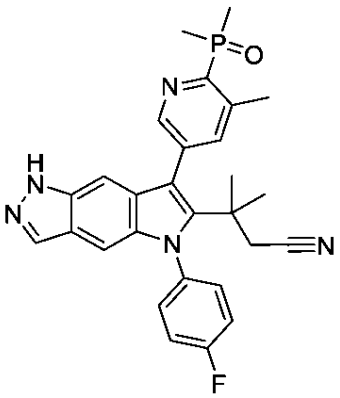
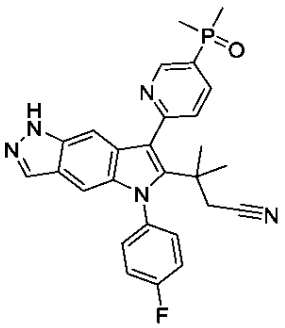
【化２９２】

１７２	１７３	１７４
		
１７５	１７６	１７７
		
１７８	１７９	１８０
		

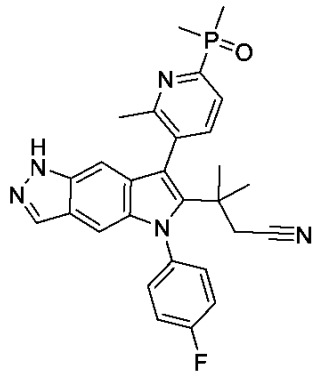
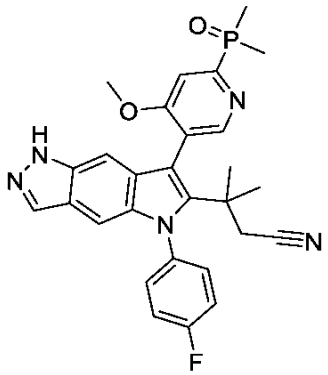
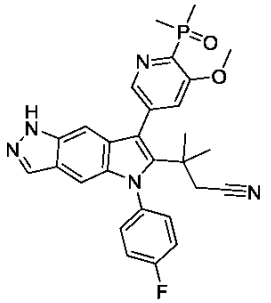
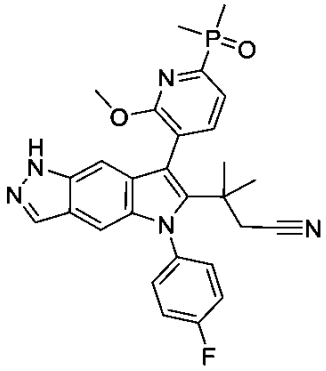
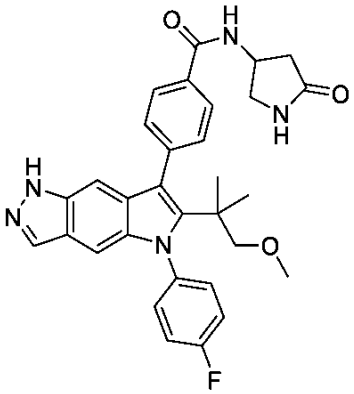
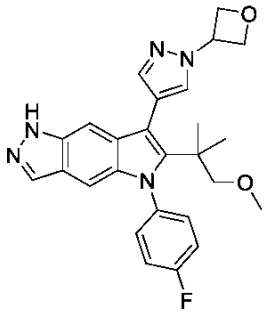
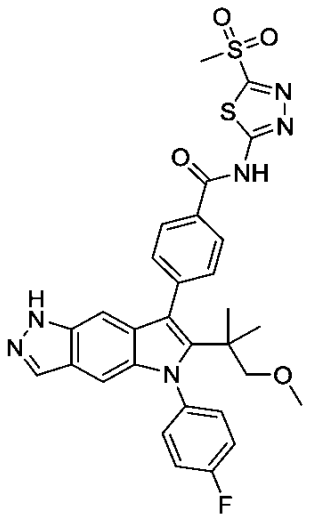
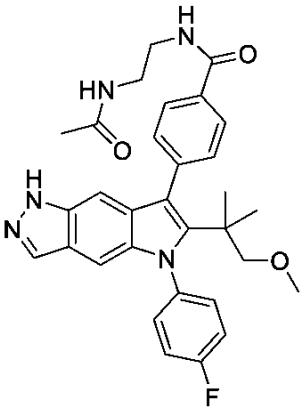
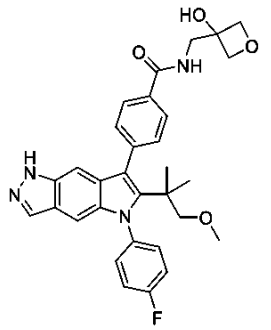
【化２９３】

１８１	１８２	１８３
		
１８４	１８５	１８６
		
１８７	１８８	１８９
		

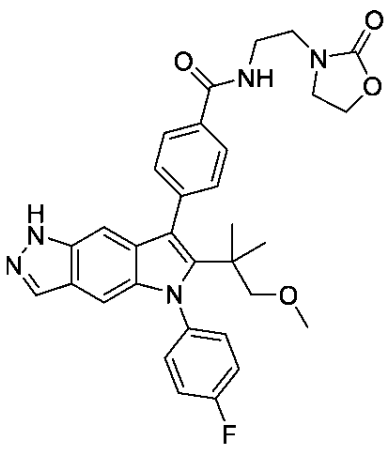
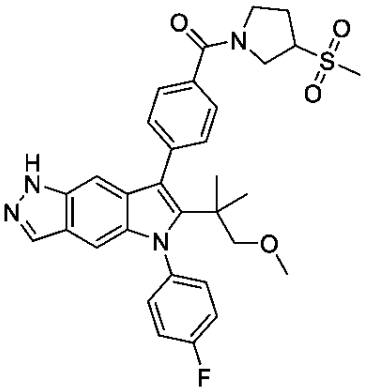
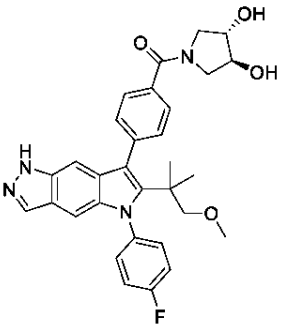
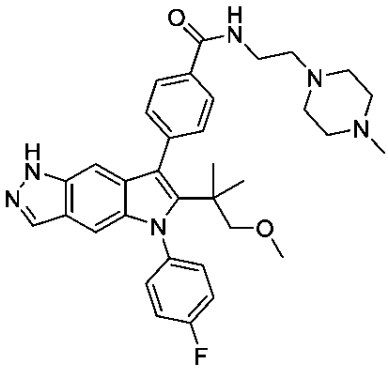
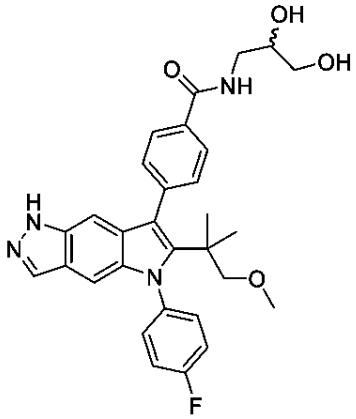
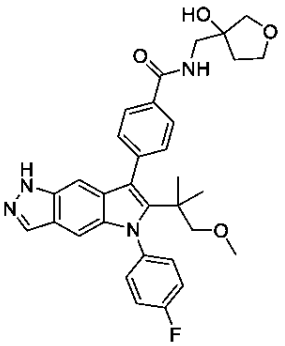
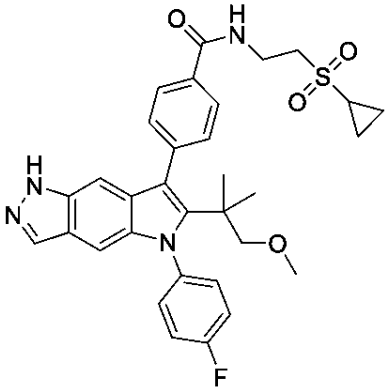
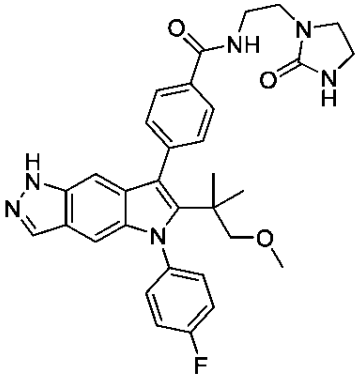
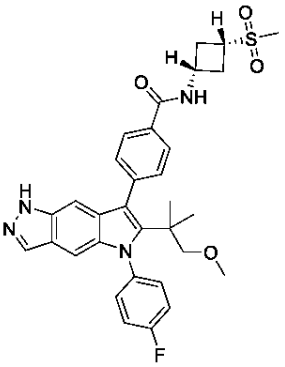
【化２９４】

１９０	１９１	１９２
		
１９３	１９４	１９５
		
１９６	１９７	１９８
		

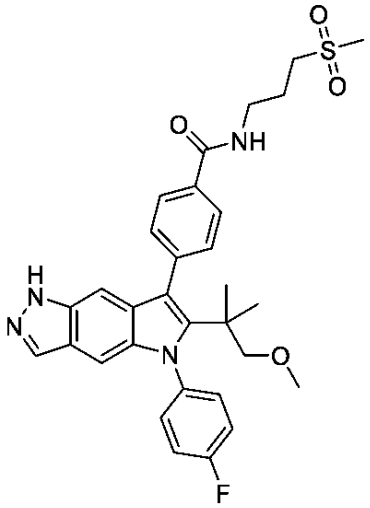
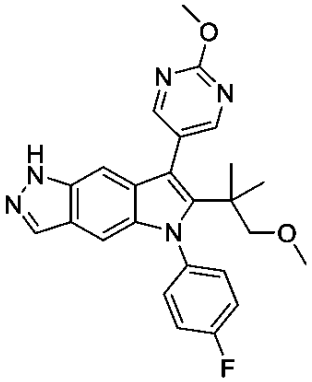
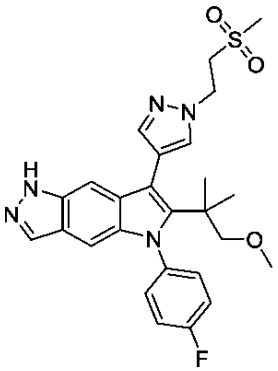
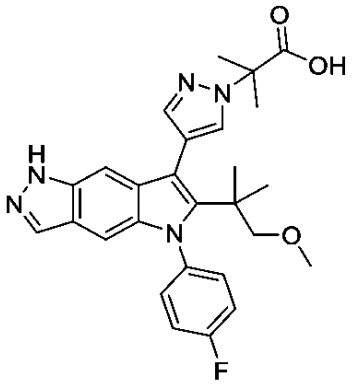
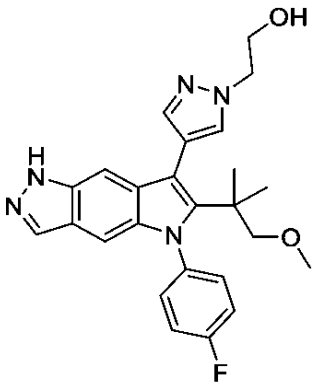
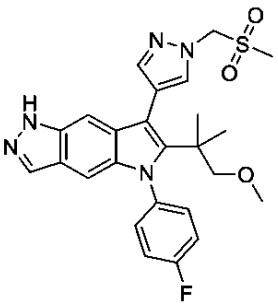
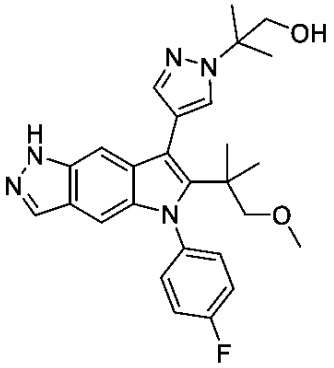
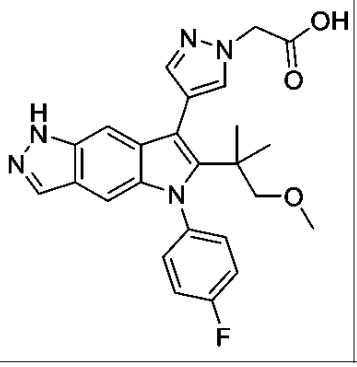
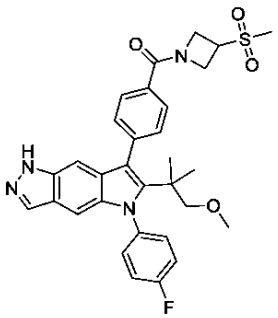
【化２９５】

１９９	２００	２０１
		
２０２	２０３	２０４
		
２０５	２０６	２０７
		

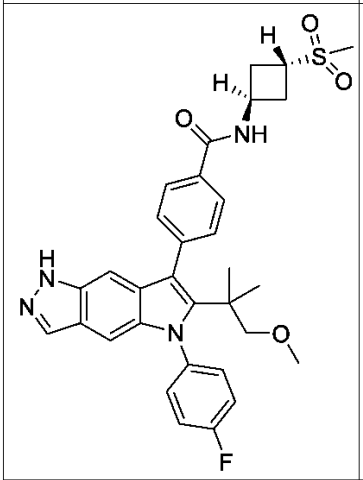
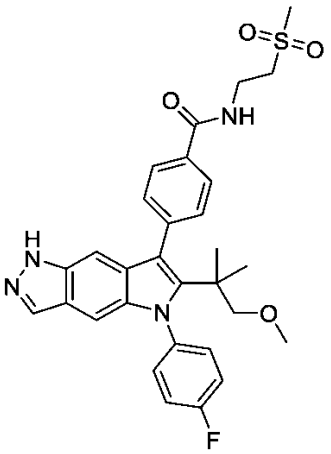
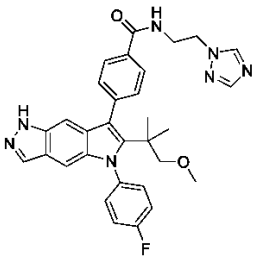
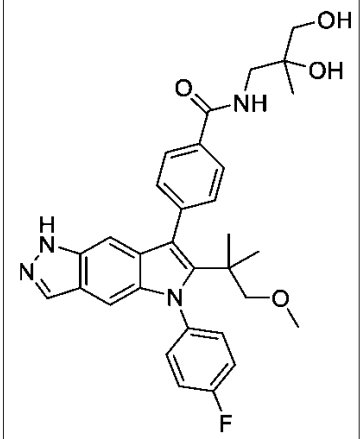
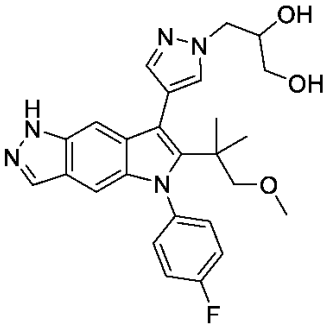
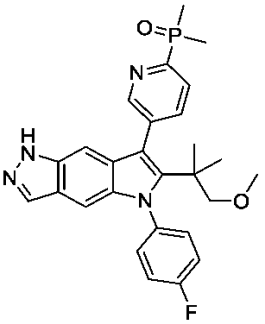
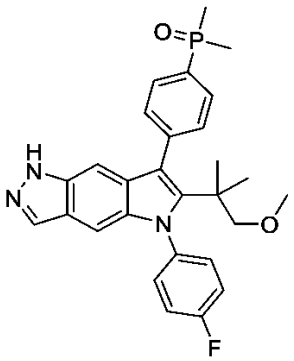
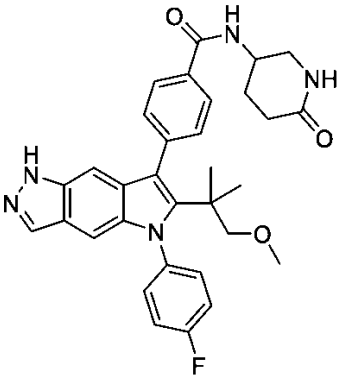
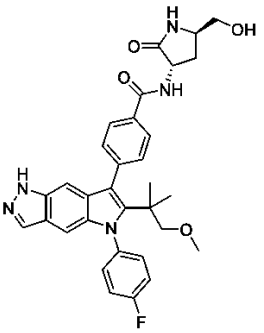
【化２９６】

２０８	２０９	２１０
		
２１１	２１２	２１３
		
２１４	２１５	２１６
		

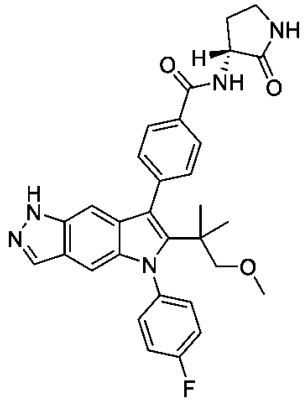
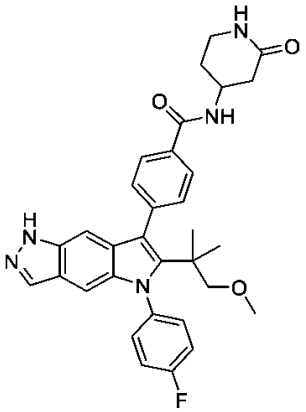
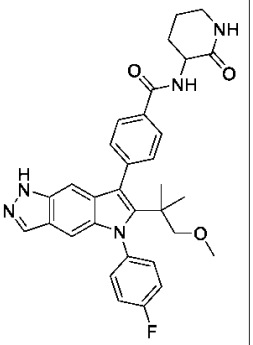
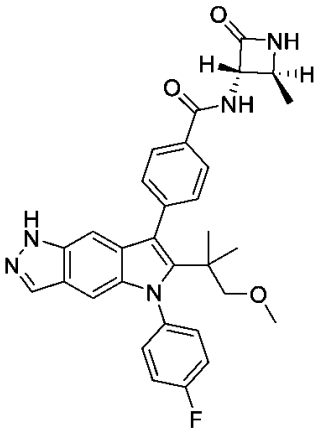
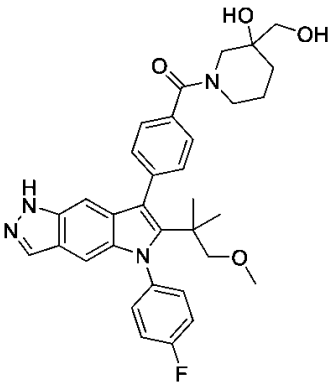
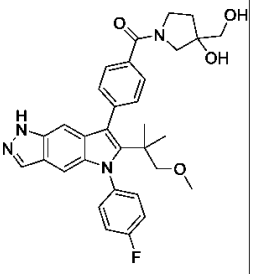
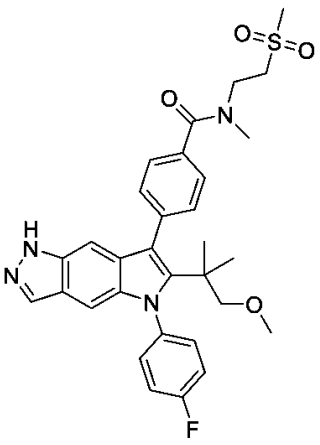
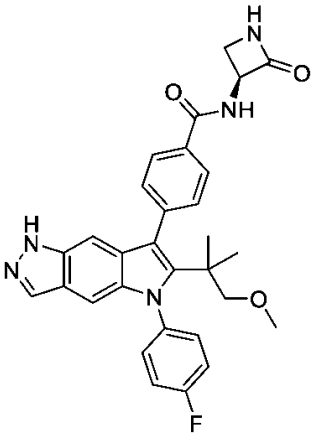
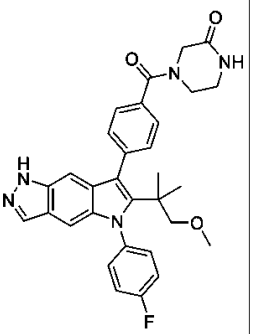
【化２９７】

２１７	２１８	２１９
		
２２０	２２１	２２２
		
２２３	２２４	２２５
		

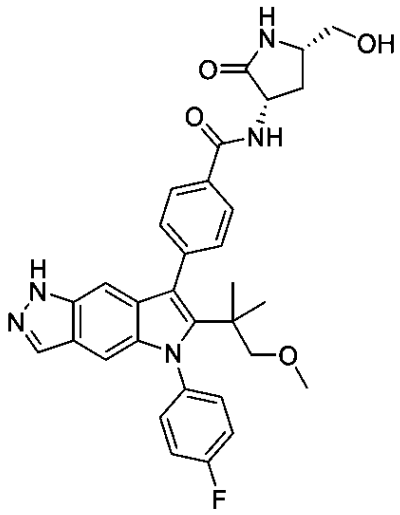
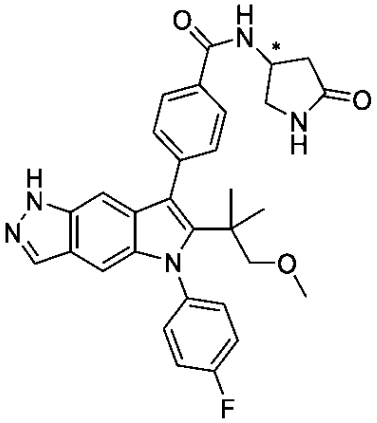
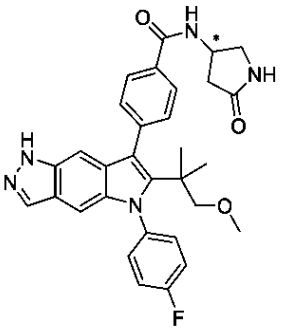
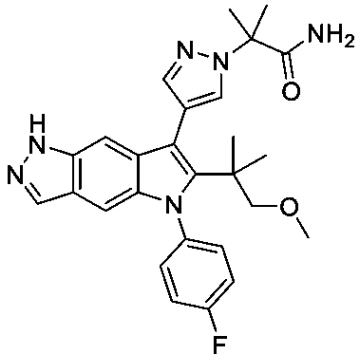
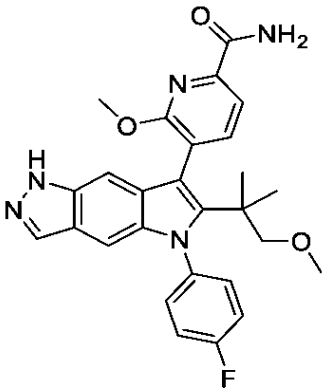
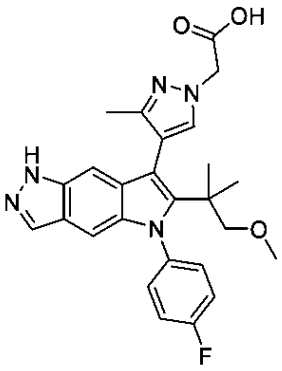
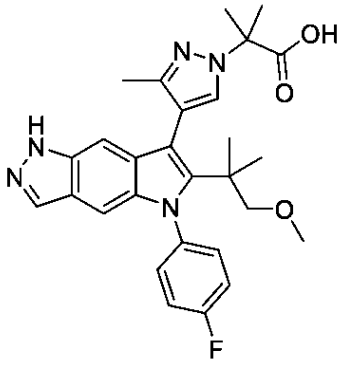
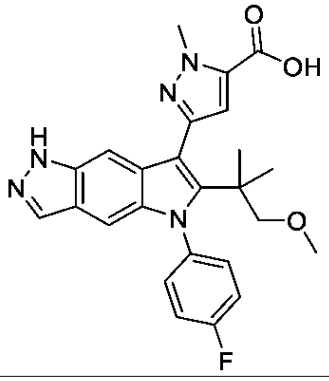
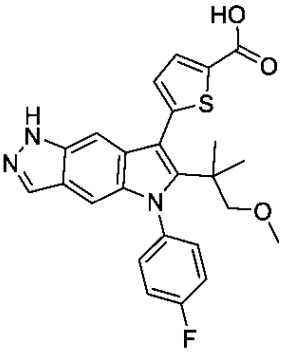
【化２９８】

２２６	２２７	２２８
		
２２９	２３０	２３１
		
２３２	２３３	２３４
		

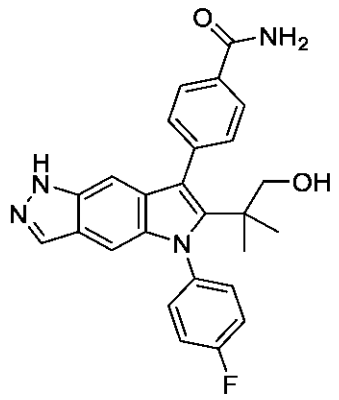
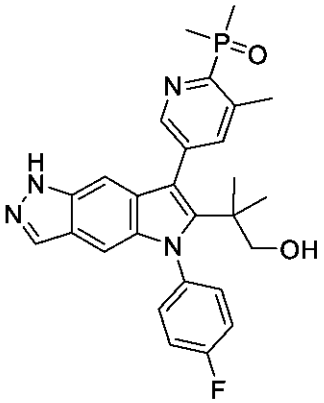
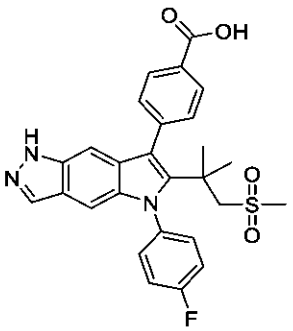
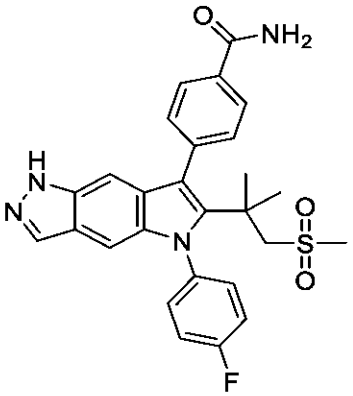
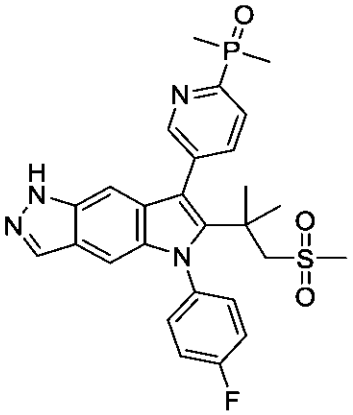
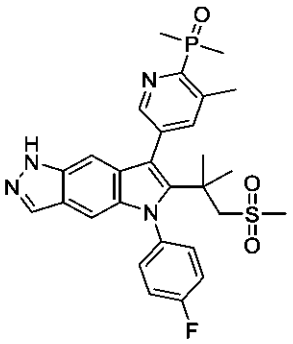
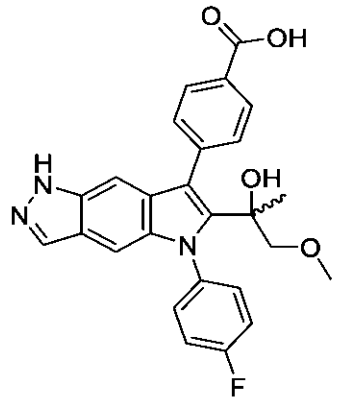
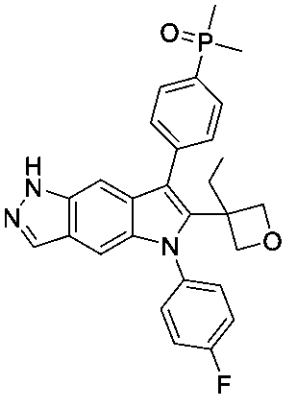
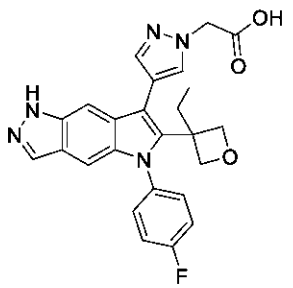
【化２９９】

２３５	２３６	２３７
		
２３８	２３９	２４０
		
２４１	２４２	２４３
		

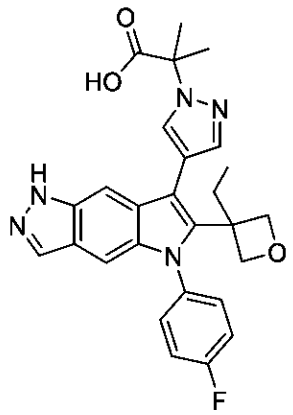
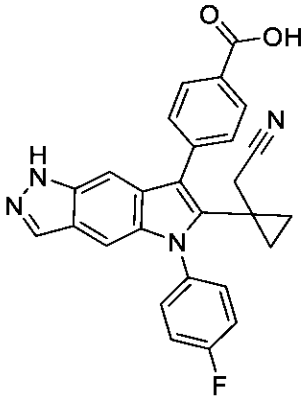
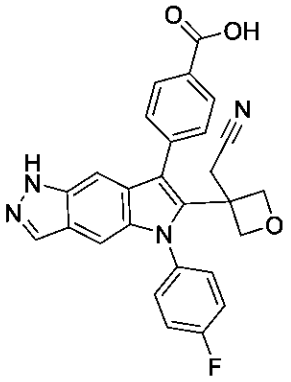
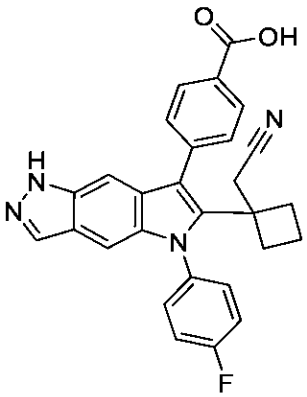
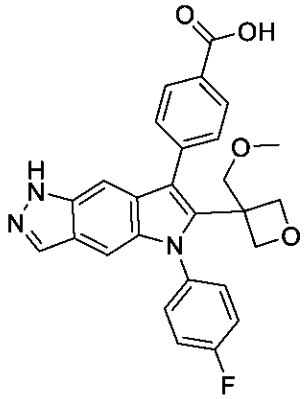
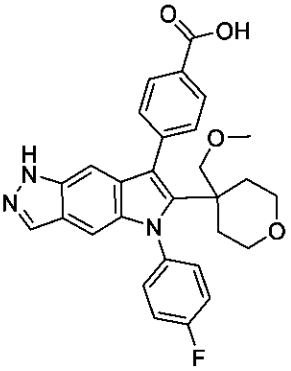
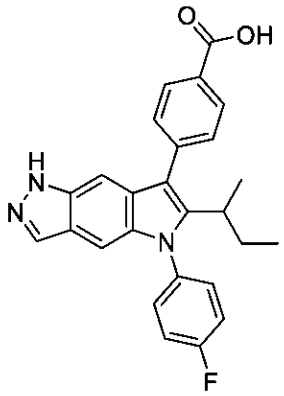
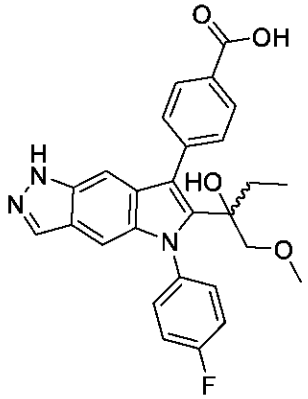
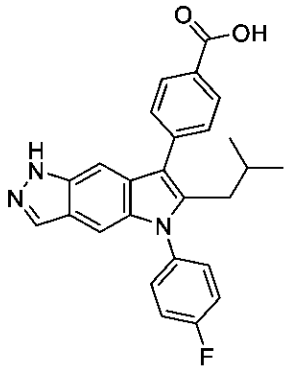
【化３００】

２４４	２４５	２４６
		
２４７	２４８	２４９
		
２５０	２５１	２５２
		

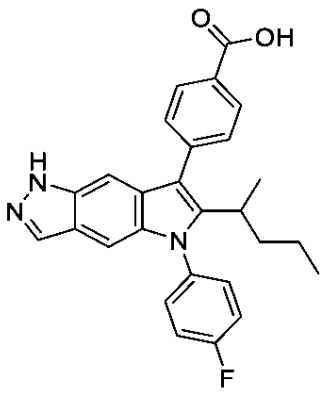
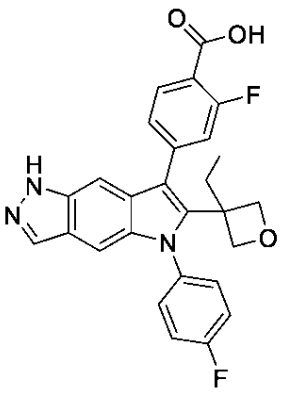
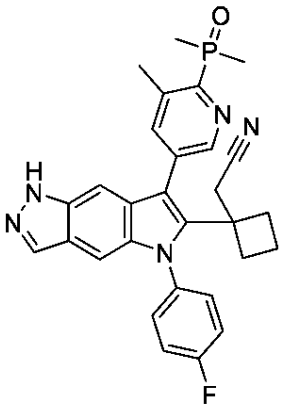
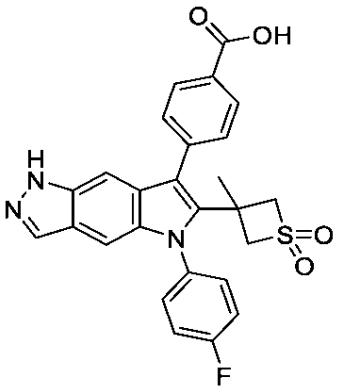
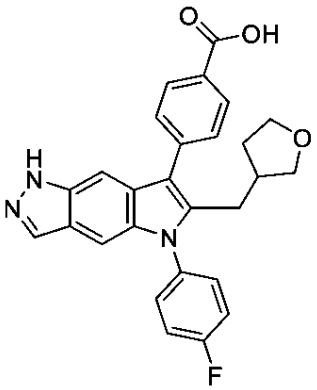
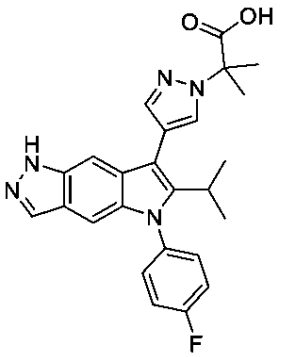
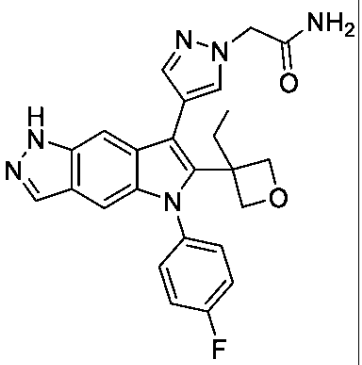
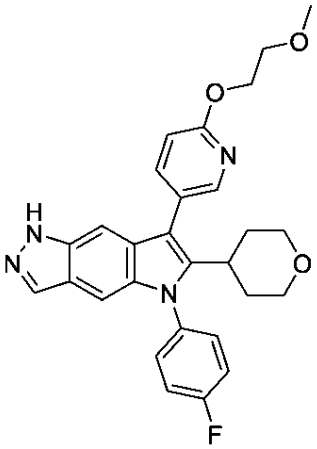
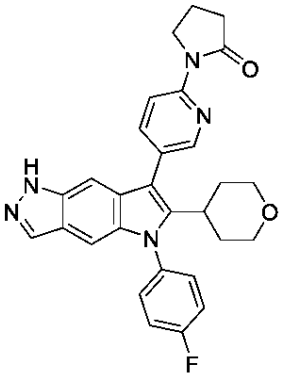
【化３０１】

２５３	２５４	２５５
		
２５６	２５７	２５８
		
２５９	２６０	２６１
		

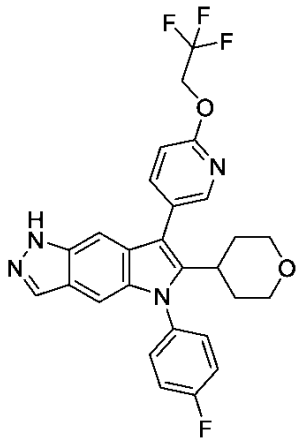
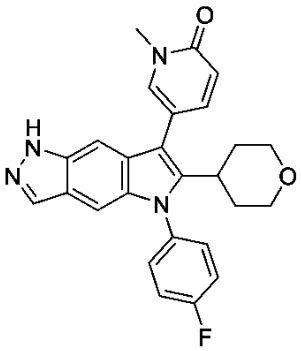
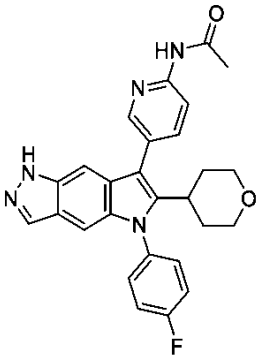
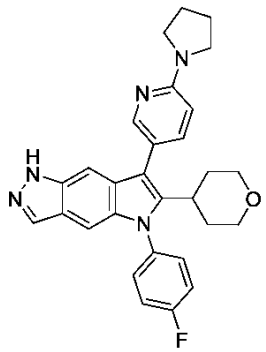
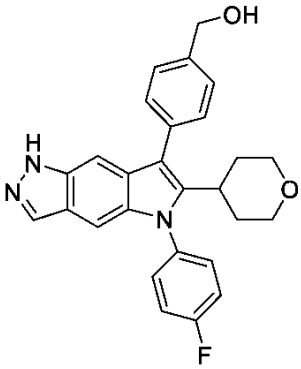
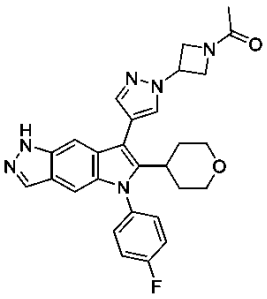
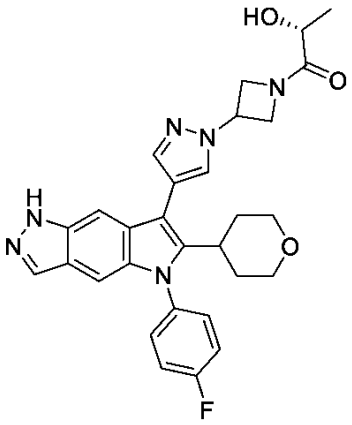
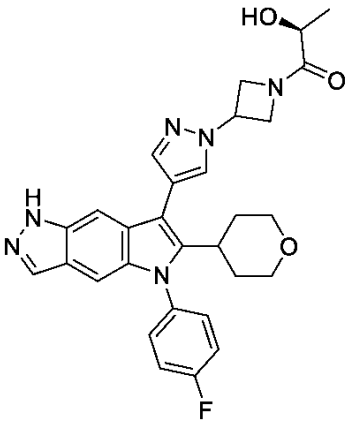
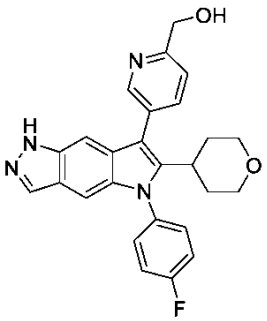
【化３０２】

２６２	２６３	２６４
		
２６５	２６６	２６７
		
２６８	２６９	２７０
		

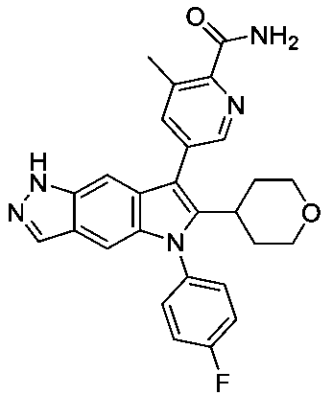
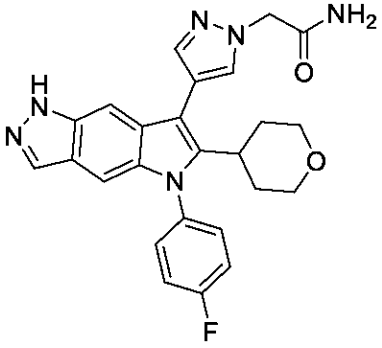
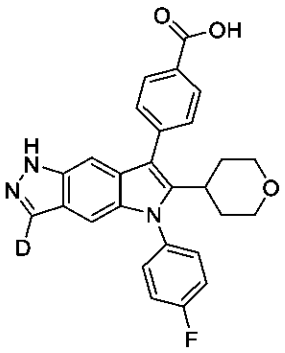
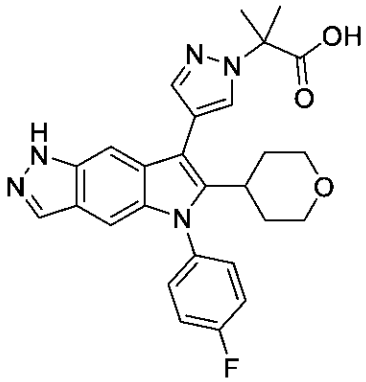
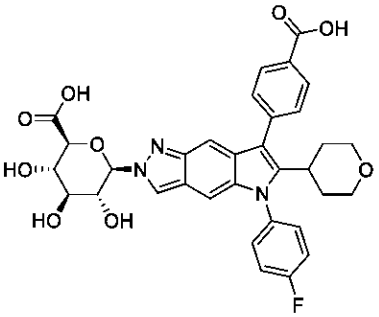
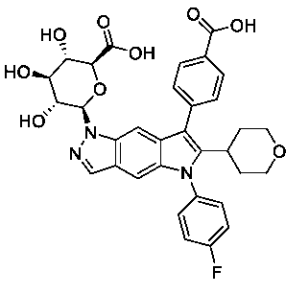
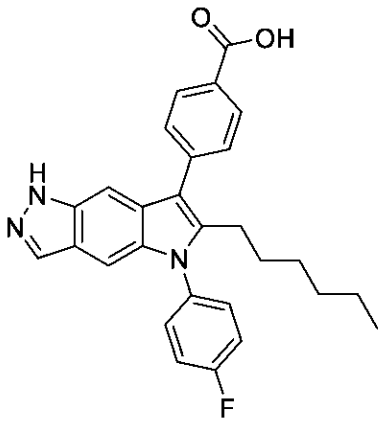
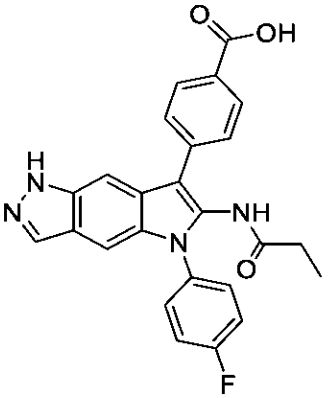
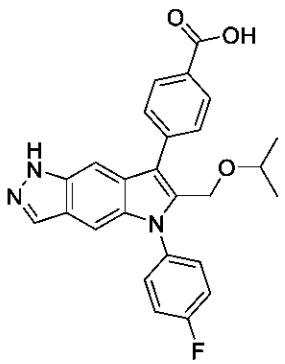
【化３０３】

２７１	２７２	２７３
		
２７４	２７５	２７６
		
２７７	２７８	２７９
		

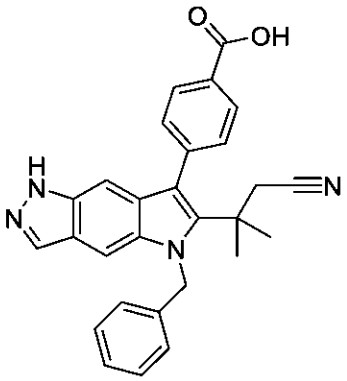
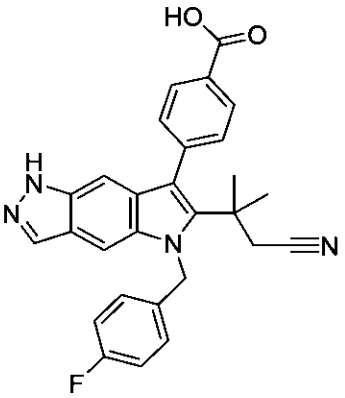
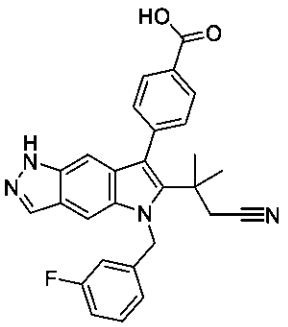
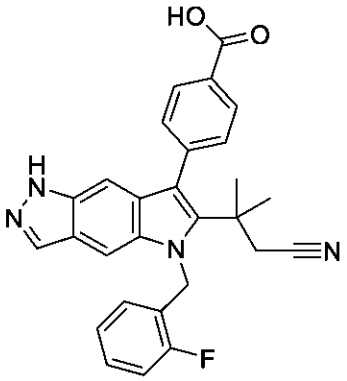
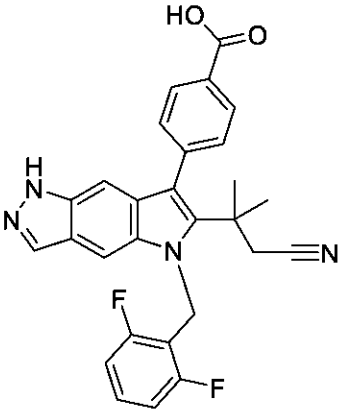
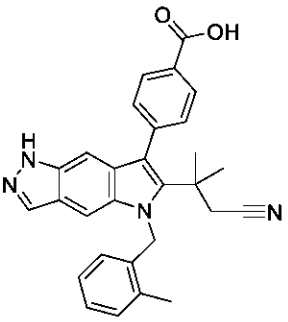
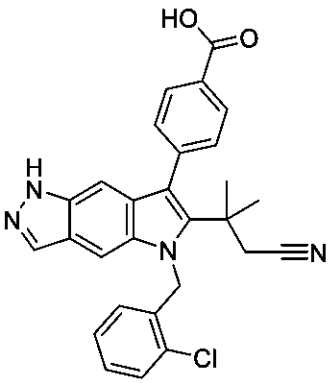
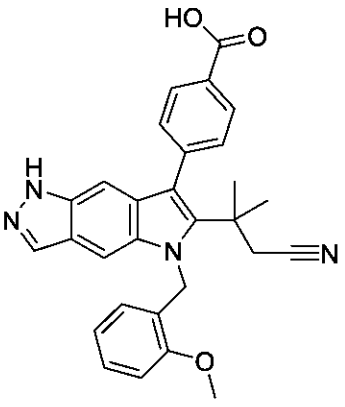
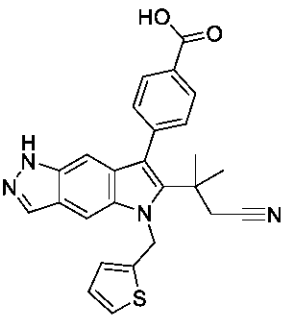
【化３０４】

２８０	２８１	２８２
		
２８３	２８４	２８５
		
２８６	２８７	２８８
		

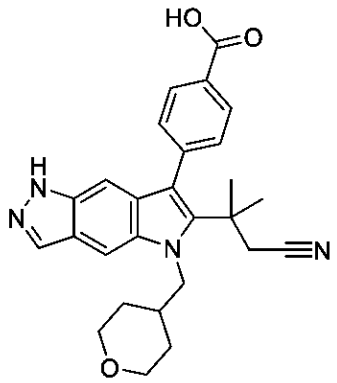
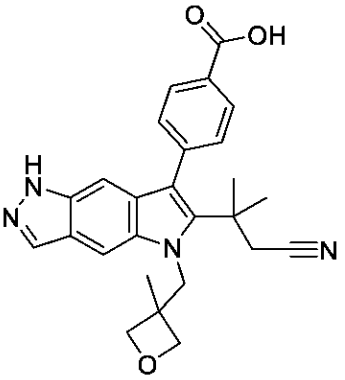
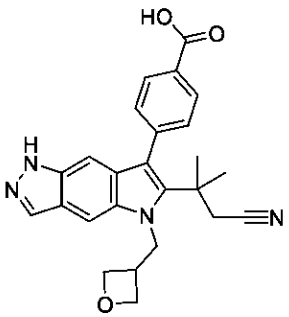
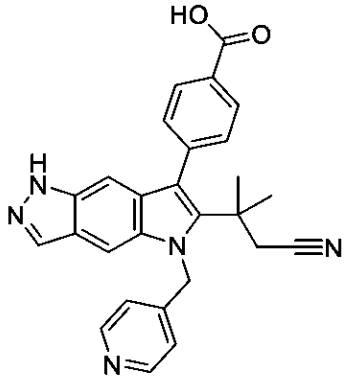
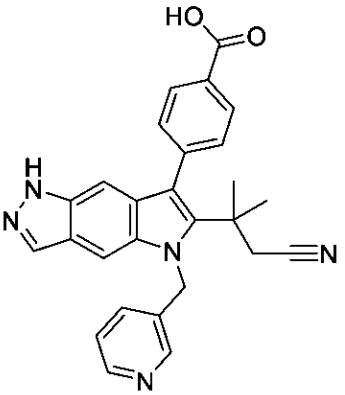
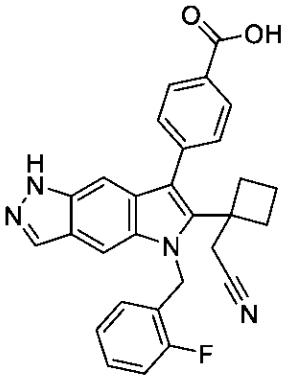
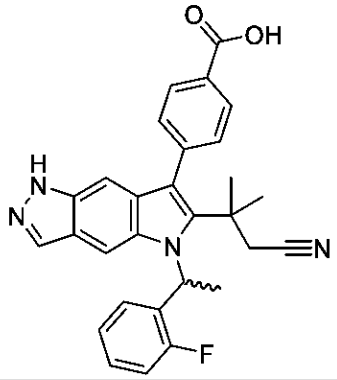
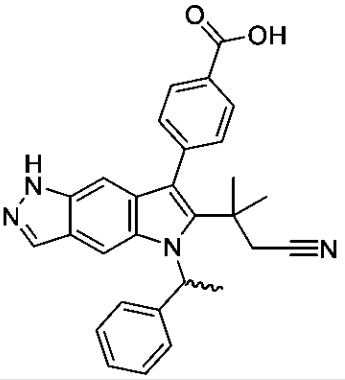
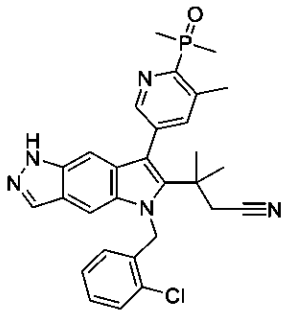
【化３０５】

２８９	２９０	２９１
		
２９２	２９３	２９４
		
２９５	２９６	２９７
		

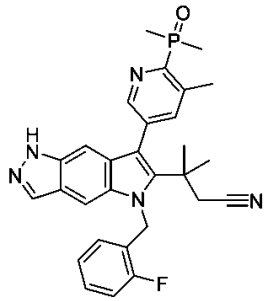
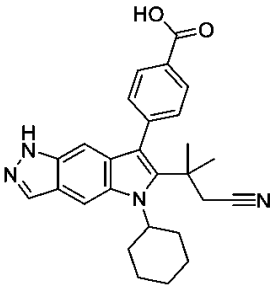
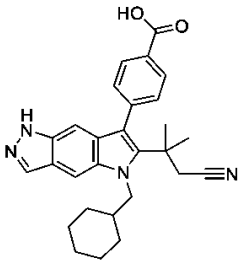
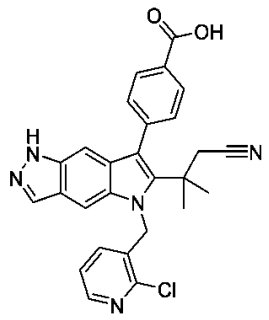
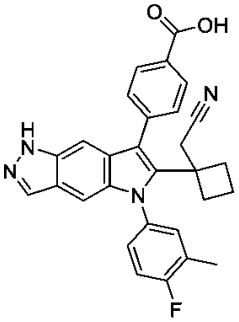
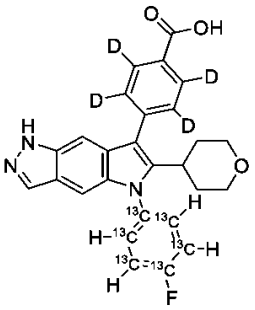
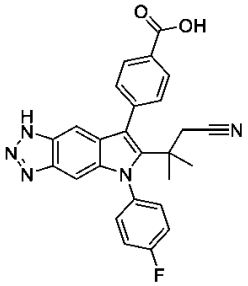
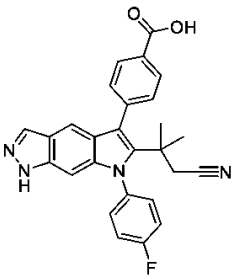
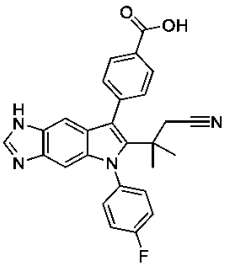
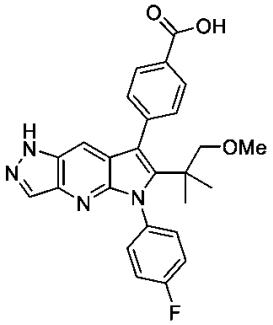
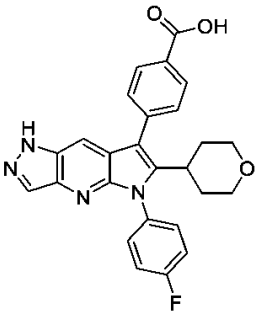
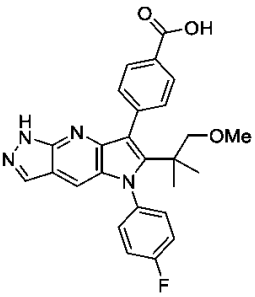
【化３０６】

２９８	２９９	３００
		
３０１	３０２	３０３
		
３０４	３０５	３０６
		

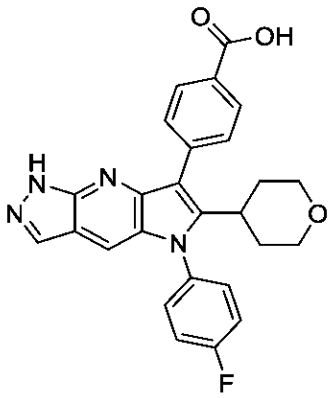
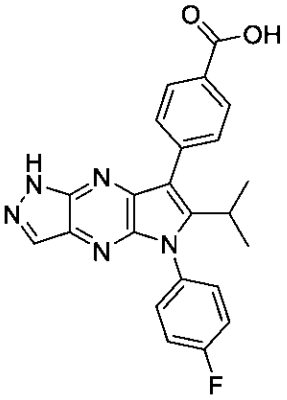
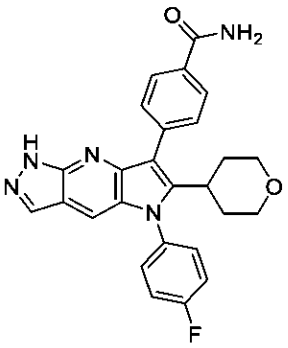
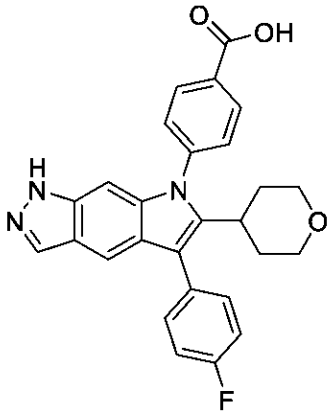
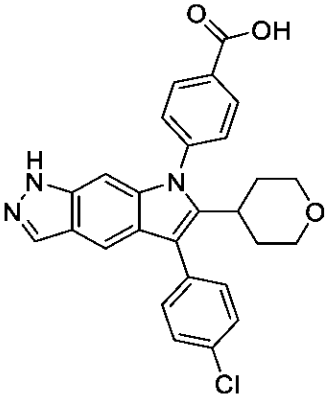
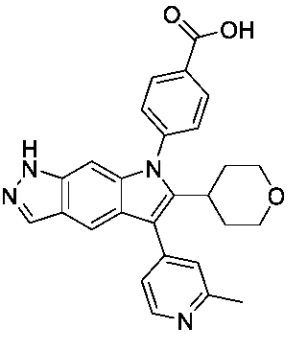
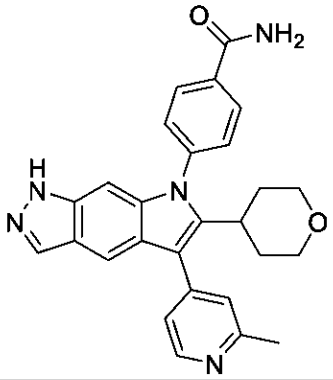
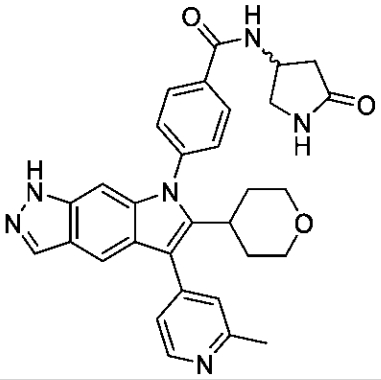
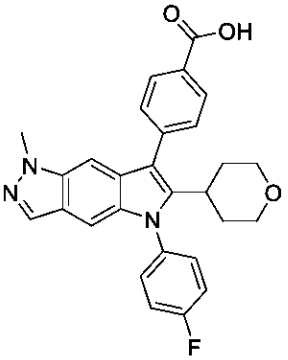
【化３０７】

３０７	３０８	３０９
		
３１０	３１１	３１２
		
３１３	３１４	３１５
		

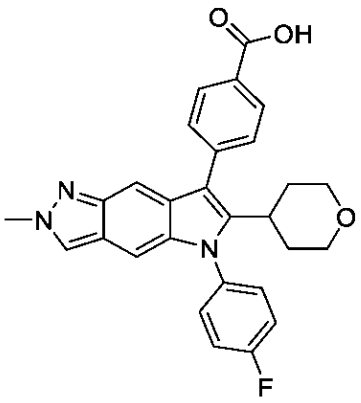
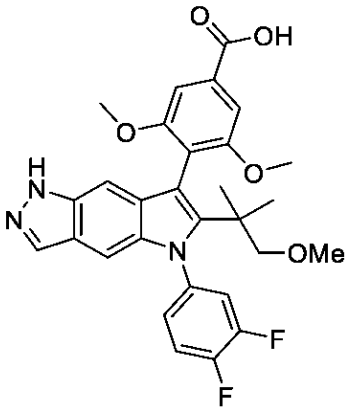
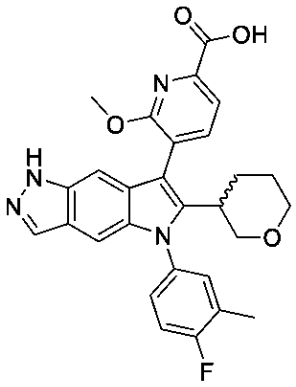
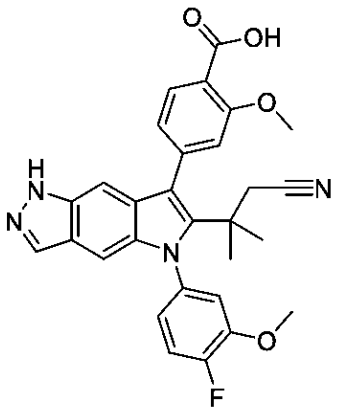
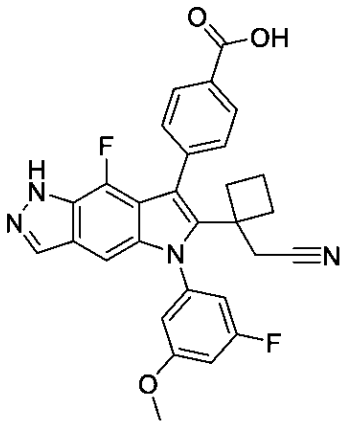
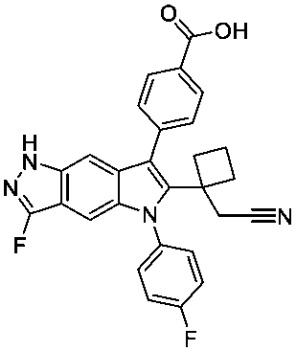
【化３０８】

３１６	３１７	３１８
		
３１９	３２０	３２１
		
３２２	３２３	３２４
		
３２５	３２６	３２７
		

【化３０９】

３２８	３２９	３３０
		
３３１	３３２	３３３
		
３３４	３３５	３３６
		

【化３１０】

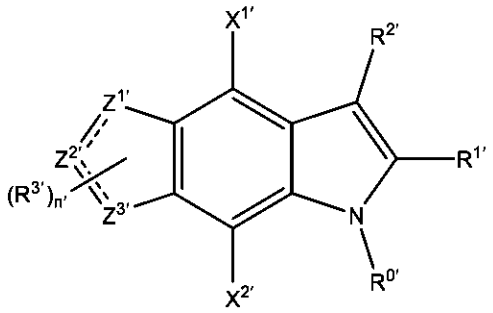
３３７	３３８	３３９
		
３４０	３４１	３４２
		

その互変異性体、前記化合物の薬学的に許容される塩、前記互変異性体の薬学的に許容される塩、前記化合物の重水素化誘導体、前記互変異性体の重水素化誘導体、および前記塩の重水素化誘導体。

（項目１２）

式（Ｉ’）の化合物、

【化３１１】



（Ｉ’）、

その互変異性体、上述のいずれかの薬学的に許容される塩、および／または上述のいずれかの重水素化誘導体であって、

式中、

（ｉ）$R^{0'}$が、以下から選択され、

（ａ）C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、前記アルキル基が、１～４個のR^Aで任意に置換された、C_1～C_8直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、

（ｂ）１～４個のＲ^{A}’で任意に置換された５～１４員の芳香族環であって、
各Ｒ^{A}’が、独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、チオール、スルホン酸、スルホンアミド、スルフィンアミド、アミノ、アミド、５～１０員の芳香族環、ならびにＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基から選択され、前記Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基が、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルスルフィンアミド、アミノアルキル、およびアルキルアミドから選択され、前記５～１０員の芳香族環、ならびにＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基が、ハロゲンおよびメトキシから選択される１～４個の置換基で任意に置換され、
Ｒ^{A}’基が、Ｒ^{2}’基上のＲ^{B}’基に任意に結合される、１～４個のＲ^{A}’で任意に置換された５～１４員の芳香族環、
（ｉｉ）Ｒ^{1}’が、以下から選択され、
（ａ）水素、
（ｂ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、前記アルキル基が、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換され、前記Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル基およびアルコキシ基から選択され、前記Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状基が、
ハロゲン、
ヒドロキシ、ならびに
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、
（ｃ）
ハロゲン、
シアノ、
スルホン、
スルホンアミド、
ヒドロキシ、ならびに
１～４個のハロゲンで任意に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基または環状チオアルキル基、
（ｄ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、
（ｅ）
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される１個または２個の置換基で任意に置換された、アミノスルホニル基、
（ｆ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニルアミノ基、ならびに
（ｇ）ホスフィンオキシド基であって、
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される１または２個の置換基で任意に置換された、ホスフィンオキシド基、
（ｈ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、および環状トリアルキルシリル基、
（ｉｉｉ）Ｒ^{2}’が、Ｏ、Ｎ、およびＳから選択される０～４個のヘテロ原子を含む５員および６員の芳香族環から選択され、前記５員環が、１～４個のＲ^{B}’基で任意に置換され、前記６員環が、１～５個のＲ^{B}’基で任意に置換され、前記Ｒ^{B}’基が、独立して、
任意に置換されたアミド、
イミダゾリジン－２，４－ジオン、
任意に置換されたヘテロシクリル、
Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$直鎖、分枝鎖、または環状アルキル基で任意にエステル化された亜リン酸、
ジ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルホスフィンオキシド、

Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、または環状アルキル基で任意にエステル化された（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルホスフィン酸、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、
ウロン酸またはＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、もしくは環状アルキル基で任意にエステル化されたカルボン酸、
オキソ、
ジヒドロキシルボリル、
Ｏ、Ｎ、およびＳから独立して選択される０～４個のヘテロ原子を含む５および６員の芳香族環であって、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される１または２個の置換基で任意に置換され、これらが、
ヒドロキシ、
カルボン酸、
ピロリジン－２－オン、
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、５および６員の芳香族環、
スルホン酸、
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキルスルホニル基、
アミノスルホニル基であって、
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基から独立して選択される１個または２個の置換基で任意に置換された、アミノスルホニル基、
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基であって、
ハロゲン、
ヒドロキシ、
カルボン酸、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基であって、
ハロゲン、
ヒドロキシ、
カルボン酸、
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から独立して選択される１～４個の置換基で任意に置換された、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、ならびに
テトラゾリル基であって、
ハロゲン、
ヒドロキシ、
カルボン酸、
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびに
Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基、から選択される置換基で任意に置換された、テトラゾリル基、から選択され、
前記５員または６員の芳香族環上の２つの隣接する水素が、Ｏ、Ｎ、およびＳから独立して選択される０～４個のヘテロ原子を含む第２の５員または６員の芳香族環への結合によって置き換えられて、１～６個のＲ^B’基で任意に置換された二環式Ｒ^2’基を形成することができ、
（ｉｖ）Ｘ^1’およびＸ^2’が、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、Ｃ$_1$～Ｃ

$_6$直鎖、分枝鎖、および環状基から選択され、前記C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、独立して、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキル基から選択され、前記C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状基が、１～４個の独立して選択されるハロゲンによって任意に置換され、

（ｖ）各

【化３１２】

が、単結合または二重結合を表すが、但し、

【化３１３】

の１つのみが二重結合であることを条件とし、

（ｖｉ）各R^3が、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、C_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基、ならびにC_1～C_6直鎖、分枝鎖、および環状アルコキシ基から選択され、前記直鎖、分枝鎖、および環状アルキル基およびアルコキシ基が、１～４個の独立して選択されるハロゲンで任意に置換され、

（ｖｉｉ）ｎ’が、０、１、２、および３から選択される整数であり、

（ｖｉｉｉ）Z^1’、Z^2’、およびZ^3’が、独立して、炭素、窒素、硫黄、および酸素から選択され、Z^1’、Z^2’、および／またはZ^3’が、炭素または窒素である場合、炭素および窒素の価電子が、水素原子と共に完成する、式（Ｉ’）の化合物、その互変異性体、上述のいずれかの薬学的に許容される塩、および／または上述のいずれかの重水素化誘導体。

（項目１３）

結晶性化合物３３の形態Ａ。

（項目１４）

結晶性化合物３３の形態Ｂ。

（項目１５）

結晶性化合物３３のＤＣＭ溶媒和物形態Ａ。

（項目１６）

結晶性化合物３３の水和物形態Ａ。

（項目１７）

結晶性化合物３３のＭｅＯＨ／H_2O溶媒和物／水和物形態Ａ。

（項目１８）

結晶性化合物３３の形態Ｃ。

（項目１９）

結晶性化合物３３の形態Ｄ

（項目２０）

結晶性化合物３３の形態Ｅ。

（項目２１）

結晶性化合物３３の形態Ｆ。

（項目２２）

結晶性化合物３３の形態Ｇ。

（項目２３）

結晶性化合物３３の形態Ｈ。

（項目２４）

結晶性化合物３３の形態Ｉ

（項目２５）

結晶性化合物３３のＴＨＦ溶媒和物形態Ａ。

（項目２６）

結晶性化合物３３の形態Ｊ。

（項目２７）
結晶性化合物３３の形態Ｋ。
（項目２８）
結晶性化合物３３の形態Ｌ。
（項目２９）
結晶性化合物３３の２－ＭｅＴＨＦ溶媒和物形態Ａ。
（項目３０）
結晶性化合物３３の形態Ｍ。
（項目３１）
結晶性化合物３３の形態Ｎ。
（項目３２）
結晶性化合物３３の形態Ｏ。
（項目３３）
結晶性化合物３３のカリウム塩形態Ａ。
（項目３４）
結晶性化合物３３のカリウム塩形態Ｂ。
（項目３５）
結晶性化合物３３のカリウム塩形態Ｃ。
（項目３６）
実質的に非晶質の化合物３３。
（項目３７）
実質的に非晶質の化合物３３を含む、固体分散体。
（項目３８）
ポリマーをさらに含む、項目３７に記載の実質的に非晶質の化合物３３を含む、固体分散体。
（項目３９）
前記ポリマーが、ポリビニルピロリドン／酢酸ビニル（ＰＶＰＶＡ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、および酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣＡＳ）から選択される、項目３８に記載の実質的に非晶質の化合物３３を含む、固体分散体。
（項目４０）
実質的に非晶質の化合物３３が、３０～５０％の量で存在する、項目３８または項目３９に記載の実質的に非晶質の化合物３３を含む、固体分散体。
（項目４１）
実質的に非晶質の化合物３３が、５０～８０％の量で存在する、項目３８または項目３９に記載の実質的に非晶質の化合物３３を含む、固体分散体。
（項目４２）
噴霧乾燥分散体として調製された、項目３８～４１のいずれか一項に記載の実質的に非晶質の化合物３３を含む、固体分散体。
（項目４３）
項目１～１２のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、塩、もしくは重水素化誘導体、項目１３～３５のいずれか一項に記載の結晶性化合物３３、項目３６に記載の実質的に非晶質の化合物３３、または項目３７～４２のいずれか一項に記載の固体分散体と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。
（項目４４）
α－１抗トリプシン欠損症を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、項目１～１２のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、塩、および重水素化誘導体、項目１３～３５のいずれか一項に記載の結晶性化合物３３、項目３６に記載の実質的に非晶質の化合物３３、から選択される少なくとも１つの化合物、または項目３７～４２のいずれか一項に記載の固体分散体、または項目４３に記載の薬学的組成物を、治療を必要とする患

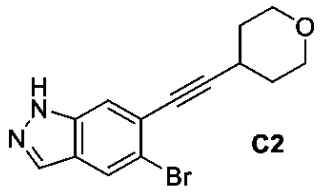
者に投与することを含む、方法。
（項目４５）
前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異を有する、項目４４に記載の方法。
（項目４６）
前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＳＺ変異を有する、項目４５に記載の方法。
（項目４７）
前記患者が、α－１抗トリプシンにおいてＺ変異に対してホモ接合性である、項目４５に記載の方法。
（項目４８）
化合物４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸を調製するための方法であって、
（ａ）メチル４－（５－（４－フルオロフェニル）－１－ピバロイル－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエートを、第１の有機溶媒および第１の塩基と接触させて、第１の反応混合物を形成することと、
（ｂ）水および第１の酸を前記第１の反応混合物に添加することと、
（ｃ）ステップ（ｂ）からの有機部分を単離し、アルコールを添加し、水を前記有機部分に任意に添加し、蒸留によって前記混合物を濃縮することと、
（ｄ）前記化合物４－［５－（４－フルオロフェニル）－６－テトラヒドロピラン－４－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル］安息香酸を、ステップ（ｃ）からの前記混合物から単離し、前記材料を乾燥させて、すべての水分含量を除去することと、を含む、方法。
（項目４９）
前記方法が、１－（５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オンを４－（メトキシカルボニル）フェニル）ボロン酸と反応させて、メチル４－（５－（４－フルオロフェニル）－１－ピバロイル－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエートを形成することをさらに含む、項目４８に記載の方法。
（項目５０）
前記方法が、１－（５－（４－フルオロフクニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オンをＮ－ヨードスクシンイミドと反応させて、１－（５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オンを形成することをさらに含む、項目４９に記載の方法。
（項目５１）
前記方法が、５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾールを塩化トリメチルアセチルと反応させて、１－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オンを形成することをさらに含む、項目５０に記載の方法。
（項目５２）
前記方法が、Ｎ－（４－フルオロフェニル）－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミンを第２の酸と反応させて、５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾールを形成することをさらに含む、項目５１に記載の方法。
（項目５３）

前記方法が、５－ブロモ－６－ヨード－１Ｈ－インダゾールをトリメチル（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチル）シランと反応させて、５－ブロモ－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾールを形成することをさらに含む、項目５２に記載の方法。

（項目５４）

５－ブロモ－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール（Ｃ２）

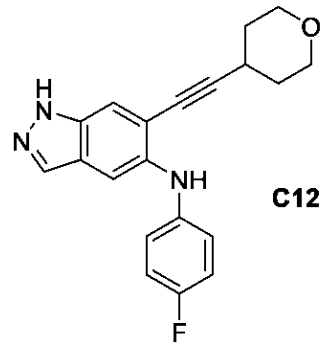
【化３１４】



、

Ｎ－（４－フルオロフェニル）－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル－１Ｈ－インダゾール－５－アミン（Ｃ１２）

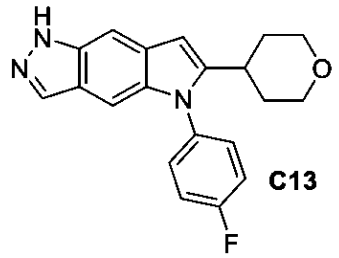
【化３１５】



、

５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール（Ｃ１３）

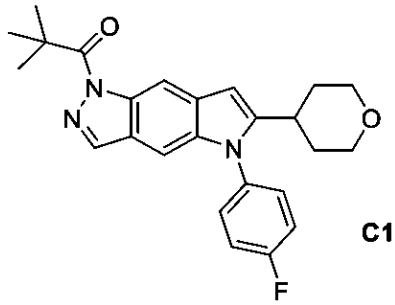
【化３１６】



、

１－（５－（４－フルオロフェニル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン（Ｃ１４）

【化３１７】

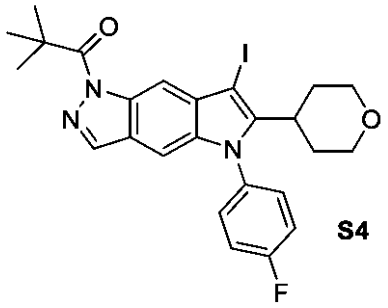


C14

、

１－（５－（４－フルオロフェニル）－７－ヨード－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－１（５Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン（Ｓ４）

【化３１８】

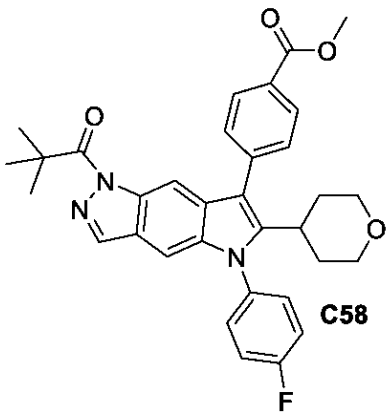


S4

、および

メチル４－（５－（４－フルオロフェニル）－１－ピバロイル－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，５－ジヒドロピロロ［２，３－ｆ］インダゾール－７－イル）ベンゾエート（Ｃ５８）

【化３１９】



C58

、

から選択される化合物。

（項目５５）

噴霧乾燥した純粋な非晶質化合物３３。

【図面】

【図１Ａ】

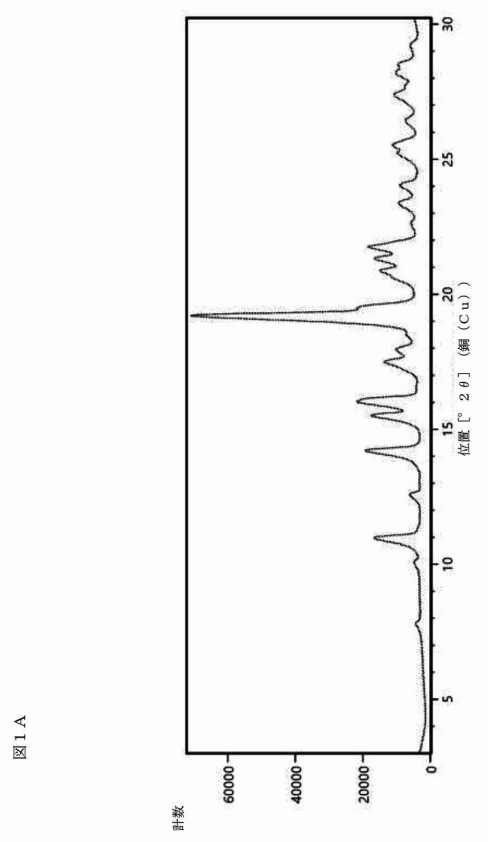


図１Ａ

【図１Ｂ】

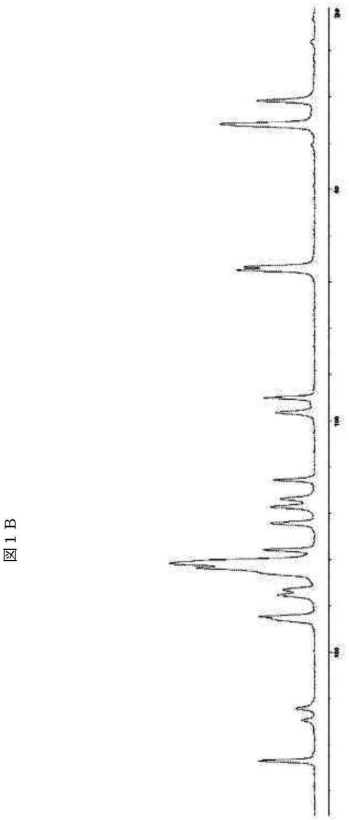


図１Ｂ

【図１Ｃ】

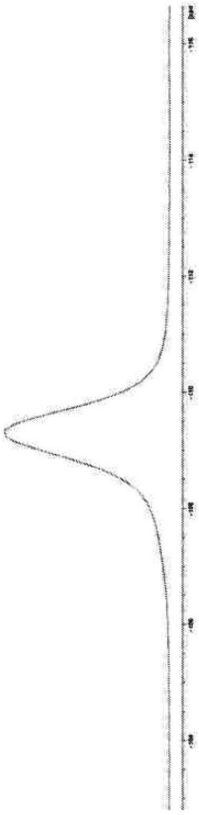
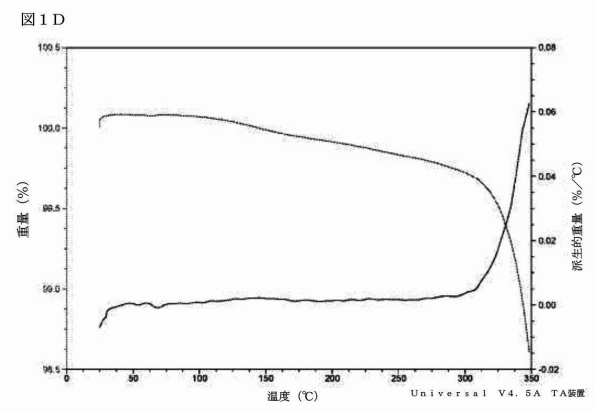


図１Ｃ

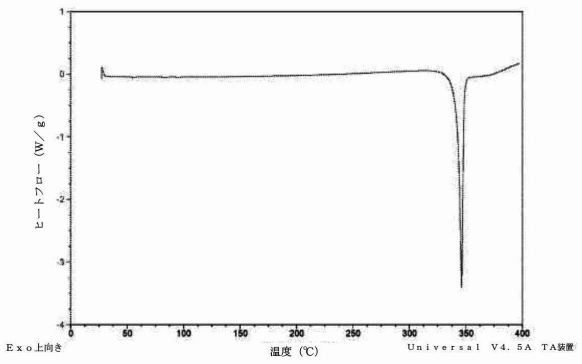
【図１Ｄ】

図１Ｄ



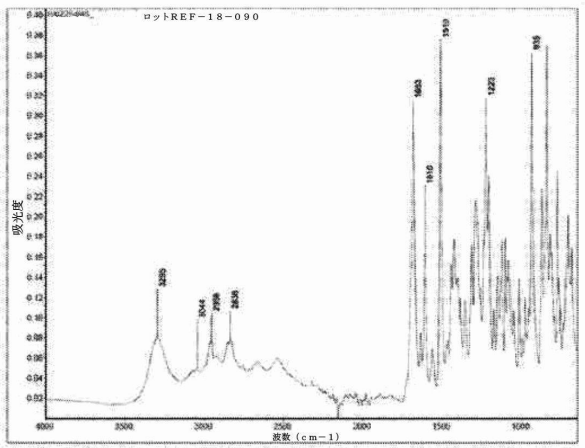
【図１Ｅ】

図１Ｅ



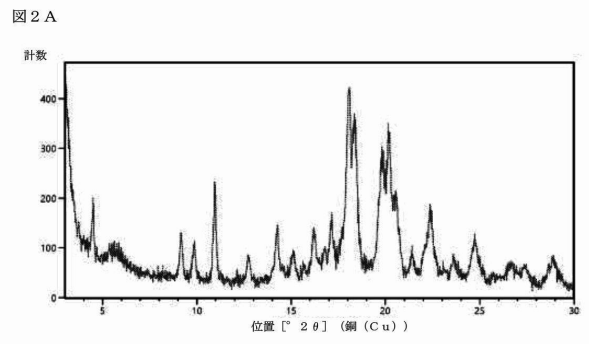
【図１Ｆ】

図１Ｆ

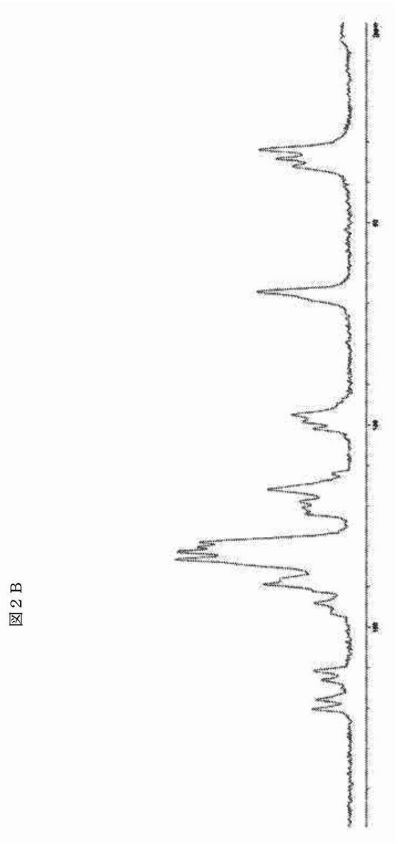


【図２Ａ】

図２Ａ



【図２Ｂ】



【図２Ｃ】

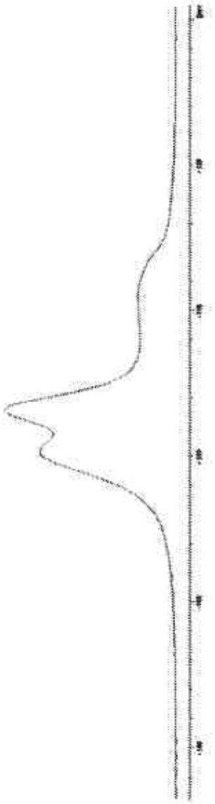
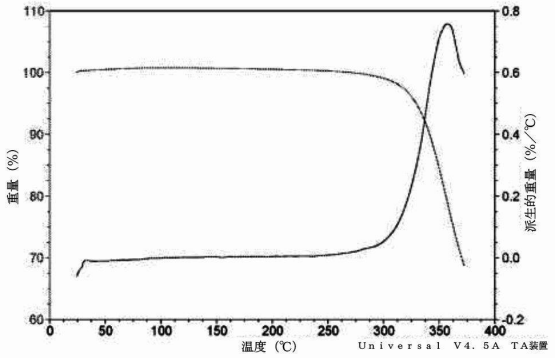


図２Ｃ

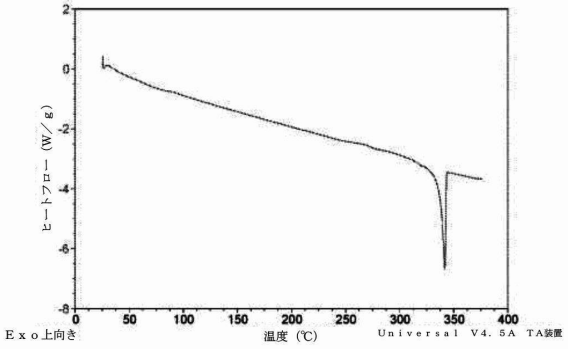
【図２Ｄ】

図２Ｄ



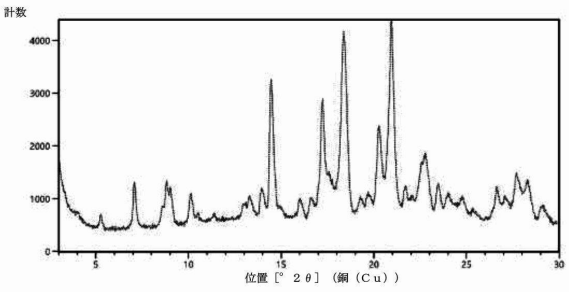
【図２Ｅ】

図２Ｅ



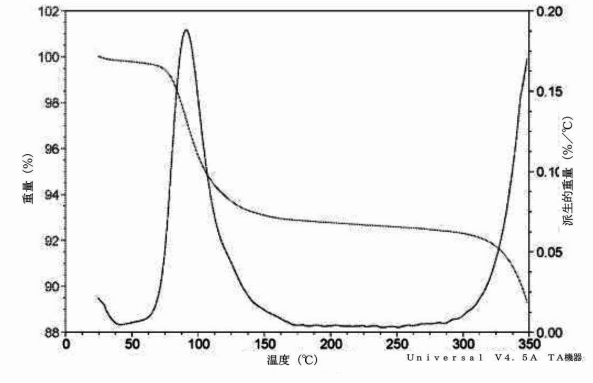
【図３Ａ】

図３Ａ



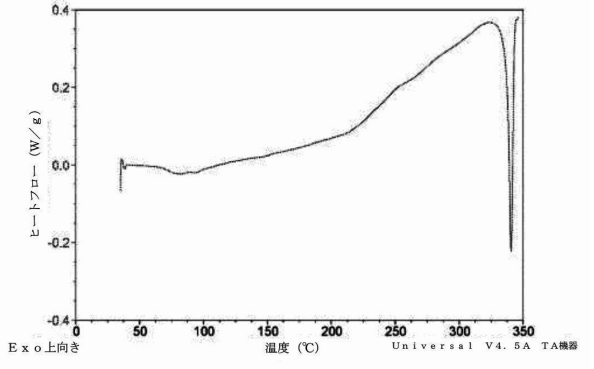
【図３Ｂ】

図３Ｂ



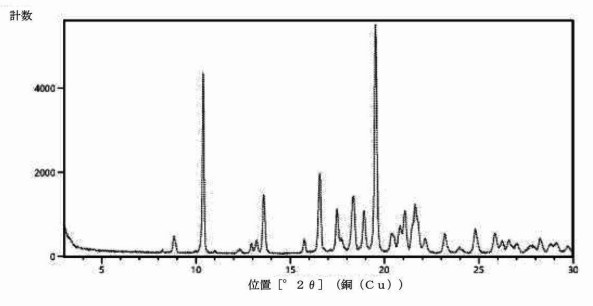
【図３Ｃ】

図３Ｃ



【図４Ａ】

図４Ａ



【図４Ｂ】

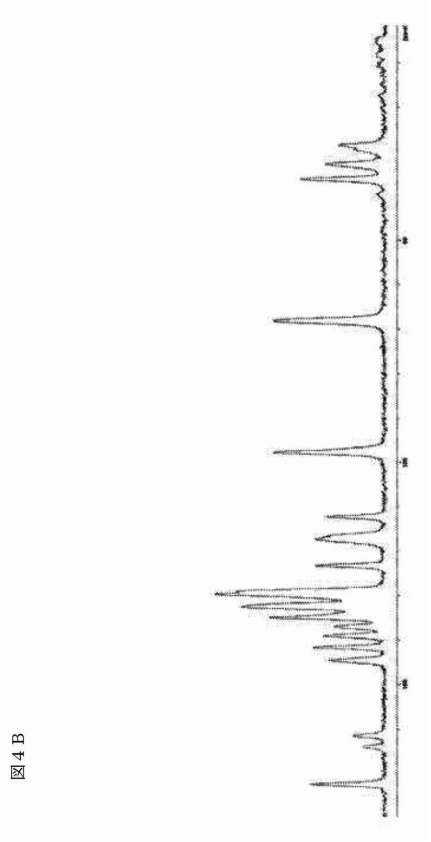


図４Ｂ

【図４Ｃ】

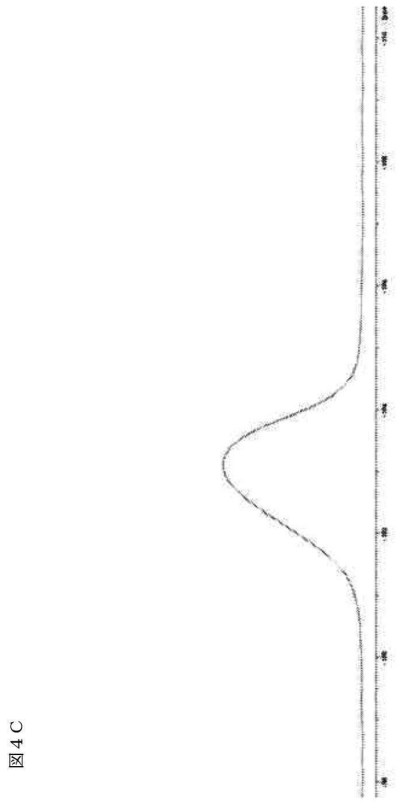
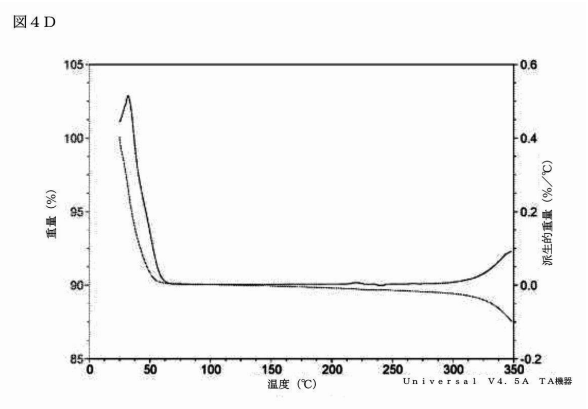


図４Ｃ

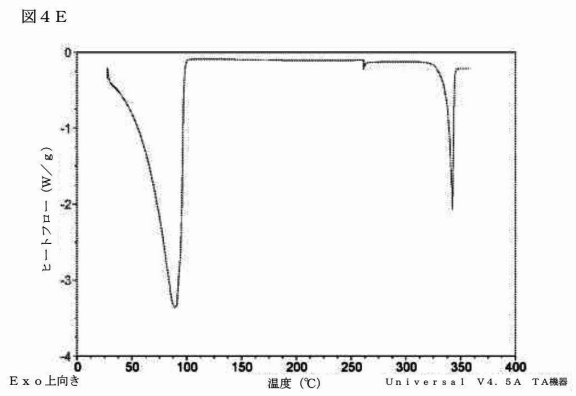
【図４Ｄ】

図４Ｄ



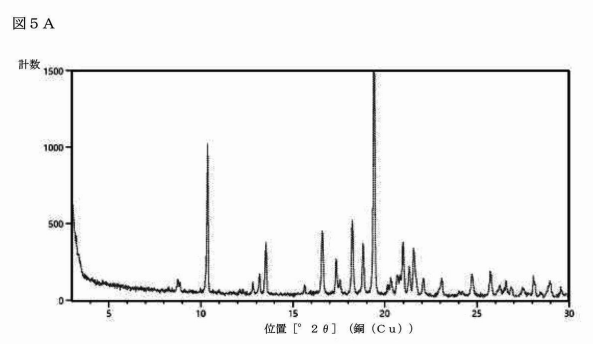
【図４Ｅ】

図４Ｅ



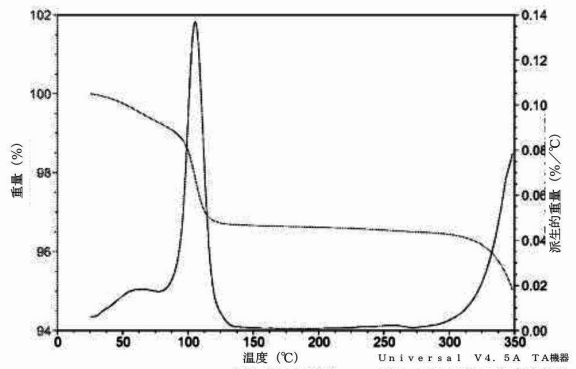
【図５Ａ】

図５Ａ



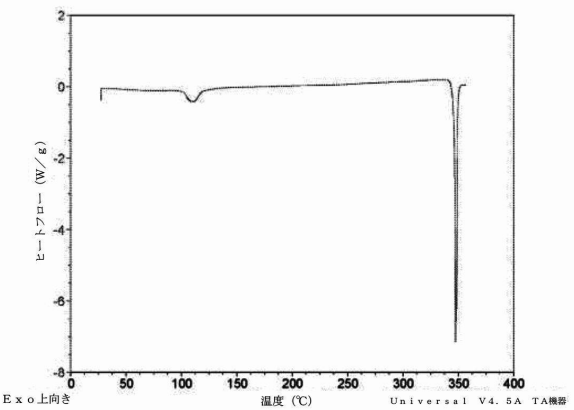
【図５Ｂ】

図５Ｂ



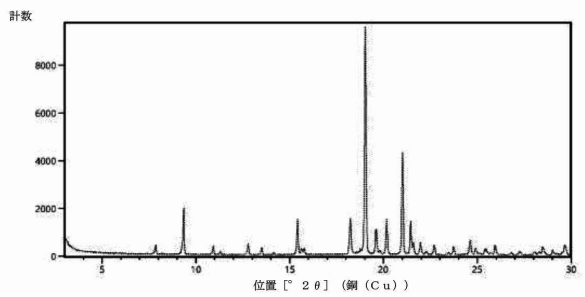
【図５Ｃ】

図５Ｃ



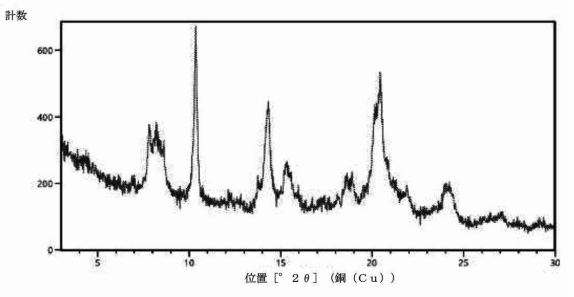
【図６Ａ】

図６Ａ



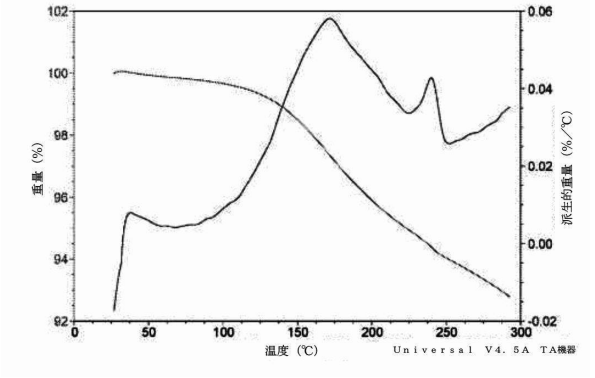
【図７Ａ】

図７Ａ



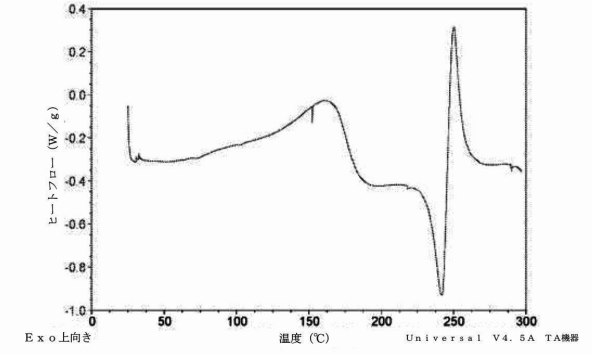
【図７Ｂ】

図７Ｂ



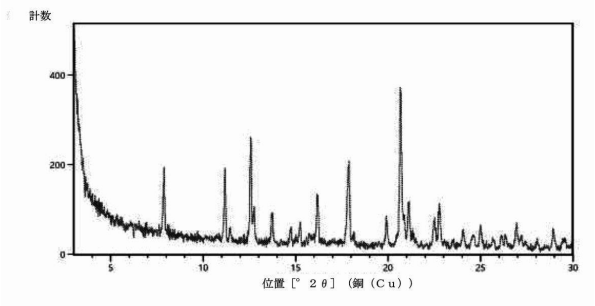
【図７Ｃ】

図７Ｃ



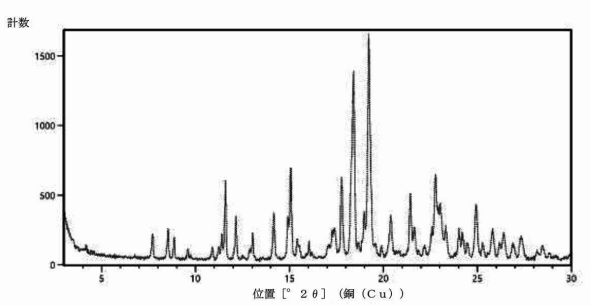
【図８Ａ】

図８Ａ



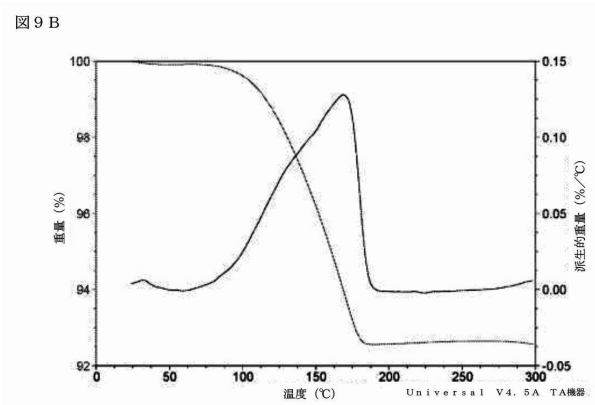
【図９Ａ】

図９Ａ



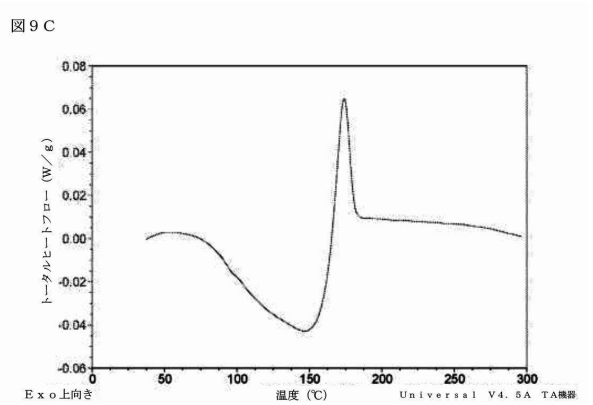
【図９Ｂ】

図９Ｂ



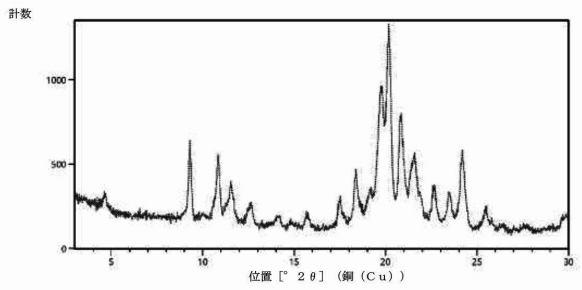
【図９Ｃ】

図９Ｃ



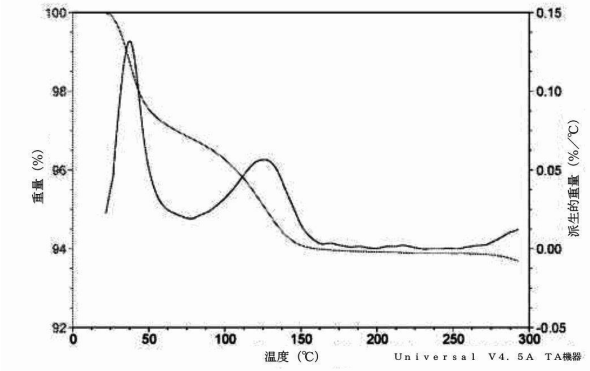
【図１０Ａ】

図１０Ａ



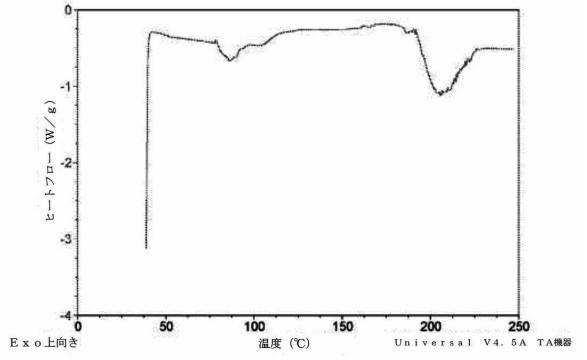
【図１０Ｂ】

図１０Ｂ



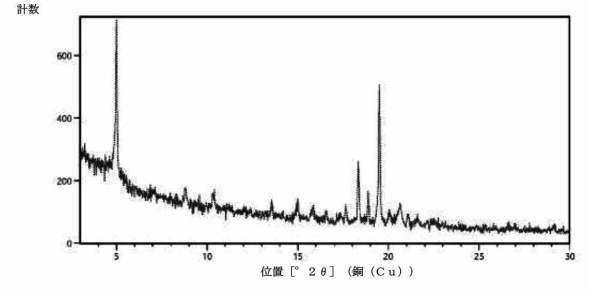
【図１０Ｃ】

図１０Ｃ



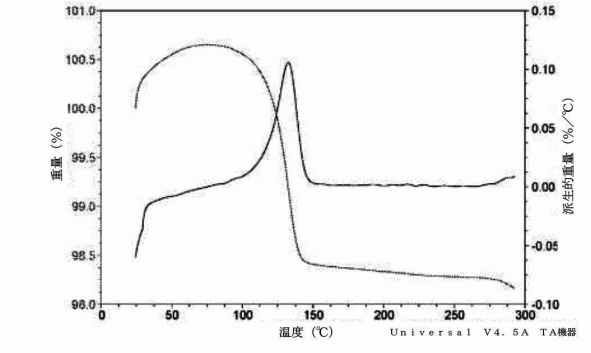
【図１１Ａ】

図１１Ａ



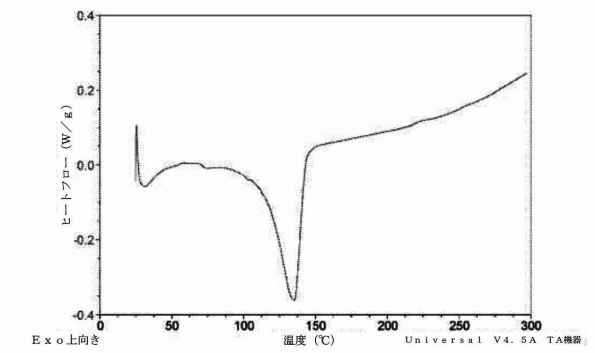
【図１１Ｂ】

図１１Ｂ



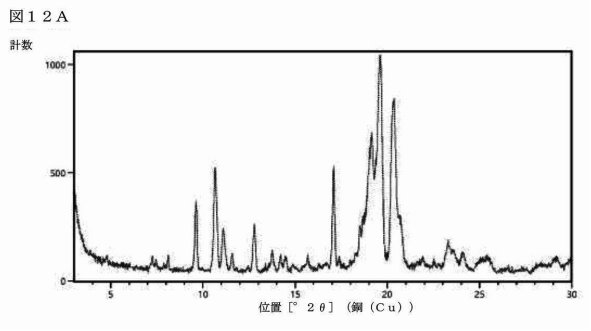
【図１１Ｃ】

図１１Ｃ



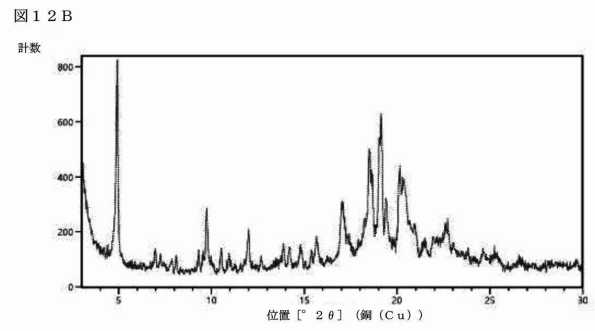
【図１２Ａ】

図１２Ａ



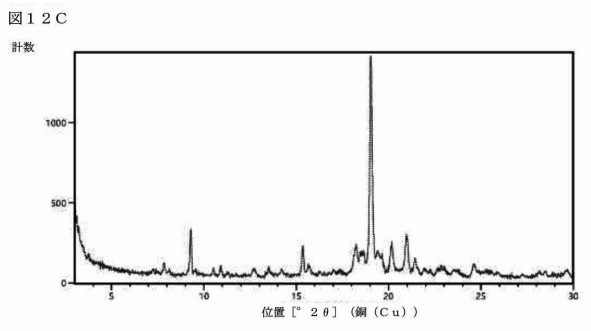
【図１２Ｂ】

図１２Ｂ



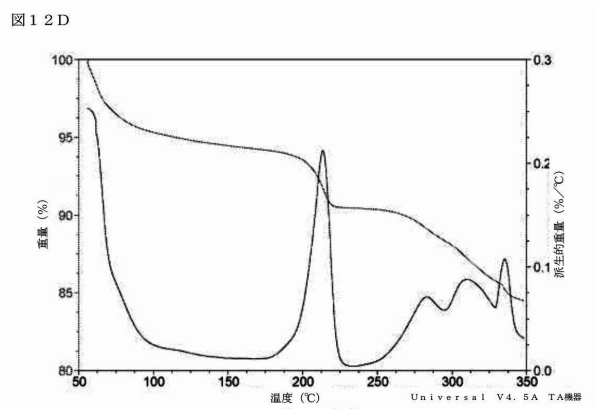
【図１２Ｃ】

図１２Ｃ

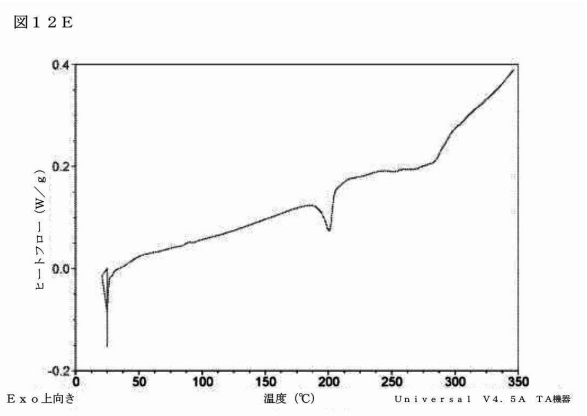


【図１２Ｄ】

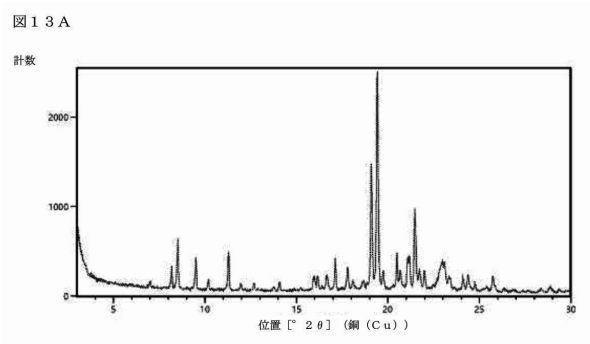
図１２Ｄ



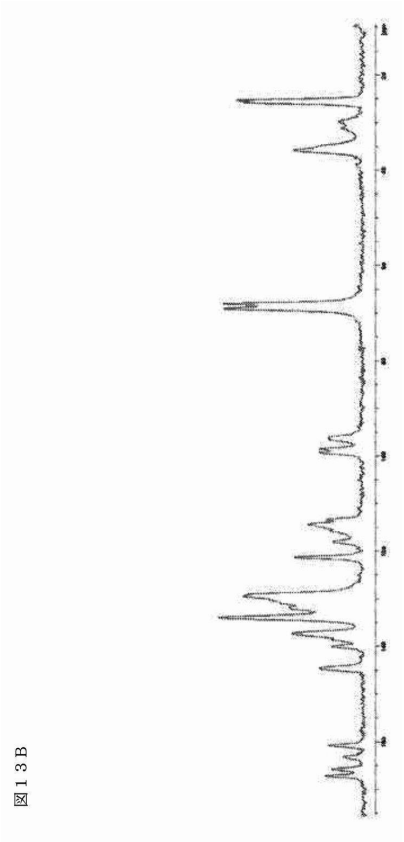
【図１２Ｅ】



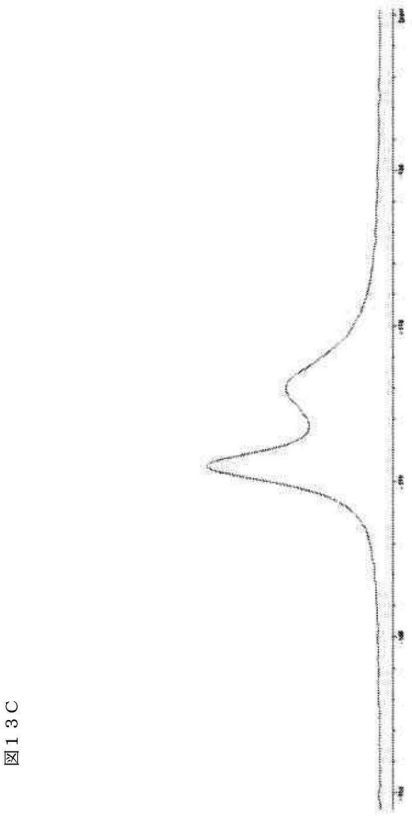
【図１３Ａ】



【図１３Ｂ】

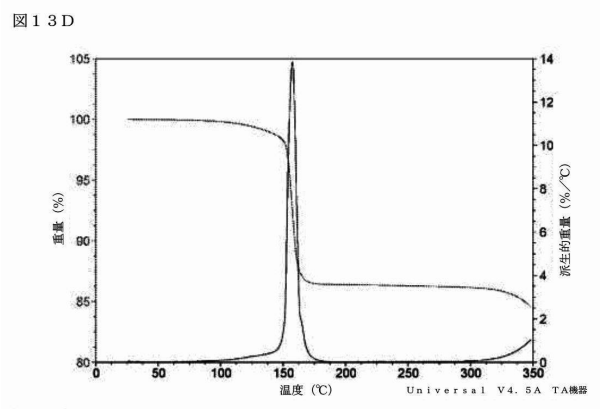


【図１３Ｃ】



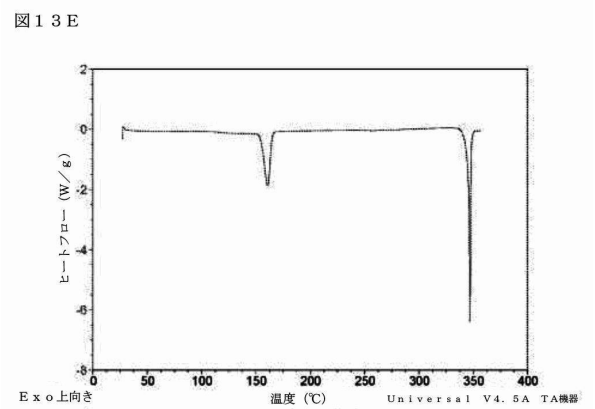
【図１３Ｄ】

図１３Ｄ



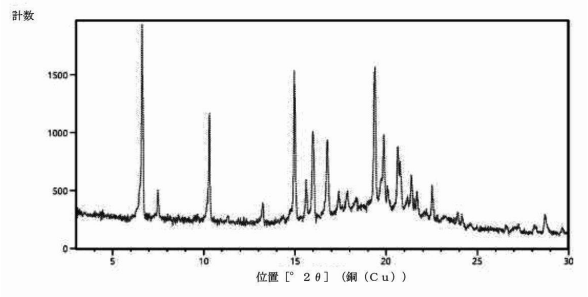
【図１３Ｅ】

図１３Ｅ



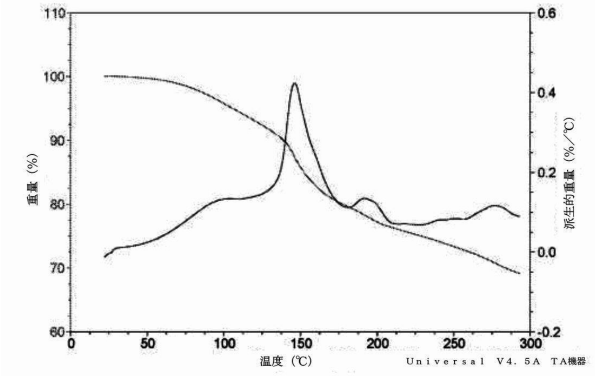
【図１４Ａ】

図１４Ａ



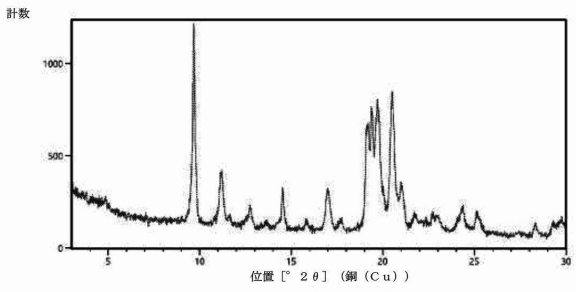
【図１４Ｂ】

図１４Ｂ



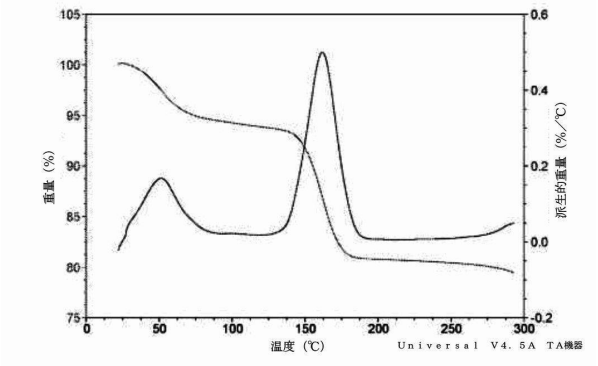
【図１５Ａ】

図１５Ａ



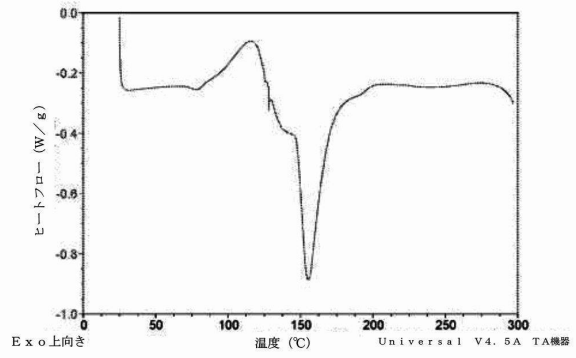
【図１５Ｂ】

図１５Ｂ



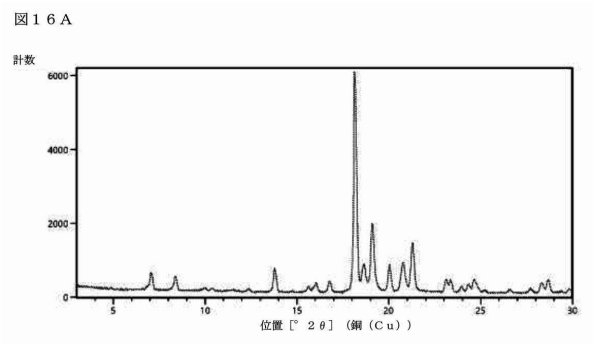
【図１５Ｃ】

図１５Ｃ



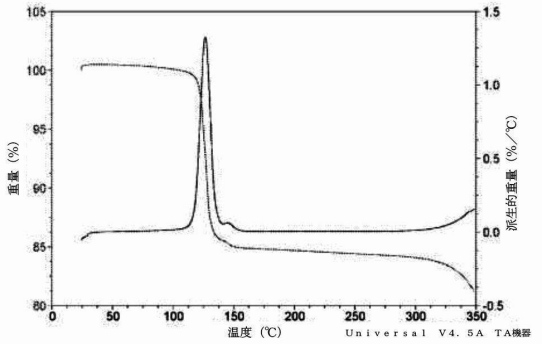
【図１６Ａ】

図１６Ａ



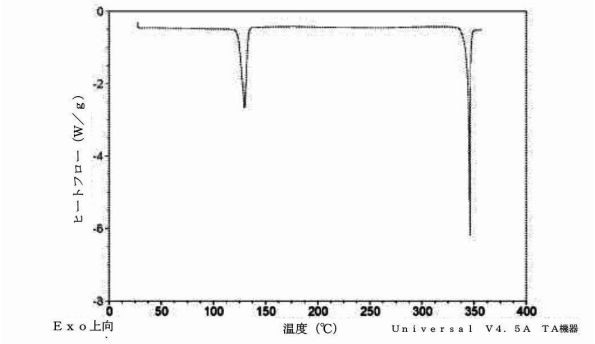
【図１６Ｂ】

図１６Ｂ



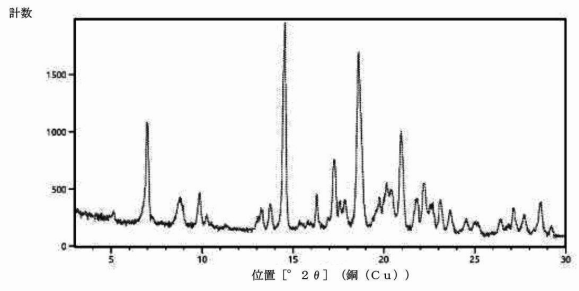
【図１６Ｃ】

図１６Ｃ



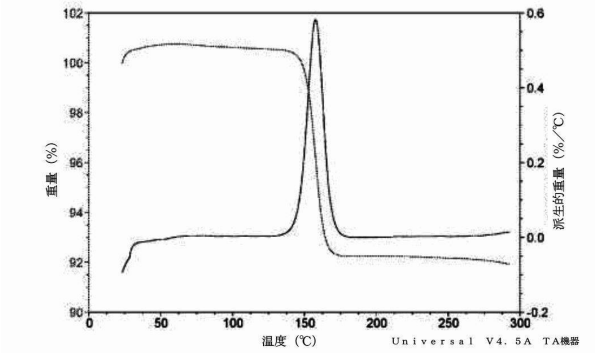
【図１７Ａ】

図１７Ａ



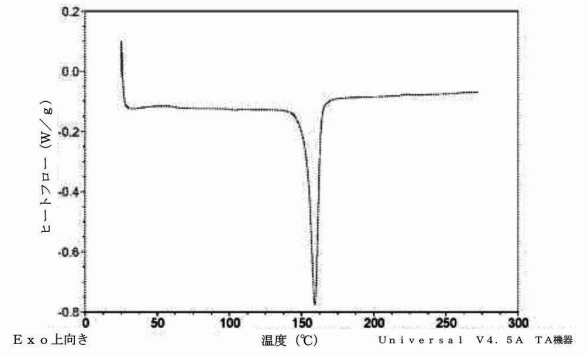
【図１７Ｂ】

図１７Ｂ



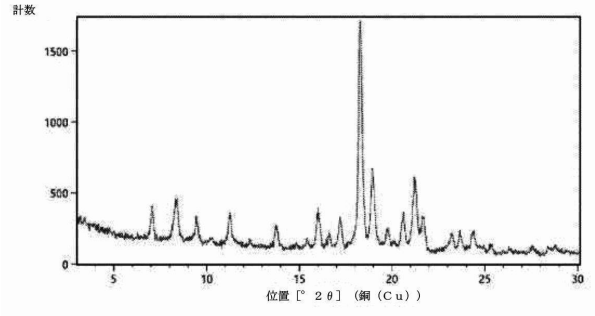
【図１７Ｃ】

図１７Ｃ



【図１８Ａ】

図１８Ａ



【図１８Ｂ】

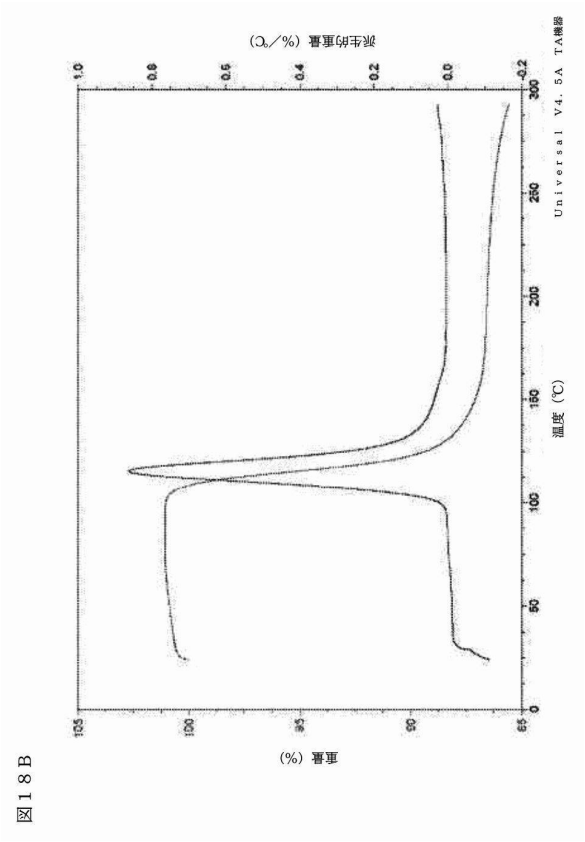
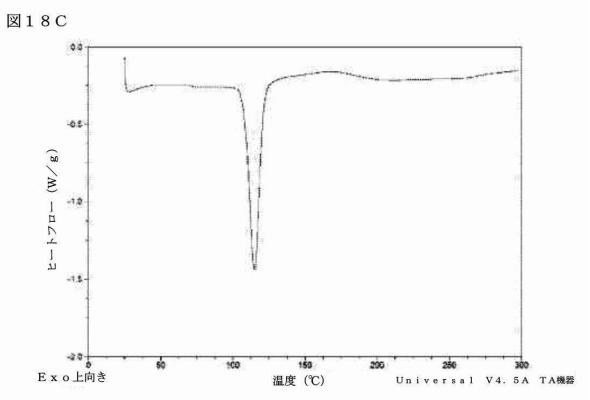


図１８Ｂ

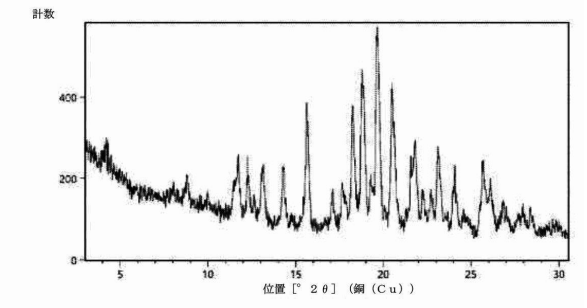
【図１８Ｃ】

図１８Ｃ



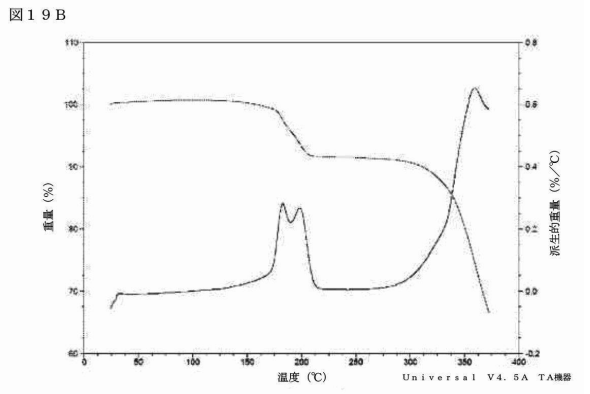
【図１９Ａ】

図１９Ａ



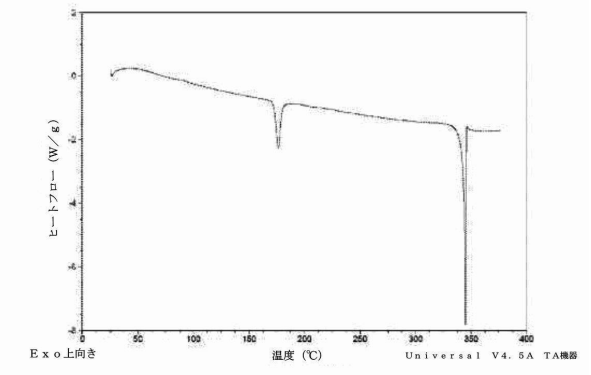
【図１９Ｂ】

図１９Ｂ



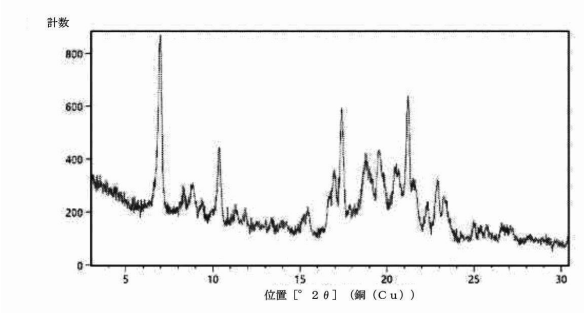
【図１９Ｃ】

図１９Ｃ



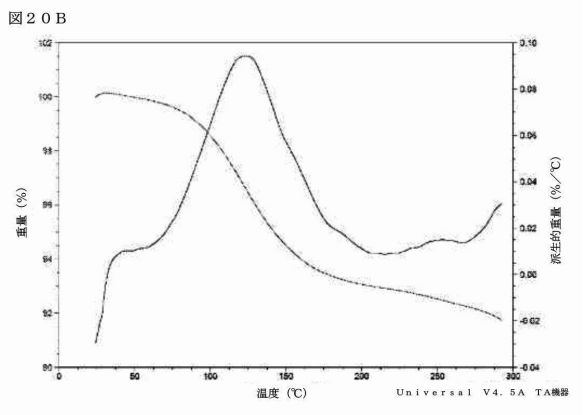
【図２０Ａ】

図２０Ａ



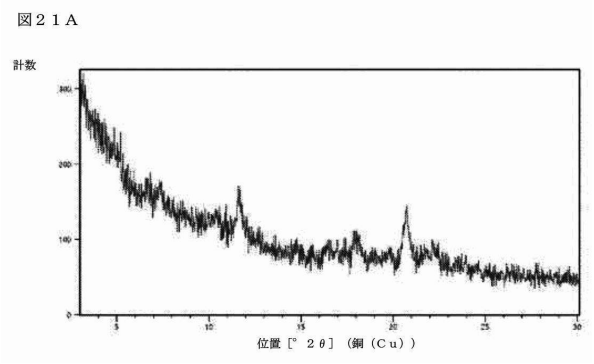
【図２０Ｂ】

図２０Ｂ



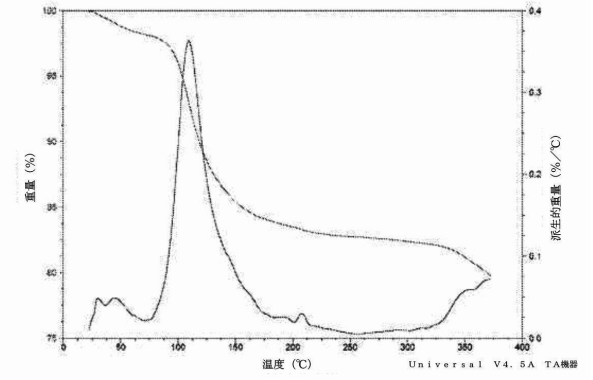
【図２１Ａ】

図２１Ａ



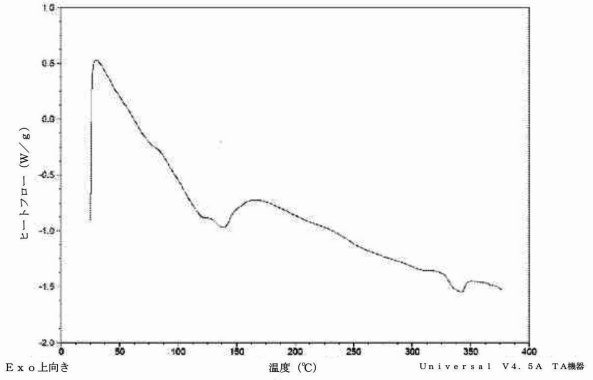
【図２１Ｂ】

図２１Ｂ



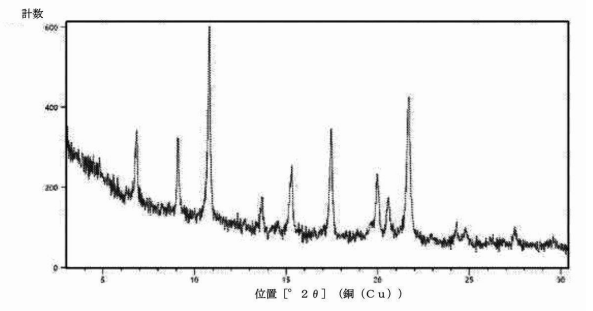
【図２１Ｃ】

図２１Ｃ



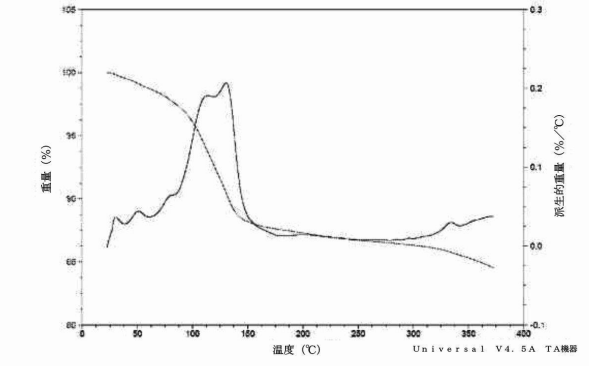
【図２２Ａ】

図２２Ａ



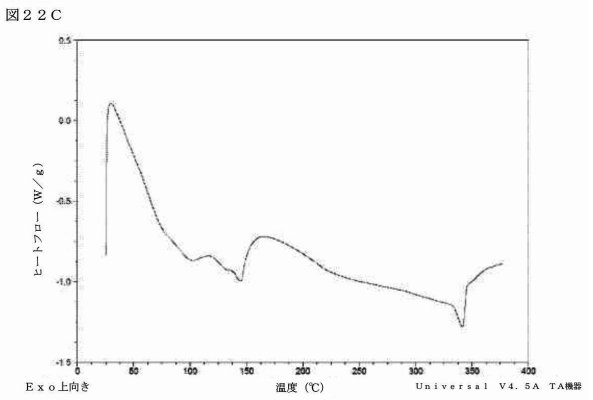
【図２２Ｂ】

図２２Ｂ



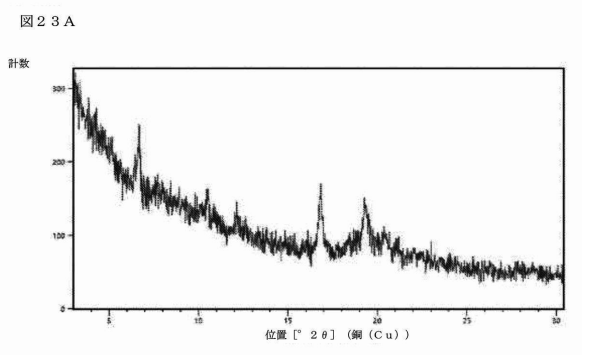
【図２２Ｃ】

図２２Ｃ

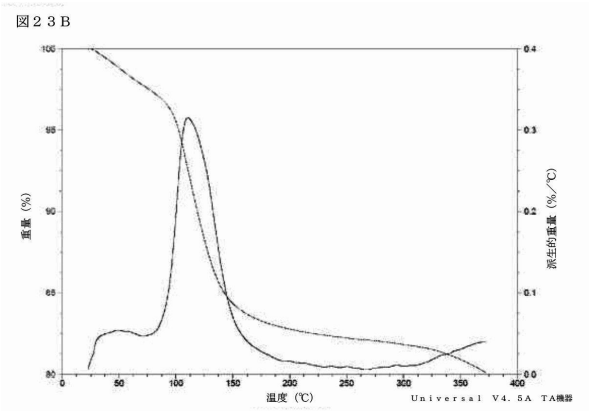


【図２３Ａ】

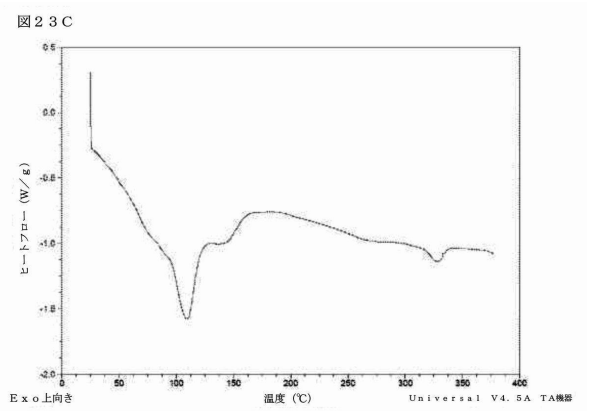
図２３Ａ



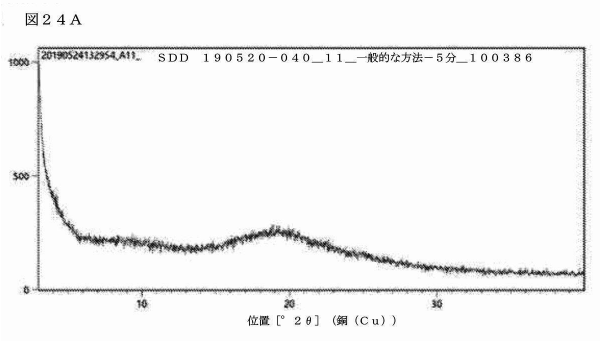
【図２３Ｂ】



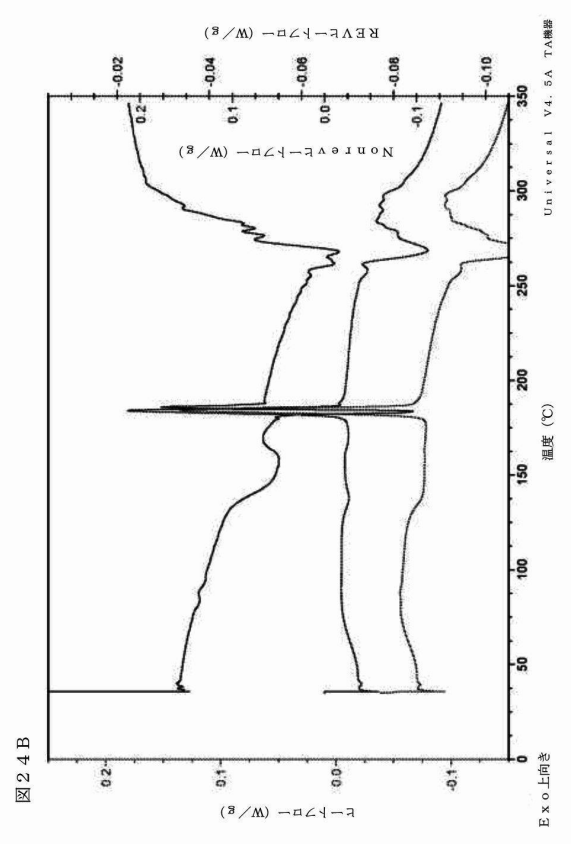
【図２３Ｃ】



【図２４Ａ】

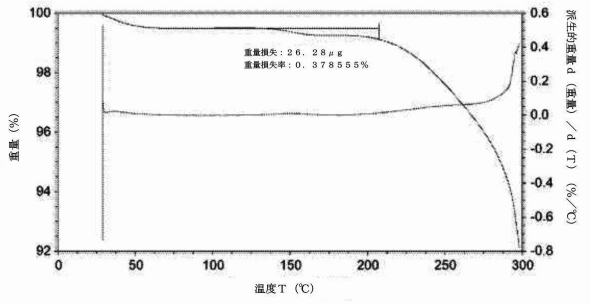


【図２４Ｂ】



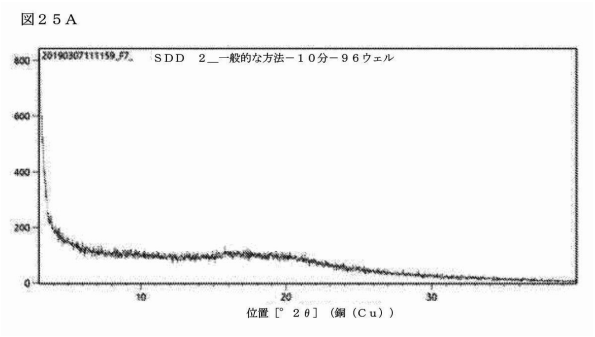
【図２４Ｃ】

図２４Ｃ



【図２５Ａ】

図２５Ａ



【図２５Ｂ】

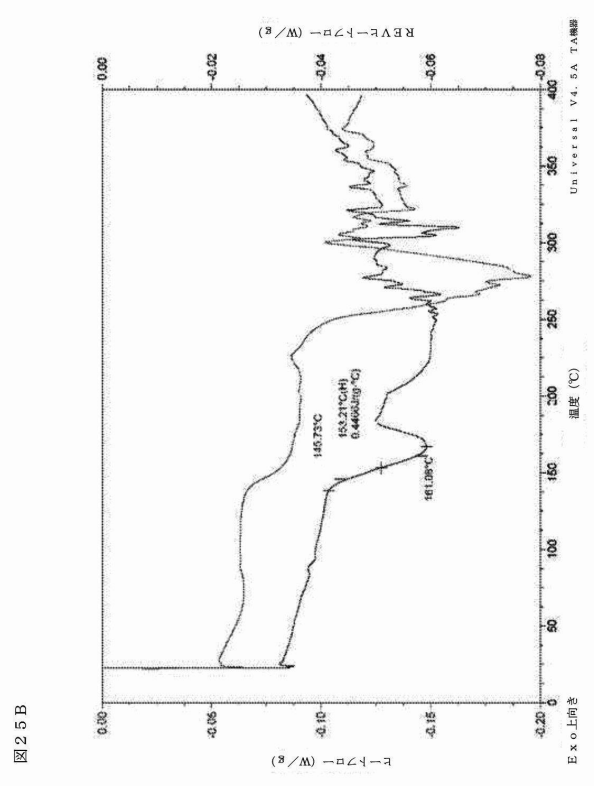
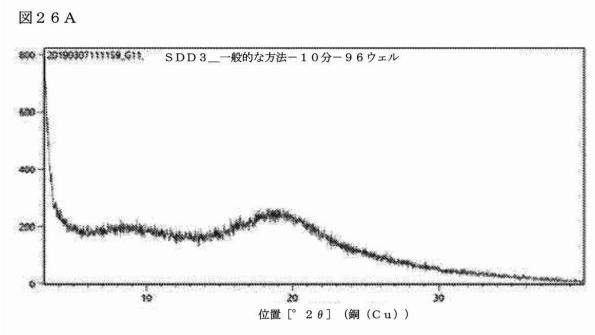


図２５Ｂ

【図２６Ａ】

図２６Ａ



【図２６Ｂ】

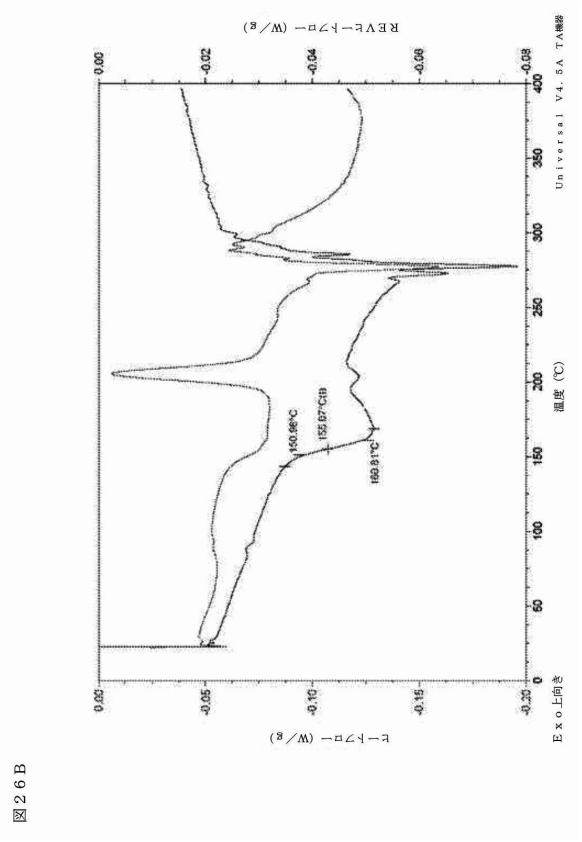


図２６Ｂ

【図２７Ａ】

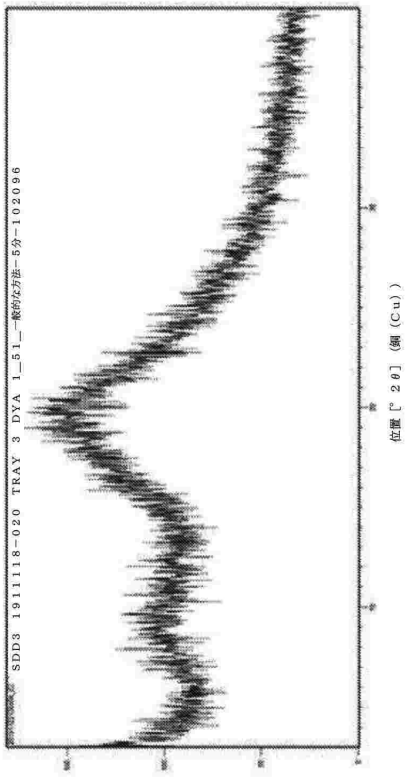


図２７Ａ

【図２７Ｂ】

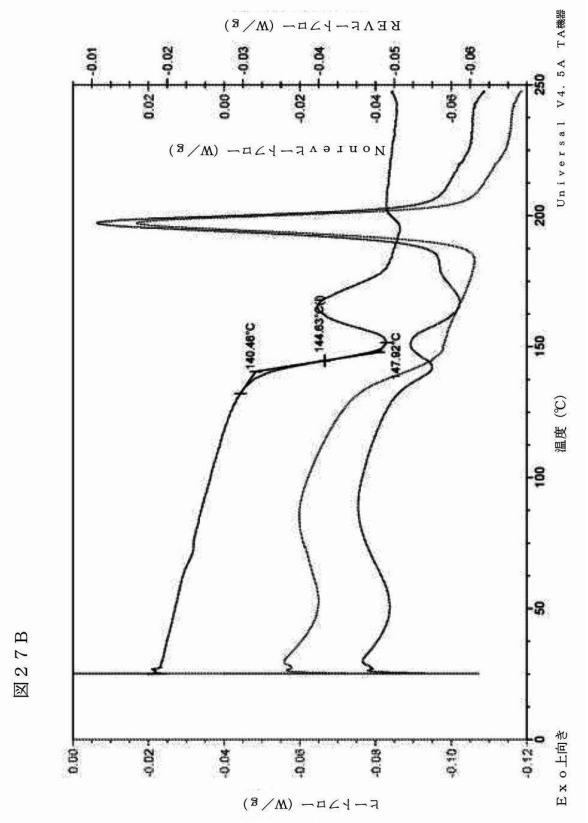
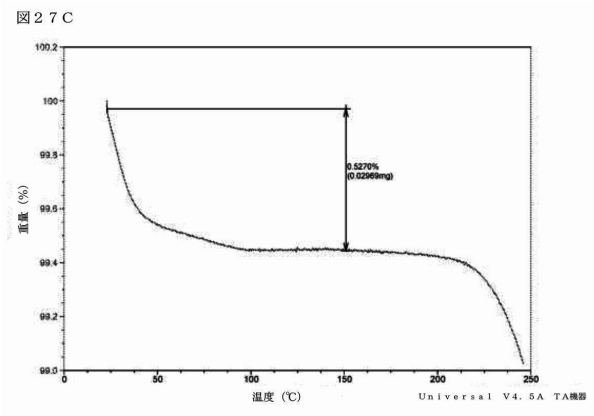


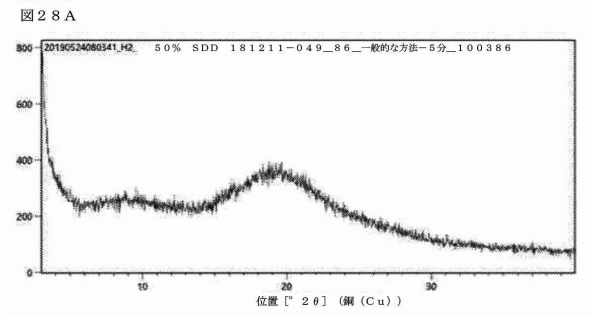
図２７Ｂ

【図２７Ｃ】

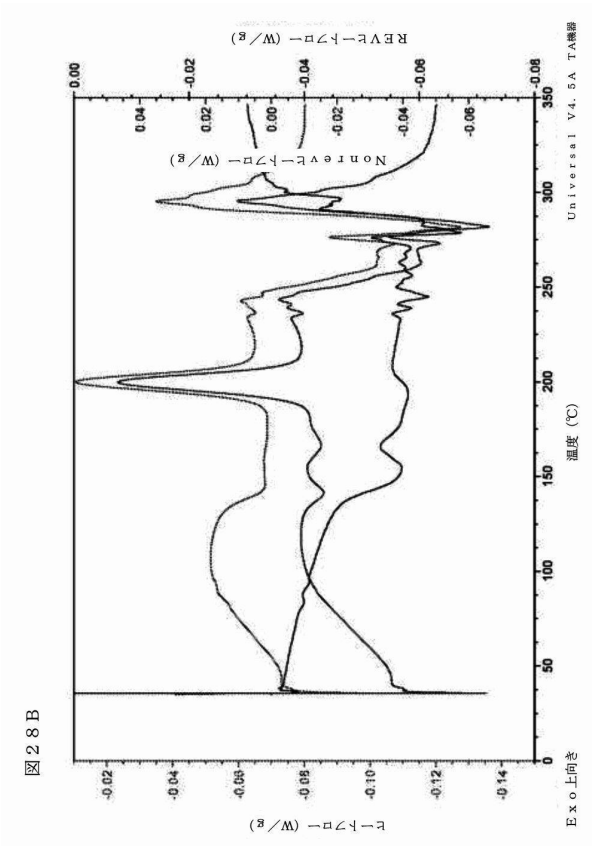
図２７Ｃ



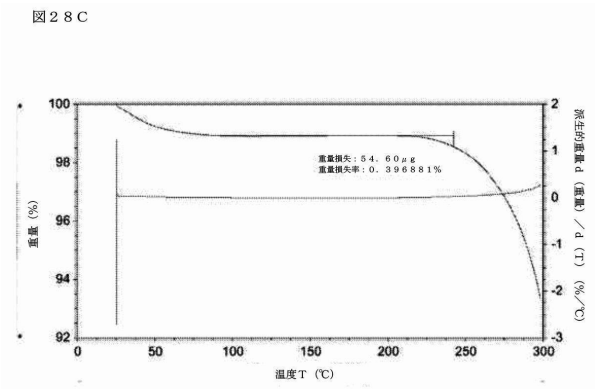
【図２８Ａ】



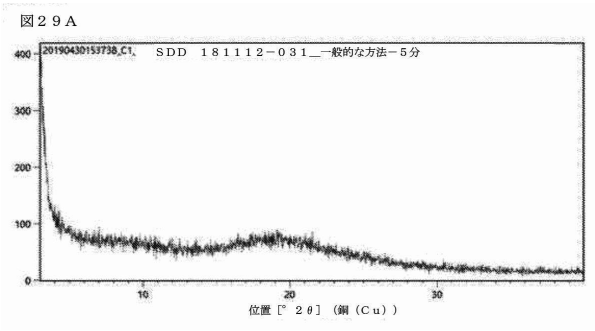
【図２８Ｂ】



【図２８Ｃ】



【図２９Ａ】



【図２９Ｂ】

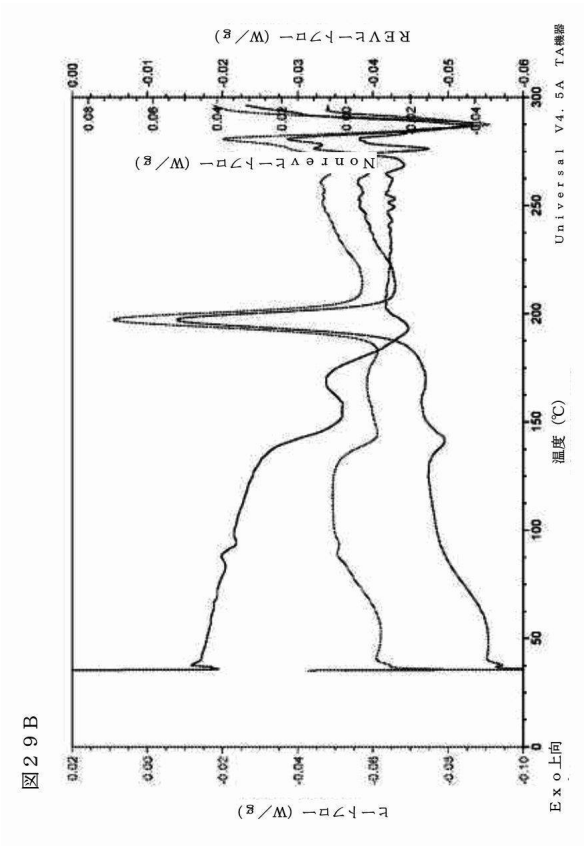


図２９Ｂ

【図３０Ａ】

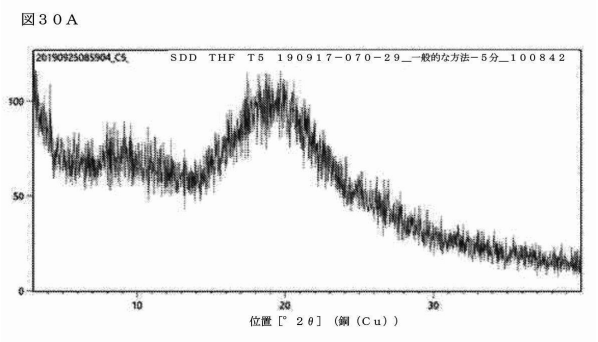


図３０Ａ

【図３０Ｂ】

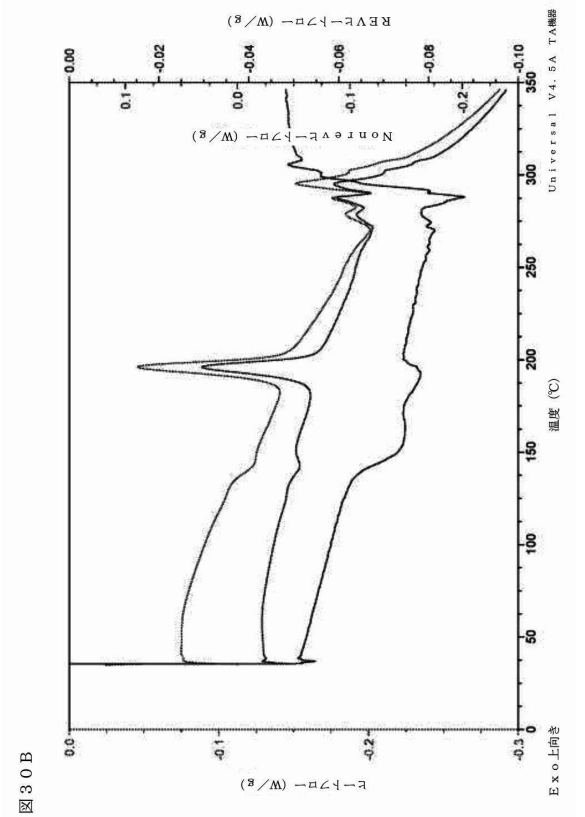


図３０Ｂ

【図３０Ｃ】

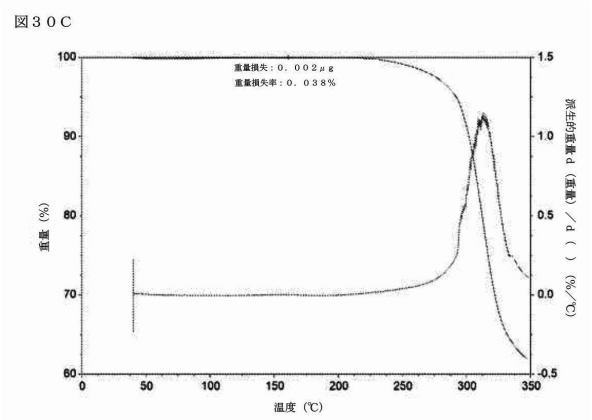


図３０Ｃ

【図３０Ｄ】

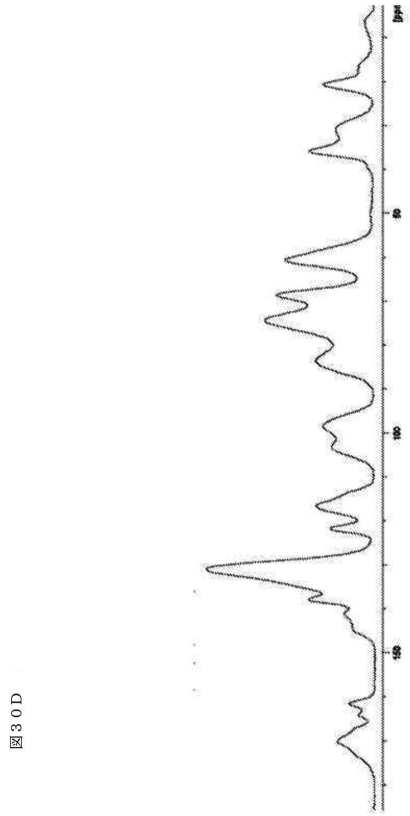


図３０Ｄ

【図３０Ｅ】

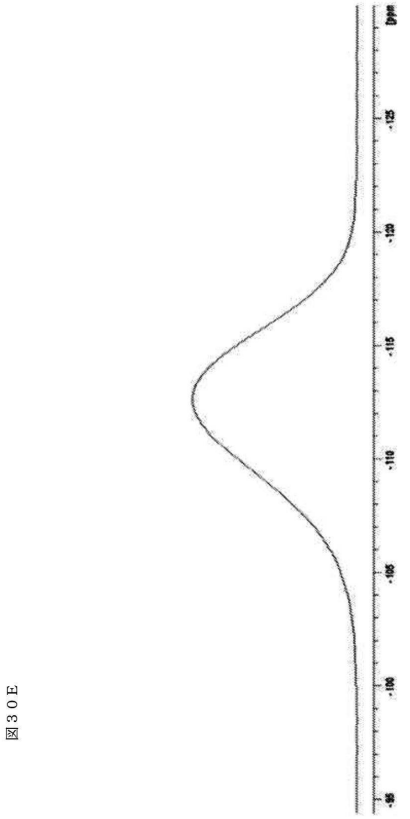
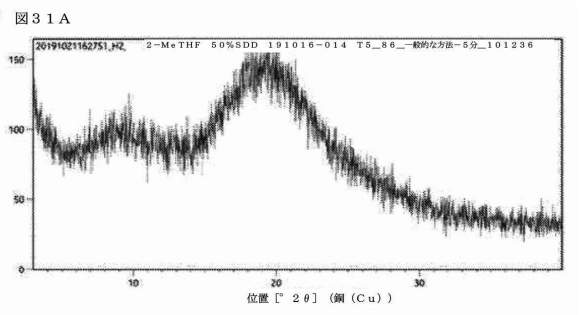
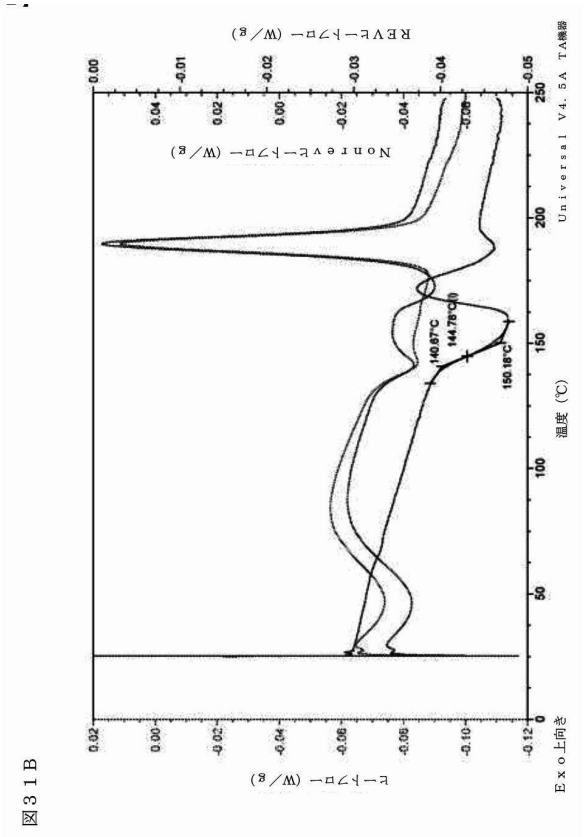


図３０Ｅ

【図３１Ａ】



【図３１Ｂ】



【図３１Ｃ】

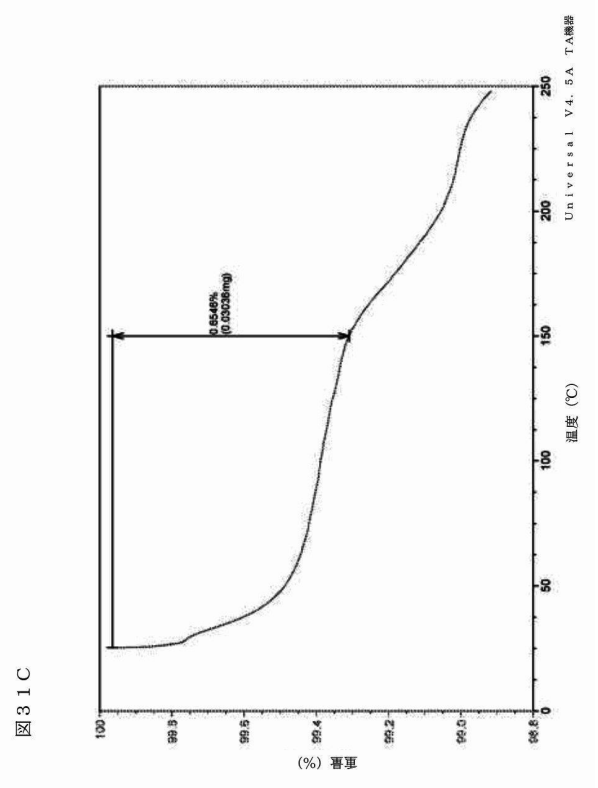


図３１Ｃ

【図３２Ａ】

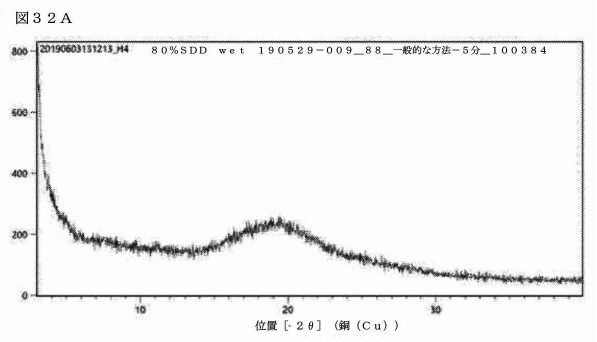


図３２Ａ

【図３２Ｂ】

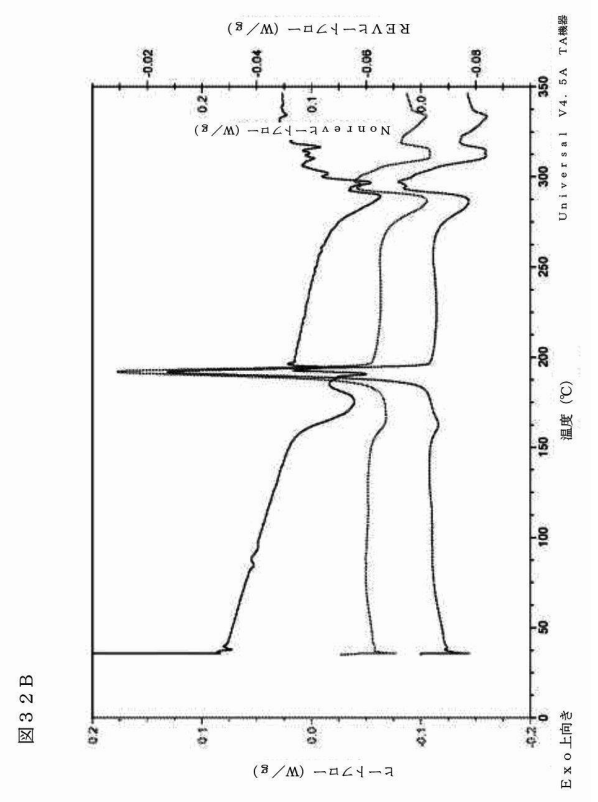


図３２Ｂ

【図３２Ｃ】

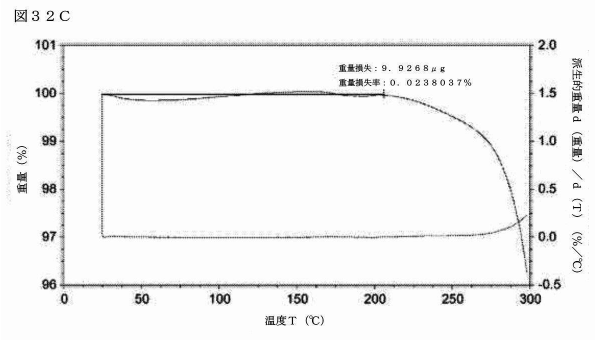
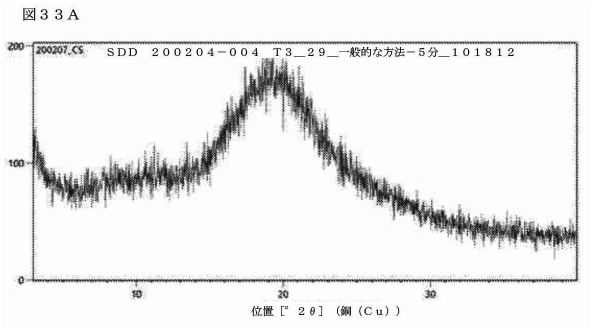


図３２Ｃ

【図３３Ａ】

図３３Ａ



【図３３Ｂ】

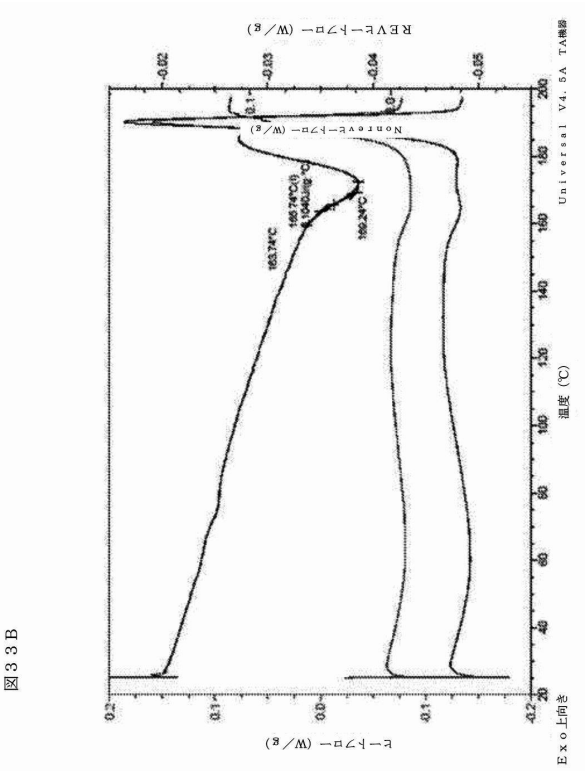
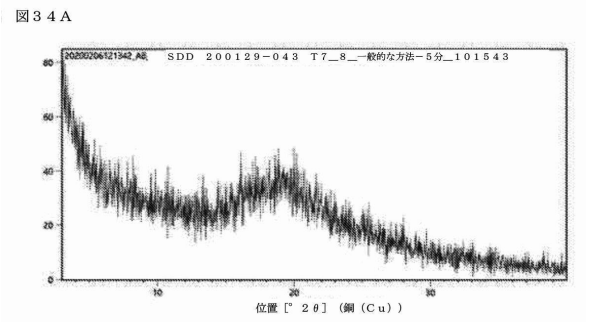


図３３Ｂ

【図３４Ａ】

図３４Ａ



【図３４Ｂ】

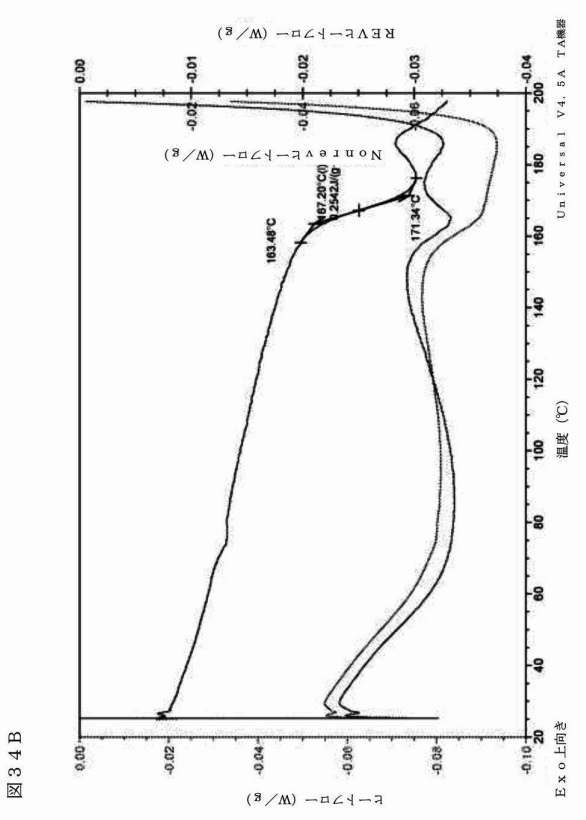


図３４Ｂ

【図３４Ｃ】

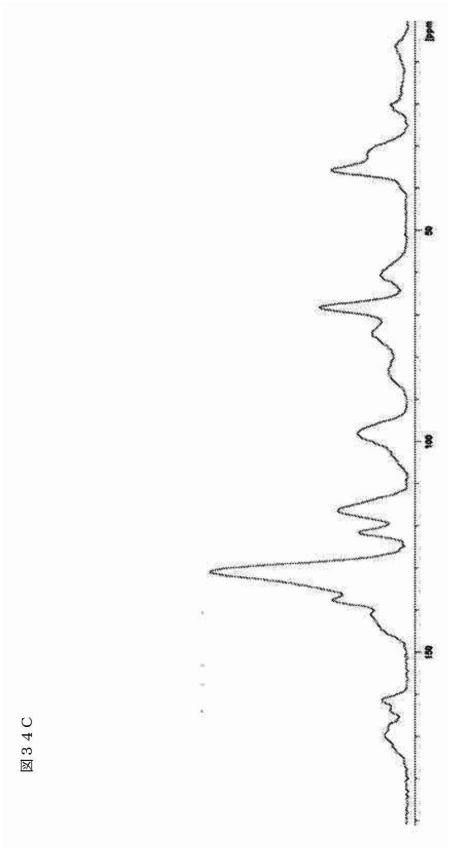


図３４Ｃ

【図３４Ｄ】

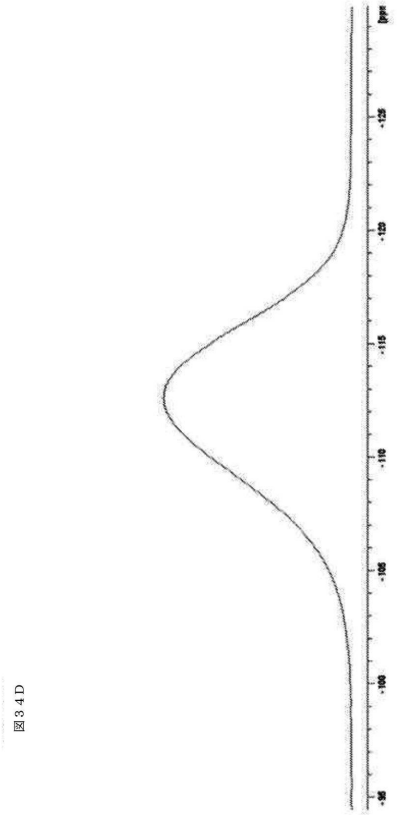
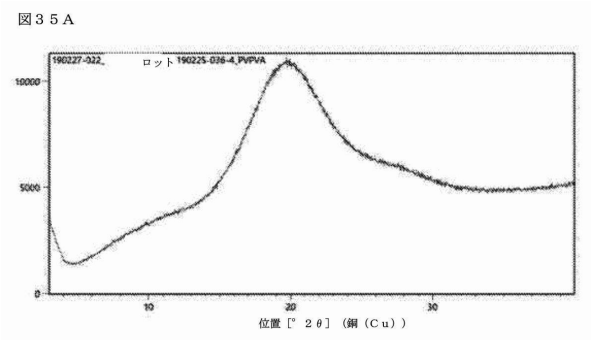


図３４Ｄ

【図３５Ａ】

図３５Ａ



【図３５Ｂ】

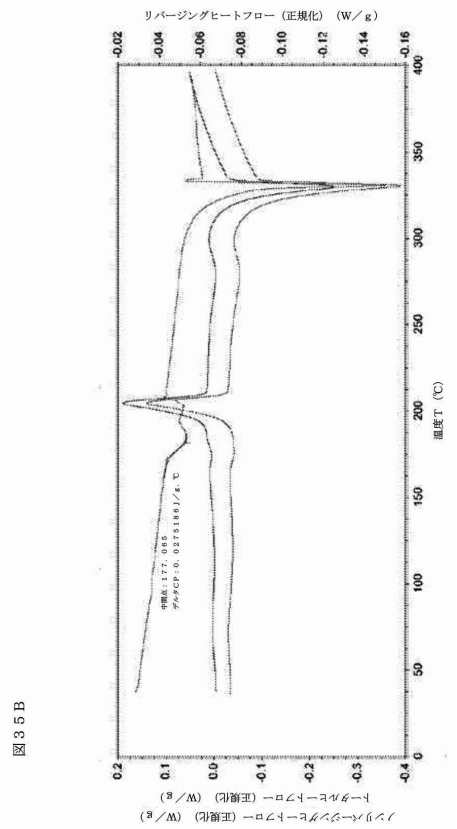
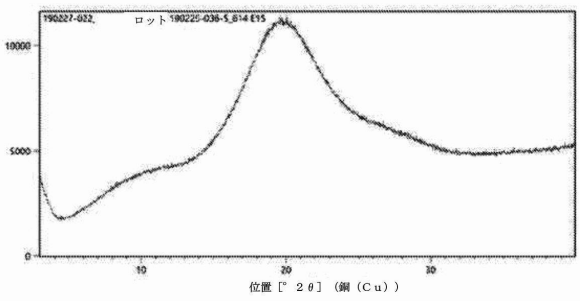


図３５Ｂ

【図３６Ａ】

図３６Ａ



【図３６Ｂ】

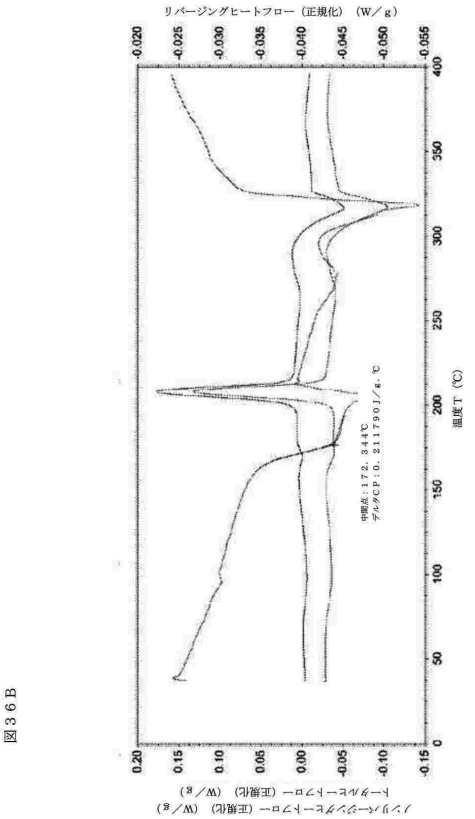
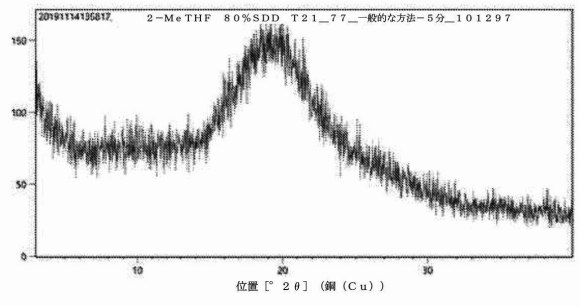


図３６Ｂ

【図３７Ａ】

図３７Ａ



【図３７Ｂ】

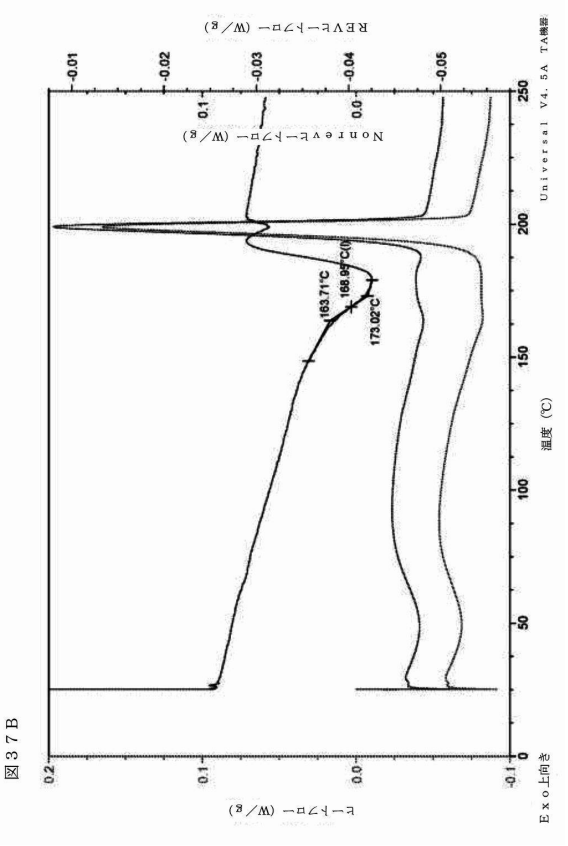


図３７Ｂ

【図３７Ｃ】

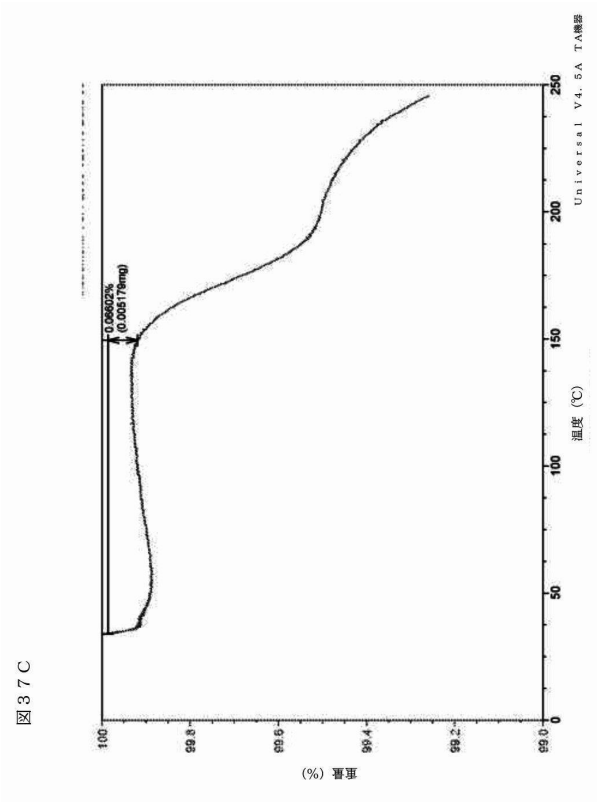


図３７Ｃ

【図３８Ａ】

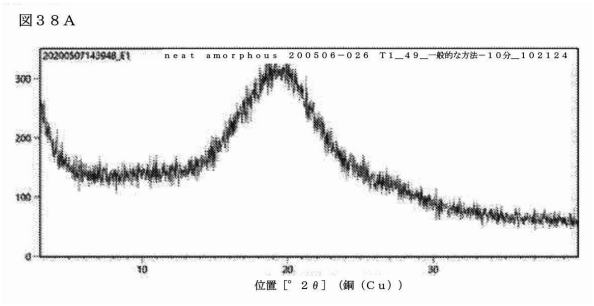


図３８Ａ

【図３８Ｂ】

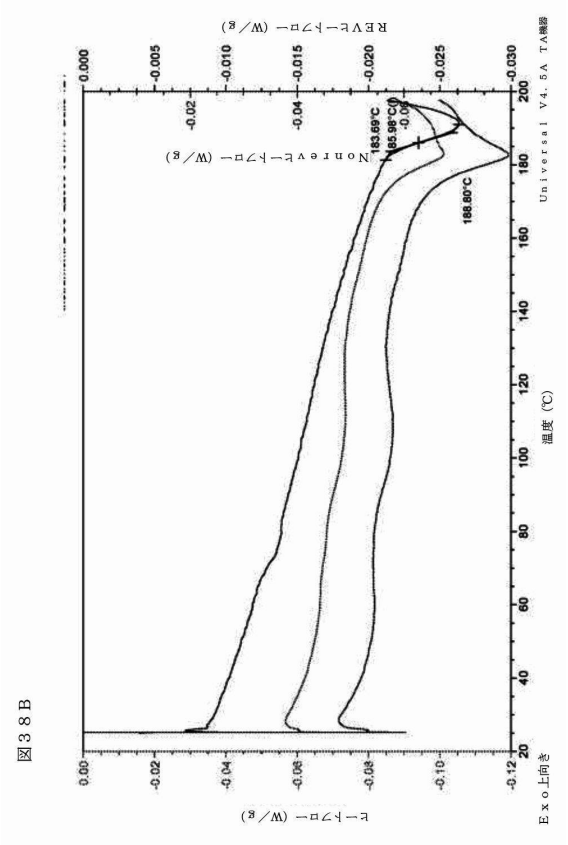


図３８Ｂ

【図３８Ｃ】

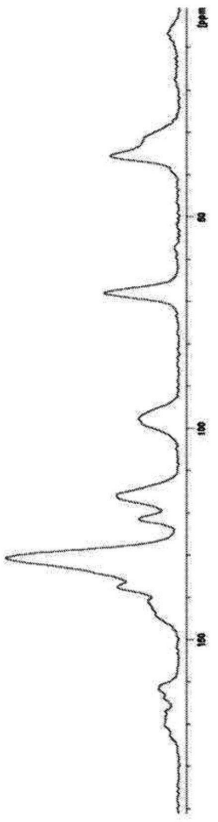


図３８Ｃ

【図３８Ｄ】

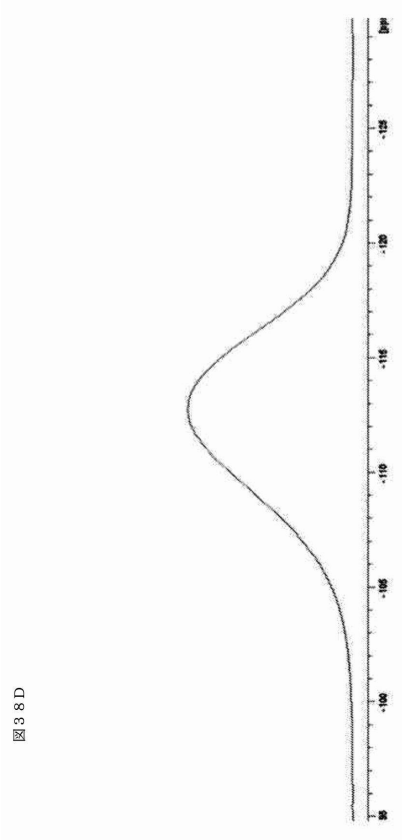


図３８Ｄ

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			
Ａ６１Ｋ	*31/4192(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4192		
Ａ６１Ｋ	*31/4196(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4196		
Ａ６１Ｋ	*31/422(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/422		
Ａ６１Ｋ	*31/428(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/428		
Ａ６１Ｋ	*31/433(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/433		
Ａ６１Ｋ	*31/437(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/437		
Ａ６１Ｋ	*31/4439(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4439		
Ａ６１Ｋ	*31/454(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/454		
Ａ６１Ｋ	*31/496(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/496		
Ａ６１Ｋ	*31/497(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/497		
Ａ６１Ｋ	*31/4985(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4985		
Ａ６１Ｋ	*31/506(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506		
Ａ６１Ｋ	*31/5377(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377		
Ａ６１Ｋ	*31/662(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/662		
Ａ６１Ｋ	*31/7024(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7024		
Ａ６１Ｋ	*31/7056(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7056		
Ａ６１Ｐ	*1/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16		
Ａ６１Ｐ	*11/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ｃ０７Ｈ	*19/23 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	471/14		ＣＳＰ
Ｃ０７Ｄ	*519/00 (2006.01)*	Ｃ０７Ｈ	19/23		
		Ｃ０７Ｄ	519/00	３０１	

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

ユー ５０
(72)発明者 ブライ， キャバン マッキーオン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者 バウチャー， ダイアン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者 ボイド， マイケル ジョン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者 ブロドニー， マイケル アーロン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者 クラーク， マイケル フィリップ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者 ダマグネス， ヴェロニク
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者 ファニング， レブ タイラー デュイー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者 フィモナリ， ロバート フランシス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者 フレミング， ガブリエル シモーヌ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者 ガニオン， ケビン ジェイムズ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者 ガルシア バランテス， ペドロ マニュエル
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者 ジャコメッティ， ロバート ダニエル
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者 ジルー， サイモン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０

(72)発明者　グレイ， ロナルド リー ジュニア
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　グイド， サマンサ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　ホール， エイミー ベス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　フード， サラ キャロル
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　ハーレー， デニス ジェイムズ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　ジョンソン， マック アーサー ジュニア
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　ジョーンズ， ピーター
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　ケサバン， サラティー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　ライ， メイ－シウ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　リウ， シイン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　ルッカー， アダム
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　マクスウェル， ブラッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　マクスウェル， ジョン パトリック
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　メデク， アレス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　ヌハント， フィリップ マルセル
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　オーベルホーフ， カーク アラン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　ロデイ， セトゥ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　ローパー， ステファニー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　ロンキン， スティーブン エム．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　サワント， ルパ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　シー， イー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　シュレスタ， ムナ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　スポサト， マリサ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　スタヴロプロス， キャシー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　スウェット， レベッカ ジェーン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０

(72)発明者　タン， チン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　タプレイ， ティモシー ルイス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　トムソン， スティーブン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　シュー， ジンワン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　ザキー， マリアム
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者　コットレル， ケヴィン マイケル
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０

審査官　藤代 亮
(56)参考文献　特表２０２２－５１２５８８（ＪＰ，Ａ）
特開平０４－２５３９７６（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２０１６／００８３３６３（ＵＳ，Ａ１）
Synthesis，1979年，(9)，Pages 727-729
(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ ４７１／１４
Ａ６１Ｋ ３１／４１６
Ａ６１Ｋ ３１／４１７８
Ａ６１Ｋ ３１／４１８４
Ａ６１Ｋ ３１／４１９２
Ａ６１Ｋ ３１／４１９６
Ａ６１Ｋ ３１／４２２
Ａ６１Ｋ ３１／４２８
Ａ６１Ｋ ３１／４３３
Ａ６１Ｋ ３１／４３７
Ａ６１Ｋ ３１／４４３９
Ａ６１Ｋ ３１／４５４
Ａ６１Ｋ ３１／４９６
Ａ６１Ｋ ３１／４９７
Ａ６１Ｋ ３１／４９８５
Ａ６１Ｋ ３１／５０６
Ａ６１Ｋ ３１／５３７７
Ａ６１Ｋ ３１／６６２
Ａ６１Ｋ ３１／７０２４
Ａ６１Ｋ ３１／７０５６
Ａ６１Ｐ １／１６
Ａ６１Ｐ １１／００
Ａ６１Ｐ ４３／００
Ｃ０７Ｈ １９／２３
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）